

Depression, låg muskelstyrka
redan decennier före



och hög risk för fallskador **parkinsondiagnos**

De tidiga symtomen vid Parkinsons sjukdom uppträder långsamt under flera år och en betydande nervförlust har i de flesta fall hunnit uppstå innan diagnosen ställs.

Helena Nyström, doktorand vid Institutionen för samhällsmedicin och rehabilitering, Umeå universitet, beskriver här resultaten från sin avhandling kring sambanden mellan en parkinsondiagnos och depression, låg muskelstyrka samt fallskador tidigare i livet.

Parkinsons sjukdom har smygande debut och betydande förlust av nervceller sker redan innan kardinalsymtomen tremor, bradykinesi och rigiditet uppträder. Data från epidemiologiska och neuroradiologiska studier tyder på att denna prodromalfas kan sträcka sig över tiotals år.¹ Symtom som rapporterats år eller decennier före parkinsondiagnos inkluderar sömnstörningar, psykiska besvär och autonom dysfunktion.^{1,2} Enligt karaktären på dessa symtom benämns prodromalfasen ofta som ”pre-motor”, men få studier har undersökt möjlig motorisk påverkan i denna fas. Ett par nya studier har visat ökad incidens av balansproblem och ökad risk för olycksfallsskador upp till fem respektive tre år före parkinsondiagnos,^{3,4} vilket är av särskilt intresse då balansstörning traditionellt har betraktats som ett sent symtom vid Parkinsons sjukdom.⁵ Med kvantitativa mätmetoder har man funnit avvikande balansreaktioner redan i tidig fas av sjukdomen, men den kliniska relevansen av sådana avvikelser är inte klarlagd.^{6,7} Skattningsarna av prodromalfasens längd är också osäkra, då många studier varit begränsade av datainsamlingsperiodens längd eller förlitat sig på retrospektivt insamlad data.

NYA LÅNGTIDSSTUDIER

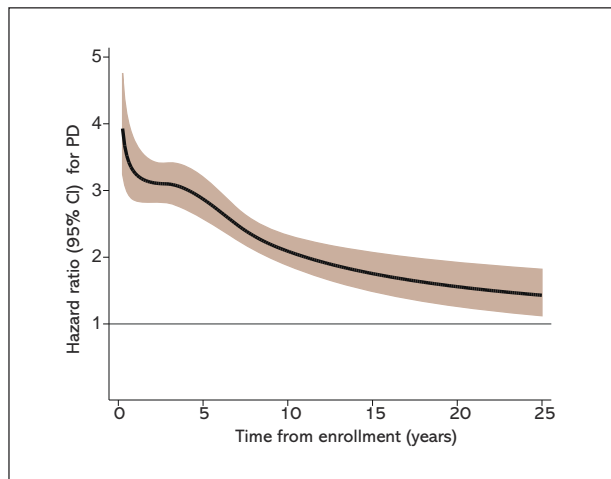
Vi har i tre populationsbaserade, epidemiologiska studier undersökt faktorerna muskelstyrka⁸, depression⁹ och fallskador¹⁰ i relation till senare parkinsondiagnos. Alla studierna baseras på rikstäckande register med prospektivt insamlad data. Information om parkinsondiagnoser och andra relevanta diagnoser inhämtades från nationella patientregistret (NPR), som innefattar all slutenvård sedan 1987 och läkarbesök inom öppenvård på specialistkliniker sedan 2001. I studierna använ-

”Parkinsons sjukdom har smygande debut och betydande förlust av nervceller sker redan innan kardinalsymtomen tremor, bradykinesi och rigiditet uppträder.”

des även information från registret över totalbefolkningen, multigenerationsregistret, mönstringsregistret och dödsorsaksregistret samt socioekonomiska variabler från Statistiska centralbyråns LISA-databas.

