

Nyhetsbulletin

nr. 1/ 2015 årgang 20

**Referansegruppen for
Nasjonal kompetansetjeneste
for bevegelsesforstyrrelser**

www.sus.no/nkb



Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB)

Stavanger Universitetssjukehus

Postboks 8100

4068 Stavanger

ISSN 1892-9699 (trykt utg.) ISSN 1891-8786 (online)



Miljømerket trykksak 2041 0749 – Erik Tanche Nilssen AS

Leder

Årsaken til Parkinsons sykdom er fortsatt ukjent selv om deler av puslespillet om patogenesen bak sykdommen gradvis er blitt avklart. En ny mulighet som har blitt diskutert i de siste årene, er at sykdommen skyldes et eksternt agens som kommer til hjernen via magesekken og retrograd transport i n. vagus. Ole-Bjørn Tysnes diskuterer en del av de dataene som kan støtte en slik hypotese. Antonie Beiske har derimot sett på data relatert til kjønnsforskjeller ved Parkinsons sykdom og drøfter om disse kan bidra til å forstå hvorfor sykdommen oppstår.

I forrige nummer av Nyhetsbulletinen publiserte vi en ny revisjon av Terapi anbefalingen. Avansert behandling synes å bli stadig viktigere og gode supplement til tablett behandling ved Parkinsons sykdom. I dette nummer av Nyhetsbulletinen beskriver først Espen Dietrichs NorStim studien fra OUS. Hensikten med studien er å forbedre eller effektivisere en optimal elektroinnføring ved DBS i STN. Videre er det åpenbart at bedre kunnskap om hva som skjer under DBS i STN kan få konsekvenser for optimalisering av behandlingen for den enkelte operasjonskandidat. Tora Bonnevie og Jan Aasly gir en oversikt over hva vi vet og ikke vet på dette området og etablerer en studie i Trondheim som basert på nyeste kunnskap på området, ønsker å undersøke om nye tilnærminger kan bedre både motoriske og ikke-motoriske problemer ved hjelp av STN-DBS.

ParkVest-studien har medført en rekke publikasjoner og det pågår nærmere 10 PhD-arbeider basert på data fra studien. Anders Bjørnstad er Helse Vest stipendiat og jobber med å kartlegge og bedre forstå progresjon av Parkinsons sykdom de første 7 årene etter at diagnosen er stillet. Et av arbeidene hans kartlegger utviklingen av hjelpebehovet blant pasientene og i sitt innlegg i Nyhetsbulletinen gir han en oversikt over sine funn.

I desember 2014 ble det publisert Europeiske fysioterapiretningslinjer ved Parkinsons sykdom. Retningslinjene omfatter standardisering av både kartlegging og behandling. Fysioterapeut Annette Vistven omtaler i denne utgaven de europeiske retningslinjene og gir råd om hvordan man kan oppnå et bedre fysioterapitilbud til pasienter med Parkinsons sykdom.

God lesing!

Jan Petter Larsen

Nasjonalt kompetansetjeneste for
bevegelsesforstyrrelser,
Stavanger Universitetssjukehus
Redaktør

Nyhetsbulletin

nr. 1 / 2015

Innhold

Leder 1

Starter Parkinsons sykdom
i tarmen? 3

Kjønnsforskjeller og
nevroproteksjon ved
Parkinsons sykdom 5

NorStim - studien 8

Hvordan påvirker DBS
basalgangliene ved
Parkinson sykdom 9

Selvhjulpenhet ved
Parkinsons sykdom14

Europeiske fysioterapiretnings-
linjer for personer med
Parkinsons sykdom16

Starter Parkinsons sykdom i tarmen?

Ole-Bjørn Tysnes
Avdelingssjef, professor
Neurologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus

Braak (1) studerte utbredelsen av alfa-synuclein i hjernen til parkinsonpasienter. Han lanserte hypotesen om en gradvis spredning av parkinsonspesifikk patologi fra bulbus olfactorius og den motoriske delen av vagus kjernen via substantia nigra til cortex cerebri i seneste stadium. Senere kliniske studier av parkinsonpasienter viser at redusert luktesans og gastrointestinale symptomer er tilstede ved nydiagnostisert Parkinsons sykdom (PS) (2), og denne type symptomer er i dag del av såkalte premotoriske symptomer og regnes som risikofaktorer for fremtidig utvikling av PS (2). Studier av tidligere transplanterte PS-pasienter (embryonale celler transplantert til striatum) har vist at parkinsonspesifikk patologi kan bre seg til transplanterte celler, noe som førte til at det ble lansert en prionteori: alfa-synuclein kan spre seg fra celle til celle ved at normalt alfa-synuclein presses inn i en proteaseresistent form og derved akkumulerer (3). Videre er det demonstrert avleiring av alfa-synuclein i tarmens nervesystem ved PS (4). Spørsmålet er da om PS starter i tarmen og at patogenet brer seg til hjernen via nervus vagus.

Eksperimentelt er det påvist at stoffer som er injisert i hjernen fører til parkinsonisme (rotenon) i forsøksdyr (5), også fører til parkinsonisme når det gis i lave doser i foret til forsøksdyrene. I forsøksdyrene er det avdekket parkinsonspesifikk patologi i hjernen. Nylig ble det publisert et arbeid av Holmqvist og medarbeidere (6) hvor de benyttet alfa-synuclein rensset fra parkinsonshjerner og rekombinant alfa-synuclein med forskjellige typer sekundær struktur. Disse forskjellige alfa-synuclein preparatene ble injisert i tynntarmsveggen i forsøksdyr og det ble demonstrert at alfa-synuclein kunne bre seg til vaguskjernen via axonal transport. Disse data ble betraktet som bevis på at parkinsonspesifikk patologi kan bre seg til hjernen via nervus vagus.

Samlet sett foreligger det således både epidemiologiske data og eksperimentelle data som kan tyde på at parkinsonspesifikk patologi kan oppstå i tarmkanalens nervesystem og bre seg derfra til vaguskjernen. Denne teorien kan forklare tidlige gastrointestinale symptomer ved PS og reiser spørsmålet om sykdommen kan skyldes et ukjent exogent patogen som fører til parkinsonspesifikke forandringer i tarmens nervesystem.

Referanser

1. Braak, H., et al., Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2003. 24(2): p. 197-211.
2. Palma, J.A. and H. Kaufmann, Autonomic disorders predicting Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014. 20 Suppl 1: p. S94-8.
3. Olanow, C.W. and P. Brundin, Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? *Mov Disord*, 2013. 28(1): p. 31-40.
4. Cersosimo, M.G. and E.E. Benarroch, Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord*, 2008. 23(8): p. 1065-75.
5. Pan-Montojo, F., et al., Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. *PLoS One*, 2010. 5(1): p. e8762.
6. Holmqvist, S., et al., Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol*, 2014. 128(6): p. 805-20.

På 4-12 minutter
kan det bygges en bro
til den andre siden¹



Britaject[®] penn

apomorfinhydroklorid

Injeksjonsvæske 10 mg/ml,
oppløsning i ferdigfylt penn



Ref: SPC Britaject.

