

Hva er årsaken til døslighet ved Parkinsons sykdom?

En tverrsnittsstudie av forekomsten av døslighet i relasjon til bruk av dopaminagonister ved Parkinsons sykdom

Ane Oppi Løvli



Prosjektoppgave i profesjonsstudiet i medisin ved det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

26.09.07

Forord

Jeg har skrevet denne prosjektoppgaven i medisin ved nevrologisk avdeling, Ullevål Universitetssykehus. Jeg ønsker å takke min veileder Steinar T. Vilming, seksjons-
overlege ved nevrologisk poliklinikk, for god og lærerik veiledning. Jeg ønsker også
å rette en takk til Leiv Sandvik som har hjulpet oss med statistikken.

Oslo, september 2007

Ane Oppi Løvli

Abstract

Background

Recent research has discussed the possible explanations for the high frequency of excessive daytime somnolence (EDS) in Parkinson's Disease (PD). The conclusions remain unclear whether it is the disease itself, dopaminergic medications or other causes which lead to EDS.

Objective

The main objective is to explore the relationship between EDS and PD; what predicts daytime sleepiness in PD? Are the patients medicated on dopamine agonists (DA) sleepier than those who are not taking these medications?

Methods

Clinical and demographic information concerning patients with PD were collected. Standardized questionnaires were used to assess the degree of parkinsonism (part 3 motor examination of the *Unified rating scale for parkinsonism version 3.0 february 1987*, UPDRS), sleep quality (*The Parkinson's disease sleep scale*, PDSS) and daytime sleepiness (*The Epworth sleepiness scale*, ESS). The use of any dopaminergic medication were registered. Regression analysis and Chi-Square Tests were used to evaluate any possible connection between EDS and DA.

Results

This cross-sectional study included 185 patients. The mean ESS score was 6.8 (SD 4.5), and 22.2 % had an ESS score of 10 or more, which was defined as EDS. There were no statistical significant differences in ESS score related to duration of PD, age, motor UPDRS, sleep quality or use/ no use of DA. Among the patients with highest scores on the UPDRS, the patients medicated on higher doses of DA were significant sleepier than the others (70 % had an ESS \geq 10 vs 40.0 % on low doses and 20.8 % among those without DA; $p < 0.001$). There were no similar findings among the patients with the lower scores on the UPDRS.

Conclusion

Our findings suggest a causal connection between EDS in PD and the combination of the severity of the disease and the use of DA. Taking this into consideration, the doctors should be cautious when they prescribe DA to patients with advanced PD and be conscious that sleepiness among these patients could be a sideeffect of DA.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
ABSTRACT	3
1. INNLEDNING	5

1.1 PROBLEMSTILLING	5
1.2 BAKGRUNN	5
1.2.1 Parkinsons sykdom	5
Definisjon	5
Patologi	6
Etiologi	6
Epidemiologi	9
Klinikk og diagnostikk	9
Behandling	14
1.2.2 Parkinsons sykdom og dødsighet	18
Epidemiologi	19
Etiologi	20
Behandling av EDS	27
2. METODER	28
2.1 MATERIALE	28
2.2 METODE	28
2.2.1 Parametre	29
Sykdomsrelaterte data	29
Dopaminerge medikamenter	29
Motorisk UPDRS	29
The Epworth sleepiness scale	30
The Parkinson's disease sleep scale	30
2.2.2 Statistisk analyse	30
3. RESULTATER	31
4. DISKUSJON	35
KILDELISTE	37

1. Innledning

1.1 Problemstilling

Parkinsons sykdom (PS) er en av de vanligste kronisk, progressive neurodegenerative sykdommene. Medikamentell behandling er ofte effektiv, men kan ha betydelige bivirkninger. Økt dødsighet på dagtid forekommer hyppig ved PS og kan være en bivirkning av dopaminagonister (DA). Tidligere studier har gitt ulike svar på om det er dopaminerge medikamenter, sykdomsprosessen ved PS eller andre faktorer som fører til dødsighet. I denne studieoppgaven ønsker jeg å undersøke dette nærmere. Hvilke faktorer predikerer dødsighet ved PS; er det DA eller andre variabler av betydning for sykdommens alvorlighetsgrad? Er det slik at PS-pasienter som tar DA er mer dødsige enn de som ikke tar det?

1.2 Bakgrunn

1.2.1 Parkinsons sykdom

Definisjon

Den kliniske diagnosen parkinsonisme stilles ved tilstedeværelse av minst to av de fire kardinalsymptomene hviletremor, bradykinesi, rigiditet og postural instabilitet. Parkinsonisme er forårsaket av patologiske forandringer i basalgangliene og kan skyldes flere ulike sykdommer.⁴

PS er en idiopatisk form for parkinsonisme med typiske nevropatologiske funn. Den kliniske diagnosen PS stilles ved påvisning av parkinsonisme når andre årsaker til parkinsonisme er utelukket.⁴

Patologi

Ved PS finner man histopatologisk eosinofile inklusjonslegemer (Lewy-legemer), gliose, neurodegenerasjon og tap av dopaminerge celler i det ventrolaterale laget av pars compacta i substantia nigra og locus coeruleus. Man ser lignende forandringer også andre steder i hjernen, blant annet kortikalt ved mer fremskreden PS. Lewy-legemene inneholder store mengder av fosfoproteinet alfasynuclein.¹ Selv ett Lewy-legeme er avgjørende ved typiske kliniske trekk. Da er diagnosen sikker dersom det ikke er andre patologiske funn som tyder på andre årsaker til parkinsonisme.¹⁰

Av og til er ikke de nevropatologiske funnene så sikre; noen pasienter har kun nevrontap og andre kun Lewy-legemer. Forekomsten av Lewy-legemer hos asymptotiske øker med økende alder. Det kan tenkes at Lewy-legemer er markører for presymptomatisk PS eller utvikles ved normal aldring. Man kan også tenke seg at pasienter med med Lewy-legemer har hatt en preklinisk PS, men har dødd før symptomene utviklet seg. Lewy-legemer forekommer også ved andre degenerative sykdommer som Alzheimers sykdom, diffus Lewylegemedemens og motornevronsykdom.¹⁰

Andre ikke-dopaminerge nevronale systemer er også affisert ved PS og forklarer de ikke-motoriske symptomene. Unormale funn i noradrenerge og serotonerge kjerner kan muligens føre til angst og depresjon og søvn-, syns- og autonome forstyrrelser. Endringer i neocortex, det limbiske system og kolinerge nucleus basalis kan være involvert i kognitiv svikt senere i sykdomsforløpet.¹²

Etiologi

Flere oversiktsartikler^{5, 6, 7, 12} oppsummerer og diskuterer mulige forklaringsmodeller for PS. Årsakene til PS er til dels ukjente, men en kombinasjon av miljø og genetiske faktorer spiller inn.

Ubiquitin-proteasomsystemet

Normalt må proteiner som det ikke lenger er bruk for degraderes slik at de ikke akkumulerer i hjernevevet. Degraderingen av fosfoproteinet alfasynuclein skjer

kontinuerlig ved hjelp av enzymer for aktivering, konjugering og ligering av ubiquitin til alfasynuclein slik at det kan brytes ned til aminosyrer av proteasomene.

Synucleinopati

Ved PS er det funnet nedsatt proteasomal aktivitet i substantia nigra. Man tror at PS skyldes unormal proteinhåndtering av alfasynuclein på grunn av arvelige mutasjoner ved arvelig PS eller spontane mutasjoner eller mitokondriedysfunksjon og oksidativt stress ved sporadisk PS. Alfasynuclein blir da ikke degradert, men akkumulerer sammen med ubiquitin i Lewy-legemer, og dette fører til nevrodegenerasjon med nevronal celledød.

Genetiske faktorer

Genetiske faktorer spiller en rolle for utvikling av PS, enten det er arvelig (sjeldnere) eller sporadisk PS (vanligst). Det er påvist mange genmutasjoner som er assosiert med sykdommen. Arvelig PS kan være vanskelig å skille fra sporadisk PS klinisk, og ulike genetiske defekter kan gi ulike kliniske bilder. Mutasjonene kan oppstå i alfasynuclein-genet, men også i gener relatert til proteiner som deltar i degraderingen av alfasynuclein.

Man tror at mutasjoner i alfasynuclein-genet fører til en sterisk transformasjon av proteinet slik at det vanskelig lar seg degradere. Dette er sett ved en autosomal dominant form for PS.

Mutasjoner i parkin-genet fører til mangel på parkin, en ubiquitin-protein ligase som deltar i bindingen av ubiquitin til proteiner som så gjennomgår proteasomal degradering, slik at alfasynuclein ikke brytes ned. Dette er den vanligste årsaken til autosomal recessiv PS med tidlig debut (før 45 år).

Mutasjoner i ubiquitin carboxy terminal hydroxylase L1 (UCH-L1) tror man fører til nedsatt resirkulering av ubiquitin og ubiquitinmangel. Dette er assosiert med autosomal dominant PS.

Man tror at mutasjoner i DJ-1 genet gir økt sårbarhet for oksidativt stress (se under). Dette forekommer ved autosomal recessiv PS med tidlig debut.

PTEN-indusert putativ kinase 1 (PINK-1) er en proteinkinase i mitokondriet. Mutasjoner kan føre til mitokondriedysfunksjon og økt sensitivitet for cellulært stress. Dette fører til autosomal recessiv PS med tidlig debut.

LRRK2 (dardarin) er en stor cytoplasmatisk proteinkinase assosiert med mitokondriene. Mutasjoner i genet kan føre til økning i kinaseaktiviteten. Proteinet binder til parkin og fører til økt proteinaggregering og ubiquinering. Dette kan gi autosomal dominant PS.