LÄGRE MUSKELSTYRKA

I den första studien⁸ undersökte vi risken för Parkinsons sjukdom i relation till muskelstyrka vid mönstring hos 1,3 miljoner svenska män som mönstrade mellan 1969 och 1996. Under perioden 1987–2012 diagnostiserades 977 (0,07%) män i kohorten med Parkinsons sjukdom. Dessa män hade signifikant lägre muskelstyrka i handgrepp (MD [medeldifferens] $-9,8$ N [Newton], $p=0,003$) och armbågsflexion (MD $-7,3$ N, $p=0,009$) än de män som inte diagnostiserats med Parkinsons sjukdom under studietiden, analyserat med en linjär regressionsmodell justerad för längd, vikt, ålder, mönstringsår, prestationsförmåga på cykeltest, samt parkinsondiagnoser hos föräldrar. Vi fann även att män vars mor eller far fått en parkinsondiagnos hade lägre muskelstyrka i handgrepp (mor: MD $-5,0$ N, far: MD $-5,7$ N, $p<0,001$) och armbågsflexion

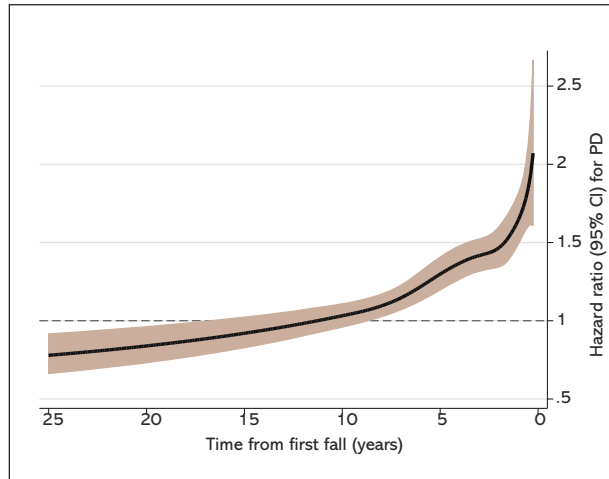


Figur 1. Risk för Parkinsons sjukdom för individer med depression jämfört med kontrollgruppen, från tre månader till 25 år efter depressionsdiagnos, analyserat med en Royston–Parmar modell justerad för ålder, kön, samsjuklighet och utbildningsnivå. Färgat område representerar 95% konfidensintervall. Reproducerad efter Gustafsson et al. Depression and subsequent risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *Neurology*. 2015;84:2422-9.

(mor: MD $-3,9$ N, far: MD $-4,3$ N, $p < 0,001$), jämfört med män vars föräldrar inte hade någon sådan diagnos registrerad i NPR, oberoende av om individen själv diagnostiserats med Parkinsons sjukdom under studietiden. Detta senare fynd tyder på en familjär komponent i sambandet.

LÅNGTIDSSAMBAND MELLAN DEPRESSION OCH PARKINSONS SJUKDOM

Studie två och tre baserades på en kohort som inkluderade alla svenska invånare 50 år eller äldre år 2005 (3,3 miljoner). Ur denna kohort skapades matchade fall-kontroll-kohorter för varje frågeställning. I studie två⁹ undersökte vi samband mellan depression och senare risk för Parkinsons sjukdom. Studietiden sträckte sig från 1987 till 2012 och drygt 140.000 individer med depression inkluderades. Vi fann att risken för Parkinsons sjukdom var ökad hos individer som diagnostiserats med depression jämfört med kontrollerna (1,1% vs 0,4%, $p < 0,001$). Detta samband var tidsberoende och starkast i nära anslutning till depressionsdiagnosen, men signifikant över hela uppföljningstiden (figur 1). Risken för Parkinsons sjukdom var cirka sex gånger högre inom tre månader från första depressionsdiagnosen, två gånger högre i intervallet tre till tolv månader, och ökad med 50 procent efter 15–26 år ($p < 0,001$ – $0,01$), jämfört med kontrollgruppen i en logistisk regressionsmodell justerad för ålder, kön, samsjuklighet (diabetes, stroke, traumatisk hjärnskada, samt missbruk av alkohol och droger) och utbildningsnivå. Individer med depression som vårdats inläggande hade en tre gånger ökad risk för Parkinsons sjukdom jämfört med endast öppenvård ($p < 0,001$), och risken var 20–40 procent högre hos dem som haft upprepade episoder, jämfört med endast ett vårdtillfälle ($p < 0,001$ – $0,02$).



