

# Nevropsykiatriske og kognitive symptomer ved Parkinsons sykdom

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Ved Parkinsons sykdom opptrer det i tillegg til motoriske symptomer et stort spekter av nevropsykiatriske symptomer. Stor forskningsaktivitet de siste ti årene har gitt ny kunnskap om dette feltet.

**Materiale og metode.** Oversikten er basert på egen forskning og klinisk erfaring. Artikler er funnet ved søk i Medline.

**Resultater og fortolkning.** Nevropsykiatriske symptomer opptrer hos de aller fleste pasienter, og bidrar til redusert livskvalitet hos pasienter og pårørende, ytterligere funksjonssvikt og økt forbruk av helsetjenester. Både medikamentell og kirurgisk behandling kan utløse eller forverre slike symptomer. Kognitiv svekkelse og demens er blant de hyppigste og mest alvorlige komplikasjoner til Parkinsons sykdom. Det finnes foreløpig ingen sykdomsmodifiserende behandling, men rivastigmin har vist effekt i en stor, randomisert studie. Synshallusinasjoner opptrer hyppig, er ofte vedvarende, men kan behandles med klozapin dersom ikke dosereduksjon av antiparkinsonbehandling hjelper. Depresjon forekommer hyppig, særlig de milde former, men det foreligger lite kunnskap om behandling. Andre hyppige nevropsykiatriske tilstander er apati, angst og søvnforstyrrelser.

Nevropsykiatriske symptomer er så hyppig ved Parkinsons sykdom at de må anses som et sentralt aspekt ved sykdommen, og det er viktig at leger har kunnskap om dette.

### Dag Aarsland

daa@sus.no  
Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser  
Stavanger universitetssjukehus  
4068 Stavanger  
og  
Seksjon for psykiatri og nevrologi  
Institutt for klinisk medisin  
Universitetet i Bergen

### Kenn Freddy Pedersen

Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser  
Stavanger universitetssjukehus  
og  
Nevrologisk avdeling  
Stavanger universitetssjukehus

### Uwe Ehrh

Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser  
Stavanger universitetssjukehus  
og  
Psykiatrisk klinikk  
Stavanger universitetssjukehus

### Kolbjørn Bronnick

Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser  
Stavanger universitetssjukehus

### Michaela D. Gjerstad

Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser  
Stavanger universitetssjukehus  
og  
Nevrologisk avdeling  
Stavanger universitetssjukehus

### Jan Petter Larsen

Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser  
Stavanger universitetssjukehus  
og  
Seksjon for psykiatri og nevrologi  
Institutt for klinisk medisin  
Universitetet i Bergen

I tillegg til endringer i de klassiske nigrostriatale dopaminerge strukturer, opptrer det endringer i en lang rekke andre neurotransmittersystemer og limbiske og kortikale strukturer ved Parkinsons sykdom. Det er derfor ikke overraskende at det også opptrer affektive, kognitive og perseptuelle forstyrrelser samt endring i initiativ, søvn-våkenhets-regulering og oppmerksomhet. Ved få andre sykdommer er grenseområdet mellom nevrologi og psykiatri så omfattende og utfordrende som ved Parkinsons sykdom, og studier av dette har bidratt til økt forståelse av forholdet mellom hjerne og atferd.

De nevropsykiatriske symptomene er mange og varierte, og kan grupperes i syndromer dominert av depresjon, hallusinasjoner, søvnforstyrrelser, apati og agitasjon (1).

I denne artikkelen vil vi gjennomgå forekomst, symptomutforming, årsaksmekanismer, diagnostikk og behandling av kognitive og nevropsykiatriske forstyrrelser ved Parkinsons sykdom. Disse symptomene er viktige ikke bare fordi de forekommer hyppig, men også fordi de gir redusert livskvalitet både for pasientene og deres pårørende, gir økt sykkelighet med funksjonssvikt, risiko for sykehjemsinnleggelse og økt forbruk av helsetjenester. De er dessuten viktige fordi de til en viss grad er tilgjengelig for behandling.

## Materiale og metode

Artikkelen er basert på litteraturgjennomgang og egen forskning. Artikler er funnet ved søk i Medline. Hovedpunktene er oppsummert i tabell 1.

