

# Demens – vanlig, svårbehandlad komplikation vid parkinson

Tidig diagnos värdefull – kolinesterashämmare kan ge bättre livskvalitet



**JOHAN LÖKK**, docent, överläkare  
 johan.lokk@karolinska.se  
**BENGT WINBLAD**, professor,  
 överläkare; båda vid Neurotec-  
 institutionen,  
 Karolinska institutet; geriatrika  
 kliniken, Karolinska Universi-  
 tetssjukhuset Huddinge

Parkinsons sjukdom är – i likhet med Alzheimers sjukdom – en kronisk, progredierande, neurodegenerativ sjukdom. I Sverige är prevalensen för parkinson 15 000–20 000 och 120 000 för alzheimer [1]. Därtill är demens associerad med Parkinsons sjukdom en inte ovanlig demensvariant, den står för 1,2–3 procent av alla demensfall [2, 3]. I tvärsnittsstudier finner man att ungefär 40 procent av alla diagnostiserade parkinsonpatienter också har demens. Variationer i prevalensen i olika studier kan bero på dels undersökt population, dels diagnostisk säkerhet i parkinsondiagnosen, dels de kriterier för demens [4] som används.

Av alla äldre parkinsonpatienter eller av dem med avancerad sjukdom har 80 procent också demens [5–7]. Risken för en parkinsonpatient att utveckla demens är 4–6 gånger större än för personer i en åldersmatchad kontrollgrupp [1]. Man menar att demens är en vanligt förekommande komplikation till parkinson, tillsammans med depression, dysautonomi och dyskinesi [8].

## Patologi

Etiologin vid parkinsondemens är komplex och fortfarande okänd, men den anses bero på sjukdomen själv, farmakologisk behandling, komorbiditetspatologi eller en kombination av dessa faktorer.

Kolinerg brist är den troligaste underliggande mekanismen som bidrar till de kognitiva och beteendemässiga störningarna vid såväl parkinsondemens som alzheimerdemens [3, 9–11] (Figur 1).

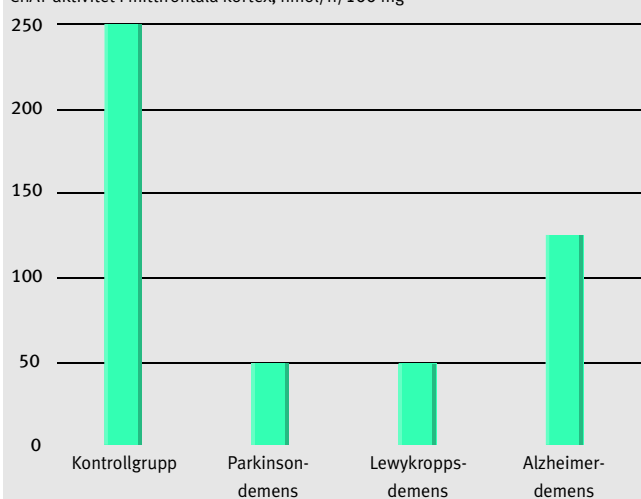
Kolinerg brist är mer uttalad hos dementa parkinsonpatienter än hos icke-dementa, vilket kan påvisas genom större neuronförlust i nucleus basalis Meynert och uttalad förlust av kortikal kolinacetyltransferasaktivitet [12]. Aktiviteten av kolinacetyltransferas (ChAT) hos parkinsonpatienter har i en studie visat sig vara reducerad med 57 procent i prefrontala kortext, 51 procent i hippocampus och 64 procent i temporal kortext [12]. En sådan reducerad ChAT-aktivitet i prefrontala kortext och temporalloben är korrelerad med demensutvecklingen vid parkinsondemens [3, 13].

Funktionella avbildningsstudier med positronemissionstomografi (PET) och enfotonstomografi (SPECT) visar att dopamin D<sub>2</sub>-receptorer är reducerade med 40 procent i frontala kortext hos patienter med parkinsondemens [14, 15].