Både mutasjoner i LRRK2 og PINK-1 tyder på at unormal kinaseaktivitet med proteinfosorylering av **alfasynuclein** kan spille en rolle ved utvikling av PS.

Mitokondriedysfunksjon og oksidativt stress

Ved sporadisk PS sees ofte kompleks 1 mitokondriedysfunksjon i elektrontransportkjeden slik at ATP-produksjonen faller og konsentrasjonen av frie radikaler øker (oksidativt stress). Man tror at oksidativt stress fører til sterisk transformasjon av **alfasynuclein** slik at proteinet ikke degraderes, men akkumulerer i lewylegemer.

Miljøfaktorer

Miljøfaktorer har vært diskutert som årsak til PS, men kjennskapen til substanser som er toksisk for substantia nigra er begrenset.

Injeksjon av nevrotoksinet MPTP (et biprodukt ved syntesen av narkotiske stoffer) fører både hos mennesker og aper til et parkinsonistisk syndrom med rask utvikling av fulminant parkinsonisme og degenerasjon av substantia nigra. Det er god respons på levodopa. Hos apene har man også påvist defekt i mitokondriekompleks 1 og inklusjonslegemer som ligner forstadier til Lewy-legemer, men man har ikke påvist Lewy-legemer hos mennesker. En hypotese er derfor at eksponering for nevrotoksinet MPTP kan føre til kompleks 1 mitokondriedysfunksjon med

akkumulering av **alfasynuclein**, nevrodegenerasjon og PS til følge. Også andre toksiner som rotenon, 6-hydroxydopamin og paraquat kan føre til parkinsonisme.

Det ser ut til at de som røyker er mindre utsatt for sykdommen, men mekanismene er ukjente.

Epidemiologi

Undersøkelser fra flere land har vist en prevalens av PS på mellom 100-150 pasienter per 100.000 innbyggere. Det antas å være ca. 6000 pasienter med PS i Norge og at ca. 1 % av befolkningen over 65 år er rammet.⁴ I en norsk studie fra Rogaland² fant man at aldersjustert prevalens av PS var 102.4 per 100.000 og at det var flest menn som var rammet; 120.9 per 100.000 menn og 89.8 per 100.000 kvinner.

I en systematisk oversikt over 25 insidensstudier av PS,³ viste fire av studiene en insidens på 16-19 av 100,000 per år, mens en av studiene, hadde en lavere insidens på 8.4 av 100.000 per år. Fem av ni studier med aldersjusterte kjønnsratioer viste en signifikant større insidens hos menn (ratio 1.5-2.0), men den største studien fant ingen forskjell mellom menn og kvinner. I 12 av studiene var insidensen størst i alderen 70-79 år. Det kan tenkes at insidensen er enda høyere hos de aller eldste, da PS hos disse kan være vanskeligere å identifisere. I tre studier fortsatte insidensen å øke også hos de over 80 år. Gjennomsnittelig alder for symptomstart var i 8 studier 60 til 65 år, og i 5 studier over 65 år, og ofte litt tidligere start hos menn enn kvinner.

Klinikk og diagnostikk

Flere oversiktsartikler^{9, 10, 11, 12} og veiledende retningslinjer i Norge⁴ tar for seg symptombildet ved PS og utredningen.

Fire kardinaltegn for parkinsonisme

Hviletremor

Hviletremoren er grov og langsom (4-6 Hz), oftest asymmetrisk i armer, hender («pilletrilling») og bein og forsvinner ved aktivitet. Den forekommer hos 70-100 %

av pasientene, og er kanskje det symptomet som bør gi sterkest mistanke om PS. Noen har vertikal kjeve- eller tungetremor og postural tremor.

Rigiditet/ stivhet

Rigiditet betyr økt motstand mot passive bevegelser, og forekommer spesielt i nakke, armer og bein. Ved samtidig tremor er det tannhjulsrigiditet. Rigiditet forekommer hos mer enn 90 % av pasientene.

Akinesi/ bradykinesi

Ved akinesi er det trege bevegelser og nedsatt frekvens og amplitude av repeterte bevegelser. Pasientene har problemer med finmotorikk og det å starte og gjennomføre bevegelser. 80-100 % av pasientene er affisert.

Postural instabilitet

Postural instabilitet med ustøhet og økt falltendens er ikke så vanlig i tidlige stadier av sykdommen og har også en begrenset diagnostisk spesifisitet.

Sykdommen kan begynne med tremor som dominerende symptom, men ved tidlig postural instabilitet, rigiditet eller bradykinesi er det ofte en raskere utvikling.

Andre kliniske funn

PS kommer ofte snikende og er asymmetrisk i begynnelsen. Hos eldre kan symptomene være ukarakteristiske. To ukers forsøk med levodopa kan forsøkes og fører til bedring hos 94-100 % ved PS og som oftest ikke ved andre former for parkinsonisme, men responsen på levodopa er ikke 100 % spesifikk for PS. Tabell 1 gir en oversikt over andre symptomer og funn ved PS.

Tabell 1: Assosierte symptomer og funn ved PS

Motoriske symptomer: Parkinsonistisk gange (foroverbøyd overkropp, små, subbende trinn, nedsatt armsving, problemer med å vende og må ta mange små trinn, ufrivillig aksellerering av gangen, stivner til under gange), balanseproblemer, maskeansikt pga. nedsatt mimikk, svak og monoton stemme, redusert blunkefrekvens, blefarospasmer, mikrografi, dystonier, tilstivning, motoriske komplikasjoner til levodopa («on-off» fluktuasjoner, dyskinesier og dystonier)

Autonome forstyrrelser: Ortostatisk hypotensjon, svettetokter, gastrointestinale forstyrrelser (obstipasjon, svelgeproblemer, sikling), urinveisdysfunksjon (urgeinkontinens, hyppig vannlatning, urinretensjon, inkontinens), seksuell dysfunksjon

Søvnforstyrrelser: Insomni (innsovningsvansker, fragmentert søvn og tidlig oppvåkning), hypersomni (unormalt stort søvnbehov, økt døsighet på dagtid, plutselige søvnanfall), parasomnier (mareritt, REM-sleep behavior disorder (RBD), periodic limb movements during sleep (PLMS)), sleep disordered breathing (SDB), obstruktiv søvnapnè, restless legs syndrome (RLS))

Nevropsykiatriske symptomer: Depresjon, angst, kognitiv svekkelse (apati, ukritiskhet, problemer med orientering, planlegging og oppgaveløsning), demens, psykotiske symptomer (visuelle hallusinasjoner, paranoide vrangforestillinger)

Diverse: Fatigue, smerter pga stivhet, dystonier, dyskinesier, akatisi og feilstillinger, muskel- og skjelettsmerter, seboré, nedsatt appetitt og vektreduksjon, forandret smak- og luktesans

Kliniske kriterier for diagnostisering

PS er en klinisk diagnose som kan være vanskelig å skille fra andre parkinsonistiske tilstander. Spesielt tidlig i forløpet er diagnosen mer usikker. Det har blitt utarbeidet flere kliniske kriterier for diagnostisering av PS. Man kan gradere den kliniske diagnosen i sikker, sannsynlig og mulig PS.

Diagnosen klinisk sikker PS kan stilles ved tilstedeværelse av hviletremor og i tillegg minst to av de fire andre kardinalsymptomene. Sykdommen skal være asymmetrisk og med god respons på dopaminerge medikamenter. Det skal ikke være noen atypiske funn eller en sykehistorie som tyder på sekundær parkinsonisme.

Ved sannsynlig PS har ikke pasienten hviletremor og kan ha maksimalt ett av følgende atypiske funn: mild demens eller klinisk relevant autonom svikt tidlig i sykdomsforløpet, symmetrisk sykdomsbilde, mild til moderat respons på dopaminerge medikamenter eller andre atypiske funn.

Diagnosen mulig PS kan stilles ved parkinsonisme når to eller tre av de fire ovennevnte atypiske funnene er tilstede. Ca 90 % av pasientene som oppfyller kriteriene for mulig PS, vil etterhvert kvalifisere for diagnosen sannsynlig PS.

Dersom det er enten mer enn tre atypiske funn, ingen respons på dopaminerg behandling eller alvorlig dysautonomi eller demens ved sykdomsdebut antar man at det foreligger parkinsonisme av annen årsak.

*UK Parkinson's disease society brain bank clinical diagnostic criteria*⁸ inneholder spesifikke kriterier for diagnostisering av Parkinsons sykdom: Bradykinesi i kombinasjon med minst et av følgende symptomer: muskelrigiditet, 4-6 Hz hviletremor eller postural ustabilitet som ikke har annen kjent årsak. Det er stilt opp 16 eksklusjonskriterier. Det er også kriterier som støtter diagnosen hvor tre eller flere kriterier kreves for en sikker diagnose: Unilateral start, hviletremor, progressiv sykdom, persisterende asymmetrisk med en side mest affisert, god respons (70-100 %) på levodopa, alvorlig levodopa-indusert chorea, levodoparespons i 5 år eller mer, klinisk varighet i 10 år eller mer.

Bekreftelse ved obduksjon

Diagnosen PS kan kun stilles med sikkerhet postmortem. Ca 15 % av pasientene som får diagnosen PS fyller ikke kliniske eller patologiske kriterier for sykdommen.

Diagnosen kan også lett overses, idet opp til 20 % av pasientene med PS ikke har blitt diagnostisert. Bare 75-84 % av klinisk diagnostisert PS blir bekreftet ved obduksjon.

