

En undersøgelse af den kognitive profil ved Parkinsons sygdom

- og afgrænsning af faktorer der kan påvirke det kognitive funktionsniveau

Kandidatafhandling af:

Camilla W. Overbeck, Institut for psykologi, København.

&

Malene F. Damholdt, Psykologisk institut, Århus. Årskort nr. 20002404

Afleveret d. 07/08/2006

Hovedvejleder: Anders Gade

Co-vejleder: Kasper Jørgensen

“The cognitive profile in Parkinson’s disease
- and delineation of factors that can have an influence on cognitive functioning”

Dispensation.

Der er til udarbejdelsen af dette speciale blevet givet dispensation til, at vi måtte skrive sammen på tværs af universiteter. Således er Camilla W. Overbeck indskrevet på Institut for psykologi i København mens Malene F. Damholdt er indskrevet på Psykologisk institut i Århus. Som følge af dispensationen følges studieordningen 2000 fra Århus Universitet, hvori en normalside rummer 2400 anslag.

Vejledning

Anders Gade var hovedvejleder og vejledte i forhold til den teoretiske del af specialet.

Neuropsykolog Kasper Jørgensen var co-vejleder og vejledte i forhold til den empiriske undersøgelse herunder udformning af projektet, testudvælgelse og modificering samt supervision i forbindelse med de enkelte udredninger.

Arbejdsfordeling

Camilla W. Overbeck er hovedansvarlig for afsnit 2.3.1., 2.4.1., 2.4.2., 2.4.3., 2.4.4., 2.4.5., 2.5.1., 2.6.1., 3.4.1., 3.4.2., 3.4.3., 3.5.1., 4., 4.1.1., 4.2.1., 4.3.1., 4.4.1., 4.4.2., 4.4.3., 4.9.1., 5.1.2., 5.1.3., 6.1.1., 6.1.2., 6.1.3.1., 6.1.3.2., 6.1.3.3., 6.1.4.8., 8.1.1., 8.1.2., 8.1.3., 8.1.4., 8.1.5., 8.1.6., 8.1.7., 8.2.1., 8.2.2., 8.4.1.

Malene F. Damholdt er hovedansvarlig for afsnit 1., 1.1.2., 1.1.3., 2., 2.1.1., 2.1.2., 2.1.3., 2.1.4., 2.2.1., 2.2.2., 3.1., 3.1.1., 3.1.2., 3.2.1., 3.3.1., 4.5.1., 4.5.2., 4.5.3., 4.5.4., 4.6.1., 4.6.2., 4.7.1., 4.7.2., 4.7.3., 4.7.4., 4.8.1., 4.8.2., 4.8.3., 8.1.8., 8.1.9., 8.1.10., 8.1.11., 8.1.12., 8.3.1., 8.3.2., 8.5.1. Følgende er skrevet i fællesskab: Abstract, 7.1.1., 7.1.2., 7.1.3., 7.1.4., 7.1.5., 7.1.6., 7.1.7., 7.1.8., 7.2.1., 7.2.2., 7.2.3., 7.2.4., 7.2.5., 9.

Specialets omfang:

Specialet udgør $331.680/2400 = 138.2$ normalsider

Anerkendelser

Vi vil gerne rette en stor tak til neuropsykolog Kasper Jørgensen for hans enorme hjælp i forbindelse med projektet, hvor erfaringer såvel som omfattende faglig viden blev delt med os til stor gavn for både projektet og for vores forståelse af emnet. Havde det ikke været for hans store engagement og interesse for emnet og hans vedholdenhed havde dette projekt ikke været muligt.

Endvidere vil vi gerne takke neuropsykolog Jette Stokholm, neuropsykolog Phd. Asmus Vogel og neuropsykolog Morten Munthe Fenger for at lade deres data indgå i projektet.

Abstract

Background: Lack of consensus regarding the cognitive profile of patients with Parkinson's disease (PD).

Aim: To delineate a cognitive profile in PD. This was further explored in relation to overall cognitive functioning and degree of disease severity.

Method: 33 patients with PD with late disease onset and 36 controls underwent neuropsychological assessment including measures of psychiatric status and disease severity. Pooled data for additional 37 patients with PD and 77 controls were included in the analyses of particular tests.

Results: Relative to controls, patients with PD performed significantly worse on cognitive tests requiring internal processing and self initiated problem solving. This was especially true for patients with greater overall cognitive dysfunction. Furthermore, patients with severe motor symptoms demonstrated cognitive deficits that could be attributed to executive dysfunction, whereas this pattern was absent among patients with mild motor symptoms.

Conclusion: Cognitive impairment in PD can in patients with severe motor symptoms be the result of a disproportionate executive dysfunction. Furthermore, the study points to the necessity of considering the motor aspects in the neuropsychological assessment of patients with PD.

Indhold

1. Indledning	5
1.1.1 Emneafgrænsning	6
1.1.2. Opbygning	7
2. Generel introduktion til Parkinsons sygdom	9
2.1.1. Diagnosticering	9
2.1.2. Klinisk diagnose	9
2.1.3. Diagnosticering ved autopsi	12
2.1.4. Diagnostik via billeddannelse	15
2.2.1. Sygdomsprogression	16
2.2.2. Progression af motoriske symptomer	17
2.3.1. Prævalens og incidens	20
2.4.1. Ætiologi	22
2.4.2. Genetiske årsagssammenhænge	22
2.4.3. Miljømæssige årsagssammenhænge	23
2.4.4. Risiko- og beskyttelsesfaktorer	24
2.4.5. Ætiologisk sammenfatning	27
2.5.1. Behandling	27
2.6.1. Delkonklusion	30
3. Ekskurs om faktorer med indflydelse på det kognitive funktionsniveau	31
3.1.1. Fejldiagnosticering	31
3.1.2. Demens med Lewy bodies	32
3.2.1. Sen sygdomsdebut og kognitivt funktionsniveau	34
3.3.1. Medicinering og kognitivt funktionsniveau	36
3.4.1. Psykiatriske lidelser og kognitivt funktionsniveau	36
3.4.2. Psykose	38
3.4.3. Depression	39
3.5.1. Delkonklusion	43

4. Parkinsons sygdom og kognitivt funktionsniveau	44
4.1.1. Udviklingen fra lette kognitive vanskeligheder til demens.....	44
4.2.1. Præmorbidit niveau.....	49
4.3.1. Bradyfreni.....	51
4.4.1. Arbejdshukommelse	54
4.4.2. Arbejdshukommelse ved PS og PSD	55
4.4.3. Opsummering af arbejdshukommelsesfunktionen ved PS og PSD	58
4.5.1. Hukommelse.....	58
4.5.2. Procedural hukommelse	59
4.5.3. Deklarativ hukommelse.....	60
4.5.4. Opsummering af hukommelsesfunktioner ved PS og PSD	62
4.6.1. Genkendelse af emotionelle ansigtsudtryk.....	62
4.6.2. Opsummering af evnen til at genkende emotionelle ansigtsudtryk ved PS og PSD	63
4.7.1. Visuokognitive funktioner.....	63
4.7.2. Visuel organisering	64
4.7.3. Visuel konstruktion og problemløsning	65
4.7.4. Opsummering af de visuokognitive funktioner ved PS og PSD.....	67
4.8.1. Eksekutive Funktioner	68
4.8.2. Eksekutive funktioner og processer ved PS	70
4.8.3. Opsummering af de eksekutive funktioner ved PS og PSD	75
4.9.1. Opsummering af den kognitive profil.....	75
 5. Hypoteser	 76
5.1.1. Primære hypoteser.....	76
5.1.2. Eksplorative analyser til udvikling af forklaringsmodeller	78
 6. Metode.....	 79
6.1.1. Deltagere.....	79
6.1.2. Procedure.....	80
6.1.3.1. Undersøgelsesprogram	80

6.1.3.2. Basis testbatteri Glostrup Amtssygehus:	80
6.1.3.3. Supplerende test:	83
6.1.4. Design og dataanalyse	84
7. Resultater	85
7.1.1. Demografi:	85
7.1.2. Psykiatri	87
7.1.3. Tempo	89
7.1.4. Arbejdshukommelse	90
7.1.5. Hukommelse	91
7.1.6. Genkendelse af emotioner i ansigtsudtryk	94
7.1.7. Visuospatiale funktioner	95
7.1.8. Eksekutive funktioner	96
7.2.1. Eksplorativ analyse: Hvori ligger forskellen mellem patienter med lette og patienter med sværere kognitive vanskeligheder?	102
7.2.2. Eksplorativ analyse: Har sygdomssværhedsgrad en betydning for kognitivt funktionsniveau?	108
7.2.3. Eksplorativ analyse: Er der forskel i kognitivt niveau mellem patienter med svære og lette motoriske symptomer?	110
7.2.4. Eksplorativ analyse: Kan tempo forudsige testpræstationen på kognitive test?	117
7.2.5. Eksplorativ analyse: Er de eksekutive funktioner uforholdsmæssigt påvirkede ved PS?	119
8. Diskussion af resultaterne	122
8.1.1. Den kognitive profil	122
8.1.2. Demografi og intelligens	122
8.1.3. Psykiatriske symptomer	123
8.1.4. Det kognitive funktionsniveau	123
8.1.5. Benævnelse	124
8.1.6. Tempo	124
8.1.7. Arbejdshukommelse	125
8.1.8. Hukommelse	127

8.1.9. Genkendelse af emotionelle ansigtsudtryk	129
8.1.10. Visuokognitive funktioner	129
8.1.11. Eksekutive funktioner	131
8.1.12. Opsummering af den kognitive profil ved PS	134
8.2.1. Hvori ligger forskellen mellem patienter med lettere kognitive vanskeligheder og sværere kognitive vanskeligheder?	135
8.2.2. Den kognitive profil ved lettere og sværere kognitive vanskeligheder	139
8.3.1. Er der et forhold mellem sygdomssværhedsgrad og kognition?	140
8.3.2. Sygdomssværhedsgrad og den kognitive profil	145
8.4.1. Bearbejdningshastighed og den kognitive profil ved PS	145
8.5.1. Er de eksekutive funktioner uforholdsmæssigt påvirkede ved PS?	150
9. Konklusion	157
Litteraturliste	160
Bilag	184

1. Indledning

Parkinsons sygdom (PS) er en neurodegenerativ lidelse, hvis motoriske symptomer fanger patienten i en dyst med egen krop, når rystelser og frysninger af bevægelser tager hold i legemet. De iøjnefaldende symptomer fik i sin tid James Parkinson til at kalde sygdommen ”shaking palsy” (rystelammelse), og videnskabens opmærksomhed blev i årtierne, der fulgte, fastholdt på de fysiske kendetegn ved sygdommen. I årenes løb er det endvidere blevet tydeligt, at PS er en meget heterogen sygdom, hvor det er en differentialdiagnostisk kunst at adskille den fra en række sygdomme, der i grundtræk ligner PS. Denne heterogenitet har foranlediget en diskussion om, hvorvidt sygdommen snarere bør benævnes *Parkinsons sygdomme*.

Det overvejende fokus på de motoriske facetter af PS er nu blevet suppleret med en voksende erkendelse af, at sygdommen ligeledes rammer det indre, såvel psykisk velvære som kognition, hvilket af patienten kan opleves ligeså invaliderende som de motoriske symptomer og endog mere ominøst. Det er derved af afgørende betydning for såvel patient som pårørende, at der tages hånd derom, og at sådanne vanskeligheder udredes. Dette er endog endnu mere vigtigt i dag, hvor nyere behandlingsformer beror på, at kognitionen vurderes som intakt.

Det er en anseelig udfordring at afdække, hvilke kognitive funktioner der særligt er sårbare ved PS. Det er hovedsageligt undersøgt i de engelsktalende lande, hvor man dog ikke er fremkommet med et entydigt svar. Dette kan skyldes, at der sjældent er tale om en vurdering af flere kognitive funktioner i de enkelte undersøgelser men snarere en vurdering af nogle få udvalgte funktioner. Sygdommens heterogene natur samt manglende metodisk og teoretisk klarhed gør det efterfølgende svært, eller endog umuligt, at samle de enkeltstående fund til en samlet kognitiv profil. Dette besværliggøres yderligere af, at rekruttering af patientgrupper til undersøgelser varierer i forhold til opmærksomhed på eksistensen af demens eller psykiatriske lidelser, der kan influere på resultaterne.

Formålet med nærværende er at skitsere den kognitive profil for patienter med PS med afsæt i en empirisk undersøgelse, vi foretog på Glostrup Amtssygehus af 33 patienter med PS samt 36 kontrolpersoner. Alle deltagerne gennemgik et fuldt neuropsykologisk testbatteri, herunder et hollandsk screeningsinstrument for kognitive vanskeligheder ved PS, der for første gang efterprøves i Danmark. Desuden blev der inddraget screeningstest for depression og andre psykiatriske forstyrrelser samt vurdering af sygdomssværhedsgrad. Registreringen af psykiatriske forstyrrelser samt sygdomssværhedsgrad inddrages for at kunne vurdere disses eventuelle

indflydelse på kognitionen. Endvidere indgår data fra tre andre sygehuse omhandlende 37 patienter med PS og 77 kontrolpersoner. Konstellationen af vanskeligheder udgør den kognitive profil. Denne kognitive profil præciseres yderligere ved at undersøge betydningen af sygdomssværhedsgrad for kognitivt funktionsniveau samt en undersøgelse af, om der er tale om en uforholdsmæssig påvirkning af visse kognitive funktioner frem for andre. Endvidere undersøges, hvori forskellen ligger mellem patienter med lette kognitive vanskeligheder og patienter med sværere kognitive vanskeligheder. Fremstillingens overordnede omdrejningspunkt er således:

En skitsering af den kognitive profil hos patienter med PS med afsæt i en empirisk undersøgelse samt en yderligere præcisering af kognitive vanskeligheder når der tages højde for betydningen af det generelle kognitive funktionsniveau og sygdomssværhedsgrad. Slutteligt undersøges om nogle kognitive funktioner er mere påvirkede end andre.

1.1.1 Emneafgrænsning

Fremstillingen omhandler udelukkende idiopatisk PS med sen sygdomsdebut (efter 40 årsalderen) og inddrager ikke PS med tidlig sygdomsdebut eller andre sygdomme med parkinsonisme, medmindre disse kan belyse fremstillingens genstand. ”Andre sygdomme med parkinsonisme” refererer her til bl.a. parkinsonistiske symptomer med kendt ætiologi (eksempelvis forgiftning eller betændelsestilstande i hjernen), demens med Lewy bodies (DLB) og atypiske parkinsonistiske sygdomme, der foruden kardinalsymptomerne for PS har kliniske træk, der ikke ses ved idiopatisk PS. Forkortelsen PS vil derved kun referere til idiopatisk Parkinsons sygdom. Endvidere benyttes betegnelsen ”patienter med PS” for at lette sproget og bør derfor ikke anses som, at personer med sygdommen sættes lig med deres diagnose.