Andra tänkbara mekanismer inkluderar kortikofrontal atrofi och förekomst av Lewykroppar i subkortikala nuclei [16]. Dock är förekomst av Lewykroppar inte specifik för parkinsondemens, de kan också finnas hos icke-dementa parkinsonpatienter [17, 18]. En av de vanligaste komponenterna i Lewy-

## Kolinerg brist

ChAT-aktivitet i mittfrontala kortext, nmol/h/100 mg



**Figur 1.** Kolinerg brist (aktivitet av kolinacetyltransferas [ChAT]) är den troligaste mekanismen till de kognitiva och beteendemässiga störningarna vid såväl parkinsondemens (som kliniskt liknar Lewykroppsdemens) som alzheimerdemens.

kroppar är alfa-synuklein, som är ett rikligt förekommande presynaptiskt protein i hjärnan [19]. Depositionen av alfa-synuklein i cytoplasman i vissa neuron och gliaceller indikerar en gemensam patogenetisk process för de neurodegenerativa sjukdomar som karakteriseras av dessa fibrillära anhopningar:

## SAMMANFATTAT

**Parkinsons sjukdom** och Alzheimers sjukdom är kroniska, progredierande, neurodegenerativa cerebropatier.

**Sen/svår parkinson** samt depression ökar risken för demens. Behandling med levodopa ökar inte demensrisken. Risken för demens är kraftigt ökad hos parkinsonpatienter jämfört med hos normalbefolkningen.

**Parkinsonpatienter med demens** har fördubblad mortalitetsrisk jämfört med icke-dementa parkinsonpatienter. De har också mer dysexekutiva problem samt mindre apraxi, afasi och agnosi än alzheimerpatienter.

**Om demens debuterar** inom ett år efter parkinsondebut bör Lewykroppsdemens övervägas. Lewykroppsdemens är förknippad med parkinsonism, kognitiv svikt, sämre svar vid levodopabehandling, fluktuationer, falltendens och hallucinationer.

**Nuvarande farmakologisk** behandling av såväl parkinson och alzheimer som Lewykroppsdemens är symtomatisk.

**Kolinesterashämmare** tycks ha samma effekt vid parkinsondemens som vid alzheimerdemens, oftast utan generell försämring av motorik.

parkinson, Lewykroppsdemens, multipel systematrofi (MSA) och »pure autonomic failure« (PFA). En likartad gemensam patologi hos andra neurodegenerativa sjukdomar uppvisar de s k tau-patierna med tau-positiva inklusioner i neuronen: alzheimer, progressiv supranukleär paralys (PSP) och kortikobasal degeneration (CBD) [20].

## Riskfaktorer

Med högre ålder och lång sjukdomsduration, men också vid sen sjukdomsdebut, ökar risken hos parkinsonpatienter för att utveckla demens [21]. Svårare sjukdomsgrad, särskilt postural instabilitet och gångstörning, ökar också risken liksom hypokinetisk dominans, där det axiala engagemanget kan vara uttryckt för en mer utbredd degeneration i hjärnstammen [4, 22] (Fakta 1). Andra bidragande riskfaktorer är dåligt svar vid levodopabehandling, uttalad dagtrötthet, depressiva symtom och tidig förekomst av medicininducerad psykos, men också lägre utbildningsnivå hos patienten [6].

## Klinisk bild

Tidiga störningar i kognitionen hos parkinsonpatienter kan vara mycket subtila och upptäcks oftast enbart vid neuropsykologisk testning [6]. Isolerad neuropsykologisk förändring i form av visuospatial dysfunktion kan ses i alla stadier av sjukdomen [23]. Den kan, men behöver inte, utvecklas till mer dysexekutivt syndrom med psykomotorisk förlångsamning och minnessvikt. Denna subkortikala demenstyp anses bero på dysfunktion i frontosubkortikala och basala gangliebanor, vilka involverar både dopaminerga, antikolinerga, adrenerga och serotonerga banor [24]. Framför allt störningar som involverar frontallobsfunktion kan förekomma hos 55–65 procent av parkinsonpatienter [25].

