

Kognition under komplikationsfas av Parkinsons sjukdom

Svenska Parkinsonakademin, Lund 28-29 nov, 2024

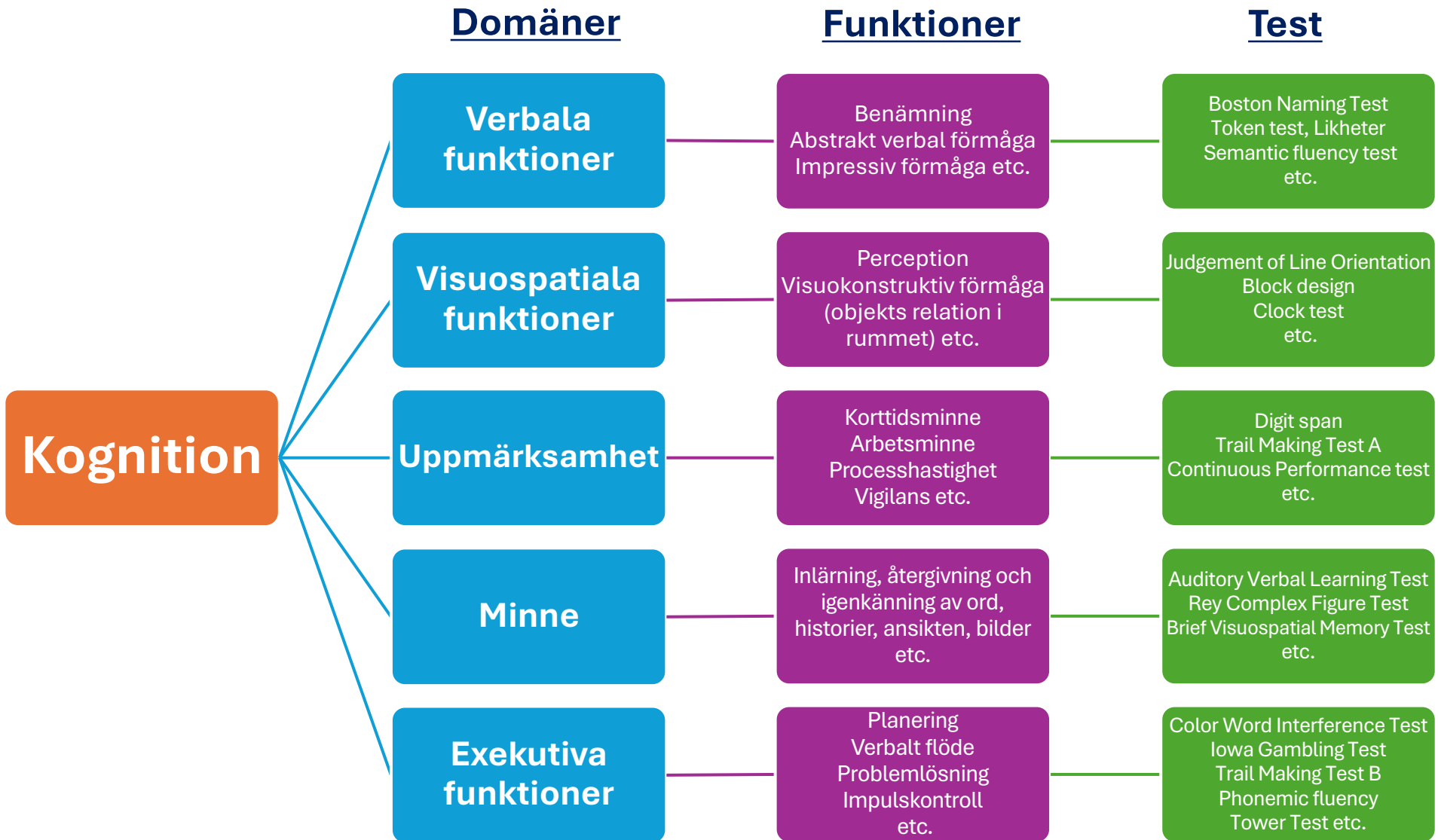
Hanna Ljung

Spec. i neuropsykologi, PhD
Neurologiska kliniken, Lund

hanna.ljung@med.lu.se

Neuropsykologens roll

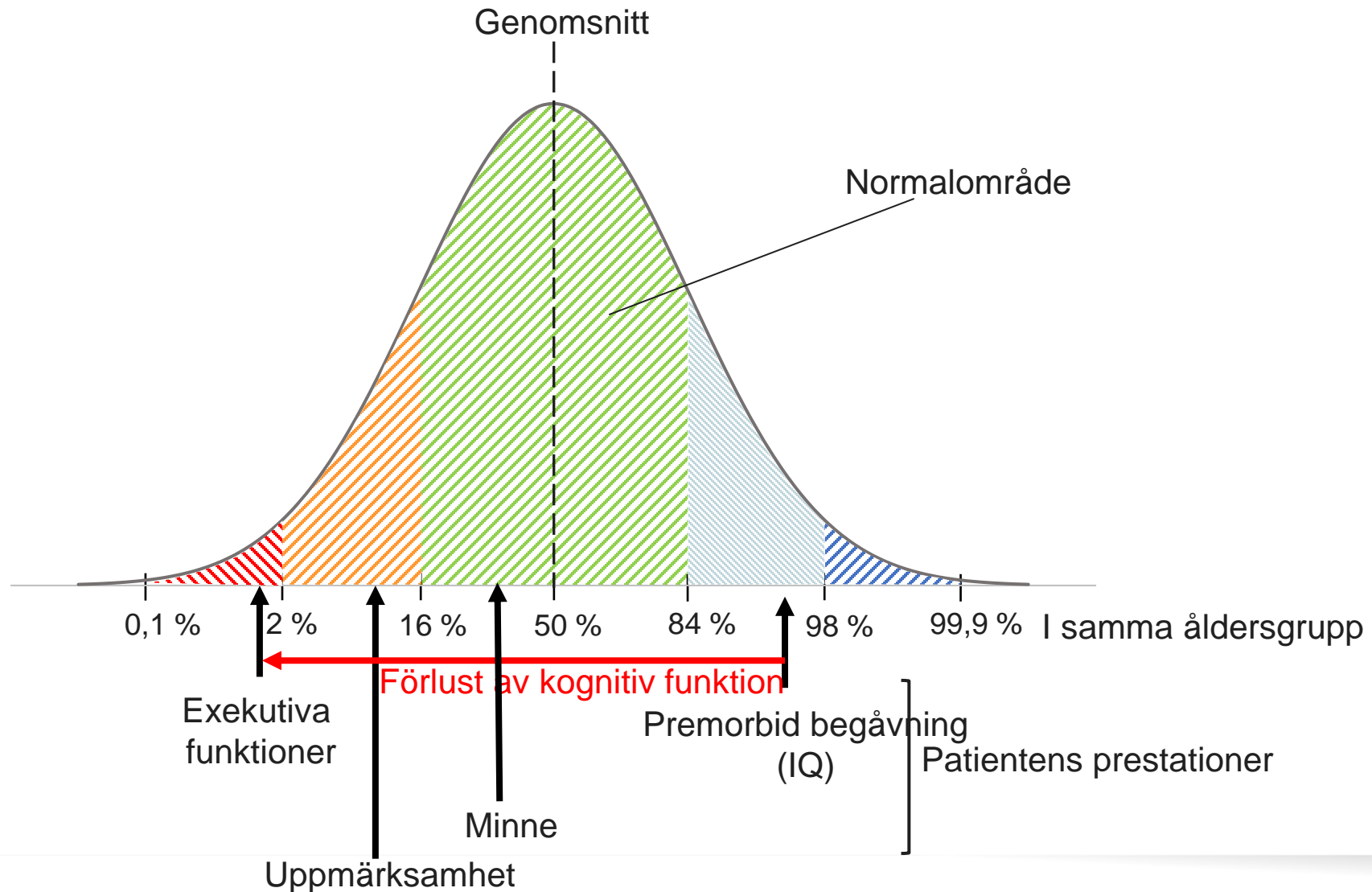
- Undersöka kognitiva symtom av sjukdomen, skilja från sekundär kognitiv påverkan
- Träffar patienter under alla delar av sjukdomen
- Följa sjukdomsprogress, ökade kognitiva svårigheter
- Differentialdiagnostik
- I komplikationsfas inför ställningstagande till avancerad behandling



Neuropsykologisk testning

- Kvantitativt bedömning av kognitiva funktioner
- Systematisk administrering
- Rådata → normativt score för varje test, deltest (nationellt, åldersrelaterat)
- Hög inter- och intrarater reliabilitet, test-retest reliabilitet
- Statistiska metoder/riktlinjer för förväntad förändring och retest effect
- Resultat är patientens aktuella kognitiva profil