## Kognitiv svikt og demens

### Forekomst og profil

Allerede ved diagnosetidspunktet vil man hos ca. en tredel kunne påvise mild kognitiv svekkelse (2). Selv om de mest typiske forandringer er redusert oppmerksomhet, eksekutiv fungering og visuospatial svikt, er det også påvist redusert hukommelse. Oppmerksomhetssvikten er det mest karakteristiske symptom ved Parkinsons sykdom-demens sammenliknet med Alzheimers sykdom (3), og er vist å være en viktig årsak til redusert praktisk og sosial funksjonsevne (4).

En tredel av alle pasienter med Parkinsons sykdom har demens. Risiko for demens er 4–6 ganger større hos pasienter med

## Hovedbudskap

- Flere nevropsykiatriske tilstander forekommer hyppig og har betydelige kliniske konsekvenser ved Parkinsons sykdom
- Depresjon, synshallusinasjoner, apati, kognitiv svekkelse og ulike søvnforstyrrelser er de vanligste
- Hallusinasjoner kan behandles med klozapin og demens med rivastigmin, mens det foreligger lite kunnskapsbasert viten for de andre tilstandene
- Leger som behandler pasienter med Parkinsons sykdom bør kjenne til disse sentrale aspekter ved sykdommen

Parkinsons sykdom enn i den generelle befolkningen, og øker med varighet av sykdom, alder og alvorlighetsgraden av motoriske symptomer. Pasienter som har relativt uttalte posturale endringer og gangforstyrrelser, har spesielt stor risiko for å utvikle demens (5). Den kumulative risiko for demens er derfor svært høy, og opptil 80 % vil utvikle demens. Det er nylig publisert kriterier for demens ved Parkinsons sykdom (6) (ramme 1 og 2), og også anbefalinger om hvilke diagnostiske prosedyrer som kan benyttes for å stille diagnosen demens ved Parkinsons sykdom (7).

#### Forløp og behandling

Den kognitive svikt er som regel progredierende, og pasienter med mild kognitiv svikt har en betydelig høyere risiko for å utvikle demens enn pasienter med intakt kognitiv fungering (8).

Atrofi av kortikale og subkortikale strukturer er påvist både hos pasienter med demens og med mild kognitiv svikt (9). I tillegg bidrar sannsynligvis neurokjemiske forandringer, særlig kolinerge forstyrrelser (10). Det finnes foreløpig ingen behandling som kan påvirke denne degenerative prosessen, og sykdomsmodifiserende behandling er derfor ikke tilgjengelig. Kolinesterasehemmeren rivastigmin har vist positiv effekt på demens ved Parkinsons sykdom (11), også oppmerksomhet, særlig hos pasienter med synshallusinasjoner, og bør derfor forsvares hos alle med Parkinsons sykdom og demens.

### Synshallusinasjoner og vrangforestillinger

#### Forekomst og klinisk bilde

Synshallusinasjoner er blant de mest karakteristiske nevropsykiatriske symptomer ved Parkinsons sykdom. Dersom milde former inkluderes, som illusjoner og flyktige opplevelser av tilstedeværelse av objekter i periferien av synsfeltet, vil opptil 40 % ha slike symptomer (12). Mer alvorlige symptomer er sjeldnere, men forekommer likevel hos 15–20 % ved Parkinsons sykdom, og er spesielt hyppig hos pasienter med demens og med søvnforstyrrelser. Svekket visus og visuelle persepsjonsforstyrrelser gir også økt risiko for synshallusinasjoner. Typisk er stereotype, repeterende synsopplevelser, ofte mennesker eller dyr, som opptrer særlig om kvelden og natten. Enkelte pasienter kan være klar over at dette er sykelige fenomener (innsikt), men ofte, særlig hos kognitive svekkede pasienter, oppleves de som reelle, og kan ha atferdsmessige konsekvenser. Av og til ledsages de av vrangforestillinger. Diagnostiske kriterier for psykose assosiert med Parkinsons sykdom er publisert (13) (ramme 3).

