

ZNAČILNOSTI KOGNITIVNIH MOTENJ PRI PARKINSONOVI BOLEZNI

COGNITIVE IMPAIRMENT IN PARKINSON'S DISEASE

asist. Karmen Resnik Robida, dipl. zdr. psih., mag. nevr. zn., asist. dr. Urša Čižman Štaba, univ. dipl. psih.
Univerzitetni rehabilitacijski inštitut republike Slovenije – Soča, Ljubljana

Povzetek

Parkinsonova bolezen (PB) je nevrodegenerativna bolezen, ki se kaže v napredovanju motoričnih simptomov, kot so tremor, rigidnost, bradikineza (upočasnenost gibov) in motnje ravnotežja. Motorični simptomi so ključnega pomena za klinično diagnozo bolezni, v zadnjem desetletju pa se raziskave osredinjajo tudi na nemotorične simptome. Značilnosti kognitivnih motenj se pri PB povezujejo s funkcionalnimi in strukturnimi spremembami možganovine, kar se izraža kot specifičen profil, ki ga razlikujemo od drugih nevrodegenerativnih bolezni. Blaga kognitivna motnja ima pri PB lahko napovedno vrednost za kasnejši razvoj kognitivne oškodovanosti v demenco. Raziskave kažejo, da so zgodnji primanjkljaji na področju vidno-prostorskega funkcioniranja in spomina boljši napovednik razvoja demence kot pa okvara izvršilnih sposobnosti, ki zajema okvaro fronto-striatne poti, pogojene z dopaminergičnim sistemom. Pomembno je, da kognitivne motnje čim prej zaznamo, da bolnikom lahko nudimo individualno prilagojeno terapevtsko podporo.

Ključne besede:

kognicija; blaga kognitivna motnja; demenca; Parkinsonova bolezen

Abstract

Parkinson's disease is a neurodegenerative progressive disease which primarily manifests in motor symptoms such as tremor, rigidity, bradykinesia (gradual loss and slowing down of spontaneous movement) and postural instability. Motor symptoms manifestation is the key in clinical diagnosis, however in the last decade the research increasingly focuses on the non-motor symptoms of the disease. The cognitive changes in Parkinson's disease are linked to functional and structural changes in the brain and are not similar to other neurodegenerative diseases. Mild cognitive impairment may have a predictive value for dementia. Research shows that early deficits in the visual-spatial and memory domains are a better predictor of the progression to dementia compared to deficits in executive functions, which are mainly a result of fronto-striatal pathway changes modified by dopaminergic system. It is important to detect early cognitive changes in PD in order to offer an individualised therapeutic support.

Key words:

cognition; mild cognitive impairment; dementia; Parkinson's disease

UVOD

Kljub temu, da so motorični znaki še vedno ključnega pomena za postavljanje klinične diagnoze Parkinsonove bolezni (PB), se v zadnjem desetletju v strokovni literaturi pojavlja čedalje več kohortnih raziskav, ki opozarjajo na pomembnost pridruženih nemotoričnih znakov, ki se kažejo lahko že pred diagnozo ali ob njej (1). Na podlagi novejših izsledkov je Društvo za motnje gibanja (*angl.* the Movement Disorder Society) v raziskovalne namene ustvarilo posebne smernice in merila prodromalne faze

Parkinsonove bolezni, ki vključujejo tudi najbolj pogoste nemotorične simptome (2).

Število prepoznanih nemotoričnih simptomov, ki se lahko kažejo že leta pred diagnozo, narašča in ti lahko predstavljajo pomembne bioznačevalce ob laboratorijskih, kliničnih, slikovno-diagnostičnih in nevropsiholoških pregledih, ter ponujajo možnost rednega spremljanja bolnikov, ki bi lahko razvili PB. Zgodnja diagnoza in terapevtski ukrepi so pomembni za spremljanje bolnikov in poteka bolezni. Bolezen poteka po posameznih stadijih: predklinična faza,

ko so nevrodegenerativni procesi prisotni brez očitnih simptomov ali znakov; v prodromalni fazi so prisotni premotorični ali prodromalni simptomi in znaki, vendar so še nezadostni za postavitev diagnoze; klinična faza, ko je možna postavitev diagnoze, ki temelji na prisotnosti klasičnih motoričnih znakov (2). Prav tako nam nemotorični znaki v posameznih stadijih bolezni pomagajo spremljati potek bolezni (2).

