



Tidiga minnesstörningar vid Parkinsons sjukdom

Parkinsons sjukdom beskrivs främst som en rörelsesjukdom, där behandlingar till största delen riktar sig mot de rörelsestörningar som åtföljer sjukdomen. Samtidigt vet man att många patienter med Parkinsons sjukdom utvecklar parkinsondemens och att lindriga kognitiva problem är vanliga tidigt i sjukdomen. I denna artikel beskriver **Magdalena Eriksson Domellöf**, Post doc vid Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå Universitet, olika riskfaktorer för utveckling av parkinsondemens.



”Idag är det etablerat att en stor andel patienter med Parkinsons sjukdom utvecklar parkinsondemens samt att lindriga kognitiva problem är vanliga redan tidigt i sjukdomen.”

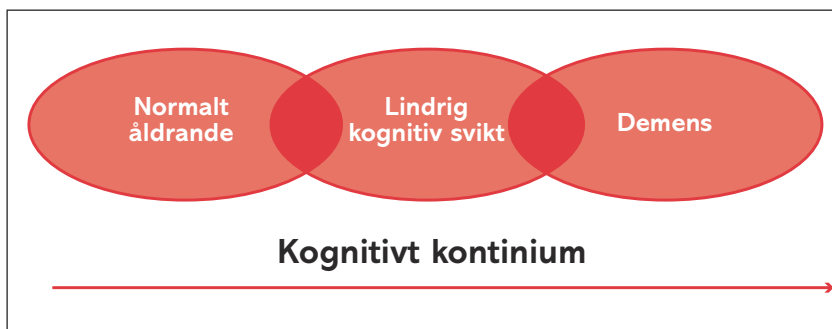
Parkinsons sjukdom är efter Alzheimers sjukdom den vanligaste neurodegenerativa sjukdomen för personer över 60 år. Diagnosen ställs genom att patienten uppvisar rörelsehämning i kombination med skakningar, muskelstelhet och/eller gång- och balanssvårigheter. Patofysiologiskt karakteriseras sjukdomen främst av förlust av dopaminerga neuron i substantia nigra och förekomsten av Lewy-kroppar (onormala ansamlingar av protein som till stor del består av alfa-synuklein) som antas spridas sekventiellt i hjärnan allteftersom sjukdomen fortskrider.¹ Den kliniska bilden varierar stort mellan patienter och det kan därför vara mycket svårt att förutse sjukdomsförloppet.

Rapporter angående nedsatt tankeförmåga vid Parkinsons sjukdom går att hitta redan i början av förra århundradet, men det var inte förrän under 1970-talet som kognitiva nedsättningar började diskuteras som en betydande del av sjukdomen. Idag är det etablerat att en stor andel patienter med Parkinsons sjukdom utvecklar parkinsondemens samt att lindriga kognitiva problem är vanliga redan tidigt i sjukdomen. Trots detta är Parkinsons sjukdom fortfarande främst beskriven som en rörelsesjukdom där behandlingar till största del riktar sig mot de rörelsestörningar som åtföljer sjukdomen. Även om det är vanligt med lindriga kognitiva problem tidigt i sjukdomen, så har inte övergångsskedet från normal kognitiv funktion till demens vid Parkinsons sjukdom rönt samma intresse som exempelvis vid Alzheimers sjukdom

KOGNITIVA NEDSÄTTNINGAR VID PARKINSONS SJUKDOM

En rad olika kognitiva nedsättningar är vanliga redan tidigt i Parkinsons sjukdom, som påverkan på episodiskt minne, exekutiva funktioner, uppmärksamhet, visuospatiala funktioner och arbetsminne. Hur många som drabbas av kognitiva nedsättningar varierar stort mellan studier beroende på patienturval, uppföljningstid, omfattning av den neuropsykologiska utredningen samt hur studierna har bedömt kognitiv nedsättning. Andelen med lindriga kognitiva nedsättningar vid nydiagnostiserad Parkinsons sjukdom varierar mellan 20-40%.

