

Parkinsons sykdom: En oversikt

av Daniel Nicolai Kvarven



Veiledere:

Vidar Gundersen, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

Espen Dietrichs, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

Det medisinske fakultet

Universitet i Oslo

Februar 2021

INNHALDSFORTEGNELSE

ABSTRACT	5
INTRODUKSJON	6
Parkinsons sykdom	6
Begrunnelse for valg av oppgave	8
Presisering og mål med oppgaven	8
METODE	8
Valg av metode	8
Litteratursøk og valg av artikler	8
PATOLOGI	9
Tap av dopaminerge nevroner	9
Lewylegemer	10
Mikrogliose	10
PATOGENESE	11
Feifolding av alfa-synuklein	11
Mitokondriedysfunksjon	12
Oksidativt stress	13
Defekt nedbrytning av unormale proteiner	13
SYKDOMSUTVIKLING	14
Braak-hypotesen	14
Er Parkinsons sykdom en prionsykdom?	15
KLINIKK	15
Kliniske trekk	15
Klinisk forløp	15
DIAGNOSE	17
Diagnostiske kriterier	17
Tabell 1. Klinisk etablert Parkinson sykdom	17
Bildeundersøkelser	18
Konvensjonell MR-undersøkelse	18
DAT-scan	18
Differensialdiagnoser	19
Atypisk parkinsonisme	19
Sekundær parkinsonisme	20
Essensiell tremor	20
Andre former for parkinsonisme	20

Subtyper	21
PROGNOSE	21
Kliniske milepæler.....	21
Dødelighet	22
INITIAL FARMAKOLOGISK BEHANDLING	22
Når skal farmakologisk behandling startes?	22
Valg av legemiddel.....	23
Pasientfaktorer	23
Sykdomsfaktorer	23
Egenskaper ved legemidlene.....	24
Behandlingsalgoritme ved oppstart av farmakologisk behandling	24
Mild sykdom	24
Mild til moderat sykdom.....	24
Moderat til alvorlig sykdom	25
FARMAKOLOGISK BEHANDLING AV MOTORISKE KOMPLIKASJONER	25
Patofysiologi.....	25
Forutsigbare motoriske komplikasjoner	26
Tabell 2. Forutsigbare motoriske komplikasjoner	26
Kostholdsendringer	27
Justering av doseintervall	27
Tilleggsbehandling.....	27
Dyskinesier	28
Uforutsigbare motoriske komplikasjoner	28
Dystonier	29
AVANSERT BEHANDLING	29
Forutsetninger	29
Apomorfinbehandling	30
Dudodenal levodopainfusjon	30
Dyp hjernestimulering	30
Valg av behandling.....	31
BEHANDLING AV IKKE-MOTORISKE SYMPTOMER	32
Kognitiv svikt.....	32
Demens	32
Psykiatriske forstyrrelser	33
Depresjon	33
Hallusinasjoner	33

Apati	33
Fatigue	34
Dysautonomi	34
Mage-tarm-problemer	34
Blæreproblemer	34
Ortostatisk hypotensjon	35
Søvnforstyrrelser	35
Hypersomni	35
Insomni	35
Parasomnier	36
Smerter	36
FREMTIDIGE MULIGHETER	36
Alfa-synuklein	36
Nevroinflammasjon	37
Autofagi-lysosom-systemet	37
Oksidativt stress	37
KONKLUSJON	37
LITTERATURLISTE	38

ABSTRACT

Objective: The aim of this project thesis was to review current literature regarding Parkinson’s disease (PD) pathology, pathogenesis, diagnostics, and treatment options.

Methods: The study is based on a non-systematic literature review. PubMed was searched for relevant literature using both systematic and non-systematic approaches. Review articles, websites, and textbooks were utilized as quality assurance and to find additional data.

Summary: PD is the most common form of parkinsonism, a clinical syndrome characterized by akinesia/bradykinesia, muscle rigidity, and resting tremor.

The pathological hallmarks of the disease are loss of dopaminergic neurons, intra-cytoplasmic protein inclusion called Lewy bodies, and neuroinflammation with reactive microglial cells in the PD brain. In most patients the disease is of unknown etiology, but familial PD accounts for approximately 10% of the cases. Several disease mechanisms have been implicated, including alpha-synuclein misfolding, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and defective cellular protein clearance.

In addition to the cardinal motor symptoms of PD, the clinical picture also includes several non-motor symptoms (e.g., dementia, psychiatric disorders, sleep disorders, autonomic dysfunction, and pain) which is associated with functional impairment and poor health-related quality of life.

No disease-modifying treatments are available for PD today. Dopaminergic therapy offers good control of initial motor symptoms, but non-motor symptoms often require non-dopaminergic approaches. As the disease progresses patients will experience motor complications such as “wearing off” and dyskinesias. While some of these symptoms might be alleviated by alterations in the pharmacologic regimen, some might benefit from advanced device-aided therapy, including levodopa-carbidopa intestinal gel, continuous infusion of apomorphine, and deep brain stimulation.

INTRODUKSJON

Parkinsons sykdom

Parkinsons sykdom (PS) er en progressiv neurodegenerativ sykdom med en prevalens på i overkant av 100/10000 og insidens på 13-14/10000 innbyggere (1, 2). Det vil si at det i Norge er omtrent 6000 personer med PS og at det er ca 800 nye tilfeller per år. På verdensbasis affiserer PS mer enn 6 millioner mennesker (3). Sykdommen kjennetegnes ved tap av dopaminerge nevroner i substantia nigra pars compacta (SNpc) med påfølgende dopaminmangel i basalgangliene. Dopaminmangelen gir en karakteristisk bevegelsesforstyrrelse med kardinaltegnene hviletremor, bradykinesi, og muskelrigiditet som responderer på dopaminerg behandling (4, 5). Sykdommen rammer også ikke-dopaminerge transmittersystemer som er utgangspunktet for flere ikke-motoriske plager som kognitiv svikt, psykiatriske lidelser, søvnforstyrrelser, smerter, og autonome fenomener. Disse symptomene kan debutere allerede mange år før de første motoriske symptomene på dopaminmangel (6)

Årsaken til PS er hos de fleste pasienter ukjent, men ulike genetiske årsaker har blitt identifisert i omkring 10% av tilfellene (7). Genfeilen er forskjellig ved de ulike formene for familiær PS, som både kan være recessiv og dominant, men påvirker i de fleste tilfellene omsetningen av alfa-synuklein eller mitokondrienes funksjon (7, 8). Den hyppigste genetiske formen Parkinsons sykdom skyldes en mutasjon i LRRK2-genet, en mutasjon som i Norge er påvist hos ca 2% av pasientene med sykdommen (8).

Histopatologisk kjennetegnes sykdommen av depigmentering, nevrontap, lewylegemer, og reaktive mikroglia-celler, særlig i substantia nigra og locus ceruleus (9-12). Lewylegemer er proteinavleiringer i nerveceller som ses ved en rekke neurodegenerative sykdommer. Ved PS er det proteinet alfa-synuklein som avleires i nervecellene, og sykdommen klassifiseres derfor også som en «alfa-synukleinopati» (13).

Sammenhengen mellom lewylegemer og neurodegenerasjon ved PS er enda ikke fullstendig kartlagt. Trolig er opphopningen av alfa-synuklein i seg selv skadelig for nervecellene og medfører nervecellesvinn. Ulike faktorer som endrer omsetningen av alfa-synuklein vil i så fall kunne tenke seg å sette i gang en slik avleiringsprosess med påfølgende alfa-synuklein-indusert-nevrondød. Både analyser av store hjerne-autopsi-serier, gendefekter forbundet med familiær PS, og ulike toksineffekter (sprøytemidler) har vist at feilfolding av alfa-synuklein,

oksidativt stress, mitokondriesvikt, nevroinflammasjon, og defekt nedbrytning av unormale proteiner er viktige mekanismer for nervecelledøden vi ser ved PS (7, 12-18).

Tradisjonelt har man trodd at den patologiske prosessen startet i basalgangliene. Dette synet ble i 2003 utfordret av forskeren Heiko Braak som lanserte en teori om at sykdommen starter med alfa-synuklein-opphopning i nevroner i medulla oblongata og bulbus olfactorius (19). Herfra brer alfa-synuklein-patologien seg gradvis rostro-kaudalt gjennom nervesystemet i et fast, forutsigbart mønster. Denne teorien er fortsatt kontroversiell i dag, men kan gi en mulig forklaring på hvordan sykdommen kan debutere med snikende premotoriske symptomer, som stammer fra svikt i monoaminerge nevroner kaudalt i hjernestammen, før de klassiske motoriske symptomene tilkommer. I dag er det fortsatt mye som tyder på at patologien starter i bulbus olfactorius og medulla oblongata, men også i autonome nervefletninger i tarmen (20, 21). Herfra er det holdepunkter for at alfa-synuklein-patologien spres trans-synaptisk (mellom nevroner) til hjernestammen på tilsvarende måte som prioner (21, 22).

Dopaminerstatningsterapi med levodopa er hjørnesteinen i behandlingen av motoriske symptomer ved PS og har oftest god effekt initialt (23). Etter hvert som sykdommen utvikler seg, vil dopaminterminalene i striatum degenerere. Dette gjør at hjernens evne til å lagre dopamin blir svekket (24). Pasienten vil ofte erfare kortere og mer uforutsigbar effekt av hver enkelt medikamentdose, noe som leder til bråe svingninger mellom medikamentbivirkninger og parkinsonistiske symptomer (motoriske fluktuasjoner) (25). Pasienten vil kunne oppleve ufrivillige bevegelser (dyskinesier) når dopaminkonsentrasjonen er på sitt høyeste etter tablettinntak, og deretter økende parkinsonistiske symptomer mot slutten av medisinenes virketid («wearing off») (25).

I denne sykdomsfasen vil mange pasienter ha nytte av avansert behandling. Enten som pumpebehandling med duodopa eller apomorfin, eller som behandling med hjernestimulatur (DBS). Selv om slik behandling vil bedre de kliniske symptomene som kommer av dopaminmangel, er også andre ikke-dopaminerge transmittersystemer ansvarlige for flere både motoriske og ikke-motoriske symptomer i denne sykdomsfasen, og dopaminerstatningsterapi vil ha lite effekt på disse symptomene (6). Ved langtkommet sykdom oppleves for mange de ikke-motoriske symptomene som den største hemningen i hverdagen og er årsaken til flest sykehusinnleggelsler hos denne pasientgruppen (26, 27). Det er dermed viktig at klinikeren fanger opp og behandler slike symptomer på lik linje med de motoriske symptomene.

Begrunnelse for valg av oppgave

I januar 2020 påbegynte jeg og mine to veiledere Vidar Gundersen og Espen Dietrichs en studie for å undersøke hvordan bærbar teknologi kan benyttes for å fange opp motoriske fluktasjoner hos pasienter med Parkinsons sykdom. Ettersom dette studien innebar kontakt med pasienter, ble prosjektet avlyst under nedstengningen av samfunnet i forbindelse med koronapandemien i mars 2020. Siden jeg alltid har vært interessert i å lære mer om Parkinsons sykdom, ønsket jeg likevel å skrive en prosjektoppgave med dette som tema, men da i form av en litteraturstudie.

Presisering og mål med oppgaven

Jeg ønsker å studere idiopatisk Parkinsons sykdom. Målet med oppgaven er å lage en oversikt over hva litteraturen sier om sykdommens patologi, patogenese, diagnostikk, og behandling av motoriske og ikke-motoriske symptomer.

METODE

Valg av metode

Ettersom jeg har valgt en såpass bred problemstilling, mener jeg at et usystematisk litteratursøk, eller en litteraturstudie, vil være den best egnete metoden for denne oppgaven.

Litteratursøk og valg av artikler

Som bakgrunnsinformasjon fikk jeg hjelp av mine veiledere til å plukke ut gode oversiktsartikler om Parkinsons sykdom. Deretter ble følgende søk gjort i PubMed:

- 1) "Parkinson Disease/pathology"[Mesh] AND pathology[Title/Abstract] AND Parkinson disease[Title/Abstract]: 143 treff
- 2) "Parkinson Disease"[Mesh] AND pathogenesis[Title/Abstract] AND parkinson disease [Title/Abstract]: 454 treff
- 3) "Parkinson Disease/diagnosis"[Mesh] AND diagnosis[Title] AND parkinson disease [Title]: 68 treff
- 4) "Parkinson Disease/therapy"[Mesh] AND treatment[Title] AND parkinson disease[Title]: 299 treff

I første del av seleksjonsprosessen ble artikler valgt ut basert på tittel og abstract. Artikkene måtte være publisert i 2000 eller senere. De måtte også ha tilgjengelig fulltekst på nordisk

eller engelsk språk. Artikler som ikke omhandlet idiopatisk Parkinsons sykdom ble ekskludert.

For de fleste temaene i oppgaven har jeg brukt oversiktsartikler som kvalitetssikring av innholdet og for å finne frem til andre relevante artikler om temaet.

Jeg har også brukt flere kvalitetssikrede nettsider som «Up To Date», «Store Norske Leksikon», «Norges Parkinsonforbund», «American Parkinson Disease Association», «Norsk Elektronisk Legehåndbok», «Tidsskrift for Den norske legeforening», «Nyhetsbulletin – Helse Stavanger», og norsk lærebok i «Nevrologi og nevrokirurgi», 7.utgave.

PATOLOGI

Depigmentering, nevrontap, lewylegemer, og mikrogliose, særlig i SNpc og locus coeruleus, er typiske histopatologiske funn i hjernen til parkinsonpasienter. Det ses imidlertid også hjernecellesvinn andre steder i nervesystemet, blant annet i dorsale motoriske vaguskjerner i medulla oblongata, og andre kjerner i hjernestammen.

Tap av dopaminerge nevroner

Det sentrale patologiske kjennetegnet for alle degenerative parkinsonistiske sykdommer er tap av dopaminerge nevroner i SNpc. Morfologisk ses depigmentering i SNpc og locus coeruleus, som representerer degenerasjon av dopaminerge melanin-innholdende nevroner i SNpc og noradrenerge nevroner i locus coeruleus (9, 28). Postmortem-analyser har vist at ved diagnosetidspunktet er omtrent 30% av dopaminnevronenes cellelegemer i SNpc og 50% av dopamin-aksonterminalene i putamen gått tapt (29-32). Deretter går degenerasjonen ganske raskt. Innen fire år etter parkinsondiagnosen er nesten alle dopamin-aksonterminalene degenerert, mens tapet av nervecellelegemene er litt langsommere; innen fem år er majoriteten av cellelegemene døde (32).