NordicInfu Care AB NUF • Gaustadalléen 21 • 0349 OSLO • Tel: 800 30749 • www.infucare.se
NordicInfu Care is an activity of Air Liquide Healthcare



Britaject

Britannia Pharmaceuticals Ltd.
Antiparkinsonmiddel.
ATC-nr: N04B C07

Står ikke på WADAs dopingliste

Indikasjoner | Dosering | Kontraindikasjoner | Forsiktighetsregler | Interaksjoner | Graviditet, amming og fertilitet | Bivirkninger | Overdosering / Forgifting | Egenskaper | Pakninger, priser og refusjon

INJEKSJONSVÆSKE oppløsning i ferdigfylt penn 10 mg/ml: 1 ml inneholder Apomorfinhydroklorid 10 mg, natriumbisulfitt (E 222), saltsyre (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Injeksjonsvæske 10 mg/ml: Behandling av motoriske fluktuasjoner («on-off»-fenomen) hos pasienter med Parkinsons sykdom som vedvarer til tross for individuelt titrert behandling med levodopa (med en perifer dekarboksylasehemmer) og/eller andre dopaminagonister.

Dosering: Utvelgelse av pasienter egnet til injeksjoner med Britaject: Pasienten skal kunne gjenkjenne hvordan «off»-symptomene debutterer. Vedkommende må være i stand til å injisere legemidlet selv eller ha tilgang til en ansvarlig omsorgsperson som kan injisere pasienten ved behov. Det er svært viktig at behandling med domperidon er etablert, vanligvis 20 mg 3 ganger daglig, og at denne behandlingen har vart i minst 2 dager før pasienten starter opp behandling. Oppstart av apomorfinbehandling bør foregå i kontrollerte omgivelser ved spesialisert sykehusavdeling. Pasienten bør overvåkes av lege med erfaring i behandling av Parkinsons sykdom (f.eks. nevrolog). Levodopabehandling av pasienten (med eller uten dopaminagonister), bør være optimalisert for igangsetting av behandling med Britaject.

Injeksjonsvæske 10 mg/ml: Bestemmelse av terskeldose: Hensiktsmessig dose for hver pasient etableres ved trinnsvis dosejustering. Følgende skjema foreslås: 1 mg apomorfin (0,1 ml) (tilsv. ca. 15-20 µg/kilo) injiseres s.c. under en hypokinetisk periode eller «off»-periode. Pasienten observeres deretter i 30 minutter for motorisk respons. Dersom responsen uteblir eller er utilstrekkelig, kan en ytterligere dose på 2 mg apomorfin (0,2 ml) injiseres s.c. Pasienten observeres deretter for adekvat respons i ytterligere 30 minutter. Dersom motorisk respons fremdeles uteblir eller er utilstrekkelig, kan dosen økes ved trinnsvis injeksjoner (som beskrevet over) med minst 40 minutters mellomrom, inntil tilfredsstillende respons er oppnådd. Etablering av behandling: Når hensiktsmessig dose er bestemt, kan det gis 1 enkelt s.c. injeksjon i nedre del av abdomen eller på utsiden av låret, ved første tegn på en «off»-episode. Varierende absorpsjon fra forskjellige injeksjonssteder hos en og samme person kan ikke utelukkes. Følgelig bør pasienten observeres i den påfølgende timen etter injeksjon, for å vurdere kvaliteten på behandlingsresponsen. Doseendringer gjøres i overensstemmelse med pasientens respons. Optimal dose er individuell, men når først etablert, fortsetter den å være relativt konstant. Forsiktighetsregler ved behandling: Daglig dose varierer vanligvis i området mellom 3-30 mg gitt som 1-10 injeksjoner, og noen ganger så mye som 12 adskilte injeksjoner hver dag. Anbefalt total daglig dose bør ikke overstige 100 mg, og de enkeltvis bolusinjeksjonene bør ikke overstige 10 mg. I kliniske studier har det vanligvis vært mulig å redusere levodopado-

sen. Effekten varierer betraktelig fra pasient til pasient, og en ev. dosereduksjon skal derfor håndteres med stor nøyaktighet av erfarne lege. Når behandlingen er etablert kan domperidonbehandling gradvis reduseres hos noen pasienter, men vellykket eliminasjon med fravær av oppkast eller hypotensjon sees bare hos noen få.

Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Kontraindisert. Nedsatt nyrefunksjon: Tilsvarer anbefalingene for voksne og eldre. Barn og ungdom <18 år: Kontraindisert. Eldre: Ekstra forsiktighet anbefales under igangsetting av behandling pga. risiko for postural hypotensjon.

Administrering: Injeksjonsvæske: Til s.c. bruk med regelmessige bolusinjeksjoner.

Kontraindikasjoner: Pasienter med respiratorisk depresjon, demens, psykotiske sykdommer eller nedsatt leverfunksjon. Skal ikke gis til pasienter som har en «on»-respons på levodopa og som er preget av alvorlig dyskinesi eller dystoni. I sjeldne tilfeller kan gi alvorlige allergiske reaksjoner og bronkospasme.

Forsiktighetsregler: Bør gis med forsiktighet ved renal, pulmonal eller kardiovaskulær sykdom og til personer plaget av kvalme og oppkast. Ekstra forsiktighet anbefales ved eksisterende hjertesykdom eller hos pasienter som tar vasoaktive legemidler (f.eks. antihypertensiver), særlig ved eksisterende postural hypotensjon. Apomorfin er forbundet med lokal s.c. påvirkning. Dette kan enkelte ganger reduseres ved å bytte injeksjonssted eller ved bruk av ultralyd på områder med knuter og indurasjon. Preparatet inneholder natriumbisulfitt, som i sjeldne tilfeller kan gi allergiske reaksjoner og bronkospasme.

Anemi og trombocytopeni er rapportert. Nevropsykiatriske problemer sees hos mange med Parkinsons sykdom. Nevropsykiatriske forstyrrelser kan forverres av apomorfin hos enkelte, og særlig forsiktighet skal utvises. Apomorfin er forbundet med søvnhighet, og andre dopaminagonister er forbundet med episoder av plutselig innsøvn, særlig ved Parkinsons sykdom. Pasienten skal informeres om dette, og oppfordres til å utvises forsiktighet ved bilkjøring/betjening av maskiner. Pasienter som har opplevd søvnhighet skal avstå fra bilkjøring/betjening av maskiner. Dosereduksjon eller seponering vurderes. Patologisk spilllegalskap, økt libido og hyperseksualitet er rapportert, og er vanligvis reversibelt ved dosereduksjon eller seponering.

Interaksjoner: Pasienter som utvelges til apomorfinbehandling, behandles sannsynligvis også med andre legemidler. I de innledende fasene av apomorfinbehandling bør pasienten overvåkes for uvanlige bivirkninger eller tegn på effektpotensering. Nevroleptiske legemidler kan ha antagonistisk effekt ved samtidig bruk. Det foreligger også en potensiell interaksjon mellom klozapin og apomorfin, klozapin kan imidlertid også brukes for å redusere symptomer på nevropsykiatriske komplikasjoner. Effekten av apomorfin på plasmakonsentrasjonen av andre legemidler er ikke studert, og forsiktighet bør derfor utvises ved kombinasjon med andre legemidler; særlig legemidler med smal terapeutisk bredde. Regelmessige hematologiske prøver bør tas ved samtidig bruk av levodopa. Apomorfin kan potensere antihypertensiv effekt av antihypertensiver og legemidler som påvirker hjertet, selv ved samtidig bruk av domperidon.

Vis interaksjoner for N04B C07 + Gå til interaksjonsanalyse

Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet: Ingen erfaring med bruk hos gravide. Reproduksjonsstudier på dyr indikerer ingen teratogene effekter, men toksiske doser gitt til drektige rotter kan føre til respirasjonsvikt hos nyfødte. Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Skal ikke brukes under graviditet med mindre strengt nødvendig. Amming: Ukjent om apomorfin utskilles i morsmelk. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandling med apomorfin skal avsluttes/avstås fra.

