

Mageproblemer hos parkinson pasienter

Trygve Hausken

UIB

August 2023

Agenda

- Hva er irritabel tarm - IBS
- Hyppighet av parkinson hos pasienter med IBS
- Hyppighet av IBS hos parkinson pasienter
- Hyppighet av IBS i befolkningen
- Mageproblemer hos friske



Motoriske symptomer ved Parkinsons sykdom

Illustrasjon: Store norske leksikon

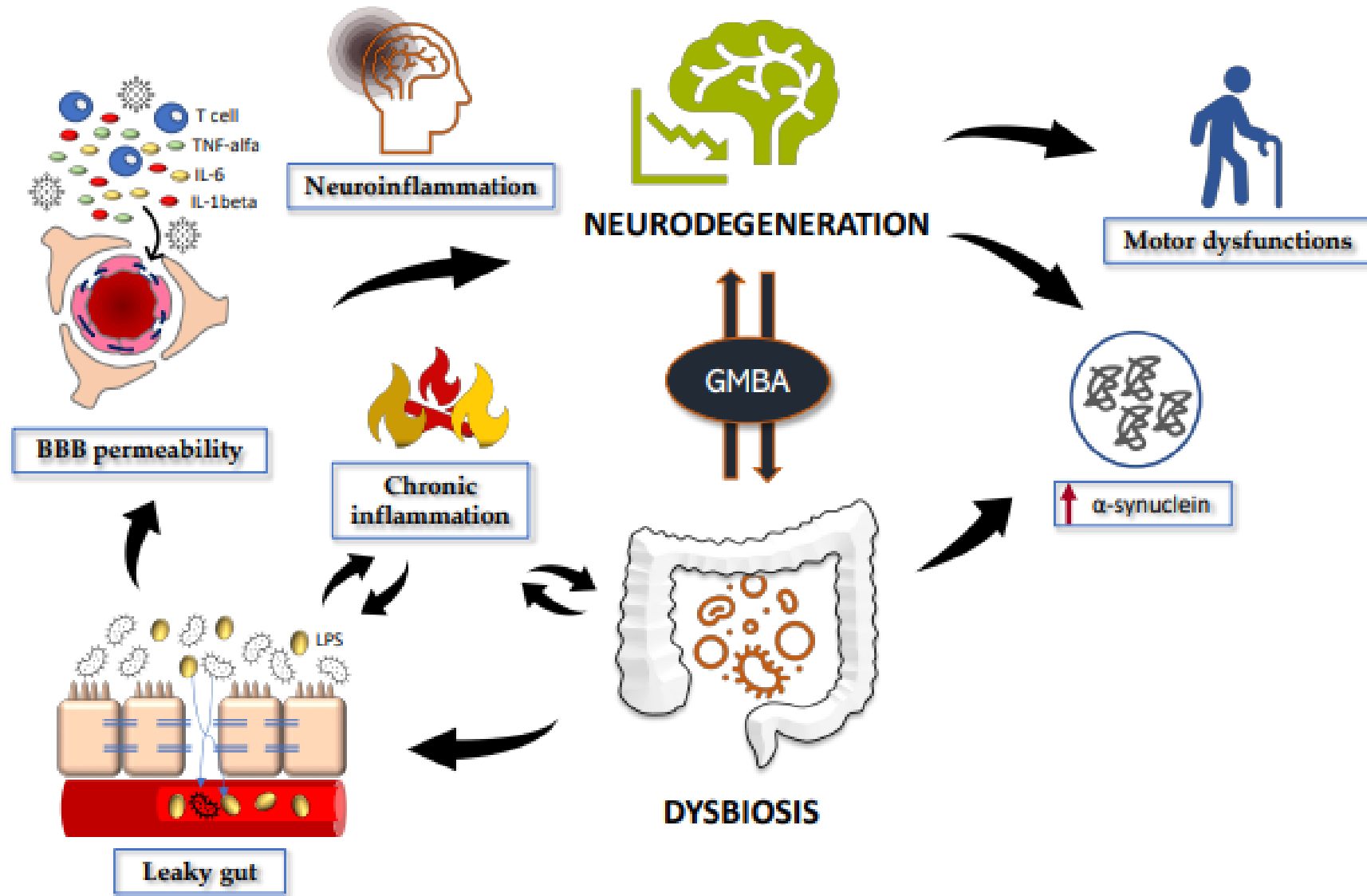
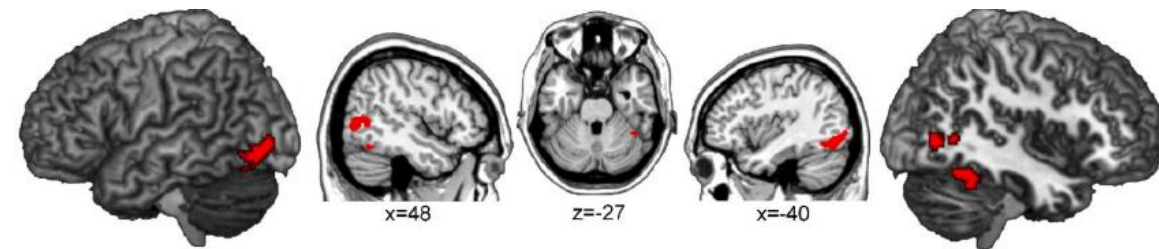
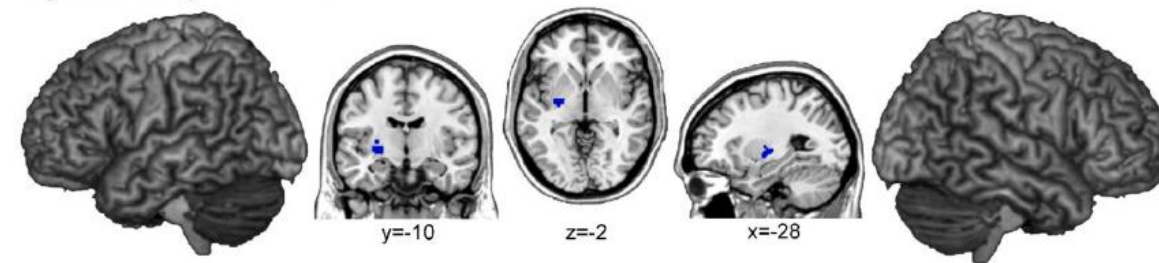


Figure 1. The gut microbiota-brain axis (GMB) in Parkinson's disease (PD). In PD, a

Brain in parkinson



b) Healthy control



c) Parkinson disease vs. Healthy control

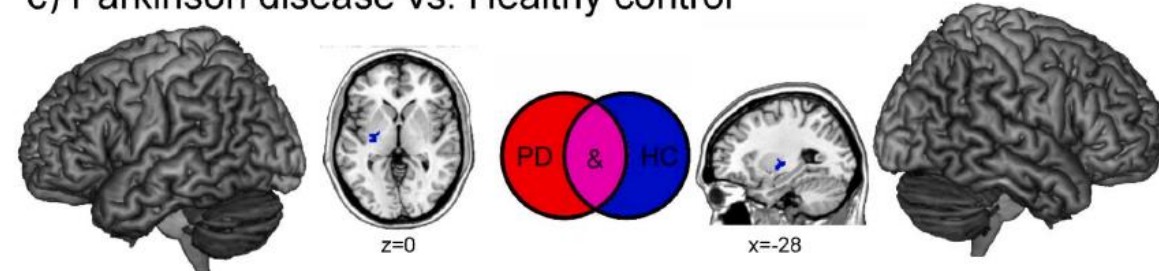


Fig. 2. The neural bases of social perception processes in patients with Parkinson disease (PD), healthy control (HC) individuals, and the brain differences between the two groups. The figure displays the areas consistently active during social perception tasks in PD (a), HC subjects (b), and specific brain responses in the two groups (c).

Nerveceller i kroppen

- 200-400 milliarder i hjernen
- 4 milliarder i tarmveggen (tarmens eget nervesystem nervesystem)

Pre-clinical PD

Prodromal symptoms relate to the period between the appearance of an initial symptom and the full development of disease. During the **prodromal phase** the person starts to experience changes, but have not yet experienced motor-symptoms, motor symptoms, bradykinesia, tremor at rest, rigidity etc.

Best characterised symptoms of prodromal PD include

- Hyposmia (loss of smell)
- Constipation
- Mood disorders
- REM sleep behaviour disorder (RBD)

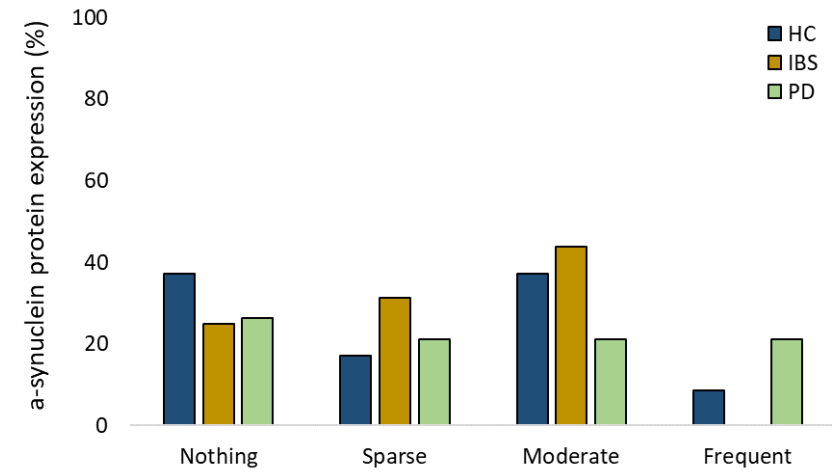
Could a pre-motor marker be used to screen for PD before motor abnormalities are present ?

- **Stoffer i hjernen - parkinson – dopamin**

Sykdommen forårsakes av et gradvis tap av en type nerveceller i hjernen som produserer dopamin. - levodopa

Andre stoffer som er involvert ved parkinson

a-synuclein



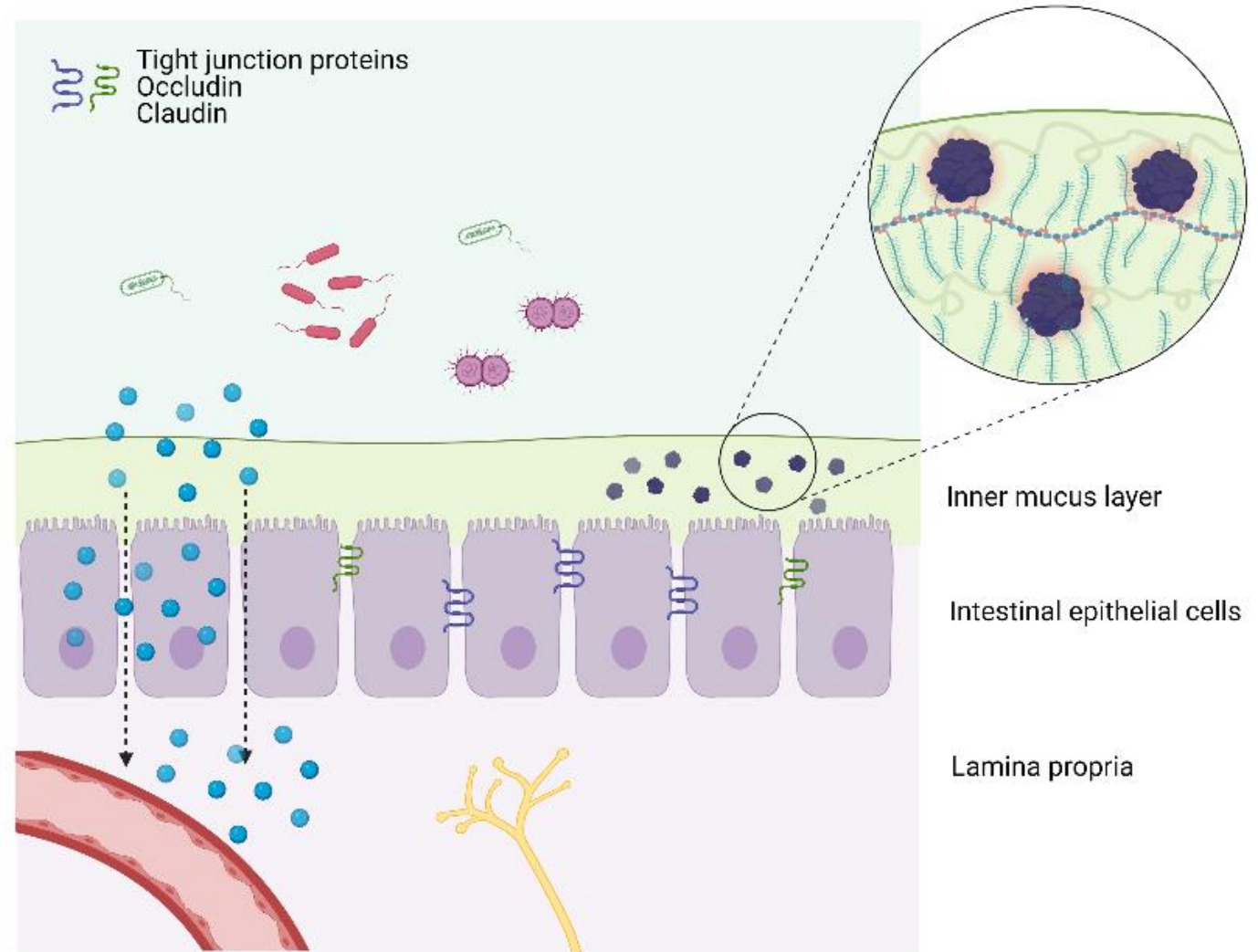
The intestinal epithelium barrier

Enteric nervous system injury caused by the unknown PD pathogen may present as α -syn pathology: **α -syn accumulation in the ENS.**

Accumulation of α -syn is related to damage of enteric neurons and is possibly **associated with GI tract dysfunction.**

Protein accumulation affects both the **myenteric** and **submucosal plexuses** of the gut.

It is gradually distributed from the most distal point of the esophagus to the rectum.



Pre-clinical PD : prodormal GI symptoms

Constipation is a condition where a person has infrequent bowel movements — usually three or fewer a week. **Obstipation** is a severe form of constipation, where a person cannot pass stool or gas.

Obstipation

- Obstipation in 37% of PD before diagnosis (PD n=8166, HC n= 46 755).
- Obstipation most common autonomic dysfunction 2 years prior PD (32%, n = 8166) Schrag et al 2015.
- 78.7% of PD patients with pre-motor symptoms experienced obstipation before time of PD diagnosis (PD n=611, HC n= 602). Wu et al 2016.
- 57% of PD patients show obstipation (PD n =120, HC 6479) Hughes et al 2018.
- Retrospective interview 4% reported obstipation >7yr before PD diagnosis. 7.8% experienced obstipation before PD diagnosis (n=115) Walter et al 2013.

Hva menes med «funksjonell» mage-tarmsykdom??

- Praktisk definisjon: Ingen funn av patologi ved vanlig *rutine*utredning med blodprøver, endoskopi (ofte supplert med histopatologi) og billedundersøkelser,
- ... som kan forklare symptombildet
- ... men økende dokumentasjon for organdysfunksjon, immunaktivering, lavgradig (neuro)inflammasjon etc.
- Disorders of (impaired) gut-brain interaction ...

Funksjonelle tarmlidelser



IBS

Funksjonelle
øsofagus -
lidelser

Funksjonell
dyspepsi

Matoverfølsomhet



Irritabel tarm
IBS

Magesmerter

Diare

Forstoppelse

Oppblåst

Magekatarr

Brystsmerter/
halsbrann

Gallestein

Hodepine

Fibromyalgi

Utmattet
ME

Ryggsmerter

Depresjon angst

Hjernefunksjon



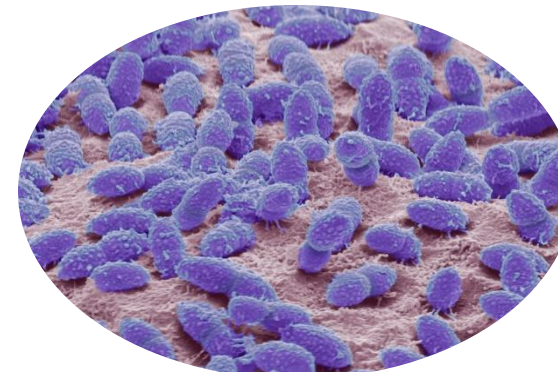
Genetikk og arv



Tarmfølelse

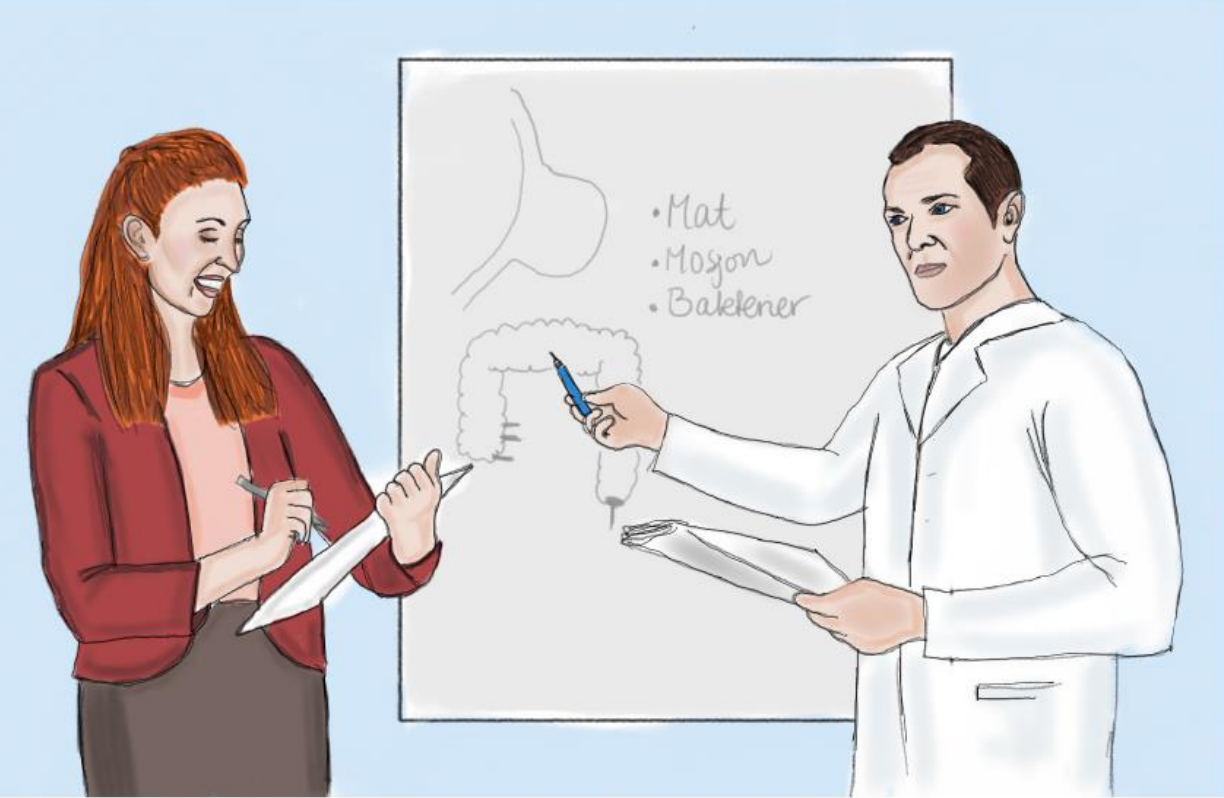


Irritabel tarm



Diet

Tarmbakterier



Bilde 5.2. Informasjon om irritable tarm er en viktig del av behandlingen for å hjelpe pasientene å håndtere sin tilstand. Informasjonen bør gis av helsepersonell, men det er

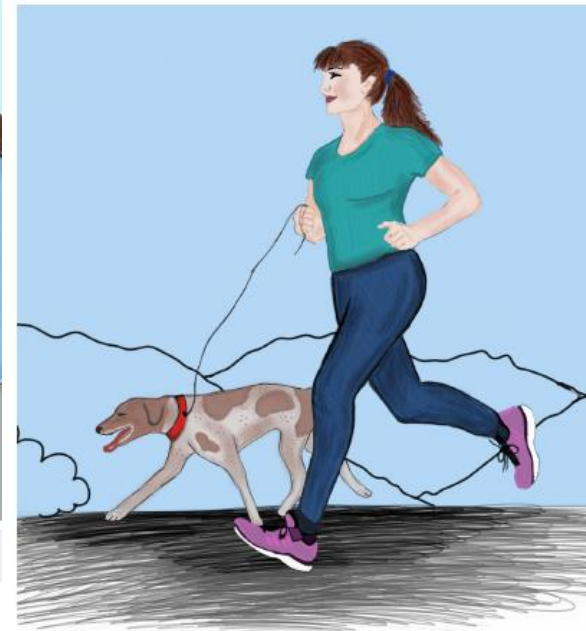
like viktig at pasienten aktivt søker informasjon selv.