Neuropsykologisk testprofil: en förklaringsmodell



Dopamin

+histamin

Uppmärksamhet
Vakenhet

Arbetsminne
+ Motivation
Belöning



Distraktion
Paranoia
Tvetydighet

Noradrenalin

+acetylkolin

Koncentration

+ Exekutivt
Uthållighet
Retention

- Velande
Tveksamhet
Glömska

Uppmärksamhet

Humör

Inläring

Impulsivitet

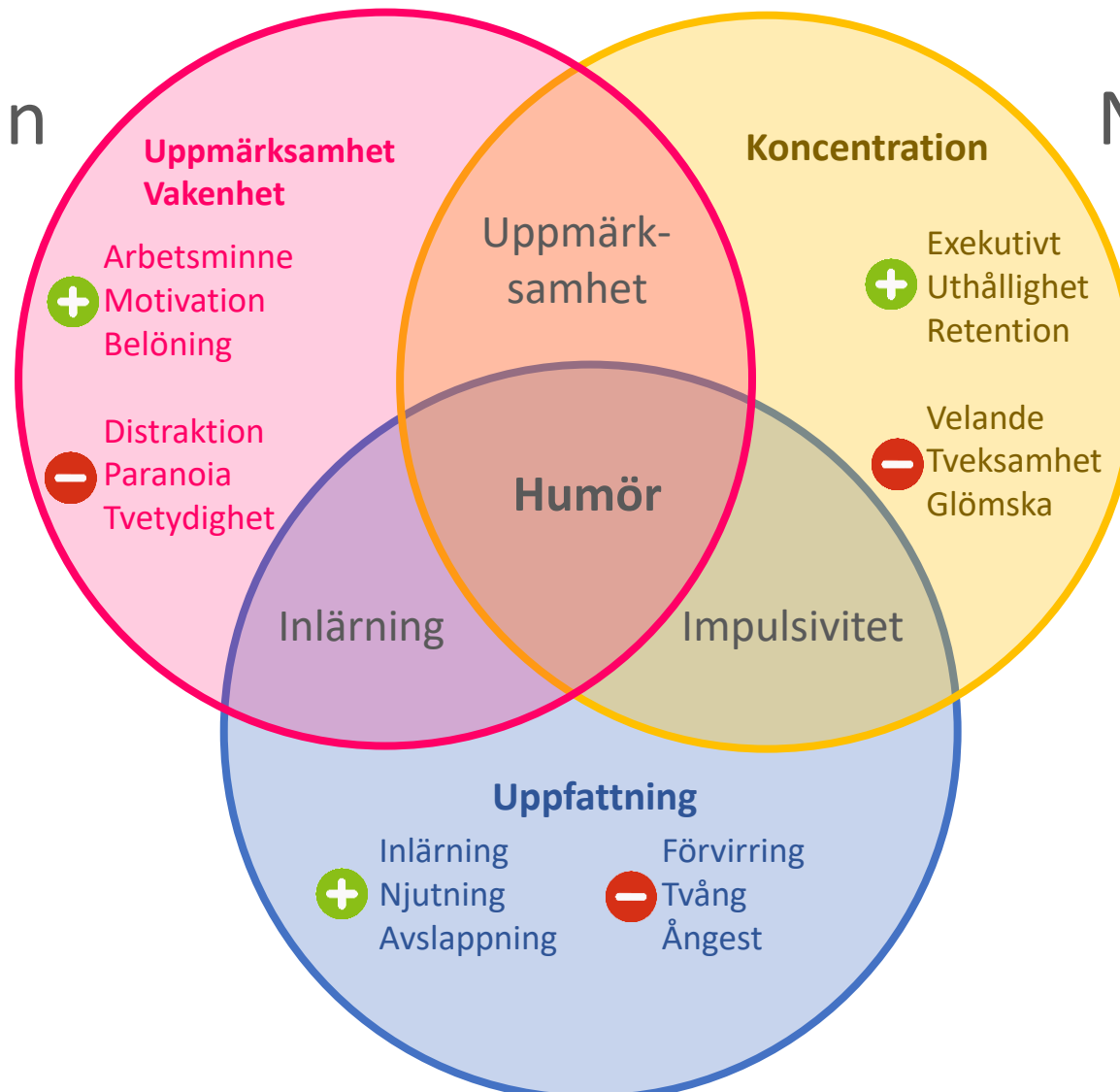
Uppfattning

+ Inläring
Njutning
Avslappning

- Förvirring
Tvång
Ångest

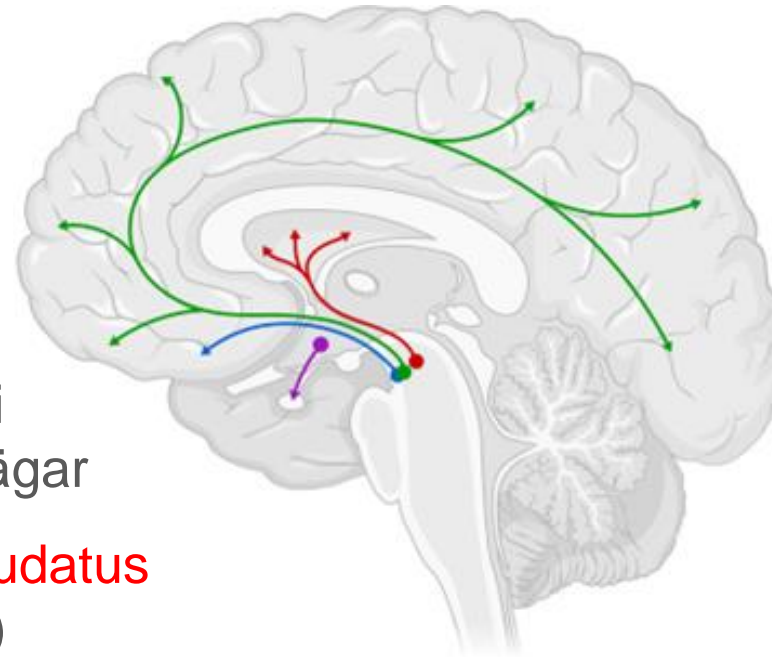
Serotonin

+GABA, glutamat



Påverkan på dopaminerga banor

- PD: Måttlig till svår förlust i **nigrostriatala** projektionsvägar
- Mer utbredd förlust i **N. caudatus** → mild kognitiv svikt (MCI)
- Progression till **neokortex** och **limbiska systemet**
- Nyckelroll: arbetsminne, uppmärksamhet, exekutiva funktioner, motivation



Påverkat i tidig fas	Nigrostriatal	<ul style="list-style-type: none">• Kontrollerade rörelser• Exekutiva funktioner• Arbetsminne
Påverkat i sen fas	Mesokortikal	<ul style="list-style-type: none">• Minne & inlärning• Motivation
	Mesolimbisk	<ul style="list-style-type: none">• Emotion• Perception• Belöning
	Tubero-infundibulär	<ul style="list-style-type: none">• Bearbetning av sinnesintryck• Hormonregulering

Degeneration av flera neurotransmittersystem

Acetylkolin