PREGLED RAZISKAV

Med nemotorične klinične bioznačevalce prodromalne faze PB sedaj vključujemo motnjo REM faze spanja, motnje voaha, dnevno somnolenco, konstipacijo, simptomatsko hipotenzijo, erektilno ali urinsko disfunkcijo in depresijo (z ali brez znakov anksioznosti) (1). Med omenjenimi nemotoričnimi znaki motnja REM faze spanja najmočneje korelira z verjetnostjo za razvoj PB. Znotraj REM faze spanja obstaja več kognitivnih fenotipov, ki bi bili lahko potencialni napovednik razvoja bolezni. Raziskave kažejo, da 48 % bolnikov z motnjo REM faze spanja, katerih bolezen napreduje v klinično diagnozo PB, razvije demenco, kar kaže na pomembnost natančnega spremljanja vedenjskih kognitivnih znakov za boljše razumevanje nevrodegenerativnih procesov (4).

Kohortne študije, ki se največkrat izvajajo na nacionalni ali internacionalni ravni in vključujejo velike vzorce preiskovancev, kažejo na to, da kognitivne motnje niso le simptom, ki spremlja napredovanje oblike bolezni, ampak bi lahko bile tudi pomemben napovednik napredovanja bolezni glede na karakteristike kognitivnega fenotipa. Prevalenca blage kognitivne motnje (BKM) v zgodnjih stadijih PB je 19-36 % (5), pojavnost BKM korelira z večjo verjetnostjo razvoja demence v kasnejših stadijih PB, kjer je verjetnost za razvoj demence s predhodno blago kognitivno motnjo 27-odstotna, verjetnost razvoja demence brez BKM pa 0,7-odstotna (6).

Raziskave kažejo, da razmerje med BKM in demenco pri PB ni linearno. Profil kognitivne okvare naj bi bil pri PB specifičen v primerjavi z drugimi nevrodegenerativnimi boleznimi, BKM se ne kaže kot globalni kognitivni upad, ampak se kaže bolj v specifični oškodovanosti ene od kognitivnih domen: pozornostnega sistema, verbalne fluentnosti, vidno-prostorskih in vidno-konstruktivskih ter najpogosteje v specifični oškodovanosti izvršilnih sposobnosti (5). Trenutne smernice za opredelitev blage kognitivne motnje pri PB zajemajo okvaro kognitivnih sposobnosti na kateremkoli prej omenjenem področju, ki pa še ni tako hudo, da bi pomembno vplivalo na posameznikovo vsakodnevno funkcioniranje (7).

Glede na opazovanja pogostih kognitivnih profilov pri zgodnji PB raziskave kažejo na verjetnost dveh različnih blagih kognitivnih sindromov, od katerih vsak napoveduje drugačen razvoj bolezni. Prvi sindrom najverjetneje vpliva na fronto-striatno pot in s tem oškodovanost izvršilnih sposobnosti, drugi sindrom pa vpliva bolj na motnje delovanja posteriorne skorje, ki pomembno vplivajo na vidno-prostorske in spominske sposobnosti. Le-ta se povezuje z večjo verjetnostjo za razvoj demence v kasnejših stadijih bolezni (8). Raziskave, ki vključujejo slikovno diagnostiko, prikazujejo povezavo zgodnjih kognitivnih motenj izvršilnih

sposobnosti s spremembami dopamina, prav tako pa smo dobili vpogled v nevrološke korelate kognitivnih sprememb pri PB ter potencialno napredovanje v demenco (9).