Fremstillingen er kendetegnet ved en fortløbende diskuterende tilgang til emnet, hvor nyere litteratur og oversigtsartikler foretrækkes. Disse valg udspringer dels af, at forskningsområdet er i stadig udvikling med større metodisk klarhed og testmæssig bevidsthed i nyere litteratur, og dels af, at der ses en mere udforskende tilgang til emnet, der i mindre grad er farvet af fastlåsning i tidligere fund. Endvidere inddrages test og screeningsredskaber løbende til illustration af hvorledes kognitive funktioner, sygdomstegn og psykiatriske forstyrrelser vurderes. I vores

tilgang til data og den efterfølgende diskussion tilstræbes det endvidere at overveje forskellige forklaringsmodeller i relation til det fundne.

Det har ligget os på sinde at understrege de mange facetter af PS, der bør medregnes, når man foretager en neuropsykologisk udredning i denne patientgruppe. Således inddrages såvel overvejelser om diagnostik, ætiologi, prævalens samt faktorer, der kan influere den kognitive profil, der fremkommer. Dette er et bevidst valg, idet sygdommens heterogenitet nødvendigvis vil udgøre den baggrund, den kognitive profil skal betragtes i forhold til.

I forbindelse med den metodiske del af fremstillingen vil flere af de neuropsykologiske test blive afprøvet i danske sammenhænge for første gang. Yderligere indgår test, hvor der ikke foreligger adækvat dansk normmateriale. Det er vores håb, at dette projekt sekundært vil udpege et testbatteri, der er særlig sensitivt overfor eksistensen af kognitive vanskeligheder ved PS.

1.1.2. Opbygning

Kapitel to fungerer som en generel indføring i PS, hvor der indledningsvist gøres overvejelser om den kliniske diagnose samt diagnostik ved autopsi og billeddannelsesteknikker. Herunder diskuteres sygdomsprogressionen kort. Dernæst skitseres incidens og prævalens med afsæt i europæiske undersøgelser, hvorefter ætiologien behandles under inddragelse af overvejelser om beskyttelses- og risikofaktorer samt betydningen af genetiske og miljømæssige faktorer for udviklingen af sygdommen. Slutteligt vil læser gøres bekendt med de mest almindelige behandlingsformer. Sygdommens heterogenitet vil løbende blive understreget.

Kapitel tre omhandler faktorer, der kan influere den kognitive profil. Her gøres overvejelser om fejldiagnostik med overvejende fokus på demens med Lewy bodies og en understregning af konsekvensen af at have fejldiagnosticerede individer i undersøgelsesgruppen. Dernæst overvejes, hvilken betydning sen sygdomsdebut kan have for kognitivt funktionsniveau. Medicinerings virkning på kognitionen diskuteres derefter. Slutteligt overvejes konsekvensen af depression og psykose for den kognitive udredning, idet disse psykiatriske lidelser ofte forekommer ved PS.

Kapitel fire opridser tidligere fund i relation til PS og kognitive vanskeligheder. Indledningsvist gøres overvejelser om kontinuumet fra lette kognitive vanskeligheder til demens ved PS. Dernæst behandles det præmorbid niveau, hvor vigtigheden af adækvat vurdering af begavelsesniveau understreges. Efterfølgende behandles bradyfreni, der anses for at være et kognitivt korrelat til den

motoriske langsommelighed. Dernæst gøres overvejelser om tempo og vanskeligheder dermed hos patienter med PS. Tidligere fund i relation til arbejdshukommelsen skitseres efterfølgende med afsæt i Baddeleys teoretiseringer. Dernæst præsenteres fund i relation til deklarativ hukommelse og incidental indlæring. Efterfølgende redegøres kort for vanskeligheder med at genkende emotionelle ansigtsudtryk ved patienter med PS. I behandlingen af det visuelle system præsenteres tidligere undersøgelser af organisering af visuelle stimuli, konstruktion og problemløsning ved PS. Slutteligt behandles eksekutive funktioner med afsæt i egen model.

Kapitel fem omfatter formulering af hypoteser på baggrund af de fund, der blev præsenteret i kapitel fire.

Kapitel seks indeholder metode beskrivelsen.

Kapitel syv indeholder resultatsektionen hvor de primære hypoteser indledningsvist analyseres, efterfulgt af eksplorative analyser i forhold til konstellationen af kognitive vanskeligheder, når der tages højde for betydningen af det generelle kognitive funktionsniveau og sygdomssværhedsgrad.

Kapitel otte omhandler en præsentation og diskussion af resultaterne, der udmøntes i en samlet kognitive profil. Heri gøres der overvejelser om, hvori forskellen ligger mellem patienter med lette kognitive vanskeligheder og patienter med sværere kognitive vanskeligheder. Efterfølgende diskuteres betydningen af sygdomssværhedsgrad for kognitivt funktionsniveau med afsæt i resultaterne. Dernæst diskuteres hvorvidt de kognitive vanskeligheder primært er forårsaget af nedsat bearbejdningshastighed i gruppen af patienter med PS. Slutteligt indgår en diskussion af, hvorvidt der er tale om en større påvirkning af nogle kognitive funktioner frem for andre i gruppen af patienter med PS.

Slutteligt opsummeres og konkluderes i kapitel ni.

2. Generel introduktion til Parkinsons sygdom

Dette kapitel fungerer som en generel indføring i PS. Således omhandler det diagnosticering af PS og sygdommens progression, prævalens og incidens, ætiologi og behandling. Denne viden udgør det fælles fundament, resten af fremstillingen hviler på. Endvidere har det neuropsykologisk relevans at være bekendt med bl.a. diagnostiske faldgruber og medicineringsreaktioner, der, som vi senere skal se, kan skævvride resultatet af en neuropsykologisk udredning.

Kapitlet tager afsæt i overvejelser om såvel klinisk og postmortem diagnostik samt billeddannelsesteknikkers anvendelighed som diagnostiske redskaber. Herefter inddrages en kort diskussion af PS som progressiv lidelse og en understregning af, at der ikke er tale om et motorisk stillbillede. Dernæst præsenteres prævalens og incidens med overvejende fokus på europæiske undersøgelser. Ætiologien behandles under inddragelse af viden om risiko og beskyttelsesfaktorer, herunder betydningen af genetiske og miljøfaktorer for udviklingen af PS. Slutteligt redegøres for behandling af PS med L-dopa og elektrisk stimulation.

2.1.1. Diagnosticering

2.1.2. Klinisk diagnose

For at gøre læser bekendt med de karakteristika, den kliniske diagnose søger at omfatte, tager afsnittet sit udgangspunkt i følgende sygdomsbeskrivelse:

...Han sidder foroverbøjet på en stol i ambulatoriet, da jeg kalder ham ind til undersøgelsen. En sagte raslen henleder min opmærksomhed på hans hænder, der strejfer vindjakkens nylon, hver gang de rullende, nærmeste rytmiske rystelser tager hold i hans hænder. Han placerer armene langs kroppen og forsøger med langsomme bevægelser at løfte sig fra stolens sæde ved at skubbe fra med hænderne, hvis rystelser er markant hensvindende. Han forbliver halvvejs oprejst, med hovedet endnu foroverbøjet, nærmest stivnet, med denne s-formede kropsholdning, i en rum tid, til jeg tager fat under hans arm, og kroppen på mærkværdig vis retter sig ud. Det varer dog kun et øjeblik, og hovedet falder atter mod hans bryst, da han med langsomme trin, der knapt løfter sig fra gulvet, begiver sig hen mod undersøgelseslokalet...¹

¹ Inspireret af mit første møde med en patient med PS.

Beskrivelsen illustrerer de fire kardinalsymptomer, der danner fundament for den kliniske diagnose: tremor, rigiditet, bradykinesi/akinesi og balanceproblemer. Tremor ses i beskrivelsen som tilstedeværelsen af gentagne, rullende rystelser på hånden, mens patienten er i hvile. Dette kaldes hviletremor og optræder som det første symptom i de øvre ekstremiteter hos cirka 75% af patienter (Tarsy, 2005). Som det første symptom oplever et fåtal dog overvejende tremor under viljestyret handling samt i stående stilling, hvorfor der endvidere opereres med begrebet handletremor (Garraux & Hallet, 2005). Tremoren kan forværres betydeligt ved bl.a. stress eller kontralateral motorisk aktivitet. Som oftest begynder den unilateralt i en hånd, hvorfor bilateral tremor ved sygdomsdebut betragtes som kontraindikativ for PS diagnosen.

Rigiditet, det andet kardinalsymptom, opleves af patienten som at være spændt i musklerne uden evne til at slappe af. Dette ses i den lægelige undersøgelse som en øget muskeltonus i såvel over- som underkrop, der gør patienten resistent over for passiv bevægelse af lemmer (Garraux & Hallet, 2005). Rigiditeten har endvidere betydning for kropsholdningen, der bliver mere foroverbøjet og sammenfalden (Mcpherson & Cummings, 1996), som det ligeledes sås i sygdomsbeskrivelsen.

Slutteligt ses en iøjnefaldende langsommelighed af viljestyrede bevægelser og endog til tider fravær deraf. Førstnævnte benævnes bradykinesi, mens sidstnævnte kaldes akinesi. Tilsammen udgør de det tredje kardinalsymptom og sås i sygdomsbeskrivelsen ved patientens træge bevægelser samt indefrysning deraf. Dette symptom menes endvidere at være årsag til det udtryksløse ansigt (hypomimi), der ofte ses hos patienter med PS.

Senere i sygdomsforløbet ses tilstedeværelsen af balanceproblemer som et fjerde kardinalsymptom, mens en tidlig manifestation heraf er kontraindikativ for diagnosen (Tarsy, 2005).

Overordnet betragtet kræves tilstedeværelsen af to af de fire symptomer for PS diagnosen. Konstellationen af dominante symptomer afføder forskellige parkinsonstyper, hvorved man kan tale om en akinetisk-rigid type og en tremortype. Førstnævnte er således kendetegnet ved balanceproblemer, gangbesvær og tilstedeværelsen af flere ikke-motoriske symptomer, mens der ved sidstnævnte ses tidlig sygdomsbegyndelse, lette balanceproblemer og bradykinesi samt en øget sandsynlighed for familiær tremor eller PS (Starkstein & Merello, 2002). Foruden inddeling efter symptomkonstellation benyttes en gruppering efter alder ved sygdomsbegyndelse, hvor der skelnes mellem tidlig og sen sygdomsdebut. Førstnævnte dækker sygdomsudbrud før 40 år

alderen og inddeles endvidere i en ungdoms- og voksentype, mens sidstnævnte debuterer efter 40 års alderen og er den mest gængse (ibid.). De debuterende symptomer kan være markant anderledes ved den tidlige sygdomsbegyndelse, hvor særligt dystoni er fremtrædende (ibid.).

Ved benyttelsen af ovenfor beskrevne diagnostiske kriterier ses en underdiagnosticering på 24% samt en fejldiagnosticering, der er blevet anslået til at være 20% (Rajput, Rozdilsky & Rajput, 1991) eller 25% (Hughes, Daniel & Kilford et al., 1992; Starkstein & Merello, 2002). Underdiagnosticeringen skyldes som oftest, at tremor, balanceproblemer og motorisk træghed hyppigt optræder i forbindelse med fremskreden alder, hvorfor lægehjælp måske ikke opsøges, eller lægen anser symptomerne som ufarlige (Tarsy, 2005). Endvidere er underdiagnosticeringen mere almindelig i forhold til den akinetisk-rigide PS type, hvor sygdommen kan starte med mere atypiske symptomer. Fejldiagnosticering diskuteres i afsnit 3.1.1.

I et forsøg på at afhjælpe problemerne ved diagnostik er der foretaget to tiltag. For det første er de diagnostiske kriterier blevet udvidet, i UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria (UKPDSBB-CDC), der foruden kardinalsymptomerne indeholder en række symptomer indikative og kontraindikative for PS. Af indikative symptomer kan eksempelvis nævnes unilateral sygdomsbegyndelse, ukendt ætiologi og vedvarende asymmetri, hvor symptomerne forbliver mest alvorlige på den side, hvor sygdommen debuterede. Kontraindikativt ses bl.a. hovedtraume, anden neurologisk sygdom samt mere end et familiært tilfælde (Tarsy, 2005). Ved benyttelsen af UKPDSBB-CDC sås en retrospektiv diagnostisk præcision på 82%, mens en nyere undersøgelse nåede en præcision på 90% (Hughes, Ben-Shlomo, Daniel et al., 1992; Hughes, Daniel & Lees, 2001).

En anden måde at løse de diagnostiske problemer på er en gradvis inddeling af diagnosen til at indeholde "possible" PS, "probable" PS og "definite" PS. For diagnosen "possible" PS kræves en af følgende: hvile eller postural tremor, rigiditet eller bradykinesi. Ved "probable" PS kræves to af kardinalsymptomerne eller en asymmetrisk hviletremor, rigiditet eller hypokinesi (nedsat motorisk aktivitet). Ved "definite" PS kræves tre af de fire kardinalsymptomer eller to, hvis enten rigiditet, tremor eller bradykinesi debuterer unilateralt (Tarsy, 2005, p.572; Calne, Snow & Lee, 1992). Andre diagnostiske redskaber er blevet udviklet, men fælles for dem alle er manglende validering. Til trods herfor er sådanne diagnostiske redskaber brugt i litteraturen (se bl.a. Aarsland, Tandberg, Larsen et al., 1996), hvorfor man må have in mente, at PS diagnosticeret i henhold til UKPDSBB-CDC kan adskille sig fra "possible" PS og "probable" PS og måske endog "definite" PS.

Ovenstående giver et indtryk af, hvorledes to problemer gør sig gældende i den kliniske diagnosticering af PS. For det første ses en utilstrækkelig specificitet af de fire kardinalsymptomer, der deler karakteristika med bl.a. aldring, andre neurologiske sygdomme og reaktioner på forgiftningstilstande. Dette nødvendiggør et omfattende kendskab til patientens sygdomshistorie og indblik i atypiske debuterende symptomer, som det eksempelvis ses hos patienter med akinetisk-rigid PS eller ved tidlig sygdomsdebut. For det andet medfører anvendelsen af forskellige diagnostiske systemer en manglende konsistens i diagnosticeringen og svækker sammenligningsgrundlaget imellem disse. Det er således vigtigt at pointere, at diagnosen kun kan bekræftes ved autopsi (Braak, Tredici, Bratzke et al., 2002). I relation hertil er det dog vigtigt ikke at ophøje autopsi til sandhedsbærer, idet der ikke er tale om et 1:1 forhold mellem kliniske træk og neuropatologi. Således kan det samme patologiske mønster komme til udtryk i forskellige kliniske træk, på samme vis som sammenlignelige kliniske karakteristika kan skyldes forskelligartet neuropatologi. Derved må diagnosen findes i kombinationen af de kliniske karakteristika og autopsi. Diagnosticering ved autopsi er omdrejningspunkt for næste afsnit.