Kun 69-75 % av pasientene med PS bekreftet postmortem hadde minst to av de tre kardinalsymptomene tremor, rigiditet og bradykinesi. 21-25 % av pasientene som hadde minst to kardinalsymptomer og 13-19 % av pasientene som hadde alle kardinalsymptomene hadde andre patologiske diagnoser enn PS.

Bilddiagnostikk

De kliniske diagnostiske kriteriene for PS kan kombineres med bilddiagnostikk for å øke diagnosens sikkerhet. Radiologiske funn ved CT, MR, SPECT eller PET kan skille PS fra andre former for parkinsonisme. MR kan vise funn i hjernestammen og basalgangliene nokså spesifikke for de ulike parkinsonistiske tilstandene. DAT-scan (isotop-undersøkelse) kan påvise tap av dopaminerge nevroner i striatum og dermed parkinsonisme, men ikke årsaken. PET og SPECT skiller PS fra friske med mer enn 95 % sensitivitet, men er ikke så bra til å skille PS fra andre parkinsonistiske tilstander. Proton MR spektroskopi kan også skille mellom Parkinsons sykdom og andre parkinsonistiske tilstander.

Differensialdiagnoser

PS er den vanligste formen for parkinsonisme, men andre årsaker til parkinsonisme bør alltid vurderes, spesielt ved atypiske funn som tidlig svikt i det autonome nervesystemet, tidlig demens og manglende respons på levodopa. Eksempler på differensialdiagnoser gis i tabell 2.

Tabell 2: Differensialdiagnoser ved PS	
Sekundær parkinsonisme	Medikamentindusert (reversibelt, f. eks. eldre nevroleptika, noen kalsiumantagonister), vaskulær, postencefalittisk, toksisk (mangan, karbonmonoksyd, MPTP, Wilsons sykdom), traumatisk, neoplastisk
Nevrodegenerativ sykdom med parkinsonisme	Diffus lewylegemedemens (DLBD), progressiv supranuklær parese (PSP), multisystematrofi (MSA), kortikobasal degenerasjon (CBD), Alzheimers sykdom
Annet	Essensiell tremor, cerebral mikroangiopati, normaltrykkshydrocefalus, skrøpelige eldre (tap av pigmenterte nevroner i substantia nigra som en del av en normal aldringsprosess)

Behandling

Flere oversiktsartikler^{6, 11, 12} og veiledende retningslinjer i Norge⁴ presenterer behandlingsalternativene ved PS. Pasientene har behov for god oppfølging og informasjon om sykdommen.

Nevroprotektiv behandling

Det forskes på nevroprotektive medikamenter som kan redusere, stanse eller reversere tapet av nevroner og sykdomsprogresjonen ved PS.

MAO-B-hemmere (Monoamin oksidase B-inhibitorer)

MAO-B-hemmere begrenser nedbrytningen av dopamin. Selegilin er en MAO-B-hemmer som muligens gir nevronbeskyttelse og bremser utviklingen av PS. Det anbefales å starte behandling med selegilin fra diagnosetidspunktet hos pasienter under 75 år. Selegilin har bare en beskjeden symptomatisk effekt.

Medikamentell behandling av motoriske symptomer

Den medikamentelle behandlingen av de motoriske symptomene er symptomatisk og bør først startes opp når funksjonstapet er så stort at det går vesentlig ut over arbeidet og det sosiale liv, og dette må vurderes individuelt. Behandlingen og doseringen må individualiseres for å redusere symptomene samtidig som man forsøker å unngå bivirkninger. Ingen av medisinene hjelper på «freezing», ustøhet, autonome forstyrrelser eller demens.

Dopaminagonister (DA)

DA stimulerer postsynaptiske dopaminreseptorer direkte. Det anbefales å starte med DA hos pasienter under 75 år og ved mindre plager i tidlige stadier av sykdommen. DA bedrer motorisk funksjon, men er mindre effektiv og har høyere risiko for bivirkninger sammenlignet med levodopa. Ved maksimal dose DA med effekt og uten bivirkninger, men utilstrekkelig gevinst, gis tillegg av levodopa.

Levodopa

Levodopa omdannes av nigrostriatale nerveterminaler til dopamin. Levodopa kombineres med carbidopa, en perifer dekarboksylasehemmer som forebygger perifer omdannelse av levodopa til dopamin ved å blokkere dopa dekarboksylase. På denne måten blir biotilgjengeligheten til levodopa høyere intracerebralt og perifere bivirkninger av dopamin som kvalme og hypotensjon reduseres.

Det anbefales å gi levodopa til eldre fra starten av, ved mer alvorlige motoriske symptomer eller ved beskjeden effekt eller uakseptable bivirkninger av DA.

Levodopa er den mest effektive behandlingen mot motoriske symptomer, spesielt mot bradykinesi og rigiditet, og mindre mot taleproblemene, postural instabilitet og gangforstyrrelser. Ved behov for ytterligere effekt gis tillegg av DA.

Behandling ved avansert PS

Etterhvert som sykdommen progredierer, blir behandlingen mer komplisert. Man ønsker å utsette behandlingen med levodopa hos yngre fordi flere studier viser at levodopa etter langvarig bruk ved avansert PS fører til motoriske komplikasjoner som dyskinesier og «on-off» fluktuasjoner på grunn av pulsatil stimulering av dopaminreseptorene i striatum. Så mange som 75 % av pasientene som har fått levodopa utvikler motoriske komplikasjoner. Etter 5 år med levodopa har ca 40 % utviklet dyskinesier og motoriske fluktuasjoner. Noen typer motoriske fluktuasjoner forekommer også hos pasienter som ikke har fått levodopa.

Dyskinesier er ufrivillige choreiforme, dystoniske eller stereotype bevegelser av hode, trunkus, ekstremiteter og sjeldnere respirasjonsmusklene som oppstår når dopaminerg stimulering er høyere eller lavere enn det terapeutiske vinduet. Ved motoriske fluktuasjoner er det uforutsigbare, brå svingninger i motorisk funksjonsnivå fra den dopaminerge stimuleringen er i det terapeutiske vinduet («on») til stimuleringen er lavere enn det terapeutiske vinduet og de parkinsonistiske symptomene blir verre («off»). «Wearing off»-effekten fører til at periodene med effekt av hver enkelt levodopadose blir kortere og de parkinsonistiske symptomene dukker opp ved slutten av virkningen av dosen.

Det finnes ingen enkel og effektiv behandling av motoriske komplikasjoner. Man kan forsøke å dosere levodopa hyppigere og i mindre doser for å oppnå en mest mulig stabil dopaminerg stimulering gjennom dagen. De motoriske komplikasjonene kan også reduseres ved å gi tillegg av i prioritert rekkefølge COMT-hemmer, DA eller MAO-B-hemmer.

COMT-hemmere (Catekol O-metyltransferase inhibitorer) reduserer nedbrytningen av levodopa og øker dermed biotilgjengeligheten og forlenger virketiden av hver levodopadose. Dette fører til at «wearing off»-effekten og «off»-perioden blir mindre. De reduserer også muligens risikoen for fremtidige dyskinesier. De hjelper derfor mot de motoriske fluktusjonene ved levodopa, og levodopadosen kan reduseres ved dyskinesier. De gir en moderat bedring av motoriske symptomer og uførhet ved avansert PS.

DA gir en jevnere stimulering av dopaminreseptorene og reduserer «off»-perioden og gir mindre motoriske fluktusjoner. MAO-B-hemmere som seligilin bidrar til å redusere de motoriske fluktusjonene og «off»-perioden.

Ved brå «on-off»-fluktusjoner kan oppløselig levodopa ved behov forsøkes, deretter kan det bli aktuelt å vurdere apomorfin-injeksjon. Parenteral apomorfin er en kraftig dopaminagonist som er nyttig ved plutselige, uventede og resistente «off»-perioder ved alvorlige motoriske fluktusjoner, men har også alvorlige bivirkninger.

Ved utilstrekkelig effekt av behandlingen bør Duodopa vurderes. Duodopa er levodopa gitt ved duodenal infusjon for å redusere den pulsatile behandlingen og gi en mer stabil reseptorstimulering. Man tror dette reduserer risikoen for dyskinesier.

Kirurgisk behandling av motoriske symptomer

Dyp hjernestimulering, DBS

Nevrokirurgi kan være aktuelt ved langtkommen PS. DBS foregår ved implantasjon i hjernen av elektroder som er koblet til en pacemaker subkutant.

DBS av nucleus subthalamicus (STN) bilateralt er vanligst. Dette er først og fremst indisert ved invalidiserende tremor og alvorlige motoriske fluktuasjoner som vanskelig lar seg behandle medikamentelt hos pasienter under 70 år med normal kognitiv funksjon og få autonome og psykiatriske forstyrrelser. Behandlingen bedrer motoriske symptomer som tremor, rigiditet, akinesi og motoriske fluktuasjoner. Operasjonen er forbundet med få komplikasjoner, men det er en liten risiko for hjerneblødning og infeksjon.

Hos pasienter hvor tremor er det dominerende symptomet, er DBS av thalamus aktuelt, men inngrepet har liten effekt på de andre motoriske symptomene. Dette inngrepet er enklere og derfor også aktuelt hos eldre.

Forskning

Forsøk med transplantasjon av føtale hjerneceller til basalgangliene har ikke vist vesentlig effekt. Det pågår dyreforsøk med transplantasjon av stamceller og genmodifiserte celler, men dette har foreløpig ikke ført til gode resultater.