Bilde 5.9. Kosthold spiller en viktig rolle i utviklingen av irritable tarm symptomer. Endring av kostholdet kan lindre symptomene.

Regelmessig mosjon

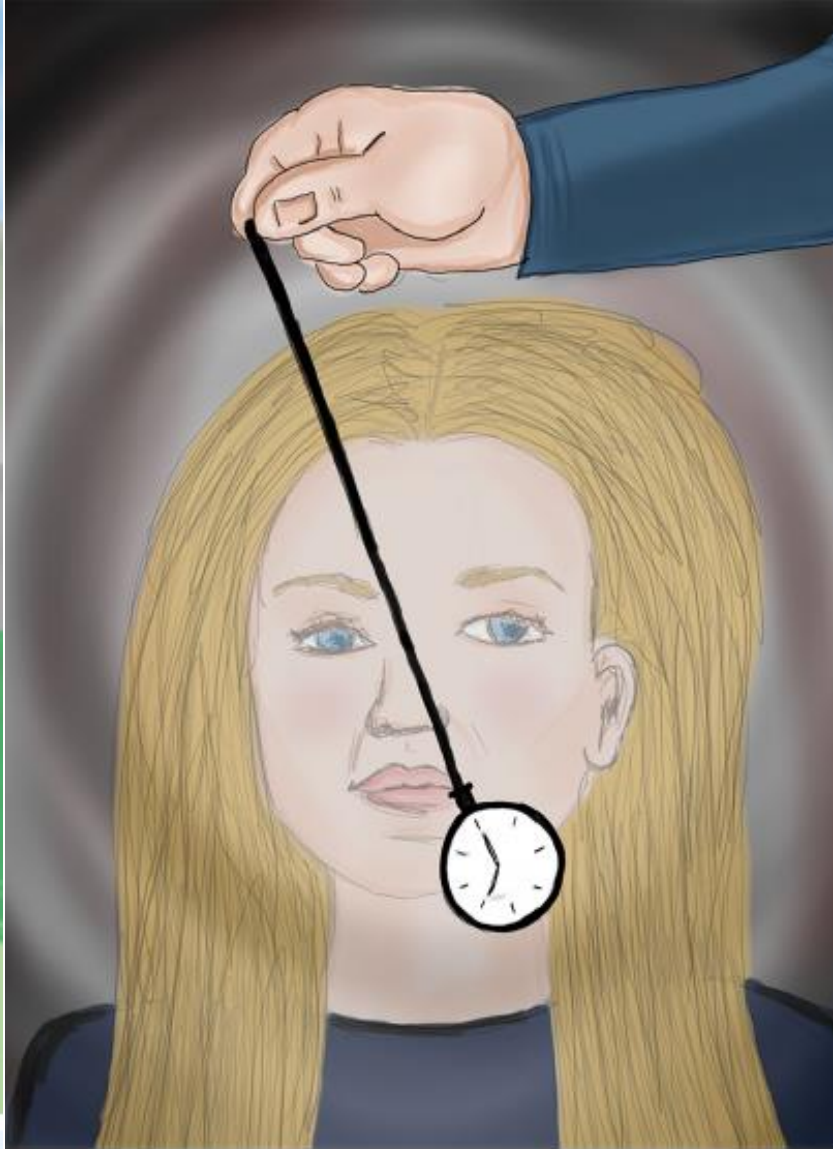
Regelmessig mosjon minsker symptomene og forbedrer pasientens livskvalitet. Basert på klinisk erfaring, anbefaler leger ofte regelmessig mosjon for denne pasientgruppen. Effekten av fysisk aktivitet er å fremme generell velvære. Fysisk aktivitet øker også mage-tarmmotorikken. Den økte mage-tarmmotorikken kommer av stimulering av vagusnerven og/eller minsket blodstrøm til mage-tarmkanalen, som igjen kan føre til en økning i fordelingen av viktige mage-tarmhormoner (Bilde 5.10).



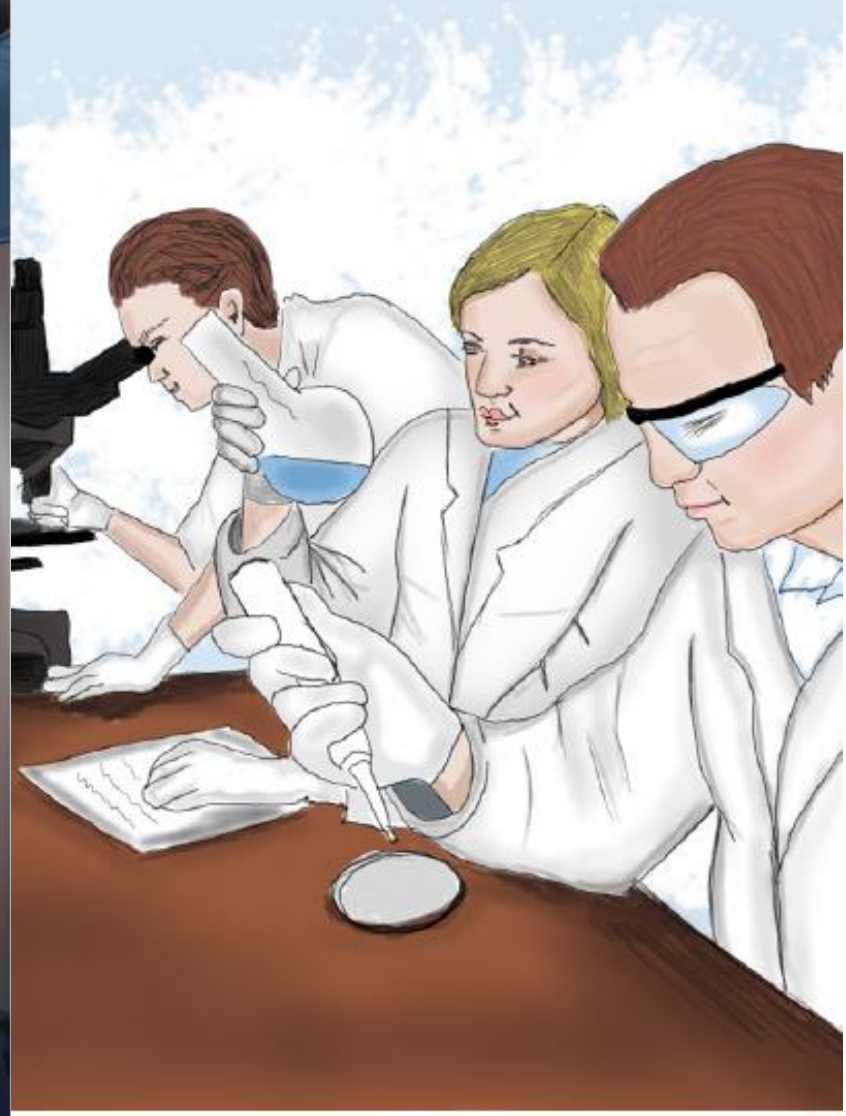
Bilde 5.10. Regelmessig mosjon regulerer tarmbevegelsen og frisetter endorfiner og enkefalin (kroppens eget morfin) og gode hormoner som lindrer smerte.



Bilde 8.1.
For å kontrollere irritabel tarm og leve et mest mulig normalt liv må du være villig til å gjøre justeringer i livsstilen din.



Bilde 6.2.
Hypnoseterapi er en effektiv behandling for pasienter som ikke responderer på kostholdsending, regelmessig mosjon og inntak av nyttige bakterier.



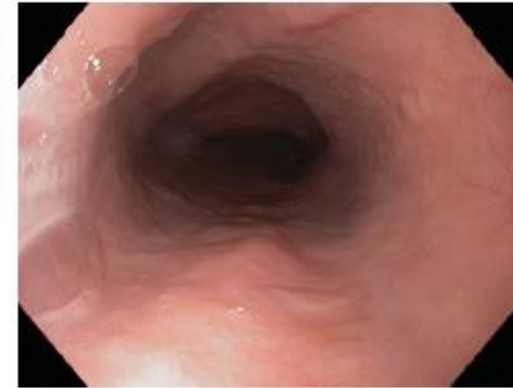
Bilde 8.2.
Det pågår forskning om irritabel tarm over hele verden, for å finne årsaken og den beste måten å behandle den på.

Undersøkelser



Bilde 9.1. Gastroskopi gjennomføres av en mage-tarm spesialist, assistert av en sykepleier. Denne undersøkelsen tar vanligvis kort tid, den er ikke smertefull, men kan være ubehagelig.

Bilde 9.2. Fotografi av spiserøret gjennom gastroskopet. Spiserøret er et rett glatt rør, som transporterer maten til magesekken.



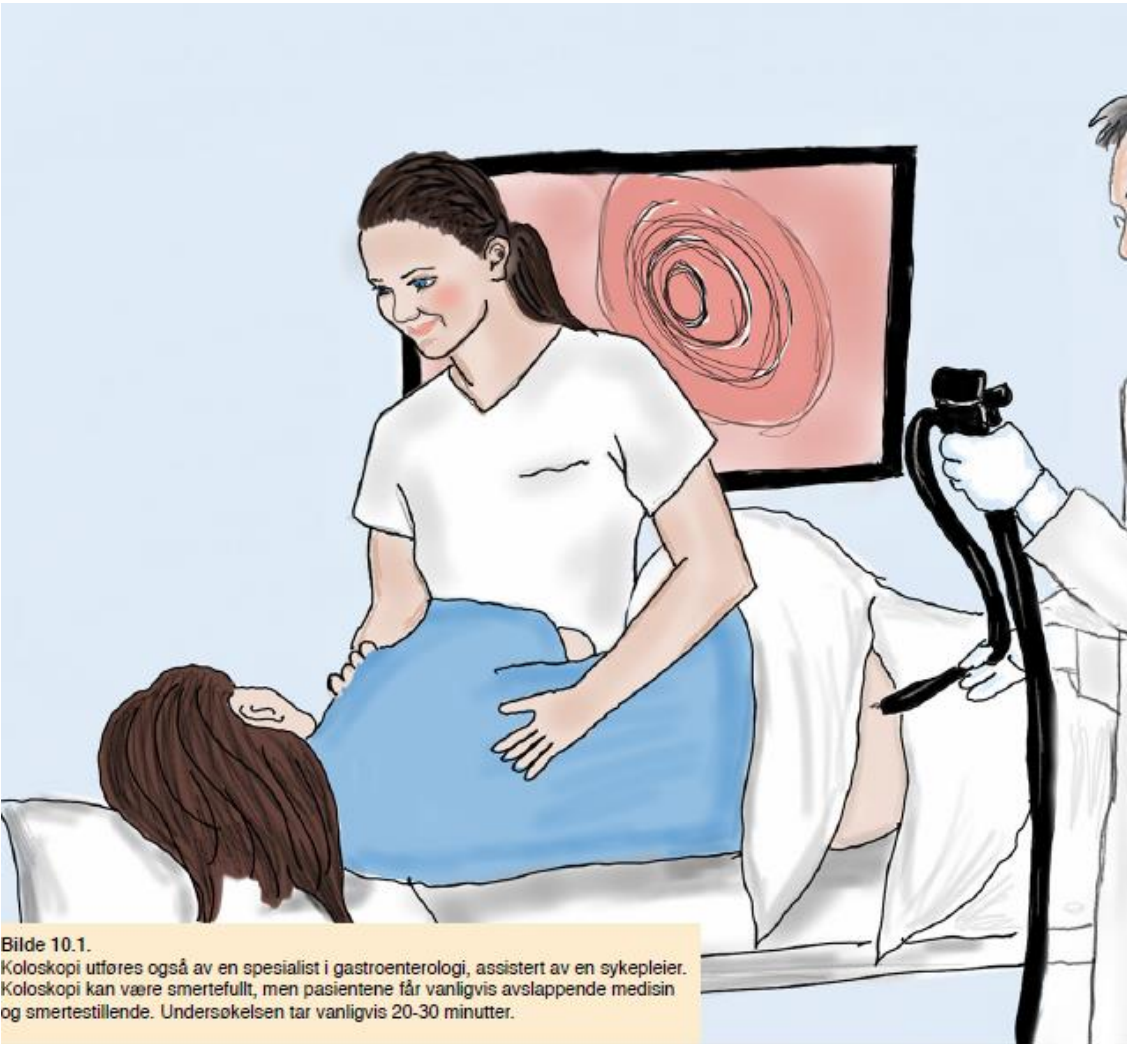
Bilde 9.3. Magesekken sett gjennom gastroskopet. Magesekken har en tykk flatet vegg.



Bilde 9.4. Tolvfingertarmen (første del av tynntarmen) sett gjennom gastroskop. Tolvfingertarmen har en typisk tarmtoter, som kan sees på den nedre delen av bildet.

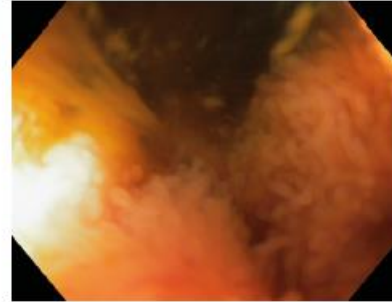


Koloskopi



Bilde 10.1.
Koloskopi utføres også av en spesialist i gastroenterologi, assistert av en sykepleier. Koloskopi kan være smertefullt, men pasientene får vanligvis avslappende medisin og smertestillende. Undersøkelsen tar vanligvis 20-30 minutter.

Bilde 10.2.
Ileum (siste delen av tynntarmen) sett gjennomkoloskopi.



Bilde 10.3.
Boten av en frisk tykktarm med åpning av tummaren (pil).



Bilde 10.4.
Slik ser en frisk tykktarm (kolon) ut ved koloskopiundersøkelse.



Bilde 10.5.
Med en biopsitang (A) kan man ta små vevsprover (B) for videre analyse.

A



B



Siemens Prisma 3T scanner



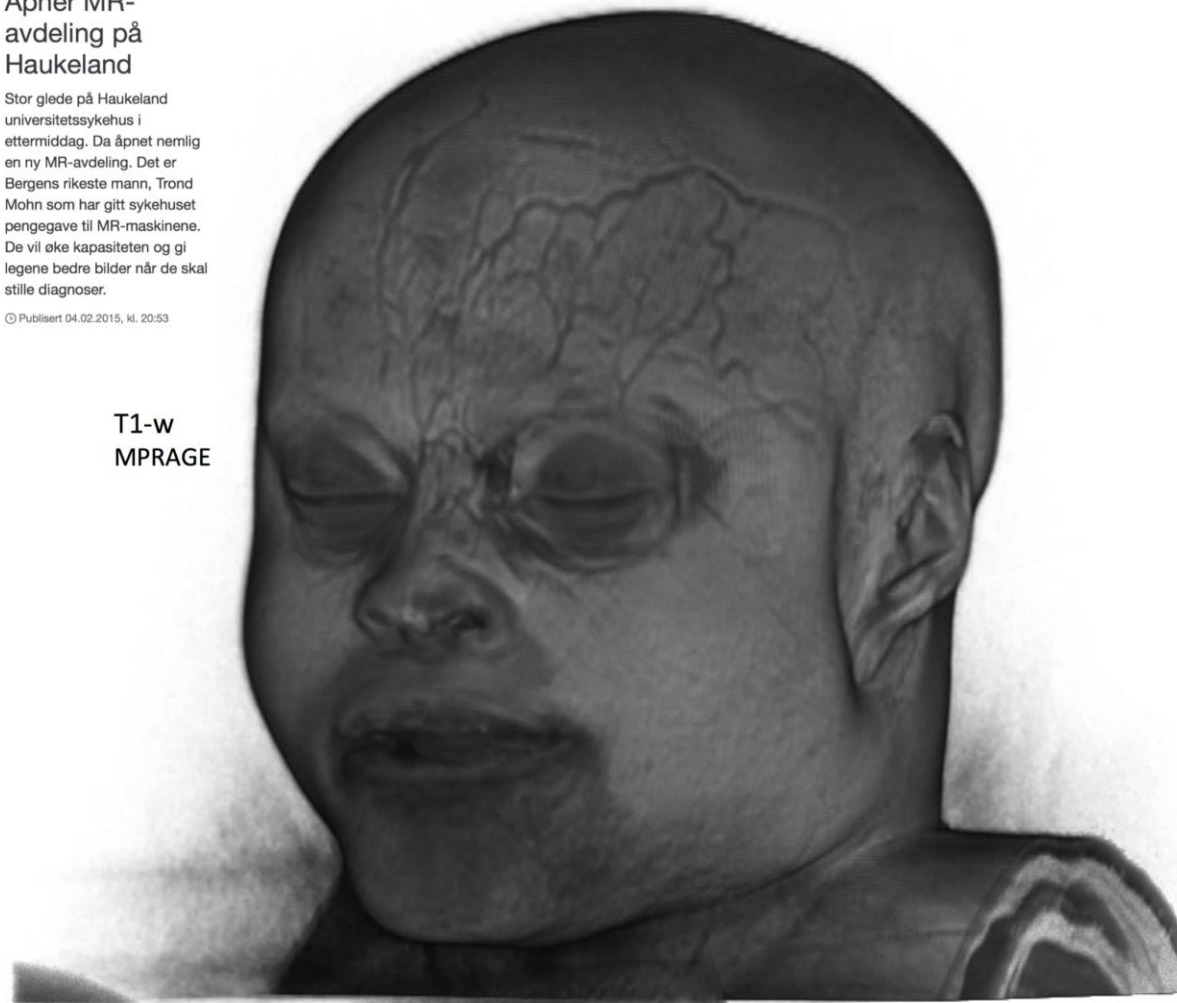
http://www.nrk.no/video/PS*194786

Åpner MR-avdeling på Haukeland

Stor glede på Haukeland universitetssykehus i ettermiddag. Da åpnet nemlig en ny MR-avdeling. Det er Bergens rikeste mann, Trond Mohn som har gitt sykehuset pengegave til MR-maskinene. De vil øke kapasiteten og gi legene bedre bilder når de skal stille diagnoser.