2.1.3. Diagnosticering ved autopsi

Dette afsnit har et dobbelt formål. På den ene side fungerer det som en kort introduktion til autopsi som diagnostisk redskab, og på den anden side fungerer det som en præsentation af det anatomiske fundament for PS.

Betydningen af en autopsi er, som just beskrevet, at den kliniske diagnose er associeret med en vis usikkerhed, idet ca. $\frac{1}{4}$ af alle patienter fejldiagnosticeres. Autopsien nedbringer diagnostisk usikkerhed ved at isolere særegne læsionsmønstre for denne eller hin diagnose. Det er dog vigtigt at pointere, at hjerner, der indgår i autopsi-undersøgelser, ofte har tilhørt mennesker med et usædvanligt sygdomsforløb (Braak et al., 2002). Derved kan diagnosticeringen ved autopsi ligeledes være ompundet af en vis usikkerhed.

Det mest iøjnefaldende aspekt ved autopsi og histopatologi er tilstedeværelsen af såkaldte "Lewy bodies" og celledød i substantia nigra pars compacta (SNpc). Disse Lewy bodies er protein-inklusioner bestående af proteiner, der har ophobet sig i nervecellens cytoplasma og modstår nedbrydning (Robinson & Rajput 2005). Lewy bodies findes ligeledes ved andre neurodegenerative sygdomme, hvor de dog varierer i lokalisation, udseende og sammensætningen af proteiner (Dawson, 2006). Således består Lewy bodies ved PS bl.a. af proteinet α -synuclein, der

af endnu ukendte årsager vandrer op i cytoplasmaen og bliver en bestanddel i Lewy bodies (ibid.). Det interessante ved PS, er, at der er tale om en selektiv sårbarhed (pathoklisis) ved visse neuroner for at blive inficeret med Lewy bodies (Tredici, Rüb, De Vos et al., 2002). Over tid dør sådanne inficerede neuroner, men endnu vides ikke, hvorfor eller endog hvorvidt Lewy bodies dræber neuronet eller beskytter det til at overleve længere (Poewe, 2006). Således har diagnosticeringen ved autopsi i mange år taget afsæt i tilstedeværelsen af markant celledød i SNpc. Dette område forestår produktionen af signalstoffet dopamin og har omfattende forbindelser til striatum, bestående af putamen, nukleus caudatus og nukleus accumbens. Dette nigrostriatale netværk har indflydelse på aktiviteten i basalganglierne (Kolb & Whishaw, 2003). Der er uenighed om, hvilke strukturer der inkluderes som del af basalganglierne, men her medregnes striatum, de indre og ydre segmenter af globus pallidus, substantia nigra (pars compacta og pars reticulata) samt den subthalamiske kerne (Wichmann & DeLong, 2003). Tidligere mentes basalganglierne udelukkende at have betydning for motorik, udførelse af overindlærte bevægelser samt sekvensering og temposætning af bevægelser til sammenhængende motorisk adfærd (Kolb og Whishaw, 2003). Siden hen er der kommet evidens for, at basalganglierne alene og som del af flere funktionelle netværk med bl.a. den præfrontale korteks har betydning for indlæring og kognition. Ved normal funktion af det nigrostriatale netværk hæmmes det ydre segment af globus pallidus og de subthalamiske kerner, hvilket har en excitatorisk effekt på det indre segment af globus pallidus, der siden hen hæmmer aktiviteten i thalamus, som har forbindelser til neokortex (ibid.). Denne kommunikation er af betydning for førnævnte funktioner. Følgerne af den nedsatte dopaminproduktion ved PS er således funktionelle forstyrrelser i basalgangliernes kredsløb, hvilket ses som en øget aktivitet af det indre segment af globus pallidus og den subthalamiske kerne samt en øget hæmning af thalamus (Wichmann & DeLong, 2003). Denne ændrede aktivitet menes at bidrage til fremkomsten og vedligeholdelsen af de kliniske symptomer. Endvidere påpeges, at det specifikke læsionsmønster i SNpc kan bidrage til forklaring af heterogeniteten i PS. Således afføder massivt celletab i den laterale del af det ventrale område af SNpc en akinetisk-rigid parkinsonisme, mens et større celletab i den mediale end den laterale del af det ventrale område medfører en tremor-dominant parkinsonisme (Robinson & Rajput, 2005; Jellinger, 2001).

Ovenstående er naturligvis forsimplet, men det snævre fokus på SNpc var i en årrække kendetegnende for forståelsen af PS (Wichmann & DeLong, 2003). I forlængelse heraf ses stadig et ensidigt fokus på SNpc, når hjerner, der skal indgå i kontrolgrupper i autopsiundersøgelser, bliver screenet for PS (Braak et al., 2002). I modsætning hertil påpeges, at der bør gives større opmærk-

somhed til de ekstranigrale læsioner, der bidrager til at gøre PS til en multisystemisk sygdom, og at et snævert fokus på SNpc sjældent muliggør opdagelsen af PS i dennes præmotoriske fase² (Robinson & Rajput, 2005).

Braak et al. (2002) og Braak, Tredici, Rüb et al. (2003) har i en række autopsiundersøgelser forsøgt at imødekomme behovet for viden om de ekstranigrale læsioner. Her har de histopatologisk formået at inddеле udviklingen af PS i seks faser fordelt efter spredningen af Lewy patologi. Sygdommen progredierer på en forudsigelig måde grundet pathoklisis fra nedre hjernestamme og op til basalganglierne og siden neokortex. Således ses i de to første faser en præmotorisk spredning af Lewy bodies i medulla oblongata, og ved tiltagende sværhedsgrad i slutningen af fase to ses Lewy bodies i bl.a. raphe kernerne og locus coeruleus. Disse præmotoriske anatomiske ændringer kan have betydning for reduktion af lugtesans, depression og REM-søvn forstyrrelser, der ofte optræder mange år før personen oplever kardinalsymptomerne på PS (Menza, Marin & Dobkin, 2006; Starkstein & Merello, 2002). I fase tre og fire ses Lewy body patologi i SNpc og siden hen i temporal mesokortex. På dette tidspunkt er der i reglen tale om en 50% degeneration af SNpc, og de motoriske symptomer debuterer. I de sidste to faser fortsætter spredningen til sensoriske og præmotoriske associationsområder i neokortex, og i den sidste fase ses i visse tilfælde en spredning til de primære sensoriske og motoriske områder (Braak et al., 2002; Braak et al., 2003).

Denne faseinddeling illustrerer, at der er tale om en forudsigelig særegen spredning af Lewy body patologi, der muliggør diagnosticering af præmotorisk PS og differentialdiagnostik af fremskreden PS. Det skal dog understreges, at der ved autopsiundersøgelser antages, at øget patologi og sågar præmotorisk patologi er ensbetydende med øget klinisk sværhedsgrad (ibid.). Dette kan forekomme svært foreneligt med, at en præmotorisk periode på tre til syv år passerer, før symptomerne debuterer til trods for udbredt patologi i bl.a. medulla oblongata. Tredici et al. (2002) fremsætter to mulige forklaringer derpå: enten bliver patologien i fase et og to først symptomatisk efter, at fase tre indtræffer, eller også opdages subtile kliniske symptomer i bl.a. mave-, tarmsystem og lugtesans ikke. Det førstnævnte postulat må siges at underminere de to første fasers kliniske relevans men ændrer ikke fasernes egenskab som diagnostisk redskab ved autopsi. Det andet postulat understøtter en forstærket forskningsmæssig tendens til at fokusere på

² Ofte benyttes begreber som præklinisk eller præsymptomatisk PS til betegnelsen af perioden før kardinalsymptomerne manifesteres. Eksistensen af søvnforstyrrelse, depression og hyposmi år forinden gør, at vi foretrækker betegnelsen "præmotorisk".

især lugtesans som markør for præmotorisk PS. Derved åbnes op for muligheden for på sigt at udvikle kliniske redskaber korresponderende til de to første faser (Menza et al., 2006; Furtado & Wszolek, 2005). Det kræves dog, at sådanne redskaber er meget sensitive over for selv lette ændringer i lugtesans, hvilket ikke er muligt på nuværende tidspunkt. Endvidere må det understreges, at hyposmi opstår såvel ved visse traumatiske hjerneskader som andre neurodegenerative sygdomme (ibid.).

Et nøgternt blik på ovenstående illustrerer den tiltagende udvikling, der finder sted i neuropatologisk og histopatologisk diagnose af PS. Bevidstheden om, at PS er en multisystemisk sygdom med talrige ekstranigralt læsioner, ses såvel i den neurologiske som i den neuropsykologiske undersøgelse. Til trods for fremskridt i relation til autopsiundersøgelser må det dog være i alles interesse at foretage den rette diagnose, mens patienten er i live. Som vi så tidligere, er det ikke i alle tilfælde muligt via den kliniske diagnose alene, hvorfor vi nu skal vende os mod billeddannelsesteknikkerne som diagnostiske redskaber.

2.1.4. Diagnostik via billeddannelse

Billeddannelsesteknikkerne benyttes oftest ikke isoleret som diagnostisk redskab men snarere til at be- eller afkræfte en klinisk diagnose i tvivlstilfælde. Dog ses en tendens til rutinemæssig skanning af individer i risikozonen for senere udvikling af PS (Winogrodzka, Booij & Wolters, 2005). Føromtalt beskrivelse af det anatomiske og biokemiske fundament for PS antyder, hvor fokus for skanningerne kan være. Således kan der fokuseres på biokemiske ændringer i særlig optagelse, lagring og transport af dopamin i hjernen eller på anatomiske og metaboliske ændringer (ibid.). I det efterfølgende fokuseres overvejende på skanninger efter biokemiske ændringer.

De to mest benyttede billeddannelsesteknikker til diagnosticering af PS er PET (positron emission tomography) og SPECT (single photon emission computed tomography). Her indsprøjtes særligt et radioaktivt stof, der binder til DAT (dopamintransporter), der udelukkende er at finde præsynaptisk i dopaminholdige neuroner i det nigrostriatale netværk, hvor DAT genoptager dopamin fra synapsespalten. Herved giver PET og SPECT mulighed for vurderingen af eventuelle reduktioner i genoptagelsen af DAT (Jennings, Marek & Seibyl, 2005). Således har man fundet en regionsspecifik asymmetrisk reduktion af dopamin, mere udtalt i putamen end nukleus caudatus, der med 95% specificitet kunne skelne personer med PS fra raske kontrolpersoner (Sawle, Playford, Burn et al., 1994). Specificiteten udgjorde 1.0 i en anden undersøgelse ved

sammenligning med den kliniske diagnosticering (Jennings, Seibyl, Oakes et al., 2004). Ved brug af glukoseoptagelse som mål for hjerneaktivitet ses endvidere ved personer med fremskreden PS en reduktion såvel parietalt, frontalt og temporalt ved sammenligning med raske kontrolpersoner (Colloby & O'Brien, 2004). Dette mønster genfindes ved brug af blodgennemstrømning som indikator for ændret aktivitet (ibid.). Endvidere fandt man ved fire af 25 slægtninge til en person med fremskreden PS en reduktion i striatal DAT og hyposmi. To af disse slægtninge udviklede senere PS (Berendse, Booij, Francot et al., 2001). En lignende undersøgelse skannede slægtninge med mild hyposmi og fandt nedsat dopaminaktivitet (Winogrodzka et al., 2005).

Ovenstående illustrerer, at skanninger kan være et solidt redskab til sontring mellem personer med PS og raske kontrolpersoner, og at eksistensen af præmotoriske symptomer kan være markør for at foretage en skanning, der tidligt i forløbet kan afsløre eksistensen af PS. På den anden side maner Winogrodzka et al. (2005) til besindighed, idet det er uvist helt præcis, hvad DAT niveauet er et udtryk for ved PS. Denne uvished skyldes, at DAT niveauet måske indgår i kompensatoriske strategier for dopamintab. Således er det muligt, at der sker en nedregulering af dopamin-genoptagelsen under den præmotoriske fase, hvorved dopaminniveauet sænkes via en nedjustering af DAT. Før sådanne biokemiske kompensationsprocesser er blevet belyst, er det svært med sikkerhed at udlede, hvad der ses på skanningen. På den anden side fremhæves, at skanninger bør indgå såvel før som efter, den kliniske diagnose stilles, idet denne procedure forbedrer den diagnostiske præcision og senere behandling (Jennings, Tabamo, Seibyl et al., 2006; Raha, Ebenezor, Williams et al., 2006). Endvidere fandt Jennings et al. (2006), at DAT skanninger kunne forudsige den endelige diagnose med 94% sensitivitet og 92% specificitet. Således kan billeddannelsesteknikkerne være retningsgivende for den kliniske diagnose.

2.2.1. Sygdomsprogression

Trods det at PS er den eneste neurodegenerative sygdom med symptomatisk behandling, er det endnu ikke lykkedes at bremse dens progression, der over tid manifesterer sig såvel kognitivt, motorisk, biokemisk og psykiatrisk som anatomisk. Som nævnt i tidligere afsnit gør forskelligartede konstellationer af symptomer i sygdomsforløbet endvidere, at heterogeniteten af PS bliver stadig mere tydelig. Dette afføder metodiske problemer i relation til, hvorledes skalaer til vurdering af sygdomssværhedsgrad skal udformes for at imødekomme de forskelligartede udtryk af PS. Endvidere er det en behandlings- og plejemæssig udfordring, idet ikke nogen enkelt

model kan være retningsgivende for alle patienter med PS. Det bør således understreges, at der er tale om store individuelle forskelle i progressionsmønstre.

I det efterfølgende ses indledningsvist, hvorledes de motoriske symptomer ændrer karakter fra de debuterende symptomer, der blev behandlet under den kliniske diagnose (afsnit 2.1.2.), til en mere omsiggribende symptomatologi. Herunder inddrages to skalaer, der bruges til vurdering af sygdomssværhedsgrad. Slutteligt diskuteres hvilken betydning det har, at der er tale om en progredierende sygdom for denne fremstillings fokus.