#### Diagnostikk og forløp

En enkel metode er å bruke spørsmål 2 av Unified Parkinson's Disease Rating Scale

**Tabell 1** Forekomst, diagnoseverktøy og behandling av nevropsykiatriske symptomer ved Parkinsons sykdom

Symptom	Forekomst	Diagnostiske hjelpemidler	Behandling	Evidensnivå <sup>1</sup>
Depresjon	Alvorlig 10–20 % Mild 20–30 %	MADRS, GDS, BDI	SSRI, pramipexol, ECT	Usikkert
Psykose	Alvorlig 5–10 % Mild 30–40 %	NPI, UPDRS I	Klozapin Andre atypiske Kolinesterasehemmere	I Ikke anbefalt II
Kognitiv svikt	Mild 30–50 % Demens 30 %	Stroop-test, verbal flyt MMSE, klokkestest	Rivastigmin Andre	I II
Angst	20–40 %	HADS	Benzodiazepiner SSRI	III
Apati	20–40 %	UPDRS I, NPI	Kolinesterasehemmer D-agonister Amfetaminderivater	III
Impulskontrollforstyrrelse	10 % <sup>2</sup>	SCID, NPI <sup>3</sup>	Reduksjon av dopaminagonist	III
Søvnforstyrrelser	Hypersomni 40 % Insomni 60 % RBD 15–30 %	Epworth Elektrofysiologiske undersøkelser	Koffein Mianserin, zopiklon Klonazepam, melatonin	III

NB. Ved alle tilstander vil justering av antiparkinsonbehandling kunne forbedre tilstanden

<sup>1</sup> Nivå 1: Randomiserte, kliniske forsøk

Nivå II: Kontrollerte kliniske forsøk eller kontrollerte observasjonsstudier som for eksempel kohortstudier eller pasient-kontroll-studier

Nivå III: Ikke-kontrollerte studier som kassuserier

<sup>2</sup> Av pasienter som behandles med dopaminagonister

<sup>3</sup> Ingen etablert metodikk

Forkortelser: BDI: Beck Depression Inventory. ECT: Electroconvulsive treatment. GDS: Geriatric Depression Scale. HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale. MADRS: Montgomery and Asberg Depression Rating Scale. MMSE: Mini-Mental State Examination. NPI: Nevropsykiatrisk inventarium. RBD: REM-sleep Behavioural Disorder. SCID: Structured Clinical Interview for Diagnosis of Axis 1 disorder. SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor. UPDRS I: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, subscale 1

(UPDRS) (14). Alternativt kan man bruke generelle psykiatriske skalaer som Nevropsykiatrisk inventarium (NPI), et pårørendebasert strukturert intervju (15). Det er holddepunkter for at hallusinasjonene øker med tiden, er kroniske og ofte progredierende (16).

#### Etiologi og behandling

Mens man lenge antok at synshallusinasjoner var bivirkninger til dopaminerge antiparkinsonmidler, mener man nå at spesifikke hjerneforandringer er like viktige. Antiparkinsonmidler kan likevel være utløsende faktor, og dopaminagonister gir høyere forekomst av hallusinasjoner enn levodopa (17). Økt forekomst av lewylegemer i hjernebarken (18) og kolinerge svikt (19) er assosiert med hallusinasjoner.

Behandling av hallusinasjoner ved Parkinsons sykdom er utfordrende fordi antiparkinsonmedikamenter kan utløse eller forverre symptomene, mens antipsykotiske legemidler kan forverre motorikk. Den best etablerte behandling for synshallusinasjoner ved Parkinsons sykdom er klozapin (20), som ikke forverrer motoriske symptomer, og til og med kan forbedre tremor. Den hyppigste bivirkningen av klozapin er sedasjon,

men det viktigste problemet er en viss økt risiko for agranulocytose som gjør det nødvendig med regelmessige blodprøver med telling av hvite blodceller under hele behandlingsforløpet. Undersøkelser med kve-tiapin, som er mye brukt og anbefalt, har ikke vist effekt. Risperidon og olanzapin gir forverring av parkinsonisme, mens nyere antipsykotika har enten vist manglende effekt (aripiprazol) eller undersøkelsene har vært utført med mangelfull metodikk uten bruk av kontrollgruppe (ziprasidon). Det er de senere år kommet alarmerende rapporter om økt risiko for kognitiv svikt, cerebrovaskulære hendelser og dødelighet hos eldre som bruker antipsykotika (21). Man må derfor nøye vurdere bruken av antipsykotika til eldre. Det er enkelte holddepunkter for at kolinesterasehemmere kan ha en positiv effekt på hallusinasjoner ved Parkinsons sykdom, men dette er ikke undersøkt systematisk hos pasienter med hallusinasjoner. Viktige behandlingstiltak er undersøkelse og sanering av mulig utløsende faktorer som somatisk sykdom, delirium, eller medikamenter, og forsiktig nedtrapping av antiparkinsonmedikamenter inntil forverring av motoriske symptomer. Mestringsstrategier som visuelle (se bort, fokusere på andre ting), kognitive