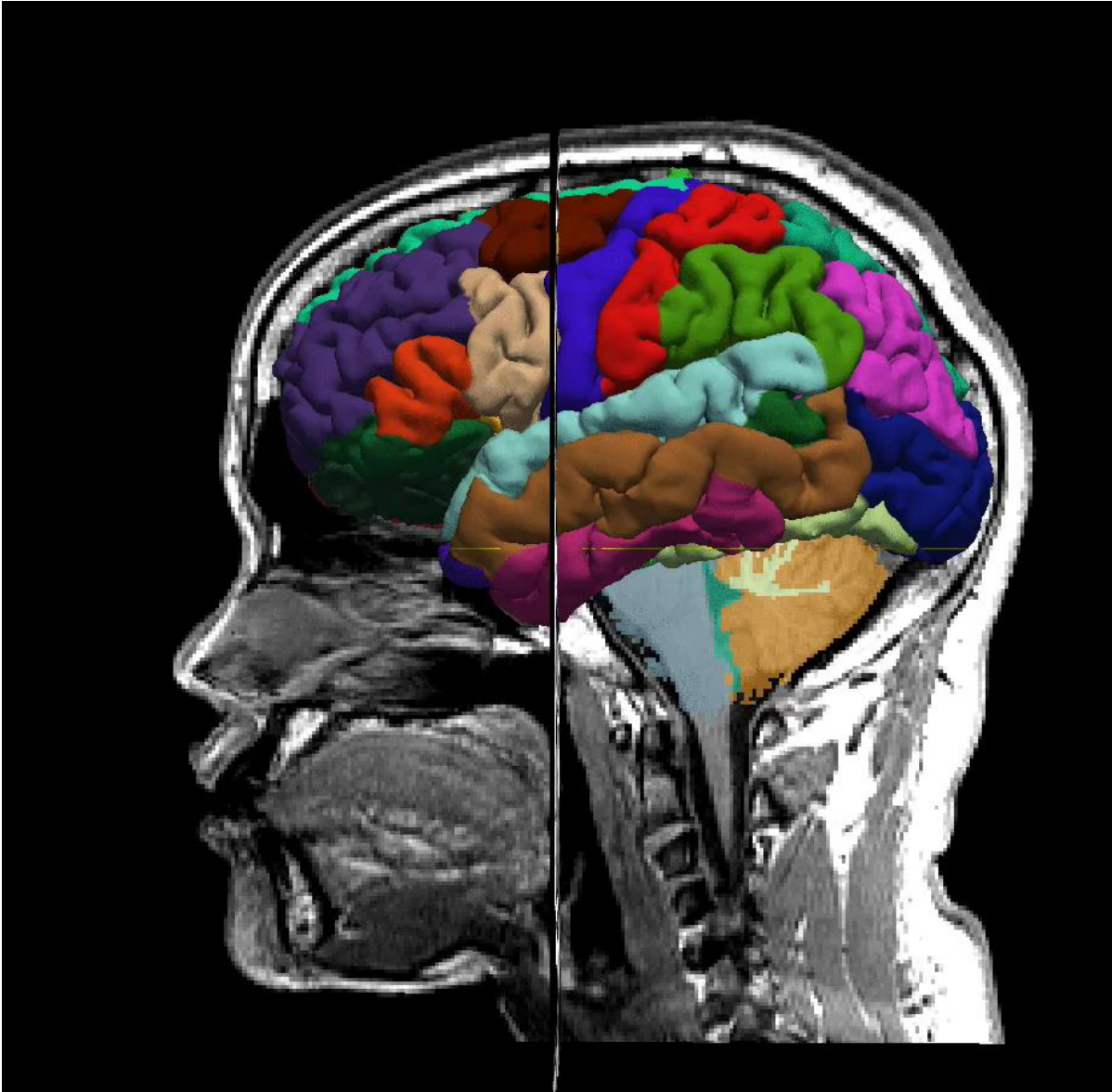
© Publisert 04.02.2015, kl. 20:53

T1-w
MPRAGE

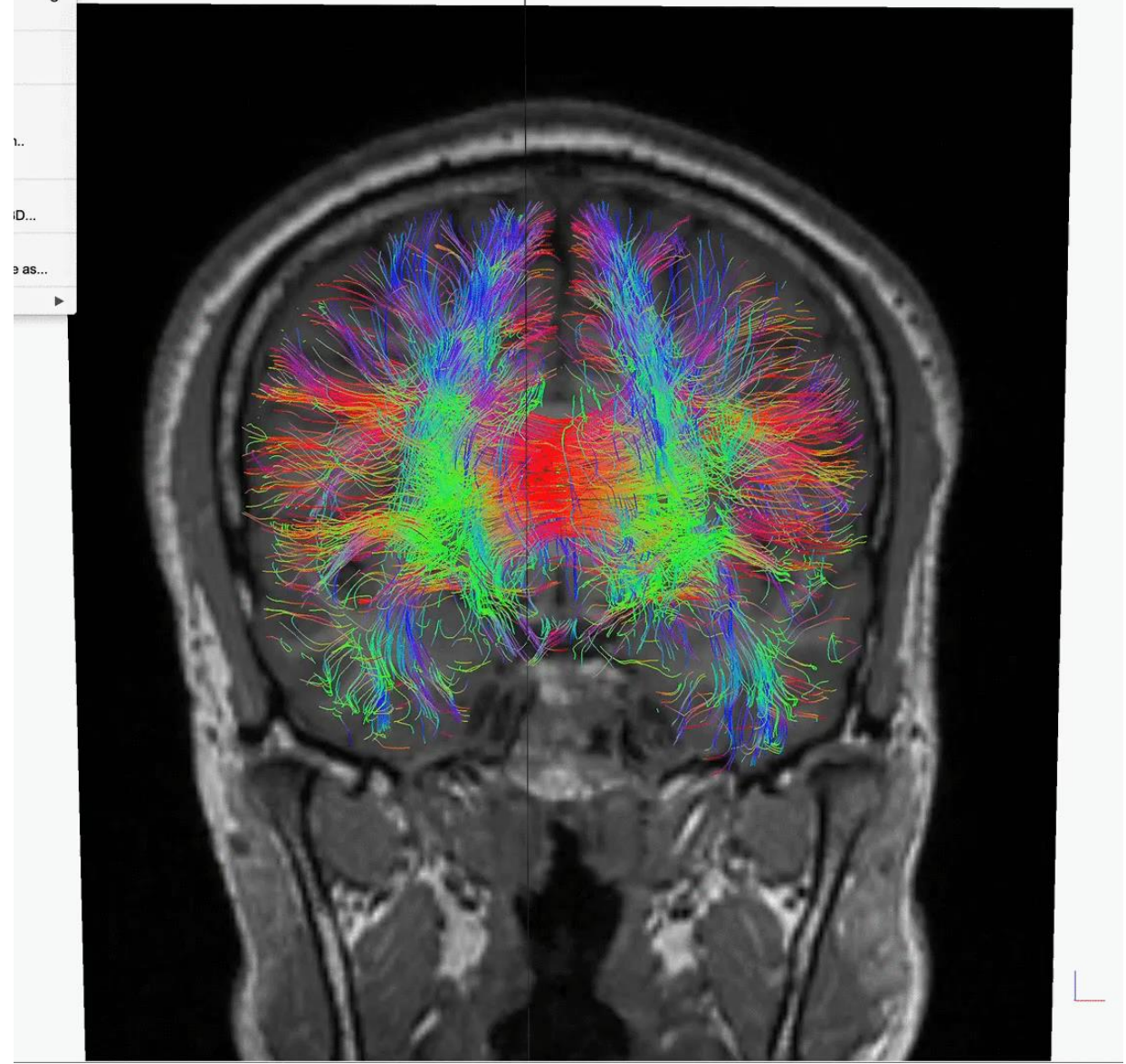


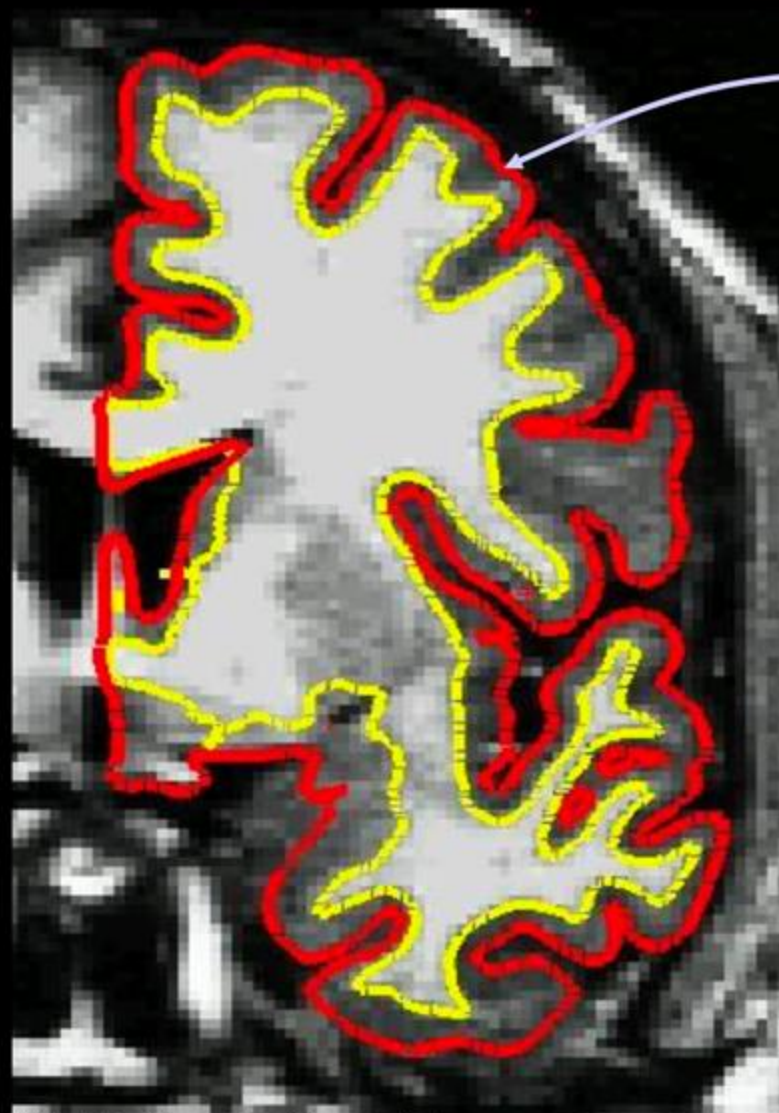
t1_mprage_sag_1mm.nii.gz

LG_Prisma_20160218_Freesurfer_rendering_360.gif



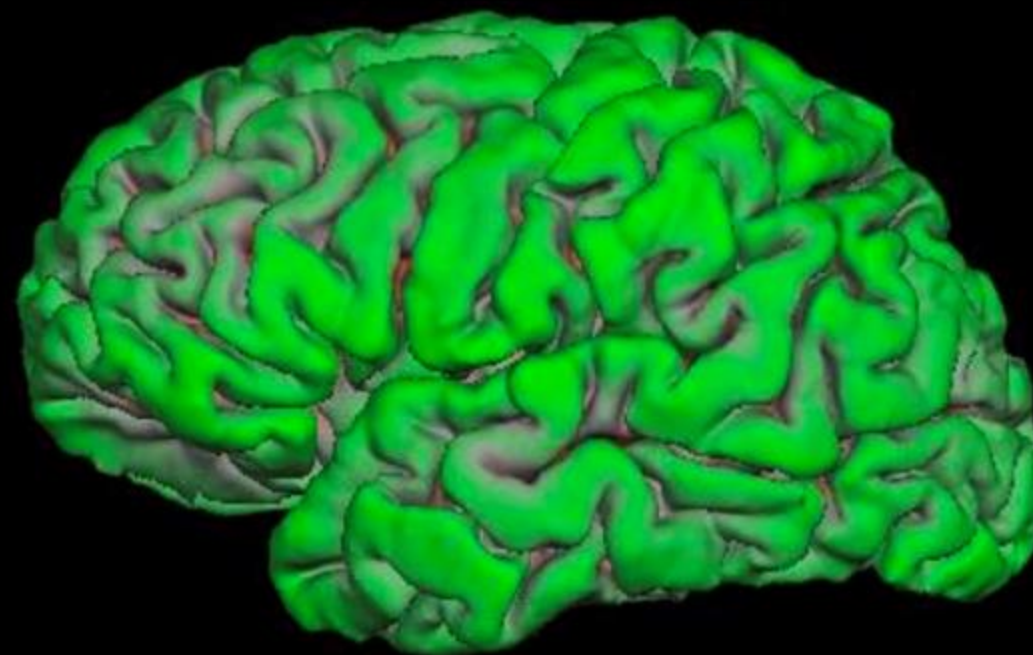
LG_Prisma_20160218_DSI_studio_whole_brain.fy.dti.trk.gif





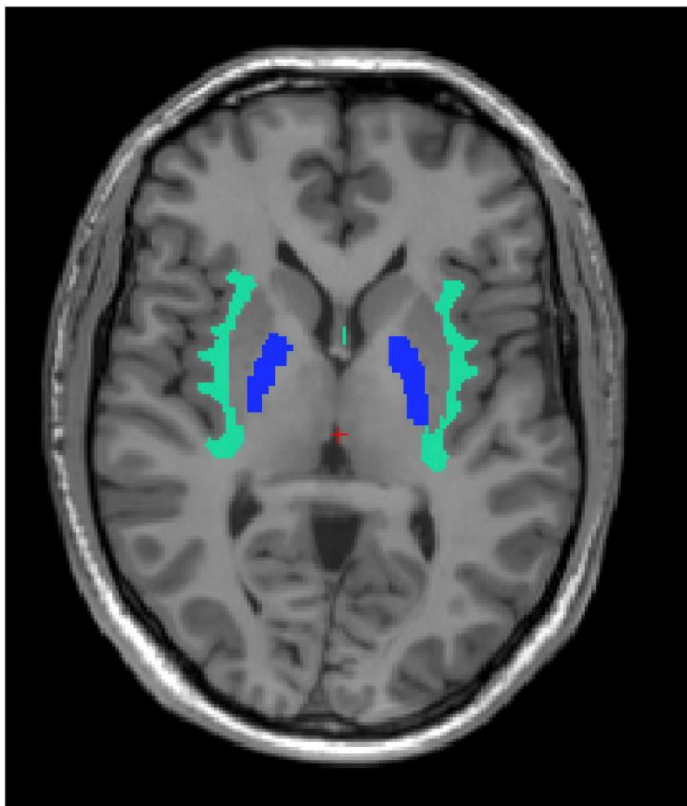
Overflaten av cortex

(pia)

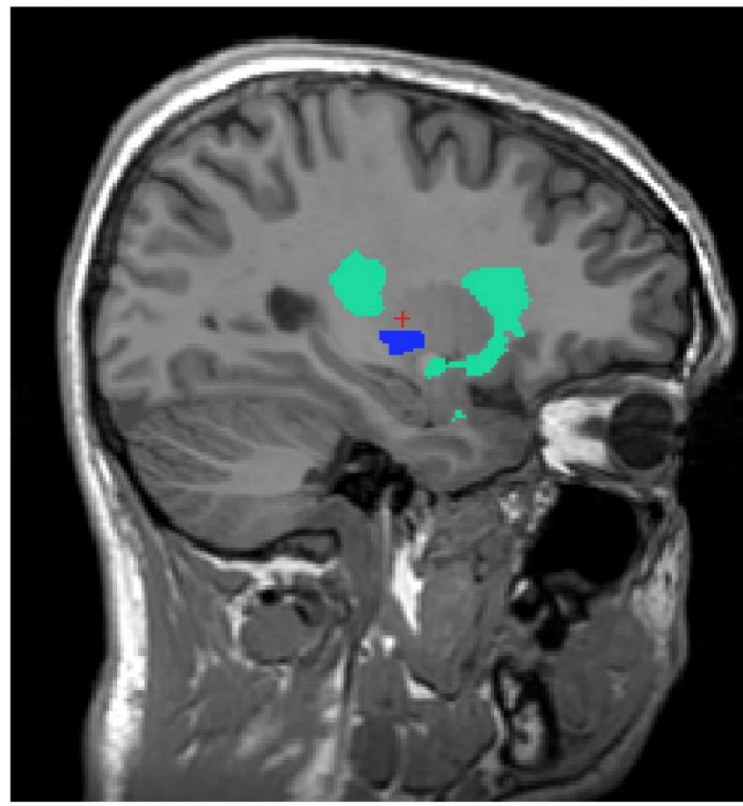


Insula

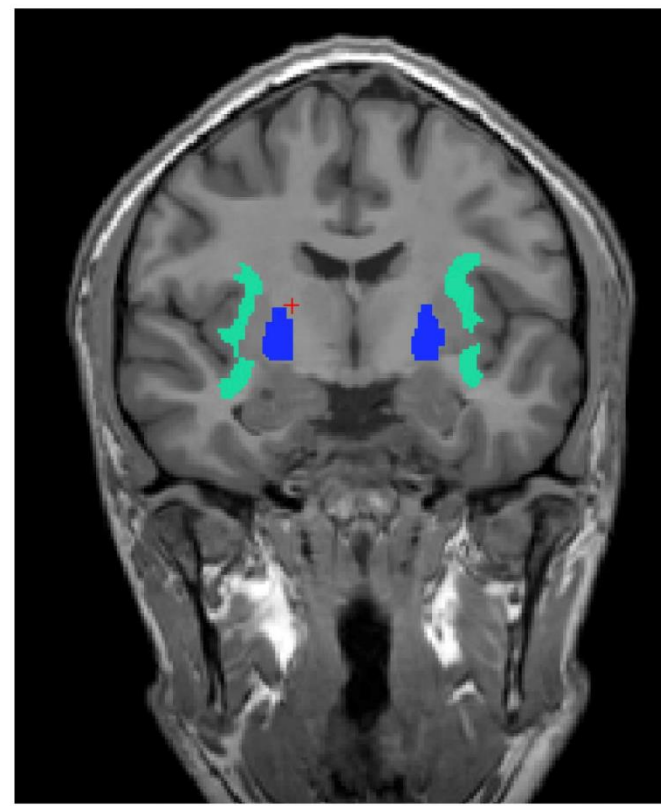
a)