Det foregår også et utbredt celletap i andre områder av nervesystemet, som blant annet i den dorsale vaguskjernen, nucleus basalis, nucleus pedunculopontinus, nuclei raphe, bulbus olfactorius, hypothalamus, og cerebral cortex (9, 33). Ved MR-studier har man også funnet signifikant atrofi i hippocampusområdet hos parkinsonpasienter både med og uten kognitiv svikt (34). Flere av de affiserte områdene omfatter ikke-dopaminerge transmittersystemer og

degenerasjon av disse systemene kan være med på å forklare hvorfor flere av symptomene ved PS ikke responderer på dopaminerg behandling (35).

Lewylegemer

Et annet histopatologisk kjennetegn ved PS er lewylegemer (10). Lewylegemene er runde inklusjoner med en tett eosinofil kjerne og en perifer oppklaring som kan ses i nervecellenes cytoplasma ved mikroskopering (28). Ved hjelp av immunhistokjemiske metoder har man funnet ut at lewylegemene består av tilsammen mer enn 90 ulike proteiner (36), men at alfa-synuklein og ubiquitin utgjør de viktigste komponentene (37).

Alfa-synuklein er et lite protein som finnes i nerveceller og har betydning for omsetning av synaptiske vesikler og transmitterfrigjøring (38). Ved PS, og andre alfa-synukleinopatii, foldes proteinkjeden til alfa-synuklein og danner patologiske proteinaggregater som hoper seg opp i nervecellene (lewylegemer) (39, 40). Flere av de feilfoldete alfa-synukleinproteinene som dannes i aggregeringsprosessen har toksisk effekt på blant annet nervenes cellemembran, mitokondrier, cytoskjelett, lysosomer, proteasomer, og synapsefunksjon (41-45).

Mikrogliose

Det er også flere holdepunkter for at en cerebral inflammasjon med reaktive mikroglia-celler (mikrogliose) bidrar til neurodegenerasjonen man ser ved Parkinsons sykdom (46). Ved autopsistudier av hjernevev fra parkinsonpasienter er det tegn til en reaktiv mikrogliose i SNpc og putamen, noe som bekreftes av immunhistokjemiske studier der det påvises en opphopning av det pro-inflammatoriske cytokinet TNF-alfa i de samme cellene (11, 12, 47, 48). Dette tyder på at mikroglia har en viktig rolle i selve inflammasjonsprosessen (49). I tråd med disse postmortemstudiene har *in vivo* undersøkelser av parkinsonpasienter med translocator protein positronemisjonstomografi (TSPO PET) vist tegn til aktivering av mikroglia i SNpc (50, 51). TSPO er et protein som hoper seg opp i cellemembranen til aktiverte mikroglia-celler. Det skal imidlertid nevnes at andre TSPO-studier har enten vist tegn til inflammasjon i andre hjerneområder enn SNpc, eller ingen inflammasjon i det hele tatt (52, 53). Likevel er det mye evidens for at det foreligger en inflammatorisk prosess. Denne antagelsen støttes også av en rekke biokjemiske analyser hvor man har påvist forhøyete pro-inflammatoriske mediatorer i cerebrospinalvæske og hjernevev hos parkinsonpasienter (54-56).

Ettersom mikrogliaen særlig forekommer i områder med hjernecellesvinn, er det sannsynlig at de to fenomenene henger sammen, men det er usikkert om mikrogliaen er årsaken til, eller responsen på den degenerative prosessen. Mikroglia overvåker vanligvis hjernevevet for sykdomsfremkallende stoffer og når mikrogliaene møter et slikt stoff, som for eksempel alfa-synuklein, vil de aktiveres (57). Ved PS frisettes alfa-synuklein kontinuerlig fra døende nerveceller, og det blir dermed en vedvarende «overaktivering» av mikroglia. Aktiverte mikroglia produserer og skiller ut pro-inflammatoriske cytokiner som fasiliterer den neurodegenerative prosessen (58, 59). Etter hvert som dopaminerge nevroner går tapt, frigjør de døende nervecellene større mengder alfa-synuklein som aktiverer mikroglia. Det dannes således en ond sirkel der kontinuerlig frislipp av alfa-synuklein gir en vedvarende overaktivering av mikroglia, som i sin tur fasiliterer svinn av dopaminerge nerveceller (46). Aktivert mikroglia akkumulerer også rundt alfa-synukleinaggregater i hjernen, og en hypotese er derfor at den nevrotoksiske effekten til alfa-synuklein delvis skyldes mikroglia-mediert inflammasjon (46, 60).

PATOGENESE

Alfa-synuklein har lenge hatt en sentral rolle for forståelsen av sykdomsutviklingen ved Parkinson sykdom. Den vanligste hypotesen går ut på at alfa-synuklein danner patologiske protofibriller som hoper seg opp i nervecellene og medfører celledød (13). Alle prosesser involvert i omsetningen og nedbrytningen av alfa-synuklein kan dermed bidra til sykdomsutviklingen (13). Selv om denne teorien står sterkt i dag, har forskere de senere årene også rettet fokus mot flere andre prosesser som kan føre til tap av dopaminerge nevroner, herunder feifolding av alfa-synuklein, mitokondriedysfunksjon, oksidativt stress, og defekt nedbrytning av unormale proteiner.

Feifolding av alfa-synuklein

Alfa-synuklein er et lite protein som normalt finnes i nervecellene. Hos friske kontroller har proteinet ingen definert tertiærstruktur, men gjennomgår en strukturell endring som endrer proteinets egenskaper hos pasienter med Parkinsons sykdom (61). Dette kommer tydelig frem ved en form autosomal dominant PS som er forårsaket av en mutasjon i SNCA-genet, som koder for alfa-synukleinproteinet. Mutasjonen gir en endring av proteinets sekundærstruktur som medfører at proteinkjeden, istedenfor å være i alfa-heliks-folder, danner beta-plater.

Denne feilfoldingen gjør at det dannes uløselige alfa-synukleinaggregater (62, 63). En slik «feilfolding» av alfa-synuklein kan også forekomme spontant, noe som trolig bidrar til utviklingen av sporadisk Parkinsons sykdom (16).

Det har blitt foreslått flere mekanismer i et forsøk på å forklare hva som setter i gang den strukturelle endringen til alfa-synuklein ved Parkinsons sykdom. Post-translasjonelle modifikasjoner av proteinkjeden som fosforylering, ubiquitinerings, og C-terminal trunkering ses ofte hos parkinsonpasienter og har blitt trukket frem som mulige mekanismer (64).

Ettersom alfa-synuklein inntar flere ulike «patologiske» former, blant annet som monomerer, løselige oligomerer, protofibriller, og uløselige fibriller, er det sannsynligvis flere mekanismer som står bak (65). Det er særlig de løselige oligomerene som har fått mye oppmerksomhet de siste årene. Funn fra nyere studier tyder på at løselige oligomerer er den mest nevrotoksiske formen for alfa-synuklein og at alfa-synuklein i denne konfigurasjonen har egenskaper som muliggjør spredning av patologisk alfa-synuklein mellom nerveceller (66, 67).

I tillegg til patologiske endringer i alfa-synuklein sin proteinstruktur - kan også for stor produksjon av alfa-synuklein føre til parkinsonisme. Dette ser man blant annet ved duplikasjoner og tripplikasjoner i alfa-synukleingenet (SNCA) som gir tidlig debuterende familiær PS (13, 68).

Mitokondriedysfunksjon

For at nevronene skal fungere optimalt trenger de energi fra aerob metabolisme i mitokondriene. Mitokondriell dysfunksjon ses ved både sporadisk og familiær PS (69). I ulike studier gir svikt i mitokondriekompleks-1, som er en viktig del av elektrontransportkjeden, parkinsonisme, og aktiviteten til kompleks-1 er redusert med 32-38% i hjernen til pasienter med sporadisk PS (70). Denne sammenhengen har også blitt demonstrert gjennom studier av giftstoffet 1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP), en kjent mitokondriekompleks-1-hemmer, som forårsaker parkinsonisme både hos mennesker og dyr (14, 28, 71). Også familiær Parkinsons sykdom er forbundet med mitokondriedysfunksjon. Mutasjoner i genene PINK1 og Parkin, som koder for sentrale komponenter i mitofagi-prosessen, kan eksempelvis gi autosomal recessiv PS (72).

Det er også en klar sammenheng mellom alfa-synuklein og mitokondriedysfunksjon. Alfa-synuklein kan reagere med mitokondriemembranen og akkumulere inne i organellene. Denne prosessen kan hemme mitokondriekompleks-1 med påfølgende oksidativt stress og

mitokondriesvikt (73). Siden nedbrytning av alfa-synuklein i proteasomet er ATP-avhengig, vil trolig ATP-mangel som følge av slik mitokondriell dysfunksjon medføre patologisk opphopning av alfa-synuklein i nervecellene (8, 74).

Oksidativt stress

Oksidativt stress via økt produksjon av frie oksygen og nitrogen-radikaler bidrar også til neurodegenerasjonen ved Parkinsons sykdom (75, 76). Flere forskere har påvist mangel på antioksiderende enzymer som katalase, superoksid-dismutase, og glutationperoksidase i hjernen til parkinsonpasienter, som tyder på at oksidativt stress er involvert i sykdomsutviklingen (77-79). Det er også funnet tegn til oksidativ skade på lipider, proteiner, og DNA som betyr at radikalene har en direkte nevrotoksisk effekt (80-82). Selv om det fortsatt er usikkert om hva som forårsaker oksidativt stress ved PS, er det sannsynlig at dysfunksjonelle mitokondrier og overaktiverte mikroglia påvirker prosessen (83). Mitokondriesvikt fører til oksidativt stress blant annet via dannelse av oksiderende radikaler og svekkelse av cellens antioksidative forsvar, mens aktivering av mikroglia kan bidra til oksidativt stress ved utskillelse av proinflammatoriske cytokiner og frie radikaler (8, 75). Om dette pågår sekundært til en andre patologiske prosesser er enda ikke avklart, men at oksidativt stress kan skade nevroner og bidra til celledød er det stor enighet om.

Defekt nedbrytning av unormale proteiner

Cellene har tre sentrale systemer for å kvitte seg med unormale proteiner: molekylære chaperoner, ubiquitin-proteasom-systemet, og autofagi-lysosom-systemet (84, 85). Alfa-synuklein omsettes i alle tre systemene, og svikt i en eller flere av disse systemene vil kunne medføre opphopning av feilfoldet alfa-synuklein i nervecellene (86-88). I ulike studier har man funnet ut at parkinsonpasienter har nedsatt aktivitet i disse systemene sammenliknet med friske kontroller (17, 18, 89). Særlig interessant i denne sammenheng er ulike former for familiær Parkinsons sykdom. Mutasjoner i genet for glukocerebrosidase som er et lysosomalt enzym, mutasjon i PARK2-genet som koder for E3 ubiquitin ligase, og mutasjon i PARK6-genet som koder for proteinet PINK1 assosiert med autofagi av mitokondrier - gir alle autosomal Parkinsons sykdom (72, 90-92). Kufor-Rakeb syndrom er en form for atypisk parkinsonisme som skyldes mutasjon i genet PARK9, som koder for det lysosomale proteinet ATP13A (92). Samlet sett ser det ut til at redusert aktivitet i cellens systemer for

proteinhåndtering påvirker omsetningen av alfa-synuklein og er ansvarlig for både familiære og sporadiske former for Parkinsons sykdom.

SYKDOMSUTVIKLING

I mange år trodde man at den patologiske prosessen ved PS startet i basalgangliene. Dette synspunktet har senere blitt utfordret ved gjentatte anledninger. Et gjennombrudd kom i 2003 da Heiko Braak og kolleger lanserte en hypotese om hvordan sykdommen brer seg i nervesystemet og på den måten forklarer progresjonen til det kliniske sykdomsbildet (19).

Braak-hypotesen

Braak mente at alfa-synukleinoppbygningen i Lewy-legemer sprer seg i et fast mønster. Forandringene ble beskrevet i en modell med seks stadier der de første to stadiene omfatter forandringer i medulla oblongata og bulbus olfactorius. I denne fasen opplever flere av pasientene tidlige ikke-motoriske symptomer som hyposmi, dysautonomi, eller søvnforstyrrelser. Herfra brer forandringene seg rostro-kaudalt gjennom hjernen. Først i stadium 3 når sykdomsprosessen SNpc og pasienter utvikler karakteristiske motoriske symptomer. I stadium 5-6 vil cerebral cortex involveres. Klinisk vil disse stadiene manifestere seg med gangvansker og demens.

Senere, i 2007, ble hypotesen utvidet med en teori om hva som initierer selve sykdomsprosessen (20). Teorien gikk ut på at et nevrotopt patogen, eksempelvis et virus, kommer inn gjennom nesen og herfra sprer seg via luktenerven til hjernen. Når nasalsekretet etter hvert svelges og kommer i kontakt med tarmen, vil patogenet også infisere autonome nervefletninger i tarmveggen. Herfra vil det spre seg trans-synaptisk via vagusnerven til den dorsale motoriske vaguskjernen i medulla oblongata og videre til andre deler av hjernen. Patogenets to mulige inngangsporter til hjernen har gitt hypotesen navnet «dual-hit hypotesen», og denne hypotesen var en av de første til å forklare hvorfor flere ikke-motoriske symptomer ofte opptrer før de klassiske motoriske symptomene.

Det skal nevnes at Braak-hypotesen har blitt kritisert. Andre undersøkelser har vist at utbredelse av alfa-synuklein-patologien i mange tilfeller ikke viser rostro-kaudal spredning (93). I tillegg er det heller ikke funnet noen sammenheng mellom Braak-stadium og sykdommens alvorlighetsgrad (94). Hypotesen har imidlertid ledet til mange nye interessante spørsmål om hvordan patologien utfolder seg ved Parkinsons sykdom.

Er Parkinsons sykdom en prionsykdom?

En nyere hypotese er at Parkinsons sykdom kan være en slags prionsykdom (95). Bakgrunnen for hypotesen er studier hvor man har gjenfunnet lewy-patologi i friske nevroner som har blitt transplantert inn i hjernen til parkinsonpasienter (96, 97). I tråd med disse studiene har *in vitro* undersøkelser av alfa-synuklein i cellekulturer vist hvordan nerveceller kan ta opp og skille ut alfa-synukleinaggregater, ved henholdsvis endocytose og eksocytose, og spre disse aggregatene mellom naboceller (96, 98). Selv om det er mye kontrovers rundt denne hypotesen, vil en slik prionliknende transmisjonsmåte kunne gi en plausibel forklaring på det kliniske sykdomsforløpet man ser hos en del pasienter.