**Ramme 1****Kjennetegn for demens ved Parkinsons sykdom (6). Gjengitt med tillatelse fra The Movement Disorders Society**

- *I. Kjernesymptomer*
  1. Parkinsons sykdom i hht. kriteriene til UK Brain Bank
  2. Demenssyndrom med gradvis debut og langsom progrediering, oppstår i sammenheng med Parkinsons sykdom og diagnostisert på bakgrunn av sykehistorie, klinisk og mental undersøkelse, definert som:
    - Svekkelse av mer enn en kognitiv funksjon
    - Uttrykk for reduksjon fra premorbid nivå
    - Svikten så alvorlig at daglige funksjoner er påvirket (sosialt, yrkesmessig, personlig stell), uavhengig av svikt forårsaket av autonome og motoriske symptomer
- *II. Assosierte kliniske symptomer*
  1. Kognitive symptomer:
    - Oppmerksomhet: Svekket. Svekkelse av spontan og fokusert oppmerksomhet, svake prestasjoner på oppmerksomhetstester, prestasjonene tenderer til å fluktuere fra dag til dag
    - Eksekutive funksjoner: Svekket. Svikt i oppgaver som krever igangsetting, planlegging, konseptdanning, oppdage regler, skifte eller opprettholde «sett», redusert mentalt tempo (bradyfreni)
    - Visuospasiale funksjoner: Svekket. Svekkelse i oppgaver som krever visuospasial orientering, persepsjon, eller konstruksjon
    - Hukommelse: Svekket. Svekkelse i fri gjenkalling av nylige hendelser eller i oppgaver som krever innlæring av nytt materiale, hukommelsen bedres vanligvis ved «cueing» (stikkord), gjenkjennelse vanligvis bedre enn fri gjenkalling.
    - Språk: Kjernefunksjoner vanligvis bevart. Av og til kan ordlettingsvansker og redusert forståelse av sammensatte setninger være til stede
  2. Atferdssymptomer
    - Apati: Redusert spontanitet; tap av motivasjon, interesse og målrettet atferd
    - Personlighetsendring og endret stemningsleie, inklusive depressive trekk og angst
    - Hallusinasjoner: Oftest visuelle, sammensatte, formede synsinntrykk av personer, dyr, eller objekter
    - Vrangforestillinger: Vanligvis paranoide, som f.eks. utroskap, eller at uvedkommende personer bør i hjemmet]
    - Uttalt søvnighet på dagtid
- *III. Trekk som ikke ekskluderer diagnosen, men som gjør den usikker*
  - Samtidig tilstedeværelse av annen forstyrrelse som i seg selv kan forårsake kognitiv svikt, men som vurderes ikke å være årsaken til demens, f.eks. billediagnostiske funn av relevante vaskulære forandringer
  - Tidsintervallet mellom utvikling av motoriske og kognitive symptomer er ukjent
- *IV. Trekk som tyder på at andre tilstander eller sykdommer er årsak til mental svikt, og som, når de er til stede, gjør det umulig å stille en sikker diagnose*
  - Kognitive og atferdsmessige symptomer opptrer utelukkende i en kontekst med andre tilstander, slik som:
    - Akutt konfusjon på grunn av
      - a) systemsykdom eller systemiske forandringer
      - b) medikamentintoksikasjon
    - Alvorlig depresjon iht. DSM-IV
  - Trekk forenlig med kriterier for «Sannsynlig vaskulær demens» iht. NINDS-AIREN

(forsikring om at inntrykkene ikke er reelle, økt belysning), og interaktive (sjekke ut om synsinntrykkene er reelle, diskutere med andre) teknikker synes å kunne være til hjelp, men er ikke utprøvd systematisk (22). Dersom symptomene er plagsomme og disse tiltakene ikke er effektive eller medfører forverring av motoriske symptomer, bør behandling med klozapin vurderes, med startdose 12,5–25 mg/d. Vedlikeholdsdosen er som regel 25–100 mg/d, gjerne som en dose om kvelden. Dersom det foreligger demens, bør det startes behandling med rivastigmin.

