

Kognitive forstyrrelser og Parkinsons sygdom

Synopsis af: Anna Christiansen
Seminarhold i klinisk neuropsykologi
Underviser: Anders Gade
Institut for Psykologi
Københavns Universitet
Vintereksamen 2007/08

(synopsen indeholder 13.806 antal tegn med mellemrum svarende til 5,8 normalsider)

Indholdsfortegnelse

Indledning.....	s.	2
1. Kognitive forstyrrelser og Parkinsons sygdom		
1.1 Visuo-spatiale funktioner.....	s.	3
1.2 Hukommelse.....	s.	3
1.3 Styringsfunktioner.....	s.	5
2. De underliggende mekanismer		
2.1 Dopaminhypotesen.....	s.	6
2.2 Dopaminerg behandling og kognitiv funktion.....	s.	7
3. Afslutning.....	s.	8
Referenceliste.....	s.	8

Indledning

Neuropsykologiske undersøgelser af sygdomme, som hovedsagelig er forbundet med subkortikale strukturer, såsom Parkinsons sygdom (PS), har rettet opmærksomheden mod en mulig forbindelse mellem basalganglierne og kognitive processer. Selv om James Parkinson i 1817 oprindeligt postulerede, at PS ikke påvirker patientens sanser og intellekt, er der i dag større erkendelse af det modsatte. Ud over de klassiske motoriske forstyrrelser: rysten (tremor), muskelstivhed (rigiditet), langsomhed (bradykinesi) og forstyrret balanceevne (postural instabilitet), lider flere PS patienter af kognitive forstyrrelser, som hovedsagelig viser sig som sygdommen progredierer (Levin et al., 1992). Der er dog undersøgelser, der antyder, at patienter kan have forstyrrelser i hukommelse, visuo-spatiale færdigheder samt styringsfunktioner allerede tidligt i sygdomsforløbet (f.eks. Taylor et al., 1990; Cooper et al., 1991). Overbeck & Damholt (2006, s. 44) påpeger, at 40 % af alle PS patienter har lette kognitive vanskeligheder ved diagnostiseringstidspunkt. Hvordan forklares dette med afsæt i de neuropatologiske karakteristika, som er udtalt celletab i substantia nigra samt tilstedeværelsen af Lewy-legemer?

Denne synopsis vil omhandle ovennævnte funderen. Grundet synopsisens begrænsede omfang afgrænses gennemgangen til de hyppigste kognitive forstyrrelser i sygdommens tidlige fase – visuo-spatiale vanskeligheder, hukommelsesproblemer samt påvirket styringsfunktion. Årsagen hertil er, at disse symptomer, på grund af deres tidlige debut, kan anses at skyldes den subkortikale patologi, som karakteriserer sygdommen. Efterfølgende åbnes op for en perspektivering af bagvedliggende årsager til de aktuelle dysfunktioner, hvor der redegøres for dopaminhypotesen samt L-dopas indflydelse på kognitiv funktion. Således dannes der bro mellem synopsisen og det mundtlige oplæg, som vil omhandle de frontostriatale kredsløb, hvormed der afrundes med et forsøg på en bredere og samtidig mere dybdegående forståelse af patologien bag kognitive forstyrrelser ved PS.