Anhöriga klagar ofta över beteendemässiga förändringar hos patienten som ett av de första tecknen på begynnande kognitiv svikt [26]. Den kognitiva svikten fortskrider, och patienten har då ofta problem med dagtrötthet, parasomnier och illusioner, vilka dock ofta tillskrivs den pågående dopaminerga medicineringen.

Parkinsondemens kan vara förödande för både patienter och anhöriga [26]. Minnesstörning, koncentrationssvårigheter, energilöshet, apati, oro och ångslan är huvudsymtomen [25]. Patienten får försämrade exekutiva förmågor, vilket innebär svårigheter att hantera en uppgift, planera, fokusera och skifta uppmärksamheten (vilket krävs för att klara uppgiften). Detta får till följd att ADL-funktionen (ADL = aktiviteter i dagligt liv) blir nedsatt [4, 27]. Beteendeproblematik och hallucinationer kan även förekomma, såsom vid alzheimer; om de behandlas med neuroleptika förvärras ofta de motoriska symtomen, vilket gör dessa problem särskilt svårbehandlade.

De demensrelaterade symtomen är ofta mer påfrestande för patienten och anhöriga än motorikstörningen. Dessa symtom är också en vanlig orsak till sjukhusinläggning och institutionalisering, vilket i sin tur resulterar i ökad ekonomisk och social påfrestande [26, 28].

Den tidiga försämringen i den exekutiva funktionen i form av minskad förmåga till abstrakt tänkande och planering, försämrade mental flexibilitet och bedömningskapacitet är typisk för parkinsondemens [26, 29]. Det vanligt förekommande MMT-instrumentet (MMT = Mini Mental Test) för bedömning och testning av kognitionen är dock okänt för att tidigt upptäcka denna dysexekutiva funktion [30]. »Mattis Dementia Rating Scale« är känsligare och mer lämpligt för denna patientgrupp, och är här därför att föredra som testinstrument [31]. Koncentrationsförmågan är också nedsatt eller fluktuerande med förlångsammat reaktionstid [32]. Visuospatial dysfunktion före-

## FAKTA 1

### Determinanter för demens vid Parkinsons sjukdom

- Hög ålder
- Sen sjukdomsdebut
- Lång duration och hög svårighetsgrad av sjukdomen
- Postural instabilitet, gångstörning
- Akinetisk dominans
- Dåligt svar på behandling med levodopa
- Depressiva symtom
- Tidig medicininducerad psykos

ligger ofta hos icke-dementa parkinsonpatienter, med mer uttalad försämring vid parkinsondemens. Denna försämring är också mer uttalad än vad den är hos alzheimerpatienter.

Minnesstörningen vid parkinsondemens är inte lika svår som och annorlunda den vid alzheimer. Alzheimerpatienter har större svårigheter med nyinläring (encoding) än patienter med parkinsondemens, vilka har ganska välbevarad »cued recall« i minnesfunktionen, dvs bibehållen minneskonsolidering där externa stimuli kan »plocka fram« episoden.

Instrumentella funktioner, språk och handlingsförmågor påverkas i mindre utsträckning hos patienter med parkinsondemens än hos patienter med alzheimer. Om en patient med parkinsondemens uppvisar uttalad dysfasi eller dyspraxi bör man ifrågasätta diagnosen.