**Angst**

Angst er et syndrom som inkluderer både psykologiske symptomer som ubegrunnet frykt, dødsangst, panikk, og kroppslige symptomer som pustebesvær, rastløshet og gastrointestinalt ubehag. Forekomsten er 20–40 %, klart høyere sammenliknet med den generelle befolkningen. Det finnes ingen systematiske kliniske behandlingsstudier av angst ved Parkinsons sykdom, men klinisk inntrykk er at mange har nytte av en liten dose benzodiazepiner. Psykologisk støtte og psykoedukativ tilnærming er alltid

viktig. Selektive serotoninreopptakshemmere er effektive mot angstlidelser i den generelle befolkningen, men det vites ikke om de har effekt også ved Parkinsons sykdom. I en åpen og ukontrollert studie med transkraniell magnetisk stimulering responderte seks av sju parkinsonspasienter med ulike angstlidelser positivt innen to uker (23).

**Apati**

Apati er en tilstand karakterisert ved redusert eller manglende motivasjon og initiativ, manglende interesse for omgivelsene og for å lære nye ting. Pasienter med apati viser lite emosjonelle reaksjoner og lite aktivitet i dagliglivet og en generell affektmatthet. Forekomst av apati ved Parkinsons sykdom er 20–40 %, og forekommer ofte sammen med kognitiv svikt eller depresjon. Selv om det på symptomplanet er betydelig overlapping mellom apati og depresjon, f.eks. initiativløshet og anhedoni (mangel på evne til å glede seg over dagliglivets hendelser), så er dette to selvstendige nevropsykiatriske syndromer. Den apatiske pasienten er emosjonelt indifferent, dvs. har nøytralt stemningsleie, i motsetning til de klassiske depresjonssymptomer som tristhet, skyldfølelse, hjelpeløshet og håpløshet.

Den mentale subskala av UPDRS inneholder et ledd som graderer apati (24). Klinisk vurdering av apati krever komparentopplysninger fra informanter, og skalaen NPI inneholder spørsmål om apati. Selv om apati per definisjon gir lite lidelse for pasienten selv, medfører det ofte frustrasjon for pårørende, særlig ektefelle.

Det finnes ingen systematiske kliniske behandlingsstudier av apati ved Parkinsons sykdom. Kasuistiske rapporter og klinisk erfaring indikerer imidlertid at apatiske pasienter kan respondere på medikamenter som aktiverer dopaminerge og/eller kolinerge systemer, slik som dopaminagonister, kolinerasehemmere og amfetaminderivater.

**Søvnforstyrrelser**

En lang rekke søvnforstyrrelser er hyppigere hos pasienter med Parkinsons sykdom enn i den generelle befolkningen. Hyppigst og best dokumentert er insomni med forekomst rundt 60 % (25), mens hypersomni opptrer hos opptil 40 % (26). Insomni er multifaktorielt betinget (nokturi, medikamentbivirkning, annen sykdom, psykisk stress, parkinsonisme, depresjon eller annen søvnforstyrrelse), og er mest fremtredende hos pasienter som har hatt Parkinsons sykdom lenge. Ved hypersomni er det økt søvnighet på dagtid uten bedring etter søvn. Hypersomni kan utløses av redusert søvnkvalitet nattetid, eller være tegn på medikamentbivirkning (dopaminagonist), men er ofte primær og sannsynligvis relatert til spesifikke hjerneforandringer ved Parkinsons sykdom. Som ved apati er det også ved hypersomni slik at det ofte er de pårørende som plages mest, men dette kan også utgjøre en fare ved bilkjøring.

Idiopatisk REM-søvnatferdsforstyrrelse kjennetegnes ved fysisk utagering av drømmer under REM-søvn og opptrer hos 15–30% ved Parkinsons sykdom. Antiparkinsonbehandling kan bidra til slik søvnatferdsforstyrrelse.