Figur 2. Risk för Parkinsons sjukdom efter fallskada, jämfört med kontrollgruppen, från tre månader till 25 år efter första registrerade fallskada, analyserat med en Royston–Parmar modell justerad för ålder, kön, samsjuklighet och utbildningsnivå. Färgat område representerar 95% konfidensintervall. Reproducerad efter Nyström et al. Risk of Injurious Fall and Hip Fracture up to 26 y before the Diagnosis of Parkinson Disease: Nested Case-Control Studies in a Nationwide Cohort. *PLOS Med*. 2016;13(2):e1001954.

ÖKAD RISK FÖR FALLSKADOR

Syftet med studie tre¹⁰ var att undersöka om de subtila skillnaderna i muskelstyrka som vi funnit i studie ett kunde ha en klinisk betydelse i form av ökad risk för fallskador redan innan parkinsondiagnos. I denna studie inkluderade vi två kohorter: dels en fall-kontroll-kohort med drygt 24.000 individer som diagnostiserats med Parkinsons sjukdom mellan 1988 och 2012, dels en fall-kontroll-kohort med drygt 622.000 individer som hade minst en fallskada registrerad i NPR (utan föregående parkinsondiagnos) under samma period. I den parkinsonmatchade kohorten undersöktes incidensen av höftfrakturer och andra fallskador retrospektivt i olika tidsintervall innan parkinsondiagnosen. Arton procent av individerna i parkinsongruppen och tolv procent i kontrollgruppen ($p < 0,001$) hade minst en fallskada registrerad under studietiden, som sträckte sig fram till parkinsondiagnos. Risken för fallskador var signifikant ökad under en period av tio år före parkinsondiagnosen jämfört med kontrollgruppen: risken var cirka sex gånger högre inom tre månader före parkinsondiagnos, två gånger högre i intervallet tre till tolv månader, och ökad med 20 procent intervallet sju till tio år före diagnos ($p < 0,001$). För höftfraktur fann vi en signifikant ökad risk redan 15–26 år före parkinsondiagnos jämfört med kontrollgruppen: risken var drygt sju gånger högre inom tre månader före parkinsondiagnos, två gånger högre i intervallet tre till tolv månader, och ökad med 20 procent intervallet 15–26 år före diagnos ($p < 0,001$ – $0,004$). Totalt hade sju procent i parkinsongruppen och tre procent i kontrollgruppen haft minst en höftfraktur under studietiden ($p < 0,001$).

I kohorten matchad på fallskador undersöktes risken för Parkinsons sjukdom prospektivt. Även här fann vi tidsberoende samband med signifikant ökad risk för Parkinsons

sjukdom över en period på cirka tio år efter första registrerade fallskada (figur 2). Risken för Parkinsons sjukdom var ungefär fyra gånger högre inom tre månader från första fallskada, två gånger högre i intervallet tre till tolv månader, och ökad med 20 procent i intervallet sju till tio år före diagnos ($p < 0,001-0,03$). Samtliga analyser i denna studie var justerade för ålder, kön, samsjuklighet (diabetes, stroke, traumatisk hjärnskada, demens, depression, tidigare hjärtinfarkt, samt missbruk av alkohol och droger) och utbildningsnivå.

"I den parkinsonmatchade kohorten undersöktes incidensen av höftfrakturer och andra fallskador retrospektivt i olika tidsintervall innan parkinsondiagnosen."

PRODROMALA TECKEN, ELLER?

Designen på de aktuella studierna ger inte underlag för säkra slutsatser om vad som ligger bakom de samband vi funnit. Fyndet kan vara tidiga tecken på patologi, men skulle också kunna ha andra förklaringar. En association mellan depression och Parkinsons sjukdom är sedan tidigare väl belagd över en kortare period före parkinsondiagnos, men bakomliggande orsaker är oklara.² Förutom hypotesen om prodromalsymtom, är det möjligt att depressionen eller antidepressiv medicinering kan trigga den patologi som sedermera leder till Parkinsons sjukdom, eller att sjukdomarna har gemensamma riskfaktorer. Den sistnämnda hypotesen stöds av en tidigare studie som visade att depression och ångest var vanligare hos släktingar till parkinsonpatienter än i en kontrollpopulation.¹¹ I vår studie undersökte vi därför om syskon till individer med depression hade ökad risk för Parkinsons sjukdom men vi fann inget sådant samband.