Bivirkninger: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Kvalme og oppkast, særlig ved behandlingsoppstart. Skyldes vanligvis innlatelse av domperidonbehandling. Hud: Reaksjoner på injeksjonsstedet, særlig ved kontinuerlig bruk, kan omfatte s.c. noder, indurasjon, erytem, ømhet og pannikulitt. Andre lokale reaksjoner som irritasjon, kløe, blåmerker og smerter. Luftveier: Gjesping. Nevrologiske: Forbigående sedasjon ved hver apomorfindose ved behandlingsoppstart. Går vanligvis over i løpet av de første ukene. Svimmelhet/ørhet. Psykiske: Nevropsykiatriske forstyrrelser (inkl. mild forbigående forvirring og visuelle hallusinasjoner). Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymf:

Anemi og trombocytopeni. Hjerne/kar: Postural hypotensjon, vanligvis forbigående. Hud: Lokalt og mer generelt utslett. Nekrose og ulcerasjoner på injeksjonsstedet. Luftveier: Pustevansker. Nevrologiske: Dyskinesier kan indueres under «on»-perioder, alvorlig i noen tilfeller. Undersøkelser: Positiv Coombs prøve. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Blod/lymf: Eosinofili. Immunsystemet:

Allergiske reaksjoner (inkl. anafylaksi og bronkospasme) kan forekomme pga. innholdet av natriumbisulfitt. Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent: Hud: Perifer ødem. Psykiske: Tegn på patologisk spilllegalskap, økt libido og hyperseksualitet.

Rapportering av bivirkninger

Overdosering/Forgifting: Lite klinisk erfaring med apomorfinoverdosering ved s.c. injeksjon og infusjon. Behandling: Symptomer på overdosering kan behandles empirisk. Utstrakt oppkast kan behandles med domperidon. Respirasjonsdepresjon kan behandles med naloxon. Hensiktsmessige tiltak som f.eks. heving av foten på sengen ved hypotensjon. Bradykardi kan behandles med atropin.

Egenskaper: Klassifisering: Dopaminagonist. Virkningsmekanisme: Stimulerer D1- og D2-dopaminreseptorer. Hos friske forsøksdyr undertrykkes avfyringshastigheten i nigrostriatale celler og ved lave doser reduseres lokomotorisk aktivitet (trolig pga. presynaptisk hemming av endogen dopaminfrisettning). Det antas at motorisk svekkelse ved Parkinsons sykdom medieres via postsynaptiske reseptorsteder. Denne bifasiske effekten sees også hos mennesker. Absorpsjon: Hurtig og fullstendig. Effekt etter 4-12 minutter. Halveringstid: Distribusjons-halveringstid ca. 5 minutter; elimineringshalveringstid ca. 33 minutter. Utskillelse: Via urin.

Pakninger og priser: Injeksjonsvæske: 10 mg/ml: 5 x 3 ml (ferdigfylt penn) kr 1572,10
Sist endret: 13.06.2013

Kjønnsforskjeller og nevroproteksjon ved Parkinsons sykdom?

Antonie Giæver Beiske
Daglig leder, nevrolog, PhD
MS-senteret i Hakadal

- 1) Er prevalensen av Parkinsons sykdom forskjellig hos menn og kvinner?
- 2) Er debutalderen den samme?
- 3) Påvirker endogen østrogen-status Parkinsons sykdom hos kvinner?

I utviklede land angis forekomsten av Parkinsons sykdom (PS) å være 0,3%, i aldersklassen > 65 år er andelen PS hele 3% (1). Alder er dermed en klar risiko for utvikling av PS. I populasjons- og incidensstudier av PS i vesten utgjør andelen menn om lag 60 % (2).

Både i ParkVest-studien (3) og i Akershus PS populasjonen (4) var forekomsten 59 % menn, og kvinner debuterte med sine symptomer omtrent to år senere enn menn. I ParkVest-studien var symptomene hos kvinnene verken lettere eller annerledes, men motstridende resultater er også publisert (5, 6). Det understrekes at det må spesifiseres når i sykdomsforløpet sammenligningen av symptomene gjøres.

I en australsk studie, eksempelvis, hvor 210 pasienter med (pm) PS fra tre spesialistsentre med i alt 240 pmPS ble inkludert, fant man at mennene var hardere rammet (6). De hadde blant annet mer kommunikative vansker og hadde signifikant høyere skår på motoriske symptomer målt vha UPDRS III med tilsvarende høyere daglig levodopaekvivalent dosering (LED). De anga også større behov for hjelp i ADL-aktiviteter. Fem år etter sykdomsdebut hadde mennene også større kognitive problemer, og den forskjellen vedvarte i det videre sykdomsforløp. I denne australske populasjonen utgjorde andelen menn 61 %. Men derimot var sykdomsdebuten hos mennene nesten tre år senere (61.8 år) enn hos

kvinnene (58.9 år). Dette er det motsatte av det forventede. Kommentaren til forfatteren på min direkte henvendelse, var at kanskje eldre menn med større motoriske vansker var overrepresentert ved de klinikkene pmPS ble inkludert fra. En kan dermed spørre seg hvor meningsfylt det er å vurdere kjønnsforskjeller i populasjoner som ikke er prevalens eller incidensbaserte. Resultatene kan i alle fall ikke generaliseres.

Det påpekes at forekomsten av PS i Asia ikke viser noen forskjell mellom kjønnene (2). Dokumentasjonen vedrørende kjønnsforskjeller ved PS i vestlige land er massiv, mens antall tilsvarende publikasjoner fra Østen er svært begrenset. Det i seg selv kan være en svakhet. Og finnes det andre bias for eksempel, kulturelle, som gjør at menn ikke diagnostiseres (vil være friske?) og derfor er underrepresenterte? Eller er den kjønnsforskjellen vi mener bevist i Vesten ikke tilstede i Østen?

Østrogenets nevroprotektive effekt diskuteres stadig som en forklaring på blant annet forskjellen av forekomst og tidspunkt for sykdomsdebut for PS hos kvinner og menn. Erfaringer fra dyreforsøk har vist at østrogen forebygger dopaminergt nevrontap induisert av nevrotoksiner i PS-dyremodeller, men å overføre denne erfaringen for å bedre PS symptomene med postmenopausalt østrogen tilskudd (Hormon Replacement Therapy, HRT)

hos kvinner viste kun positiv effekt i en av fire studier. Tilsvarende var effekten av HRT med tanke på forekomsten av PS hos kvinner, referert i ni forskjellige publikasjoner, positiv i en, negativ i en og ingen effekt i de syv øvrige (7). I et dyreforsøk ble anti-østrogen behandling med tamoxifen vist å ha nevroprotektiv effekt, men i en rapport om behandling av brystkreft med dette medikamentet ble det angitt en femdobling av forekomsten av PS hos de behandlede kort etter.

Den manglende kjønnsforskjellen vedrørende prevalens av PS i Østen har også vært brukt som et argument for at endogent østrogen ikke kan være nevroprotektiv fordi effekten burde være den samme uavhengig av etnisitet (3). Finnes det miljøfaktorer i Østen som vi ikke har i Vesten, som kan endre den mulige protektive effekten av østrogen på de dopaminproduserende nevronene?