2.2.2. Progression af motoriske symptomer

Der findes ingen stringent sammenhæng mellem sværhedsgraden af symptomerne og længden af sygdomsforløb, idet der ses stor variation patienterne imellem (Starkstein & Merello, 2002). Dog ses en hurtigere forværring af de motoriske symptomer i det tidlige sygdomsforløb, der efterhånden når et plateau, hvorfra udviklingen bliver langsommere (Poewe, 2006). Overordnet set er der skærpelse af alle fire kardinalsymptomer. Således udvikles tremoren fra at være unilateral og isoleret til en legemsdel til at kunne involvere begge arme, kæbe, tunge og ben (Starkstein & Merello, 2002). Uanset graden af udvikling vil tremoren i den debuterende legemsdel dog i de fleste tilfælde fortsat være mest udtalt (ibid.). Tremor i kæbe og tunge kan endvidere få betydning for patientens evne til at synke og for talens kvalitet (ibid.). I relation hertil ses ofte, at talen bliver lavmælt, monoton, og stemmen mister prosodi, hvilket dog i højere grad tilskrives progression af bradykinesi og rigiditet af taleorganer end tremor (ibid.). Den tiltagende tremor får naturligvis betydning for patientens livskvalitet og evne til at varetage finmotoriske opgaver i dagligdagen (ibid.).

Balanceproblemerne tiltager ligeledes i sværhedsgrad, hvilket afføder øget faldtendens og med tiden behov for hjælpemidler. Kombinationen af øget rigiditet og bradykinesi bidrager til en yderligere forværring af gang, der får en særegen trippende karakter (Garraux & Hallet, 2005). Endvidere ses øget tendens til frysning af gang og dyskinesi (Starkstein & Merello, 2002). Bradykinesi og akinesi kommer desuden til udtryk i forværring af evnen til at lave ansigtsudtryk, hvor ansigtet i stedet har en ubevægelig karakter. Dette, kombineret med nedsat blinkfrekvens, gør at den sociale kontakt kan blive væsentligt forandret (Deuschl & Goddemeier, 1998).

Progressionen af såvel motoriske som ikke-motoriske symptomer udmunder ofte i plejehjems-anbringelse bl.a. grundet nedsat evne til at varetage personlig hygiejne og ADL (Activities of Daily Living). Institutionaliseringsforekomsten er aldersrelateret og er signifikant højere blandt patienter med PS end kontrolpersoner. Endvidere ses en 2-3 gange højere dødelighed blandt patienter med PS (D'Amelio, Ragonese, Morgante et al., 2006; Berger et al., 2000), hvor det dog er usikkert om der er en kønsforskel (Berger et al., 2000; D'Amelio et al., 2006). Studier peger dog på, at den forøgede dødelighed er afhængig af sygdomsvarighed og kun er moderat i fraværet af demens (de Lau, Schipper, Hofman et al., 2005). Forværringen af motoriske symptomer menes i høj grad at være relateret til forøget spredning af Lewy body patologi og celledød.

Ovenstående beretter om den nådesløse sygdomsprogression, der er en realitet for patienter med PS. Heterogeniteten heraf besværliggør udviklingen af skalaer, der adækvat kan vurdere sværhedsgraden af symptomerne. Sådanne skalaer er af betydning i neuropsykologiske udredninger for at anslå, hvorvidt sygdomssværhedsgrad har betydning for kognitivt funktionsniveau. Den mest brugte skala til vurdering af såvel objektive sygdomstegn som indflydelsen af sygdom på den daglige funktion er UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Denne skala indeholder 42 mål fordelt på motorik, ADL, medicinering og adfærd samt humør, der vurderes på skalaer fra 0-4, hvor medicinering dog vurderes i forhold til ja-nej spørgsmål (Fahn, Elton & Members of the UPDRS Development Committee, 1987). Skalaen kritiseres for at bero på subjektive svar, hvilket kan være problematisk, idet patienter med PS ofte ikke spontant fortæller om deres symptomer (Shulman, 2006). Endvidere er totalscorens anvendelighed udtømt af de mange elementer, skalaen indeholder. Til trods for sådanne begrænsninger anslås UPDRS at være brugt i 70% af alle undersøgelser i perioden 1994-1998 (Mitchell, Harper, Lau et al., 2000). I forskningsøjemed administreres skalaen ofte flere gange over en periode, hvorved der opnås et mål for sygdomsudvikling eller medicineringseffekt. Således har man fundet en progressionsrate for totalscoren på 8-10 point om året (Poewe, 2006). Anvendeligheden af sådanne resultater forringes dog af, at man som nævnt ikke kan udlede, hvilke problemområder totalscoren henviser til.

Et alternativ til UPDRS er "Höhn & Yahr staging scale" (H&Y), der udelukkende beror på de objektive sygdomstegn. Den første udgave forløber fra en score på 1-5, mens en nyere modificeret udgave (se tabel 1) indeholder graduerede scoringer (Höhn & Yahr, 1967; Lang & Fahn, 1989).

Hvert trin i H&Y repræsenterer en forringelse af funktionsniveau (Shannon, 2005). Trin 1 er kendetegnet ved, at såvel rigiditet, tremor som bradykinesi udelukkende er unilateralt manifesteret.

I gennemsnit befinder en given patient sig på trin 1 i cirka 3 år (varierer fra få måneder til flere år), før sygdommen progredierer yderligere. Ved trin 2 ses bilateral spredning og let hypomimi, gangbesvær og monoton tale. Ved trin 3 ses forværring af balance og øgede gangproblemer men bibeholdt arbejdssevne (Starkstein & Merello, 2002). Flertallet vil være placeret på dette trin efter 10 års sygdom (Poewe, 2006). Trin 4 indeholder markant forværring af alle kardinalsymptomer samt tiltagende problemer med dagligdags gøremål og varetagelse af personlig hygiejne. Personer med akinetisk-rigid PS placeres ofte højere på H&Y grundet den mere omfattende involvering af balance, hvilket er i overensstemmelse med, at denne type af PS er kendetegnet ved sværere sygdom (Starkstein & Merello, 2002).

Tabel 1: Modifieret Höehn & Yahr

Tabel 1 ^a . Modifieret H & Y	
Trin 0.0	Ingen tegn på PS
Trin 1.0	Lette unilaterale symptomer
Trin 1.5	Lette unilaterale symptomer og involvering af kropsholdning.
Trin 2.0	Lette bilaterale symptomer uden involvering af balance
Trin 2.5	Lette bilaterale symptomer med acceptabel præstation på pull test
Trin 3.0	Let til svær bilateral sygdom med nogen balanceproblemer men fysisk uafhængighed.
Trin 4.0	Svært handicap men kan stadig stå eller gå alene
Trin 5.0	Kørestolsbunden eller sengeliggende , medmindre der assisteres.

a= Frit oversat og gengivet fra Shannon, 2005, p. 669

Overordnet betragtet ses en tiltagende symptomforværring, der trods sin heterogenitet i højere grad lader sig vurdere i den objektive estimering af sygdomssværhedsgrad end i vurderinger af, hvorledes patienten oplever sin sygdom. Dog må komplikationer, som følge af fremskreden alder ikke glemmes. Således kan bl.a. uopdagede vaskulære sygdomme føre til en overestimering af den symptomatologi og sygdomssværhedsgrad, der tilskrives PS (Starkstein & Merello, 2002). Således er der foruden den første diagnose behov for kontinuerlig monitorering af sygdomsprogression under medinddragelse af differentialdiagnostiske overvejelser i forhold til bl.a. aldersrelaterede sygdomme og atypiske parkinsonismer.

De første afsnit har illustreret den omfattende heterogenitet, der eksisterer mellem patienter med PS. Dette har affødt en stigende udsondring og rangering af symptomer såvel i parkinsonstyper som i forskellige diagnostiske systemer. Spørgsmålet er naturligvis, hvilken konsekvens dette har for nærværende projekt om beskrivelsen af en kognitiv profil ved PS. Vi må nødvendigvis erkende, at der ikke kan blive tale om *en* kognitiv profil i en patientgruppe, der udviser forskellig sygdomssværhedsgrad. På den anden side er det dog muligt, som det ses i forhold til de motoriske symptomer, at beskrive tendenser på tværs af patienter og afsøge sammenhænge mellem sygdomssværhedsgrad og kognition. Sådanne tendenser for patienter, der befinder sig forskellige steder i deres sygdomsforløb, muliggør udviklingen af en spredningsprofil, der kan belyse, hvorvidt der er tale om forværring af kognitive symptomer i trit med sygdomsudvikling eller manifestation af nye vanskeligheder, efterhånden som sygdommen progredierer.

2.3.1. Prævalens og incidens

Nedenstående har til formål at give indblik i prævalensen og incidensen af PS samt de problemstillinger, der er forbundet med sådanne estimater.

PS forekommer hyppigt, og belysning af sygdommens prævalens og incidens er af stor betydning for forståelsen af potentielle risikofaktorer, beskyttende faktorer samt primære sygdomsårsager. Epidemiologiske undersøgelser kan endvidere belyse sygdommens naturlige udvikling (Campenhausen, Bornschein, Wick et al., 2005). PS er en kompleks aldersrelateret sygdom, hvilket eksemplificeres ved en prævalensrate på ½-1% blandt 65-75-årige, der stiger til mere end 3% blandt 85-årige og ældre (tal fra DANMODIS³, 2006; Aarsland & Ehrt, 2003) og en stigning i incidensraten fra 4.1 per 100.000 indbyggere mellem 30-54 år til 209 per 100.000 indbyggere mellem 75-84 år (Rajput, Offord, Beard et al., 1984). Dette kan betyde, at alder i sig selv forbliver den primære risiko for PS, og at alle andre faktorer spiller en mindre rolle (Rocca, 2005; McPherson & Cummings, 1996). Befolkningsmæssigt er PS en heterogen sygdom, eftersom forskellige befolkningsgrupper har varierende kombinationer af genetiske og miljømæssige risiko- og beskyttelsesfaktorer (ibid.). Ud fra et sådant perspektiv kan det derfor være vanskeligt at sammenligne estimater af prævalens og incidens fra forskellige lande og udlede forklaringsmodeller fra sådanne. Den følgende undersøgelse illustrerer nogle af de problemstillinger, der er forbundet med sammenligning mellem undersøgelser.

³ Danish movement disorder society. Nedhentet d. 14. april 2006 fra <http://www.danmodis.dk/parkinso.htm>

Campenhausen et al. (2005) søgte at give et overblik over prævalens og incidens af PS ved at evaluere en række epidemiologiske forskningsresultater fra forskellige europæiske lande. De identificerede 39 undersøgelser, der alle mødte deres inklusionskriterier. Disse undersøgelser gav et groft prævalensestimater, der rangerede fra 65.6-12.500 per 100.000 indbyggere og en incidensrate, der rangerede fra 5-346 per 100.000 indbygger per år. Den store variation afspejler ud over de førnævnte individuelle og populationsmæssige faktorer store metodologiske forskelle i relation til bl.a. undersøgelsesdesign og diagnostiske kriterier. Som eksempel er estimerne afhængige af, hvorvidt der i den enkelte prævalens- og incidensundersøgelse anvendes en klinisk eller neuropatologisk diagnostisk metode. Idet disse metoder som nævnt tidligere ofte anvendes isoleret, kan det føre til såvel over- som undervurdering af sygdomsforekomsten. Endvidere er problemer ved estimering af sygdomshyppigheden nøje forbundet med differentialdiagnostik, hvilket behandles i afsnit 3.1.1. Eksempelvis fandt de Rijk, Rocca & Anderson et al. (1997), at forandringer i diagnostiske kriterier kan medføre en reduktion på op til 36% af identificerede tilfælde. Evnen til at adskille PS fra andre parkinsonistiske syndromer afhænger således i vid udstrækning af enighed om de diagnostiske kriterier og viden om de enkelte syndromers symptomatologi. Forskelle i diagnostiske kriterier kan resultere i forvrængning af forekomsten, og det er derfor vigtigt, at der anvendes anerkendte kriterier (ibid.). Dette illustreres bl.a. i Campenhausen et al.'s (2005) undersøgelse, hvor der kunne observeres en betydelig reduktion i prævalens- og incidensvariation, når skrappe eksklusionskriterier blev benyttet. Disse undersøgelser angav en prævalens for PS i Europa på ca. 108-257 per 100.000 indbyggere (i forhold til 65.6-12.500 – se ovenfor) og en incidensrate på 11-19 per 100.000 indbyggere per år (i forhold til 5-346 – se ovenfor). Campenhausen et al. (2005) fandt endvidere, at indbefattede analysen alene ældre aldersgrupper (>60 år), forøgedes prævalensen fra 1280-1500 per 100.000 og incidensraten steg til 346 per 100.000 indbyggere per år. Dette indikerer, at aldersspredningen har en stor betydning for prævalens- og incidensestimater og ligeledes, at alder er af signifikant betydning for udviklingen af PS, som antydte tidligere.

Undersøgelsen af Campenhausen et al. (2005) fremhæver problemstillinger, forbundet med prævalens- og incidensestimering af PS. og belyser endvidere den manglende forskning i flere europæiske lande heriblandt Danmark. Ifølge tal fra DANMODIS (Danish Movement Disorder Society) anslås det dog, at der lever omkring 5-6.000 personer i Danmark med PS (DANMODIS, 2006).

De ovenfor diskuterede faktorer kan enkeltvis og i sammenspil gøre det vanskeligt at få et sandt billede af forekomsten af PS, og de er derfor vigtige at have i mente ved gennemgangen af de ætiologiske sygdomsfaktorer.

2.4.1. Ætiologi

I det følgende afsnit vender vi os mod det ætiologiske grundlag for PS, som til trods for omfattende forskningsaktivitet i høj grad forbliver ukendt og farvet af stor uenighed om, hvorvidt sygdommen skyldes arvelige eller miljømæssige faktorer (Ridenour & Dean, 1999; Tanner, 2003). Disse udelukker dog ikke nødvendigvis hinanden, idet genetisk sårbarhed kan medføre selektiv sårbarhed over for specifikke miljømæssige faktorer (Kumar, Huang & Calne, 2005; Checkoway, 2006). For overblikkets skyld behandles de genetiske, de miljømæssige faktorer samt risiko- og beskyttelsesfaktorer separat, men da denne opdeling er kunstig, afrundes afsnittet med en diskussion af, hvordan disse i kombination kan bestemme sårbarheden for PS.