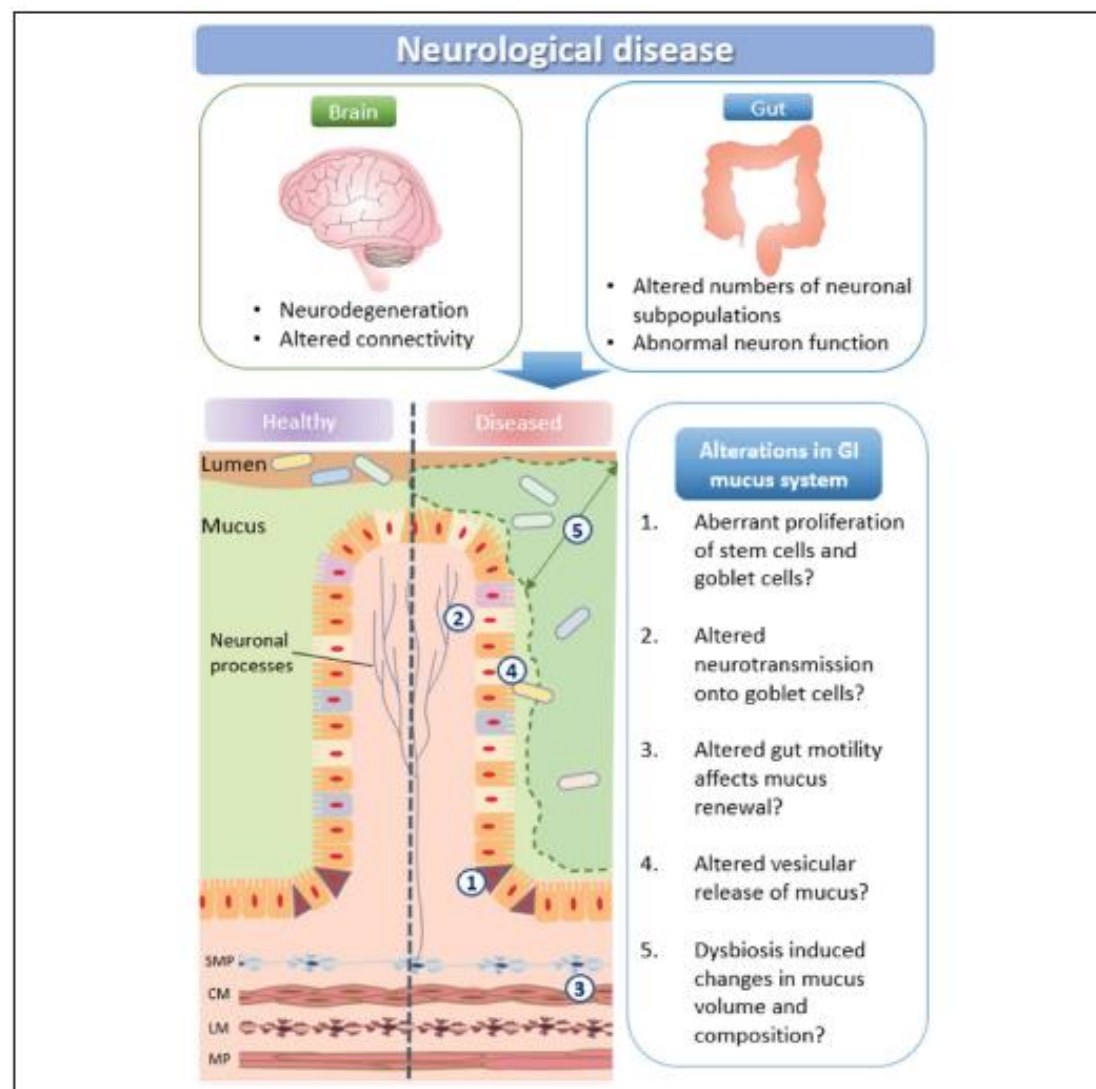
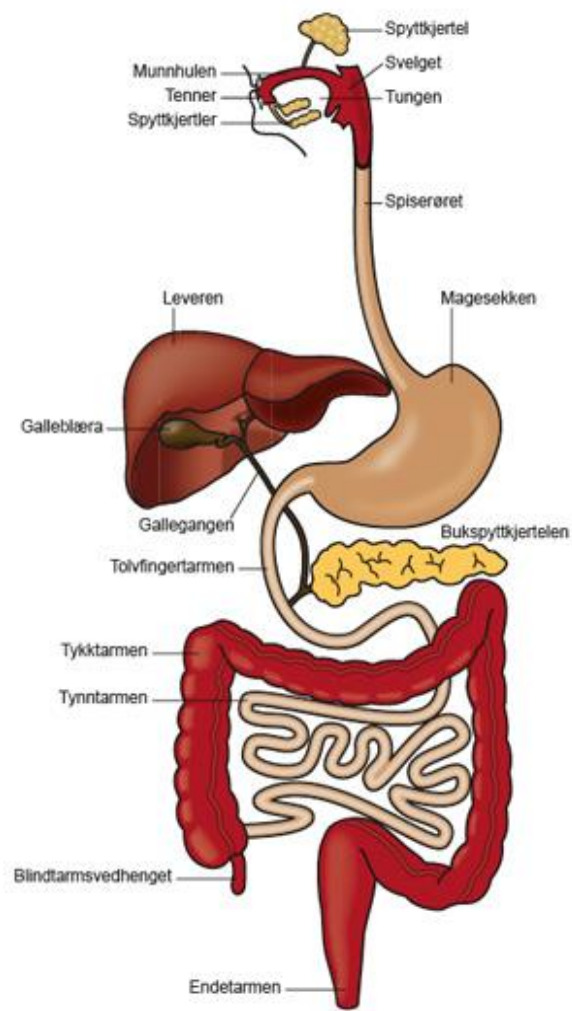
b)



c)

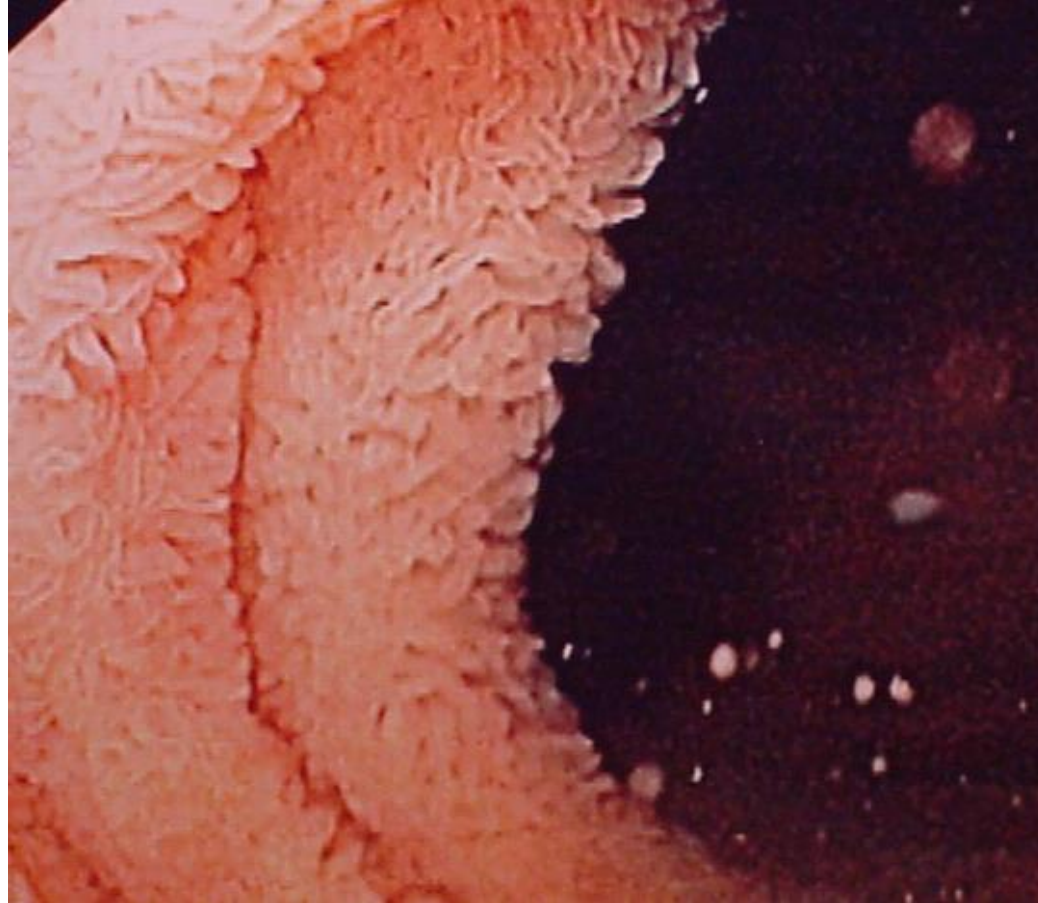


Hjerne-tarm forbindelsen gut-feeling



Duodenum i vann

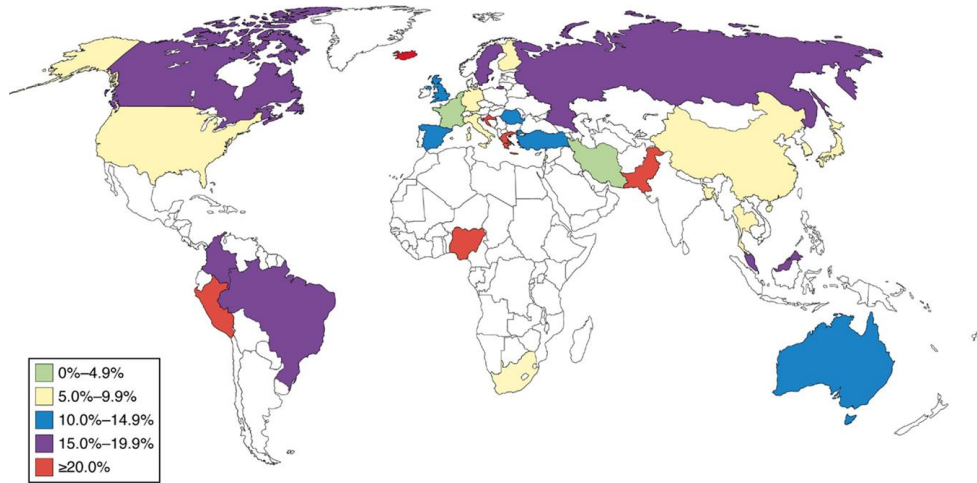
(Olympus GIF-Q160 Zoom)



Histologi: Normal slimhinne



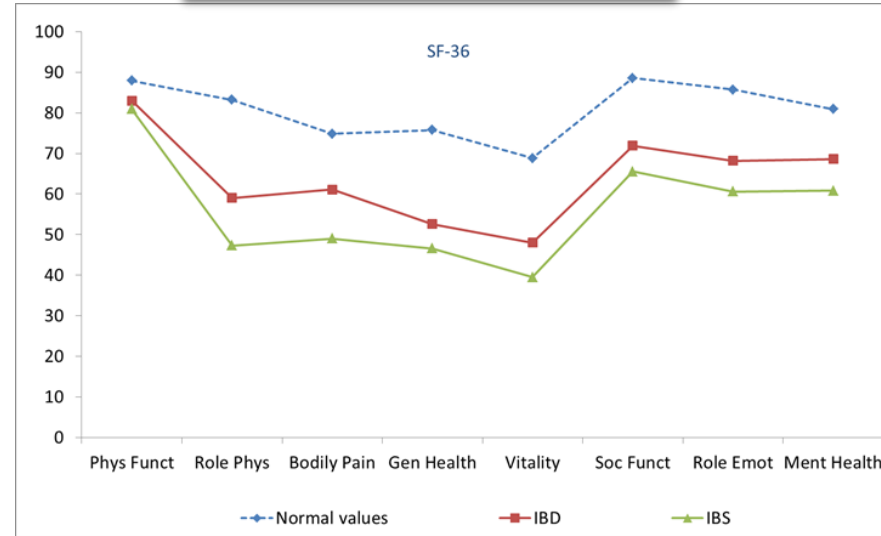
Prevalent disorder



Lovell et al Clin Gastroenterol Hepatol 2012

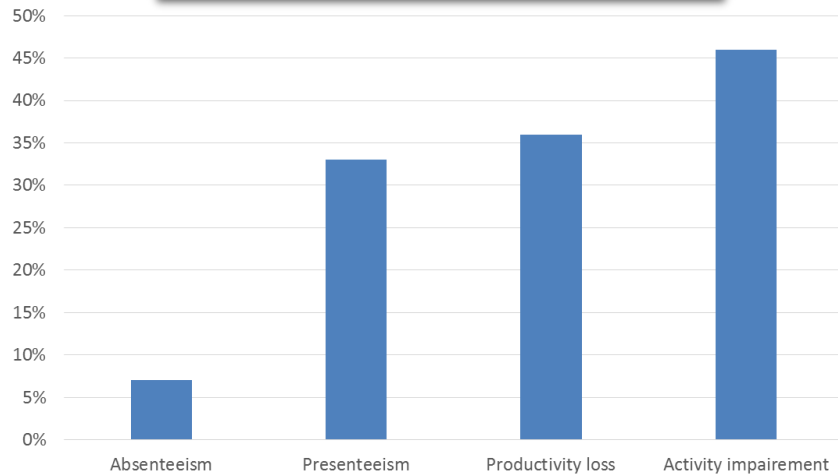
IBS

Reduced Quality of Life



Simrén et al Clin Gastroenterol Hepatol 2007

Reduced work productivity



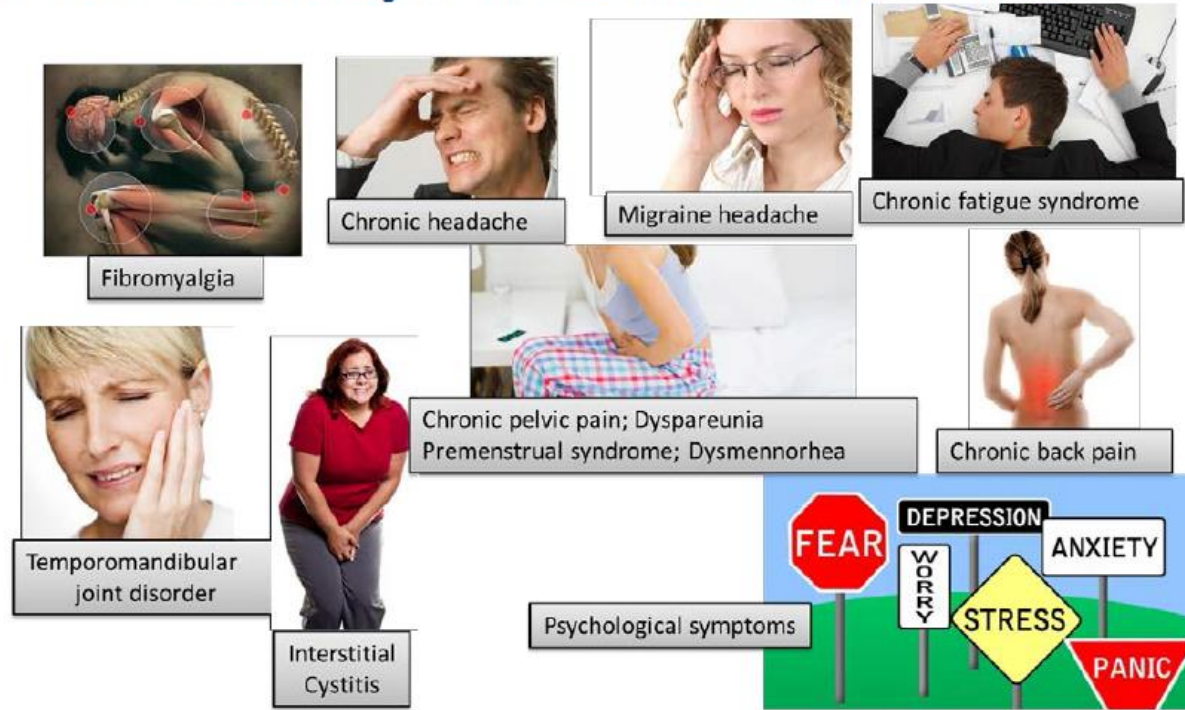
Frändemark et al DDW 2014

High cost for society

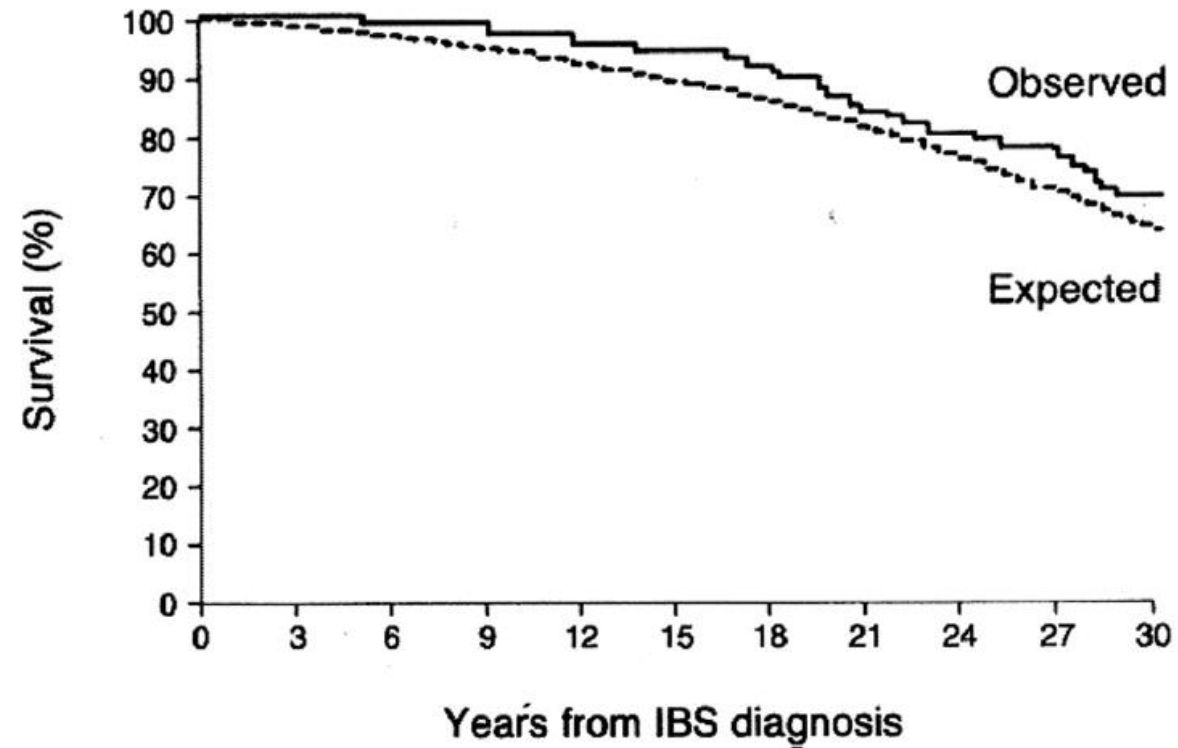


Hillilä MT, et al. Scand J Gastroenterol. 2010
Stark R, et al. Pharmacoeconomics. 2006