Ett sätt att tydligare kunna beskriva det kognitiva förloppet vid Parkinsons sjukdom är att identifiera patienter som uppvisar lindrig kognitiv nedsättning ("mild cognitive impairment", MCI) tidigt i sjukdomen. Syftet med MCI är att identifiera patienten i ett övergångsskede mellan normal funktion och demens (Figur 1). Detta har gjorts under lång tid för demens av Alzheimertyp med mer fokus på minnesnedsättningar. De senaste åren har MCI även tillämpats för Parkinsons sjukdom och 2012 kom det riktlinjer för MCI vid Parkinsons sjukdom.² Riktlinjerna utarbetades för att anpassas till det specifika mönster av kognitiva nedsättningar som sågs vid Parkinsons sjukdom, men också för att förbättra jämförbarheten mellan studier. Det pågår en diskussion om hur användbart MCI-begreppet är för att förutse parkinsondemens. Låga resultat på neuropsykologiska test kan också bero



Figur 1. Översikt över övergångsskedet från normalt åldrande till demens.

på samexisterande demens av Alzheimerstyp, parkinsonmedicinering, depression och affektiva störningar, akut konfusion, trötthet eller låg premorbid kognitiv förmåga.³ Alla patienter med Parkinsons sjukdom och MCI utvecklar därför inte parkinsondemens.

Påverkan på exekutiva funktioner, episodiskt minne, visuospatial funktion och semantiskt ordflöde är exempel på kognitiva nedsättningar som har kopplats ihop med parkinsondemens. Vissa menar att patienter med övervägande balans- och gångsvårigheter ("postural instability and gait difficulty", PIGD) har ökad risk för parkinsondemens, medan en sjukdomsbild med övervägande skakningar innebär en lägre risk.⁴ Några tidiga studier har kopplat ihop långsamma rörelser och muskelstelhet med kognitiva nedsättningar,⁵ andra studier har inte visat någon koppling mellan kognition och motorik.⁶ Olikheter i resultat beror sannolikt på olikheter mellan studier med avseende på patienturval och uppföljningstid.

VAD SKER HOS EN INDIVID ÖVER TID?

Majoriteten av tidigare studier av motorisk och kognitiv funktion hos individer med Parkinsons sjukdom har varit tvär-

snittsstudier och/eller inkluderat patienter i olika skeden av sjukdomen. Med tvärsnittsstudier kan samband identifieras, men det går inte att avgöra huruvida en variabel predicerar ett utfall. För att fånga det verkliga sjukdomsförloppet behöver man undersöka vad som händer hos varje individ över tid. Medicinering mot Parkinsons sjukdom kan påverka både motoriska och icke-motoriska symtom och därför kan det vara viktigt att undersöka patienten innan påbörjad medicinering.

2004 startades studien Ny Parkinsonism Umeå (NYPUM), en stor populationsbaserad studie som är baserad vid Norrlands Universitets Sjukhus (NUS), med det övergripande målet att identifiera riskfaktorer, specifika sjukdomsmönster och effekten av sjukdomsrelaterade faktorer på livskvalitet vid parkinsonism.⁷ En specifik del av projektet var att förbättra förståelsen för kognitiva nedsättningar vid Parkinsons sjukdom samt att utforska relationen mellan motorik och kognition i ett tidigt skede av sjukdomen. Stora populationsbaserade studier av individer med nydiagnostiserad Parkinsons sjukdom följda över tid med omfattande neuropsykologisk utredning var sällsynta när

NYPUM-studien startade. De senaste åren har dock flera liknande studier i olika länder bidragit till ökad kunskap inom detta viktiga forskningsområde.

"För att fånga det verkliga sjukdomsförloppet behöver man undersöka vad som händer hos varje individ över tid."