2.4.2. Genetiske årsagssammenhænge

Det er blevet påvist, at tilstedeværelsen af PS i den umiddelbare familie er den primære uafhængige risikofaktor for sygdomsudvikling (Starkstein & Merello, 2002). Dette ses også af, at omkring 15% af alle patienter har en pårørende med PS (Gorell, Peterson, Rybicki et al., 2003; Tanner, 2006), men hvorvidt dette skyldes genetiske eller miljømæssige faktorer er uklart. I udforskningen af det genetiske grundlag er det nærliggende at undersøge forekomsten af sygdommen blandt tvillinger, idet tvillingestudier belyser det relative bidrag fra genetiske og ikke-genetiske faktorer i en sygdoms ætiologi. I begyndelsen af 1990'erne havde endnu ingen undersøgelse overbevisende demonstreret større forekomst (konkordans) af sygdommen hos enæggede end tveæggede tvillinger. En større undersøgelse af forekomsten af PS blandt 193 tvillingepar viste ingen forskel i konkordansraten, hvilket er i overensstemmelse med megen forskning (Tanner, Ottman, Goldman et al., 1999). Den manglende overensstemmelse blandt enæggede tvillinger med PS er et af de stærkeste argumenter imod en genetisk årsag (Przedborski & Vila, 2001). Undersøgelsen er dog interessant, idet man fandt en større konkordans blandt enæggede tvillinger med tidlig sygdomsbegyndelse (Tanner et al., 1999). Et nyere opfølgningsstudie af dopaminniveauet blandt 35 enæggede og tveæggede tvillingepar fandt en højere forekomst af nedsat dopaminoptagelse i putamen, som antages at være en markør eller

sårbarhedsfaktor for senere udvikling af PS (Picinni & Brooks, 1999). På trods af begrænsninger i undersøgelsen blev det konkluderet, at der var evidens for en genetisk årsagsforklaring til PS. Andre undersøgelser har dog ikke kunnet replikere dette fund (Vierregge, Hagenah, Herberlein et al., 1999). Diskrepansen illustrerer, hvor vanskeligt det er at afgøre årsagen til PS.

Som det ovenstående viser, er en udelukkende genetisk årsagsforklaring ved PS sjælden, men det genetiske bidrag spiller sandsynligvis en rolle blandt patienter med en sygdomsbegyndelse før 50 år (Bondi & Tröster, 1997; Tanner et al., 1999; Tanner, 2006). Genetikforskning kan være med til at skabe en bedre forståelse af grundlaget for PS og har ført til identifikation af mutationer i en række gener, som er blevet associeret med familiær parkinsonisme (Dawson, 2006). Man skal dog have for øje, at familier, hvor sådanne genetiske mutationer opstår, deler det samme miljø (Tanner, 2003). Det genetiske mønster ved PS ikke særlig homogent. Genmutationer kan eksempelvis forårsage atypiske kliniske symptomer i nogle tilfælde, mens andre med samme genetiske mutation udvikler klassiske PS symptomer. Tilstedeværelsen af denne heterogenitet vidner om involvering af andre medierende genetiske og miljømæssige faktorer (ibid.). Endelig skal det holdes in mente, at genmutationer kun forklarer en meget lille andel af alle tilfælde (Tanner, 2003), og det er derfor sandsynligt, at miljøet spiller en større rolle i det ætiologiske grundlag for PS (Ridenour & Dean 1999).

2.4.3. Miljømæssige årsagssammenhænge

En række miljømæssige faktorer er blevet relateret til PS, men endnu er ingen blevet identificeret som den enkeltstående årsag. Fokus på og udforskning af miljømæssige faktorer blev i høj grad igangsat ved opdagelsen af effekterne af stoffet MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine), som medfører parkinsonlignende symptomer ved at beskadige neuroner i substantia nigra (Bondi & Tröster, 1997). Dette er muligvis det mest citerede eksempel på miljøets rolle. I nærværende eksemplificeres miljøets indflydelse på udviklingen af parkinsonistiske symptomer med et mindre kendt eksempel fra Guam, hvor man observerede et parkinson-lignende syndrom med efterfølgende demensudvikling. Det blev bl.a. fremsat, at syndromet var en konsekvens af giftstoffer i cycadfrø, som er en væsentlig del af befolkningens kostindtag. I 1980'erne fandt man, at store mængder af disse frø kunne medføre et akut neurologisk syndrom i dyr, der lignede det, man havde observeret i Guambefolkningen. Det blev dog estimeret, at der skulle indtages omkring 1000kg ubehandlede cycadfrø over en meget kort periode, for at den

samme effekt kunne opnås ved mennesker. Det er senere blevet fremsat, at Guambefolkningen kan have konsumeret de store mængder via indtagelse af flagermus, der anses som en delikatesse. Disse flagermus lever hovedsagligt af cycadfrø, og analyser viser, at de har store biokemiske koncentrationer af giftstoffer fra disse i kroppen. Siden denne flagermusrace uddøde i 1960'erne, har der ikke været observeret flere tilfælde af det parkinsonlignende syndrom i Guambefolkningen (Sacks, 2006).

Det netop beskrevne eksempel på miljøets påvirkning omhandler ikke PS, men parkinsonistiske symptomer. På trods af dette henleder eksemplet opmærksomhed på, at der kan være skadelige stoffer i vores omgivelser, som selv i små mængder kan ophobe sig og ultimativt nå en tærskel, som forårsager, at stofferne udøver skadelige virkninger i det dopaminerge system (Bondi & Tröster, 1997). Til at understøtte denne hypotese tjener de ovenfor nævnte eksempler samt forskning, der viser, at risikoen for at udvikle PS er forøget blandt landbefolkningen i industrialiserede lande. Således er eksposition for sprøjtemidler og insektgifte blevet forbundet med en forhøjet risiko for PS, idet de menes at forårsage selektiv degeneration af dopamin (Przedborski & Vila, 2001; Kumar et al., 2005; Ritz, 2006). Eksempelvis ses der en 2-6 gange forhøjet risiko for PS blandt individer, der er udsat for sprøjtemidler (Ritz, 2006). Det er interessant at bemærke, at MPTP's aktive metabolit er brugt i vid udstrækning som et sprøjtemiddel i mange lande (Przedborski & Vila, 2001). Der er endvidere blevet fundet en forbindelse mellem PS og eksposition for plastik og en række metaller. Bl.a. er der evidens for, at arbejdsrelateret eksposition for bly og kobber i mere end 20 år samt eksposition for insektgifte er signifikant forbundet med PS (Gorell et al., 2003).

2.4.4. Risiko- og beskyttelsesfaktorer

De oven for nævnte faktorer peger på en betydelig miljømæssig påvirkning ved PS. Af demografiske risikofaktorer er stigende alder den eneste definitive risikofaktor for PS (Tröster, Fields & Koller, 2000). Som vi så tidligere, er der en positiv korrelation mellem stigende alder og forekomsten af sygdomsramte (Campenhausen et al., 2005). Forskningen viser typisk en forøget forekomst af PS blandt mænd (Tanner, 2006), men der er uoverensstemmelse mellem de enkelte undersøgelser (Campenhausen et al., 2005). Det kan diskuteres, at denne kønsforskel skyldes forskelle i arbejdsrelateret eksposition for giftstoffer. Dog stiger den aldersrelaterede incidensrate i samme grad for begge køn (Bower, Maraganore, McDonnell et al., 2000). Endvidere ses der en

større forekomst af PS blandt hvide end blandt sorte, men hvorvidt der eksisterer en reel raceforskel forbliver et kontroversielt spørgsmål. Det kan diskuteres, hvorvidt denne forskel ikke snarere skyldes industrialisering og derved en større udsathed for toksiner (Tröster et al., 2000).

Forskningen på området har anskueliggjort en række faktorer, som har en potentiel beskyttende effekt over for udviklingen af PS. Rygning og koffeinholdige drikkevarer er blevet forbundet med lavere risiko for PS, og en række neurale mekanismer er blevet fremsat i forsøget på at redegøre for forbindelsen. Bl.a. menes den hyppige forekomst af ikke-rygere og det lave koffeinindtag blandt patienter med PS at skyldes beskadigelse af det mesolimbiske dopaminerge system. Både cigaretter og koffein har en belønnende effekt, som er medieret af dopamin i det mesolimbiske system, og idet dette system er beskadiget ved PS, er effekten af disse stoffer mindre belønnende (Starkstein & Merello, 2002; Fujii, Harada, Ohkoshi et al., 2000). Dog er forbindelsen mellem en reduceret forekomst af rygere og et lavere koffeinindtag og PS også blevet forklaret ved metodologiske fejltyper og afvigelser i de epidemiologiske undersøgelser. En nyere meta-analyse viste, at risikoen for PS er 60% lavere blandt rygere end blandt personer, der aldrig har røget. Endvidere viste undersøgelsen, at risikoen for PS var 30% lavere blandt kaffedrikkere end blandt personer, der ikke drikker kaffe (Miguel, Hernán, Takkouche et al., 2002). Det er dog kontroversielt, hvorvidt disse faktorer har en reel beskyttende effekt, eller om fremhævelsen af dem snarere skyldes undersøgelsesbias.. At rygning har en sand beskyttende effekt over for PS understøttes dog af det faktum, at udsættes rotter for cigaretrøg, nedsættes koncentrationerne af de neurotoksiner, der menes at være involveret i årsagen til PS (Soto-Otero, Méndez, Ivarez et al., 2001). Det vurderes, at det er nikotin, der har en beskyttende effekt, og ud fra dette rationale har en ny undersøgelse fundet, at kronisk nikotinbehandling i et år signifikant reducerede striatal beskadigelse blandt MPTP-behandlede primater (Quik, 2006). Det er således plausibelt at konkludere, at rygning har en neurobeskyttende virkning over for PS. Dette gør sig også gældende for koffeinholdige mad- og drikkevarer (Miguel et al., 2002.).

Den lavere forekomst af rygere blandt patienter med PS kan endvidere være forbundet med personlighedsforskelle, hvor patienter med PS både præmorbidity og efter sygdomsdebut forekommer mere forsigtige, uflexible, punktlige, autoritetstro og introverte af natur end kontrolpersoner. Endvidere er personer med PS også mindre nyhedssøgende (Stocchi & Brusa, 2000; Starkstein & Merello, 2002; Menza, 2006). Tvillingestudier har vist, at disse træk er til stede allerede i barndomsårene hos den sygdomsramte tvilling (Ward, Duvoisin, Ince et al., 1984). Der er klare begrænsninger ved disse undersøgelser, idet de bygger på selvrapportering, retrospektive

data og svært målelige personlighedsbegreber (Menza, 2006). På trods af disse begrænsninger er det sigende, at en stor del af undersøgelserne er overensstemmende.

Som nævnt tidligere er PS forbundet med et reduceret dopaminniveau, der er til stede før de kliniske symptomer (Bernheimer, Birkmayer, Hornykiewicz et al., 1973). Visse adfærdsmønstre menes at være forbundet med det dopaminerge system og kommer til udtryk ved tab på op til 75% af de dopaminerge neuroner i limbiske og frontale områder (Agid, Cervera, Hirsch et al., 1989). Således kan det forventes, at der blandt nogle patienter med PS forekommer adfærdsforandringer før sygdommens kliniske manifestationer (Menza, 2006). Bl.a. menes det mesolimbiske dopaminerge system at være forbundet med nydelse og belønning (Kolb & Whishaw, 2003). At patienter med PS udviser mindre nyhedssøgende adfærd er specielt interessant, idet dette karaktertræk menes at være medieret af det dopaminerge system (Bardo, Donohew & Harrington, 1996; Menza, 2006). Eksempelvis fandt Menza et al. (1995) en forbindelse mellem nyhedssøgende adfærd og optagelse af dopamin i den venstre caudatus, hvilket peger på, at nedsat nyhedssøgende adfærd muligvis er relateret til dopaminerg ubalance i denne hjernestruktur. I forlængelse heraf teoretiseres, at patienter med PS har en svækket reaktion over for nye stimuli, hvilket medfører mindre nyhedssøgende adfærd (Stocci & Brusa, 2000; Menza, 2006). Ud fra teorien om, at den præmorbid personlighedsprofil ved PS er sekundær til de neuropatologiske forandringer ved PS, forudsættes det, at disse karaktertræk forværres i samme hastighed som sygdommen. Dette er ikke tilfældet, idet flere undersøgelser har demonstreret, at patienter med PS rent faktisk udviser det modsatte mønster ved forværring af sygdommen (Starkstein & Merello, 2002). Som vi ser senere forekommer depression også hyppigt blandt patienter med PS, og det er muligt, at tilstedeværelsen deraf kan indvirke på nyhedssøgende adfærd (ibid.; Fujii et al., 2000). På trods af disse forbehold over for en ”dopaminafhængig” personlighedsprofil ved PS kan andre fællestræk forklares ud fra denne teori. Som vi så, er der en reduceret forekomst af rygere og et lavere indtag af koffein blandt patienter med PS. Nyhedssøgende adfærd er forbundet med indtagelse af sådanne substanser (ibid.; Menza, 2006), og der ses god evidens for forholdet mellem nyhedssøgende adfærd og beskadigelse af det mesolimbiske dopaminerge system, ligesom også forbindelsen mellem dette system og indtagelsen af forskellige belønnende substanser er velunderstøttet. At den underliggende dopaminerge beskadigelse resulterer i både et lavere indtagelsesniveau af rusmidler og bestemte adfærdstræk, forbliver dog en kontroversiel antagelse (ibid.).

Slutteligt må det nævnes, at flere undersøgelser ikke har kunnet påvise en generel personlighedsprofil for patienter med PS. Eksempelvis fandt Glosser, Clark & Freundlich et al. (1995), at patienter med PS personlighedsmæssigt ikke adskilte sig fra andre patientgrupper præmorbidt. Efter sygdomsbegyndelsen kunne der observeres sammenlignelige personlighedsprofiler blandt patienter med PS og AS (Alzheimers sygdom) sammenlignet med gigtpatienter (ibid.). En undersøgelse antyder, at patienter med neurologiske lidelser sandsynligvis udviser de samme adfærdsforandringer (Starkstein & Merello, 2002).

Hvorvidt specifikke personlighedstræk eller bestemte adfærdsmønstre er forbundet med PS, både præmorbidt og efter sygdomsdebut, forbliver et kontroversielt emne. Som det ovenstående dog viser, understreger en stor del af litteraturen, at der eksisterer en sådan forbindelse, som med stor sandsynlighed er medieret af eller skyldes dopaminerg beskadigelse.