KLINIKK

Kliniske trekk

Parkinson sykdom forårsaker både motoriske og ikke-motoriske symptomer. De motoriske symptomene på parkinsonisme omfatter bradykinesi/akinesi kombinert med muskelrigiditet og/eller hviletremor. Symptomer som ikke stammer fra bevegelsesapparatet, forekommer også ofte og omfatter mange organsystemer. Eksempler på slike ikke-motoriske plager inkluderer kognitiv svikt, psykiatriske forstyrrelser, søvnforstyrrelser, dysautonomi, og smerter (6). Parkinsonpasienter vegrer seg ofte for å ta opp disse plagene ved konsultasjon. Dette skyldes som regel at det oppleves som pinlig eller at de rett og slett ikke er klar over at plagene er relatert til sykdommen (99). Ikke-motoriske symptomer har ofte stor betydning for pasientens hverdag og det er derfor viktig å spørre aktivt etter slike symptomer hos pasientene (26).

Klinisk forløp

Mange parkinsonpasienter opplever ikke-motoriske symptomer flere år før de motoriske kjernesymptomene oppstår. Disse prodromalsymptomene omfatter ofte hyposmi, søvnforstyrrelser, ortostatisme, depresjon og obstipasjon (6, 100). Symptomene er ikke spesifikke for PS, men øker risikoen for diagnosen betraktelig dersom flere av dem opptrer samtidig (101). Denne prodromale fasen varer vanligvis omkring fire til seks år (102, 103).

De parkinsonistiske kjernesymptomene bradykinesi, muskelrigiditet, og hviletremor kan debutere først flere år etter de første prodromalsymptomene (4, 6, 104). Hvilke av de motoriske symptomene som dominerer sykdomsbildet varierer, men noen fellestrekk ses likevel hos de aller fleste. Symptomene debuterer som regel asymmetrisk i én kroppshalvdel - oftest en ekstremitet - og det kan ta opptil to år før det kommer symptomer i den andre siden (8, 105). De første tegnene på bradykinesi kan være finmotoriske vansker som manifesterer seg ved klossethet i hånden, liten og knudrete håndskrift (mikrografi), eller problemer med knepping av knapper og knyting av skolisser (8, 106). Hos enkelte kan også sykdommen presentere seg med lett tremor i den ene hånden som det eneste merkbare tegnet (8, 102). Rigiditeten kan også medføre muskel -og skjelettsmerter som kan være det første symptomet hos noen pasienter (106, 107).

Litt senere ut i sykdomsforløpet kommer de mer karakteristiske tegnene som redusert ansiktsmimikk, svak og monoton stemme, fremoverlutende kroppsholdning, redusert armsving, og små trippende skritt ved gange (8, 104, 106). Etter mange års sykdom vil de motoriske plagene øke i styrke og pasienten vil etter hvert kunne oppleve gangustøhet, postural instabilitet, falltendens, og tilfrysningsepisoder under gange (4, 104). Omtrent fem år ut i sykdomsforløpet vil ca 50% av pasientene oppleve komplikasjoner i relasjon til den farmakologiske behandlingen, som for eksempel motoriske fluktuasjoner og dyskinesier (108, 109).

Også flere ikke-motoriske symptomer ses ved ulike stadier av sykdommen. Etter prodromalfasen vil omkring en tredjedel av pasientene ha depressive plager (6), mens over halvparten rapporterer fatigue (6). Et annet tidlig tegn er en søvnforstyrrelse knyttet til REM-søvn, der pasienten lever ut sine mareritt på en måte som kan skade både pasienten selv, eller en eventuell sengepartner (6). Denne lidelsen kalles REM sleep behavior disorder (RBD) og er en alvorlig søvnforstyrrelse som kan være til stor sjenanse for både pasient og samboer. Det er også vanlig at pasientene opplever søvnløshet (insomni) med oppstykket og dårlig søvn (søvnfragmentering), som etter hvert fører til sykkelig tretthet på dagtid (8, 100). Senere i forløpet kan mange pasienter utvikle kognitiv svikt og etter hvert demens, samt psykiatriske symptomer som visuelle hallusinasjoner og andre vrangforestillinger. Disse symptomene har som regel stor innflytelse på pasientens livskvalitet (6, 110). I denne fasen er også noen pasienter plaget av sterke muskel-skjelettsmerter og uttalt autonom dysfunksjon (110). Disse ikke-motoriske symptomene er vanskelige å behandle og utgjør en betydelig del av sykdomsbyrden ved PS.

DIAGNOSE

Diagnostiske kriterier

Diagnosen Parkinsons sykdom er en klinisk diagnose som stilles på grunnlag av sykehistorie og nevrologisk undersøkelse.

Klinisk diagnostikk for Parkinsons sykdom krever at pasienten først oppfyller de generelle kriteriene for parkinsonisme, definert som bradykinesi kombinert med muskelrigiditet, hviletremor, eller begge (5).

For å stille diagnosen klinisk etablert Parkinsons sykdom kreves i tillegg minst 2 av 4 støttende kriterier: 1) hviletremor i en ekstremitet, 2) klar respons på levodopa, 3) levodopainduserte dyskinesier, 4) hyposmi eller metaiodobenzylguanidine (MIBG)-hjertescintigrafi som viser sympatisk denervasjon. I tillegg skal det være fravær av absolutte eksklusjonskriterier og røde flagg (5) (Tabell 1).

Tabell 1. Klinisk etablert Parkinson sykdom. Modifisert tabell basert på MDS-kriteriene og Norsk Elektronisk Legehåndbok (5, 107)

Støttende kriterier
<ol style="list-style-type: none">1) Hviletremor i en ekstremitet2) Klar respons på levodopa3) Levodopainduserte dyskinesier4) Hyposmi, eller MIBG hjertescintigrafi som viser sympatisk denervasjon
Absolutte eksklusjonskriterier
<ol style="list-style-type: none">1) Cerebellære symptomer/funn2) Vertikal supranukleær blikkparese3) Sannsynlig frontallappdemens (atferdsvariant) eller primær progressiv afasi innen de første 5 sykdomsår4) Parkinsonisme begrenset til underekstremitetene i mer enn 3 år5) Bruk av nevroleptika i tilstrekkelig dose og tidsintervall til å kunne gi legemiddelindusert parkinsonisme6) Manglende observerbar respons på høydose levodopa til tross for moderate eller alvorlige symptomer7) Klare kortikale sensoriske utfall, ideomotorisk ekstremitetsapraksi eller progressiv afasi8) Normal funksjonell neuroavbildning av det presynaptiske dopaminerge system9) Dokumentasjon av annen tilstand som mer sannsynlig årsak til parkinsonisme

Røde flagg

- 1) Raskt progredierende gangforstyrrelse som krever rullestol innen 5 år etter debut
- 2) Ingen progresjon av motoriske symptomer eller tegn over 5 år (med mindre dette skyldes medikamentell behandling)
- 3) Tidlig bulbær dysfunksjon: alvorlig dysfoni, dysartri, eller dysfagi innen 5 år
- 4) Inspiratorisk dysfunksjon: stridor eller inspiratoriske sukk
- 5) Alvorlig autonom svikt innen 5 år
- 6) Residiverende fall grunnet postural ustøhet innen 3 år
- 7) Anterocollis eller kontrakturer i hender/føtter innen 10 år
- 8) Fravær av ikke-motoriske symptomer etter 5 års sykdomsvarighet (hyposmi, søvnforstyrrelser, autonome symptomer, nevropsykiatriske symptomer)
- 9) Pyramidale funn
- 10) Bilateral, symmetrisk parkinsonisme

Bildeundersøkelser

Konvensjonell MR-undersøkelse

Bildeundersøkelser brukes ikke rutinemessig i diagnostikken av Parkinsons sykdom, men kan være nyttig for å utelukke differensialdiagnoser. Standard cerebral MR-undersøkelse kan for eksempel avdekke strukturelle årsaker til parkinsonisme som for eksempel lakunære infarkt, tumor, infeksjon/inflammasjon, og hydrocefalus (111, 112). MR kan videre være nyttig for å avdekke funn forenelig med atypisk parkinsonisme (39, 113). MR-funn ved atypisk parkinsonisme inkluderer høysignal langs laterale kant av putamen «hot cross bun sign» ved henholdsvis parkinsonistisk og cerebellær type av multisystematrofi (MSA), mesencefal atrofi «humming bird sign» ved progressiv supranukleær parese (PSP), frontotemporal atrofi ved frontallappdemens (FTD), og asymmetrisk kortikal atrofi ved kortikobasal degenerasjon (CBD) (39, 113). Ved vaskulær parkinsonisme ses ofte utbredte cerebrovaskulære forandringer og lakunære infarkt i basalgangliene (113).

Selv om MR fortsatt har en begrenset rolle i diagnostikk av Parkinsons sykdom forskes det på om høy-Tesla MR kan brukes for å diagnostisere Parkinsons sykdom i et tidlig stadium i fremtiden (112).

DAT-scan

En annen anvendt bildeundersøkelse er single photon emission computed tomography (SPECT) med dopamintransporter (DAT-scan). Dette er en undersøkelse som viser svinn av dopamin-innholdende nerveterminaler i striatum (111, 114). DAT-scan benytter seg av radioisotopen iflupane-I-123, som er substrat for dopamin-transportører. Disse er konsentrert

på cellemembranen til dopamin-innholdende nerveterminaler i striatum (115). Undersøkelsen kan blant annet benyttes for å skille parkinsonisme fra andre hjernesykdommer som ikke har tap av nigrostriatale nerveterminaler, som for eksempel essensiell tremor (114). DAT-scan kan derfor være indisert ved vanskelig diagnostikk, men ikke ved mistanke om atypisk parkinsonisme, da den ikke klarer å skille Parkinsons sykdom fra andre former for parkinsonisme med nigrostriatal degenerasjon, som for eksempel MSA, PSP og CBD (114, 116).

Differensialdiagnoser

Atypisk parkinsonisme

Multisystematrofi (MSA) er en nevrodegenerativ sykdom karakterisert ved betydelig autonom svikt, parkinsonisme og/eller cerebellære symptomer og funn (117). Sykdommen er preget av en akinetisk-rigid form for parkinsonisme med symmetrisk distribusjon og minimal levodoparespons (117). Det kan ses både pyramidale, cerebellære, og oculomotoriske funn, noe som utelukker Parkinsons sykdom. Typisk hviletremor er sjelden, men små rykninger i hånden i form av myoklonus kan ofte mistolkes som den klassiske hviletremoren man ser ved PS (118). Autonom svikt ses ofte tidlig i sykdomsforløpet og medfører en stor belastning for pasientene. MSA er i likhet med PS en alfa-synukleinopati, men hvor det i større grad ses degenerasjon i det olivopontocerebellære systemet (118, 119).

Progressiv supranukleær parese (PSP) er en annen nevrodegenerativ sykdom som kan forveksles med Parkinson sykdom. Patologisk ses opphopning av unormalt tauprotein og sykdommen klassifiseres derfor som en tauopati (120). Klinisk kjennetegnes sykdommen ved en dopaminresistent aksial akinetisk-rigid parkinsonisme, tidlig postural instabilitet, bredbeinet gange og ekstendert kroppsholdning som gir falltendens bakover (120). Etter hvert utvikles vertikal blikkparese som er et klassisk kjennetegn ved sykdommen. Opphopning av unormalt tauprotein forekommer særlig subkortikalt, noe som forklarer hvorfor pasientene får en subkortikal demensform kjennetegnet ved langsom tankegang, glemsomhet, kognitiv svikt, apati og depresjon (121).

Kortikobasal degenerasjon (CBD) er en sjeldnere form for parkinsonisme som i likhet med PSP skyldes opphopning av unormalt tauprotein. Klinisk kjennetegnes tilstanden av en asymmetrisk parkinsonisme med muskelrigiditet, bradykinesi, myoklonus og dystoni (122). I den affiserte siden, ofte en arm, ses betydelige motoriske problemer og uttalt apraksi. 50% av pasientene utvikler «alien hand», et karakteristisk trekk ved CBD der den affiserte armen gjør formålsløse, ufrivillige bevegelser i rommet, og virker fremmed for egen kropp (122). Etter

hvert som kortikale funksjoner svikter vil pasientene få problemer med å gjenkjenne objekter med hånden (agnosi) og utvikle demens (122).

Sekundær parkinsonisme

Parkinsonisme kan også være sekundært til skader i basalgangliene. Slike skader kan forekomme ved ulike sykdomstilstander som for eksempel cerebrovaskulær sykdom, infeksjon eller neoplasi. Disse tilstandene vil ofte ha en raskere debut av parkinsonistiske symptomer og i tillegg flere andre symptomer og tegn som ikke ses ved PS (123). Også medikamenter som blokkerer dopaminreseptorer kan gi parkinsonisme. Bruk av høye doser antipsykotika har vist seg å kunne gi parkinsonistiske symptomer kjennetegnet ved blant annet symmetrisk bradykinesi og oro-mandibulær dyskinesi med manglende bedring på levodopa (123). Tilstanden kalles medikamentindusert parkinsonisme og kan også ses ved bruk av legemidler som tømmer monoaminlagre (tetrabenzine), kalsiumkanalblokkere, amiodarone, og litium (39, 123).

Essensiell tremor

Det har de siste årene blitt foreslått å dele essensiell tremor (ET) i en tidlig debuterende, langsomt progredierende type, og en sent debuterende, raskt progredierende type ledsaget av andre tegn på nevrodegenerativ sykdom («essensiell tremor-pluss») (8, 124). Tradisjonelt gir essensiell tremor, i motsetning til Parkinsons sykdom, en langsomt progredierende postural og/eller kinetisk tremor (125). Tremor er vanligvis symmetrisk eller lett asymmetrisk, men kan være ensidig hos enkelte (126). Den rammer oftest hendene og armene, men affeksjon av hodet, kjeven, og stemmen er også vanlig (125). Omkring 50% har også intensjonstremor som kan være til stor sjenanse for pasienten (127). Sykdommen følger et autosomt dominant arvemønster og rundt halvparten av pasientene har tilfeller med tilsvarende skjelving i familien (125, 128). Alkohol, propranolol, og primidone kan redusere symptomene ved ET, men vil ikke ha effekt ved PS (39, 129).