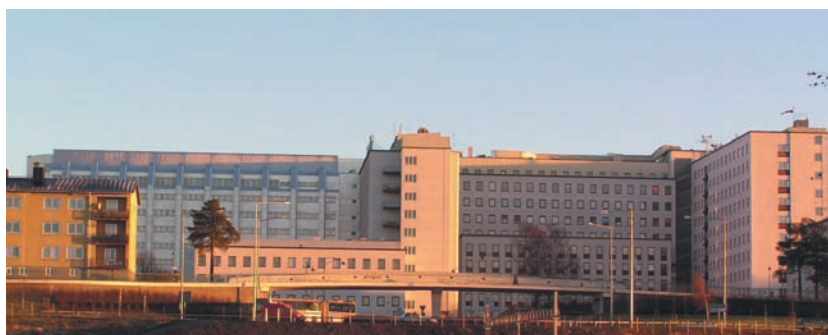
STUDIENS GENOMFÖRANDE

Mellan januari 2004 och mars 2009 undersöktes alla med misstänkt parkinsonism samt 30 friska kontroller i upptagningsområdet. Patienterna kontrollerades årligen med omfattande undersökningar vid baslinjen, ett år, tre år och fem år. Totalt undersöktes 147 patienter som vid senaste uppföljningen hade diagnosen Parkinsons sjukdom, patienter exkluderades på grund av normal dopaminupptagningsförmåga vid upprepande mätningar (3 patienter), för få genomförda undersökningar (7 patienter) samt allvarig depression (1 patient). Två patienter avled inom ett år och inkluderades därför inte i uppföljningsanalyserna. De inkluderade patienterna har idag följts mellan 5 och 10 år.

En omfattande neuropsykologisk utredning låg till grund för MCI-klassificeringen. MCI-kriterier anpassade till Parkinsons sjukdom tillämpades: minst två nedsatta test (1,5 standardavvikelse under normvärden) antingen i en kognitiv domän (singel domän) eller två eller flera olika domäner (multipel domän). Se Tabell 1 för beskrivning av de olika domänuppdelningarna. 19 patienter avböjde den neuropsykologiska undersökningen; dessa var äldre, hade mer motoriska problem och kortare uppföljningstid.

RESULTAT

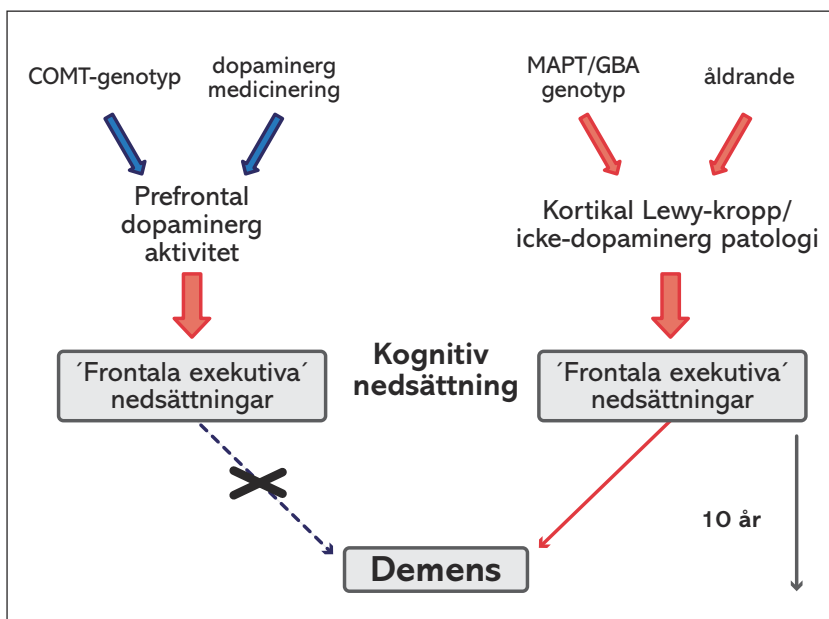
Av 134 patienter med Parkinsons sjukdom inkluderade i studien, utvecklade 28% parkinsondemens inom fem år. Av de 115 patienterna med genomförd neu-



Norrlands Universitetssjukhus, Umeå. Foto: Mikael Lindmark

KOGNITIV DOMÄN	NEUROPSYKOLOGISKA TEST
Episodiskt minne	Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) Brief Visuospatial Memory Test (BVMT), total Brief Visuospatial Memory Test, delayed
Arbetsminne	Sifferrepetition baklänges Trail Making Test part B (TMT B)
Exekutiv funktion	Wisconsin Card Sorting Test (WCST), antal fel Wisconsin Card Sorting Test, perserverade fel Ordflöde för kategorier (djur)
Visuospatial funktion	The Benton Judgment of Line orientation Pentagonkopiering från Mini Mental Test
Språklig funktion	Boston Naming Test