Ikke-farmakologisk behandling av motoriske symptomer

Fysioterapi

Veiledet trening hos fysioterapeut kan bidra til å forebygge inaktivitet, bedre funksjonsnivået og redusere komplikasjoner. Tøyning, holdningskorrigering, bevegelighets-, kondisjons-, styrke-, gang-, og balansetrening kan bedre gangfart, balanse og ADL-funksjon. Læring av kognitive bevegelsesstrategier er aktuelt hvis pasienten har problemer med motorisk planlegging eller automatiske bevegelser.

Logopedi

Spesifikk stemme- og taletrening hos logoped kan bedre problemer som lav stemmestyrke og utydelig tale. Ved redusert mimikk kan pasienten trene mimisk muskulatur. Ved svelgproblemer kan pasienten lære ulike øvelser for å bedre svelgfunksjonen.

Ergoterapi

Ergoterapeuter kan hjelpe til med tilrettelegging, hjelpemidler og trening for å bedre ADL-funksjoner.

Behandling av ikke-motoriske symptomer

De ikke-motoriske symptomene som autonome forstyrrelser og nevropsykiatriske problemer ved Parkinsons sykdom kan behandles symptomatisk med medikamenter og andre tiltak. For eksempel kan depresjon behandles med SSRI.

1.2.2 Parkinsons sykdom og døsighet

Flere studier har påvist økt døsighet på dagtid (excessive daytime sleepiness/somnolence, EDS) hos pasienter med PS. Det betyr at pasientene har lett for å døse av under hverdagslige aktiviteter. Døsigheten kan blant annet måles subjektivt ved hjelp av the Epworth sleepiness scale (ESS)²³, og en skår på mer enn 10 er forenlig med EDS. Døsighet kan også måles objektivt ved bruk av polysomnografi (PSG), multiple sleep latency test (MSLT) og maintenance wakefulness test (MWT).

Helt siden Frucht et al.³⁴ rapporterte om plutselige, uimotståelige søvnanfall hos pasienter med PS som hadde tatt DA og sovnet bak rattet, har det pågått en diskusjon om hvorvidt søvnanfall uten forvarsel er en egen tilstand eller om det er et ytterpunkt av EDS forutgått av døsighet hvor pasientene har glemt eller ikke vært klar over at de har blitt døsig.^{15, 16} 1-27 % av pasientene med PS har opplevd søvnanfall, noe som tilsvarer eller er hyppigere enn hos kontroller.¹⁶ De aller fleste tilfellene av søvnanfall forutgås av høyere ESS-skår, EDS eller varseltegn på søvnstart, og tilfellene med søvnanfall uten forvarsel utgjør en liten gruppe.¹³ Både DA og levodopa har blitt assosiert med søvnanfall.^{15, 16, 23}

I denne oppgaven har vi konsentrert oss om EDS og ikke sett nærmere på plutselige søvnanfall. Det diskuteres i fagmiljøene om hvorvidt EDS skyldes DA, sykdommen i seg selv eller har andre årsaker. Her gis en presentasjon av temaet.

Epidemiologi

Døsighet er vanlig hos pasienter med PS. Tandberg et al.¹⁷ fant at 15 % av pasientene med PS hadde EDS vurdert ved et detaljert spørreskjema sammenlignet med 1 % i kontrollgruppen av friske eldre. To andre studier^{26, 27} påviste at signifikant flere pasienter med PS hadde høyere ESS-skår enn kontrollene (ESS-skår 7.5 vs 5.9 og ESS \geq 10 hos 33 % vs 11-16 %).

Arnulf et al.¹⁶ gir en oversikt over epidemiologiske studier i syv land. De fem kasus-kontrollstudiene viste at flere med PS var døsig (16-76 %) sammenlignet med alders- og kjønnsjusterte kontroller. Andelen pasienter med ESS-skår $>$ 10 varierte fra 16 til 50,2 % i fem av studiene, og dette var signifikant flere enn blant kontrollene i tre av kontrollstudiene. ESS-skår hos pasientene var signifikant høyere enn ESS-skår hos kontrollgruppene (ESS-skår 4.9 ± 3.6 til 11.1 ± 5.9 vs 2.2 ± 2.6 til 5.9 ± 3.8). Den store variasjonen i ESS-skår for pasientene i de ulike studiene kan skyldes forskjeller i pasientpopulasjonene som alder, sykdomsstadium og behandling.

Gjerstad et al.¹⁸ fant i en fire års oppfølgingsstudie av 142 pasienter med PS at hyppigheten av EDS vurdert ved hjelp av Stavanger Sleepiness Questionnaire (SSQ) økte fra 8 til 29 %, hvilket gir en insidens på 6 % nye tilfeller av EDS per år. I en åtte års oppfølgingsstudie¹⁹ av 89 pasienter med PS fant de samme forfatterne at hyppigheten av EDS økte fra 5.6 % ved oppstart av studien til 22.5 % etter 4 år og 44.9 % etter 8 år. 8-års prevalensen var på 54.2 %. Blant de 49 pasientene som ikke brukte DA, økte prevalensen av EDS fra 4.1 % til 18.4 % og 40.8 %, da var andelen med ESS-skår $>$ 10 på 36.8 %, og åtte års prevalensen var 46.5 %. Dette tyder på at forekomsten av EDS øker med tiden uansett om man tar DA eller ikke. Hos de aller fleste pasientene persisterte EDS gjennom studien.

Disse studiene tyder på at EDS forekommer hyppigere enn normalt hos pasienter med PS, hyppigheten av EDS øker med tiden og tilstanden persisterer.

Etiologi

Risikofaktorer for EDS

I følge Tandberg et al.¹⁷ hadde PS-pasienter med EDS signifikant mer fremskreden PS, mer kognitiv svikt og hadde brukt levodopa i lengre tid, men det var ingen forskjell i nattlige søvnproblemer, alder, varighet av PS og fluktuasjoner sammenlignet med pasienter uten EDS. De konkluderte med at EDS kan skyldes nevropatologiske endringer ved PS.

I en tverrsnittsstudie av Happe et al.²⁸ var det signifikant høyere forekomst av EDS (definert som at man ofte eller alltid har sovnet uventet på dagtid den siste måneden) blant dem som tok DA sammenlignet med dem som ikke gjorde det ved oppfølging etter ett år, men ikke ved starten av studien. Det var ingen signifikant forskjell, men tendenser til dårligere søvn blant pasientene som ikke tok DA sammenlignet med dem som tok DA. Det var ingen signifikant assosiasjon mellom levodopadose og EDS eller søvnforstyrrelser.

Högl et al.²⁷ kunne ikke finne noen signifikant sammenheng mellom EDS/ ESS og hverken søvnkvalitet eller DA- eller levodopadose, men disse pasientene tok mindre doser enn vanlig. Derimot var det en signifikant sammenheng mellom snorking og høyere ESS-skår, men dette var likt for pasientene med PS og kontrollene. Kraftig snorking er et klassisk symptom ved sleep disordered breathing (f. eks. obstruktiv søvnapné syndrom) som er en kjent årsak til EDS i den generelle befolkningen.

Fabbrini et al.³¹ fant at det bare var de pasientene som hadde blitt behandlet med DA og eller levodopa, og ikke de uten behandling, som hadde signifikant høyere ESS-skår enn kontrollgruppen (ESS-skår 11.5 vs 5.8). Men de behandlede pasientene hadde samtidig signifikant lenger sykdomsvarighet og mer alvorlig sykdomsgrad enn de ubehandlede. Blant alle pasientene var det ingen korrelasjon mellom ESS og søvnkvalitet eller sykdommens alvorlighetsgrad, men hos pasientene som ble behandlet var det en signifikant korrelasjon mellom ESS og sykdommens varighet og Hoehn and Yahr skår. Ved oppfølging av de pasientene som i utgangspunktet ikke fikk behandling, økte ESS-skåren signifikant etter ett år med behandling. De

konkluderte med at dette skyldtes både nevrodegenerative prosesser og bivirkning av medikamentene.³²

En oversiktsartikkel av Arnulf et al.¹⁶ gir en presentasjon av åtte studier som har sett på mulige risikofaktorer for EDS ved PS. Døsighet ble målt ved hjelp av ESS og i tre av studiene PSG, MSLT og MWT. Resultatene er varierende. Følgende faktorer viste statistisk signifikant sammenheng med EDS:

- To av åtte studier viste at menn oftere var døsig enn kvinner.
- En av syv studier viste korrelasjon med høyere alder.
- Fire av syv studier viste en liten korrelasjon med Hoehn and Yahr-skår (skala for motorisk alvorlighetsgrad).
- En av seks studier korrelerte med lengre sykdomsforløp.
- En av fire studier korrelerte med UPDRS del 3 (skala for motorisk alvorlighetsgrad).
- To av fem studier korrelerte med levodopadose.
- Tre av seks studier korrelerte med levodopa dose ekvivalenter (LDE, summen av DA- og levodopadose).
- To av seks studier korrelerte med bruk av DA.

I en av studiene³⁰ var ESS-skår høyere hos pasienter med PS enn hos kontroller med andre nevrologiske sykdommer (ESS-skår 10.8 vs 8.5). Det var Hoehn and Yahr-skår, levodopadosen og bruken av DA som best predikerte den høyere ESS-skåren hos PS-pasientene, men sto for kun 9 % av interindividuell varians. Dette tyder på at mesteparten av variasjonen i døsighet skyldes andre, uidentifiserte faktorer. Arnulf et al. konkluderte med at EDS er assosiert med mer avansert sykdomsstadium, høyere LDE og iblant DA. Man må alltid huske på at de som tar flest medisiner og størst dose oftest også er de som har mest fremskreden sykdom.