2.4.5. Ætiologisk sammenfatning

Det er efterhånden anerkendt, at årsagen til PS ikke kan tillægges en enkelt faktor, og at den præcise årsagsforklaring forbliver uklar (Fahn, 2006). Vi så, at genetik spiller en vigtig rolle, sandsynligvis ikke som en unik ætiologisk faktor, men snarere som en genetisk sårbarhed over for sygdommen (Bondi & Tröster, 1997). De miljømæssige faktorer kan heller ikke alene forklare det ætiologiske grundlag for PS. Snarere er det en kombination, der udgør en potentiel risiko. En række faktorer er med til at øge eller mindske denne sårbarhed. Endelig er der blevet observeret en række indikative personlighedstræk, som menes at være typiske for personer med PS. Den ætiologiske kompleksitet peger på en interaktion mellem genetiske og miljømæssige faktorer, der er bestemmende for risikoen for at udvikle PS, hvor risiko- og beskyttelsesfaktorer har en medierende eller modificerende effekt (Przedborski & Vila, 2001; Gorell et al., 2003; Tanner, 2006; Checkoway, 2006). Samspillet mellem genetik og miljø er dog sjældent blevet undersøgt, idet den iboende kompleksitet i det ætiologiske grundlag for PS er en stor udfordring (Checkoway, 2006).

2.5.1. Behandling

I det følgende afsnit opridses de forskellige behandlingsformer ved PS. Pga. det tillagte fokus, er dette ikke udtømmende, men skal blot give en oversigt over de mest anvendte behandlingsformer.

Behandling af PS er hovedsageligt rettet mod at hæmme sygdomsudvikling, bevare tilbageværende neuroner samt 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). L-dopa bremser ikke sygdomsprogressionen, men er forbundet med nedsat handikap, forlænget arbejdsdygtighed og fysisk uafhængighed samt en reduktion i dødeligheden (Olanow, 2004). Medicinen har størst effekt på bradykinesi og rigiditet og i mindre grad tremor. Der ses typisk ingen virkning over for balanceproblemer og autonome dysfunktioner (Tröster et al., 2000). L-dopa kan effektivt modvirke de motoriske symptomer i en periode. Efter 5-7 års behandling opstår der hos over halvdelen af patienterne en gradvis reduktion i varigheden af effekten af den enkelte dosis, og derudover ses en række bivirkninger, der for mange patienter har en negativ indflydelse på livskvaliteten (Werdelin & Dupont, 2004). Bivirkningerne inkluderer bl.a. langvarige motoriske komplikationer såsom ”on-off”, ”wearing off” samt dyskinesier og forekommer blandt 80% af behandlede patienter efter en 5-årig periode (Olanow, 2004). For illustrationens skyld gives her et eksempel på en patients oplevelse af ”on-off” fænomenet:

*“As Dr. Jekyll, when his medication is working, he describes himself as confident, opinionated, and driven to fight the ravages of his disease. As Mr. Hyde, without medication, it is as if he is ”trapped in a washing machine on the spin cycle,” or, alternatively, “locked in a fridge, trapped in my own body.”*⁴

”On-off” fænomenet kendetegnes ved svingninger mellem ”on” perioder, hvor L-dopa har en god antiparkinsonistisk effekt, og ”off” perioder, hvor effekten aftager op til indtagelsen af den næste dosis, og patienter oplever en forværring af de parkinsonistiske symptomer. Da det behandles mere grundigt i et senere afsnit 3.3.1., skal blot nævnes, at motoriske komplikationer i forbindelse med L-dopa behandling kan have indflydelse på det kognitive funktionsniveau. Motoriske komplikationer i forbindelse med L-dopa behandling menes at skyldes, at den forøgede dopaminomsætning fører til store svingninger i det synaptiske dopaminniveau. Det antages derfor, at vedligeholdelse af et konstant plasmaniveau af L-dopa kan nedsætte risikoen for at udvikle motoriske komplikationer (Olanow, 2004). Der er dog indikationer for, at L-dopa har en skadelig effekt på dopaminerge celler. Denne antagelse er baseret på forekomsten af de motoriske

⁴ Fra *Living with Parkinson's: A Jekyll and Hyde Existence*. World Parkinson Congress, 2006.

komplikationer, iltning under metabolismen af L-dopa samt L-dopas evne til at beskadige fremdyrkede dopaminneuroner (ibid.). Dette understøttes dog ikke af litteraturen, idet L-dopa, i forhold til placebo, er forbundet med langsommere sygdomsprogression, hvilket peger på en beskyttende effekt (ibid.). På den anden side ses der en større reduktion i nigrostriatal funktion hos L-dopabehandlede patienter, hvilket peger på en potentiel skadelig effekt. L-dopa kan endvidere forårsage psykiatriske komplikationer såsom søvnforstyrrelser, hallucinationer, vrangforestillinger og angst (McPherson & Cummings, 1996; Wolters, 2001). Dette behandles i afsnit 3.4.1. Generelt antages L-dopa ikke at påvirke patienters kognitive funktionsniveau, men dette forbliver kontroversielt (Bondi & Tröster, 1997).

I kraft af ovenfor beskrevne begrænsninger anvendes i stigende grad dopaminagonister, som menes at have en længere halveringstid end L-dopa og derfor resulterer i en mere konstant stimulation af dopaminreceptorer. Derved reduceres risikoen for at udvikle motoriske svingninger og dyskinesier. Flere undersøgelser viser en lavere forekomst af motoriske komplikationer ved behandling med dopaminagonister, men viser dog også, at de motoriske symptomer behandles mere effektivt, samt at livskvaliteten er højere ved L-dopa behandling (Kumar et al., 2005). Dette medfører et dilemma i afgørelsen af, hvilken type behandling der skal indstilles til.

Endelig er der en fornyet interesse i kirurgisk behandling af PS, som bl.a. skyldes større viden om basalgangliernes fysiologi samt de signifikante kliniske virkninger, som kirurgisk indgreb potentielt kan have (ibid.). Kirurgisk intervention benyttes ofte, når patienter ikke længere drager fordel af L-dopa behandlingen eller udvikler svære bivirkninger i forbindelse hermed. Deep brain stimulation (DBS) er en kirurgisk metode, hvor der implanteres en elektrode i hjernen i det område, der ønskes stimuleret. Området eller strukturen bliver identificeret ved hjælp af bl.a. billeddannelsesteknikker (Olanow, 2004). Derefter implanteres en permanent elektrode, som bliver forbundet med en stimulator, der indopereres under huden over brystvæggen (ibid.). Den subthalamiske kerne er ofte målet for en sådan stimulation ved PS (ibid.). Fordelene ved DBS er, at hjernelæsionen er minimal, og at indgrebet er reversibelt og kan udføres bilateralt. Ud over effektiv behandling af de motoriske symptomer er DBS forbundet med forbedringer af livskvalitet og humør (Tröster et al., 2000). Begrænsningerne ved DBS inkluderer bl.a. tekniske vanskeligheder, høje omkostninger og potentielle kirurgiske komplikationer. Endvidere er det vanskeligt at bestemme, ud fra hvilke retningslinjer patienter udvælges, og hvornår det er mest optimalt at foretage operationen.

På trods af den effektive symptombehandling, der ses i forbindelse med L-dopa og andre medicinske behandlinger, forekommer der, som det ovenstående viser, en række komplikationer og problemstillinger, som begrænser deres anvendelse. Det er vigtigt at have for øje, at på trods af disse er behandlingen af PS nået langt på relativt kort tid. Selvom behandlingen hovedsageligt er rettet mod symptomlindring er det ikke umuligt, at behandlingen i den nære fremtid vil være rettet mod at forebygge og bremse sygdommens fremadskridende karakter. Dette understøttes af den hastigt voksende viden om dens patogenetiske grundlag.

2.6.1. Delkonklusion

Kapitlet var en generel indføring i PS og de problemstillinger, der er indeholdt i dette område. Som det blev fremhævet, er PS en heterogen sygdom, og der er således en lang række problemer forbundet med diagnostik. Forståelsen af det patologiske grundlag for sygdommen har været med til at fremme ikke blot den ætiologiske forståelse, men også det behandlingsmæssige grundlag. På trods af mange potentielle faktorer er det ætiologiske grundlag for PS dog stadig forholdsvis uklart, men der er en generel enighed om, at årsagen til PS er multifaktoriel af natur. På trods af den enorme mængde af viden om sygdommens patologi, epidemiologi, ætiologi og behandling, er disse områder hver især forbundet med en række problemer og begrænsninger, som må have sig i mente, når man beskæftiger sig med patienter med PS. Ovenstående har ydermere tydeliggjort, at der ud over de motoriske kardinalsymptomer eksisterer en række ikke-motoriske vanskeligheder i forbindelse med PS. Det efterfølgende kapitel har til formål at behandle de faktorer, der kan påvirke det kognitive funktionsniveau hos patienter med PS, for derved at tydeliggøre de mange faldgruber, man i den neuropsykologiske udredning skal have sig for øje.

3. Ekskurs om faktorer med indflydelse på det kognitive funktionsniveau

I det forudgående kapitel beskæftigede vi os hovedsageligt med at sikre det fælles udgangspunkt i forståelsen af bl.a. diagnostik, ætiologi og behandling af PS. Med etableringen af denne fælles tronhimmel kan vi nu vende os mod de elementer, der kan influere og skævvride resultatet af en kognitiv udredning. Her behandles overvejelser om fejldiagnosticering, medicinering, og psykiatrisk sygdom, faktorer der alle potentielt kan påvirke kognitive funktioner. Sådanne overvejelser er af stor betydning for at sikre, at det, der undersøges i udredningen, er det tilsigtede.

Indledningsvist beskæftiger vi os med fejldiagnosticering som en potentiel kilde til over- og underestimering af de kognitive vanskeligheder, der tilskrives PS, hvor der særligt fokuseres på demens med Lewy bodies (DLB). Efterfølgende skitseres betydningen af sen sygdomsdebut for kognitivt funktionsniveau. Dernæst diskuteres betydningen af medicinering for kognition. Slutteligt præsenteres overvejelser om psykiatriske lidelser med særlig opmærksomhed på psykose og depression.

3.1.1. Fejldiagnosticering

At anse fejldiagnosticering for en specifik fejkilde i relation til empiriske undersøgelser af PS er reel, idet, som vi så tidligere, der er tale om en fejldiagnosticeringsrate på hen ved 25% (Hughes et al., 1992b). Man bør således overveje, hvilke patientgrupper der oftest fejlagtigt diagnosticeres med PS, og hvilke kognitive vanskeligheder, om nogen, disse patienter har. Desværre er det sjældent muligt at gardere sig mod fejldiagnosticeringer, og man må slå sig til tåls med en generel opmærksomhed på problemet samt årvågenhed over for patienter, der klinisk og kognitivt væsentligt adskiller sig fra de øvrige.

Der findes en række sygdomme, der i grundtræk ligner PS. Her ses bl.a. de såkaldte ”atypiske parkinsonismer”, der foruden kardinalsymptomerne for PS har kliniske manifestationer, der ikke er typiske for PS (Starkstein & Merello, 2002). Her findes bl.a. PSP (Progressiv supranucleær parese), den neurodegenerative sygdom, der oftest forveksles med PS (ibid.). Foruden kardinalsymptomerne for PS er PSP endvidere kendetegnet ved en udtalt vertikal blikparese ved sygdomsdebut (Hung & Lang, 2005). Kognitivt ses styringsproblemer og nedsat evne til abstraktion (Facca & Koller, 2003). En anden gruppe henhørende under atypisk parkinsonismer er MSA (multi system atrofi), en fælles betegnelse for tre neurodegenerative sygdomme. Foruden

parkinsonisme ses bl.a. udtalte autonome dysfunktioner (Starkstein & Merello, 2002). Kognitivt er flertallet upåfaldende. Af differentialdiagnostisk værdi ses manglende respons på L-dopa blandt MSA patienter (Facca & Koller, 2003).

Ovenfor skitserede sygdomme er differentialdiagnostiske udfordringer og kan influere på den kognitive udredning i den udstrækning, at patienter er fejldiagnosticerede med PS. Dog ses en større klinisk opmærksomhed på bl.a. forstyrrelser af øjenbevægelser, blodtryksændringer og medicineringsreaktioner, hvorfor fejldiagnosticering i forhold til MSA og PSP på specialiserede afdelinger må forventes at være nedbragt (Hung & Lang, 2005). Endvidere vurderes de kognitive vanskeligheder at være sammenlignelige med dem, der ses ved PS om end i en mere udtalt form (Facca & Koller, 2003). Til trods for at tilstedeværelsen af fejldiagnosticerede patienter med PSP eller MSA i en undersøgelsesgruppe bør undgås, vil der således ikke være tale om en fuldstændig skævvridning af resultaterne. I modsætning hertil beskæftiger vi os i det efterfølgende med en diagnose, hvor de kognitive vanskeligheder er markante, og hvor kliniske og patologiske ligheder med PS gør, at differentialdiagnostikken er en betydelig udfordring.

3.1.2. Demens med Lewy bodies

Demens med Lewy bodies⁵ (DLB) er en neurodegenerativ sygdom, der er kendetegnet ved Lewy body patologi og klinisk demens. Diagnosen tager afsæt i tilstedeværelsen af fremskridende kognitive vanskeligheder, hvis karakter er så udtalte, at de interfererer med dagligdags gøremål og patientens sociale liv. Af kognitive vanskeligheder er styrings- og opmærksomhedsproblemer samt visuelle forstyrrelser medregnet under de diagnostiske kriterier. Foruden disse er to af følgende påkrævet for diagnosen ”probable DLB”, mens tilstedeværelsen af et kriterium modsvarer diagnosen ”possible DLB”: a) Svingende kognition, opmærksomhed og årvågenhed, b) gentagne, velformede og detaljerede visuelle hallucinationer, c) spontant opstået parkinsonisme (Singh, 2005). Ved første øjekast kan DLB forekomme verdensforskellig fra PS, men ved nærmere eftersyn bliver lighederne tydeligere. For det første ses demens ved 40-78% af patienter med fremskreden PS, hvorved tilstedeværelsen deraf kan være udtryk for såvel DLB som PS (Aarsland & Ehrt, 2003; Aarsland, Litvan & Salmon et al., 2003). I relation hertil skal det pointeres, at det er svært at vurdere, hvornår kognitive vanskeligheder er et udtryk for demens, og

⁵ DLB begrebet er resultat af en konsensus, der samlede fortidens brug af termer såsom: ”demens af Lewy body typen” og ”diffus Lewy body sygdom” under paraplybegrebet demens med Lewy bodies (McKeith 2004).

endog hvornår disse er udtalte nok til at være til gene i daglige gøremål (Marsh & Aarsland, 2006). For det andet er kognitive udsving svært kvantificerbare, og tilstedeværelsen af visuelle hallucinationer meddeles ofte ikke, hvorfor man kan forestille sig, at diagnosen ofte står og falder med tilstedeværelsen af parkinsonisme og demens (Schulman et al., 2000). I relation hertil udviser 2/3 af alle patienter med DLB parkinsonistiske træk og bliver ofte først diagnosticeret med PS (Sulkava, 2003).