#### Diagnostikk og behandling

Søvnforstyrrelser blir ofte oversett hos denne pasientgruppen, men er betydningsfullt for livskvaliteten. God anamnese og komparentanamnese er viktig. I tillegg finnes også standardiserte instrumenter. Diagnosen av REM-søvnatferdsforstyrrelse kan forveksles med søvnapné og bør verifiseres med polysomnografi med videoovervåking, som dessverre er lite tilgjengelig i Norge.

Det foreligger lite systematisk kunnskap om behandling av søvnforstyrrelser ved Parkinsons sykdom. Søvnforstyrrelser bør kun behandles ved subjektiv redusert livskvalitet som for eksempel tretthet på dagtid. Ved sterk mistanke om REM-søvnatferdsforstyrrelse kan man forsøke behandling med klonazepam (0,25 mg kan økes til maks 2 mg). Melatonin kan forsøkes som alternativ. Ved mistanke om søvnapné (snorking, pustestopp) bør det henvises til øre-nese-hals-utredning.

Ved insomni bør man lete etter primær årsak og behandle denne. Mianserin 20–40 mg kan hjelpe ved hyppig oppvåkning, dersom generelle tiltak som søvnhygiene og støttende samtaler med psykoedukativ tilnærming ikke er tilstrekkelig. Endring av dopaminerg behandling (både reduksjon og økning av dosen) kan hjelpe. Korttidsvirkende benzodiazepiner som zopiklon kan bli nødvendig i en kort periode, eller melatonin. Ved sekundær hypersomni må årsaken identifiseres og saneres. Noen kan ha litt nytte av detaljert tilrettelagt dag. Koffein, modafinil, dosejustering av l-dopa til natten kan av og til hjelpe.

#### Depresjon

Ved siden av demens er depresjon den hyppigste nevropsykiatriske komplikasjon ved Parkinsons sykdom, og 10–20% har alvorlig og 20–30% mildere depresjon. Deprimerte pasienter med Parkinsons sykdom har en dårligere prognose når det gjelder motoriske funksjoner, allment funksjonsnivå, livskvalitet og forventet levetid (27). Forholdet mellom depresjon og Parkinsons sykdom er sammensatt og komplisert. Mange pasienter vil oppleve sin depresjon som en forståelig reaksjon etter å ha fått en invalidiserende kronisk sykdom, men også nevrobiologiske forandringer direkte relatert til sykdommen synes å spille en rolle. Hos den enkelte pasient blir det som regel ikke mulig å konkludere med en bestemt etiologi. Depresjon forekommer med økt hyppighet ved Parkinsons sykdom, og parkinsonisme opptrer også med økt hyppighet hos deprimerte pasienter. Antidepressiver kan gi parkinsonisme, elektrokonvulsiv behandling kan

forbedre parkinsonisme, og antiparkinsonmedikamenter kan forbedre depressive symptomer.

#### Diagnostikk

Depresjon og Parkinsons sykdom har overlappende symptomer, både over- og underdiagnostisering av depresjon kan derfor forekomme. Kjernesymptomet ved depresjon er tristhet, mens andre viktige symptomer som redusert interesse og evne til å føle glede også kan opptre ved apati. Deprimerte parkinsonpasienter har mindre grad av tristhet og skyldfølelse, men mer konsentrasjonsvansker enn andre deprimerte (28). Vanlige depresjonsskalaer, både kliniske intervjuer og enkle selvutfyllingsinstrumenter har akseptabel sensitivitet og spesifisitet også ved Parkinsons sykdom (29).

#### Behandling

Det er lite evidens for antidepressiv behandling ved Parkinsons sykdom. To placebo-kontrollerte studier med SSRI-midler (sertralinn og citalopram) viste ikke effekt. Antidepressiver synes mindre effektive for pasienter med Parkinsons sykdom enn andre eldre (30). Det er lovende resultater med dopaminagonisten pramipexol, elektrokonvulsiv terapi (ECT) og transkraniell magnetisk stimulering (31). I klinisk praksis vil vi anbefale støttesamtaler og informasjon til den store gruppen pasienter med milde symptomer, og vurdere tillegg av antidepressiv behandling, f.eks. citalopram i vanlig dosering, hos pasienter med vedvarende eller mer alvorlige symptomer. Ved samtidig angst og insomni kan tillegg av mianserin hjelpe.