Gjerstad et al.¹⁹ fulgte i en kohortstudie opprinnelig 232 pasienter med PS i 8 år for å se på årsaksforhold ved døsighet (kohorten var da krympet til 89 pasienter). EDS vurdert ved hjelp av SSQ ble relatert til høyere alder, lengre sykdomsforløp,

hannkjønn, kognitiv svekkelse og mer alvorlig sykdomsgrad. EDS ble assosiert med DA ved oppstart av og i midten av studien, men ikke med levodopa. Det var ingen sammenheng mellom EDS og økt forekomst av insomni. Tvert i mot var det signifikant mindre insomni hos dem med enn uten EDS ved slutten av studien. Ved begynnelsen av studien var pasientene som brukte DA i løpet av studien (66 pasienter) signifikant yngre, hadde blitt behandlet lengre og tok større levodopadose enn dem som aldri tok DA (166 pasienter), men det var ingen signifikante forskjeller i hyppigheten av EDS (16.6 % vs 14.4 %), UPDRS skår, stadium av parkinsonisme, hyppighet av insomni eller kognitiv svikt mellom de to gruppene. Blant dem som aldri brukte DA, var EDS ved oppstart av studien kun assosiert med Hoehn and Yahr stage. Forfatterne konkluderte med at selv om DA kan føre til dødsighet hos noen pasienter, er det andre faktorer som spiller en større rolle i utviklingen av EDS.

Etminan et al.²² har utført en metaanalyse av elleve randomiserte kontrollerte studier med varighet fra 10 uker til 5 år for å undersøke om det er en sammenheng mellom risikoen for dødsighet hos pasienter med PS og behandling med DA. Disse studiene så hovedsakelig på effekten av og sikkerheten til DA, og bivirkninger som dødsighet ble innrapportert, men ikke ved bruk av ESS. De fleste studiene varte i kortere tid (10 uker til 8 måneder) og de to lengste studiene varte henholdsvis 23.5 måneder og 5 år. I den nest lengste studien ble økt dødsighet ved bruk av DA kun observert under opptrappingsfasen. Fire av studiene, som inkluderte 903 pasienter med tidlig stadium av PS, viste at behandling med pramipexol eller ropinirol førte til fem ganger høyere risiko for dødsighet i forhold til placebo. Åtte av ti tilfeller av dødsighet hos pasientene som tok DA, skyldtes medisinen. De resterende syv studiene, som inkluderte 1163 pasienter med avansert PS, viste at behandling med pramipexol eller ropinirol og eventuelt levodopa ga dobling av risiko i forhold til levodopa alene. Også levodopa ga økt risiko for dødsighet, men ikke så stor som pramipexol og ropinirol. Ser man på alle elleve studiene var relativ risiko for dødsighet ved ropinirol 3.0 og for pramipexol 2.2 sammenlignet med placebo eller levodopa.

Det er ikke vist forskjell mellom ulike typer DA i grad av døsighet.^{20, 27, 28, 30} Noen studier^{27, 31} har ikke funnet signifikant forskjell i døsighet målt ved ESS mellom pasienter som tok DA eventuelt i kombinasjon med levodopa sammenlignet med levodopa monoterapi, mens andre studier^{22, 30} har funnet dette. Doserelatert døsighet har blitt vist i flere kliniske studier med DA^{15, 20}, mens andre studier ikke har vist dette.³⁰ Døsighet kan også skyldes klasseeffekten av ulike DA.^{20, 28}

Disse studiene tyder på at et mer avansert sykdomsstadium er en risikofaktor for EDS, mens nattlige søvnforstyrrelser ikke er det. Derimot er det mer usikkert om DA, levodopa, LDE, hannkjønn, kognitiv svikt, høyere alder og lengre varigheten av PS er risikofaktorer.

Søvnlatensstudier

Ved MSLT måler man søvnlatenstiden, det vil si hvor lang tid det tar før en person sovner. Kortere latenstid enn 5 minutter er et objektivt mål for patologisk døsighet og EDS.²⁰ Sleep-onset REM periodes (SOREMp) har blitt observert ved MSLT hos pasienter med PS, og dette ligner søvnmønsteret man finner ved primær narkolepsi. Derfor ble to eller flere SOREMp definert som narkolepsi-lignende fenotype.¹⁶ Arnulf et al.¹⁶ refererer til to søvnstudier hvor 10-15 % av pasientene med PS hadde narkolepsilignende fenotype ved MSLT.

Arnulf et al.³³ fant hos 54 pasienter henvist for døsighet en kortere søvnlatenstid enn normalt ved MSLT (6.3 vs > 8 minutter og 50 % hadde latenstid < 5 minutter) og en ESS-skår på 14.3. 39 % av pasientene hadde en narkolepsi-lignende fenotype, og de var trøttere enn de andre målt ved søvnlatenstid (4.6 vs 7.4 minutter). Graden av døsighet målt ved MSLT korrelerte svakt med ESS og levodopadose, men ikke med DA, alder, kognitiv svikt, sykdommens varighet eller alvorlighetsgrad eller andre søvnforstyrrelser. 6 % av de med patologisk MSLT underestimerte døsigheten ved ESS. De konkluderte med at døsigheten skyldes patologi ved PS og ikke medikamenter.

Rye et al.²¹ fant at blant 27 PS-pasienter var 19 % patologisk døsig ved MSLT, men som gruppe lå de i normalområdet og var ikke signifikant døsigere enn kontrollene. De fant ingen sammenheng mellom MSLT-definert døsiget og alder, sykdommens varighet og alvorlighetsgrad, dopaminerg behandling eller søvnforstyrrelser. Dårlig nattesøvn ble forbundet med større grad av våkenhet på dagtid. Selegilin ble assosiert med større grad av døsiget og SOREMPs. De seks pasientene med SOREMP hadde lengre sykdomsvarighet, var signifikant trøttere og hadde kortere søvnlatenstid enn dem uten SOREMP selv om de ellers hadde bedre søvnkvalitet.

Razmy et al.²⁰ fant at 18.8 % av 80 PS-pasienter behandlet med DA og levodopa hadde EDS ved MSLT. Hovedrisikofaktoren for patologisk søvnlatenstid var høy LDE, da det var fire ganger større risiko ved doser over 867.5 mg, men det var ingen forskjell mellom ulike DA. ESS-skåren (gjennomsnitt 6.6) var uavhengig av type DA og LDE og korrelerte ikke med MSLT. 43 % av pasientene hadde ESS-skår ≥ 7 , men disse hadde ikke større sannsynlighet for patologisk søvnlatenstid ved MSLT. Det var de med størst risiko for patologisk søvnlatens, det vil si de med høyest LDE, som var dårligst til selv å predikere døsiget på dagtid.

Kaynak et al.²⁹ fant en signifikant økning i ESS-skår fra 3.6 til 5.5 og redusering i MSLT fra 13.6 til 8.1 minutter fra før til etter gjennomsnittelig åtte til ni måneder med DA og eller levodopa hos 15 nylig diagnostiserte pasienter. Da hadde 13.3 % ESS-skår > 10 , og 46.6 % hadde objektiv døsiget ved MSLT (< 8 minutter) mot 6.7 % før behandling. 42.8 % av dem med objektiv døsiget hadde narkolepsi-lignende fenotype. MSLT korrelerte med høy levodopadose, men hverken ESS eller MSLT korrelerte med sykdomsvarighet, DA, behandlingsvarighet, Hoehn and Yahr, UPDRS eller søvnforstyrrelser etter behandling. ESS korrelerte ikke med objektive mål på døsiget. De konkluderte med at døsigeten kom etter start av behandlingen og at det var levodopadosen som best predikerte objektiv døsiget.

Disse søvnlatensstudiene viser at 19-46.6 % av pasienter med PS har kortere søvnlatenstid enn normalt som et objektivt mål for EDS. 10-15 % av pasientene har også narkolepsi-lignende fenotype ved MSLT, og det er disse som er trøttest. MSLT

korrelerer hverken med DA, alder, kognitiv svikt, sykdommens varighet eller alvorlighetsgrad eller andre søvnforstyrrelser i noen av studiene, mens det er uenighet om det er en sammenheng mellom MSLT og levodopa. Studiene viser også at ESS korrelerer dårlig med MSLT, og at pasientene underestimerer graden av døsighet.

Forklaringsmodeller for EDS

EDS har multifaktorielle årsaker. Både alders- og sykdomsrelaterte biologiske forstyrrelser i reguleringen av søvn og våkenhet bidrar til døsighet. Søvnforstyrrelser (pga parkinsonisme, insomni, parasomnier m.m.), nevrodegenerative prosesser, demens, sedativa og dopaminerge medikamenter kan føre til døsighet.^{13, 15, 19}

Spørsmålet blir da hva det er som fører til den økte forekomsten av døsighet hos pasienter med PS.