Ovenstående bringer os frem til det skelsættende kriterium i sontringen mellem PS og DLB: er de motoriske symptomer til stede først og udvikles kognitive vanskeligheder og eventuel demens senere end et år efter sygdomsdebut, er der tale om PS. Ses der derimod kognitive vanskeligheder inden for det første år efter sygdomsdebut med efterfølgende udvikling af parkinsonisme, er der tale om DLB (Guo, Itaya, Takanashi et al., 2005). Denne såkaldte 1-års regel, har været genstand for megen kritik, bl.a. fordi information om den temporale udvikling af symptomer ofte ikke er tilgængelig, hvormed 1-års reglen ikke kan indfries (Marsh & Aarsland, 2006). Bestemmelsen af en klinisk diagnose på baggrund af den temporale sekvensering af symptomer problematiseres yderligere af, at der er stor variation mellem patienter med PS i forhold til hvor lang tid, der forløber fra sygdomsdebut til demensudvikling. Således vil nogle patienter med diagnosticeret PS udvikle demens tidligt i sygdomsforløbet, og spørgsmålet er da naturligvis, hvor rigtigt 1-års reglen skal anvendes, idet sådanne patienter kan have flere fællestræk med DLB end PS. Omvendt kan patienter med diagnosen DLB have et mere langtrukket sygdomsforløb, hvor tegnene på demens accelererer efter parkinsonismen (Sulkava, 2003). Således kan forskellene mellem to patienter med PS eller to patienter med DLB vise sig at være mere udtalt end mellem en patient med PS og en med DLB (Singh, 2005).

Ovenstående viser, at der ikke blot er tale om et differentialdiagnostisk problem, men også et definitorisk spørgsmål, for er der reelt tale om to diagnoser, eller er DLB en accelereret PS? At to diagnoser kun er adskilt af et år, og at den tidlige DLB ligner den sene PS til forveksling peger i retning af, at der er tale om to ender af et kontinuum (Hung & Lang, 2005). På den anden side ses ofte ved DLB svære psykotiske træk i form af særligt visuelle hallucinationer, der dog også kan opstå ved PS, men hvor der er uenighed om hvorvidt dette kan tilskrives bivirkninger ved medicineret (3.3.1.). Dette bringer os frem til en betydelig forskel mellem DLB og PS, idet der ses en større koncentration af Lewy bodies i occipitallapperne ved DLB, som kan forklare de visuelle hallucinationer (ibid.). Bortset fra dette ses kun få anatomiske forskelle i PS og DLB patologien. Tætheden af Lewy bodies er sammenlignelig, og der ses celledød og Lewy body

patologi i SNpc (Guo et al., 2005). Således forekommer psykotiske træk og disses anatomiske fundament som det kriterium, der bedst kan sondre mellem PS og DLB, hvor det dog må have i mente, at 20-30% af patienter med DLB ikke hallucinerer, og at eksistensen af sådanne ofte ikke udmeldes spontant (Schulman, 2006; Camicioli & Fisher, 2004). Endelig er konstellationen af kognitive vanskeligheder foreslået som differentialdiagnostisk kriterium (Singh, 2005). Her har det dog vist sig, at karakteren af de kognitive vanskeligheder er meget ens ved de to diagnoser om end mere udtalte ved DLB (Aarsland et al., 2003; McKeith, 2004). Således må konkluderes, at det kriterium, der bedst kan sondre mellem PS og DLB, er visuelle hallucinationer tidligt i sygdomsforløbet.

Selv om det ligger uden for fremstillingens rammer at fremkomme med udtømmende diskussioner af differentialdiagnostik i forhold til PS, er det af afgørende betydning, at man er bekendt dermed. Al anvendt kildelitteratur og nærværende projekt er i et omfang farvet af ovenstående. Enten i form af utilsigtet inkludering af personer med andre diagnoser end PS i undersøgelsesgrupperne eller ved brug af så stringente eksklusionskriterier, at patienter med PS fravælges. Som antydning tidligere vil inkludering af patienter med PSP eller MSA højst sandsynligt ikke medføre en fuldstændig skævvridning af resultaterne i modsætning til DLB, hvor de kognitive vanskeligheder ligner dem ved fremskreden PS eller måske endog værre. Det er således svært, måske endog umuligt, at finde en løsning uden et onde.

3.2.1. Sen sygdomsdebut og kognitivt funktionsniveau

Såvel ovenstående som fremstillingen som helhed har været kendetegnet ved en fortløbende pointering af den heterogenitet, der gennemsyrrer PS. Således sås bl.a. individuelle forskelle i symptomkonstellationer, medicineringsreaktion og alder for sygdomsdebut. Heraf følger naturligvis spørgsmålet om, hvilken betydning sådan heterogenitet har for nærværende projekt. I sammenhæng hermed ses en tiltagende tendens til opdeling af patienter i forskellige typer på baggrund af sygdomsvarighed, kardinalsymptomer ved sygdomsdebut ol. Viden om forskellige PS-typer bidrager til kendskab om risikofaktorer og afdækning af forventelige konsekvenser af eksempelvis at have en sen sygdomsdebut. Der eksisterer dog ingen konsensus om definitionen af de forskellige typer, hvorfor sammenligning mellem undersøgelsesresultater bør foretages varsomt. En undtagelse herfra er dog definitionen af alder for tidlig og sen sygdomsdebut, der skiller ved de

40 år (Starkstein & Merello, 2002). I det efterfølgende fokuseres på sen sygdomsdebut og dennes indflydelse på kognition.

Betydningen af alder ved sygdomsdebut for kognitiv formåen er et forskningsfelt farvet af stor uenighed. Således fremsætter Hughes, Ross, & Musa et al. (2000), at alder ved sygdomsdebut ikke er relateret til demens, mens sen debut andet steds fremhæves som prædiktør for demensudvikling (Mahieux, Fénelon, Flahault et al., 1998; Camicioli & Fisher, 2004; Starkstein & Merello, 2002). Katzen, Levin & Llambre (1998) fandt, at fremskreden alder ved sygdomsbegyndelse forudsagde kognitive vanskeligheder, der ikke kunne forklares ved aldring eller sygdomsvarighed alene.

Ved gruppen med sygdomsdebut efter 40 års alderen ses en sammengruppering af sygdomsbegyndelse i eksempelvis 40 og 90 års alderen, hvor aldersrelaterede sygdomme er meget udtalte. I et forsøg på at imødekomme dette har Diederich, Moore, Leurgens et al. (2003) søgt at inddеле patienter med sen sygdomsdebut i en middel sen (43-66 år) og meget sen gruppe (over 78 år). Rationalet for valget af netop disse aldersintervaller nævnes ikke, men der ses sværere demensudvikling i den meget sene gruppe samt mere udtalte motoriske symptomer. Dette støttes af Jellinger (2003) og Papapetropoulos, Argiriou & Ellul (2003), der endvidere fandt et mere accelereret sygdomsforløb i den meget sene gruppe. Disse undersøgelser repræsenterer dog et gennemgående problem, for hvorledes kan man vide sig sikker på, at gruppen af patienter med middel sen debut ikke udviser de samme symptomer som den meget sene gruppe senere i sygdomsforløbet? Således efterlyses longitudinelle undersøgelser deraf. Endvidere er det uklart, om det er PS, der i den meget sene gruppe er årsag til de mere udtalte motoriske og kognitive problemer, eller om der snarere er tale om komorbide sygdomme relateret til fremskreden alder? Sådanne spørgsmål må nødvendigvis besvares, før inddelingen i PS-grupper baseret på alder ved sygdomsdebut får klinisk relevans.

Ovenstående illustrerer, at til trods for eksistensen af en vis enighed om, at patienter kan inddeles i forskellige typer efter alder for sygdomsdebut, er der meget til hinder for at benytte denne viden i praksis. Dette skyldes dels, at definitionen af, hvornår man tilhører denne eller hin PS-type, varierer, og dels, at den homogenitet, der opnås ved inddeling i grupper, i værste fald er falsk. Sidstnævnte kommer særligt til udtryk i, at en given patient kan tilhøre flere grupper på en og samme tid, eksempelvis som tremor-dominant med sen sygdomsdebut. Betydningen heraf er ikke undersøgt i kildelitteraturen, hvor der udelukkende fokuseres på en type i isolation, uden overvejelser om, i hvilken udstrækning patienten måtte udvise symptomer fra andre typer og disses eventuelle interaktion. Det er således muligt, at den homogenitet, der fremkommer ved

fokus på blot en enkelt type, ville forsvinde ved medinddragelse af de øvrige typer, patienten kunne henhøre under.

3.3.1. Medicinering og kognitivt funktionsniveau

I den neuropsykologiske udredning er det vigtigt at være opmærksom på, at medicineringen kan have indflydelse på patientens kognitive funktionsniveau og derved forvrænge det neuropsykologiske billede af den kognitive profil ved PS. Denne indvirkning kan såvel være af direkte som indirekte natur, idet medicinen kan have en direkte effekt på kognition eller en indirekte via de motoriske og psykiatriske komplikationer, der kan opstå som bivirkninger. Psykiatriske komplikationer i forbindelse med behandling involverer bl.a. hallucinationer, vrangforestillinger, depression, mani, angst samt søvnforstyrrelser. Disse kan alle potentielt påvirke eller forvrænge den kognitive profil på samme vis som de psykiske lidelser, der opstår som direkte følge af PS. Det kognitive billede sløres yderligere af disse sekundære psykiske forstyrrelser (Tröster et al., 2000). Det er usikkert, hvilken effekt antiparkinsonistisk medicin har på kognition. Generelt antages L-dopa ikke at påvirke patienters kognitive funktionsniveau, men dette forbliver et kontroversielt emne, idet litteraturen på området viser store uoverensstemmelser (Bondi & Tröster, 1997). For yderligere at komplicere billedet, er det sandsynligt, at L-dopa påvirker de kognitive domæner på forskellig vis, således at nogle forværres, mens andre forbedres (ibid.). Selv inden for den enkelte neuropsykologiske test er de enkelte testkomponenter muligvis relateret forskelligt til L-dopa behandlingen. (Owen, Sahakian, Hodges et al., 1995). Som vi vil se i det følgende afsnit, har antiparkinsonistisk behandling ligeledes en række psykiatriske bivirkninger, som kan indvirke på patientens kognition og udredningen deraf.

3.4.1. Psykiatriske lidelser og kognitivt funktionsniveau

Traditionelt er PS blevet anset som en motorisk sygdom, men i dag er det generelt anerkendt, at ikke-motoriske manifestationer er en ligeså integreret del af sygdomsbilledet som de motoriske og har en betydelig indvirkning på livskvaliteten (Bronnick, Aarsland & Larsen, 2005; Wolters, 2001; Tröster et al., 2000; Ehrt & Aarsland, 2005). De ikke-motoriske symptomer ved PS kan være forårsaget af selve sygdommen eller være sekundære til den medicinske behandling af de motoriske symptomer (Tröster et al., 2000). Af de ikke-motoriske symptomer, beskæftiger vi os med psykiske symptomer, idet over 60% af patienter med PS i løbet af deres sygdom vil opleve sådanne (Nilsson, 2004). Denne høje forekomst peger på, at PS mere præcist kunne

begrebsliggøres som en neuropsykiatrisk sygdom (Weintraub, Holtzheimer & McDonald, 2006). De psykiatriske forstyrrelser, der typisk forekommer ved PS, ses blandt patienter med læsioner i den limbiske cortex. Dette område projicerer bl.a. til basalganglierne og tilbage til den cerebrale cortex. Det menes, at de psykiatriske symptomer ved PS er forårsaget af dysfunktion i limbiske neurale netværk mellem subkortikale og kortikale områder (Agid, Arnulf, Bejjani et al., 2003). Ud over de neurokemiske og - anatomiske forandringer, der forekommer ved PS, kan de psykiatriske forstyrrelser tillægges den præmorbid personlighed, bivirkninger ved den medicinske behandling samt de psykiske vanskeligheder, der er forbundet med udviklingen af en kronisk sygdom som PS. Det præcise bidrag af antiparkinsonistisk medicinering og PS-relaterede hjernelæsioner i forbindelse med forekomsten af psykiatriske forstyrrelser, er vanskeligt at vurdere, idet undersøgelser oftest omhandler patienter, der har været under medicinsk behandling i længere tid (ibid.).

Til illustration af de psykiske vanskeligheder, en patient med PS potentielt kan blive belastet af, vil her kort gives en opsummering via NPI-12 (Neuropsychiatric Inventory; Cummings, Mega, Gray et al., 1994; Cummings, 1997) , et spørgeskema, som dog ikke er specifikt møntet på patienter med PS, men som illustrerer de psykiske problemer, der er en del af sygdomsbilledet ved PS. De tolv områder i NPI-12 er vrangforestillinger, hallucinationer, agitation/aggression, depression, angst, eufori, apati, manglende hæmning, irritabilitet, afvigende motorisk adfærd og søvn- og spiseforstyrrelser. Alle er psykiske symptomer, der kan optræde ved PS, dog forekommer nogle i højere grad end andre. Bl.a. fandt Bronnick et al. (2005), at patienter med PS scorede højest på depression, hallucinationer, angst, søvnforstyrrelser og apati, men undersøgelsen demonstrerede ligeledes den store neuropsykiatriske heterogenitet blandt patienter med PS (Bronnick et al., 2005). Dette er i god overensstemmelse med litteraturen på området. Ved PS ses forstyrrelser med tendens til tvangstanker og tvangshandlinger, hypo- og hyperseksualitet, mani og hypomani, misbrug af medicin og alkohol- og stofmisbrug, manglende impuls kontrol i forbindelse med indkøb samt ludomani (Menza & Marsh, 2006; Bruneau, 2005). Adfærdsforstyrrelser, der er kendetegnet ved manglende impuls kontrol, er specielt af interesse i nærværende projekt, idet de indikerer, at der er forstyrrelser af styringsprocesser (Marsh, 2006). Således vidner forekomsten af disse lidelser om, at patienter med PS har vanskeligheder med at hæmme indre impulser og i høj grad er styret af ydre faktorer. Eksempelvis er ludomani kendetegnet ved manglende impuls kontrol og selvmonitorering (ibid.).

I det følgende diskuteres nogle af disse psykiatriske symptomer og deres potentielle indvirkning på og forvrængning af det kognitive indtryk. Denne skitsering er ikke udtømmende, men beskæftiger sig blot med de hyppigst forekommende psykiatriske symptomer ved PS. Vi beskæftiger os her med psykose og depression, idet begge, ud over at forekomme hyppigt, også kan have stor indflydelse på kognitivt funktionsniveau.

