



*”Moderna hjärnabbildnings-
tekniker har visat sig användbara
för att kartlägga specifika neu-
rokemiska och neuropatologiska
mönster av kognitiva problem
i PD.”*

Hjärnaktivitet och tecken



Lindrig kognitiv svikt kan noteras tidigt i sjukdomsförloppet hos en stor andel patienter med Parkinsons sjukdom. Även om inte alla senare utvecklar demens, så är risken kraftigt förhöjd. I denna artikel beskriver **Urban Ekman**, doktorand vid Institutionen för Integrativ medicinsk biologi vid Umeå universitet, hur neurala förändringar i hjärnan är kopplade till nedsatt kognitiv förmåga och symptom hos patienter med Parkinsons sjukdom.

Trots att Parkinsons sjukdom (PD) historiskt sett har karakteriserats som en motorisk sjukdom, har forskning under de senaste två decennierna visat att många patienter med PD även har en omfattande kognitiv problematik. Kognitiva nedsättningar har regelbundet noterats gällande exekutiva funktioner, uppmärksamhet, episodiskt minne, visuospatiala funktioner samt arbetsminne.¹ I kliniska sammanhang klassificeras PD-relaterad kognitiv problematik som ett kontinuum mellan lindrig kognitiv svikt (MCI = mild cognitive impairment) och PD-demens (PDD). Redan tidigt i sjukdomsförloppet har mellan 20 och 40 procent av patienterna med PD även MCI.² Även om inte alla patienter med PD-MCI utvecklar PDD, är risken kraftigt förhöjd för patienter med PD-MCI jämfört med patienter utan MCI. Trots att PDD har kraftigt negativa konsekvenser för den drabbade och potentiellt de anhöriga, förbises många patienter med PDD i den dagliga kliniska verksamheten där fokus primärt ligger på den motoriska problematiken.³ I ett brett perspektiv har två parallella syndrom blivit föreslagna att ligga bakom den kognitiva problematiken i PD (dual syndrome hypothe-

på tidig demens vid **Parkinsons sjukdom**

sis).⁴ De tidiga kognitiva svårigheterna är oftast kopplade till patologi i de nigro-striatala dopaminbanverken, vilket potentiellt får negativa konsekvenser i fronto-striatala regioner relaterade till kognitiv flexibilitet, kognitiv processhastighet och arbetsminne. Det finns hypoteser om att PDD-utveckling i högre grad är relaterad till förändringar i mer posteriora kortikala områden, vilka eventuellt har samband med ökade Lewy Body-formationer och en patologi liknande den i Alzheimers sjukdom (AD) än till dopaminproblematik.⁴ Även om kunskapen om den kognitiva problematikens neurala korrelat har ökat under de två senaste decennierna, så är den fortfarande bristfällig. Moderna hjärnbildningstekniker har visat sig användbara för att kartlägga specifika neurokemiska och neuropatologiska mönster av kognitiva problem i PD. Dock har det saknats prospektiva kohortstudier som syftat till att i tidiga skeden kartlägga personer med PD vilka riskerar att utveckla PDD.

”De inkluderade deltagarna fick genomföra en arbetsminnesuppgift (2-back) i magnetkameran, där förändringar i hjärnans syresättningsnivåer (BOLD [blood-oxygen-level-dependent]-signal) registrerades.”

SYFTE OCH GENOMFÖRANDE

Min avhandling syftar primärt till att öka kunskapsläget gällande hur arbetsminnesprocesser relaterar till hjärnresponser hos patienter med PD, med och utan MCI. Ett vidare syfte var också att utvärdera det prediktiva värdet av PD-MCI i relation till senare demensutveckling.

Deltagarna i avhandlingen rekryterades inom ramen för NY Parkinsonism i Umeå-projektet (NYPUM), vilket är en longitudinell prospektiv kohortstudie som påbörjades 2004. De inkluderade deltagarna fick genomföra en arbetsminnesuppgift (2-back) i magnetkameran, där förändringar i hjärnans syresättningsnivåer (BOLD [blood-oxygen-level-dependent]-signal) registrerades. Arbetsminnesuppgiften ställde höga krav på att deltagaren kontinuerligt skulle bibehålla och uppdatera relevant information i sitt arbetsminne, och fMRI-uppgiften valdes på grund av dess nära relation till fronto-striatal dopamintransmission. I studie I kompletterades detta med mätning av striatala presynaptiska dopaminnivåer som registrerades med SPECT (singel photon emission computed tomography)-kamera. Klassificeringen av PD-MCI⁵ och PDD⁶ gjordes med stöd av konsensuskriterier.

RESULTAT STUDIE I

I avhandlingens första studie noterades att patienter med PD-MCI hade lägre arbetsminnesrelaterad BOLD-signal i fron-

tala (anteriora cingulum) och striatala (högra caudate nucleus) regioner jämfört med patienter utan MCI ($p < 0.001$; Studie I). Patienter med MCI hade också lägre nivåer av presynaptiskt dopaminupptag i högra caudatus, jämfört med patienter utan MCI. fMRI aktiviteten korrelerade även signifikant med de presynaptiska dopaminupptaget ($r = 0.44$, $p < 0.001$). Dessa resultat bekräftar att nigro-striatal dopamintransmission är associerad med tidig kognitiv problematik i PD. Men man kan samtidigt inte utesluta att andra dopaminbanverk och andra neurokemiska förändringar kan ha påverkat dessa resultat.