Aldringsprosess

Hyppigheten av EDS øker med tiden,^{18, 19} men mens noen studier hevder at forekomsten av EDS øker med høyere alder¹⁹ og lengre varighet av PS, er andre studier uenige i dette.^{16, 17, 21, 29, 33} Alder har ikke blitt uavhengig relatert til EDS ved PS.^{18, 20, 21} Dessuten forekommer EDS hyppigere hos pasienter med PS enn hos friske eldre,^{16, 17} og dette tyder på at aldring bare i liten grad bidrar til utvikling av EDS ved PS.¹⁹

Søvnforstyrrelser

Søvnforstyrrelser har i ulike studier forekommet hos mellom 50 til 90 % av pasientene med PS, og dette er hyppigere enn hos kontrollgrupper (33-37 %).^{13, 14, 15} Men søvnforstyrrelser med redusert søvnkvalitet er ikke assosiert med økt døsighet ved PS.^{16, 17, 19, 21, 26, 27, 28, 29, 31, 33} Det var tvert i mot de pasientene som var mest våkne på dagtid som hadde dårligst søvnkvalitet om natten og brukte lengst tid på å sovne.²¹ Dette tyder på at søvnmangel ikke er årsaken til EDS ved PS, men at hypersomnien har en sentralnervøs, patologisk årsak.¹⁶

Sykdomspatologi

EDS persisterer hos de fleste pasientene som først er rammet.¹⁹ Flere studier viser at det er en sammenheng mellom mer avansert sykdomsstadium og EDS,^{16, 17, 19, 30, 31} mens andre ikke har funnet en slik sammenheng.^{21, 29, 33} Det er mulig at EDS skyldes nevropatologiske endringer ved PS¹⁷ med skade eller dysfunksjon av biologiske strukturer.¹⁹

En teori¹⁶ er at forstyrrelser i dopaminsystemets påvirkning på søvn- og våkentilstand fører til EDS, men rollen endogen dopamin spiller i reguleringen av søvn-våken-systemet er kontroversiell. EDS korrelerer dårlig med indikatorer for dopamindenervering. Det er derfor lite sannsynlig at det er en sammenheng mellom dopamindenervering i striatum og EDS.

En annen mulighet¹⁶ er at sykdomsprosesser utenfor basalgangliene kan påvirke søvn-våken-systemet. For eksempel har noen pasienter med PS og alvorlig døsighet en narkolepsi-lignende fenotype ved MSLT.^{16, 21, 33} Dette kan lede til mistanke om forstyrrelser i hypocretin-hypotalamus-systemet som ved primær narkolepsi. Det er forskning som tyder på at EDS forekommer hyppig ved andre former for parkinsonisme og at narkolepsi-lignende mønster er tilstede også ved andre synucleinopatier som MSA og DLBD. Disse sykdommene har felles patologi i både dopaminerge og ikke-dopaminerge systemer. Det er derfor mulig at EDS kan skyldes en primær forstyrrelse i søvn-våken-systemet utenfor basalgangliene.¹⁶ Degenerasjon av ulike områder som er med på å regulere søvn-våkensystemet har blitt foreslått i patogenesen til døsighet; dopaminerge nevroner i ventral periakveduktal grå substans i hjernestammen, dopaminerg neurotransmisjon i subkortikale basalgangliekretser, dorsal raphe og locus coeruleus,²¹ og noradrenerge, serotonerge og kolinerge systemer.²⁰

Dopaminerge medikamenter

En fjerde forklaringsmodell er at dopaminerge medikamenter fører til økt døsighet ved PS. Det har blitt gjort flere eksperimentelle undersøkelser av den sederende effekten til dopaminerge medikamenter. Arnulf et al.¹⁶ henviser til fire studier som

viste at D1-D2 agonisten apomorfin førte til økt døsigheit både hos friske og pasienter med PS, at hos friske frivillige reduserte ropinirol (DA) tiden til innsøvning og at levodopa var mer sederende enn placebo. Fase 3 studier av DA har dokumentert at de fører til døsigheit.¹³

Noen studier har funnet en sammenheng mellom DA og EDS^{16, 19, 20, 22, 28, 30, 31}, mens andre studier ikke har det.^{21, 27, 29, 33} Det er også uenighet om levodopa er assosiert med EDS.^{16, 17, 19, 22, 27, 28, 29, 31, 33}

EDS kan muligens skyldes stimulering av D2-reseptorer, hvor de dopaminerge medikamentene virker.¹⁶ Det kan også tenkes at en sederende effekt av DA skyldes medikament-sykdom interaksjon.¹⁶

Konklusjon

De fleste studiene konkluderer med at den høye forekomsten av EDS ved PS ikke skyldes søvnforstyrrelser, men enten sykdomspatologi ved PS, dopaminerge medikamenter eller en kombinasjon av disse to faktorene.

Behandling av EDS

Behandling av EDS avhenger av årsaken. Man bør revurdere bruken av sederende og dopaminerge medikamenter og forsøke å seponere eller bruke minste effektive dose DA. Behandling med modafinil kan vurderes i spesielle tilfeller og har vist god effekt med reduisering av ESS-skår og er godt tolerert, men noen pasienter er resistente mot effekten. Pasientene må ikke kjøre bil når de føler seg døsig, og skal ikke kjøre hvis de har hatt plutselige søvnanfall.^{13,19} Plutselige søvnanfall bør utredes ved søvnlaboratorium.

2. Metoder

2.1 Materiale

I et prosjekt ved nevrologisk avdeling på Ullevål universitetssykehus (UUS) har man fra sommeren 2004 samlet inn informasjon om pasienter med PS i Oslo. Det registreres sykdomsrelaterte data med blant annet tidsaspekter, kardinalsymptomer og antiparkinson-medikamenter. Sykdommens alvorlighetsgrad blir vurdert etter UPDRS²⁴, herunder klinisk motorisk vurdering (motorisk UPDRS) utført av leger ved nevrologisk poliklinikk. Det registreres døsighet ved hjelp av ESS²³ og søvnkvalitet ved hjelp av PDSS²⁵. Prosjektet er godkjent av etisk komité og datatilsynet, og pasientene har gitt skriftlig samtykke til å delta.

I denne tverrsnittstudien tar vi utgangspunkt i dataene fra alle pasienter som har blitt registrert i databasen ved nevrologisk poliklinikk, UUS, i tidsrommet fra oppstart sommeren 2004 til juni 2006. Pasienter med sikker eller sannsynlig klinisk PS ble inkludert, mens de med mulig klinisk PS ble ekskludert. Også pasienter som har motoriske fluktuasjoner ble ekskludert fordi det da er vanskelig å vurdere motorisk UPDRS som et mål på grad av sykdommens alvorlighet og effekt av behandling. De som ikke hadde fylt ut alle aktuelle skjemaer ble også utelukket fra deltagelse.

2.2 Metode

Vi ønsker å finne ut om pasientene med PS som tok DA var mer døsig enn dem som ikke gjorde det. Vi vurderte dette i forhold til sykdomsrelaterte data, dopaminerge medikamenter, motorisk UPDRS, ESS og tre spørsmål om søvnkvalitet fra PDSS.

2.2.1 Parametre

Sykdomsrelaterte data

Vi registrerte varigheten av PS i hele år, alder, kjønn og grad av sikkerhet om korrekt diagnose (sikker eller sannsynlig PS).

Dopaminerge medikamenter

Vi registrerte døgndosen i mg for DA, levodopa og entakapon på det tidspunkt skjemaene ble fylt ut. Så beregnet vi de totale døgndosene av DA i en sum og de totale døgndosene av entakapon og levodopa i en annen sum etter formel vist i rammen.

Formelen for levodopa dose ekvivalenter (levodopa dosage equivalents, LDE)²⁰:

$$\text{LDE} = (\text{regular levodopa dose} * 1) + (\text{levodopa controlled release dose} * 0,75) + (\text{pramipexole dose} * 67) + (\text{ropinirole dose} * 16,67) + (\text{pergolide dose} * 100) + (\text{bromocriptine dose} * 10) + (\text{cabaser} * 22) + ((\text{regular levodopa dose} + (\text{levodopa controlled release dose} * 0,75)) * 1,25 \text{ hvis pasienten tar tolcapone})$$

Deretter sammenlignet vi dem som sto på DA med dem som ikke gjorde det for å se om det var en forskjell i grad av døsigheit mellom de to gruppene og om dette kunne skyldes DA.

Motorisk UPDRS

*Unified rating scale for parkinsonism (UPDRS) version 3.0 february 1987*²⁴ er et standardisert verktøy for å dokumentere sykdomsgrad. Skalaen måler mentale faktorer, ADL-funksjoner (activities of daily living), tap av motorisk funksjon og behandlings- eller sykdomskomplikasjoner.

Under del 3 *Motor examination* er det 14 punkter som ved klinisk motorisk undersøkelse utført av lege på nevrologisk poliklinikk ble vurdert på en skala fra 0 (ingen symptomer) til 4 (dårligst). Vi summerte opp total skår for hver pasient.

The Epworth sleepiness scale

The Epworth sleepiness scale (ESS)²³ består av 8 spørsmål som måler døsighet på dagtid. Hvert spørsmål graderes på en skala fra 0 (ville aldri døse av) til 3 (stor sjanse for å døse av) hvor stor sjanse det er for å døse av i ulike dagligdagse situasjoner. En skår på mer enn 10 er definert som EDS.

The Parkinson´s disease sleep scale

The Parkinson´s disease sleep scale (PDSS)²⁵ er et spørreskjema med 15 spørsmål om symptomer som er assosiert med søvnforstyrrelser ved PS. Vi valgte ut de tre mest relevante spørsmålene i den aktuelle sammenheng; 1. *Hvordan er den gjennomsnittelige søvnkvaliteten din?*, 4. *Har du vanskelig for å sove godt hele natten?* og 14. *Føler du deg ofte trett og søvnnig når du har våknet om morgenen?*. Pasientene har svart på hver av spørsmålene på en skala fra 1 til 10, hvor 1 er dårligst og 10 er best.

2.2.2 Statistisk analyse

Vi delte pasientmaterialet i tre grupper; de 26 pasientene som brukte mest DA (> 72.36 LDE), de 25 pasientene som brukte minst DA (< 72.36 LDE) og de 134 pasientene som ikke tok DA. Ved regresjonsanalyse undersøkte vi om ESS-skår, varighet av PS, pasientens alder, motorisk UPDRS eller PDSS spørsmål 1 var statistisk signifikant forskjellig mellom de tre gruppene.