EXTRAIINTESTINAL SYMPTOMS/SYNDROMES – IBS

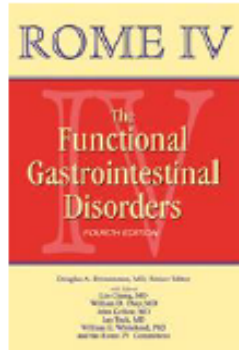


IBS – A SAFE DIAGNOSIS

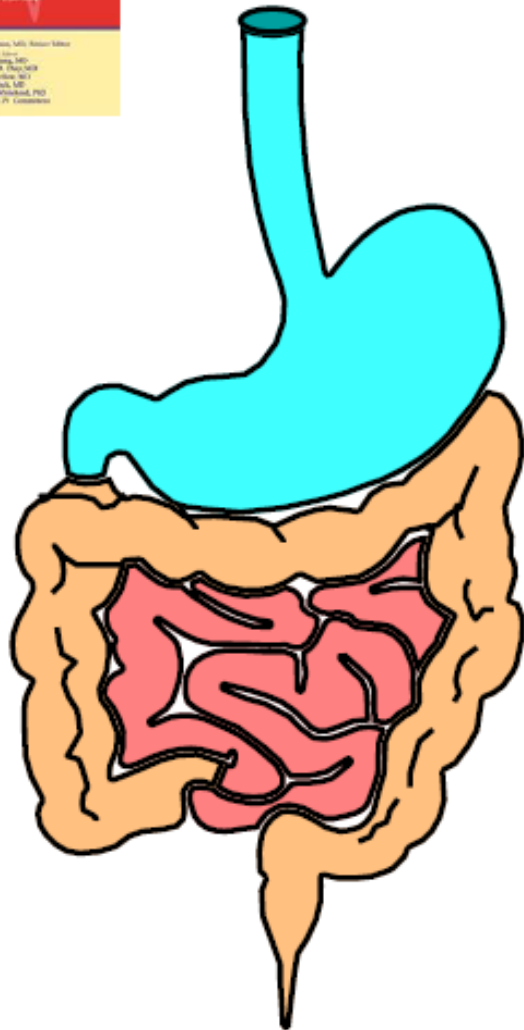


Owens et al Ann Intern Med 1995



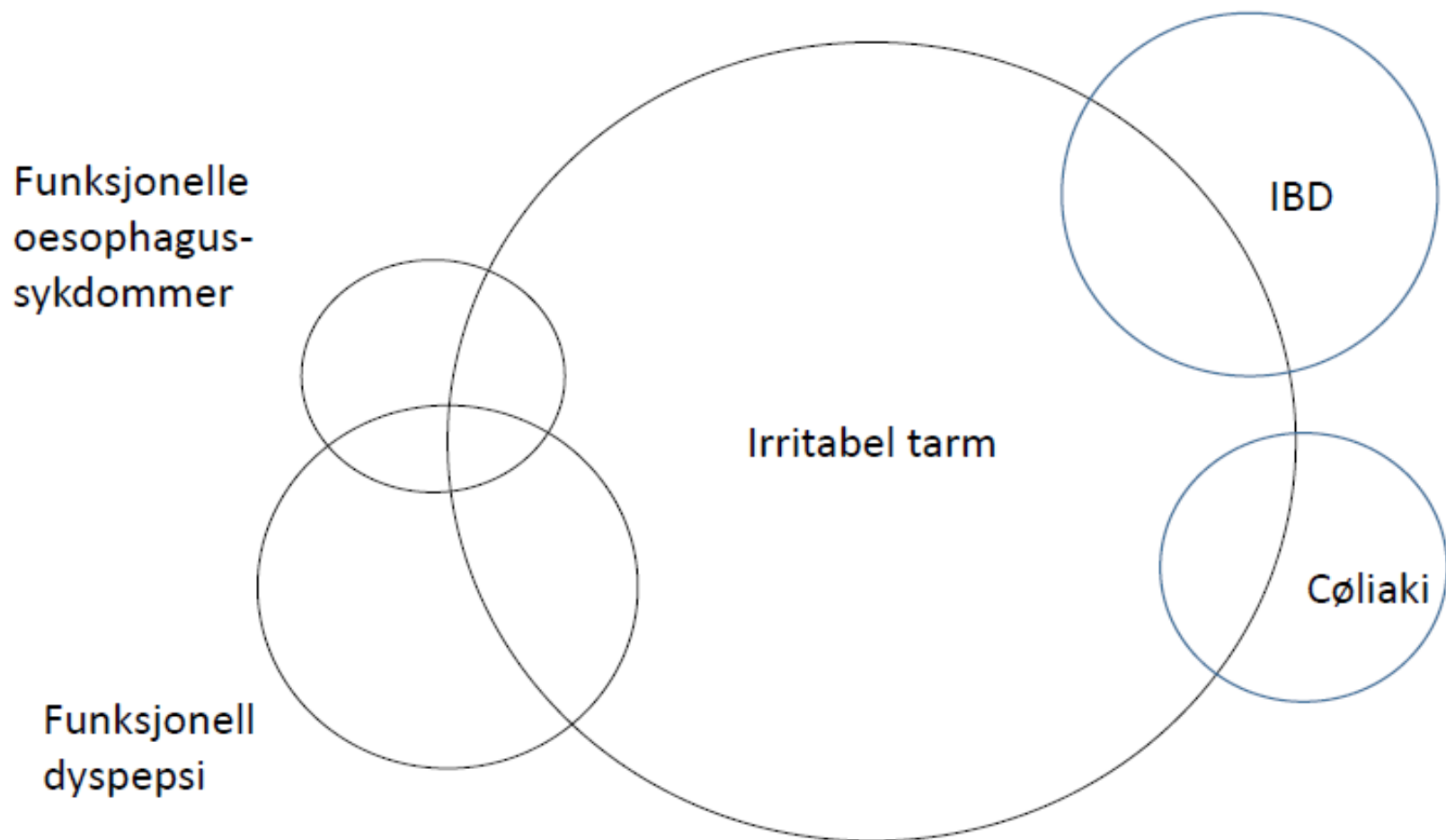


Roma IV. Funksjonelle mange-tarmsykdommer (»Disorders of Gut-Brain Interaction«)

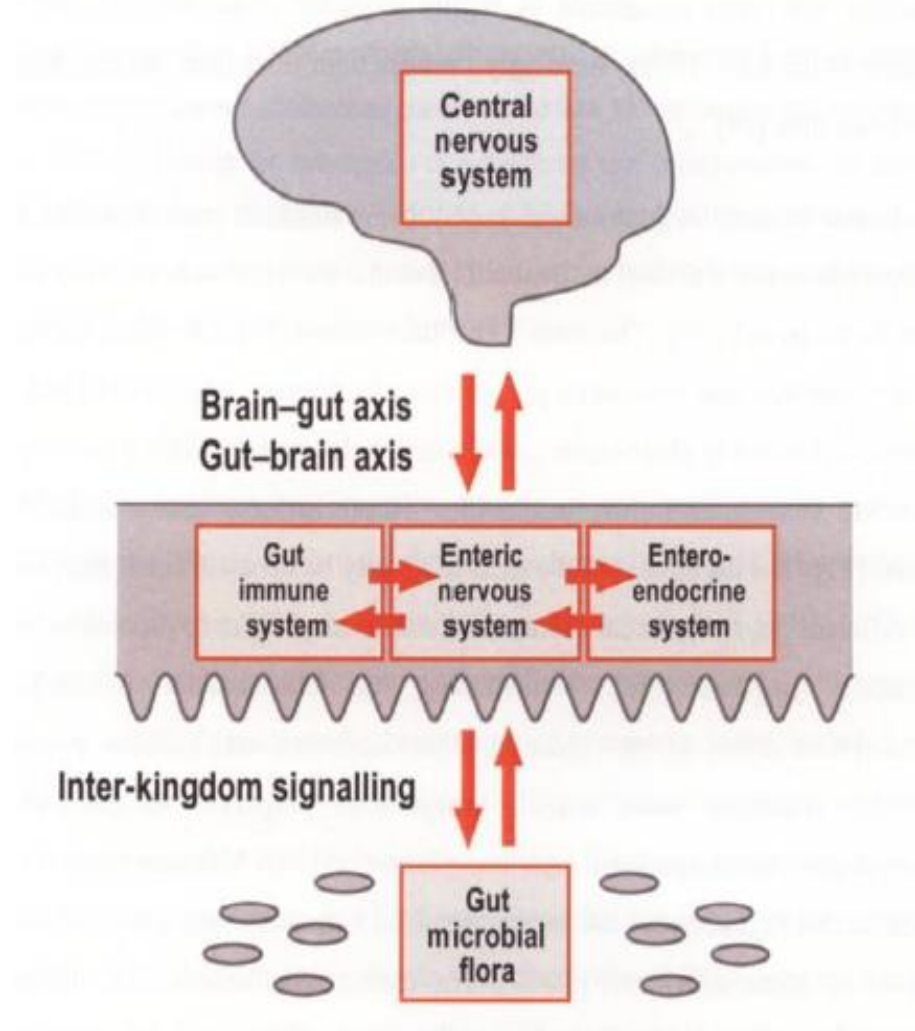


- A. Funksjonelle oesophagussykdommer
- B. Funksjonelle gastroduodenale sykdommer
- C. Funksjonelle tarmsykdommer
- D. Sentralt mediert gastrointestinal smerte
- E. Funksjonelle galleblære- og sphincter Oddi-sykdommer
- F. Funksjonelle anorectale sykdommer

Overlapp innen funksjonelle mage- tarmsykdommer:



Tarm-hjerneaksen ved IBS:



- Kommunikasjon mellom tarmfloraen og tarmens immunapparat, nervesystem og endokrine system
- Disorders of (microbiome) - gut - brain interaction (Roma IV)

Irritable Bowel Syndrome: Rome IV Criteria*

Recurrent abdominal **pain on average at least 1 day/week in the last 3 months, associated with two or more of the following criteria:**


- **Related to defecation**
- **Associated with a change in the frequency of stool**
- **Associated with a change in form (appearance) of stool**


*Criteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months prior to diagnosis


Bristolskala for avføringstyper




NORMALT


Type 1  Separate, harde klumper som ligner på nøtter

Type 2  Pølseform, men med klumper

Type 3  Ligner en pølse, med sprekker på overflaten

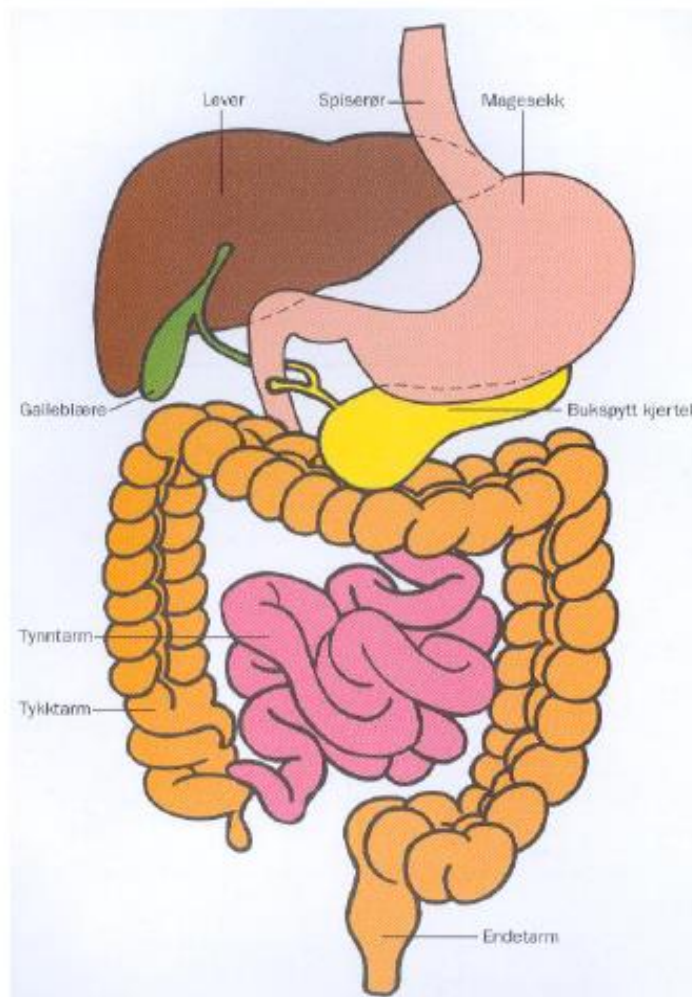
Type 4  Ligner en pølse eller slange, smidig og myk

Type 5  Myke klumper med skarpe kanter (lett å få ut)

Type 6  Grøtaktige klumper med ujevne kanter, istykkerrevne småbiter

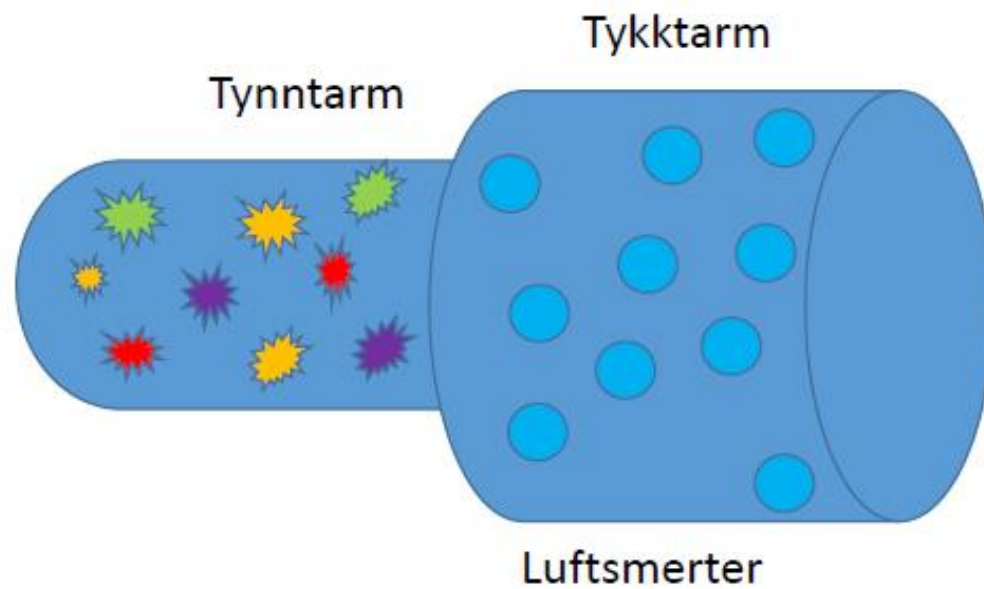
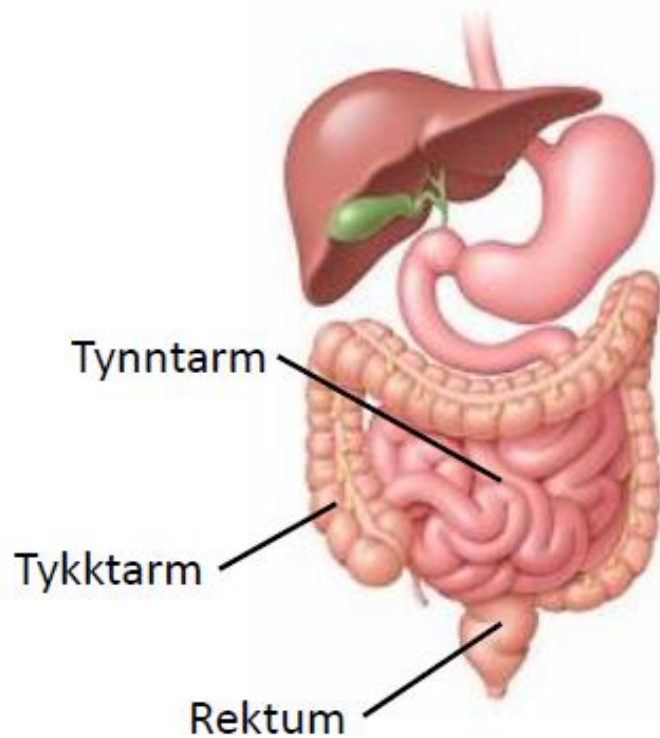
Type 7  Vandig uten klumper. Helt flytende.