Det finns viss evidens för att fysisk aktivitet minskar risken för Parkinsons sjukdom², vilket skulle kunna vara en confounder till associationen mellan muskelstyrka och parkinsondiagnos. Vi fann dock inget samband mellan prestationsförmåga på cykeltest och risken för Parkinsons sjukdom och sambandet mellan muskelstyrka och Parkinsons sjukdom var oberoende av resultat på cykeltestet. Således är det inte sannolikt att skillnader i träningsvanor helt kan förklara fynden. Beträffande fallskador är trauma mot huvudet en potentiell riskfaktor för Parkinsons sjukdom, men evidensen för ett sådant samband är inte övertygande.² I vår studie hade huvudskador noterats enbart vid en minoritet av fallskadorna och kan därför knappast förklara de samband vi funnit. Dessutom kan den ökade risken för fall innan parkinsondiagnos bidra till en ökad incidens av huvudskador hos dem som ännu inte utvecklat tydliga kardinalsymtom.

Fynd som indikerar ett direkt samband mellan Parkinsons sjukdom och respektive riskmarkör i våra studier är de tidsberoende mönstren i relation till depression och fallskador,

samt att den särskilt ökade risken efter återkommande eller slutenvårdskrävande depression tyder på en dos-responskomponent i detta samband.

SAMMANFATTNING

Depression och minskad muskelstyrka var associerade med en ökad risk för Parkinsons sjukdom över uppföljningstider på flera decennier och individer med Parkinsons sjukdom hade en ökad risk för höftfrakturer och andra fallskador många år före parkinsondiagnos. Om dessa fynd orsakas av tidiga neurodegenerativa förändringar indikerar de en mycket lång prodromalfas av Parkinsons sjukdom. Fyndet relaterade till motorisk funktion är av särskilt intresse eftersom kunskapen om sådant inslag i prodromalfasen av Parkinsons sjukdom är mycket begränsad. Den höga incidensen av fallskador under de sista månaderna–åren innan parkinsondiagnos tyder på att balansproblem av klinisk betydelse kan förekomma tidigt i sjukdomsförloppet, även om de inte enkelt upptäcks i sedvanliga kliniska tester.



HELENA NYSTRÖM

Doktorand, Institutionen för samhällsmedicin och rehabilitering, enheten för geriatrik, Umeå universitet. AT-läkare, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
helena.nystrom@umu.se

1. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord* 2008; 23(13):1799-1807.
2. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011; 26 Suppl 1:S1-58.
3. Frandsen R, Kjellberg J, Ibsen R, Jennum P. Morbidity in early Parkinson's disease and prior to diagnosis. *Brain Behav* 2014; 4(3):446-452.
4. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol* 2015; 14(1):57-64.
5. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(4):368-376.
6. Beuter A, Hernandez R, Rigal R, et al. Postural sway and effect of levodopa in early Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 2008; 35(1):65-68.
7. Mancini M, Horak FB, Zampieri C, et al. Trunk accelerometry reveals postural instability in untreated Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(7):557-562.
8. Gustafsson H, Aasly J, Strähle S, Nordström A, Nordström P. Low muscle strength in late adolescence and Parkinson disease later in life. *Neurology* 2015; 84(18):1862-1869.
9. Gustafsson H, Nordström A, Nordström P. Depression and subsequent risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *Neurology* 2015; 84(24):2422-2429.
10. Nyström H, Nordström A, Nordström P. Risk of Injurious Fall and Hip Fracture up to 26 y before the Diagnosis of Parkinson Disease: Nested Case-Control Studies in a Nationwide Cohort. *PLoS Med* 2016; 13(2):e1001954.
11. Arabia G, Grossardt BR, Geda YE, et al. Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(12):1385-1392.