Fronto-striatni sindrom pri PB se kaže podobno kot kognitivna oškodovanost pri bolnikih z nezgodno možgansko poškodbo srednjega režnja možganov in vključuje oškodovanost izvršilnih sposobnosti načrtovanja in inhibicije, oškodovan je delovni spomin, odložen priklic informacij ter preklapljanje pozornosti (10). Pri PB prihaja do kognitivnih okvar, povezanih z delovanjem prednjega režnja, ki je močno odvisno od regulacije dopamina. Pri bolnikih, ki so zdravljeni z levodopo, povečana dopaminergična aktivnost zmanjša izraženost motoričnih simptomov, medtem ko višje ravni dopamina vplivajo le na določene ravni višjih spoznavnih sposobnosti. Povišane ravni dopamina izboljšajo le izvršilne sposobnosti oziroma delovanje prednjega režnja, medtem ko na druge ravni kognicije, kot so spomin in vidno-prostorske sposobnosti dopaminergično zdravljenje nima pomembnega vpliva (11).

Na drugi strani pa so raziskave pokazale, da dopaminergično zdravljenje lahko tudi negativno vpliva na kognicijo, s tem ko se zaradi dodajanja dopamina lahko predozirata kavdatno jedro in ventralni striatum, ki sta v zgodnjih stadijih bolezni v funkciji še relativno ohranjena. Kemično nevropatologijo pri PB označuje prav napredujoče propadanje dopaminskih nevronov od ventralne proti dorzalni smeri ventralno tagmentalnega območja (VTA) (9). Tako se pri nezdravljenih bolnikih opaža, da imajo oškodovano sposobnost delovnega spomina, načrtovanja in motorične kontrole (odvisnih od delovanja dorzalnega striatuma in njegove kortikalne povezave), kar se z dodajanjem dopamina izboljša. Nasprotno pa so sposobnosti uravnavanja impulzivnosti in prožnega miselnega preklapljanja med nalogami, ki so odvisne bolj od kortiko-ventralne striatne zanke, v zgodnjih stadijih bolezni relativno ohranjene, dodajanje dopamina pa ima na te sposobnosti negativen vpliv in jih ob zdravljenju poslabša (11). Kognitivne sposobnosti so pri PB odvisne od optimalnih ravni dopamina in delujejo po principu obrnjene U-krivulje. Pri bolnikih se kaže oškodovanost izvršilnih sposobnosti tako v zgodnjih stadijih bolezni zaradi povišane dopaminergične stimulacije (nad optimalnim odmerkom) srednjega režnja, kot tudi v poznejših stadijih bolezni, ko je dopaminergična stimulacija pod optimalno (12).

Trenutno še niso jasno ugotovili prodromalnih vedenjskih in slikovnih bioznačevalcev, ki bi zajemali zgodnje kognitivne težave, čeprav nekatere slikovne raziskave (fMRI) kažejo na spremembe funkcionalnih povezav bazalnih ganglijev že v prodromalni fazi. Do sedaj je le ena raziskava, v kateri so primerjali zdrave posameznike z ali brez G2019S mutacije gena LRRK2, ki je povezan s parkinsonizmom in patologijo Lewijevih teles, pokazala spremembe v fronto-striatalnih zankah že v predklinični fazi bolezni. Pri prenašalcih mutacije se je kazala zmanjšana zmožnost povezovanja desne spodnje parietalne skorje z dorzoposteriornim putamnom, ta sprememba v funkcionalnem povezovanju pa se je z leti še stopnjevala (13). Prav spremembe v kortiko-striatni aktivnosti (povečana aktivnost ventro-posteriornega putamna) pri bolnikih s PB vplivajo na slabše rezultate pri vedenjskih

preizkušnjah izvršilnih sposobnosti in so povezane z motnjami preklapljanja med dvema setoma aktivnosti (14).