- Minskad volym och densitet av kolinerga neuron och deras projektioner (under hela sjukdomen)
- Hippocampus, amygdala och neokortex
- Vid Parkinsondemens (PDD): förlust av kolinerga fibrer > faktisk neuronförlust
- Inlärning, långtidsminne och exekutiva funktioner

Degeneration av flera neurotransmittersystem

Noradrenalin

- Utbrett underskott av noradrenalin vid bevarad kognition
- Frontala cortex och hippocampus
- Vakenhet, exekutiva funktioner, flexibilitet samt kort- och långtidsminne

Degeneration av flera neurotransmittersystem

Serotonin

- Förlust av serotonerga neuron i hjärnstammen redan i prekliniskt stadium
- Både sjukdomsprogress och hög ålder bidrar till denna degeneration
- Inget tydligt samband mellan serotoninförlust och kognitiv påverkan vid PD
- Påverkar andra icke-motoriska (sömn, depression, ångest) och motoriska symtom

Patofysiologi

α -synuklein

- Ansamlas i hjärnstammen i prodromal och prekliniskt (t.ex. RBD)
→ vidare till cortex
- Lewy body patologi den vanligaste neuropatologin vid PDD:
 - Neokortikal (temporal och frontala associationsområden)
 - Limbisk (parahippocampala) områden
 - Entorhinala kortex
- Neokortikal Lewy body patologi fördubblar den årliga kognitiva försämringen
- Försämrade DNA-reparation i sjukdomar med Lewy bodies
→ neuronal dysfunktion/celldöd → kognitiv försämring