Det har vært massive mediaoppslag vedrørende inntak av fermentert soya og tofu, også et soyaprodukt, i Østens befolkning. Disse næringsmidlene har et naturlig høyt østrogeninnhold. Kan slike forskjeller i kosthold endre den eventuelt nevroprotektive evnen til østrogen og påvirke sykdomsforløpet? Bli det dermed en feilslutning at endogent østrogen må ha samme effekt uavhengig av etnisitet når miljøfaktorene kan være så grunn-leggende forskjellige i de etniske gruppene som sammenlignes? Disse forskjellene er spennende, så sant de er reelle! Dette gir grobunn for nysgjerrighet og kan føre til ny kunnskap om sammenhenger vi ellers ikke hadde øynet?

Men dersom østrogen har en nevroprotektiv effekt og det er forklaringen på kjønnsforskjellene som påvises i Vesten hos pmPS, burde ikke de kvinnene som påvirkes mest av østrogen ha lavere prevalens

av sykdommen og burde det ikke samtidig føre til et gunstigere forløp hos de som likevel rammes? Denne problemstilling har opptatt mange og publikasjonene oppleves utallige for den interesserte leser. Resultatene er i aller høyeste grad sprikende. Gjennomgående er studiene små og de fokuserer helst på enkeltvise fertilitetsfaktorer som tidlig menarche, antall fødsler, oral prevensjon, menopause eller HRT.

I 2014 ble to større arbeider publisert med dette temaet (7, 8). Begge studiene benytter termen "reproductive factors" som også omtales som østrogenstatus gjennom livet. Den ene studien er fra NIH-AAPP (National Institute of Health) Diet and Health hvorfra det blant 119.166 postmenopausale kvinner som ble inkludert i 1995, 20 år senere var 410 som selv refererte å ha fått diagnosen PS. Kort resymert fant man i denne prospektive undersøkelsen ingen økt risiko for PS relatert til fertilitetsfaktorer som alder ved menarche, alder ved første fødsel, antall fødsler eller alder ved menopause. Bruk av oral prevensjon viste derimot redusert risiko (OR 0.59) for PS, dersom bruken hadde vart minst 10 år.

I den andre studien er 743 kvinner med PS diagnostisert fra 1996-2009, hentet fra det "Danish National Hospital Register." Denne studien inkluderer også en kontrollgruppe av kvinner med tilsvarende fødselsår randomisert fra det "Danish Civil Registration System". Informasjon ble innhentet via et computer-assistert omfattende telefonintervju som også inneholdt spørsmål vedrørende fertilitetsfaktorer og forhold relatert til livsstil. I denne imponerende studien, som trygt kan siteres på at den hittil er den største populasjonsbaserte PS-kontrollerte studie, er konklusjonen ikke som i den amerikanske med unntak av effekten av p-pille bruken.

I den danske studien kontrolleres det for tobakk, kaffe, alkohol, utdanning, alder og familiær forekomst av PS, og når det er gjort er resultatet at forekomsten av PS reduseres (OR) dersom menarche er ≤ 11 år (0.68), oral prevensjon ble brukt (0.87), mange fødsler ≥ 4 (0.79) og ved bilateral oophorektomi (0.65). Det ble ikke påvist noen relasjon til fertil lengde, alder ved menopause eller HRT. Hver enkelt faktor har ikke så stor betydning, men forfatterne foreslår å lage en samlet østrogen-index. Den beskriver østrogenstatusen som en sum av fem komponenter: tidlig menarche, høydose østrogen p-pille, fire eller flere fødsler, kirurgisk menopause og HRT iverksatt før starten av motoriske symptomer ved PS. Ved lav index øker OR for utvikling av PS, og siden 30-50 % av de dopaminproduserende nevroner er døde ved diagnosetidspunktet, er det nærliggende å anta at det er hendelser tidligere i livet som øker eller reduserer PS risikoen, i følge forfatterne. De avslutter med at dersom deres funn er holdbare, kunne det føre til at personer som får fjernet ovariene av benigne grunner, burde anbefales HRT. Denne danske studien inneholder også en tabellarisk oversikt over resultatene fra ni utvalgte studier vedrørende PS og "reproductive factors". Her bekreftes mitt inntrykk av hvor forskjellige studiene er og hvor vanskelig det er å sammenligne dem og ikke minst hvor sprikende resultatene oppleves å være. Siste ord om østrogen og nevroproteksjon er neppe sagt, men studien til Greene og medforfattere anbefales (8).

Referanser

1. Dexter DT, Jenner P. Parkinson's disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radic. Biol. Med* 2013; 62: 132-44
2. Taylor KS et al. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:905-6
3. Alves G et al. Incidence of Parkinson's disease in Norway: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 851-7
4. Beiske A et al. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain* 2009; 141: 173-7
5. Haaxma CA et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 819-24
6. Lubomski M et al. Sex differences in Parkinson's disease. *J Clin Neuroscience* 2014; 21: 1503-6
7. Liu R et al. Female Reproductive Factors, Menopausal Hormone Use, and Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2014; 29: 889-96
8. Greene N et al. Reproductive factors and Parkinson's disease risk in Danish women. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1168-77

NorStim-studien

Espen Dietrichs

Avdelingsoverlege, professor

Neurologisk avdeling, Oslo universitetssykehus

Nesten alle parkinsonpasienter som i en definert periode ble operert på Oslo universitetssykehus-Rikshospitalet med dyp hjernestimulering i Nucleus subthalamicus, sa seg villige til å være med på NorStim-studien. Dette er en randomisert, prospektiv studie som både sammenligner to forskjellige strategier for å bestemme hvor elektrodene skal plasseres, og som kartlegger så vel behandlingseffekten som bivirkninger og komplikasjoner. De siste pasientene har nå vært til ettårs kontroll, og randomiseringskoden skal snart åpnes.

Nucleus subthalamicus (STN) er som regel det foretrukne målområdet for dyp hjernestimulering ved Parkinsons sykdom. Den er en liten kjerne som ligger i mesencephalon, rett over Substantia nigra. STN er 5-6mm lang i rostrocaudal retning og 2.3mm bred. Selv innen denne lille kjernen er det en funksjonell inndeling, og det motoriske området ligger i øvre laterale del. Derfor er det svært viktig å ha presise metoder for å plassere elektrodene på rett sted under operasjonen.

Første skritt for å finne rett elektrodeplassering, er å ta preoperative MR-bilder av hjernen med god oppløsning. Den vanligste strategien, som vi også bruker i Oslo, er å montere den stereotaktiske rammen på hodet til pasienten om morgenen på operasjonsdagen og deretter ta CT som viser både hjernen og hodeskallen med rammen rundt som referansesystem. MR- og CT-bildene blir deretter fusjonert i en PC, slik at vi kan se detaljene i hjernevevet og kjernes plassering i forhold til rammen. Disse fusjonerte bildene brukes til å bestemme ønsket elektrodeplassering («target») på hver side og finne de riktige koordinatene.