#### Nevropsykiatriske komplikasjoner til antiparkinsonbehandling

All antiparkinsonbehandling involverer påvirkning av dopaminerge systemer. Dopamin er ikke bare en sentral neurotransmitter for motorikk, men er også avgjørende for regulering av bl.a. humør, motivasjon, læring, søvn og seksualitet. Det er derfor ikke overraskende at dopaminerge behandlinger kan medføre en rekke atferdsmessige endringer i tillegg til forbedret motorikk. Enkelte slike effekter kan være positive, som f.eks. bedret humør og energi av enkelte dopaminagonister, og forbigående bedring av enkelte nevropsykologiske funksjoner. Dessverre kan også uønskede atferdsendringer opptre ved antiparkinsonbehandling.

#### Nevropsykiatriske bivirkninger til dopaminerge medikamenter

Kognitiv forverring kan opptre som følge av dopaminerge medikamenter, mens enkelte funksjoner kan forbedres. De senere årene har det vært økende interesse angående et syndrom som kjennetegnes av repeterende, stereotyp og formålsløs eller direkte skadelig atferd, som overdreven tendens til å samle ting, flytte ting, vandring eller annen

## Ramme 2

### Kriterier for diagnosen demens assosiert med Parkinsons sykdom (6). Gjengitt med tillatelse fra The Movement Disorders Society

#### ■ Sannsynlig

- A. Kjernesymptomer: Begge må være til stede
- B. Assosierte kliniske symptomer:
  - Typisk kognitiv profil som inkluderer svikt av minst to av de fem kognitive domener
  - Tilstedeværelse av minst ett atferdssymptom støtter diagnosen, manglende atferdsmessige symptomer utelukker imidlertid ikke diagnosen
- C. Ingen symptomer fra gruppe III til stede
- D. Ingen symptomer fra gruppe IV til stede

#### ■ Mulig

- A. Kjernesymptomer: Begge må være til stede
- B. Assosierte kliniske symptomer:
  - Atypisk profil med kognitiv svikt av minst ett kognitivt domene, slik som markert eller flytende afasi eller ren lagringsviktype hukommelsessvikt med bevart oppmerksomhet
  - Atferdssymptom er eller er ikke til stede

#### ■ ELLER

- C. Ett eller flere symptomer fra gruppe III til stede
- D. Ingen symptomer fra gruppe IV til stede

fysisk aktivitet, og hyperseksualitet, gambling, appetittendring, overdreven pengebruk eller overdreven bruk av antiparkinsonmedikamenter (32). Slik atferd opptrer hos 10% under behandling med dopaminagonister, og menn med relativt tidlig sykdomsdebut synes spesielt utsatt (33). Eufori og til og med mani kan også forekomme som bivirkning til antiparkinsonmedikamenter.

#### Nevropsykiatriske bivirkninger av nevrokirurgisk behandling

Det har vært flere rapporter om økt risiko for mentale bivirkninger etter dyp hjernestimulering. I en metaanalyse konkluderte man med at postoperativt delirium var den hyppigste psykiatriske bivirkningen av dyp hjernestimulering (34). Forfatterne konkluderer med at det er en økt risiko for selvmord etter dyp hjernestimulering, og anbefaler at selvmordsfaren vurderes før behandling, og at personer med tidligere depresjon og/eller suicidal tenkning eller atferd følges tett opp. Nylig fant man i en randomisert multisenter-

**Ramme 3****Kriterier for psykose assosiert med Parkinsons sykdom (13). Gjengitt med tillatelse fra The Movement Disorders Society****A. Karakteristiske symptomer:**

Tilstedeværelse av minst ett av de følgende symptomer:  
 Illusjoner  
 Feilaktig opplevelse av tilstedeværelse  
 Hallusinasjoner  
 Vrangforestillinger

**B. Primær diagnose:**

Kriteriene til UK Brain Bank for Parkinsons sykdom

**C. Kronologisk opptreden av psykotiske symptomer:**

Symptomene i kriterium A opptrer etter start av Parkinsons sykdom

**D. Varighet**

Symptomene i kriterium A er residiverende eller vedvarende i minst 1 måned

**E. Eksklusjon av andre årsaker:**

Symptomene i kriterium A kan ikke bedre forstås som forårsaket av andre årsaker til parkinsonisme som demens med Lewylegemer, psykiatriske lidelser som schizofreni, schizoaffektiv lidelse, eller stemningslidelse med psykotiske trekk, eller en generell medisinsk sykdom inklusive delirium

**F. Tilleggssymptomer:**

Med/uten innsikt  
 Med/uten demens  
 Med/uten behandling for Parkinsons sykdom (spesifiser medikament, kirurgisk, annen)

studie lett reduksjon av eksekutive funksjoner, men bedring av livskvalitet og også angst etter dyp hjernestimulering (35).