Na ravni delovanja možganov takšno preklapljanje ali prožno izvajanje k cilju usmerjenega vedenja zahteva dinamično komunikacijo med različnimi predeli možganov in povezovanje med njimi, ob čemer vsak predel opravlja specifičen del kognitivnega procesiranja. Ta kompleksna kognitivna sposobnost se imenuje prožni kognitivni nadzor in predstavlja zmožnost prilagajanja spreminjajočemu se okolju, zajema inhibicijo neprimerne vedenja na eni strani in izbor ter vzdrževanje primerne vedenja na drugi strani. Uspešen kognitivni nadzor je tako možen le, če se področja in mehanizmi možganov, ki so potrebni za doseganje določenega cilja, med seboj usklajujejo in povezujejo ter ustvarjajočasne delovne prostore. Nevroznanstvene raziskave kažejo, da se pri kognitivnem nadzoru vzpostavljajo unikatna omrežja, ki so podlaga tako stabilnemu vzdrževanju aktivnosti relevantnih možganskih sistemov kot tudi fleksibilnemu preklapljanju med njimi (15, 16, 17, 18, 19).

Prefrontalni korteks je vključen v stabilno aktivno vzdrževanje reprezentacij, ki so odporne na moteče dražljaje in povezane s ciljem, ter s tem predstavlja podlago stabilnemu kognitivnemu nadzoru. Pri fleksibilnem kognitivnem nadzoru imajo pomembno vlogo z dopaminom uravnavani bazalni gangliji, ki se vključujejo predvsem pri nalogah kognitivnega preklapljanja (20, 21). S svojo aktivnostjo vplivajo na povezave med prefrontalnim korteksom in posteriornimi deli korteksa ter tako modulirajo vedenje (22, 23). Pri bolnikih s PB se kažejo težave predvsem pri fleksibilnem preklapljanju, za kar je najverjetneje odgovorna oškodovana interakcija med striatumom in prednjim režnjem (24).

Postopno napredovanje kognitivne oškodovanosti je prisotno ob napredovanju primarne bolezni, vendar blaga kognitivna motnja ni nujen napovednik za razvoj demence. Približno 10 % bolnikov razvije demenco znotraj treh let po diagnozi, s časom in razvojem bolezni pa se odstotek demence viša, tako je deset let po diagnozi demenca prisotna pri 46 % bolnikov, 20 let po diagnozi pa za demenco zboli 83 % bolnikov (10). Demenca pri PB je povezana s hudimi okvarami na področju izvršilnih sposobnosti in pozornosti. Predvsem pozornostni sistem ima specifičen profil v primerjavi z drugimi neurodegenerativnimi boleznimi, saj ni omejen le na tipične težave z vzdrževanjem ali preklapljanjem pozornosti, temveč lahko niha tako znotraj dneva kot iz dneva v dan (25). Prav tako so prisotni deficiti vidno-prostorskih sposobnosti in spomina. Kognitivne preizkušnje konstrukcije vzorcev, prerišovanja in odloženega vidnega spomina so se izkazale za dober napovednik posteriorne kortikalne okvare, ki je poleg znižane besedne fluentnosti tudi najboljši nevropsihološki napovednik prehoda kognitivne okvare v demenco (26). Na drugi strani pa nevropsihološka ocena izvršilnih sposobnosti ne napoveduje napredovanja kognitivne motnje v demenco ravno zaradi opisanih podpornih nevroloških procesov, vezanih na fronto-striatno pot.

ZAKLJUČEK

Kognitivna oškodovanost pri PB se konsistentno povezuje s funkcionalnimi in strukturnimi spremembami možganovine, zato je zelo pomembno, da se raven kognitivne okvare opredeli čim bolj natančno. Kratke presejalne kognitivne preizkušnje, kot je Montrealska lestvica spoznavnih sposobnosti ali Kratek preizkus kognitivnih sposobnosti, največkrat ni dovolj za natančen vpogled v kognitivne sposobnosti bolnika s PB, zato je potrebna uporaba obsežnejše nevropsihološke baterije. Blage kognitivne motnje na posameznih področjih funkcioniranja imajo lahko napovedno vrednost za kasnejši razvoj kognitivne oškodovanosti v demenco. Raziskave kažejo, da so zgodnji deficiti na področju vidno-prostorskega funkcioniranja in spomina boljši napovednik razvoja demence kot pa okvara izvršilnih sposobnosti, ki zajema fronto-striatno okvaro, pogojeno z dopaminergičnim sistemom. Pomembno je, da kognitivne motnje čim prej zaznamo, saj sta kognitivni upad in demenca povezana s slabšo kakovostjo življenja bolnika in močno zvišata odvisnost pacienta od njegovih skrbnikov oziroma podpornih institucij (27). Poznavanje narave kognitivnih motenj pri PB in heterogenost prikazovanja specifičnih okvar ter njihovih bioloških mehanizmov omogoča temelj za individualno obravnavo bolnikov s PB tako v smeri terapije z zdravili kot tudi vedenjske terapije.