Noen få sentre baserer seg bare på de stereotaktiske koordinatene, men de aller fleste bruker mikro-

elektroder for å kartlegge elektrodene plassering. Operasjonen starter da med at nevrokirurgen først legger inn en mikroelektrode. Nevroner i forskjellige deler av hjernen sender ut elektriske impulser med forskjellig frekvens og forskjellig mønster. Nevrofysiologisk registrering fra mikroelektroden kan da brukes både til å identifisere målområdet og sjekke om de forhåndsbestemte koordinatene er riktige, eller om plasseringen av den endelige (permanente) elektroden må justeres for å påvirke riktig del av STN. De fleste bruker 5 mikroelektroder som stikkes samtidig inn i hjernen, registrerer fra samtlige elektroder og velger å legge den permanente elektroden i sporet til den mikroelektroden som har de beste signalene. I de aller fleste tilfellene velger man den elektroden som ligger i midten. I Oslo har vi derfor i mange år bare brukt én mikroelektrode og heller gjort forsøk med en ny mikroelektrode i et annet spor hvis den første ikke registrerte tilfredsstillende signaler. Tanken bak dette er blant annet at å sette inn én mikroelektrode trolig er mer skånsomt for hjernevevet enn å dytte inn fem elektroder ved siden av hverandre. Våre resultater med denne metoden har vært helt på linje med de som har vært publisert fra andre internasjonale sentre for dyp hjernestimulering (1). Derfor har vi nå i flere år utført en prospektiv, dobbelt blind studie der 60 pasienter ble randomisert til å opereres enten med én eller fem mikroelektroder. Pasientene har vært fulgt videre både med tanke på så vel komplikasjonsfrekvens som effekt av behandlingen både på motoriske og ikke-motoriske områder.

Alle pasienter har nå vært fulgt i minst ett år etter operasjonen, og randomiseringskoden skal nå brytes. Resultatene vil kunne ha betydning for hvilken operasjonsstrategi som skal brukes ved dyp hjernestimulering i fremtiden.

Hvordan påvirker DBS basalgangliene ved Parkinsons sykdom?

Tora Bonnevie, postdoktor og lege, Institutt for Nevromedisin og Kavli Institute for Systems Neuroscience/Centre for Neural Computation, NTNU og

Jan O. Aasly, professor, Institutt for Nevromedisin, NTNU og nevrolog, Nevrologisk avdeling, St. Olavs Hospital, Trondheim

Dyp hjernestimulering (DBS, deep brain stimulation) er et behandlingsalternativ for Parkinsons sykdom (PD, Parkinson's disease), for selekterte avanserte tilfeller (7-8 %) der medikamenter ikke gir tilfredsstillende resultat. Siden behandlingsmetoden ble tatt i bruk for omtrent 20 år siden har den positive effekten av DBS-behandling på motor-symptomer og total livskvalitet blitt godt dokumentert (1-3). Den vanligste målstrukturen for behandlingen er den subthalamiske kjerne (STN, subthalamic nucleus), men flere andre mål benyttes ved ulike sykdomsbilder (4). Men hvordan virker egentlig DBS i STN? Hvordan påvirker DBS non-motor symptomer, og hvorfor det? Til tross for økende fokus på disse spørsmålene er det mye vi ikke vet om de fysiologiske virkningsmekanismene for DBS-behandling og om effekten av DBS på kognitive og affektive symptomer.

Hvordan virker egentlig DBS?

Opptakten til dagens DBS-behandling var kartlegging av nervebanene i basalgangliene. Nevrologen DeLong og kolleger beskrev den direkte, indirekte og hyperdirekte banen gjennom basalgangliene, og oppdaget at en STN-lesjon kan redusere parkinsonistiske symptomer (5). Nevrokirurgen Benabid hadde nettopp oppdaget at elektrisk stimulering kunne behandle tremor like bra som en lesjon, og etablerte en teknikk for kronisk intrakraniell elektrisk stimulering (6). Han testet videre ut STN som mål for sin nyetablerte teknikk, og behandlingen viste seg å fungere utmerket for PD (1). Selve rationale bak behandlingen var altså å skape en «funksjonell lesjon» i STN, gjennom å inhibere de overaktive STN-cellene og således føre til normalisert balanse mellom den direkte og indirekte banen. Dette ville igjen motvirke den motoriske inhiberingen som oppstår i PD.

Effekten av DBS har senere vist seg å være mer kompleks enn som så. Resultater fra eksperimentelle in vitro og in vivo studier samt kliniske pasientstudier med intraoperative nevrofysiologiske registreringer og bildediagnostikk peker i flere ulike retninger, som ikke passer overens med konseptet om funksjonell inhibering. Lokalt påvirker DBS nevronenes eksitabilitet, men det er ikke klart hvordan terapieffekten henger sammen med eksitasjon eller inhibisjon. Det ser heller ut til at både lokale cellulære effekter og vidstrakte nettverkseffekter spiller inn, av både umiddelbar og langsamt innsettende karakter. Selv om kliniske studier viser at DBS virker på motoriske symptomer, er det altså vanskelig å forklare hvorfor det virker.

Nettverkseffekter ved DBS

En sentral virkningsmekanisme ved DBS ser ut til å være aktivering av aksoner, gjennom både prodromal og antidromal aktivering, hvilket medfører at hjerneområder i et langt større nettverk enn det lokale målområdet vil påvirkes av DBS. Nye funn tyder for eksempel på at STN-DBS aktiverer motorisk cortex direkte gjennom den afferente hyperdirekte banen, og dermed ikke bare påvirker motorikken via basalgangliene. For å forstå effekten av STN-DBS er det derfor viktig å kartlegge fiberbanene som påvirkes av stimuleringen.

DBS påvirker også dynamikken i de nevralt nettverkene. Utover den overveiende eksitatoriske eller inhibitoriske effekten av hver struktur, så er timingen og samspillet mellom nevron-signalene viktig for funksjonen, både innen lokale områder og i samspill mellom ulike områder. Slike aktivitetsmønstre avspeiler seg i lokal EEG. Ved PD synkroniserer STN-nevronene seg usedvanlig sterkt,

i beta-frekvensområdet på ca 15-30 Hz. Selv motorisk cortex svinger med i samme takt. Den overdrevne beta-synkroniseringen har vist seg å ha direkte sammenheng med initiering av motoriske aksjoner, og virker anti-kinetisk. Ved DBS-stimulering reduseres denne overdrevne beta-synkroniseringen, i takt med klinisk effekt av behandling (7). I stedet for å inhibere, fører altså DBS til dynamiske endringer i lokale og vidstrakte nettverk av nerveceller.

DBS og non-motoriske funksjoner

PD påvirker ikke bare motorikk, men også kognisjon, affekt og autonome funksjoner. Både medikamentell behandling og STN-DBS kan påvirke slike funksjoner, både i positiv (ie behandlingseffekt) og negativ (ie bivirkning) retning. Rapporter om DBS-effekt på non-motor funksjoner har imidlertid gitt sprikende og til dels motstridende resultater, og prediktorene for effekt er lite kartlagt (4), til tross for et økende fokus på dette feltet.

Mens dopaminets rolle i non-motoriske funksjoner som motivasjon og aksjonsvalg er relativt godt kartlagt, og har bidratt til hypoteser for hvordan dopamin-behandling for eksempel kan hjelpe mot depresjon, men samtidig indusere impuls-kontroll-forstyrrelser, er derimot STN sin rolle i non-motor funksjoner mindre kjent. Behandling med STN-DBS viste seg å kunne påvirke affekt både i positiv og negativ retning, spesielt var pasienter med DBS i den mer ventrale delen av STN utsatt for emosjonelle endringer. Ut ifra konnektiviteten til STN så er ikke dette så overraskende - banene fra cortex til basalgangliene handler ikke bare om motorikk, men inneholder også kognitiv og affektiv informasjon, og disse kortikale afferentene er organisert fra dorsalt til ventralt i STN (8). STN har vist seg å ikke bare være involvert i motor-funksjoner, men også i kognitive og

affektive prosesser som for eksempel beslutningsvalg (9). STN-DBS kan derfor tenkes å påvirke non-motor funksjoner gjennom påvirkning av STN direkte, gjennom direkte aktivering av fibre til kognitive områder som dorsale prefrontal cortex eller affektive områder som orbitofrontal cortex, eller gjennom dynamisk modulering av samspillet i og mellom hjerneområder. Bivirkninger kan til en viss grad unngås ved å plassere DBS-elektroden i den dorsale delen av STN, men det er fremdeles uklart hvordan påvirkningen av disse aksonene kan bidra terapeutisk til non-motor symptomer.