Annan neuropatologi

β -amyloid

- Vanligt vid PD med kognitiv nedsättning
- Prevalens positiv PET scan vid PD-MCI: 5–10 %; skiljer ej från friska kontroller
- Positiv PET scan hos 30 % med PDD
- Post-mortem histologi hos 50 % med PDD (måttlig till uttalad kortikalt och subkortikalt)

Tau

- Post-mortem histologi: 30 % uttalad tau-patologi hippocampus och neokortikalt

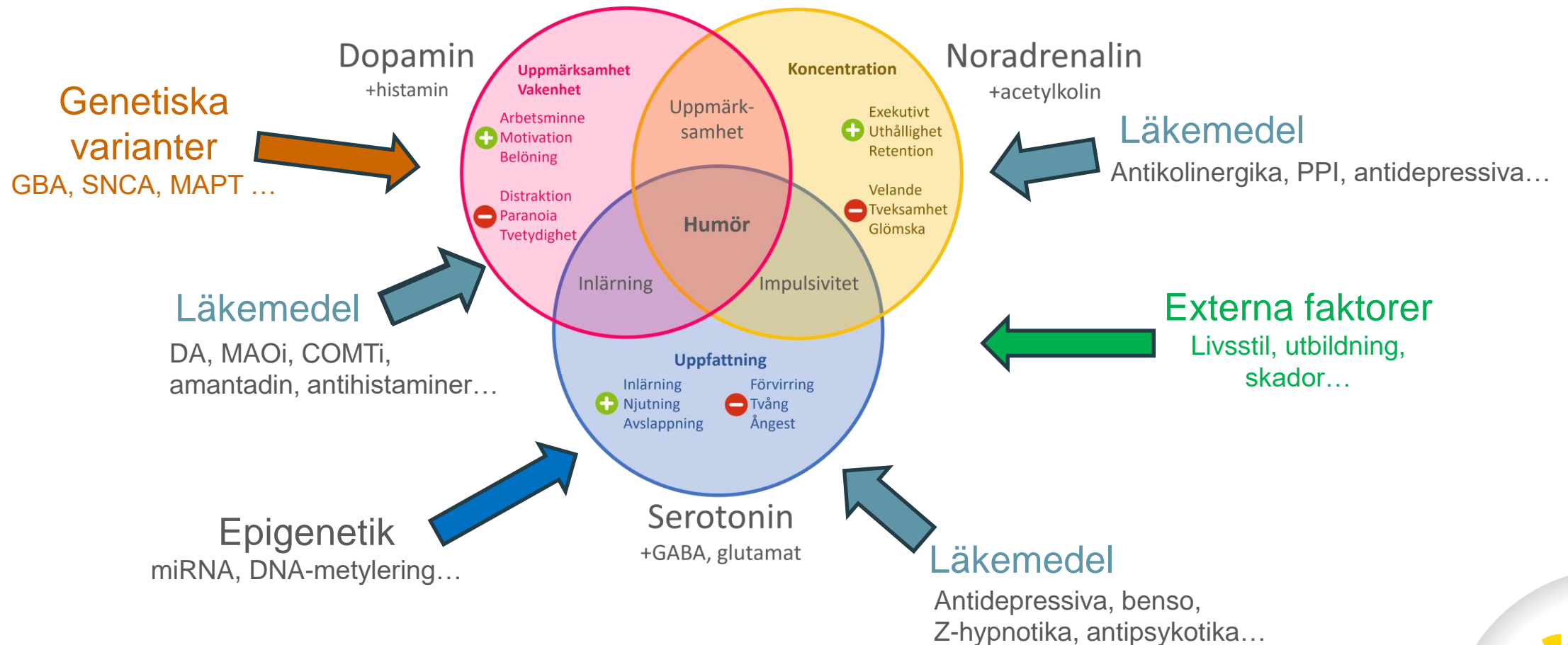
Co-existerande β -amyloid- och tau-patologi vid PD

- Påskyndar progress av limbisk och neokortikal α -synukleinpatologi
- Påskyndar kognitiv försämring och mer uttalad verbal och minnesnedsättning
- Vanligare vid sen Parkinson sjukdomsdebut → reducerad livsförväntning

Mekanismer bakom kognitiv påverkan vid PD

- Degeneration av neurotransmittersystem
- Olika neuropatologier
- Genetiska faktorer
- Oxidativ stress
- Dysfunktionell mitokondriefunktion
- Cellulär kalciumobalans
- Neuroinflammation
- Livsstil