Literatura:

1. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(12): 1591-601.
2. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(12): 1600-11.
3. Picillo M, Barone P, Pellecchia MT. Merging clinical and imaging biomarkers to tackle Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2017; 4(5): 652-62.
4. Ljubič PM. Kognitivne motnje in druge klinične značilnosti alfasinukleopatij pri preiskovancih z idiopatsko REM-motnjo spanja [magistrsko delo]. - Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2017.
5. Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, Desjardins C, Vendette M, Rios Romenets S, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord.* 2012; 27(6): 720-6.
6. 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): 1278-84.
7. Litvan I, Aarsland D, Adler CH. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord.* 2011; 26: 1814-24.
8. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the Cam-PaIGN Cohort. *Brain.* 2009; 132: 2958-69.
9. Ray NJ, Strafella AP. The neurobiology and neural circuitry of cognitive changes in Parkinson's disease revealed by functional neuroimaging. *Mov Disord.* 2012; 27(12): 1484-92.

10. O'Callaghan C, Lewis, SJG. Cognition in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017; 133: 557-83.
11. 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): 1200-13.
12. Rowe JB, Hughes L, Ghosh BCP. Parkinson's disease and dopaminergic therapy - differential effects on movement, reward, and cognition. *Brain.* 2008; 131: 2094-105.
13. Helmich RC, Thaler A, van Nuenen BF, Gurevich T, Mirelman A, Marder KS, et al. Reorganization of corticostriatal circuits in healthy G2019S LRRK2 carriers. *Neurology.* 2015; 84(4): 399-406.
14. Nieuwhof F, Bloem BR, Reelick MF, Aarts E, Maidan I, Mirelman A, et al. Impaired dual tasking in Parkinson's disease is associated with reduced focusing of cortico-striatal activity. *Brain.* 2017; 140(5): 1384-98.
15. Power JD, Petersen SE. Control-related systems in the human brain. *Curr Opin Neurobiol.* 2013; 23(2): 223-8.
16. Cole MW, Repovš G, Anticevic A. The frontoparietal control system: a central role in mental health. *Neuroscientist.* 2014; 20(6): 652-64.
17. Cole MW, Schneider W. The cognitive control network: integrated cortical regions with dissociable functions. *Neuroimage.* 2007; 37(1): 343-60.
18. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2002; 3(3): 201-15.
19. Dosenbach NU, Fair DA, Miezin FM, Cohen AL, Wenger KK, Dosenbach RA, et al. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104(26): 11073-8.
20. Fallon SJ, Williams-Gray CH, Barker RA, Owen AM, Hampshire A. Prefrontal dopamine levels determine the balance between cognitive stability and flexibility. *Cereb Cortex.* 2013; 23(2): 361-9.
21. Van Schouwenburg M, Aarts E, Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive control: distinct roles for the prefrontal cortex and the basal ganglia. *Curr Pharm Des.* 2010; 16(18): 2026-32.
22. Stuphorn V. Neural mechanisms of response inhibition. *Curr Op in Beh Sci.* 2015; 1: 64-71.
23. Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol.* 1996; 50(4): 381-425.
24. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW. Mechanisms of cognitive set flexibility in Parkinson's disease. *Brain.* 2001; 124(Pt 12): 2503-12.
25. 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(12): 1689-707.
26. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain.* 2009; 132(Pt 11): 2958-69.
27. Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol.* 2012; 11(8): 697-707.