Differensialdiagnoser som må vurderes:

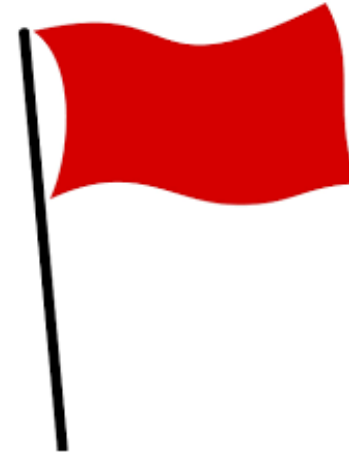


- Cøliaki
- Laktoseintoleranse
- Matintoleranse
- Ulcerøs colitt
- Mikroskopisk colitt
- Crohn's sykdom
- Pancreasinsuffisiens
- Colorectal cancer
- Gallesyreindusert diaré

Fermentering av karbohydrater



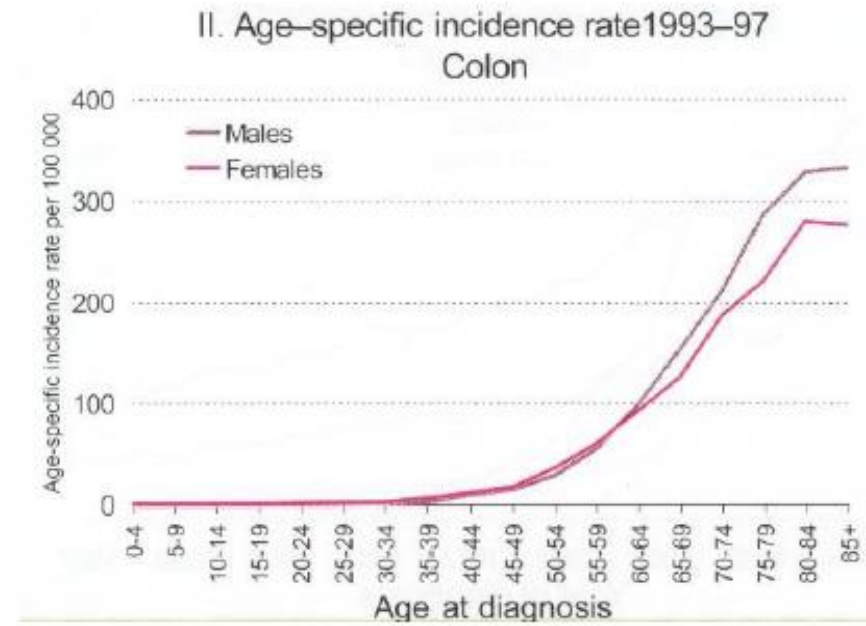
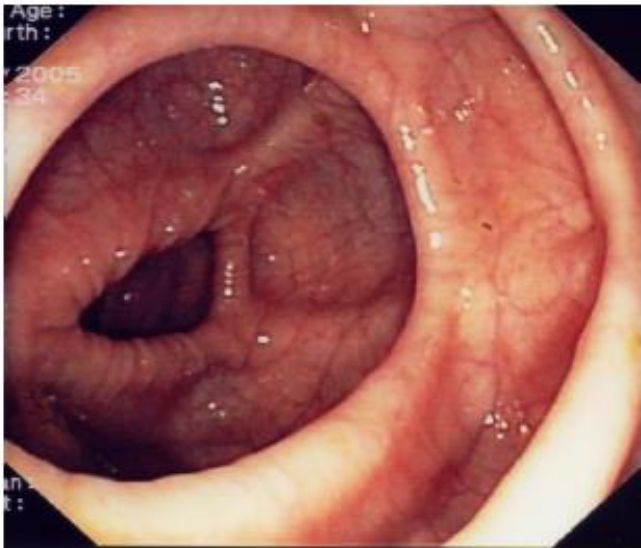
Alarmsymptomer som tilsier colonoskopi



- Blod i avføringen
- Vekttap
- Nattlige smerter / diaré
- Unormale funn ved klinisk undersøkelse
- Anemi
- Familiehistorie på tarmkreft eller inflammatorisk tarmsykdom (ulcerøs colitt eller Crohn's sykdom)
- Obs! pasienter over 50 år og kort sykehistorie!

Indikasjon for colonoskopi?

- Alder?
- Familiehistorie?
- Risikoprofil?



Normal colonoskopi, normale biopsier

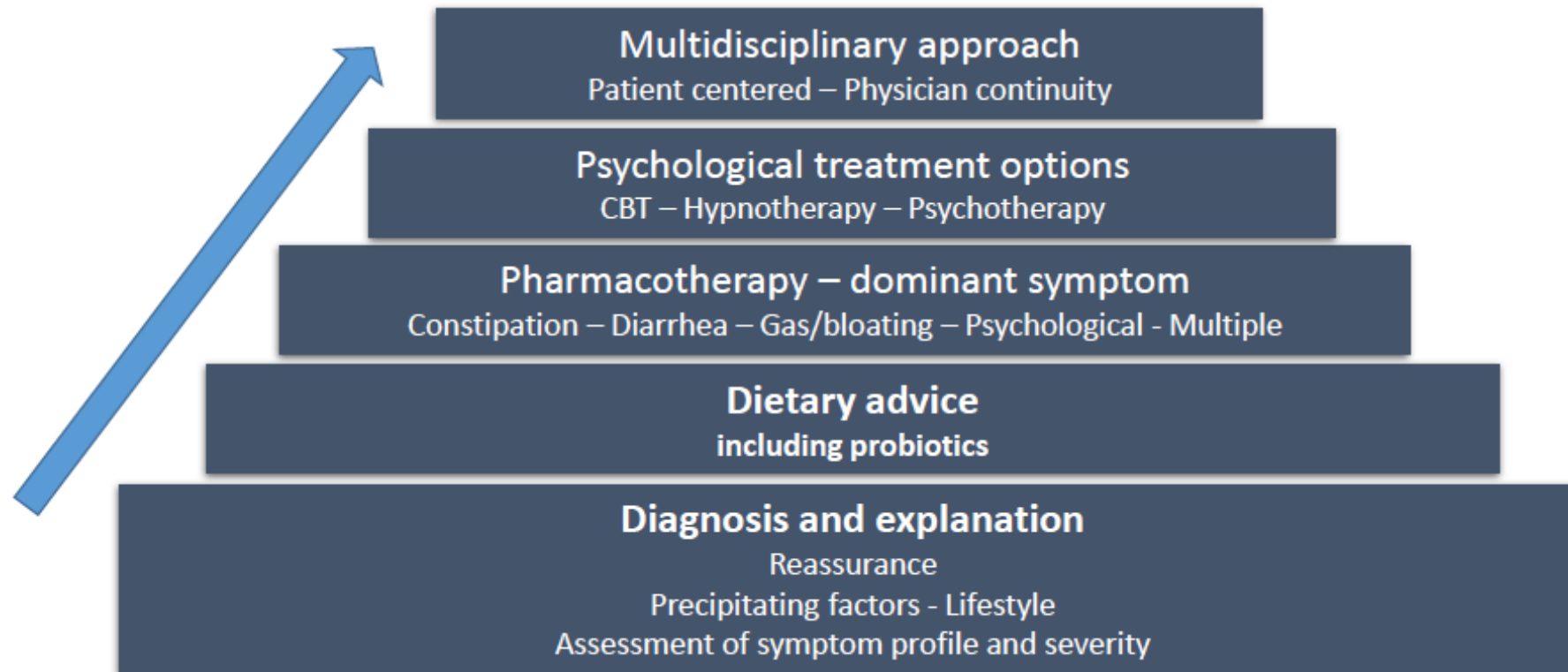
Redusert livsutfoldelse:

- Pasienten har (ofte) en «hidden agenda», som må adresseres
- Pasienten har (alltid) redusert livskvalitet
- Pasienten må ha en forklaring på sine symptomer

- *... dette er faktisk ofte viktigere enn lindring av symptomer!*



IBS – Sequencing the treatments





Målsetting IBS - gruppeopplæring

- Øket forståelse og kvalitetssikret kunnskap for sykdommen
- Mulighet for bedre mestring av kroniske / tilbakevendende plager. Hjelp til selvhjelp!
- Øket trygghet
- Bidra til å bedre livsstil
- Mulighet for omfattende og riktig informasjon til flere
- Lære av hverandres erfaringer!

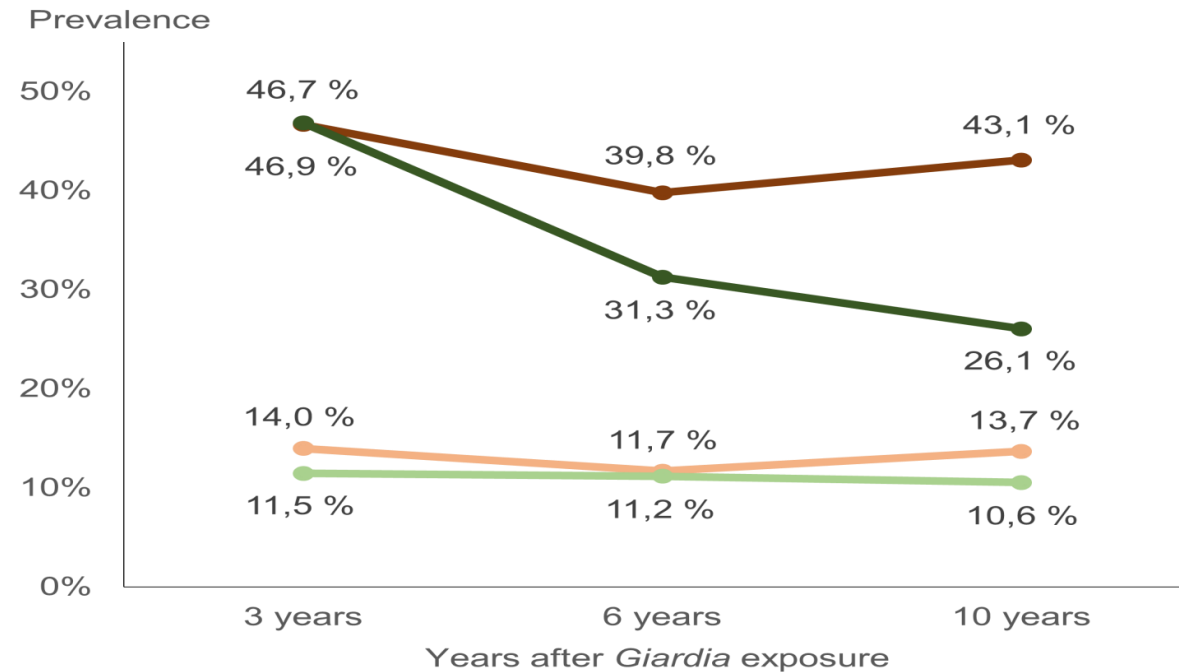
Peppermynnte olje

Hva har vi å behandle med??

- IBS-C
 - Constella
 - Resolor (prucalopride)
 - Laxantia (ikke lactulose), Movicol
- IBS-D
 - Loperamid (Imodium)
 - Ondansetron
 - (Eluxadolin: Viberzi / Truberzi)
- IBS-M
 - Vi-Siblin
- Smerte
 - Colpermin
 - TCA, SSRI

IBS og utmattelse 10 år etter

Table 1: Prevalence of Irritable Bowel Syndrome (IBS) and Chronic Fatigue (CF) following *Giardia* infection



- IBS Exposed: Significant change 3 to 6 years. No significant change 6 to 10 years
- IBS Controls: No sign. changes any of the years
- CF Exposed: Sign. change all of the years
- CF Controls: No sign. changes any of the years

Litleskare et al. Clin
Gastroenterol Hepatol. 2018

Husk:



- Diagnosen IBS er oftest klinisk
- Diagnosen skal stilles tidlig, raskt og unngå unødig ressursbruk
- Colonoskopi er indisert hos pasienter >50 års alder, hos pasienter med varselsymptomer og hos de fleste med diaré som dominerer. Skal i såfall gjøres tidlig.
- Cøliaki utelukkes ved serologi, colitt ved f-calprotectin

- Vi skal **gi diagnosen** og tilstrebe en forklaring på symptomene!
- Må kunne tilby IBS-skole!
- Langtidsoppfølging skal skje hos fastlegen

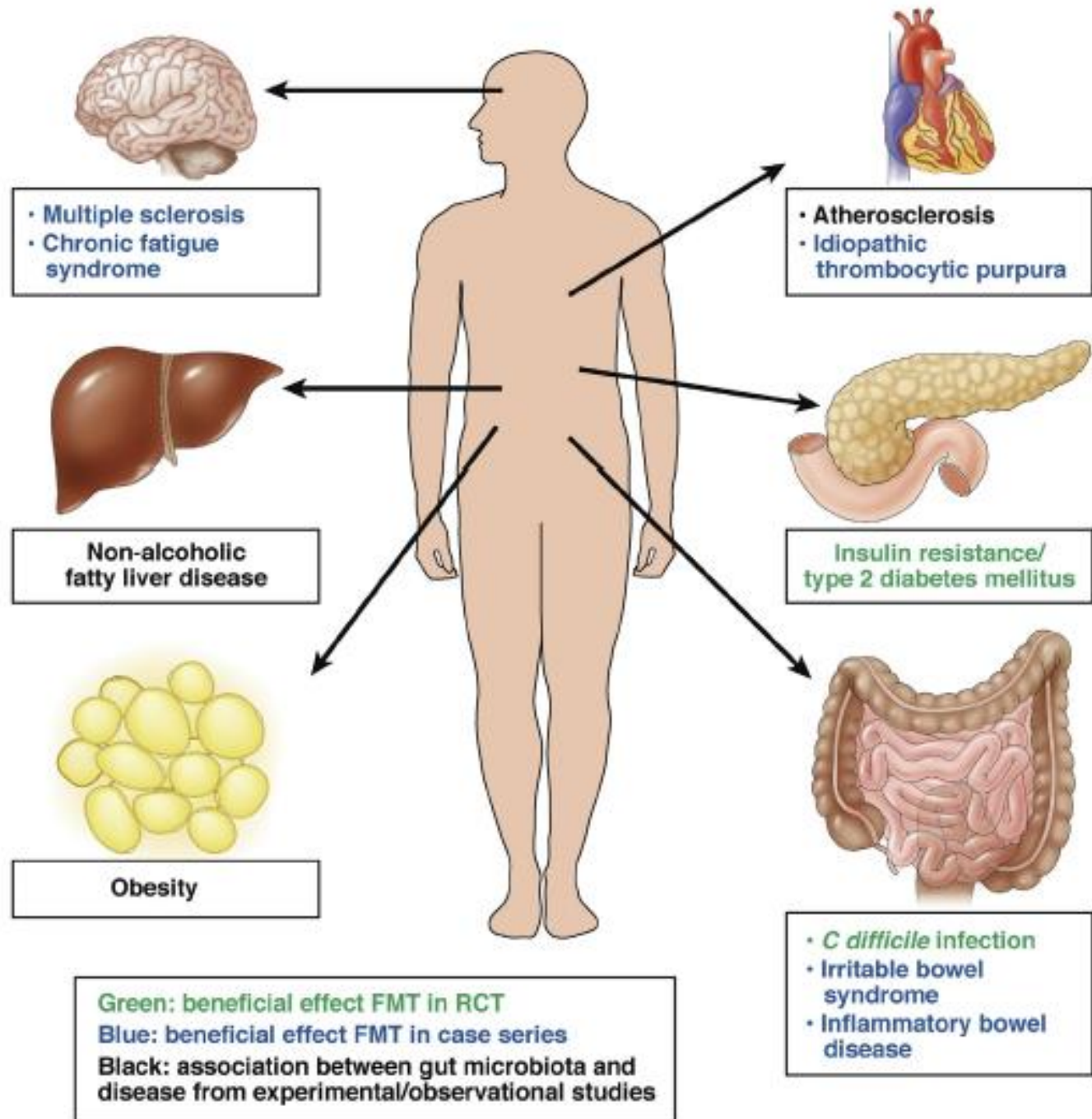
- Medikamentell behandling skal begrenses:
 - Linaclotide (Constella[®]) ved IBS-C
 - Lite tilbud ved IBS-D / ondansetron / loperamid
 - Vi-Siblin ved IBS-M
- FMT?

Fekal transplantasjon FMT

FMT history

- FMT was first recorded in ancient Chinese physician Ge Hong's "Handbook of Prescriptions for Emergencies" (Eastern Jin Dynasty, AD 317–420).

"Drink a liter of healthy fecal juice and you live" was recorded in this famous traditional Chinese medicine work, and this method was mainly used to treat patients with food poisoning or severe diarrhea"

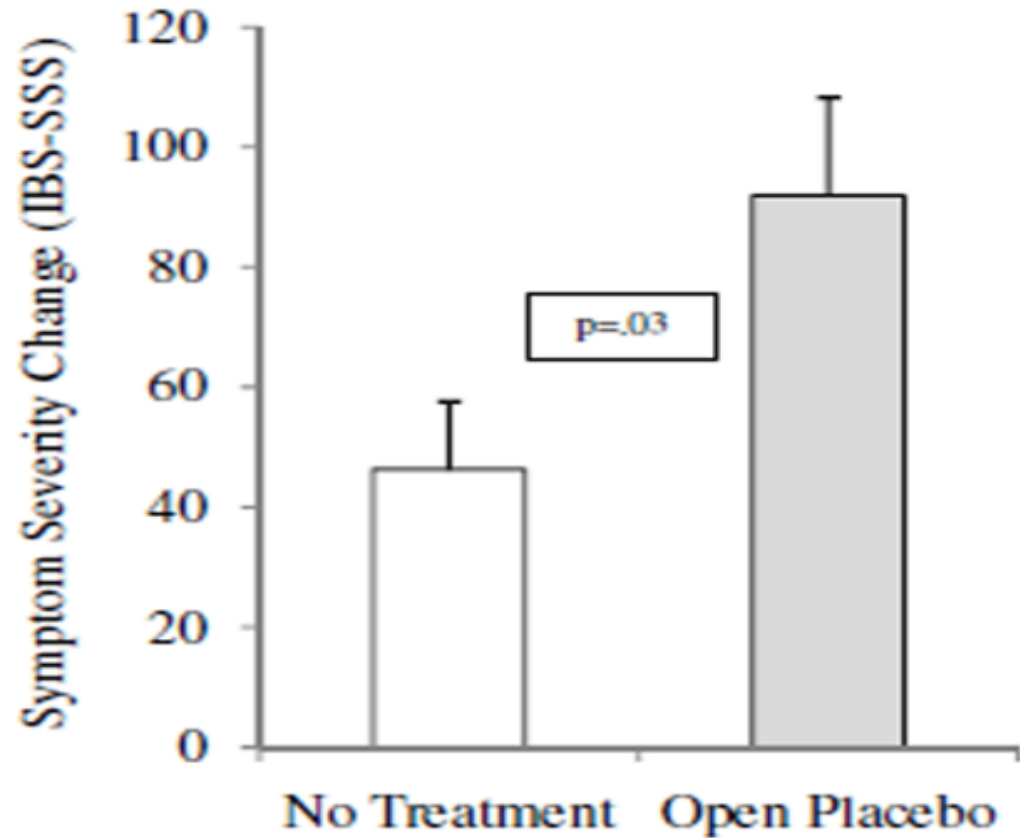


REFIT study

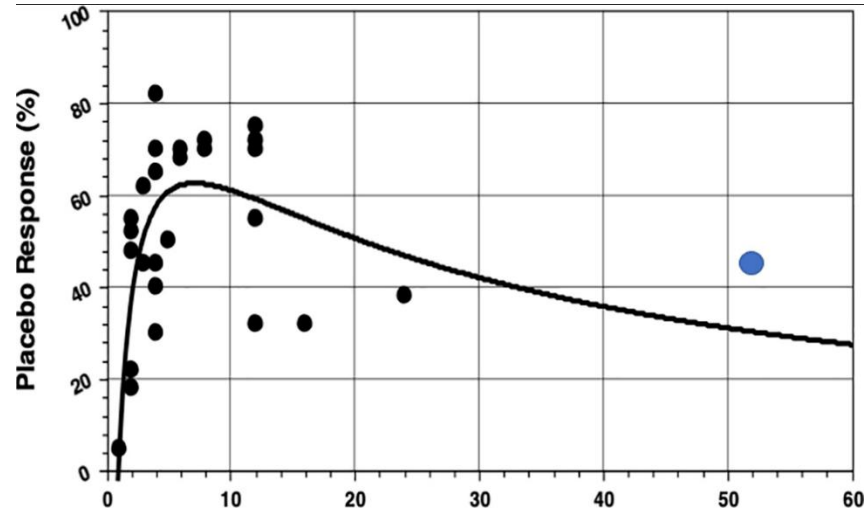
Fecal transplantaion in irritable bowel syndrome

- 406 patients with Irritable bowel syndrome
- 4 centers (Harstad, Oslo, Ålesund, Bergen)