Neuropsykologisk undersökning ger oss fenotyp



Endogena riskfaktorer för kognitiv påverkan vid PD

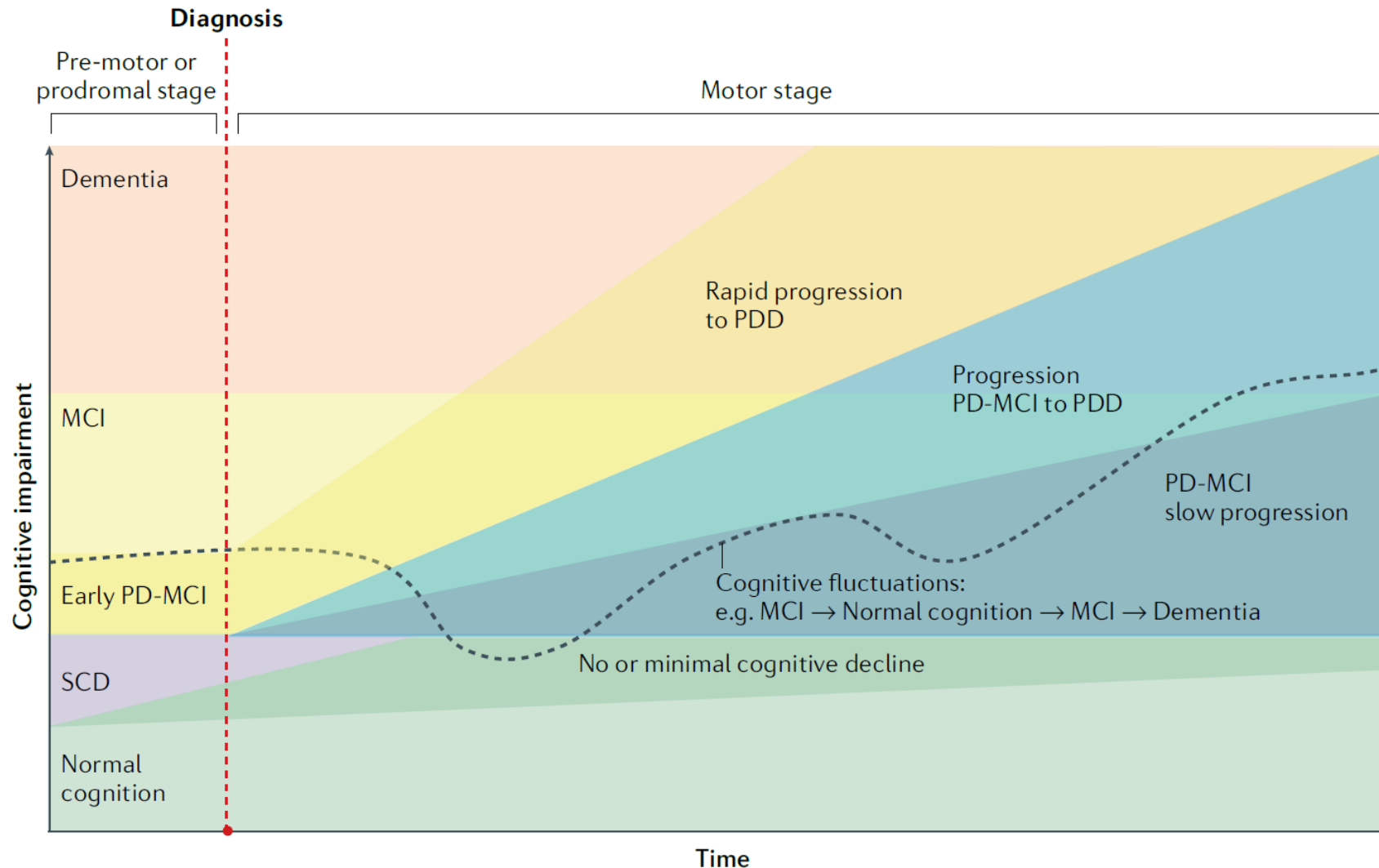
- Ålder
- Manligt kön
- Högre ålder vid sjukdomsdebut
- Genetik
- Lägre formell utbildning
- Postural instabilitet/gångpåverkan subtyp
- Profil med mer visuospatiala nedsättningar
- Psykiatriska symptom t.ex. REM-sleep Behavior Disorder (RBD)
- Tidiga hallucinationer
- Samsjuklighet: mer utbredd hjärnpatologi, vaskulära riskfaktorer