1. Kognitive forstyrrelser og Parkinsons sygdom

1.1 Visuo-spatiale funktioner

Visuo-spatiale forstyrrelser er hyppige symptomer ved PS. Litteraturen om emnet viser dog en uenighed om symptomets natur, udbredelse og omfang; dels på grund af hvordan begrebet er defineret, dels hvorledes det måles (Antal et al., 2005). F.eks. fandt Brown & Marsden (1986) ingen signifikant visuo-spatial forstyrrelse hos PS patienter i en undersøgelse, hvor de tog hensyn til motoriske faktorer, der kunne tænkes at påvirke resultaterne. Levin et al. (1990) fandt derimod en visuo-spatial forstyrrelse hos patienter med PS selv efter at hensyn var taget til motoriske vanskeligheds indflydelse på forsøgsudførelsen. De viste også, at visuo-spatiale forstyrrelser ikke optrådte ensartet gennem sygdomsfaserne. Sammenlignet med kontrolpersoner havde patienter i den tidlige fase vanskeligheder med to opgaver – ansigtsgenkendelse og geometriske figurer. Patienter i den midterste fase af PS havde nedsat evne i yderligere tre opgaver: verbale figurer, en konstruktionsopgave samt en opgave krævende mental forestilling. Kun patienter med fremskreden PS viste, hvad der kunne betegnes som en ”generaliseret” visuo-spatial forstyrrelse. Levin et al. undersøgelse antyder således en fremadskridende visuo-spatial forstyrrelse forbundet med sygdomsvarighed. Det er sandsynligt, at rækkefølgen af neuropsykologisk forringelse afspejler den tiltagende neurokemiske forstyrrelse forbundet med sygdommens forværring (Levin et al., 1990). Her skal dog tilføjes, at der er stor teoretisk uenighed om ovennævnte, da flere teoretikere hævder, at visuo-spatiale forstyrrelser ved PS højst sandsynligt opstår på grund af nedsatte bearbejdningsressourcer eller styringsfunktioner frem for en specifik forandring i visuo-spatial funktion (Dubois & Pillon, 1997).

1.2 Hukommelse

Hukommelsesfunktioner ved PS har både teoretiske og kliniske implikationer. På den ene side udgør denne neurologiske forstyrrelse en model, som kan bidrage til forståelse af forbindelsen mellem neostriatum og indlæring og hukommelse. På den kliniske plan vil en omhyggelig undersøgelse af de mangfoldige processer, som udgør genkaldelse, bidrage til en afklaring af arten af andre associerede forstyrrelser (Taylor et al., 1990).

Undersøgelser og kliniske observationer viser, at PS patienter kan have vanskeligheder med arbejdshukommelsen. Ved tests, der måler komplekse arbejdshukommelsesfunktioner, og hvor der kræves aktiv informationsbearbejdning, præsterer PS patienter under det normale (Buytenhuijs et al., 1994). De anvendte tests i denne forbindelse afhænger især af arbejdshukommelsens centrale eksekutivfunktion, som derfor forekommer at være kilden til de arbejdshukommelsesvanskeligheder, der ses ved PS (Overbeck & Damholt, 2006, s. 57).

Taylor et al. (1990) fandt i deres undersøgelse af PS patienter i tidligt sygdomsforløb, at selv om patienterne viste bevaret episodisk hukommelse, viste de specifikke forstyrrelser i genkaldelse; nærmere betegnet i spontan organisering af det huskede materiale, kildehukommelse og øget følsomhed over for interferens ved indlæring. Andre teoretikere har i forbindelse med hukommelsesvanskeligheder hos PS patienter, ligesom Taylor et al., påpeget en bevarelse af funktioner, der anses som værende styret af temporallapperne. Buytenhuijs et al. (1994) fandt, at PS patienter ikke adskilte sig fra kontrolpersoner, når de skulle løse en opgave, hvor ydre cues var til stede. Derimod viste de en signifikant forringet præstation, når de skulle løse problemet med afsæt i en indre udviklet strategi. Således viste denne undersøgelse, at PS patienter er påvirkede ved opgaver, som kræver indre (selvstyret) planlægning. Denne tanke støttes af de undersøgelser af PS patienter, der antyder temporallappernes bevarede funktion med hensyn til lagringsprocesser ved indlært semantisk materiale (Dubois et al., 1994; Dubois & Pillon, 1995; Pillon et al., 1996). Da scorer PS patienter inden for normalområdet i modsætning til de tests, hvor de skal anvende eksplicit hukommelse og dermed benytte sig af en informationsorganisering og/eller tidlig rækkefølge (Dubois & Pillon, 1997, s. 3). Disse resultater tyder derfor ligeledes på, at en indre opmærksomhedskontrol, som er nødvendig for at udvikle effektive lagrings- og genkaldelsesstrategier, er påvirket ved PS.