**Andra neuropsykiatriska symtom.** Depression är inte ovanligt som förstadium till parkinson, betydligt vanligare än hos åldersmatchade kontrollpersoner [33]. Depression är också vanligare hos patienter med parkinsondemens än hos alzheimerpatienter, med en prevalens på 20–40 procent [34]. Visuella hallucinationer förekommer hos upp till 70 procent av patienter med parkinsondemens jämfört med 10 procent av icke-dementa parkinsonpatienter och 25 procent av alzheimerpatienter [35]. Dock rapporterar patienterna sällan själva spontant hallucinationer. Hallucinationerna är ofta initialt benigna och inte hotfulla hos en parkinsonpatient med välbevarad kognition, medan risken för obehagliga och otäcka illusoriska feltolkningar eller hallucinationer ökar när kognitiv svikt tillstöter. Hallucinationerna är oftast visuella och av återkommande, stereotyp karaktär. Det är dock inte fullständigt utrett om de betingas av den farmakologiska behandlingen eller av parkinsonsjukdomen i sig.

Precis som vid alzheimer kan patienten med parkinsondemens uppvisa beteendestörningar i form av ångest, depression, aptit- och viktförändring, apati, oro, agitation/aggression, psykos eller ohämmat beteende [36].

**Likhet med Lewykroppsdemens.** Kliniskt kan det vara omöjligt att skilja patienter med parkinsondemens från patienter med Lewykroppsdemens, särskilt när de senare även uppvisar parkinsonistiska symtom [37]. Parkinsondemens och Lewykroppsdemens har gemensamma patofysiologiska drag, där somliga föredrar att i stället benämna dessa tillstånd som Lewykroppssjukdomar, vilka skiljer sig patofysiologiskt och anatomiskt från alzheimer.

Båda tillstånden är synukleinopatier med förekomst av karakteristiska Lewykroppar, som representerar en del av samma Lewykroppssjukdom [38]. Lokalisationen av dessa Lewykroppar är mer begränsad vid parkinsondemens än vid Lewykroppsdemens. Progredierande, ofta fluktuerande kognitiv svikt som stör det sociala livet, särskilt med avseende på den exekutiva och visuospatiala funktionen, är närmast identisk med den vid

## FAKTA 2

### Syfte med behandling vid parkinsondemens

- Minska kognitiv störning
- Hantera neuropsykiatriska symtom
  - hallucinationer
  - depression
  - beteendestörningar
- Förbättra ADL-funktion (aktiviteter i dagligt liv)
- Förbättra motorik

parkinsondemens. Därutöver är parkinsonistiska symtom, synkope, falltendens, neuroleptikakänslighet och detaljerade, visuella hallucinationer andra vanligt förekommande symtom.

Ett minskat upptag vid myokardskintigrafi med metajodbensylguanidin (MIBG) har visat sig kunna särskilja Lewykroppsdemens från alzheimerdemens och har även god diskriminationsförmåga mellan parkinson och dess plusvarianter [39, 40]. Vid undersökningen föreligger då ett minskat upptag vid Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens. Trots att Lewykroppsdemens inte alltid debuterar med parkinsonism kommer 75 procent av patienterna att så småningom utveckla parkinsonistiska symtom.

Demensdebut föregången av mindre än 1 års parkinsonistiska symtom indikerar Lewykroppsdemens, medan kognitiv svikt hos en patient med parkinsonistiska symtom mer än 1 år indikerar parkinsondemens [41]. Denna arbiträra 1-årsregel är ytterligare ett tecken på att Lewykroppsdemens och parkinsondemens kan vara varianter på ett spektrum av Lewykroppssjukdom [38].

## Behandling

Behandlingssyftet vid parkinsondemens är flerfaldigt (Fakta 2). Icke-farmakologiska strategier vid kognitiv störning med minneslappar, ledord och liknande har begränsat värde. I fråga om hallucinationer, illusioner och andra rent psykiatriska symtom kan däremot utbildning, förklaring och information lindra påfrestringen och dramatiken hos både patient och anhörig.

Först ska man alltid utesluta andra orsaker till kognitiv störning och vara öppen för att ompröva diagnosen.