Placeborespons ved IBS



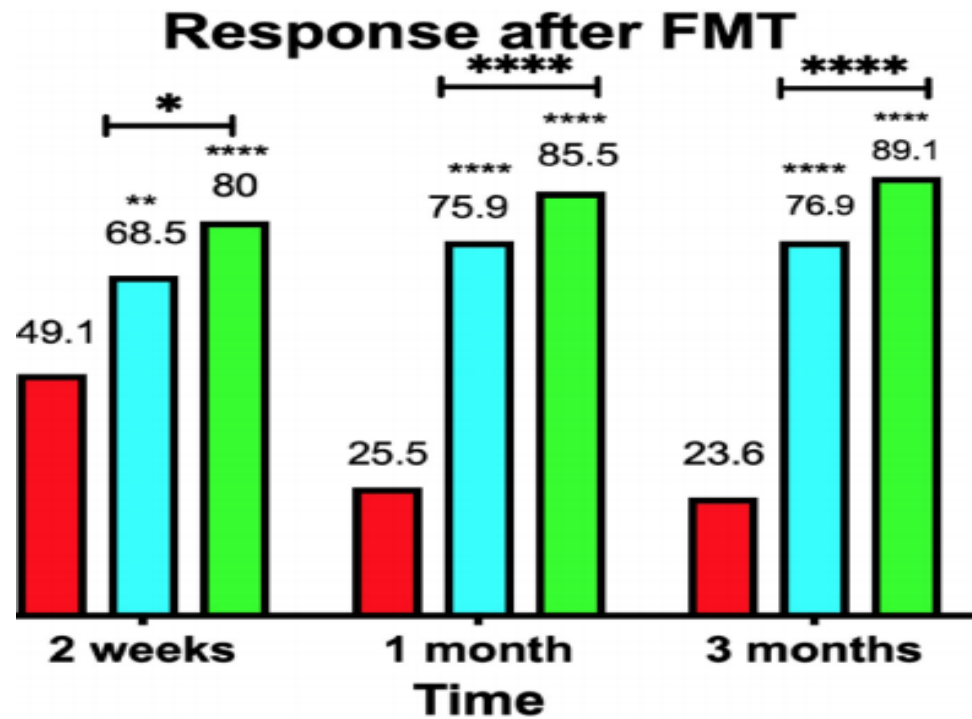
Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, et al. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. PLoS One. 2010;5(12):e15591



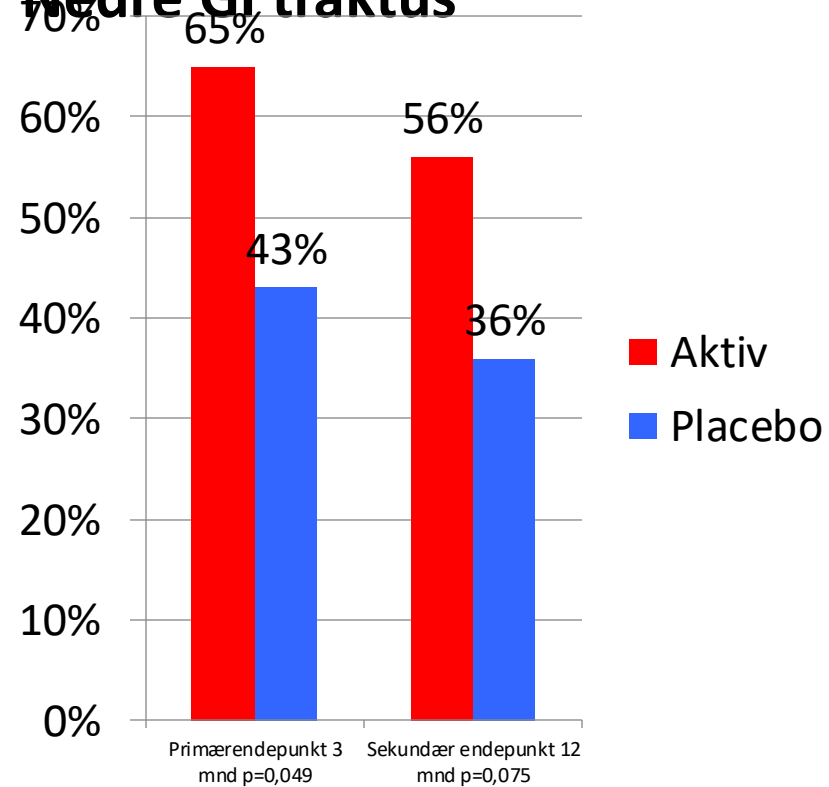
Enck P, Klosterhalfen S. Placebo Responses and Placebo Effects in Functional Gastrointestinal Disorders. Front. Psychiatry. 2020;

RCT med FMT

Øvre GI-traktus



Nedre GI traktus



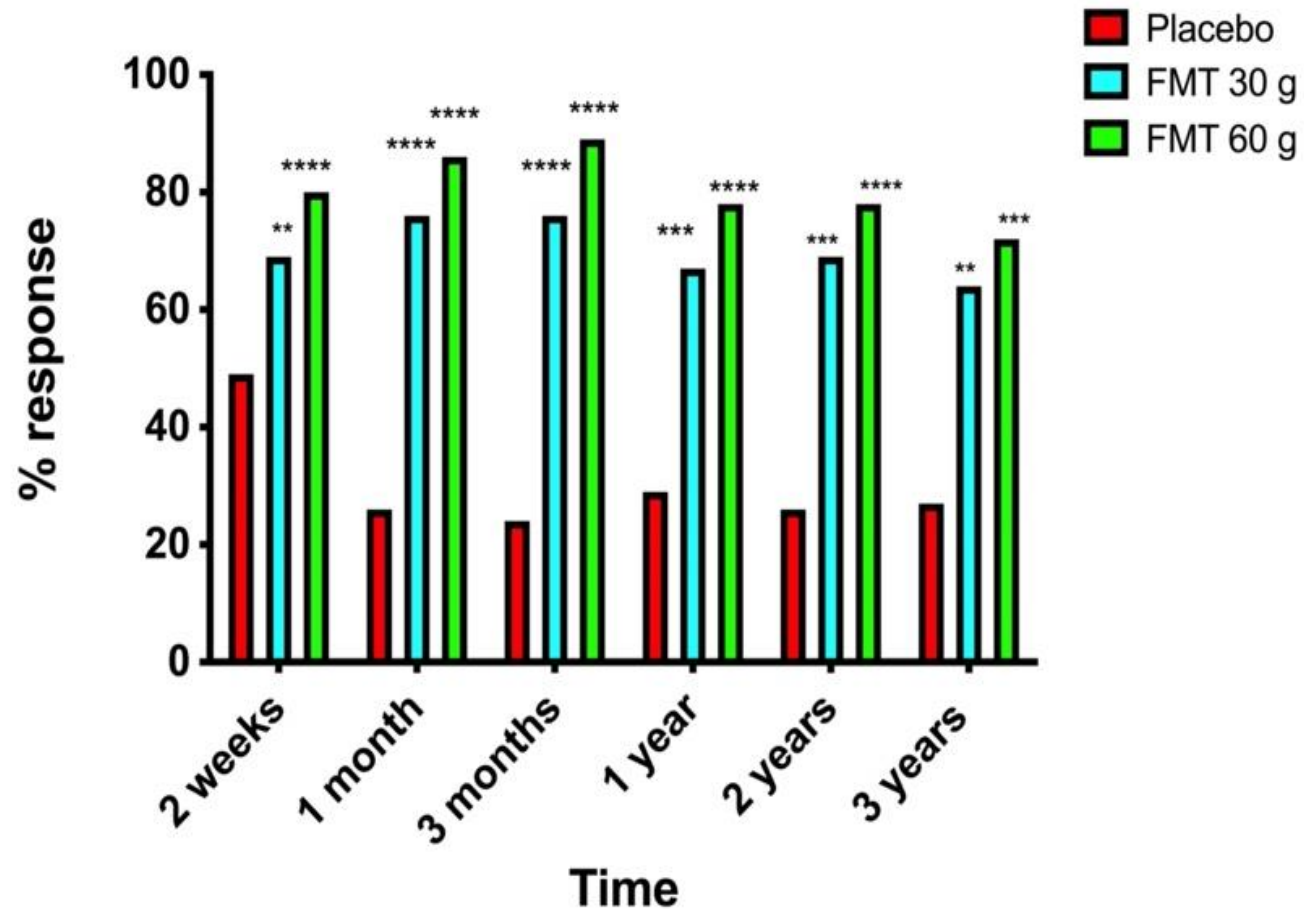
A large number of bacteria markers were significantly changed from those at the baseline at 2 and 3 years after FMT in the placebo, 30-g and 60-g groups

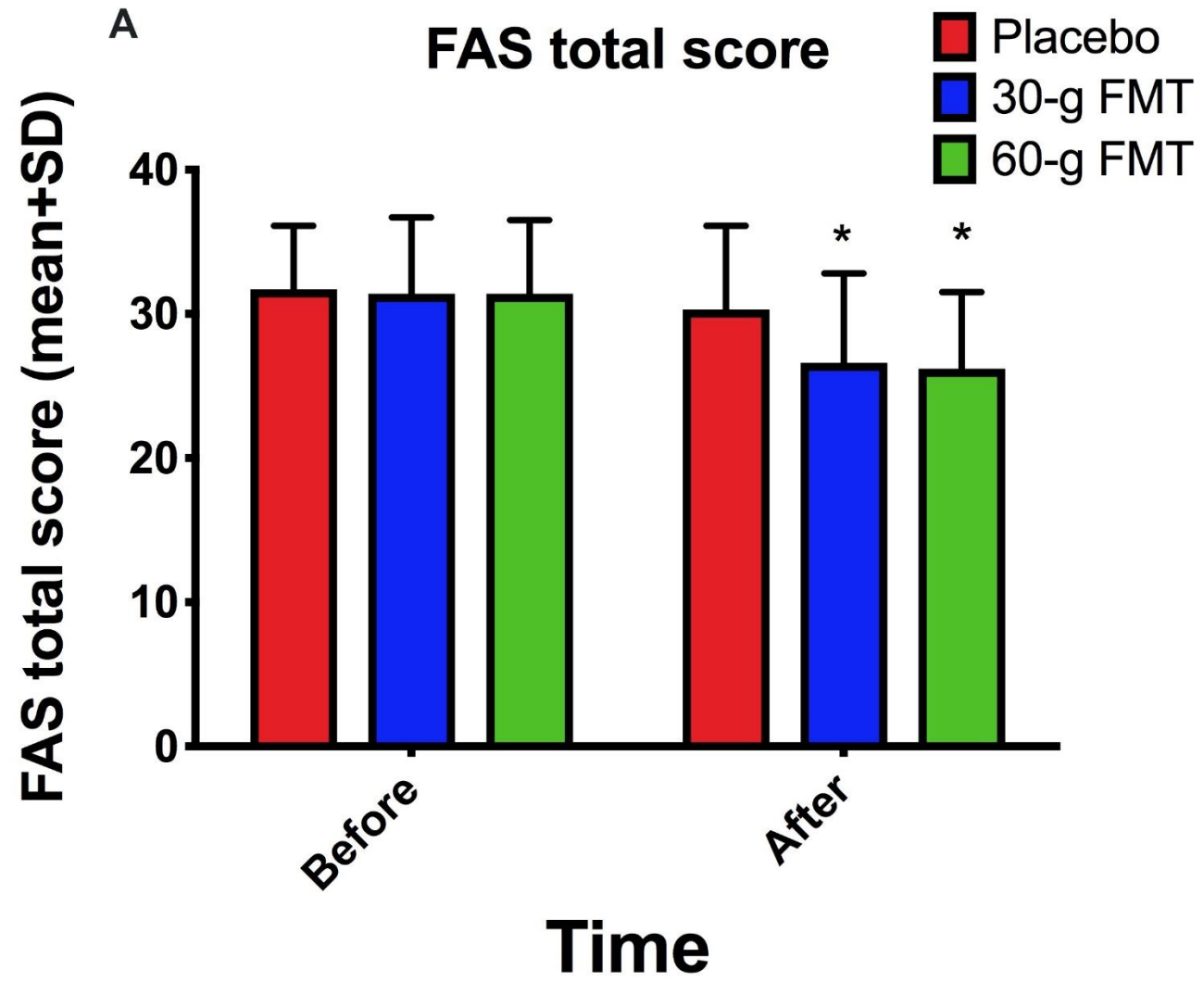
Eleven of these bacteria markers that changed in the 30-g and 60-g groups were not changed in the placebo groups.

The levels of 9 of these bacteria markers were significantly correlated to the total IBS-SSS scores. These bacteria were *Alistipes*, *Bacteroides spp.* & *Prevotella spp.*, *Parabacteroides johnsonii*, *Firmicutes spp*, *Coprobacillus cateniformis*, *Eubacterium bifforme*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Streptococcus salivarius ssp. thermophilus*, and *Enterobacteriaceae*.

No adverse events were reported during the observation period.

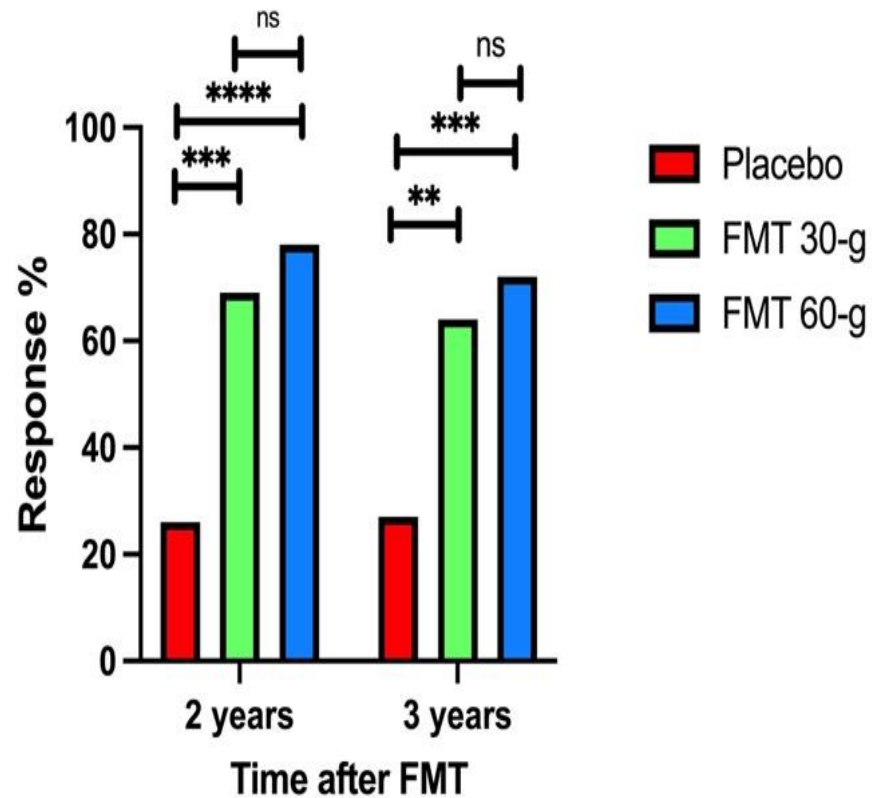
The responses of IBS patients to placebo, 30 g transplant (FMT 30g) and 60g transplant (FMT 60 g) at different intervals after transplantation. **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$, ****, $p < 0,0001$, sammenlignet med placebo.



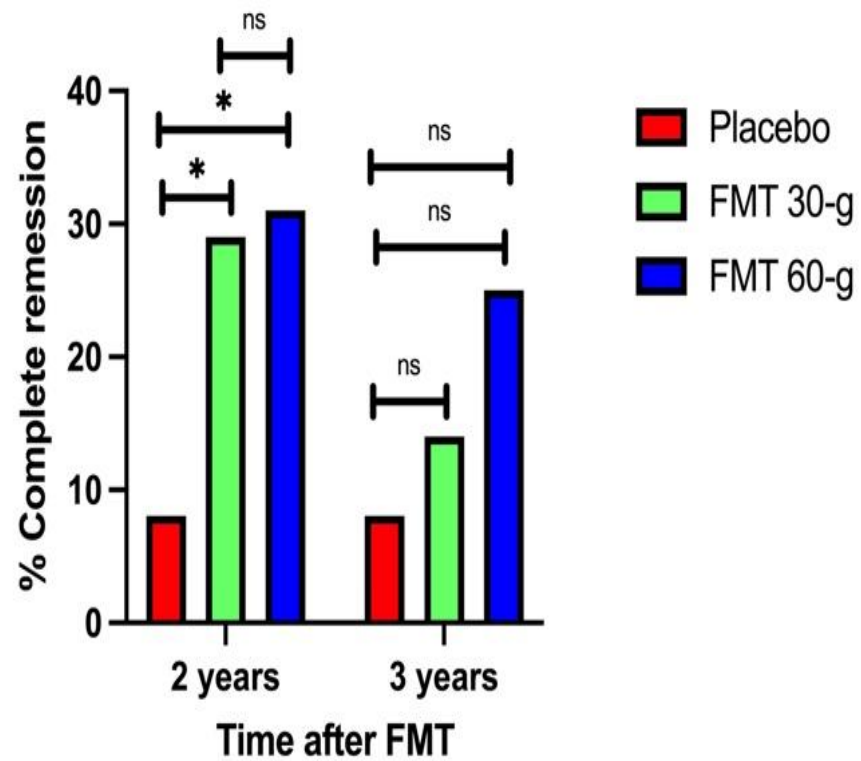


FMT effect after 3 years

A



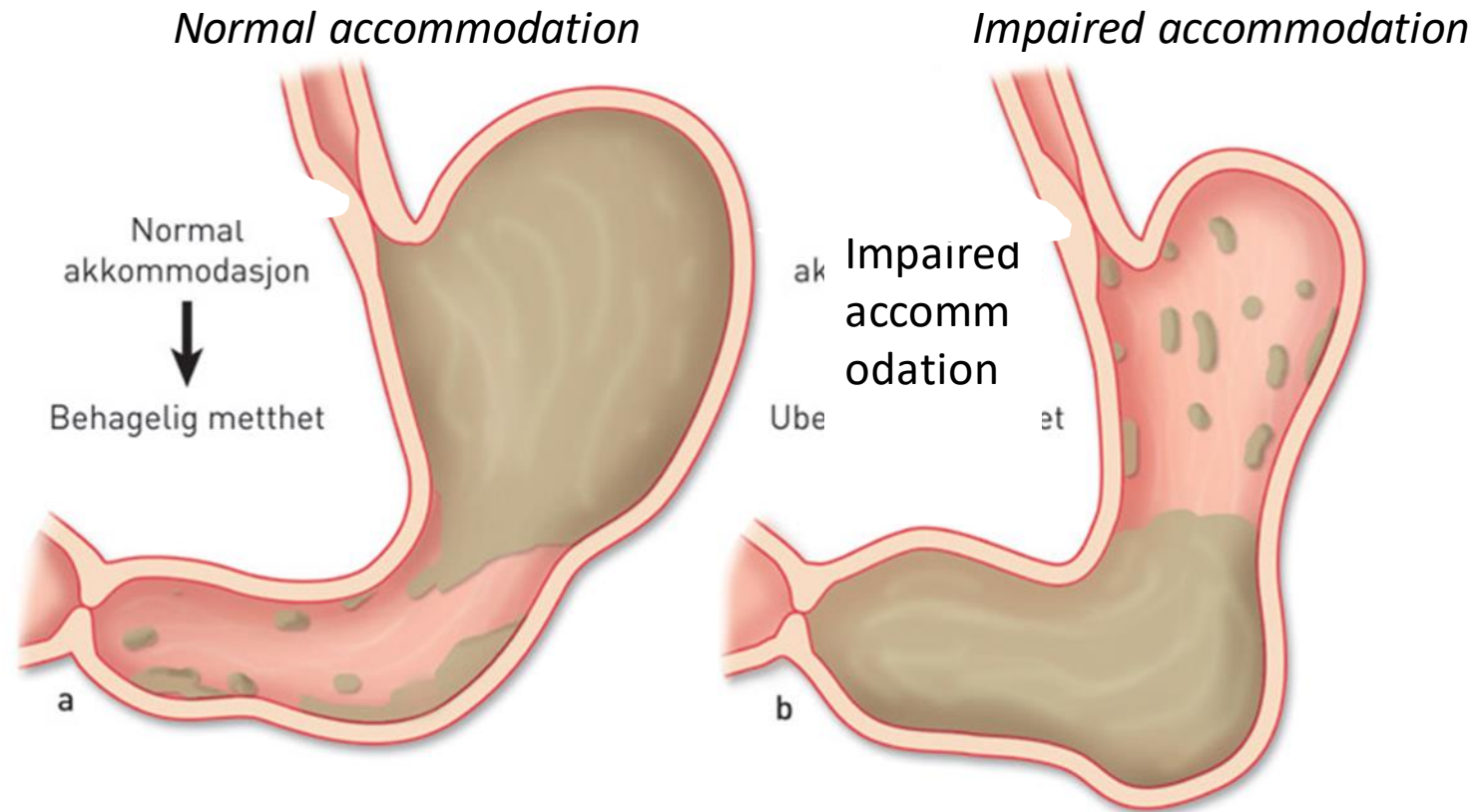
B



SUPER DONOR

- The outcome of our studies differ from the outcome of other studies on FMT for IBS. This difference could be explained by the differences in donor selection, the cohort of the patients included, the preparation methods of faecal transplant and route of transplant administration.
- Careful selection of the donor, direct freezing of the faecal transplant and mixing it manually without any mixing devices and administration of the transplant to the small intestine might be important factors for a successful FMT.
- Dysbiosis index 1-2