**Konklusjon**

Nevropsykiatriske symptomer forekommer hyppig hos pasienter med Parkinsons sykdom. Både kognitiv svekkelse, affektive og psykotiske symptomer samt apati og søvnforstyrrelser er vanlig. Både antiparkinsonmedisiner og nevrokirurgiske behandlingsmetoder kan medføre nevropsykiatriske bivirkninger. Slike symptomer har stor betydning for pasientenes livskvalitet. Det er viktig at leger som behandler pasienter med Parkinsons sykdom er oppmerksomme også på denne delen av det kliniske bildet ved sykdommen, og setter i verk behandlingstiltak og ev. henvisning til psykiater når dette er nødvendig.

Vi takker Karen Simonsen for hjelp i forbindelse med redigering av artikkelen.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

**Litteratur**

- Bronnick K, Aarsland D, Larsen JP. Neuropsychiatric disturbances in Parkinson's disease clusters in five groups with different prevalence of dementia. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 201–7.
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD et al. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 1239–45.
- Bronnick K, Emre M, Lane R et al. Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1064–8.
- Bronnick K, Ehrh U, Emre M et al. Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1136–42.
- Alves G, Larsen JP, Emre M et al. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1123–30.
- Emre M, Aarsland D, Brown R et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689–707.
- Dubois B, Burn D, Goetz C et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007; 22: 2314–24.
- Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; 18: 149–54.
- Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP et al. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 254–9.
- Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1745–8.
- Emre M, Aarsland D, Albanese A et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509–18.
- Fenelon G, Mahieux F, Huon R et al. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123: 733–45.
- Ravina B, Marder K, Fernandez HH et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord* 2007; 22: 1061–8.
- Fahn S, Elton RL, committee MotUd. Unified Parkinson's disease rating scale. I: Fahn S, Marsden CD, Calne DB et al., red. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park: Macmillan Health Care Information, 1987.
- Fernandez HH, Aarsland D, Fenelon G et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord* 2008; 23: 484–500.
- Goetz CG, Fan W, Leurgans S et al. The malignant course of «benign hallucinations» in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 713–6.
- Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Parkinson Study Group. JAMA* 2000; 284: 1931–8.
- Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; 125: 391–403.
- Perry EK, Perry RH. Acetylcholine and hallucinations: disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain Cogn* 1995; 28: 240–58.
- Pollak P, Tison F, Rascol O et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomized, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 689–95.
- Ballard C, Waite J, Birks J. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Oxford: Update Software, 2006. <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003476/frame.html> [11.8.2008].
- Diederich NJ, Pieri V, Goetz CG. Coping strategies for visual hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 831–2.
- Kormos TC. Efficacy of rTMS in the treatment of co-morbid anxiety in depressed patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1836.
- Pedersen KF, Larsen JP, Aarsland D. Validation of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) section I as a screening and diagnostic instrument for apathy in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 183–6.
- Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D et al. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 476–9.
- Gjerstad MD, Aarsland D, Larsen JP. Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58: 1544–6.
- Ravina B, Camicioli R, Como PG et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 342–7.
- Ehrh U, Bronnick K, Leentjens AF et al. Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 252–8.
- Schrag A, Barone P, Brown RG et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2007; 22: 1077–92.
- Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord* 2005; 20: 1161–9.
- Fregni F, Ono CR, Santos CM et al. Effects of antidepressant treatment with rTMS and fluoxetine on brain perfusion in PD. *Neurology* 2006; 66: 1629–37.
- Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K et al. Hedonic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 423–8.
- Black KJ, Friedman JH. Repetitive and impulsive behaviors in treated Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67: 1118–9.
- Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A et al. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord* 2007; 22: 1722–8.
- Witt K, Daniels C, Reiff J et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multi-centre study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 605–14.

Manuskriptet ble mottatt 21.2. 2008 og godkjent 11.8. 2008. Medisinsk redaktør Erlend Hem.