Konkluderende kan således siges, at hukommelsesprofilen ved PS adskiller sig fra defekterne i hukommelse hos patienter med Alzheimers sygdom, som, i modsætning til PS patienter, har påvirket lagringsevne ved indlæring samt en manglende evne til at benytte sig af ydre cueing (Zgaljardic et al., 2003). Hermed er der en tydeliggørelse af forskellen mellem et subkortikalt forårsaget hukommelsessyndrom specifikt knyttet til frontostriatale forstyrrelser og et kortikalt hukommelsessyndrom specifikt for en mere kortiko-hippocampal forstyrrelse, der sædvanligvis bevarer fronto-subkortikale kredsløb i tidligt sygdomsstadie (Salmon et al., 2001, s. 115).

1.3 Styringsfunktioner

I lyset af forrige afsnit ser vi en tilbøjelighed til at forklare hukommelsesvanskeligheder hos PS patienter på baggrund af forstyrret styringsfunktion – en tendens, der afspejles i den anskuelse, at forstyrret styringsfunktion er den primære kognitive dysfunktion ved PS (Zgaljardic et al., 2003). Zgaljardic et al. (2003) har påpeget, hvorledes PS patienter (med og uden demens) viste forstyrret arbejdshukommelse, trial-and-error indlæring, planlægningsevne, responskontrol, fleksibilitet (set shifting) og opmærksomhedskontrol – forstyrrelser, som har været beskrevet på baggrund af vanskeligheder, patienterne kan opleve i forbindelse med at udføre planlagte handlinger eller målrettet adfærd såvel som at opretholde et passende niveau af processeringsressourcer, der er nødvendige for begrebsdannelse og selvstyrende adfærd.

En af de hyppigst anvendte tests til vurdering af styringsfunktioner hos patienter med PS er Wisconsin Card Sorting Test (WCST); en test af begrebsdannelse og fleksibilitet (set shifting) (Levin et al., 1992). Bowen et al. (1976 i *ibid*, 1992, s. 475) fandt ved anvendelse af WCST, at PS patienter opnåede betydeligt færre kategorier og lavede flere non-perseverative fejl end kontrolgruppen. Lees & Smith (1983 i *ibid*, 1992, s. 475) benyttede en modificeret version af WCST og fandt ligeledes, at PS patienter fuldendte betydeligt færre kategorier. Cooper et al. (1991) fandt, at PS patienter viste en tendens til perservation uden forstyrret fleksibilitet – en tendens, som Levin et al. (1992) kunne bekræfte, da de undersøgte patienter i tidligt sygdomsstadie og fandt, at selv om patienterne klarede det nødvendige antal af kategorier, havde de en tendens til at lave flere perseverative fejl.

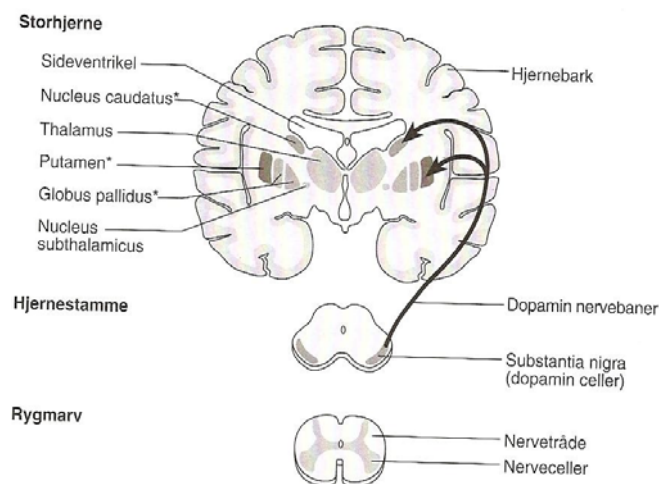
Til trods for mange kognitive forstyrrelser hos ikke-demente PS patienter har Dubois & Pillon (1995) påpeget, at der er en tilbøjelighed til at betragte disse forstyrrelser som forårsaget af en fundamental eller mere generaliseret forstyrrelse: *en vanskelighed i adfærdskontrol og regulering* ansvarlig for den manglende evne til at ændre eller fastholde mentale ”sæt” eller at udføre komplekse visuospatiale opgaver; *en udygtighed til at udvikle effektive strategier* og at anvende indre-styret adfærd, som kan forklare forstyrrelser i genkaldelse og problemløsning; *en formindskelse i processeringsressourcer og i indre adfærdskontrol*, som påvirker PS patienter i opgaver stærkt bebyrdet med kognitive krav. Hvad relevansen eller validiteten af disse hypoteser end er, rummer de alle funktioner under frontallapskontrol, og der er nu generel enighed om, at de