Tabell 1. Tester som ingick i MCI-klassificeringen uppdelad i domäner.⁸



Figur 2. Tvåsyndromshypotesen Barker och Williams-Gray 2014.³

ropsykologisk testning klassificerades 49 (43%) patienter som MCI och av dessa utvecklade 25 (51%) demens inom fem år. Av patienterna med normal kognitiv funktion vid diagnos, utvecklade sex (9%) patienter demens. Detta ger en sex gånger högre risk för patienter med MCI att utveckla demens inom fem år. Nära en femtedel av patienterna med MCI vid första mättillfället, återgick till

normal kognition eller växlade mellan normal kognition och nedsatt kognition vid uppföljningarna.⁸

I enighet med tidigare studier, presterade patienter med Parkinsons sjukdom sämre än friska kontroller på mängder av neuropsykologiska test.⁹ Patienter med Parkinsons sjukdom och MCI presterade sämre på de flesta neuropsykologiska test i jämförelse med patienter med

normal kognitiv funktion.⁸ Neuropsykologiska testresultat från första testomgången jämfördes mellan patienter med MCI som utvecklade demens inom fem år och patienter med MCI som höll sig kognitivt stabila över tid. De som senare utvecklade demens, presterade signifikant sämre på test som mäter episodiskt minne (BVMT och FCSRT), uppmärksamhet (Trail Making Test del A), mental flexibilitet (TMT B), visuospatial funktion (line orientation) samt semantiskt ordflöde (djur). Problemlösning (WCST), arbetsminne (sifferrepetition), fonemiskt ordflöde (ord som börjar på bokstaven F, A och S) samt ordbenämning (BNT) skilde sig inte mellan MCI-patienter som utvecklade demens och MCI-patienter som höll sig kognitivt stabila över tid trots att dessa test skilde sig mellan patienter med MCI och patienter med normal kognitiv funktion vid första besöket.⁸

Det var inte någon skillnad i kognitiv funktion vid baslinjen mellan patienter med övervägande PIGD jämfört med dem med övervägande skakningar.¹⁰ Till skillnad från tidigare studier predicerade inte heller övervägande PIGD vid diagnos utveckling av demens inom fem år, men patienter som utvecklade demens fick mer balans- och gångsvårigheter under uppföljningstiden.⁸ Andra kopplingar mellan motorik och kognition hittades.¹⁰ Mellan långsamma rörelser och sämre resultat på arbetsminnestest (sifferrepetition), mental flexibilitet (TMT B) samt exekutiv funktion (WCST); och mellan balans- och gångproblem och visuospatial funktion (line orientation) och visuospatialt episodiskt minne (BVMT). Vissa av dessa kopplingar visade sig också förändras parallellt efter ett år.¹¹

DISKUSSION

Resultaten från NYPUM-studien föreslår en uppdelning mellan kognitiva funktioner som beskrivs som mer frontostrialt styrda och kognitiva funktioner som beskrivs som mer temporalt styrda i relation till demensutveckling men också till motoriska nedsättningar. De senaste årens forskning pekar på att olika typer av MCI kan ha olika betydelse för sjukdomsförloppet vid Parkinsons sjukdom, den så kallade tvåsyndromshypotesen (Se figur 2).³ Ett fron-

”En specifik del av projektet var att förbättra förståelsen för kognitiva nedsättningar vid Parkinsons sjukdom samt att utforska relationen mellan motorik och kognition i ett tidigt skede av sjukdomen.”

tostriatalt/exekutivt syndrom kopplat till det frontostriatala nätverket. I denna variant tror man att den kognitiva nedsättningen varierar som en funktion av sjukdomsstadiet, parkinsonmedicinering samt genotypen Catechol-O-Methyl Transferas (COMT) där för mycket och för lite dopamin orsakar försämringar i arbetsminnet och liknande uppgifter. Denna typ av nedsättning är inte kopplad till parkinsondemens men kan leda till andra svårigheter för individen. Den andra MCI-varianten karakteriseras av visuospatiala nedsättningar samt temporallobsbaserade nedsättningar som semantiskt ordflöde. Patienter med denna variant av kognitiva nedsättningar är ofta äldre vid insjuknandet samt har större risk att utveckla parkinsondemens. Den underliggande etiologin i den senare varianten är troligt Lewy-kroppspatologi samt annan icke-dopaminerg patologi som kolinerg dysfunktion.³