FD – mekanismer og funnvv



©Kari Torverud
Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131: 2453

ULFU – ultralyd funksjonsundersøkelse av magesekken

- Måler proksimale magesekk og antrum 1,10 and 20 min postprandialt
- Symptomregistrering (VAS, 0-100 mm)
- I tillegg anamnese og mulighet for bredere kartlegging med spørreskjema

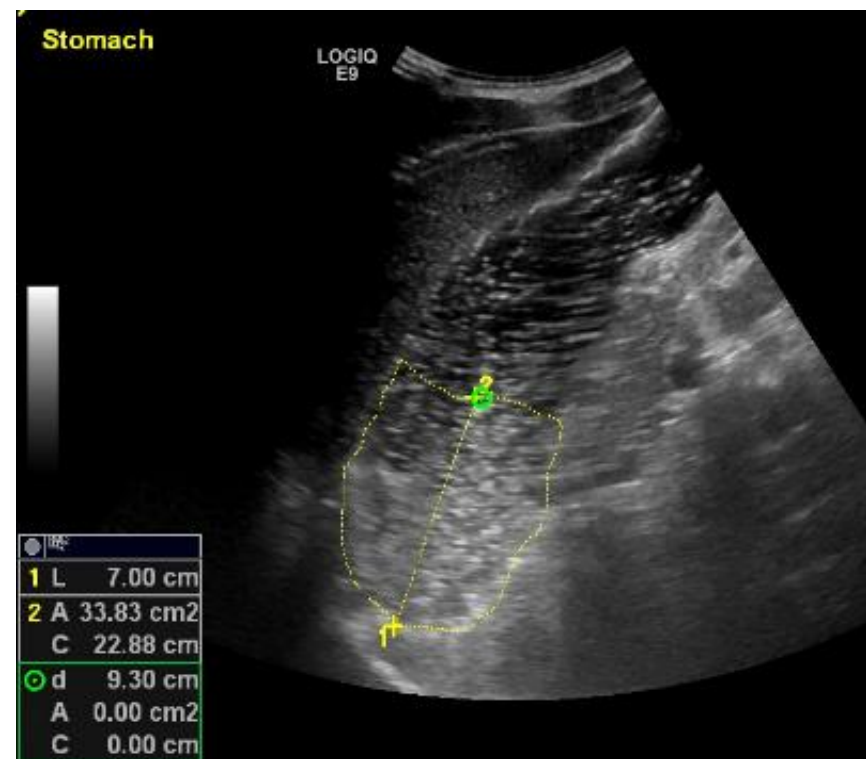


Antrum

- Sagittalsnitt, måler areal av tverrsnittet av antrum
- Observere kontraksjoner, måle under relaksasjon.



Proksimale magesekk



Konsekvens av utredning

Visceral hypersensitivitet

- Trisykliske antidepressiva

Akkommodasjon

- Buscopan
- Buspiron (5-HT_{1A}-antagonist)

Forsinket tømming

- Prokinetika (vurdere prucalopride)



Videre utredning aktuelt når:

- Store plager uten hjelp av vanlige tiltak
- Sykmelding/uføretrygd
- Vekttap eller problemer med næringsinntak
- Spørsmål om gastroparese
- Diabetes og problemer med blodsukkerregul
- Klinisk helhetsvurdering



Mage-tarmskolen på internett HELIUM



- Internettveiledet tverrfaglig behandling
- Moduler med hovedsakelig tekst og bilder, men også video.
- Klinisk ernæringsfysiolog er tilgjengelig for digital veiledning, spørsmål og svar igjennom hele behandlingstilbudet.

- Pasienten fyller ut spørreskjema ved oppstart, etter 3 og 6 måneder. Fastlege får brev fra behandler med resultater og oppsummering etter tre måneder og etter endt forløp.

[Introduksjon til MT-skolen](#)



- Henvisning fra fastlegen
- Ingen rødflegg symptomer
- Pålogging BankID

- Samtykkeskjema

- Intro-film: velkommen til hele programmet

- ### LEGE
- Intro-film ved Trygve
 - Hvordan fungerer GI?
 - Hva er IBS?

Lære om GI.
Lære om IBS.

- ### FYSIO
- Intro-film ved Eirik
 - Anspenhet og muskelplager
 - Puste – øvelser
 - Praktiske øvelser

Puste – øvelser.
Trening.

- ### RÅD
- Livsstilsråd
 - Kostråd

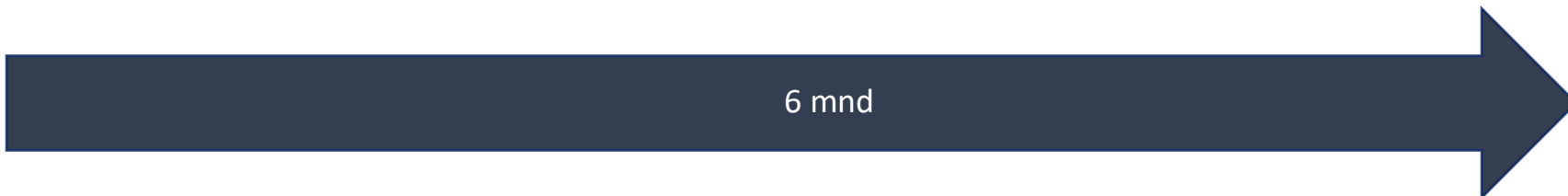
Fokus: livsstil og endring

- ### PSYK
- Intro-film ved Jørn
 - Uro og symptomer
 - Oppmerksomhets trening
 - Eksponering

Oppmerksomt nærvær.
Eksponering.

- ### KEF
- Intro-film ved Synne
 - Lav FODMAP
 - Kost - registrering

Føre kostdagbok
Lav FODMAP-diett og reintroduksjon



Gut Microbiota: A Novel Therapeutic Target for Parkinson's Disease

Front immunot

June 22

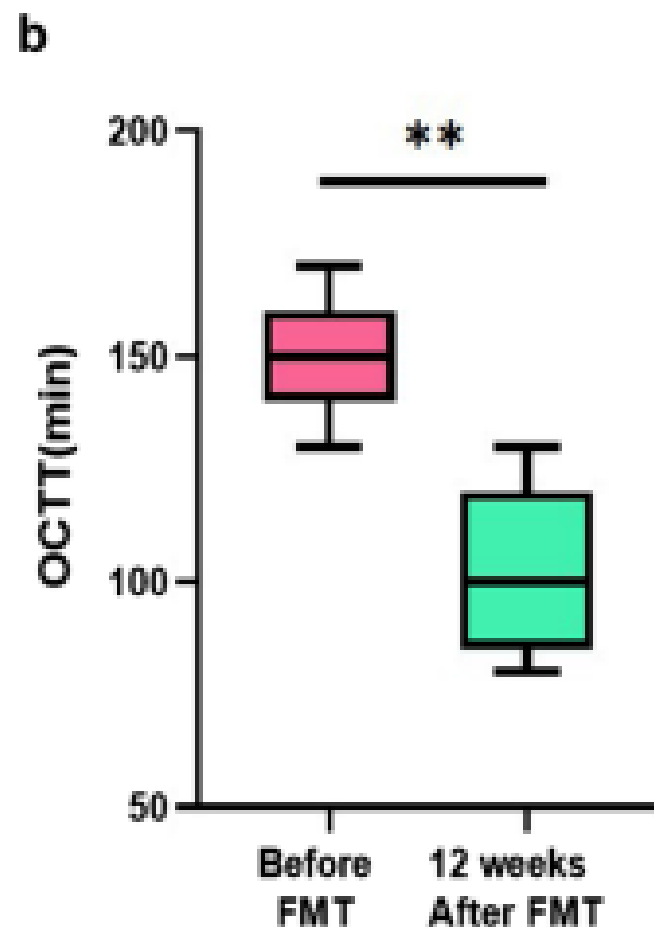
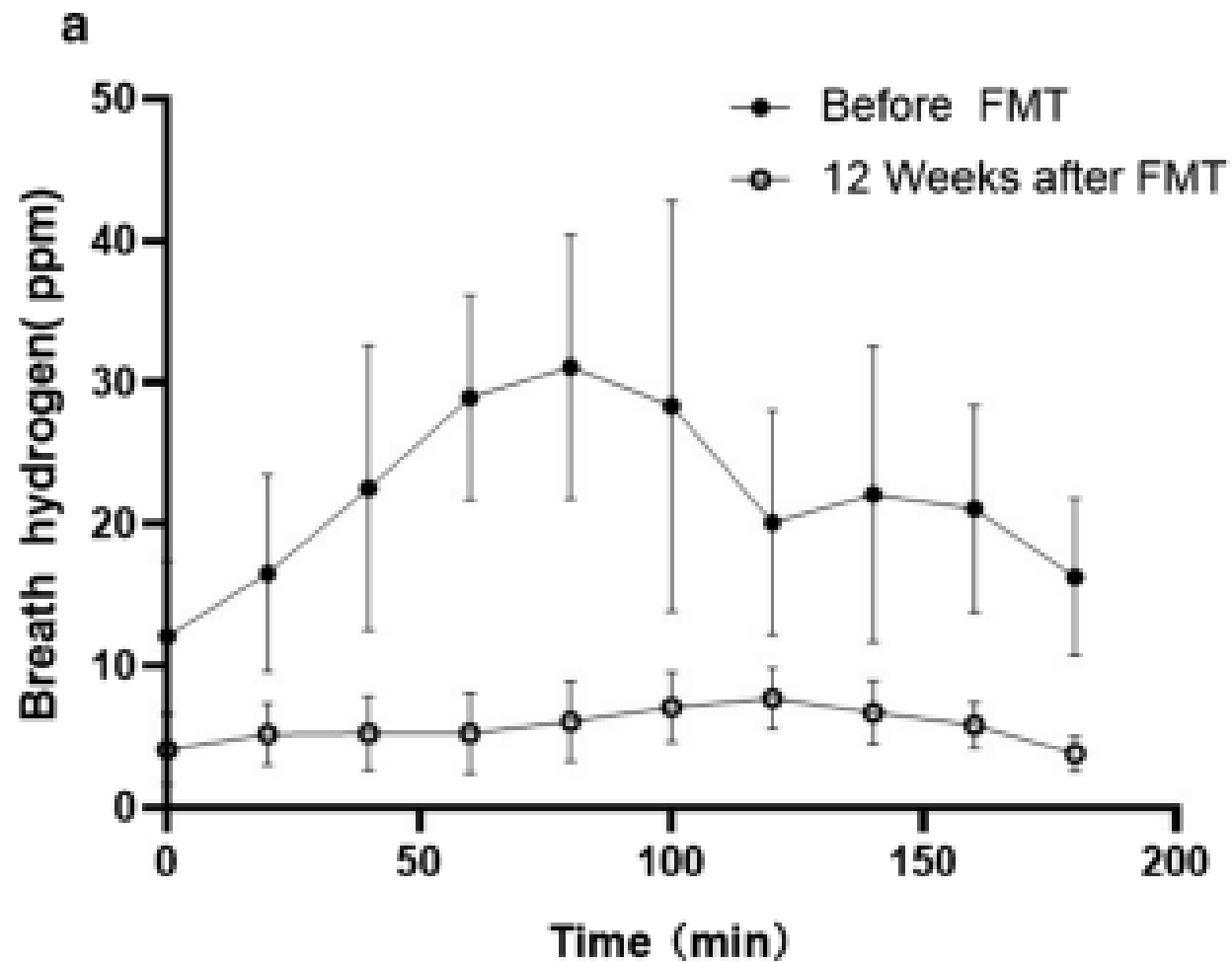


Fig. 1 The lactulose H₂ breath test in PD patients with FMT. **a** The average breath hydrogen before- and after-FMT. **b** The average orocecal transit time (OCTT) before and after-FMT (**p < 0.01)

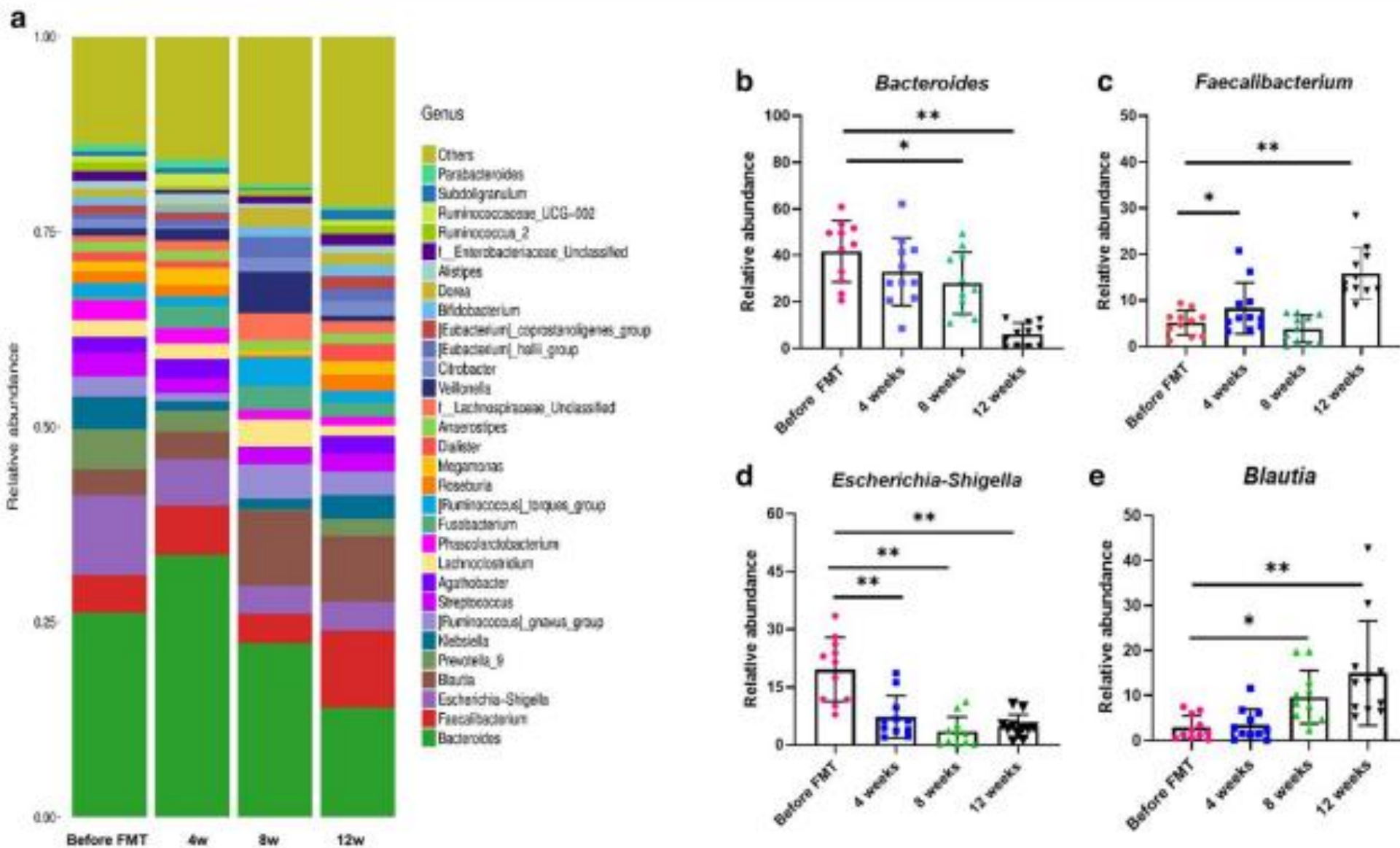


Fig. 3 Changes in taxonomic composition distribution in different samples of genus-level before- and after-FMT. **a** Distribution of top 30 species at the genus level; **b** *Bacteroides*. **c** *Faecalibacterium*. **d** *Escherichia-Shigella*. **e** *Blautia*. (** $p < 0.01$, vs Before FMT, * $p < 0.05$ vs Before FMT)

Konklusjon

- Når ca 60% av befolkningen har IBS har også pasienter med parkinson sykdom også IBS i tillegg, I mer eller mindre grad.
- Parkinson pasientene er i hovedsak plaget med de nevrologisk plagene, men mange her også uforklarlige mageplager
- Kanskje tarmbakterier fra en superdonor kan hjelpe