specifikke kognitive ændringer, der viser sig hos ikke-demente PS patienter, opstår på grund af en frontallapsdysfunktion. Hvordan er dette muligt?

2. De underliggende mekanismer

2.1 Dopaminhypotesen

Den primære patologiske forstyrrelse ved PS er degeneration af dopaminerge neuroner i substantia nigra pars compacta, som resulterer i et tab af dopaminholdige projektioner til den dorsale striatum (nucleus caudatus og især putamen) med relativt bevaret dopaminerg aktivitet i den ventrale striatum (Pawha & Koller, 1995; Williams-Gray et al., 2006).



Figur: Skematisk snit gennem storhjerne, hjernestamme og rygmarg, hvor man kan se basalganglierne (gengivet fra Werdelin, 2006)

Dopaminhypotesen er baseret på ovennævnte og forbliver et rimeligt postulat for en "frontal" forstyrrelse ved PS. Evidens fra forskellige kilder antyder, at dopaminsystemet i midthjernen spiller en vigtig rolle i bestemte typer af indlæring, hukommelse og styringsfunktioner, som hyppigt er påvirkede ved PS. Dopaminhypotesen foreslår, at forstyrret styringsfunktion hos ikke-demente PS patienter kan opstå på grund af degeneration af dopaminerge neuroner, enten ved nedsat aktivering af præfrontal cortex grundet påvirket nucleus caudatus eller grundet formindsket dopaminaktivitet i

selve frontallapperne på grund af en degeneration af mesokortikale projektioner. Disse omstændigheder gør det svært for kortikale ressourcer at leve op til kognitive krav. Formindsket dopamin i basalganglierne er, ifølge Kulisevsky (2006, s. 134), forbundet med reduceret hæmning af irrelevante stimuli for en bestemt opgave, mens formindsket dopamin i præfrontal korteks er forbundet med manglende "fokuseringseffekt" på opgaven. Begge forstyrrelser resulterer i en øget byrde på adfærdsniveauet, hvor patienten synes at løse en opgave, som om han har en sekundær opgave samtidigt.

Dopamintab ved PS er ikke begrænset til putamen, men udvider sig mere ventralt i striatum og inddrager ligeledes det mesolimbokortikale dopaminsystem på baggrund af en degeneration af neuroner, der hovedsagelig projicerer fra det ventrale tegmentale område og den mediale substantia nigra pars compacta til neokortex. Den fremtrædende fordeling af dopaminerg innervation gennem adskilte neuronsystemer spiller en væsentlig rolle i koordination og integration af forskellige adfærdsaspekter (ibid, 2006).

2.2 Dopaminerg behandling og kognitiv funktion

Behandling af PS er hovedsageligt rettet mod at hæmme sygdomsudvikling og symptombehandle (McPherson & Cummings, 1996). Den mest anvendte og effektive medicinske behandling af PS er levodopa (L-dopa), som tilsigter at øge og derved normalisere dopaminniveauet (Bondi & Tröster, 1997; Kulisevsky, 2006). Medicinen er primært rettet mod at lindre de motoriske forstyrrelser, men der har desuden været en observeret sammenhæng mellem L-dopa behandling og forbedret neuropsykologisk præstation hos PS patienter, især i tidligt sygdomsstadie (Agid et al., 1984, s. 212).