Andre former for parkinsonisme

Andre nevneverdige differensialdiagnoser inkluderer: Lewylegemedemens (DLB), som er en form for demens som oppstår innen ett år etter debut av parkinsonisme og er kjennetegnet av progressiv kognitiv svikt, fluktuerende oppmerksomhet, parkinsonisme, hallusinose, og RBD (130). Frontallappdemens (FTD), en typisk symmetrisk rigid-akinetisk form for parkinsonisme med endret atferd (atferdsvariant) eller tap av språk (språkvariant) (131). Og Huntington sykdom, en degenerativ hjernesykdom med dominant arvegang kjennetegnet ved koreatiske bevegelser, atferdsendring, og demensutvikling (8, 132).

Subtyper

På grunnlag av det svært varierende sykdomsforløpet hos ulike pasienter med Parkinsons sykdom, har flere forskere foreslått at sykdommen kan deles inn i flere kliniske subtyper (133, 134). Et eksempel på en slik inndeling omfatter følgende subtyper:

- Tremordominant
- Rigid-akinetisk
- Blandet type

Selv om enkelte klinikere synes en slik inndeling kan være nyttig, er validiteten til slike inndelinger begrenset. Parkinsons sykdom er en svært heterogen sykdom og det er foreløpig ingen symptomer eller tegn som gir mulighet til å predikere forløpet hos den enkelte pasient. Denne inndelingen tar heller ikke høyde for subtyper som domineres av ikke-motoriske symptomer, noe som er tilfellet for enkelte pasienter (135).

PROGNOSE

Parkinsons sykdom er en kronisk, progressiv sykdom som gir betydelig funksjonssvikt. Ingen kan med sikkerhet predikere sykdomsforløpet hos den enkelte. Noen får betydelig forverring i løpet av få år, mens andre lever godt med sykdommen i mange år etter diagnosen er stilt.

Motoriske fluktuasjoner med on-off-fenomener oppstår hos 30-40% av pasientene i løpet av fem år på tablettbehandling (109). Også ikke-motoriske symptomer er svært vanlig etter hvert som sykdommen progredierer. For eksempel vil 30-40% av pasientene utvikle hallusinose, mens 80% vil utvikle demens på et eller annet tidspunkt i sykdomsforløpet (136, 137).

Kliniske milepæler

De fire kliniske hendelsene, demens, falltendens, hallusinose, og sykehjemsinnleggelse, har i en retrospektiv studie vist seg å kunne si noe om tiden til både neste kliniske hendelse og dødsfall (27, 138). Anders Bjørnstad og kolleger fulgte utviklingen av disse fire kliniske hendelsene hos 187 pasienter med nydiagnostisert Parkinsons sykdom gjennom 7 år. De fant ut at halvparten av parkinsonspasientene nådde minst en av de kliniske milepælene i løpet av de 7 årene studien varte. De fire milepælene hendte i sekvens med hallusinose etter 3 år,

hyppige fall og demens etter 4 år, og innleggelse på sykehjem etter 5 år (27). De kliniske milepælene kan dermed gi nyttig prognostisk informasjon i oppfølgingen av parkinsonpasienter.

Dødelighet

Gjennomsnittlig debutalder for Parkinsons sykdom er 60 år. Forventet levetid fra diagnosetidspunktet er betydelig kortere enn for normalbefolkningen. Forskjellen er størst hos parkinsonpasienter som debuterer tidlig (mellom 25-40 år) hvor differansen i forventet levealder er 11 år sammenliknet med normalbefolkningen, til forskjell fra parkinsonpasienter som debuterer seint (etter 65 år) hvor differansen er 4 år (139). Forventet gjenværende levetid ble estimert til 38 år hos de tidlig debuterende og 5 år hos de sent debuterende (139).

Den vanligste parkinson-relaterte dødsårsaken er aspirasjonspneumoni med dødsfall relatert til nedsatt mobilitet og fall som andre viktige årsaker (140). Akinetisk-rigid PS, demens, og høy alder er assosiert med høyere dødelighet (141).

INITIAL FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Når skal farmakologisk behandling startes?

Det finnes fortsatt ingen verifisert nevroprotektiv behandling for PS i dag. Den farmakologiske behandlingen er symptomatisk med mål om å gjenopprette normal dopaminaktivitet i hjernen. Stort sett bør slik behandling startes når pasienten utvikler plagsomme symptomer som påvirker daglig funksjon eller livskvalitet (142). Hvor lang tid det tar før pasienten utvikler slike symptomer er imidlertid svært individuelt. For å få en mer helhetlig vurdering av pasientens sykdomstilstand kan det være nyttig å vurdere følgende punkter før oppstart av farmakologisk behandling (143, 144):

- I hvilken grad sykdommen påvirker dominant hånd
- I hvilken grad sykdommen påvirker arbeid, daglige gjøremål, sosial fungering, og fritidsaktiviteter
- Om pasienten viser tydelige tegn til bradykinesi eller gangvansker
- Pasientens egne preferanser

Mange klinikere vegrer seg for å starte opp behandling med levodopa før pasienten får betydelige plager. Dette skyldes en forestilling om at levodopa akselererer nevrodegenerasjon

og dermed fremskynder motoriske fluktuasjoner og dyskinesier (145). Siden responsen på legemiddelet kan «brukes opp», bør legemiddelet derfor rasjoneres og startes først når pasienten virkelig trenger det. Denne «levodopa-fobien» har i imidlertid blitt tilbakevist. Det er god evidens for at valg av legemiddel har lite å si for utviklingen av motoriske fluktuasjoner og dyskinesier på lang sikt (146-148). Å utsette behandling vil derfor virke mot sin hensikt og heller frarøve pasienten flere symptomfrie leveår i en periode hvor muligheten for forbedring av plagene er størst (149).

Valg av legemiddel

Hvilket legemiddel man velger å starte med må individualiseres på bakgrunn av særtrekk ved pasienten, sykdommen, og legemiddelet selv.

Pasientfaktorer

Den viktigste pasientfaktoren for legemiddelvalg er pasientens alder, da pasienter med høy alder har lavere toleranse for legemidler og større symptombyrde (143). Eldre pasienter vil for eksempel ha økt risiko for hallusinasjoner ved bruk av dopaminagonister, særlig hos de med samtidig kognitiv svikt, som er årsaken til at legemiddelet skal forskrives med stor forsiktighet (4, 150). Enkelte pasienter er også mer disponert for å utvikle impulskontrollforstyrrelser, spilleavhengighet, eller endret seksuelt atferdsmønster ved bruk av dopaminagonister. Dette gjelder særlig pasienter med tvangslidelse, impulsiv personlighetstype, eller tidligere avhengighetsproblematikk, og man skal være forsiktig med å gi dopaminagonister til slike pasienter (4, 151).

Sykdomsfaktorer

PS er en svært heterogen sykdom og ulike forhold ved selve sykdommen vil da også være av betydning for legemiddelvalg. For eksempel behøver ikke pasienter med svært milde symptomer nødvendigvis farmakologisk behandling. Da vil de potensielle bivirkningene overskygge den gunstige effekten av medisinen. Hos pasienter med milde symptomer som likevel ønsker farmakologisk behandling kan monoaminoksidase-B (MAO-B)-hemmer ofte være et godt valg da de gir få bivirkninger (152). På andre siden av skalaen vil en pasient med mer uttalte parkinsonistiske symptomer kunne ha behov for levodopa med dekarboksylasehemmer, eventuelt i kombinasjon med flere legemidler, for å få tilstrekkelig symptomlindring.

Egenskaper ved legemidlene

Det er fire hovedgrupper av antiparkinsonistiske legemidler: MAO-B-hemmere (selegilin, rasagilin, safinamid), COMT-hemmere (entakapon, tolkapon), dopaminagonister (rotigotin, pramipeksol, ropinirol, apomorfin) og levodopa med dekarboksylasehemmer (Madopar, Sinemet, Stalevo, Duodopa, Zuades). De ulike legemidlene er har forskjellig potens, doseringsintervall, og bivirkningsprofil. Levodopa er for eksempel ansett som det mest potente legemiddelet, mens MAO-B-hemmere er mindre potent, men har færre bivirkninger (152).

Ingen av legemidlene har en veldokumentert sykdomsmodulerende effekt ved Parkinsons sykdom, men MAO-B-hemmerne selegilin og rasagilin har vist seg å ha en viss nevroneparende effekt *in vitro* (153, 154). I tillegg har placebokontrollerte langtidsstudier vist at 10 mg selegilin og 1 mg rasagilin daglig synes å bremse sykdomsprogresjonen, noe som taler for en mulig nevroprotektiv effekt (154-156). Resultatene fra disse studiene er imidlertid kontroversielle i dag.

Behandlingsalgoritme ved oppstart av farmakologisk behandling

Mild sykdom

Ved milde symptomer og tegn på parkinsonisme vil mange starte med en MAO-B-hemmer, for eksempel selegilin 10 mg eller rasagilin 1 mg daglig, fra diagnostidspunktet (142, 150). Hos eldre pasienter over 75 år er behandling med tanke på sykdomsmodulerende effekt mindre aktuelt på grunn av fare for bivirkninger og kortere forventet levetid (150).

Mild til moderat sykdom

Ved behov for ytterligere symptomreducerende behandling er oppstart med enten dopaminagonist eller levodopa indisert (142, 150). Hvilket av disse to legemidlene man begynner med avhenger av pasientens alder, symptombyrde, og samsykelighet. Levodopa er mest effektiv for lindring av motoriske symptomer, men gir større risiko for dyskinesier og da særlig hos yngre pasienter (157). Dopaminagonister gir sjeldent dyskinesier, men oftere impuls-kontrollforstyrrelser, søvnproblemer, og psykiatriske bivirkninger. De psykiatriske bivirkningene ses særlig hos eldre (143, 150).

Motoriske komplikasjoner er vanligere hos yngre pasienter og siden dopaminagonister gir lavere risiko for dyskinesier sammenliknet med levodopa, har det vært vanlig at yngre pasienter settes på dopaminagonist. Dette er imidlertid i ferd med å endre seg og trenden er nå at flere og flere starter med levodopa på grunn av risiko for impuls-kontrollforstyrrelser (142).

Det er dessuten stor uenighet for hva som skal defineres som «yngre pasienter». Mens enkelte internasjonale studier foreslår en grense på 60-65 år (157), opererer norske retningslinjer med 70-75 år (142). Risikoen for å utvikle dyskinesier på levodopa er uansett liten ved lave doser, og oppstart av lavdose levodopa (under 500 mg daglig) anses derfor trygt også hos yngre pasienter. Et alternativ kan være å starte med en lavdose levodopa med dekarboksylasehemmer (Madopar eller Sinemet) på 300-400 mg daglig, og legge til dopaminagonist (Neupro, Requip eller Sifrol) når ytterligere symptomatisk behandling er nødvendig (142, 143). Dette vil også bidra til å holde levodopadosen lavest mulig.

Eldre og pasienter med svekket kognitiv funksjon har lavere toleranse for dopaminagonister og bør derfor ikke settes på dette legemiddelet. Dette skyldes økt følsomhet for de psykiatriske bivirkningene (143). Dessuten lindrer levodopa motoriske symptomer og forbedrer livskvalitet i større grad, og anses dermed som førstevalg hos denne pasientgruppen (144).

Moderat til alvorlig sykdom

Ved mer uttalte symptomer og ønske om rask effekt anbefales levodopa med dekarboksylasehemmer uavhengig av pasientens alder (143, 150). Ved utilstrekkelig effekt av levodopa etter dosejustering, kan det være aktuelt å forsøke tidlig kombinasjonsbehandling med dopaminagonist, levodopa, og eventuelt andre legemidler (142).

FARMAKOLOGISK BEHANDLING AV MOTORISKE KOMPLIKASJONER

Patofysiologi

Etter hvert som sykdommen utvikler seg vil dopaminerge nevroner gå tapt og gradvis miste sin evne til å lagre levodopa etter enzymatisk omgjøring til dopamin (158). Samtidig øker den enzymatiske omgjøringen av levodopa til dopamin og den påfølgende frigjøringen av dopamin i striatum (158). Mengden dopamin som frigjøres etter hvert tablettinntak vil øke og lagrene vil samtidig tømmes raskere enn tidligere. Resultatet blir store svingninger i hjernens dopaminkonsentrasjon og et smalere terapeutisk vindu. Når dopaminnivået i hjernen er over eller innenfor det terapeutiske vinduet er pasienten bevegelig «on», og når nivået faller under det terapeutiske vinduet vil pasienten oppleve økende parkinsonistiske symptomer og være i «off» (24, 107). Allerede etter to år på levodopa vil pasientene kunne oppleve økende parkinsonistiske symptomer mot slutten av doseringsintervallet («wearing off») (116, 159). Etter hvert vil disse «off»-periodene komme tidligere ettersom pasienten opplever kortere

effekt av hver legemiddeldose og pasienten vil i tillegg kunne utvikle dystonier. Når dopaminkonsentrasjonen er over det terapeutiske vinduet, omtrent en time etter tablettinntak, vil pasienten kunne oppleve ufrivillige bevegelser i form av dyskinesier eller hyperkinesier (24, 107). Disse stadige svingningene mellom perioder med god legemiddelrespons «on» og perioder med parkinsonistiske symptomer «off» mot slutten av doseringsintervallet, kalles motoriske fluktuasjoner og ses hos 30-40% av pasientene i løpet av de første fem sykdomsårene (109). Det at levodopa med dekarboksylasehemmer har kort halveringstid (ca 3 timer) bidrar til motoriske fluktuasjoner ved tablettbehandling.

Forutsigbare motoriske komplikasjoner

Motoriske komplikasjoner kan være forutsigbare (doseavhengige) eller uforutsigbare (ikke doseavhengige) (150). Allerede i løpet av de første årene på levodopa vil flere av pasientene oppleve motoriske symptomer som kan relateres til medikamentets virkning, og etter fem år vil flesteparten oppleve slike symptomer regelmessig (160, 161). De vanligste forutsigbare komplikasjonene inkluderer doseavhengig forverring, overdoseringsdyskinesier, morgendystoni, og difasiske dystonier eller dyskinesier (150, 162). I tabell 2 beskrives disse grundigere.

Tabell 2. Forutsigbare motoriske komplikasjoner. Modifisert fra artikkel i Tidsskriftet (162).