Definitioner: normal kognition → demens



- Normal kognitiv prestation
 - Troligen inga kognitiva förändringar jämfört med före sjukdom
 - "Normalt" beror på ålder och premorbid funktion (lågnormal till överlägsen)
 - Subjektiv kognitiv nedsättning (inte verifierad med objektiv testning):
1/3 konverterar till MCI inom 2 år
- Lindrig kognitiv störning/funktionsnedsättning vid PD (PD-MCI)
- Parkinsondemens (PDD)

Spektrum av kognitiv försämring vid PD



Aarsland et al. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jul 1;7(1):47

MCI

Lindrig kognitiv störning eller lindrig kognitiv funktionsnedsättning (MCI)

- 10–20 % vid diagnos och 40 % efter 5 år
- Riskfaktor för snabbare konversion till demens
- Uni- eller multidomänpåverkan:
 - Exekutiva funktioner: planering, problemlösning, multitasking
 - Uppmärksamhet och koncentration: korttidsminne, arbetsminne
 - Inläring och minne
 - Visuospatiala funktioner

MDS PD-MCI diagnostic criteria (2012)

- Nivå I: skala för global kognition
- Nivå II: neuropsykologisk undersökning
 - Signifikant högre tillförlitlighet
- Prestation 1–2 SD under genomsnittet:
 - 2 test i 1 domän eller 2 test i olika domäner
- Minskad epidemiologisk heterogenitet
- Fortsatt variabilitet
 - Val av test, normer, cut-offs

III. Specific guidelines for PD-MCI level I and level II categories

A. Level I (abbreviated assessment)

- Impairment on a scale of global cognitive abilities validated for use in PD^a *or*
- Impairment on at least two tests, when a limited battery of neuropsychological tests is performed (i.e., the battery includes less than two tests within each of the five cognitive domains, or less than five cognitive domains are assessed)

B. Level II (comprehensive assessment)

- Neuropsychological testing that includes two tests within each of the five cognitive domains (i.e., attention and working memory, executive, language, memory, and visuospatial)^b
- Impairment on at least two neuropsychological tests, represented by either two impaired tests in one cognitive domain or one impaired test in two different cognitive domains
- Impairment on neuropsychological tests may be demonstrated by:
 - Performance approximately 1 to 2 SDs below appropriate norms *or*
 - Significant decline demonstrated on serial cognitive testing *or*
 - Significant decline from estimated premorbid levels

IV. Subtype classification for PD-MCI (optional, requires two tests for each of the five cognitive domains assessed and is strongly suggested for research purposes)^c

- PD-MCI single-domain—abnormalities on two tests within a single cognitive domain (specify the domain), with other domains unimpaired *or*
- PD-MCI multiple-domain—abnormalities on at least one test in two or more cognitive domains (specify the domains)

Parkinsondemens (PDD)

- Smygande progression och utvecklas inom ramen för etablerad PD
- Mer uttalad nedsättning vid neuropsykologisk testning och försämring från premorbid förmåga
 - Signifikant kognitiv påverkan i minst två domäner
- Kognitiv svikt påverkar flesta funktioner i vardagen oberoende av motorisk och autonom dysfunktion
- Klassificeras: mild, måttlig, svår

Parkinsonsdemens (PDD): epidemiologi

- Majoriteten uppfyller kriterierna för demens på längre sikt (15–20 år)
 - 80 %: sant?
- Risk för demens i befolkningen:
 - Est. livstidsrisk 25 %
 - +90 år: ca. 50 %
- Minst 1/3 personer med PDD uppfyller kriterierna för AD vid obduktion

PDD: epidemiologi – nyare data

- PPMI (*de novo* PD, n=417) och Penn (etablerad PD, n=398)
- Kombinerade data:
 - 5 år: 3–12 %
 - 10 år: 9–25 %
 - 15 år: 50 %
 - 25 år: 74 %
- Systematisk review: RR för demens 3.25 vs. friska kontroller

Andra NMS med negativ effekt på kognition: Depression

- Förekomst 30–60 %
- Förekommer tillsammans med ångest: generell ångest, fobi
- I alla stadier av sjukdomen
- Kan vara svårt skilja från sjukdomens symptom: t.ex. trötthet, bristande motivation
- Bör behandlas som vilken depression som helst
- Obehandlad depression ökar risken för demens