Både motoriske og non-motoriske effekter av DBS avhenger også av stimuleringsfrekvensen. Kun høyfrekvent stimulering (130 Hz) har effekt på motor-symptomene, mens lavfrekvent stimulering (10 Hz) forverrer motor-funksjon. Når det gjelder den kognitive funksjonen verbal flyt, er det omvendt – denne funksjonen er signifikant bedre ved lavfrekvent stimulering enn høyfrekvent (10). Det er altså ikke tilstrekkelig å undersøke anatomisk plassering og styrke av stimulering for å forstå virkningen av STN-DBS, dynamikken i de nevralt nettverkene må også tas med i beregningen.

Videre forskning – utsikt til bedre behandling?

STN-DBS er en godt dokumentert behandling i en selektert gruppe av PD-pasienter. Samtidig er det mye å hente når det gjelder optimalisering av behandlingen, både på generelt og individuelt nivå, for å bedre effekten og redusere bivirkningene. Gjennom bedre kjennskap til individuelle prediktorer for effekt, plassering av elektroden og innstilling av stimuleringsparametere, kan behandlingen optimaliseres for hver pasient gjennom økt anatomisk og fysiologisk spesifisitet.

Gjennom bedre forståelse av anatomi og fysiologi kan også nye stimuleringsområder identifiseres, og stimuleringen kan bli bedre fysiologisk tilpasset. For eksempel utforskes nå mulighetene for et lukket system der kontinuerlig registrerte beta-rytmer direkte regulerer stimuleringsparameterne, videre testes det ut om stimulering som er timet spesifikt i forhold til beta-rytmene er mer effektiv (11).

Ved St. Olavs Hospital i Trondheim etableres nå en studie for å undersøke STN-funksjon og effekt av DBS. Vi vil kartlegge non-motoriske så vel som motoriske funksjoner hos PD-pasienter, hvordan DBS-behandling påvirker disse funksjonene og i hvilken grad effekten kan knyttes til faktorer ved pasienten og intervensjonen. Videre gir DBS-prosedyren tilgang til intrakranielle nevrofysiologiske registreringer fra basalgangliene, og utgjør dermed et unikt vindu for å studere den humane hjerne på subsekund tidsskala i små grupper av nerveceller. Slike registreringer kan gi oss innsikt i den lokale nettverksfysiologien og patofysiologien i disse områdene, og utgjør et viktig bindeledd mellom eksperimentelle studier og kliniske studier. Bedre forståelse av STN-funksjon og effekt av DBS vil kunne legge grunnlag for optimalisert DBS-behandling for PD og andre pasientgrupper.

Referanser

1. Limousin, P. et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 345, 91-95 (1995).
2. Krack, P. et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 349, 1925-1934 (2003).
3. Deuschl, G. et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 355, 896-908 (2006).
4. Fasano, A., Daniele, A. & Albanese, A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet neurology* 11, 429-442 (2012).
5. Bergman, H., Wichmann, T. & DeLong, M. R. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249, 1436-1438 (1990).
6. Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S. & de Rougemont, J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 50, 344-346 (1987).
7. Little, S. & Brown, P. The functional role of beta oscillations in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 20, 70013-70010 (2014).
8. Haynes, W. I. & Haber, S. N. The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33, 4804-4814 (2013).
9. Weintraub, D. B. & Zaghoul, K. A. The role of the subthalamic nucleus in cognition. *Reviews in the neurosciences* 24, 125-138 (2013).
10. Wojtecki, L. et al. Frequency-dependent reciprocal modulation of verbal fluency and motor functions in subthalamic deep brain stimulation. *Arch Neurol* 63, 1273-1276 (2006).
11. Little, S. & Brown, P. Focusing brain therapeutic interventions in space and time for Parkinson's disease. *Current biology : CB* 24, 002 (2014).

*Når peroral levodopa ikke lenger
gir tilfredsstillende resultater*

endre måten levodopa administreres¹

Duodopa[®]
LEVODOPA/CARBIDOPA INTESTINAL GEL



**Kontinuerlig
administrasjon av
levodopa *bidrar til*
reduksjon i motoriske
fluktuasjoner²**

Indikasjon

Behandling av fremskreden levodopafølsom Parkinsons sykdom med uttalte motoriske fluktuasjoner og hyper-/dyskinesi når andre tilgjengelige kombinasjoner av legemidler mot Parkinsons sykdom ikke har gitt tilfredsstillende resultater.

Sondeutstyr- og inngrepsrelaterte bivirkninger kan forekomme – se felleskatalogtekst

Selvhjulpenhet ved Parkinsons sykdom

Anders Bjørnstad

Stipendiat

Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser,
Stavanger universitetssjukehus/Helse Vest

Ved Parkinsons sykdom (PS) vil mange pasienter, når sykdommen skrider frem, trenge hjelp i dagliglivet. Man vet fra tidligere studier at PS- pasienter har høyere funksjonshemming [1], trenger mer hjelp i dagliglivet [2] og oftere behøver innleggelse i sykehjem [3,4] enn befolkningen for øvrig. Studier har også vist at PS- pasienter innlagt i sykehjem trenger mer pleie enn beboerne uten PS [5], og at deres prognose etter innleggelse er dårlig [6].

Man har beregnet at PS- prevalensen vil dobles mellom 2005 og 2030 [7], først og fremst på grunn av økende levealder, for mens 1 % av personer over 60 år har sykdommen, har opptil 4 % av 80- åringer PS [8]. Skal man kunne lage planer for ivaretagelse av denne pasientgruppen i helsevesenet i tiden fremover, trengs reliable estimater for hjelpebehovet hos PS- pasientene, og dette har vi sett på i en artikkel som p.t. er under intern revisjon ved Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser i Stavanger.

I denne studien undersøkte vi 159 pasienter og 164 kontroller fra ParkVest- prosjektet. Pasientene var uselekterte, nydiagnostiserte, medikamentfrie og helt selvhjulpne ved inklusjon i studien. Kontrollene kom fra samme sosioøkonomiske bakgrunn som pasientene og var matchet med tanke på kjønn, alder, komorbiditet (bedømt ved Charlson Comorbidity Index) og kognitiv score (bedømt ved Mini- Mental Status Examination). Også kontrollene var helt selvhjulpne ved inklusjon.

Studien evaluerer utviklingen de første 5 årene etter PS- diagnosen. Pasientene ble fulgt opp hver 6. måned, mens kontrollene ble undersøkt ved baseline, samt år 1, 3 og 5. Frafallet var lavt, både blant pasienter og kontroller, og henholdsvis 141 og 137 fullførte 5 års oppfølging. Selvhjulpenhet ble vurdert med et strukturert intervju som etterspurte bosted (hjemme eller på institusjon) og, dersom de bodde hjemme, om de trengte hjelp fra pårørende, hjemmehjelp, hjemmesykepleie eller andre.

Hos pasientene som ikke forble selvhjulpne gjennom studien analyserte vi faktorer ved studiestart som korrelerte med tap av selvhjulpenhet, og evaluerte prognosen for pasientene (om de igjen kunne klare seg uten hjelp, eventuelt hvilken type hjelp de trengte, og hvordan leveutsiktene etter tapet var).