Norsk navn	Engelsk navn	Beskrivelse
Doseavhengig forverring	Wearing off/end-of-dose deterioration	Økende parkinsonistiske symptomer mot slutten av doseringsintervallet
Overdoseringsdyskinesier	Peak dose dyskinesia	Ufrivillige bevegelser når dopaminkonsentrasjonen i hjernen er over terapeutisk område
Morgendystoni	Early-morning dystonia	Smertefulle muskelsammentrekninger når dopaminkonsentrasjonen i hjernen er under terapeutisk område på morgenen
Difasiske dystonier eller dyskinesier	Diphasic dystonia and dyskinesia	Dystonier eller dyskinesier som forekommer to ganger per doseringsintervall

Det er ingen enkel jobb å behandle slike motoriske komplikasjoner. Ettersom symptomene er relatert til medikamentinntak vil man forsøke å justere den farmakologiske behandlingen slik at man oppnår en mest mulig stabil dopaminkonsentrasjon gjennom dagen (150). Mange pasienter vil imidlertid allerede ha fått justert sine medisiner og nye tiltak må da måtte skreddersys til den enkelte pasient. Det finnes likevel noen strategier som kan forsøkes i slike tilfeller.

Kostholdsendringer

Absorpsjonen av legemidler påvirkes av proteinrike måltider ved at proteiner kan gi redusert opptak av levodopa til hjernen (162). Etter at proteinene brytes ned, kan aminosyrer i tarmen redusere absorpsjonen av levodopa over tarmveggen og blod-hjerne-barrieren. Dette kan redusere legemiddelets kliniske effekt (163). Store proteinrike måltider bør dermed unngås rett før eller rett etter tablettinntak. Dersom pasienten opplever symptomsvingninger, kan det derfor være nyttig å gå gjennom pasientens kosthold og informere om å ta tablett på «tom mage» en time før eller en time etter måltid (154, 164).

Justering av doseintervall

Hos pasienter som bruker lave doser levodopa (Sinemet/Madopar), for eksempel under 200 mg per døgn, og ikke opplever bivirkninger, kan døgndosen økes for å redusere risiko for parkinsonistiske symptomer før neste tablettinntak (142, 144). Dersom pasienten bruker doser på 500 mg per døgn, vil de fleste være forsiktig med ytterligere doseøkning, da dette kan øke risikoen for dyskinesier eller hyperkinesier. Hos disse pasientene vil man tilstrebe lavere og hyppigere doser («dosefraksjonering») (142, 165).

Tilleggsbehandling

Dersom man ikke kommer å mål ved å justere doseringen av levodopa kan det være aktuelt å erstatte Sinemet/Madopar med et levodopapreparat som inneholder en COMT-hemmer (142, 150). COMT-hemmere reduserer metabolismen av levodopa perifert og resultatet blir forlenget halveringstid av dopamin, noe som i sin tur gir jevnere effekt og mindre motoriske fluktuasjoner (142). Dersom «wearing off» er plagsomt for pasienter som bruker levodopapreparater kan det legges til en dopaminagonist. Disse preparatene har lengre halveringstid enn levodopa og finnes som «depot-preparater». Dermed kan dosering én gang daglig gi en stabil serumkonsentrasjon gjennom døgnet (150)

Dyskinesier

Dyskinesier er ufrivillige, koreatiske bevegelser som typisk oppstår når dopaminkonsentrasjonen i hjernen er over terapeutisk område 30-90 minutter etter tablettinntak (164). Ved plagsomme dyskinesier tidlig i sykdomsforløpet vil man i første omgang forsøke lavere og hyppigere levodopa doser (dosefraksjonering) (142, 164). Kommer man ikke i mål kan man forsøke å legge til, eventuelt doseøke, en dopaminagonist, og samtidig redusere dosen på levodopa (166). Går pasienten på MAO-B eller COMT-hemmer kan disse reduseres (107, 150). Dersom pasienten opplever dyskinesier selv etter optimalisering av de ulike antiparkinsonistiske legemidlene pasienten bruker, har amantadin veldokumentert anti-dyskinetisk effekt (144, 167). Amantadin er imidlertid ikke tilgjengelig i alle land og derfor ikke inkludert i Norske retningslinjer (142).

Uforutsigbare motoriske komplikasjoner

Endringer i motorisk funksjon som kommer plutselig og uventet i forhold til tablettinntak kalles uforutsigbare motoriske komplikasjoner, herunder «plutselig off» og «plutselig tilfrysning» (107, 150). Plutselig og uventet overgang fra «on» til «off», eller raske svingninger mellom mellom «on» og «off» («jo-jo fenomen»), oppstår som regel hos pasienter med langtkommet sykdom som allerede er plaget av motoriske fluktusjoner og dyskinesier (150, 164). Hos disse pasientene vil man i første omgang forsøke de samme tiltakene som ved forutsigbare motoriske komplikasjoner, for eksempel en balansert kombinasjon av levodopa, nedbrytningshemmer (entakapon, selegilin eller rasagilin), og dopaminagonist (150, 162, 164). Dersom dette ikke gir tilstrekkelig symptomlindring kan man forsøke oppløselig levodopa eller apomorfin som subkutan injeksjon eller kontinuerlig infusjon (162) .

Plutselig tilfrysning oppstår ofte mot slutten av doseringsintervallet når levodopakonsentrasjonen er på sitt laveste. Disse pasientene vil ofte ha god effekt av lavere og hyppigere levodopa doser (162, 164). Dersom tilfrysningsepisoder forekommer når pasienten er i «on», er det imidlertid sjeldent at justering av de antiparkinsonistiske legemidlene eller bruk av avansert behandling vil hjelpe (164, 168).

Dystonier

Dystonier er ufrivillige og ofte smertefulle muskelkontraksjoner som vanligvis oppstår om morgenen eller på slutten av doseringsintervallet (107, 162). Ved dystonier som kommer tidlig om morgenen kan man forsøke levodopa eller dopaminagonist som tas om natten, eller ta oppløselig levodopa som profylakse så tidlig som mulig om morgenen (162). Et annet godt alternativ ved langvarig og smertefull morgendystoni er apomorfin injeksjonspenn som settes subkutant ved behov (162, 164). Dystonier på dagtid kan stort sett behandles på samme måte som andre motoriske komplikasjoner eller med botulinumtoksininjeksjoner dersom de er fokale og ikke responderer på medisiner (107, 162). Av og til kan dystoni også oppstå som en komplikasjon til levodopa når legemiddelkonsentrasjonen er på sitt høyeste. Behandlingen vil da være som for legemiddelutløste dyskinesier (164).

AVANSERT BEHANDLING

Når pasienten utvikler invalidiserende motoriske fluktuasjoner og/eller dyskinesier som ikke lenger responderer på endringer i den farmakologiske behandlingen, bør de henvises til vurdering for oppstart med avansert behandling (169). Disse behandlingsformene gir jevn behandlingseffekt gjennom dagen. Det finnes tre aktuelle former for såkalt «avansert behandling» ved langkommet Parkinsons sykdom:

- Apomorfinbehandling
- Kontinuerlig pumpebehandling med levodopa-karbidopa intestinalgel
- Dyp hjernestimulering (DBS)

Forutsetninger

Ikke alle pasienter er aktuelle for avansert behandling og visse forutsetninger må ligge til grunn før man tilbyr slik behandling (166):

- Pasienten må ha en sikker idiopatisk Parkinsons sykdom. Sekundær og atypisk parkinsonisme er ikke egnet for avansert behandling.
- Pasienten kan ikke ha demens, eller kroniske hallusinasjoner/psykose som ikke er utløst av dopaminerge preparater.
- Pasienten må ha klar levodoparesponsiv sykdom.

Det er også viktig at pasient og henvisende lege er klar over at behandlingen ikke vil gjøre symptomene bedre enn de allerede er på sitt beste med medikamenter. Behandlingen vil ikke hjelpe ved levodoparesistente aksiale symptomer som dysartri, dysfagi, postural instabilitet eller tilfrysing i on-fase (166), og heller ikke ved mange ikke-motoriske plager. Pasientene må også gjøres klar over at avansert behandling heller ikke vil bremse sykdomsutviklingen eller forebygge demens (169).

Apomorfinbehandling

Apomorfin er en dopaminagonist som settes subkutant med injeksjonspenn (Britaject) eller som kontinuerlig subkutan infusjon ved hjelp av pumpe (166). Injeksjonspennen minner om en EpiPen som pasienten lett kan frakte med seg og er spesielt nyttig hos pasienter opplever uforutsigbare motoriske komplikasjoner eller dystonier (162). Injeksjonspennen er imidlertid assosiert med et forhøyet avhengighets- og misbrukspotensial, og bør ikke forskrives til pasienter som har behov for mer enn tre injeksjoner daglig da de har økt risiko for å utvikle «dopamine dysregulation syndrome» (151). Derfor anbefales oftest kontinuerlig infusjon ved hjelp av pumpe hos pasienter hvor apomorfinbehandling er aktuelt (166). Kontinuerlig apomorfininfusjon gir stabil og jevn effekt på motoriske symptomer gjennom dagen og reduserer motoriske fluktasjoner (166). Nålen plasseres vanligvis på buken, men må flyttes daglig da apomorfin virker vevsirriterende og gir forandringer i underhuden.

Dudodenal levodopainfusjon

Ved kontinuerlig pumpebehandling med levodopa-karbidopa (duodopa eller lecigon med COMT-hemmer) tilføres medikamentet som en flytende gel til tynntarmen gjennom en perkutan gastrostomi med jejunal sonde (166). Sonden er koplet til en infusjonspumpe pasienten bærer i et belte på magen. Den kontinuerlige infusjonen av levodopa sørger for en mer stabil konsentrasjon av levodopa i blodet og jevnere tilførsel til hjernen. På den måten vil man vanligvis oppnå god kontroll på motoriske fluktasjoner (166, 170).

Dyp hjernestimulering

Dyp hjernestimulering er en annen type behandlingsform for ulike bevegelsesforstyrrelser når farmakologisk behandling svikter (171). Ved et nevrokirurgisk inngrep implanteres elektroder bilateralt i nucleus subthalamicus (effekt på bradykinesi/rigiditet/tremor) eller thalamus (effekt på tremor), og koples til en batteridrevet pulsgenerator som legges subkutant på

brystet. Høyfrekvent elektrisk strøm leveres til elektrodene fra pulsgeneratoren og gir en stabil motorisk funksjon (171). De fleste pasienter vil likevel ha behov for behandling med dopaminerge preparater for å oppnå «best on» (172).

Valg av behandling

Dokumentasjon av behandlingseffekt er best for dyp hjernestimulering og minst for apomorfinpumpe (173), men det er ingen randomiserte, kontrollerte studier som har sammenliknet de tre formene for avansert behandling, og derfor ikke evidensgrunnlag for å anbefale en av metodene over de andre (142). De tre behandlingene har godt dokumentert effekt på både motoriske symptomer, on-off-fluktuasjoner, og dyskinesier, men passer ikke like godt hos alle pasienter (173). Hver behandlingsform har ulike indikasjoner og kontradiksjoner som vil kunne begrense valgmulighetene hos den enkelte (142). DBS har for eksempel god effekt på behandlingsrefraktær tremor og invalidiserende dyskinesier, noe hverken apomorfin eller levodopainfusjon har (173). DBS er derimot mindre aktuelt hos pasienter med høy alder (over 70-75 år), demens, alvorlig depresjon, alvorlig dysartri, postural ustabilitet, og cerebrovaskulær sykdom (166). Pumpebehandling med levodopakarbidopa eller apomorfin, kan benyttes ved mild kognitiv svikt, men uttalt demens er en kontradiksjon mot alle tre behandlingsformene (142).

Siden DBS har de mest restriktive inklusjonskriteriene er de fleste pasientene som er aktuelle for DBS som regel også aktuelle for pumpebehandling. Det finnes imidlertid noen unntak. Pasienter på pumpebehandling trenger en støttende og motivert omsorgsperson som kan hjelpe til med montering av duodopabeholderen hver morgen, i tillegg til vedlikehold av medisinpumpen. Pasienter som bor alene utgjør derfor en relativ kontraindikasjon for slik behandling (142). Ved behandling med DBS vil pasientene oppleve større grad av autonomi som gjør de mer uavhengige av støtte hjemmefra.

Behandling med dopaminagonist er kjent for å gi økt risiko for utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter som tidligere har utviklet liknende bivirkninger på dopaminerg behandling bør derfor ikke settes på apomorfinpumpe (166). Også ved DBS skal det utvises forsiktighet ved psykiatriske lidelser. Dyp hjernestimulering kan påvirke psykiske symptomer og gir forhøyet selvmordsrisiko det første året på behandling (174). Det anbefales derfor ikke å gjennomføre behandlingen under alvorlig depresjon eller ved økt selvmordsrisiko (173).

Det er mange forhåndsregler som bør tas før oppstart med avansert behandling. I tillegg til den kliniske vurderingen vil tilgjengeligheten til de ulike behandlingsmodalitetene og økonomiske hensyn også spille en rolle i flere land (142). Dersom pasienten er aktuell for avansert behandling er det imidlertid viktig at behandlende lege ikke drøyer for lenge med å henvise pasienten, men gjør dette tidlig mens pasienten enda er aktuell for slik behandling (166).

BEHANDLING AV IKKE-MOTORISKE SYMPTOMER

Flere symptomer som ikke stammer fra bevegelsesapparatet (ikke-motoriske symptomer) tilkommer etter hvert som sykdommen utvikler seg. Ofte forårsakes symptomene av patologiske prosesser i andre transmittersystemer enn de dopaminerge. Dette gjør at ikke-motoriske symptomer er lite følsomme for dopaminerge medisiner (26, 116). Noen av symptomene skyldes dessuten bivirkninger knyttet til bruken av nettopp disse medisinene (26, 116). Behandlingen blir i mange tilfeller den samme som hos pasienter med tilsvarende symptomer uten parkinsonisme (175). Eksempler på ikke-motoriske symptomer kan være psykiatriske forstyrrelser, søvnforstyrrelser, dysautonomi, og smerter (6). Flere undersøkelser har vist at flere ikke-motoriske plager er de viktigste risikofaktorene for redusert livskvalitet hos pasient og pårørende (154).

Kognitiv svikt

Demens

På diagnosetidspunktet har om lag 20% av parkinsonpasientene tegn til mild kognitiv svikt og etter tre år har ca 30% av disse utviklet demens (176). Det vil si at mange av parkinsonpasientene får demens ettersom sykdommen utvikler seg. Risikoen er omkring 4-6 ganger høyere enn hos normalbefolkningen og i gjennomsnitt har hver tredje pasient med Parkinsons sykdom samtidig demens (107, 136). Bidragende til demensutviklingen er en degenerasjon av kolinerge systemer i hjernen med påfølgende reduksjon i hjernens acetylkolin (177). Acetylkolinesterase-hemmeren rivastigmin (Exelon) hemmer nedbrytningen av acetylkolin og kan således bedre den kognitive funksjonen hos parkinsonpasienter (178). Man skal imidlertid være tilbakeholden med ekstra medisiner hos pasienter med PS og demens, da de er spesielt utsatt for bivirkninger selv på lave doser (154).