RESULTAT STUDIE II

Även om studie I gav mycket viktig information, är tvärsnittsstudier oftast inte lika sensitiva för hjärnförändringar som longitudinella studier och är heller inte lika sensibla för kohortskillnader. Därför undersöktes i studie II den longitudinella utvecklingen med stöd av en 1-års uppföljning.

Här visade det sig att de fronto-striatala förändringarna, som noterades för patienter med PD-MCI i studie I, fortfarande noterades över tid men inte i någon ytterligare omfattning. Den mest markanta skillnaden noterades i stället i en mer posterior kortikal region i temporal cortex (högra fusiform gyrus). Här visade det sig att patienter med PD-MCI fick en svagare arbetsminnesrelaterad aktivitet över tid, medan patienter utan MCI hade en fortsatt jämn och hög aktivitet över tid ($p < 0,001$). Detta ligger i linje med hypotesen att utvecklandet av kraftigare kognitiv problematik i PD är relaterat till mer posteriora kortikala förändringar med AD-lik patologi.

RESULTAT STUDIE III

Eftersom den relativt nya PD-MCI-klassificeringen användes i både studie I och II, fanns ett intresse för att utvärdera hur prediktiv denna var i relation till PDD. Detta undersöktes i avhandlingens tredje och sista studie. Huvudfynden var att drygt 40% av PD-populationen hade MCI i samband med sin initiala PD-diagnos. Av dessa patienter med PD-MCI utvecklade 51% PDD inom en fem-års period. Av patienter utan MCI vid baslinjen utvecklade endast 9% PDD inom en fem-års period. Patienter med PD-MCI som senare utvecklade PDD, presterade sämre än patienter som inte utvecklade PDD på tester av episodiskt minne, visuospatiala funktioner, semantiskt verbalt flöde och kognitiv flexibilitet. Således visar avhandlingen att PD-MCI är en relativt god prediktor för senare PD och att kognitiva test som i något högre grad medieras av posteriora kortikala regioner än fronto-striatala regioner, är prediktiva för PDD. Liksom studie II ger även detta till viss del stöd för en dual syndrome-hypotes, även om bilden är komplex.

DISKUSSION

Sammantaget visar avhandlingen att arbetsminnesrelaterad fronto-striatal dysfunktion karakteriserar tidig PD-MCI. Dessa nedsättningar förklaras delvis med låga nivåer av nigro-strialt presynaptiskt dopaminupptag. Dock är de kognitiva nedsättningarna över tid mer relaterade till påverkan i temporal cortex, snarare än ytterligare fronto-striatal påver-

kan. Slutligen, även om test som mäter kognitiv flexibilitet (dopaminsensitiva) var prediktiva för PPD, var det framför allt test med en mer posterior kortikal bas som var prediktiva för PDD. Avhandlingen ger således visst stöd för att kognitiva nedsättningar i PD är heterogena och består av minst två distinkta syndrom (dual syndrome hypothesis). Avhandlingen visar att tidiga kognitiva nedsättningar gällande exekutiva funktioner och arbetsminne som är relaterade till dopaminpåverkan och mer specifika för PD-patologi, samt nedsättningar gällande visuospatiala funktioner, episodiskt minne och verbalt flöde, i hög grad är relaterade till temporallobdysfunktion och trolig kolinerg neurotransmission. Dock tyder studie III i avhandlingen på att bilden av två specifika syndrom är något förenklad och att ett överlapp mellan dessa två är troligt.

Avhandlingen har således ökat förståelsen om den PD-relaterade kognitiva problematikens underliggande neurala korrelat. Detta kan möjligen få implikationer på val av med-

”Avhandlingen ger således visst stöd för att kognitiva nedsättningar i PD är heterogena och består av minst två distinkta syndrom (dual syndrome hypothesis).”

icinering, val av icke-medicinska interventioner för att stärka kognitiv funktionsnivå, samt eventuellt förbättra den diagnostiska säkerheten gällande PDD. Effekten av dopaminmedicinering på kognitiv status är troligen dosberoende (inverterad U-kurvsfunktion), där för mycket eller för lite dopamin påverkar olika kognitiva funktioner negativt.⁴ Därför behöver kliniker vara försiktiga och anpassa doserna efter patientens striatala baslinjenivåer och ta hänsyn till eventuell kognitiv påverkan. Även icke-medicinska interventioner som fysisk och kognitiv träning har visat lovande resultat. Dock är behovet stort gällande randomiserade kontrollerade studier som metodologiskt undersöker de kognitiva effekterna av dessa interventioner. Sammanfattningsvis visar avhandlingen att etiologin bakom kognitiva nedsättningar i PD är komplex, och därför är det viktigt att med bland annat longitudinella hjärnabbildningsstudier fortsätta att kartlägga prediktorer som tidigt kan identifiera patienter som riskerar att utveckla PDD.



URBAN EKMAN
Doktorand, Institutionen för Integrativ medicinsk
biologi (IMB), Umeå universitet
urban.ekman@umu.se

REFERENSER

1. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2010; 9:1200–1213.
2. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 2010; 75:1062–1069.
3. Hu M, Cooper J, Beamish R, Jones E, Butterworth R, Catterall L, et al. How well do we recognise non-motor symptoms in a British Parkinson's disease population? *J Neurol* 2011; 258:1513–1517.
4. Robbins TW, Cools R. Cognitive deficits in Parkinson's disease: a cognitive neuroscience perspective. *Mov Disord* 2014; 29:597–607.
5. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012; 27:349–356.
6. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:1689–1707.