Vi så allerede etter 1 år en tendens til at PS- pasientene var mindre selvhjulpne enn kontrollene, men forskjellen var ikke signifikant. Etter 3 års oppfølging var imidlertid forskjellene allerede signifikante:

- 26 % av pasienter hadde mistet sin selvhjulpenhet i løpet av oppfølgingen, mens 6 % av kontrollene hadde samme problem. Den relative risikoen (RR) for å trenge hjelp var drøyt 4 ($p < 0.001$).
- 25 % av pasientene hadde i løpet av de 3 årene hatt behov for hjelp i hjemmet (pårørende, hjemmehjelp eller hjemmesykepleie. mens kun 6 % av kontroller hadde hatt slik behov. Dette ga en RR på drøyt 4 ($p < 0.001$).
- 3 % av pasientene, men kun 0.5 % av kontrollene, hadde hatt behov for sykehjemsinnleggelse (varig eller korttids). Forskjellen kan ikke sies å være signifikant, da antallet studie-subjekter som falt i denne kategorien var lavt.

Etter 5 år ble forskjellene enda mer uttalte;

- For tap av selvhjulpenhet generelt hadde 41 % av pasientene, men bare 9 % av kontrollene opplevd dette (RR 4.5, $p < 0.001$).
- 38 % av pasientene og 9 % av kontrollene hadde hatt behov for hjelp hjemme (RR 4, $p < 0.001$).
- 13 % av pasientene, men kun 0.5% av kontrollene, hadde hatt behov for sykehjemsinnleggelse (RR 21, $p < 0.001$).

Når det gjelder faktorer ved diagnosetidspunktet som korrelerte med tap av selvhjulpenhet og behov for sykehjemsinnleggelse, slo kun alder og motorisk påvirkning (evaluert med det motoriske scorings-skjemaet UPDRS- III) signifikant ut.

Vi vurderte også prognosen for PS- pasienter etter at de ikke lenger var selvhjupne, og fant at:

- For tap av selvhjulpenhet generelt hadde 82 % hadde fortsatt behov for hjelp ved studiens slutt. De fleste av disse (74 %) klarte seg med hjelp hjemme (inkludert hjemme-sykepleie), mens resten (26 %) trengte intermitterende- eller langtids-sykehjemsinnleggelser.
- 14 % døde innen studieslutt. Dødeligheten var således 3 ganger så høy som blant PS-pasientene som ikke trengte hjelp, og 8 ganger så høy som hos kontrollgruppen.
- Kun 4 % kunne igjen fungere uten hjelp av andre.
- Av dem som ble innlagt i sykehjem (på langtids plass) var prognosen verre:
 - 64 % forble i sykehjem.
 - 29 % døde (etter en mediantid på 193 dager etter innleggelse). Dødeligheten etter sykehjemsinnleggelse var 5 ganger så høy som hos PS- pasientene som ikke trengte sykehjemsinnleggelse, og 16 ganger så høy som hos kontrollgruppen.
 - 1 pasient ble overført intermitterende opphold.

I denne studien viser vi at PS- pasienter har langt høyere hjelpe- og pleiebehov enn velmatchede kontroller. Vi ser også at prognosen etter tap av selvhjulpenhet, og særlig etter sykehjemsinnleggelse,

er dårlig. Når vi vet at PS- prevalensen skal dobles frem mot 2030, er det naturlig å spørre: Er vi forberedt på dette?

Referanser

1. Poewe W. The natural history of Parkinson's disease. *Journal of neurology* 2006;253 Suppl 7:VII2-6.
2. Chen JJ, Fernandez HH. Community and long-term care management of Parkinson's disease in the elderly: focus on monoamine oxidase type B inhibitors. *Drugs & aging* 2007;24:663-680
3. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2000;48:938-942.
4. Mitchell SL, Kiely DK, Kiel DP, Lipsitz LA. The epidemiology, clinical characteristics, and natural history of older nursing home residents with a diagnosis of Parkinson's disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 1996;44:394-399.
5. Buchanan RJ, Wang S, Huang C, Simpson P, Manyam BV. Analyses of nursing home residents with Parkinson's disease using the minimum data set. *Parkinsonism & related disorders* 2002;8:369-380.
6. Goetz CG, Stebbins GT. Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45:669-671.
7. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007;68:384-386.
8. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet neurology* 2006;5:525-535.

Europeiske fysioterapiretningslinjer for personer med Parkinsons sykdom

Annette Vistven
Fysioterapeut
Fram helserehab

I desember 2014 ble Europeiske fysioterapiretningslinjer for personer med Parkinsons sykdom publisert på ParkinsonNet. Royal Dutch Society for Physical Therapy (KNGF) initierte arbeidet og gav tilskudd til oppdatering av de eksisterende retningslinjene i Nederland. Et felles prosjekt ble igangsatt og gjennomført i samarbeid med 19 europeiske fysioterapiforeninger, deriblant Norges Fysioterapiforbund.

Retningslinjene er anbefalt av Association for Physiotherapist in Parkinson's disease Europe (APPDE), The European Parkinson's Disease Association (EPDA) og the European Region of the world Confederation for Physical Therapy (ER-WCPT). Ansvarlige for utarbeidelsen av retningslinjene har vært Ms Dr. Samyra Keus og Dr. Marten Munneke, the Radcoundumc university, Nederland.

Kort oppsummering av retningslinjene

De Europeiske fysioterapiretningslinjene for personer med Parkinsons sykdom (PS) skal hjelpe fysioterapeuter til å gi forskningsbasert og pasientfokusert praksis. PS er kompleks og man vil finne stor variasjon i sykdomsbildet fra person til person. Derfor er det nødvendig å gi hver enkelt person individuelt tilpasset oppfølging etter funksjon og mål. Innholdet er forskningsbasert med 70 kliniske studier inkludert, men også klinisk erfaring og brukermedvirkning er tatt med i utarbeidelsen. Retningslinjene er på 140 sider, med 440 referanser. Det er brukt "Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation" (GRADE) som metode under utviklingen av retningslinjene for å sikre kvalitet i hvilke studier som er tatt med i

utarbeidelsen av retningslinjene.

Det er brukt GRADE anbefalinger på hovedområder innenfor fysioterapi: fysisk kapasitet, balanse, gange og forflytning. Anbefalingene er kategorisert i "strong og weak" basert på kvalitet på resultater i studiene og på balanse mellom fordeler og ulemper. Retningslinjene er bevisst skrevet på en kort og presis måte slik at de skal være lett anvendelige i klinikken. De inneholder også informasjon til brukere, pårørende og andre helsearbeidere som jobber med denne brukergruppen.