Andra NMS med negativ effekt på kognition: Sömnstörningar

Sömnstörningar

- Insomnia, uttalad dagtrötthet, RBD, RLS, obstruktiv sömnapné
- 70–90 % av personer med PD, ofta i kombination (>50%)

Fragmenterad sömn och sömnbrist

- Minskar tiden för det glymfatiska systemet för ”avfallshantering” under sömnen

Sömn viktigt för uppmärksamhet, minne och exekutiva funktioner

- Deklarativt minne (episodiskt och semantiskt) gynnas av djupsömn (N3)
- Icke-deklarativt minne (implicit och procedurmässigt) gynnas av REM-sömn

Kognition vid avancerad behandling: Pumpbehandling

- Levodopa-karbidopa intestinal gel (LCIG)
 - Förbättringar i flera icke-motoriska symtom såsom sömn och fatigue, ökad livskvalitet
- Apomorfin
 - Förbättring av flera icke-motoriska symtom inklusive apati, ökad livskvalitet
- Kognition efter LCIG och CSA:
 - Få studier använt neuropsykologisk testning → svårt att jämföra dessa
 - Majoriteten visar stabil kognitiv profil på lång sikt
 - Fåtal studier: förbättrad kognition (varierande outcome variables)
 - Fåtal: försämrad kognition, ofta global kognition på lång sikt (utan kontrollgrupp)

Kognition vid avancerad behandling: DBS (1/3)

Mål med DBS:

- Förbättra motorik, minska medicinering, öka livskvalitet och funktionell självständighet

Välja rätt kandidat:

- Symtom som kan förbättras, realistiska förväntningar, liten risk för post-op biverkningar

Neuropsykologens roll:

- Bedöma aktuell (pre-op) kognitiv status
- Bedöma framtida post-op kognitiva risker
- Populationsdata avseende kognitiva risker
- Individuella skillnader beroende på historia

Kognition vid avancerad behandling: DBS (2/3)

- Äldre, internationella data (>15 år) kan vara missvisande: DBS "last resort" (på gruppnivå: äldre, sjukare personer)
- Demens före DBS = demens efter DBS:
 - DBS ger inte demens *per se*
 - Sjukare hjärnan är mer känslig, mindre motståndskraftig
 - DBS vid demens accelererar hastigheten för kognitiv försämring
- Icke-amnestisk MCI: oftast inte risk för ökade kognitiva svårigheter av DBS
- Amnestisk MCI: Saknas bra data, ökar sannolikt inte risk för post-op minnesförsämring

Kognition vid avancerad behandling: DBS (3/3)

- Försämrat verbalt flöde vanligast post-op (30–40 %)
 - Fonemiskt flöde: exekutiv funktion (följa spec. regel, hämma impulser, engagerar FL)
 - Semantiskt flöde: semantiska nätverk (organisera, plocka fram ord baserat på betydelse och associationer, engagerar TL)
- Fonemiskt flöde mer konsekvent försämrat än semantiskt flöde efter DBS
- Sämre prognos efter left STN-DBS än right STN-DBS eller Gpi-DBS (motstridiga data)
- Negativa effekter på processhastighet, uppmärksamhet och minne (motstridiga data)
- Konsultera patienten: vad kan kognitiv påverkan innebära för just dig

Icke-farmakologisk intervention: kognitiv träning

Systematiska genomgångar:

- I tidigt stadie
 - Visst stöd för liten förbättrad kognition i alla domäner av kortvarig träning
 - Minne, arbetsminne och exekutiva funktioner visade signifikant förbättring
 - Stor heterogenitet & låg evidensgrad
- PD-MCI och PDD
 - Inget stöd för att kognitiv träning har effekt på kognition
- Kombination av kognitiv och fysisk träning kan ha generella, långtgående positiva effekter, även sådana som inte kan mätas

Icke-farmakologisk intervention: kognitiv träning

Tala med patienten om:

- “Kognitiv träning”: engagera sig i intellektuella aktiviteter (av eget val)
 - Datoriserade: problemlösning, korttidsminne
 - Läsning, korsord
 - Minnesstrategier
 - Kompensatoriska strategier
 - Socialt aktiv
- Fysisk träning + livsstilsval som minskar risken för kognitiv påverkan på sikt