I NYPUM-studien uppvisade patienter med MCI som utvecklade demens inom fem år lägre resultat på tester som mäter visuospatial funktion och semantiskt ordflöde,⁸ detta stödjer till viss del ”tvåsyndromshypotesen”. Även tester som mäter episodiskt minne samt mental flexibilitet skilde sig mellan grupperna, vilket ger en varierad bild med både posterioert medierade nedsättningar samt frontostriatal dysfunktion kopplad till parkinsondemens. Dessa två typer av kognitiva nedsättningar utesluter inte varandra. De flesta parkinsonpatienter med MCI har nedsättningar i flera kognitiva domäner. En alternativ förklaring är att frontostriatal problematik med dopaminerg utarmning generellt karakteriserar MCI vid Parkinsons sjukdom. Parkinsondemens i sin tur karakteriseras av ytterligare posteriora kortikala förändringar tillsammans med kolinerg dysfunktion.¹²

SAMMANFATTNING

Sammanfattningsvis visar NYPUM-studien att det som skiljer sig mellan patienter med normal kognition och MCI inte nödvändigtvis måste vara det som predicerar parkinsondemens. Detta betonar vikten av långtidsuppföljningar. MCI vid diagnos ökar risken för parkinsondemens, men för att använda MCI som diagnostiskt redskap bör det specifika mönstret av kognitiva nedsättningar observeras. Extra vaksamhet bör riktas mot nedsättningar i episodiskt minne, visuospatial funktion, semantiskt ordflöde samt mental flexibilitet. Att olika typer av kognitiva nedsättningar verkar vara kopplade till olika rörelsestörningar som förekommer vid Parkinsons sjukdom kan tyda på att rörelseförmåga och kognitiva funktioner påverkar varandra, vilket skulle kunna bero på gemensamma underliggande mekanismer. Detta skulle också kunna förklara försämringen i motorik hos de patienter som utvecklar parkinsondemens. För att svara på detta behövs ytterligare forskning.



MAGDALENA ERIKSSON DOMELLÖF
Post doc vid Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap, Umeå Universitet.
magdalena.domellof@umu.se

REFERENSER

1. Braak H, Rüb U, Jansen Steur ENH, Del Tredici K, de Vos RA. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64(8):1404–1410. doi:10.1212/01.WNL.0000158422.41380.82.

2. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012; 27(3):349-356. doi:10.1002/mds.24893.

3. Barker RA, Williams-Gray CH. Mild cognitive impairment and Parkinson's disease—something to remember. *J Parkinsons Dis* 2014; 4(4):651-656. doi:10.3233/JPD-140427.

4. Williams-Gray CH, Foltyn T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 2007; 130(Pt 7):1787-1798. doi:10.1093/brain/awm11.

5. Marttila RJ, Rinne UK. Dementia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1976; 54(5):431-441. doi:10.1111/j.1600-0404.1976.tb04375.x.

6. Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 1991; 114(5):2095-2122. doi:10.1093/brain/114.5.2095.

7. Linder J, Stenlund H, Forsgren L. Incidence of Parkinson's disease and parkinsonism in northern Sweden: a population-based study. *Mov Disord* 2010; 25(3):341-348. doi:10.1002/mds.22987.

8. Domellöf ME, Ekman U, Forsgren L, Elgh E. Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five year follow up. *Acta Neurol Scand*. doi:10.1111/ane.12375.

9. Elgh E, Domellöf M, Linder J, Edström M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *Eur J Neurol* 2009; 16(12):1278-1284. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02707.x.

10. Domellöf ME, Elgh E, Forsgren L. The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naive newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(12):2183-2189. doi:10.1002/mds.23814.

11. Domellöf ME, Forsgren L, Elgh E. Persistence of associations between cognitive impairment and motor dysfunction in the early phase of Parkinson's disease. *J Neurol* 2013; 260(9):2228-2236. doi:10.1007/s00415-013-6971-6.

12. 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(12):1200-1213. doi:10.1016/S1474-4422(10)70212-X.