Table 7 GRADE-based recommendations for physiotherapy interventions with a positive effect for pwp

Level	Meaning
Strong for	Positive effect and 0 outside confidence interval of effect; Evidence quality moderate/high
Weak for	Positive effect and 0 outside effect confidence interval; Quality of evidence low or moderate/high but only small effect or very large confidence interval
Weak against	Positive effect, but 0 inside confidence interval of effect

Core area	ICF level	Outcome	Types of interventions						
			Conventional physiotherapy	Treadmill	Massage	Cueing	Strategies for CMS	Dance: tango	Tai Chi
Balance	Balance capacity	No of falls	Weak against						
		BBS	Strong for	Weak for				Weak for	Strong for
		FR	Strong for			Weak against			Strong for
		DGI				Strong for			
		Mini-BESTest						Weak for	
Balance & Gait	Capacity of functional mobility	FES / ABC	Weak against			Weak against			
		Timed turn	Weak against						
Gait	Walking capacity	Timed stairs		Weak against					
		Speed	Strong for	Strong for		Strong for	Weak against	Strong for	
		Stride length	Strong for	Strong for		Weak against	Weak against	Strong for	
		Step length	Weak against			Strong for	Weak against		
		Cadence	Weak against	Weak against		Weak against	Weak against		
		Distance	Weak against	Strong for			Weak against	Strong for	
		Walking performance	Weak against			Strong for		Weak against	
Gait, Balance & Transfers	Capacity of functional mobility	FOG-Q	Weak against			Strong for		Weak against	
		TUG	Strong for			Weak against	Strong for	Strong for	
Transfers	Capacity of functional mobility	PAS				Strong for			
		Sit-to-stand				Strong for			
Physical Capacity	Muscle functions	PAS – Chair				Strong for			
		Strength	Strong for	Weak against				Strong for	
Other	Quality of life	Walk distance	Weak against	Strong for				Weak against	
		UPDRS III	Strong for	Weak against		Strong for	Weak against	Strong for	
		P&G Score*				Strong for			
		PDQ-39	Weak against			Weak against		Weak against	
		EQ-5D	Weak against					Weak against	
Patient-based treatment effect	Patient-based treatment effect	PDQL	Weak against**						
		CGI			Strong for				
		PSI-PD					Strong for		

*UPDRS III items 15 & 29–30 only; ** for combined PDQ-39, EQ-5D and PDQL-scores: weak against

Outcomes: ABC, Activities Balance Confidence Scale; BBS, Berg Balance Scale; CGI, Clinical Global Impression; DGI, Dynamic Gait Index; EQ-5D, EuroQol 5-D; FOG-Q, Freezing of Gait Questionnaire; FES, Falls Efficacy Scale; FR, Functional Reach; PAS, Parkinson Activity Scale; PDQ-39, Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire 39; PDQL, Parkinson Disease Quality of Life Questionnaire; PSI-PD, Patient Specific Index for Parkinson's disease; TUG, Timed Up and Go; UPDRS, Unified Parkinson's disease Rating Scale

Conventional physiotherapy: all physiotherapist-supervised active exercise interventions targeting gait, balance, transfers or physical capacity, or a combination thereof

Strategies for CMS (complex movement sequences): formerly called cognitive movement strategies

Forts.

Europeiske fysioterapiretningslinjer for personer med Parkinsons sykdom

Når og hvorfor skal det henvises til fysioterapi?

Det anbefales at pasienter henvises til fysioterapi så tidlig som mulig, straks etter at man har fått diagnosen. Tidlig henvisning skal sikre at pasienten holder seg fysisk aktiv på best mulig måte og hindre evt. sekundære komplikasjoner. Pasienter med Hoehn og Yahr på 1-2 kan også oppleve problemer med daglige aktiviteter. Forskning viser at fysisk trening har flere fysiologiske, psykologiske og fysiske fordeler, og kan også bidra til nevrobeskyttelse (Speelman AD, van de Warrenburg BP, van NM, Petzinger GM, Munneke M, Bloem BR. «How might physical activity benefit patients with parkinson disease?»).

I retningslinjene er det laget et hefte til pasienten med informasjon om hvilke tiltak man selv kan gjøre for å mestre sykdommen. Heftet kan lastes ned på ww.parkinsonNet.info.

Hva kan man forvente av fysioterapi?

Oppfølgingen av personer med PS krever tverrfaglig tilnærming. Så mange som 19 forskjellige faggrupper kan være involvert. I retningslinjene anbefales en oppfølgingsmodell ut i fra ICF, hvor det alltid bør være en fastlege, nevrolog og en koordinator, f.eks. en parkinsonsykepleier som følger opp brukeren. Andre faggrupper blir involvert etter behov, deriblant fysioterapeuten som har en viktig rolle i oppfølgingen.

Fysioterapeuten skal bruke standardiserte kartleggingsverktøy beskrevet i retningslinjene. Dette for å få en systematisk innsikt i pasientens aktuelle problemer, sykdomshistorie og målsetting.

Hovedmålet med oppfølging av en person med PS er å optimalisere personens aktivitet, deltagelse og livskvalitet i samfunnet. Fysioterapeuten skal følge opp personen mhp å bedre eller vedlikeholde gangfunksjon, balanse, forflytning og fysisk kapasitet. Hvilke intervensjoner som blir igangsatt beror på pasientens individuelle problemer og mål. Det er også et mål om at pasienten skal bli selvhjulpen i trening og kan fortsette på egenhånd.

I tidlig stadige av sykdommen (Hoehn og Yahr 1-3) anbefales det at man har fokus på motorisk læring ved å gjøre mange repetisjoner, finne god balanse mellom hvile og aktivitet, gi feedback, overføre øvelser til helfunksjon fremfor delfunksjon, samt motivere pasienten. Det anbefales å trene store muskelgrupper fremfor små muskelgrupper, øvelser hvor man trener over flere ledd og høy intensitet fremfor lav intensitet. For å bedre fysisk kapasitet anbefales WHO sine anbefalinger. Hos eldre personer anbefales funksjonell trening fremfor generell styrketrening med vekter.

Det er anbefalinger knyttet til hvordan benytte "cuing" og strategier for å veilede pasienter på best mulig måte, og hvordan en kan drive gruppetrening.

Lengden på behandlingsperiode og hyppighet av fysioterapi skal være individuelt tilpasset ut ifra pasientens problemer og mål. Brukermedvirkning er avgjørende for å kunne gi god behandling/oppfølging av en parkinsonspasient og for å sikre overføring og videreføring av tiltak. Det er viktig at pasienten lærer å mestre sykdommen på best mulig måte og kan videreføre tiltak etter endt behandling hos fysioterapeut.

Hvor finner man fysioterapeuter med interesse for PS?

Det anbefales at man henviser til fysioterapeuter med ekspertise og interesse for PS. Det vil si en fysioterapeut som

- gir forskningsbasert pasientfokuset oppfølging
- behandler flere enn 4 parkinsonpasienter i året
- samarbeider med andre helsearbeidere med ekspertise innen PS
- holder seg oppdatert på forskning og kursenes regelmessig

Norges Parkinsonforbund er behjelpelig med informasjon om hvilke fysioterapeuter i Norge som har interesse for PS.

Vi minner om møtet i Nasjonalt nettverk for leger og sykepleiere med interesse for Parkinsons sykdom

For påmelding og spørsmål rundt nettverket kontakt nkb@sus.no

Implementering av retningslinjene i Norge

Det er igangsatt et samarbeid mellom Norges Parkinsonforbund, Norsk fysioterapiforening og FRAM helserehab med hovedmål om at retningslinjene skal nå ut til flest mulig fysioterapeuter i Norge. Det ble arrangert en Parkinson fagdag i Oslo 26. januar 2015 med 120 fysioterapeuter tilstede for å implementere retningslinjene i Norge. Det er ønskelig på lang sikt at man etablerer et nettverk i Norge, hvor fysioterapeuter og andre faggrupper med interesse for denne brukergruppen samles.

Link til retningslinjene finnes på www.parkinsonnet.info, med en egen link til nevrologer og andre henvisere til fysioterapi.



**PS-Nettverksmøte
for leger og sykepleiere
onsdag 3. juni 2015
Park Inn Oslo Airport Hotel
Gardermoen**



**Nasjonal
kompetansetjeneste for
bevegelsesforstyrrelser**

Nasjonal kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser (NKB)
Stavanger Universitetssjukehus
Postboks 8100
4068 Stavanger

ISSN 1892-9699 (trykt utg.) ISSN 1891-8786 (online)