Vi delte pasientene inn i to nesten like store grupper med hensyn til motorisk UPDRS; den dårligste gruppen hadde motorisk UPDRS på 24 eller mer. Chi-Square Tests ble brukt til å vurdere forskjell i forekomsten av EDS (ESS \geq 10) mellom dem som tok mest, minst og ikke tok DA.

3.Resultater

I alt ble 185 pasienter inkludert i studien, hvorav 60 % er menn. Pasientene er gjennomsnittelig 71.1 år (SD 11.7), har hatt PS i 5.8 år (SD 4.1) og skårer 25.7 poeng ved UPDRS motorisk (SD 13.6). De har en gjennomsnittelig ESS-skår på 6.8 poeng (SD 4.5) og 22.2 % har en ESS-skår på mer enn 10. DA brukes av 27.6 % ; 9.7 % tar kun DA, mens 17.8 % tar DA sammen med levodopa. Det er 56.8 % som kun tar levodopa, og 15.7 % tar hverken DA eller levodopa.

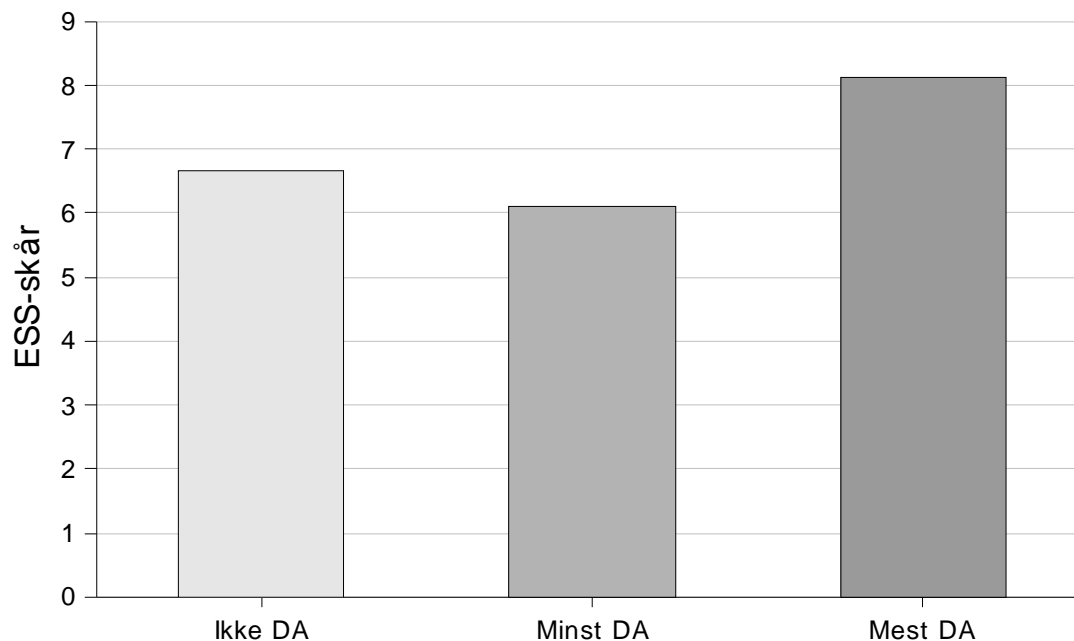
Tabell 3 gir en oversikt over aktuelle parametre for de pasientene som brukte mest og minst DA og de som ikke brukte DA. Ved regresjonsanalysen finner man ingen statistisk signifikante forskjeller i ESS-skår, varighet av PS, pasientens alder, motorisk UPDRS eller PDSS spørsmål 1 mellom de tre gruppene. De som står på høyest dose DA er mest døsig, men ikke på et statistisk signifikant nivå. Figur 1 viser skårene for ESS i de tre gruppene.

Tabell 3: Undersøkte parametre for pasienter som bruker mest, minst eller ikke bruker DA. Parametre merket med * er vurdert ved regresjonsanalyse. Ingen forskjeller er statistisk signifikante.

Parametre	Ikke DA	Minst DA	Mest DA
Antall pasienter	134	25	26
DA i levodopa dose ekvivalenter	0	48.5	123.87
Levodopa i levodopa dose ekvivalenter	305.32	376.25	168.27
* Varighet av PS (år)	5.66	7.4	4.85
* Pasientens alder (år)	72.66	66.72	67.15
Kjønn (% kvinner)	42.53 %	28 %	38.5 %
* Motorisk UPDRS	26.71	21.8	24.12
* ESS	6.68	6.12	8.12
* PDSS Spørsmål 1	7.02	6.76	6.96
PDSS Spørsmål 4	5.76	5.56	5.46

PDSS Spørsmål 14	6.85	8.48	7.15
Andel (antall) pasienter med ESS \geq 10 (EDS)	20.89 % (28)	16 % (4)	34.6 % (9)

Figur 1: Døsighet målt ved ESS i forhold til bruk av DA



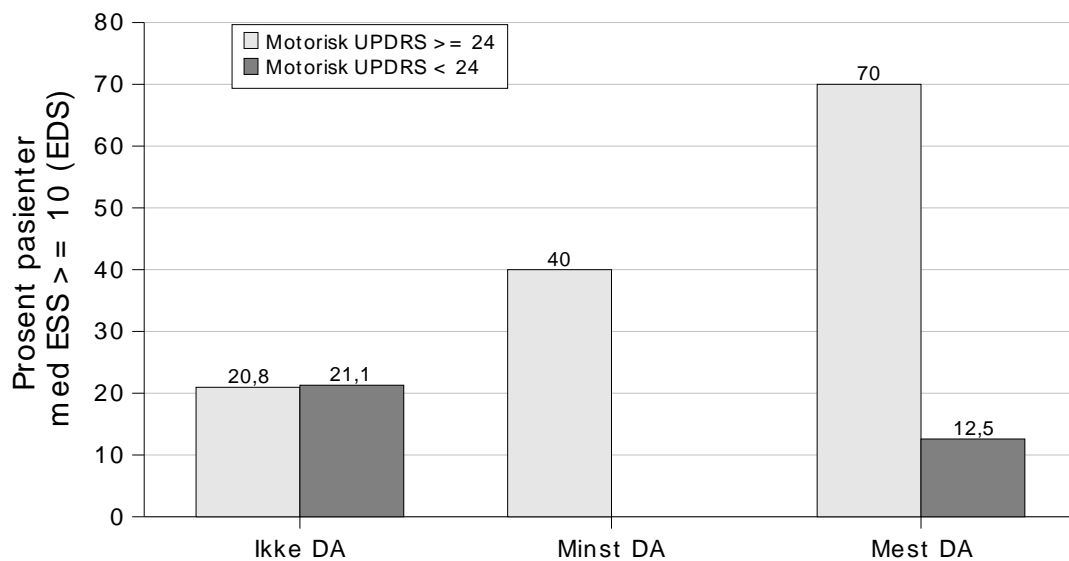
Med dette som utgangspunkt delte vi opp pasientene i grupper med høy og lav UPDRS. Ved Chi-Square Tests finner man at de dårligste pasientene (UPDRS \geq 24) er statistisk signifikant døsigere (70 % med ESS \geq 10) ved bruk av høy dose DA sammenlignet med dem som tar minst DA (40.0 %) eller ikke tar DA (20.8 %) ($p < 0.001$). Se tabell 4 og figur 2.

Tabell 4: Pasienter med motorisk UPDRS \geq 24 relatert til bruk av DA. Ved Chi-Square Tests er de som tar mest DA statistisk signifikant døsigere enn de som tar minst eller ikke tar DA ($p < 0.001$).

	Prosent (antall) pasienter med ESS $<$ 10	Prosent (antall) pasienter med ESS \geq 10 (EDS)
Ikke DA	79.2 % (61)	20.8 % (16)

Minst DA	60.0 % (6)	40.0 % (4)
Mest DA	30.0 % (3)	70.0 % (7)

Figur 2: Forekomst av EDS i forhold til motorisk UPDRS og bruk av DA



Derimot er det ikke funnet statistisk signifikant forskjell i døsigheit mellom dem som tar mest, minst eller ikke tar DA blant pasientene med UPDRS < 24 . Se tabell 5 og figur 2.

Tabell 5: Pasientene med motorisk UPDRS < 24 i forhold til bruk av DA. Ved Chi-Square Tests er det ikke statistisk signifikant forskjell i døsigheit mellom de som tar mest, minst eller ikke tar DA.

	Prosent (antall) pasienter med ESS < 10	Prosent (antall) pasienter med ESS ≥ 10 (EDS)
Ikke DA	78.9 % (45)	21.1 % (12)
Minst DA	100 % (15)	0 % (0)
Mest DA	87.5 % (14)	12.5 % (2)

4.Diskusjon

Ved gjennomgang av litteraturen finner man ingen entydige svar når det gjelder årsaken til den økte forekomsten av EDS ved PS. Flere studier konkluderer med at EDS skyldes foreløpig lite kjente nevrodegenerative prosesser ved PS, dopaminerge medikamenter eller en kombinasjon av disse faktorene.