Vid farmakologisk behandling är problemet att medicinering mot parkinsonsjukdomens motoriska symtom inte ger några förbättringar i kognitiv funktion. Konventionella antipsykotiska

## FAKTA 3

### Svårigheter vid behandling av parkinsondemens

| Läkemedel              | Effekt                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antiparkinsonmedel     | Ingen förbättring av kognition; kan ge hallucinationer                                                                                                                                                                     |
| Antipsykotika          | Ingen förbättring av kognition; extrapyramidala symtom, trötthet, konfusion                                                                                                                                                |
| Atypiska antipsykotika | Ingen förbättring av kognition; trötthet, ibland extrapyramidala symtom                                                                                                                                                    |
| Antidepressiva         | Ingen förbättring av kognition, kan dock ses vid samtidig depression; ibland extrapyramidala symtom; SSRI (selektiv serotoninåterupptagshämmare) > tricykliska antidepressiva på grund av färre antikolinerga biverkningar |
| Kolinesterashämmare    | Förbättring av kognition; sällan generella extrapyramidala symtom, ibland ökad tremor; ej trötthet, kan motverka hallucinationer                                                                                           |

ka preparat ger oftast extrapyramidala biverkningar, sederig, konfusion och falltendens, medan atypiska antipsykotiska preparat också ger sederig, antikolinerga sidoeffekter och i viss utsträckning även extrapyramidala symtom [42] (Fakta 3).

Hos en parkinsonpatient med akut psykos eller konfusion måste man utesluta och/eller behandla infektioner eller andra interkurrenta sjukdomar. Mediciner som kan tänkas orsaka symtomen bör om möjligt seponeras. Om patienten är motoriskt välinställd, har en rimlig antiparkinsonmedicinering och uppvisar hallucinationer kan man pröva kolinesterashämmare.

I övrigt bör antiparkinsonmedicinering inventeras och revideras, och en stegvis, försiktig minskning/seponering bör försökas i ordningen: antikolinergika, amantadin, selegilin, dopaminagonister [38]. Levodopa sparas längst, och om de psykotiska symtomen kvarstår trots att patienten enbart använder levodopa i monoterapi och om den kognitiva störningen inte är framträdande kan man pröva en lågdos »atypisk« antipsykotisk medicinering som klopazepam, olanzapin eller quetiapin [43]. Om

**TABELL 1. Studier av kolinesterashämmare vid Parkinsons sjukdom med demens. (MMT = Mini Mental Test; CGIC = Clinical Global Impression of Change; NPI = Neuropsychiatric Inventory; ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitiv subskala; SAPS = Scale for the Assessment of Positive Symptoms; ↑ = förbättring; ± = oförändrat.)**

| Referens        | År   | n   | Design                                    | Farmaka     | Kognitiv och neuropsykiatrisk effekt |
|-----------------|------|-----|-------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|
| Hutchinson [46] | 1996 | 7   | Öppen behandling                          | Takrin      | ↑ MMT                                |
| Aarsland [47]   | 2002 | 14  | Dubbelblind, placebokontrollerad 2 × 10 v | Donepezil   | ↑ MMT, ↑ CGIC, ± NPI                 |
| Fabbrini [48]   | 2002 | 8   | Öppen behandling 8 v                      | Donepezil   | ± MMT                                |
| Bergman [49]    | 2002 | 6   | Öppen behandling 6 v                      | Donepezil   | ± MMT, ↑ SAPS                        |
| Minett [50]     |      |     | Öppenbehandling 20 v/seponering 6 v/      |             |                                      |
|                 | 2003 | 15  | öppen behandling 12 v                     | Donepezil   | ↑ MMT                                |
| Leroi [51]      | 2004 | 16  | Dubbelblind 8 v                           | Donepezil   | ± MMT, ± NPI                         |
| Brashear [52]   |      |     | Dubbelblind, placebokontrollerad 12 v     |             |                                      |
|                 | 2004 | 24  | + 33 v öppen behandling                   | Donepezil   | ↑ MMT                                |
| Aarsland [53]   | 2003 | 16  | Öppen behandling 8 v                      | Gabapentin  | ↑ MMT                                |
| Reading [54]    | 2001 | 12  | Öppen behandling 14 v                     | Rivastigmin | ↑ MMT, ↑ NPI, ↑ sömn                 |
| Fogelson [55]   | 2003 | 28  | Öppen behandling 26 v                     | Rivastigmin | ↑ MMT, ↑ ADAS-cog, ↑ CGIC            |
| Giladi [56]     | 2003 | 28  | Öppen behandling 26 v                     | Rivastigmin | ↑ MMT, ↑ ADAS-cog                    |
| Emre [57]       | 2004 | 541 | Dubbelblind, placebokontrollerad 24 v     | Rivastigmin | ↑ MMT, ↑ ADAS-cog, ↑ CGIC, ↑ NPI     |