Lange et al. (1992 i Lange et al., 1993, s. 476) fandt, at PS patienter i L-dopa behandling, ved seponering af L-dopa, viste nedsat planlægning i Tower of London samt en forringelse i en spatial arbejdshukommelses opgave. Ligeledes viste Lange et al., at PS patienter opnåede flere kategorier i WCST i L-dopa behandling. I modsætning hertil var der ved ophør af L-dopa behandling ikke påvirket visuel hukommelse og indlæring, hvilket således antyder, at effekterne af L-dopa er neuropsykologisk specifikke, og at nogle, men ikke alle, kognitive forstyrrelser ved PS skyldes et tab af central dopaminerg funktion. Hukommelsesforstyrrelser kan skyldes non-dopaminerge mekanismer så som ændringer i kolinerge, noradrenerge, eller serotinerge projektioner til neokortex og hippocampus (ibid, 1993).

Afslutning

Det ovennævnte antyder, at dopamin, eller snarere mangel derpå, påvirker kognitive funktioner ved PS. Men hvordan opstår dette? Hvordan kan en læsion i de nigrostriatale dopaminerge neuroner bevirke frontallapsforstyrrelser? Én forklaring herpå gives af Alexander et al. (1986) – de frontostriatale kredsløb, hvilket vil blive diskuteret i det mundtlige oplæg.

Referenceliste

Agid, Y., Ruberg, M., Dubois, B. & Javoy-Agid, F. (1984): Biochemical Substrates of Mental Disturbances in Parkinson's Disease, *Advances in Neurology*, vol. 40, red. af Hassler, R.G. & Christ, J.F., Raven Press, New York (6 s)

Alexander, G.E., DeLong, M.R. & Strick, P.L. (1986): Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex, *Annual Review of Neuroscience*, 9: 357-81 (24 s)

Antal, A., Paulus, W. & Bodis-Wollner, I. (2005): Visuocognitive Dysfunctions in Parkinson's Disease i: Ebadi, M. & Pfeiffer, R.F. (red.): *Parkinson's Disease*, CRC Press, New York (9 s)

Bondi, M.W. & Tröster, A.I. (1997): Parkinson's Disease – Neurobehavioral Consequences of Basal Ganglia Dysfunction i: Nussbaum, P.D. (red.): *Handbook of Neuropsychology and Aging*, Plenum Press, New York (22 s)

Brown, R.G. & Marsden, C.D. (1986): Visuospatial Function in Parkinson's Disease, *Brain*, 109, 987-1002 (15 s)

Buytenhuijs, E.L., Berger, H.J.C., Van Spaendonck, K.P.M., Horstink, W.I.M.M., Borm, G.B. & Cools, A.R. (1994): Memory and Learning strategies in patients with Parkinson's Disease, *Neuropsychologia*, vol. 32, no. 3, 335-342 (7 s)

Cooper, J.A., Sagar, H.J., Jordan, N., Harvey, N.S. & Sullivan, E.V. (1991): Cognitive impairments in early, untreated parkinson's disease and its relationship to motor disability, *Brain*, 114, 2095-2122 (24 s)

Dubois, B., Pillon, B., Malapani, C., Deweer, B., Vérin, M., Partiaud, A., Defontaines, B., Sirigu, A., Teixeira, C. & Agid, Y. (1994): Subcortical dementia and Parkinson's disease: what are the cognitive functions of the basal ganglia? i: Wolters, E. C. & Scheltens, P. (red.): *Mental Dysfunction in Parkinson's Disease*, ICG publications The Netherlands (13 s)

Dubois, B. & Pillon, B. (1995): Do cognitive changes of Parkinson's disease result from dopamine depletion?, *Journal of Neural Transmission*, 45: 24-34 (6 s)