Det er få studier som har sammenlignet forekomsten av EDS ved hjelp av ESS mellom pasienter som står på DA og dem som ikke gjør det, og også her er det sprikende resultater. Dessuten har de som ikke har fått behandling ofte hatt tidlig stadium av PS, og dette kan innvirke på forekomsten av EDS. O`Suilleabhain³⁰ fant i en studie med 368 pasienter med PS at de som sto på DA og eller levodopa hadde høyere ESS-skår enn de ubehandlede med tidligere stadium av PS (8.2 uten behandling vs 9.9 ved levodopa vs 10.1 ved DA vs 11.8 ved kombinasjonsterapi). Högl²⁷ fant i en studie med 99 pasienter ingen signifikant forskjell i ESS-skår mellom dem som ble behandlet med DA og levodopa sammenlignet med levodopa alene (7.6 vs 8). Kaynak et al.²⁹ fant en signifikant økning i ESS-skår (3.6 til 5.5) fra før til etter gjennomsnittelig åtte til ni måneder med DA og eller levodopa hos 15 pasienter med tidlig stadium av PS. Fabbrini et al.³¹ fant at de pasientene som tok DA og eller levodopa (50 pasienter) hadde signifikant høyere ESS-skår enn de ubehandlede (25 pasienter) (11.5 vs 6). Pasienter som fikk behandling hadde samtidig signifikant lenger sykdomsvarighet og mer alvorlig sykdomsgrad enn de ubehandlede, og ESS korrelerte med sykdommens varighet og Hoehn and Yahr skår.

Vår tverrsnittsstudie viser at det ikke er statistisk signifikant forskjell i forekomsten av dødsighet mellom dem som tar og dem som ikke tar DA. Det er heller ingen signifikante forskjeller i varigheten av PS, pasientens alder, motorisk UPDRS eller i spørsmålet om søvnkvalitet mellom gruppene. Når vi deler materialet i pasientene med høy og lav motorisk UPDRS-skår, finner vi at det er statistisk signifikant flere med EDS hos dem som tar DA enn hos dem som ikke tar DA blant de som har en høy UPDRS-skår. Det er ingen tilsvarende signifikant forskjell blant pasienter som har en

lav UPDRS-skår. Dette kan tolkes dithen at hverken alvorlig sykdomsgrad målt som høy UPDRS eller DA fører til økt døsigheit alene, men at det er kombinasjonen av langtkommen PS med samtidig bruk av DA som gir økt risiko for døsigheit, selv ved moderate doser (LDE > 72, hvilket tilsvarer en døgndose på ca 1 mg pramipexol, 4 mg ropinirol og 3 mg cabergolin). Konsekvensen av dette bør være at man gir DA med forsiktighet til pasienter med langtkommen PS og er bevisst på at døsigheit hos disse pasientene kan være en bivirkning av DA. Det er derfor viktig å spørre disse pasientene om døsigheit på dagtid når de kommer til kontroll.

Studiens begrensninger

Vi har ikke sett på forskjeller i døsigheit mellom de ulike typer DA, men tidligere studier tyder på at det ikke er signifikante forskjeller. Vi har ikke registrert bruken av andre medikamenter som kan virke sederende. Det er derfor mulig at en skjevfordeling av sederende medikamenter kan ha påvirket resultat. Det kan for eksempel tenkes at pasienter med mer langtkommen PS også er de som bruker mest sederende medisiner.

Det kan også tenkes at det er spesielt i opptrappingsfasen at pasientene blir døsig av DA, men at de etter en tid adapterer til DA og ikke lenger blir døsig. Vi har ikke undersøkt hvor lenge pasientene hadde stått på DA og kan derfor ikke si noe om det var økt forekomst av døsigheit blant dem som var under opptrapping på DA sammenlignet med dem som hadde adaptert til DA.

Vi har brukt ESS som et mål på døsigheit. Flere studier har påpekt at pasientene underestimerer graden av døsigheit^{15, 19, 20, 21, 29, 33} og at ESS korrelerer dårlig med objektive mål på døsigheit ved MSLT.^{20, 29, 33} Det kan derfor tenkes at forekomsten av døsigheit er høyere enn det vi fant. Gullstandarden for vurdering av EDS er fortsatt de svært ressurskrevende undersøkelser som kan foretas i et søvnlaboratorium, men likevel er ESS et validert spørreskjema som er alment akseptert for vurdering av døsigheitsgrad i vitenskapelige undersøkelser og er enkelt å bruke.

Kildeliste

1. [Hardy J, Lees AJ.](#)
Parkinson's disease: a broken nosology.
Mov Disord. 2005 Aug;20 Suppl 12:S2-4.
2. [Tandberg E, Larsen JP, Nessler EG, Riise T, Aarli JA.](#)
The epidemiology of Parkinson's disease in the county of Rogaland, Norway.
Mov Disord. 1995 Sep;10(5):541-9.
3. [Twelves D, Perkins KS, Counsell C.](#)
Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease.
Mov Disord. 2003 Jan;18(1):19-31. Review.
4. Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser. Veiledende retningslinjer for diagnostisering og behandling ved Parkinsons sykdom.
http://www.helse-stavanger.no/templates/page____35926.aspx
5. [Ramsden DB, Parsons RB, Ho SL, Waring RH.](#)
The aetiology of idiopathic Parkinson's disease.
Mol Pathol. 2001 Dec;54(6):369-80. Review.
6. [Siderowf A, Stern M.](#)
Update on Parkinson disease.
Ann Intern Med. 2003 Apr 15;138(8):651-8. Review.
7. [Huang Z, de la Fuente-Fernandez R, Stoessl AJ.](#)
Etiology of Parkinson's disease.
Can J Neurol Sci. 2003 Mar;30 Suppl 1:S10-8. Review.
8. [Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ.](#)
Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992 Mar;55(3):181-4.
9. [Frank C, Pari G, Rossiter JP.](#)
Approach to diagnosis of Parkinson disease.
Can Fam Physician. 2006 Jul;52:862-8. Review.
10. [Gelb DJ, Oliver E, Gilman S.](#)
Diagnostic criteria for Parkinson disease.
Arch Neurol. 1999 Jan;56(1):33-9. Review.
11. [Rao SS, Hofmann LA, Shakil A.](#)
Parkinson's disease: diagnosis and treatment.
Am Fam Physician. 2006 Dec 15;74(12):2046-54. Review.

12. [Savitt JM, Dawson VL, Dawson TM.](#)
Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine.
J Clin Invest. 2006 Jul;116(7):1744-54. Review.
13. [Schapira AH.](#)
Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease.
Neurology. 2004 Oct 26;63(8 Suppl 3):S24-7. Review.
14. [Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K.](#)
A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease.
Mov Disord. 1998 Nov;13(6):895-9.
15. [Brodsky MA, Godbold J, Roth T, Olanow CW.](#)
Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study.
Mov Disord. 2003 Jun;18(6):668-72.
16. [Arnulf I.](#)
Excessive daytime sleepiness in parkinsonism.
Sleep Med Rev. 2005 Jun;9(3):185-200. Epub 2005 Apr 26. Review.
17. [Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K.](#)
Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study.
Mov Disord. 1999 Nov;14(6):922-7.
18. [Gjerstad MD, Aarsland D, Larsen JP.](#)
Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease.
Neurology. 2002 May 28;58(10):1544-6.
19. [Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP.](#)
Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease?
Neurology. 2006 Sep 12;67(5):853-8.
20. [Razmy A, Lang AE, Shapiro CM.](#)
Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson disease treated with older (ergot) vs newer (nonergot) dopamine agonists.
Arch Neurol. 2004 Jan;61(1):97-102.
21. [Rye DB, Bliwise DL, Dihenia B, Gurecki P.](#)
FAST TRACK: daytime sleepiness in Parkinson's disease.
J Sleep Res. 2000 Mar;9(1):63-9.
22. [Etminan M, Samii A, Takkouche B, Rochon PA.](#)
Increased risk of somnolence with the new dopamine agonists in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of randomised controlled trials.
Drug Saf. 2001;24(11):863-8.

-
23. [Johns MW.](#)
A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale.
Sleep. 1991 Dec;14(6):540-5.
 24. Unified rating scale for parkinsonism, version 3.0 february 1987 (UPDRS)
<http://www.mdvu.org/pdf/updrs.pdf>
 25. [Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, Pezzela FR, Forbes A, Hogl B, Trenkwalder C.](#)
The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Dec;73(6):629-35.
 26. [Ferreira JJ, Desboeuf K, Galitzky M, Thalamas C, Brefel-Courbon C, Fabre N, Senard JM, Montastruc JL, Sampaio C, Rascol O.](#)
Sleep disruption, daytime somnolence and 'sleep attacks' in Parkinson's disease: a clinical survey in PD patients and age-matched healthy volunteers.
Eur J Neurol. 2006 Mar;13(3):209-14.
 27. [Hogl B, Seppi K, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Niedermuller U, Wenning G, Poewe W.](#)
Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a questionnaire survey.
Mov Disord. 2003 Mar;18(3):319-23.
 28. [Happe S, Berger K; FAQT Study Investigators.](#)
The association of dopamine agonists with daytime sleepiness, sleep problems and quality of life in patients with Parkinson's disease--a prospective study.
J Neurol. 2001 Dec;248(12):1062-7.
 29. [Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, Benbir G, Uysal O.](#)
Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment.
Eur J Neurol. 2005 Mar;12(3):199-207.
 30. [O'Suilleabhain PE, Dewey RB Jr.](#)
Contributions of dopaminergic drugs and disease severity to daytime sleepiness in Parkinson disease.
Arch Neurol. 2002 Jun;59(6):986-9.
 31. [Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, Vanacore N, Pauletti C, Meco G.](#)
Excessive daytime sleepiness in de novo and treated Parkinson's disease.
Mov Disord. 2002 Sep;17(5):1026-30.
 32. [Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, Pauletti C, Vanacore N, Meco G.](#)
Excessive daytime somnolence in Parkinson's disease. Follow-up after 1 year of treatment.
Neurol Sci. 2003 Oct;24(3):178-9.

33. [Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, Lacomblez L, Golmard JL, Derenne JP, Agid Y.](#)
Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD.
Neurology. 2002 Apr 9;58(7):1019-24.
34. [Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S.](#)
Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking
pramipexole and ropinirole.
Neurology. 1999 Jun 10;52(9):1908-10.