den kognitiva störningen är mer uttalad är antipsykotisk medicinerings mindre effektiv.

Vad gäller den kognitiva störningen finns för Alzheimers sjukdom sedan flera år en etablerad farmakologisk behandling med kolinesterashämmare, som ökar den cerebrala kolinerga aktiviteten [44]. Kliniskt har dessa preparat, vid jämförelse med placebo, gett signifikant förbättring inom kognitiva domäner, global funktion och ADL. Kolinesterashämmare har också prövats vid Lewykroppsdemens och även vid parkinsondemens. I en randomiserad, placebokontrollerad studie med kolinesterashämmare (rivastigmin) hos 120 patienter med Lewykroppsdemens visades i rivastigmingruppen dels att kognitionen förbättrades, dels att förekomsten av hallucinationer minskade, utan ökade parkinsonistiska symtom [45].

En av de första öppna studierna med kolinesterashämmare (takrin) hos patienter med parkinsondemens publicerades 1996. Studien omfattade 7 patienter, vilka uppvisade en förbättring av de neuropsykiatriska symtomen [46]. Dessutom noterades ingen försämring av deras motoriska symtom.

Sedan dess har ett flertal små, både öppna och placebokontrollerade, studier genomförts (Tabell I). Det är dock svårt att jämföra studierna, eftersom olika inklusionskriterier, olika neuropsykiatriska bedömningsinstrument och olika kolinesterashämmare har använts. Trots olikheterna kan dock noteras att förbättringar observerats i flera neuropsykiatriska variabler, oftast utan generell motorisk försämring enligt UPDRS III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale: motor part III) [58]. Vid behandling med kolinesterashämmare bör man dock vara observant på uppkomst av extrapyramidala symtom, framför allt tremor.

År 2002 publicerades den första placebokontrollerade studien av behandling med kolinesterashämmare (donepezil) hos patienter med parkinsondemens; studien omfattade 14 patienter under 10 + 10 veckor enligt korsdesign [47]. Kognitionen, mätt med MMT, förbättrades signifikant i gruppen som fått kolinesterashämmare; + 2,1 jämfört med + 0,3 i placebogruppen.

Även Minett och medarbetare fann en signifikant förbättring i kognitionen efter 10 veckors behandling med kolinesterashämmaren donepezil jämfört med placebo, men de observerade också en försämring efter påföljande 6 veckors seponering [50]. Efter återinsättande av donepezil i 10 veckor återställdes dock kognitionen. Författarna anser emellertid inte att man abrupt skall avbryta medicineringsen med donepezil på grund av risken för försämring.

När en insatt behandling skall avslutas är en obesvarad fråga i alla studier av kolinesterashämmare – vad gäller både parkinsondemens och alzheimerdemens, eftersom det inte finns några publicerade utsättningsstudier.

Innan behandling initieras med kolinesterashämmare bör man naturligtvis göra ett minnestest (MMT, ADAS-cog [Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitiv subskala]) och även bedömning av ADL och beteende. Om en kolinesterashämmare inte tycks ge någon effekt eller om den ger biverkningar är det en klinisk erfarenhet i fråga om alzheimerspatienter att man kan försöka byta kolinesterashämmare utan föregående utsköljningsperiod [59], trots att det teoretiskt sett inte borde vara någon större skillnad mellan de olika kolinesterashämmarna. De har dock något olika farmakokinetiska egenskaper med olika halveringstider, olika tid till maximal plasmakoncentration såväl som något skild farmakodynamik med hämning av acetyl- och butyrylkolinesteras och påverkan på nikotinreceptorer [42].