Dubois, B. & Pillon, B. (1997): Cognitive deficits in Parkinson's disease, *Journal of Neurology*, 244: 2-8 (6 s)

Kulisevsky, J. (2006): The Role of Dopamine in Parkinson's Disease-related Cognitive Dysfunction i: Wolthers, E.C., Berendse, H.W. & Stam, C.J. (red.): *Mental Dysfunction in Parkinson's Disease III*, VU University Press, Amsterdam (9 s)

Lange, K.W., Paul, G.M., Robbins, T.W. & Marsden, C.D. (1993): L-Dopa and Frontal Cognitive Function in Parkinson's Disease i: *Advances in Neurology*, vol. 60, red. af Narabayashi, H., Nagatsu, T., Yanagisawa N. & Mizuno, Y., Raven Press, New York (4 s)

Levin, B.E., Llabre, M.M., Ansley, J., Weiner, J.W. & Sanchez-Ramos, J. (1990): Do Parkinsonians Exhibit Visuospatial Deficits?, *Advances in Neurology*, vol. 53, red. af Streifler, M.B., Korczyn, A.D., Melamed, E. & Youdim, M.B.H., Raven Press, New York (5 s)

Levin, B.E., Tomer, R. & Rey, G.J. (1992): Cognitive Impairments in Parkinson's Disease i: Cedarbaum, J.M. & Gancher, S.T. (red.): *Neurologic Clinics*, vol. 10, no. 2, 471-485 (11 s)

McPherson, S. & Cummings, J.L. (1996): Neuropsychological aspects of Parkinson's disease and parkinsonism i: Grant, I. & Adams, K.M. (red.): *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders*, Oxford University Press, New York (2. udgave) (288-311) (23 s)

Overbeck, C.W. & Damholt, M.F. (2006): En undersøgelse af den kognitive profil ved Parkinsons sygdom – og afgrænsning af faktorer der kan påvirke det kognitive funktionsniveau, Kandidatafhandling ved Institut for Psykologi, Københavns Universitet (kapitel 4, 28 s)

Pahwa, R. & Koller, W.C. (1995): Defining Parkinson's Disease and Parkinsonism i: Ellenberg, J.H., Koller, W.C. & Langston, J.W. (red.): *Etiology of Parkinson's Disease*, Marcel Dekker, New York (37 s)

Pillon, B., Ertle, S., Deweer, B., Sarazin, M., Agid, Y. & Dubois, B. (1996): Memory for spatial location is affected in Parkinson's disease, *Neuropsychologia*, vol. 34, no. 1, 77-85 (6 s)

Salmon, D.P., Heindel, W.C. & Hamilton, J.M. (2001): Cognitive Abilities Mediated by Frontal-Subcortical Circuits i: Lichter, D.G. & Cummings, J.L. (red.): *Frontal-Subcortical Circuits in Psychiatric and Neurological Disorders*, The Guilford Press, New York (28 s)

Taylor, A.E., Saint-Cyr, J.A. & Lang, A.E. (1990): Memory and Learning in Early Parkinson's Disease: Evidence for a "Frontal Lobe Syndrome", *Brain and Cognition*, 13, 211-232 (28 s)

Werdelin, L. (2006): *Parkinsons sygdom*, Munksgaard Danmark, København

Williams-Gray, C., Barker, R.A., Swainson, R. & Robbins, T.W. (2006): Cognitive Dysfunction in Early Parkinson's Disease i: Wolthers, E.C., Berendse, H.W. & Stam, C.J. (red.): *Mental Dysfunction in Parkinson's Disease III*, VU University Press, Amsterdam (9 s)

Zgaljardic, D.J., Borod, J.C., Foldi, N.F. & Mattis, P. (2003): A Review of the Cognitive and Behavioral Sequelae of Parkinson's Disease: Relationship to Frontostriatal Circuitry, *Cognitive and Behavioral Neurology*, vol. 16, no. 4, 193-210 (17 s)