Psykiatriske forstyrrelser

Depresjon

Depresjon er en vanlig tilstand hos parkinsonpasienter og omtrent 35% av pasientene rammes av depressive symptomer (179). Selv om man ikke vet helt sikkert hva som forårsaker depresjonen, er det mye som tyder på at degenerasjon av dopaminerge, serotonerge, og noradrenerge systemer i hjernen er involvert (180). Til forskjell fra depresjon hos pasienter uten PS, er depresjonen hos parkinsonpasienter generelt mildere, men i større grad preget av apati og anhedoni (6). Behandlingen er imidlertid ganske lik vanlig depresjon der medikamentell behandling med serotoninreopptakshemmeren citalopram (Cipramil) er best utprøvd (154, 175). Også andre legemiddelgrupper har vist seg effektive. Det er for eksempel også god dokumentasjon for det trisykliske antidepressivet nortriptylin (Noritren) og depotformuleringer av både den kombinerte serotonin -og noradrenalinreopptakshemmeren venlafaksin og dopaminagonisten pramipeksol (181, 182).

Hallusinasjoner

Samtidig med de kognitive problemene opplever flere av pasientene etter hvert psykotiske symptomer. Det vanligste symptomet er hallusinose, ofte med paranoid innhold, og ses hos 40% av pasientene (6). En av de vanligste utløsende årsakene for hallusinasjoner hos disse pasientene er trolig bruken av dopaminerge legemidler, og da særlig dopaminagonister (144, 175). Dosereduksjon av den dopaminerge medisineren kan i disse tilfellene være nok til å lindre symptomene (6). Andre mulige triggere inkluderer blant annet infeksjon, delirium, og demens (6). Både klassiske og atypiske antipsykotika kan brukes for å behandle psykotiske symptomer hos parkinsonpasienter, og det antipsykotiske legemiddelet klozapin (Leponex) har vist seg særlig effektivt (4, 154).

Apati

Apati kan ses hos parkinsonpasienter både i sammenheng med depresjon og demens, men også som et klinisk isolert fenomen (183). Det rammer omkring 60% av pasientene og er i økende grad ansett å være et viktig ikke-motorisk symptom ved sykdommen (6). Det er enda ingen standardisert behandling for isolert apati ved PS, men enkelte studier tyder på at pasientene kan respondere på medikamenter som stimulerer dopaminerge eller kolinerge systemer, som for eksempel dopaminagonisten pramipeksol (Sifrol) og acetylkolinesterasehemmeren rivastigmin (Exelon) (154, 184, 185).

Fatigue

Fatigue, eller utmattelse, er et plagsomt symptom som ses hos halvparten av pasientene (186). I selvrapporteringsstudier oppgis fatigue som et av de symptomene som påvirker hverdagen mest (187). Symptomene ses ofte i sammenheng med motorisk dysfunksjon, men har trolig sammenheng med patologiske prosesser i hjernen da fatigue også ses hos pasienter med god motorisk funksjon (6). Ingen legemidler har vist seg spesielt effektive i behandlingen av fatigue. Empirisk behandling omfatter blant annet amantadin og det sentralstimulerende legemiddelet metylfenidat (175). Selv om enkelte data tyder på at metylfenidat kan ha positiv effekt, er nytten av de to legemidlene stort sett svært begrenset (188, 189).

Dysautonomi

Mage-tarm-problemer

Autonom dysfunksjon kan oppstå allerede flere år før de motoriske symptomene, men blir vanligere jo lenger ut i sykdomsforløpet pasienten kommer. Et av de vanligste ikke-motoriske symptomene relatert til autonom dysfunksjon er mage-tarmproblemer (6). Symptomer fra mage-tarm-kanalen inkluderer hypersalivasjon, dysfagi, forsinket ventrikkeltømming, og obstipasjon (190). Tidlig i sykdomsforløpet kan det oppstå patologiske forandringer i den dorsale motoriske vaguskjernen som medfører forstyrret regulering av mage-tarm-kanalen. Dette kan gi obstipasjon allerede flere år før de motoriske symptomene (191). Behandlingen er som hos de fleste andre pasienter. Obstipasjon kan behandles med blant annet polyetylenglykol (Movicol) og laktulose (154, 192, 193), mens hypersalivasjon kan behandles med antikolinerge legemidler som for eksempel glykopyrron (Robinul) og ipratropium, eller ved injeksjon av botulinumtoksin i spyttkjertler (194). Også infusjonsbehandling med apomorfin og levodopa-karbidopa har vist å bedre gastrointestinale plager ved PS, noe som tyder på at problemene også kan ha en sentral årsak (195).

Blæreproblemer

Blæreproblemer, eller vannlatningsvansker, oppstår gjerne litt senere i sykdomsforløpet (26). Symptomene inkluderer blant annet nokturi, pollakisuri, og urgency som er relatert til overaktiv detrusormuskel (6). Blæretømming fordrer et finjustert samspill mellom blæremuskulatur og nervesystemet. Mangel på hemmende signaler fra basalgangliene ved PS kan gi overaktiv detrusormuskulatur og vannlatningsplager (6). Selv om anti-muskarinerge og adrenerge legemidler er førstevalg i behandlingen, tror man også at dopaminerge legemidler kan spille en rolle da patologien stammer fra basalgangliene (196).

Ortostatisk hypotensjon

Rundt halvparten av parkinsonpasientene vil oppleve problemer knyttet til blodtrykksfall ved stillingsendring (ortostatisk hypotensjon) (6). Hjertet er innervert av sympatiske og parasympatiske autonome fibre, og ortostatisk hypotensjon er som regel et tegn på sympatisk dysfunksjon, men kan også skyldes bivirkninger av antiparkinsonmedisinene (197). Mange kan ha effekt av ikke-farmakologiske tiltak som hevet hodeende på sengen, støttestrømper, og økt væske- og saltinntak (175). Dersom dette ikke er tilstrekkelig kan man forsøke fludrokortison (Florinef), eller gå gjennom medisinlisten for å se om symptomene kan skyldes en av de andre medisinene pasienten bruker. Det er også vist at medikamenter som gir økt blodtrykk (midrodin eller droksidopa) kan bedre ortostatismeplager (198, 199).

Søvnforstyrrelser

Dårlig nattesøvn og uttalt dagtrettthet er blant de vanligste ikke-motoriske symptomene ved Parkinsons sykdom, og det er en overhyppighet av flere søvnforstyrrelser som blant annet insomni, hypersomni, og parasomnier sammenliknet med befolkningen for øvrig (6, 200). Til sammen rammes 60-90% av pasientene av søvnforstyrrelser (150, 175). Flere transmittersystemer er involvert i søvnregulering, inkludert serotonin, noradrenalin, og dopamin, og behandlingen blir derfor mer komplisert (201). Hvilken behandling som hjelper avhenger av årsaken til søvnvanskene, men sovetabletter bør være siste utvei.

Hypersomni

Søvnproblemer på dagtid er et vanlig problem hos parkinsonpasienter, ofte også hos de med normal nattesøvn (154). Dopaminagonister kan forverre disse problemene og hos disse pasientene kan det være nyttig å redusere eller seponere dopaminagonisten, og eventuelt bytte til MAO-hemmeren selegilin da den metaboliseres til et derivat av amfetamin som kan virke oppkvikkende (175). Det er også enkelte studier som tyder på at modafinil bedrer dagtrettthet hos enkelte pasienter, men det foreligger ikke nok evidens til at dette kan anbefales på generelt grunnlag (175, 202, 203)

Insomni

Søvnløshet (insomni) hos parkinsonpasienter er kjennetegnet ved innsovningsvansker, fragmentert søvn, og tidlig oppvåkning. Ikke-farmakologiske tiltak for å bedre søvnhygiene bør forsøkes før man setter pasientene på enda flere medisiner. Dersom man likevel ikke kommer til mål med konservative tiltak kan man forsøke melatonin 3 mg 1-2 timer før

leggetid, eller et korttidsvirkende z-hypnotika (eks zopiklon 2.5-7.5 mg), eller lav dose med et sederende antidepressivum (eks mianserin 10 mg) (107, 154, 204).

Parasomnier

Ved plagsomme parasomnier, som for eksempel RBD og søvngjengeri, bør først og fremst sovemiljøet sikres for å sørge for at verken pasienten eller sengepartneren skades av parasomnien (205). Hvis det likevel er behov for medikamentell behandling kan en høy dose melatonin (6-18 mg), eller klonazepam fasilitere atoni under REM-søvn og dermed bedre symptomene (205, 206). I en retrospektiv studie av 45 pasienter med RBD var melatonin og klonazepam like effektive, men melatonin bedre tolerert av pasientene og derfor anbefalt som førstevalg hos parkinsonpasienter med RBD (207).

Smerter

Svært mange pasienter med PS er plaget av smerter. Slike smerter kan skyldes den neurodegenerative prosessen ved sykdommen (primær) eller oppstå sekundært til for eksempel stivhet eller muskelkramper (208). De vanligste smertetilstandene omfatter: muskel- og skjelettsmerter, nervesmerter, krampesmerter (dystoni), og sentrale nevropatiske smerter (6, 26). Optimalisert dopaminerg behandling er svært viktig for å få bukt med smertene. Dette kan være med på å redusere smertene relatert til blant annet stivhet og dystoni, og i enkelte tilfeller også sentrale smerter (186). Dopaminerg behandling kan også kombineres med vanlig analgetisk behandling hvis man ikke kommer i mål, eller med botulinumtoksininjeksjoner ved smertefull dystoni (186).

FREMTIDIGE MULIGHETER

Per dags dato finnes det ingen godt dokumentert sykdomsmodifiserende behandling for Parkinsons sykdom. Det er derfor naturlig at målet for fremtiden er å finne en behandling som vil bremse sykdomsforløpet. For å utvikle en slik terapiform kreves det gode kunnskaper om sykdommens patologi. Mange av medisinene som er under utvikling i dag er derfor rettet mot sentrale mål i sykdomspatologien.

Alfa-synuklein

Siden parkinsonpasienter har en opphopning av alfa-synukleinaggregater i hjernen, vil et medikament som hemmer aggregering av alfa-synuklein kunne være et mulig nevroprotektivt

terapimål i behandlingen av PS. Det foregår blant annet flere forsøk på å utvikle både passive og aktive vaksiner rettet mot alfa-synuklein, samt små molekyler som skal hemme aggregeringsprosessen ved å binde opp fritt alfa-synuklein (39, 209).

Nevroinflammasjon

Diabetes type 2 øker risikoen for Parkinson sykdom (210), og denne sammenhengen fått forskere til inn på tanken om at diabetesmedisiner kanskje kan ha en gunstig effekt.

Glukagon-lignende-peptid-1 (GLP-1)-analoger er brukt i behandlingen av diabetes ved å simulere til frigjøring av insulin. Det viser seg imidlertid at det også finnes reseptorer for GLP-1 i hjernen, og at GLP-1 derfor kan ha en nevroprotektiv effekt ved å hemme aktivisering av mikroglia-celler (211).

Autofagi-lysosom-systemet

Etttersom autofagi-lysosom-systemet har en viktig rolle i sykdomspatogenesen, vil denne signalveien naturlig nok være et sentralt terapeutisk mål (39). Legemidler som påvirker lysosomalt GBA-protein har vist lovende resultater i prekliniske studier og er under vurdering for bruk i kliniske studier (212). Det foregår også fase 1-studier med småmolekylære hemmere av enzymet LRRK2, et enzym som har økt aktivitet ved enkelte former for autosomal dominant PS (39, 213).

Oksidativt stress

I likhet med LRRK2, er c-Abl også et enzym med viktige funksjoner i cellen. Man tror at det er en sammenheng overaktivisering av c-Abl og oksidativt stress ved PS (209). Etttersom oksidativt stress kan øke degenerasjonen av hjerneceller, vil hemming av c-Abl kunne virke nevroprotektivt. Flere småmolekylære hemmere av c-Abl er nå under klinisk utprøving (209). Det er også knyttet forventninger til om nikotinamid (vitamin B3) kan hemme mitokondriell dysfunksjon og oksidativt stress hos parkinsonpasienter, og dermed bremse sykdomsprogresjon (214).

KONKLUSJON

Parkinson sykdom er en heterogen sykdom med store individuelle forskjeller i symptomatologi, sykdomsprogresjon, og behandlingsrespons. De klassiske motoriske

symptomene er fortsatt viktigst i diagnostikk og behandling av PS i dag, men de siste årene har man også begynt å rette søkelyset mot de ikke-motoriske symptomene ved sykdommen. Flere ikke-motoriske symptomer debuterer ofte flere år før de motoriske symptomene tilkommer, og kan dermed spille en rolle som biomarkører for tidlig diagnostikk av Parkinsons sykdom i fremtiden. Dessuten viser selvrapporteringsstudier av parkinsonpasienter at ikke-motoriske symptomer har størst påvirkning på pasientenes hverdag og gir størst risiko for redusert livskvalitet. Arbeidet med å fange opp og behandle ikke-motoriske symptomer bør derfor intensiveres da mange av disse pasientene lider i stillhet.

Selv om det ikke finnes noen godt dokumentert sykdomsmodifiserende behandling for Parkinsons sykdom i dag, har ny kunnskap om viktige patologiske prosesser ved sykdommen gitt oss flere terapeutiske mål for sykdomsmodulerende behandling i fremtiden.

LITTERATURLISTE

1. 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;10(5):541-9.
2. Alves G, Müller B, Herlofson K, HogenEsch I, Telstad W, Aarsland D, et al. Incidence of Parkinson's disease in Norway: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(8):851-7.
3. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):939-53.
4. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015;386(9996):896-912.
5. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-601.
6. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(7):435-50.
7. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(1):a008888-a.
8. Dietrichs E, Toft M. Parkinsonisme og andre bevegelsesforstyrrelser In: Harbo HF, editor. *Nevrologi og Nevrokirurgi fra barn til voksen.* Oslo: Fagbokforlaget 2019. p. 427-48.
9. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(8).
10. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2009;8(12):1150-7.
11. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology.* 1988;38(8):1285-91.
12. McGeer PL, Itagaki S, Akiyama H, McGeer EG. Rate of cell death in parkinsonism indicates active neuropathological process. *Ann Neurol.* 1988;24(4):574-6.
13. Stefanis L. α -Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(2):a009399-a.
14. Nicklas WJ, Vyas I, Heikkilä RE. Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenyl-pyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *Life Sci.* 1985;36(26):2503-8.

15. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 1990;54(3):823-7.
16. Lashuel HA, Petre BM, Wall J, Simon M, Nowak RJ, Walz T, et al. Alpha-synuclein, especially the Parkinson's disease-associated mutants, forms pore-like annular and tubular protofibrils. *J Mol Biol*. 2002;322(5):1089-102.
17. Tanji K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Alteration of autophagosomal proteins (LC3, GABARAP and GATE-16) in Lewy body disease. *Neurobiol Dis*. 2011;43(3):690-7.
18. Dehay B, Bové J, Rodríguez-Muela N, Perier C, Recasens A, Boya P, et al. Pathogenic lysosomal depletion in Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2010;30(37):12535-44.
19. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-211.
20. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007;33(6):599-614.
21. Klingelhofer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease--the gut-brain axis and environmental factors. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(11):625-36.
22. Brundin P, Ma J, Kordower JH. How strong is the evidence that Parkinson's disease is a prion disorder? *Curr Opin Neurol*. 2016;29(4):459-66.
23. Rosqvist K, Horne M, Hagell P, Iwarsson S, Nilsson MH, Odin P. Levodopa Effect and Motor Function in Late Stage Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(1):59-70.
24. Sage JI, Mark MH. Basic mechanisms of motor fluctuations. *Neurology*. 1994;44(7 Suppl 6):S10-4.
25. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord*. 2005;20 Suppl 11:S11-6.
26. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):235-45.
27. Bjornestad A, Pedersen KF, Tysnes O-B, Alves G. Clinical milestones in Parkinson's disease: A 7-year population-based incident cohort study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2017;42:28-33.
28. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Brisbane (AU): Codon Publications

Copyright: The Authors.; 2018.

29. Fearnley JM, Lees AJ. Striatonigral degeneration. A clinicopathological study. *Brain*. 1990;113 (Pt 6):1823-42.
30. Greffard S, Verny M, Bonnet AM, Beinis JY, Gallinari C, Meaume S, et al. Motor score of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a good predictor of Lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra. *Arch Neurol*. 2006;63(4):584-8.
31. Scherman D, Desnos C, Darchen F, Pollak P, Javoy-Agid F, Agid Y. Striatal dopamine deficiency in Parkinson's disease: role of aging. *Ann Neurol*. 1989;26(4):551-7.
32. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, Chu Y, Beach TG, Adler CH, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain*. 2013;136(Pt 8):2419-31.
33. Giguère N, Burke Nanni S, Trudeau LE. On Cell Loss and Selective Vulnerability of Neuronal Populations in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2018;9:455.
34. Camicioli R, Moore MM, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA. Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Mov Disord*. 2003;18(7):784-90.
35. Hung AY, Schwarzschild MA. Treatment of Parkinson's disease: what's in the non-dopaminergic pipeline? *Neurotherapeutics*. 2014;11(1):34-46.
36. Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol*. 2013;47(2):495-508.
37. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388(6645):839-40.

38. Bellani S, Sousa VL, Ronzitti G, Valtorta F, Meldolesi J, Chieragatti E. The regulation of synaptic function by alpha-synuclein. *Commun Integr Biol.* 2010;3(2):106-9.
39. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2020;27(1):27-42.
40. Breydo L, Wu JW, Uversky VN. A-synuclein misfolding and Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(2):261-85.
41. Danzer KM, Haasen D, Karow AR, Moussaud S, Habeck M, Giese A, et al. Different species of alpha-synuclein oligomers induce calcium influx and seeding. *J Neurosci.* 2007;27(34):9220-32.
42. Hsu LJ, Sagara Y, Arroyo A, Rockenstein E, Sisk A, Mallory M, et al. alpha-synuclein promotes mitochondrial deficit and oxidative stress. *Am J Pathol.* 2000;157(2):401-10.
43. Alim MA, Ma QL, Takeda K, Aizawa T, Matsubara M, Nakamura M, et al. Demonstration of a role for alpha-synuclein as a functional microtubule-associated protein. *J Alzheimers Dis.* 2004;6(4):435-42; discussion 43-9.
44. Snyder H, Mensah K, Theisler C, Lee J, Matouschek A, Wolozin B. Aggregated and monomeric alpha-synuclein bind to the S6' proteasomal protein and inhibit proteasomal function. *J Biol Chem.* 2003;278(14):11753-9.
45. Scott DA, Tabarean I, Tang Y, Cartier A, Masliah E, Roy S. A pathologic cascade leading to synaptic dysfunction in alpha-synuclein-induced neurodegeneration. *J Neurosci.* 2010;30(24):8083-95.
46. Wang Q, Liu Y, Zhou J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Transl Neurodegener.* 2015;4:19-.
47. Banati RB, Daniel SE, Blunt SB. Glial pathology but absence of apoptotic nigral neurons in long-standing Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998;13(2):221-7.
48. Imamura K, Hishikawa N, Sawada M, Nagatsu T, Yoshida M, Hashizume Y. Distribution of major histocompatibility complex class II-positive microglia and cytokine profile of Parkinson's disease brains. *Acta Neuropathol.* 2003;106(6):518-26.
49. Ho MS. Microglia in Parkinson's Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1175:335-53.
50. Iannaccone S, Cerami C, Alessio M, Garibotto V, Panzacchi A, Olivieri S, et al. In vivo microglia activation in very early dementia with Lewy bodies, comparison with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(1):47-52.
51. Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, et al. Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2005;57(2):168-75.
52. Gerhard A, Pavese N, Hotton G, Turkheimer F, Es M, Hammers A, et al. In vivo imaging of microglial activation with [¹¹C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2006;21(2):404-12.
53. Varnäs K, Cselényi Z, Jucaite A, Halldin C, Svenningsson P, Farde L, et al. PET imaging of [(11)C]PBR28 in Parkinson's disease patients does not indicate increased binding to TSPO despite reduced dopamine transporter binding. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(2):367-75.
54. Mogi M, Harada M, Riederer P, Narabayashi H, Fujita K, Nagatsu T. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. *Neurosci Lett.* 1994;165(1-2):208-10.
55. Mogi M, Harada M, Kondo T, Riederer P, Inagaki H, Minami M, et al. Interleukin-1 beta, interleukin-6, epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha are elevated in the brain from parkinsonian patients. *Neurosci Lett.* 1994;180(2):147-50.
56. Mogi M, Kondo T, Mizuno Y, Nagatsu T. p53 protein, interferon-gamma, and NF-kappaB levels are elevated in the parkinsonian brain. *Neurosci Lett.* 2007;414(1):94-7.
57. Gundersen V. Mikroglia, nevroproteksjon og Parkinsons sykdom 2017 [9-12]. Available from: <https://helse-stavanger.no/seksjon/NKB/Documents/Nyhetsbulletin/Nyhetsbulletin%202017%20-%20nr.%201.pdf>.
58. Ferrari CC, Pott Godoy MC, Tarelli R, Chertoff M, Depino AM, Pitossi FJ. Progressive neurodegeneration and motor disabilities induced by chronic expression of IL-1beta in the substantia nigra. *Neurobiol Dis.* 2006;24(1):183-93.

59. McCoy MK, Martinez TN, Ruhn KA, Szymkowski DE, Smith CG, Botterman BR, et al. Blocking soluble tumor necrosis factor signaling with dominant-negative tumor necrosis factor inhibitor attenuates loss of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2006;26(37):9365-75.
60. Yamada T, McGeer PL, McGeer EG. Lewy bodies in Parkinson's disease are recognized by antibodies to complement proteins. *Acta Neuropathol*. 1992;84(1):100-4.
61. Burré J, Vivona S, Diao J, Sharma M, Brunger AT, Südhof TC. Properties of native brain α -synuclein. *Nature*. 2013;498(7453):E4-E7.
62. Feany MB. New genetic insights into Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(19):1937-40.
63. Conway KA, Harper JD, Lansbury PT. Accelerated in vitro fibril formation by a mutant alpha-synuclein linked to early-onset Parkinson disease. *Nat Med*. 1998;4(11):1318-20.
64. Barrett PJ, Timothy Greenamyre J. Post-translational modification of α -synuclein in Parkinson's disease. *Brain Research*. 2015;1628:247-53.
65. Baba M, Nakajo S, Tu PH, Tomita T, Nakaya K, Lee VM, et al. Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol*. 1998;152(4):879-84.
66. Danzer KM, Krebs SK, Wolff M, Birk G, Hengerer B. Seeding induced by alpha-synuclein oligomers provides evidence for spreading of alpha-synuclein pathology. *J Neurochem*. 2009;111(1):192-203.
67. Winner B, Jappelli R, Maji SK, Desplats PA, Boyer L, Aigner S, et al. In vivo demonstration that alpha-synuclein oligomers are toxic. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(10):4194-9.
68. Olgiatei S, Thomas A, Quadri M, Breedveld GJ, Graafland J, Eussen H, et al. Early-onset parkinsonism caused by alpha-synuclein gene triplication: Clinical and genetic findings in a novel family. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2015;21(8):981-6.
69. Moon HE, Paek SH. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol*. 2015;24(2):103-16.
70. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Jenner P, Clark JB, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet*. 1989;1(8649):1269.
71. Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud JP, Delemotte B, et al. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2009;66(4):494-504.
72. Pickrell AM, Youle RJ. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron*. 2015;85(2):257-73.
73. Luth ES, Stavrovskaya IG, Bartels T, Kristal BS, Selkoe DJ. Soluble, prefibrillar α -synuclein oligomers promote complex I-dependent, Ca^{2+} -induced mitochondrial dysfunction. *J Biol Chem*. 2014;289(31):21490-507.
74. Ganjam GK, Bolte K, Matschke LA, Neitemeier S, Dolga AM, Höllerhage M, et al. Mitochondrial damage by α -synuclein causes cell death in human dopaminergic neurons. *Cell Death & Disease*. 2019;10(11):865.
75. Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2013;3(4):461-91.
76. Ahlskog JE. Challenging conventional wisdom: the etiologic role of dopamine oxidative stress in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(3):271-82.
77. Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 1987;45:19-34.
78. Saggi H, Cooksey J, Dexter D, Wells FR, Lees A, Jenner P, et al. A selective increase in particulate superoxide dismutase activity in parkinsonian substantia nigra. *J Neurochem*. 1989;53(3):692-7.
79. Sian J, Dexter DT, Lees AJ, Daniel S, Agid Y, Javoy-Agid F, et al. Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia. *Ann Neurol*. 1994;36(3):348-55.

80. Alam ZI, Daniel SE, Lees AJ, Marsden DC, Jenner P, Halliwell B. A generalised increase in protein carbonyls in the brain in Parkinson's but not incidental Lewy body disease. *J Neurochem.* 1997;69(3):1326-9.
81. Alam ZI, Jenner A, Daniel SE, Lees AJ, Cairns N, Marsden CD, et al. Oxidative DNA damage in the parkinsonian brain: an apparent selective increase in 8-hydroxyguanine levels in substantia nigra. *J Neurochem.* 1997;69(3):1196-203.
82. Dexter DT, Holley AE, Flitter WD, Slater TF, Wells FR, Daniel SE, et al. Increased levels of lipid hydroperoxides in the parkinsonian substantia nigra: an HPLC and ESR study. *Mov Disord.* 1994;9(1):92-7.
83. Hwang O. Role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Experimental neurobiology.* 2013;22(1):11-7.
84. Dehay B, Martinez-Vicente M, Caldwell GA, Caldwell KA, Yue Z, Cookson MR, et al. Lysosomal impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(6):725-32.
85. Ghavami S, Shojaei S, Yeganeh B, Ande SR, Jangamreddy JR, Mehrpour M, et al. Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol.* 2014;112:24-49.
86. Jankovic J. Etiology and pathogenesis of Parkinson disease 2020 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-pathogenesis-of-parkinson-disease?search=parkinson-disease&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#H25.
87. Pan T, Kondo S, Le W, Jankovic J. The role of autophagy-lysosome pathway in neurodegeneration associated with Parkinson's disease. *Brain.* 2008;131(Pt 8):1969-78.
88. Ebrahimi-Fakhari D, Wahlster L, McLean PJ. Protein degradation pathways in Parkinson's disease: curse or blessing. *Acta Neuropathol.* 2012;124(2):153-72.
89. McNaught KS, Jenner P. Proteasomal function is impaired in substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2001;297(3):191-4.
90. Nishikawa K, Li H, Kawamura R, Osaka H, Wang YL, Hara Y, et al. Alterations of structure and hydrolase activity of parkinsonism-associated human ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 variants. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;304(1):176-83.
91. Behl T, Kaur G, Fratila O, Buhas C, Judea-Pusta CT, Negrut N, et al. Cross-talks among GBA mutations, glucocerebrosidase, and α -synuclein in GBA-associated Parkinson's disease and their targeted therapeutic approaches: a comprehensive review. *Transl Neurodegener.* 2021;10(1):4.
92. Williams DR, Hadeed A, al-Din AS, Wreikat AL, Lees AJ. Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. *Mov Disord.* 2005;20(10):1264-71.
93. Surmeier DJ, Obeso JA, Halliday GM. Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(2):101-13.
94. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JPG. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Annals of neurology.* 2008;64(5):485-91.
95. Olanow CW, Prusiner SB. Is Parkinson's disease a prion disorder? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(31):12571-2.
96. Desplats P, Lee HJ, Bae EJ, Patrick C, Rockenstein E, Crews L, et al. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(31):13010-5.
97. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med.* 2008;14(5):504-6.
98. Lee HJ, Patel S, Lee SJ. Intravesicular localization and exocytosis of alpha-synuclein and its aggregates. *J Neurosci.* 2005;25(25):6016-24.
99. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord.* 2010;25(6):704-9.
100. Pellicano C, Benincasa D, Pisani V, Buttarelli FR, Giovannelli M, Pontieri FE. Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3(1):145-52.

101. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1600-11.
 102. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. 2015;40(8):504-32.
 103. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(5):617-26.
 104. Massano J, Bhatia KP. Clinical approach to Parkinson's disease: features, diagnosis, and principles of management. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(6):a008870-a.
 105. Zhao YJ, Wee HL, Chan YH, Seah SH, Au WL, Lau PN, et al. Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. *Mov Disord*. 2010;25(6):710-6.
 106. Garcia Ruiz PJ, Catalán MJ, Fernández Carril JM. Initial motor symptoms of Parkinson disease. *Neurologist*. 2011;17(6 Suppl 1):S18-20.
 107. Dietrichs E. Parkinsons sykdom 2017 [Available from: <https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdommer/bevegelsesforstyrrelser/sykdommer-og-symptomer/parkinsons-sykdom/>].
 108. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005;20(2):190-9.
 109. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001;16(3):448-58.
 110. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(3):399-406.
 111. Chou KL. Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson disease 2020 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-parkinson-disease?search=parkinson-disease&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H1].
 112. Tuite P. Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) as a Potential Biomarker for Parkinson's Disease (PD). *Brain Sci*. 2017;7(6):68.
 113. Meijer FJA, Goraj B, Bloem BR, Esselink RAJ. Clinical Application of Brain MRI in the Diagnostic Work-up of Parkinsonism. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(2):211-7.
 114. Isaacson SH, Fisher S, Gupta F, Hermanowicz N, Kremens DE, Lew MF, et al. Clinical utility of DaTscan™ imaging in the evaluation of patients with parkinsonism: a US perspective. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(3):219-25.
 115. Ciliax BJ, Heilman C, Demchyshyn LL, Pristupa ZB, Ince E, Hersch SM, et al. The dopamine transporter: immunochemical characterization and localization in brain. *J Neurosci*. 1995;15(3 Pt 1):1714-23.
 116. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *Jama*. 2020;323(6):548-60.
 117. Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton Neurosci*. 2018;211:15-25.
 118. Deuschländer AB, Ross OA, Dickson DW, Wszolek ZK. Atypical parkinsonian syndromes: a general neurologist's perspective. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):41-58.
 119. Stamelou M, Bhatia KP. Atypical parkinsonism: diagnosis and treatment. *Neurol Clin*. 2015;33(1):39-56.
 120. Agarwal S, Gilbert R. Progressive Supranuclear Palsy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
121. Cummings JL, Benson DF. Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Arch Neurol*. 1984;41(8):874-9.

122. Stover NP, Watts RL. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol.* 2001;21(1):49-58.
123. Höllerhage M. Chapter Fifteen - Secondary parkinsonism due to drugs, vascular lesions, tumors, trauma, and other insults. In: Stamelou M, Höglinger GU, editors. *International Review of Neurobiology.* 149: Academic Press; 2019. p. 377-418.
124. Louis ED, Bares M, Benito-Leon J, Fahn S, Frucht SJ, Jankovic J, et al. Essential tremor-plus: a controversial new concept. *Lancet Neurol.* 2020;19(3):266-70.
125. Clark LN, Louis ED. Chapter 15 - Essential tremor. In: Geschwind DH, Paulson HL, Klein C, editors. *Handbook of Clinical Neurology.* 147: Elsevier; 2018. p. 229-39.
126. Louis ED. Clinical practice. Essential tremor. *N Engl J Med.* 2001;345(12):887-91.
127. Louis ED, Frucht SJ, Rios E. Intention tremor in essential tremor: Prevalence and association with disease duration. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2009;24(4):626-7.
128. Deng H, Wu S, Jankovic J. Essential tremor: genetic update. *Expert Rev Mol Med.* 2019;21:e8.
129. Rajput AH, Rajput A. Medical treatment of essential tremor. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2014;6:29-39.
130. McKeith I. Dementia with Lewy bodies. *Dialogues Clin Neurosci.* 2004;6(3):333-41.
131. Engedal K. *Frontallappdemens 2018* [Available from: <https://sml.snl.no/frontallappdemens>].
132. Roos RAC. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:40-.
133. Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(4):409-15.
134. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol.* 2014;71(4):499-504.
135. Fereshtehnejad SM, Postuma RB. Subtypes of Parkinson's Disease: What Do They Tell Us About Disease Progression? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(4):34.
136. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008;23(6):837-44.
137. Zahodne LB, Fernandez HH. Parkinson's psychosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2010;12(3):200-11.
138. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain.* 2010;133(Pt 6):1755-62.
139. Ishihara LS, Cheesbrough A, Brayne C, Schrag A. Estimated life expectancy of Parkinson's patients compared with the UK population. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2007;78(12):1304-9.
140. Pennington S, Snell K, Lee M, Walker R. The cause of death in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(7):434-7.
141. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011;26 Suppl 1:S1-58.
142. Dietrichs E, Odin P. Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(5):378-85.
143. Spindler MA, Tarsy D. Initial pharmacologic treatment of Parkinson disease 2019 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/initial-pharmacologic-treatment-of-parkinson-disease?topicRef=4893&source=see_link#H33].
144. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *Jama.* 2014;311(16):1670-83.
145. Melamed E. Initiation of levodopa therapy in parkinsonian patients should be delayed until the advanced stages of the disease. *Arch Neurol.* 1986;43(4):402-5.
146. Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet.* 2014;384(9949):1196-205.
147. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology.* 2008;71(7):474-80.

148. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2009;66(5):563-70.
149. Markham CH, Diamond SG. Modification of Parkinson's disease by long-term levodopa treatment. *Arch Neurol.* 1986;43(4):405-7.
150. bevegelsesforstyrrelser RfNkf. Revidert terapianbefaling ved Parkinsons sykdom 2014 [Available from: <https://helse-stavanger.no/seksjon/NKB/Documents/Nyhetsbulletin/Nyhetsbulletin%202014%20-%20nr.%202.pdf>].
151. Weintraub D, Nirenberg MJ. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis.* 2013;11(2):63-71.
152. Zhuo C, Zhu X, Jiang R, Ji F, Su Z, Xue R, et al. Comparison for Efficacy and Tolerability among Ten Drugs for Treatment of Parkinson's Disease: A Network Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2017;8:45865-.
153. Tabakman R, Lecht S, Lazarovici P. Neuroprotection by monoamine oxidase B inhibitors: a therapeutic strategy for Parkinson's disease? *Bioessays.* 2004;26(1):80-90.
154. bevegelsesforstyrrelser Nkf. Veiledende retningslinjer for diagnostisering og behandling ved Parkinsons sykdom 2010 [Available from: <https://helse-stavanger.no/seksjon/NKB/Documents/Behandlingsplaner/PSK%20-%20Retningslinjer%20for%20diagnostisering%20og%20behandling%20ved%20Parkinsons%20sykdom.pdf>].
155. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1993;328(3):176-83.
156. Shults CW. Effect of selegiline (deprenyl) on the progression of disability in early Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1993;146:36-42.
157. Lang AE, Marras C. Initiating dopaminergic treatment in Parkinson's disease. *Lancet.* 2014;384(9949):1164-6.
158. Magrinelli F, Picelli A, Tocco P, Federico A, Roncari L, Smania N, et al. Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. *Parkinsons Dis.* 2016;2016:9832839.
159. Chou KL, Stacy M, Simuni T, Miyasaki J, Oertel WH, Sethi K, et al. The spectrum of "off" in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years? *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;51:9-16.
160. Ku S, Glass GA. Age of Parkinson's disease onset as a predictor for the development of dyskinesia. *Mov Disord.* 2010;25(9):1177-82.
161. Pahwa R, Lyons KE. Levodopa-related wearing-off in Parkinson's disease: identification and management. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(4):841-9.
162. Larsen JP, Beiske AG, Bekkelund SI, Dietrichs E, Tysnes OB, Vilming ST, et al. Motoriske symptomer ved Parkinsons sykdom 2008 [Available from: <https://tidsskriftet.no/2008/09/tema-bevegelsesforstyrrelser/motoriske-symptomer-ved-parkinsons-sykdom>].
163. Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, Carter JH, Anderson JL. The "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med.* 1984;310(8):483-8.
164. Liang T-W, Tarsy D. Medical management of motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson disease 2021 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/medical-management-of-motor-fluctuations-and-dyskinesia-in-parkinson-disease#H869237432>].
165. Nyholm D, Stepien V. Levodopa fractionation in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(1):89-96.
166. Worth PF. When the going gets tough: how to select patients with Parkinson's disease for advanced therapies. *Pract Neurol.* 2013;13(3):140-52.
167. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66(7):983-95.

168. Thevathasan W, Cole MH, Graepel CL, Hyam JA, Jenkinson N, Brittain JS, et al. A spatiotemporal analysis of gait freezing and the impact of pedunculo-pontine nucleus stimulation. *Brain*. 2012;135(Pt 5):1446-54.
169. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, Volkmann J, Dietrichs E, Martinez-Martin P, et al. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2015;21(10):1133-44.
170. Chou KL, Tarsy D. Device-assisted and lesioning procedures for Parkinson disease 2020 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/device-assisted-and-lesioning-procedures-for-parkinson-disease?topicRef=4893&source=see_link#H675087922].
171. Toft M, Lilleeng B, Ramm-Petersen J, Røste GK, Pedersen L, Skogseid IM, et al. Behandling av bevegelsesforstyrrelser med dyp hjernestimulering 2008 [Available from: <https://tidsskriftet.no/2008/09/tema-bevegelsesforstyrrelser/behandling-av-bevegelsesforstyrrelser-med-dyp-hjernestimulering>].
172. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006;21 Suppl 14:S290-304.
173. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RM, et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol*. 2013;260(11):2701-14.
174. Temel Y, Tan S, Visser-Vandewalle V, Sharp T. Parkinson's disease, DBS and suicide: a role for serotonin? *Brain*. 2009;132(Pt 10):e126; author reply e7.
175. Tarsy D, Chahine L. Management of nonmotor symptoms in Parkinson disease 2020 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-of-nonmotor-symptoms-in-parkinson-disease?search=parkinson-disease&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8#H2566898710].
176. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. *Neurology*. 2017;88(8):767-74.
177. Kalia LV, Brotchie JM, Fox SH. Novel nondopaminergic targets for motor features of Parkinson's disease: review of recent trials. *Mov Disord*. 2013;28(2):131-44.
178. Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(14):2496-503.
179. Reijnders JS, Ehart U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(2):183-9; quiz 313.
180. Marsh L. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Current neurology and neuroscience reports*. 2013;13(12):409-.
181. Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, Lyness JM, Como PG, Pearson N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*. 2012;78(16):1229-36.
182. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):573-80.
183. Pedersen KF, Alves G, Brønneck K, Aarsland D, Tysnes OB, Larsen JP. Apathy in drug-naïve patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol*. 2010;257(2):217-23.
184. Czernecki V, Schüpbach M, Yaici S, Lévy R, Bardinet E, Yelnik J, et al. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom. *Mov Disord*. 2008;23(7):964-9.
185. Devos D, Moreau C, Maltête D, Lefaucheur R, Kreisler A, Eusebio A, et al. Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(6):668-74.

186. Del Sorbo F, Albanese A. Clinical management of pain and fatigue in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18 Suppl 1:S233-6.
187. Chong R, Albor L, Wakade C, Morgan J. The dimensionality of fatigue in Parkinson's disease. *Journal of Translational Medicine*. 2018;16(1):192.
188. Elbers RG, Verhoef J, van Wegen EE, Berendse HW, Kwakkel G. Interventions for fatigue in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(10):Cd010925.
189. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS, et al. Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;74(11):924-31.
190. Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2015;14(6):625-39.
191. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57(3):456-62.
192. Ondo WG, Kenney C, Sullivan K, Davidson A, Hunter C, Jahan I, et al. Placebo-controlled trial of lubiprostone for constipation associated with Parkinson disease. *Neurology*. 2012;78(21):1650-4.
193. Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, Ossola M, Riboldazzi G, Calandrella D, et al. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2007;22(9):1239-44.
194. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26 Suppl 3(0 3):S42-80.
195. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):464-74.
196. Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, Iacovelli V, Bruschini H. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(5):551-63.
197. Goldstein DS, Holmes C, Li ST, Bruce S, Metman LV, Cannon RO, 3rd. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann Intern Med*. 2000;133(5):338-47.
198. Fanciulli A, Leys F, Falup-Pecurariu C, Thijs R, Wenning GK. Management of Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2020;10:S57-S64.
199. Wu CK, Hohler AD. Management of orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease. *Practical Neurology*. 2015;15(2):100.
200. Klingelhofer L, Sokolov E, Chaudhuri KR. Therapeutic options for nocturnal problems in Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014;121 Suppl 1:S25-31.
201. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Bravo M. Parkinson's disease and sleep. *Sleep Med Rev*. 2003;7(2):115-29.
202. Högl B, Saletu M, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Seppi K, et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep*. 2002;25(8):905-9.
203. Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Lind M, Tiede J. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(3):287-93.
204. Loddo G, Calandra-Buonaura G, Sambati L, Giannini G, Cecere A, Cortelli P, et al. The Treatment of Sleep Disorders in Parkinson's Disease: From Research to Clinical Practice. *Front Neurol*. 2017;8:42-.
205. Howell M, Schenck C. Rapid eye movement sleep behavior disorder 2020 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/rapid-eye-movement-sleep-behavior-disorder?search=parkinson-disease&topicRef=4900&source=see_link#H1290521198].
206. McGrane IR, Leung JG, St Louis EK, Boeve BF. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder: a critical review of evidence. *Sleep Med*. 2015;16(1):19-26.
207. McCarter SJ, Boswell CL, St Louis EK, Dueffert LG, Slocumb N, Boeve BF, et al. Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2013;14(3):237-42.

208. Waseem S, Gwinn-Hardy K. Pain in Parkinson's disease. Common yet seldom recognized symptom is treatable. *Postgrad Med.* 2001;110(6):33-4, 9-40, 6.
209. Gilberg R. The future of parkinson's disease treatments 2020 [Available from: <https://www.apdaparkinson.org/article/future-parkinsons-disease-treatments/>].
210. De Pablo-Fernandez E, Goldacre R, Pakpoor J, Noyce AJ, Warner TT. Association between diabetes and subsequent Parkinson disease. *Neurology.* 2018;91(2):e139.
211. Yun SP, Kam T-I, Panicker N, Kim S, Oh Y, Park J-S, et al. Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease. *Nature Medicine.* 2018;24(7):931-8.
212. Balestrino R, Schapira AHV. Glucocerebrosidase and Parkinson Disease: Molecular, Clinical, and Therapeutic Implications. *Neuroscientist.* 2018;24(5):540-59.
213. Ding X, Ren F. Leucine-rich repeat kinase 2 inhibitors: a patent review (2014-present). *Expert Opin Ther Pat.* 2020;30(4):275-86.
214. Gilmour BC, Gudmundsrud R, Frank J, Hov A, Lautrup S, Aman Y, et al. Targeting NAD(+) in translational research to relieve diseases and conditions of metabolic stress and ageing. *Mech Ageing Dev.* 2020;186:111208.