Trots att det inte finns några utbyttestudier med kolinesterashämmare vid parkinsondemens torde samma teoretiska farmakokinetiska egenskaper gälla även för dessa patienter.

För att minimera risken för biverkningar av kolinesteras-

## FAKTA 4

**Faktorer förknippade med ökad tolerans av behandling med kolinesterashämmare**

- Långsam dosökning
- Administrering tillsammans med mat

- Manligt kön
- Hög kroppsvikt
- Långvarig dopaminerg terapi
- Förekomst av visuella hallucinationer

hämmare bör dosen långsamt titreras, och patienten bör gärna ta medicinen tillsammans med mat [60] (Fakta 4). En uppföljande kontroll vad gäller effekter och biverkningar bör göras efter 4 veckor för att ta ställning till fortsatt medicineringsen.

Då man anser att patienten inte har någon klinisk nytta av behandling med kolinesterashämmare bör man göra minnestest och ADL- och beteendebedömning före utsättning och någon månad därefter för att kunna bedöma patientens eventuella förändring.

År 2004 publicerades en första dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie av effekt och biverkningar vid behandling med kolinesterashämmare hos patienter med parkinsondemens [57]. Totalt 541 patienter med parkinsondemens hade rekryterats till studien, och de fick i medeltal 8,5 mg rivastigmin dagligen alternativt placebo under 24 veckor. Hos de patienter som behandlats med rivastigmin noterades, jämfört med placebogruppen, en signifikant symtomförbättring vad gäller kognition, ADL, beteende och global funktion utan generell motorisk försämring. Detta innebar således en signifikant förbättring av samtliga huvudsymtom vid demens. Dock förekom en signifikant ökning av tremor, vilken tycktes attenueras efter ytterligare 24 veckor i en uppföljande studie [61]. Det förelåg även signifikant lägre frekvens av hallucinationer i rivastigmingruppen.

Man måste dock beakta att för många av patienterna var den signifikanta kognitiva förbättringen inte kliniskt meningsfull, vilket ändå gör det möjligt att fynden vetenskapligt sett kan leda vidare. Sammanfattningsvis visade studien att kolinesterashämmaren rivastigmin kan läggas till terapiarsenalen vid parkinson med betydelse för neuropsykiatrisk symtomlindring. Andra studier får visa om även andra kolinesterashämmare kan uppvisa liknande effekter. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA beslutade också i slutet av januari att godkänna kolinesterashämmaren rivastigmin (Exelon) på indikation parkinsondemens.

Vid alzheimer finns även möjligheten att behandla svårt sjuka patienter genom att påverka ett annat av hjärnans transmittersubstanssystem, nämligen det glutamaterga systemet via NMDA-receptorerna [41]. Memantin är en icke-kompetitiv NMDA-receptorantagonist som i kliniska studier uppvisat positiva effekter på kognition och aktivitetsgrad [62]. Enstaka fallstudier har visat att memantin kan ha effekt även vid parkinsondemens [63].

## Värdet av tidig diagnos

Det finns många obesvarade frågor vad gäller den patofysiologiska processen vid parkinsondemens. Kanske är parkinsondemens och Lewykroppsdemens olika kliniska manifestationer av och symtom på samma synukleinopati med Lewykroppar: parkinsondemens uppvisar en långsam spridning från nigrostriatala strukturer och hippocampus till barken, Lewykroppsdemens debuterar senare och med snabbare, mer generaliserad spridning. Den totala synukleinopatibelastningen vid Lewykroppsdemens tycks också vara betydligt större än den vid parkinsondemens, och även större än den vid parkinson utan demens.

Moderna avbildningstekniker kommer säkert inom en snar



framtid att kunna ge en objektiv bild av sjukdomens process och progression och göra det möjligt att mäta effekterna av farmakologisk behandling.

Trots att en stor andel parkinsonpatienter utvecklar demens gör inte alla det. De positiva effekterna av kolinesterashämmare vid parkinsondemens bör nu komma till klinisk tillämpning för att, om möjligt, kunna förbättra vissa parametrar och inte minst livskvaliteten för både patient och anhörig.

Det finns även en del hinder för att en patient med parkinsondemens ska kunna diagnostiseras adekvat. Behandlande läkare är oftast fokuserade på motorikstörningen, medan kognitionen inte får samma uppmärksamhet. Läkare har ofta inte heller samma diagnostiska kompetens för symtom och klinik vid begynnande demens som för motorikstörning. Detsamma gäller i stor utsträckning även anhöriga, som bör vara observanta vid debuterande beteendeförändringar hos patienten, vilka kan vara de första tecknen på begynnande demens.

Det är också angeläget att tillfredsställande kunna klarlägga kliniska, anamnestiska och biokemiska fynd, som tidigt kan identifiera parkinsonpatienter med hög risk att utveckla demens så att de kan informeras, stödjäs och kanske ha nytta av tidigt insatt terapi med kolinesterashämmare. Således bör man alltid överväga kognitiv svikt hos alla parkinsonpatienter och – om sådan föreligger – ta ställning till om patienten kan ha nytta av behandling.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Johan Lökk har utfört arvoderade uppdrag åt Boehringer Ingelheim, Pfizer och MSD. Bengt Winblad har deltagit som rådgivare åt, men inte fått forskningsstöd från, läkemedelsföretag som utvecklar antidemensläkemedel (Pfizer, Janssen, Novartis, Merz, Lundbeck, Sanofi).*

## REFERENSER

- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003;60:387-92.
- Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:229-37.
- Green J, McDonald WM, Vitek JL, Evatt M, Freeman A, Haber M, et al. Cognitive impairments in advanced Parkinson's disease without dementia. *Neurology* 2002;59:1320-4.
- Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Sabbagh MN, Schoos B, Masliah E, et al. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 2000;54:407-11.
- Hobson P, Meara J. The detection of dementia and cognitive impairment in a community population of elderly people with Parkinson's disease by use of the CAMCOG neuropsychological test. *Age Ageing* 1999;28:39-43.
- Elmer L. Cognitive issues in Parkinson's disease. *Neurol Clin* 2004;22:S91-S106.
- Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, Lim NG, Tanberg E. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:866-74.
- Emre M. Dementia in Parkinson's disease: cause and treatment. *Curr Opin Neurol* 2004;17:399-404.
- Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler N. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology, and risk factors. *Brain* 2000;123:733-45.
- Giogetti F, Soliveri P. Cognitive and behavioral disturbances in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003;24:S30-1.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies: report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-24.
- McKeith IG, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004;3:19-28.
- Hutchinson M, Fazzini E. Cholinesterase inhibition in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:324-5.
- Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:708-12.
- Minett TS, Thomas A, Wilkinson LM, Daniel SL, Sanders J, Richardson J, et al. What happens when donepezil is suddenly withdrawn? An open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:988-93.
- Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, DeDeyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509-18.
- Emre M. Switching cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease [review]. *Int J Clin Pract Suppl* 2002;(127):64-72.
- Inglis F. The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia [review]. *Int J Clin Pract Suppl* 2002;(127):45-63.
- Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study. (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:135-46.
- Lökk J. Memantin kan lindra vissa symtom vid Parkinsons sjukdom. Förbättring i två av tre beskrivna patientfall med dyskinesi och kognitiv svikt. *Läkartidningen* 2004;101:2003-6.

86 x 120

Som medlem i Sveriges läkarförbund når du Läkartidningens arkiv via [www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)

Utmanande  
saklig

Läkartidningen