3.4.2. Psykose

Forekomsten af psykose ved PS vurderes til at være mellem 8% og 40% (Marsh, 2006; Starkstein & Merello, 2002) og er forbundet med nedsat livskvalitet, tidlig institutionalisering og øget dødelighed (Ehrt & Aarsland, 2005). Som det ligeledes blev illustreret med afsæt i NPI-12, inkluderer de psykotiske symptomer ved PS vrangforestillinger, delirium og hallucinationer samt ledsagende adfærdsforandringer. Vrangforestillinger er fejlagtige overbevisninger, som ofte involverer en mistolkning af perceptioner, der fastholdes på trods af ubestrideligt modbevis. Vrangforestillingerne har som regel et paranoidt indhold (ibid.; Wolters, 2001). Delirium er karakteriseret ved forstyrrelse af bevidsthed, opmærksomhed, perception, hukommelse, tænkning, psykomotorisk adfærd, følelser samt søvn-vågen cyklus (Wolters, 2001). Hallucinationer er anormale perceptioner, som forekommer i fraværet af eksterne stimuli. Ved PS kan hallucinationer involvere alle sensoriske modaliteter. Visuelle hallucinationer opleves af ca. halvdelen af alle patienter med PS og er dermed de mest almindelige psykotiske symptomer (Molho & Factor, 2005; Fénelon, Mahieux, Huon et al., 2000). Hallucinationerne kan forekomme over hele sygdomsforløbet, men er dog mest almindelige sent i forløbet. Tidlig forekomst af disse tyder derimod på tilstedeværelsen af præmorbid psykiatrisk sygdom eller atypiske parkinsonistiske syndromer (Molho & Factor, 2005; Korczyn, 2001). Andre former for hallucinationer og vrangforestillinger ses typisk hos patienter med visuelle hallucinationer (Marsh, Williams, Rocco et al., 2004). Forekomsten af vrangforestillinger varierer fra 3% til 30% (ibid.).

Psykose ved PS kan være forårsaget af neurokemiske og strukturelle forandringer i hjernen som følge af PS, men idet psykose oftest forekommer efter påbegyndt medicinering er årsagen typisk blevet forbundet med den dopaminerge behandling. Psykose antages således at skyldes sekundær dopaminerg receptor-hypersensitivitet og overstimulation i mesokortikale og mesolimbiske områder (Graham, Grunewald & Sagar, 1997; Wolters, 2001). Dog er det ikke sikkert, at dopaminerg behandling ved PS er nødvendig eller tilstrækkelig for udvikling af psykose, idet

visuelle hallucinationer er blevet rapporteret blandt patienter, der endnu ikke har modtaget behandling. Ligeledes er hverken dosis eller varighed forbundet med debuten eller sværhedsgraden af psykotiske symptomer, og ikke alle patienter under dopaminerg behandling udvikler sådanne symptomer (Starkstein & Merello, 2002; Wolters, 2001). Det er derfor sandsynligt, at psykose optræder blandt patienter med bestemte prædisponerende faktorer (Molho & Factor, 2005). Psykose forekommer ofte i forbindelse med andre psykiske symptomer, specielt depression, præmorbide psykiske forstyrrelser og er forbundet med fremskreden sygdom (ibid.; Marsh, 2006). Endvidere ses ofte forekomsten af kognitive vanskeligheder, specielt demens, samt højere alder og søvnforstyrrelser (Aarsland, Larsen, Cummings et al., 1999). Visuel dysfunktion er ligeledes en risikofaktor for psykose ved PS (Holroyd, Currie & Wooten, 2001). Kognitive vanskeligheder er signifikant korrelerede med forekomsten af psykose ved PS (Aarsland et al., 1999), og idet kognitive forstyrrelser er forbundet med kolinergt underskud i hjernen, menes dette at spille en rolle i udviklingen af psykose (Marsh, 2006; Wolters, 2001). Psykose ved PS kan derfor være forårsaget af strukturelle og neurokemiske forandringer som følge af PS, den dopaminerge behandling samt interaktionen mellem en række risikofaktorer (Wolters, 2001).

Psykotiske symptomer samt behandlingen heraf kan påvirke den kognitive profil for patienter med PS. Det er et kompliceret billede, der tegner sig, idet psykose eller psykotiske symptomer ofte forekommer på baggrund af kognitive vanskeligheder eller sammen med en egentlig dementiell tilstand. Det kan derfor være vanskeligt at udrede, hvorvidt de psykotiske symptomer forværrer eller forvrænger de kognitive vanskeligheder, der ses ved PS. Eksempelvis kan visuoperceptuelle færdigheder være forstyrret ved PS, men kan potentielt forværres eller udelukkende skyldes tilstedeværelsen af psykotiske symptomer.

3.4.3. Depression

Forekomsten af depression ved PS vurderes til at være mellem 5-75% med det mest gængse prævalensestimat på 40% (Girotti & Soliveri, 2003; Norman, Tröster, Fields et al., 2002; Starkstein & Mayberg, 1993). Denne variation kan forklares ved anvendelsen af forskellige vurderingsmetoder, diagnostiske kriterier og udvælgelsesbias (Bondi & Tröster, 1997; Oertel, Höglinger, Caraceni et al., 2001). Eksempelvis anvendes GDS-15 (Geriatric Depression Scale) og BDI (Beck Depression Inventory) ved diagnosticeringen af depression ved PS. GDS-15 består af 15 ja/nej spørgsmål med en cut-off score på fem, som besvares ved selvrapportering (Weintraub et

al., 2006). BDI vurderer i højere grad de kognitive symptomer ved depression end GDS-15. Såvel forskelle i de anvendte instrumenter som de betydelige overlapninger mellem depression og PS vanskeliggør diagnosticeringen af depression (Wengel, Bohac & Burke, 2005, Korczyn, 2001). Eksempelvis kan social introversion tolkes som tegn på depression, hvor der i realiteten kan være tale om en social forlegenhed forårsaget af de motoriske symptomer. Den fysiske fremtoning hos patienter med PS kan ligeledes fejltolkes som tegn på depression. Endelig kan manglende spontanitet og motivation såvel være et symptom på depression som en del af sygdomsbilledet ved PS (Beekman, 1999). Sådanne overlapninger medfører sandsynligvis en overvurdering af forekomsten af depression ved PS (Damier, 1999; Bondi & Tröster, 1997; Levin, Tomer & Rey, 1992). Svær depression menes at forekomme blandt 5-10%, mens yderligere 10-30% oplever lettere former for depressive symptomer (Tandberg, Larsen, Aarsland et al., 1996).

De depressive symptomer ved PS er kendetegnet ved lavt selvværd, håbløshed, pessimisme i forhold til fremtiden og sørgmodighed (Brandstädter & Oertel, 2003). Dog adskiller de sig fra symptomerne ved idiopatisk depression, idet de somatiske symptomer er mere fremtrædende ved PS (Girotti & Soliveri, 2003). Det ætiologiske grundlag for depression ved PS er blevet forklaret ud fra et biologisk og et psykologisk perspektiv (Weintraub et al., 2006, Damier, 1999; Bondi & Tröster, 1997). Disse to udelukker dog ikke nødvendigvis hinanden (Weintraub et al., 2006). Det er blevet observeret, at depression hovedsagelig forekommer i de tidlige og sene stadier af sygdomsforløbet. Forekomsten af depression i de tidlige stadier af sygdommen kan have en psykologisk årsag, idet yngre patienter oplever betydelige sociale og arbejdsmæssige forandringer som følge af sygdommen, mens depression senere i sygdomsforløbet kan være mere biologisk af natur, idet de neurodegenerative processer er mere fremskredne (Starkstein & Merello, 2002). Endvidere kan forekomsten af svær depression ved PS forklares ved de biologiske forandringer, mens psykologiske faktorer i højere grad forårsager lettere former for depression (ibid.). Patienter med PS har flere depressive symptomer end patienter med andre kroniske sygdomme, hvilket understøtter en fælles underliggende patofysiologi for depression og PS og derved sandsynliggør en biologisk forklaring (Nilsson, Kessing, Sorensen et al., 2002; Tandberg, Larsen, Aarsland et al., 1997; Starkstein & Mayberg, 1993). Endvidere viser undersøgelser, at depression er en mulig risikofaktor for eller et prodromalt symptom på PS blandt nogle patienter (Weintraub et al., 2006; Burke, Wengel & Bohac, 2005; Oertel et al., 2001). Forekomsten af depression er blevet tillagt dysfunktion i subkortikale kerner og frontallapperne, dysfunktion i kredsløbet mellem basalganglierne, thalamus og frontal cortex og det basotemporale limbiske kredsløb samt

forandringer i dopamin-, serotonin- og noradrenaliniveauet (ibid.). Hvorledes disse neurotransmittersystemer er involverede i depression ved PS, og hvordan de interagerer, er uklart (Damier, 1999; Bondi & Tröster, 1997).

Depression ved PS er forbundet med et hurtigt progredierende og mere fremadskridende handicap samt et dårligere fremtidsperspektiv og nedsat livskvalitet (Weintraub et al., 2006; Bondi & Tröster, 1997; Ehrt & Aarsland, 2005; Brandstädter & Oertel, 2003). Depression forekommer hyppigt på baggrund af andre psykiske symptomer såsom angst, psykose, apati, udtrætning og søvnløshed, og diagnosticering af depression ved PS er en udfordring, idet der eksisterer betydelige overlapninger mellem de depressive symptomer og de komorbide psykiske symptomer (Weintraub et al., 2006). Eksempelvis kan apati fremstå som depression (ibid.). Derfor er de ikke-somatiske depressive symptomer ofte bedre indikatorer for tilstedeværelsen af depression (ibid., Beekman, 1999). Det er ikke klart, i hvilken grad komorbide symptomer er sekundære til eller resulterer i depression. Endvidere er det uklart, om komorbide psykiske symptomer er associerede med underliggende kognitive vanskeligheder eller uafhængigt relaterede til depression. Endelig kan disse symptomer være primære elementer i PS eller sekundære til den medicinske behandling (Weintraub et al., 2006).

Kognitive vanskeligheder og demens forekommer ofte i forbindelse med depression ved PS. Eksempelvis fandt Starkstein Starkstein, Preziosi & Bolduc et al. (1990b), at svært depressive patienter med PS havde en signifikant lavere MMSE score (Mini Mental Status Examination) end ikke-depressive patienter med PS. Forekomsten af depressive symptomer tidligt i sygdomsforløbet er endvidere forbundet med en hastigere udvikling af kognitive vanskeligheder (Starkstein, Mayberg, Leiguarda et al., 1992) og en øget risiko for at udvikle demens (Hughes et al., 2000). Det er blevet fremsat, at der eksisterer to former for depression ved PS. Den ene er kendetegnet ved svær depression efterfulgt af en hastig kognitiv påvirkning, mens den anden kendetegnes ved lettere depressive symptomer og en mere gradvis udvikling af kognitive vanskeligheder (Starkstein et al., 1992). Dog skal de depressive symptomer være af moderat til svær grad for at have indflydelse på kognitive funktioner (Burke et al., 2005; Starkstein, Preziosi, Berthier et al., 1989; Starkstein & Mayberg, 1993). Forholdet mellem depression og PS og dens indflydelse på kognition er uklart og komplekst, idet der eksisterer betydelige overlapninger mellem de depressive symptomers effekt og effekten af PS på kognition (Burke et al., 2005). Derved bliver det vanskeligt at adskille den individuelle påvirkning fra de to. Eksempelvis kan kognitiv langsomhed og nedsat koncentrationsevne både være et tegn på depression og et af symptomerne

ved PS (Beekman, 1999). Endvidere kan eksekutiv dysfunktion og hukommelsesvanskeligheder være en del af sygdomsbilledet ved både depression og PS (Norman et al., 2002). Depression kan derved forvrænge de kognitive vanskeligheder, og samtidig kan tilstedeværelsen af sådanne gøre det sværere at opdage depression (Wengel et al., 2005). På trods af stor uoverensstemmelse på området har depression og PS tilsyneladende både separat og overlappende indflydelse på det kognitive funktionsniveau. Undersøgelser har vist, at kognitiv dysfunktion, forbundet udelukkende med PS, ikke ændrer karakter, men blot forværres ved tilstedeværelsen af depression (Burke et al., 2005; Bondi & Tröster, 1997; Norman et al., 2002). Ved svær depression ses der specielt vanskeligheder i de eksekutive funktioner (ibid.; Starkstein et al., 1989; Kuzis, Sabe, Tiberti et al., 1997). Disse vanskeligheder er tilsyneladende forbundet med de neuropatologiske forandringer, der er unikke for patienter med PS med depression (Starkstein & Merello, 2002; Oertel et al., 2001). Disse patienter oplever endvidere hukommelsesvanskeligheder, der hovedsageligt tilskrives depressionen, hvorimod PS menes at påvirke det generelle kognitive funktionsniveau (Norman et al., 2002). Hvorvidt de kognitive vanskeligheder opstår pga. tilstedeværelsen af sværere depression, er blevet undersøgt af Starkstein, Bolduc, Myberg et al. (1990a). De fandt, at patienter med og uden depression ved undersøgelsens start havde sammenlignelige MMSE scores, hvorimod kun de depressive patienter udviste en signifikant forværring ved opfølgningen. Som nævnt oven for peger dette på, at tilstedeværelsen af depression ved PS forværrer de kognitive vanskeligheder, og at sværhedsgraden af de depressive symptomer er bestemmende for hastigheden af den kognitive forværring (Starkstein & Merello, 2002). Endvidere er de kognitive vanskeligheder hos patienter med PS med svær depression mere udtalte end blandt svært depressive patienter uden PS (Kuzis et al., 1997). Dette peger på den interagerende og komplekse effekt af depression og PS på kognition.

Som det ovenstående viser, forekommer depression hyppigt ved PS og har betydelig indflydelse på patienters sygdomsforløb og livskvalitet, og depressionen kan bidrage til at øge risikoen for kognitive vanskeligheder og demens. Årsagen til depression ved PS kan både være af psykologisk og af biologisk karakter. Mange undersøgelser understøtter især teorien om depression som en primær konsekvens af den neurologiske dysfunktion ved PS. Tilstedeværelsen af depression komplicerer således yderligere det kliniske billede af PS.

3.5.1. Delkonklusion

Det forudgående kapitel belyste udvalgte faktorer, der kan have en indflydelse på kognition ved PS. Fejldiagnosticering blev fremhævet som en potentiel kilde til fejlvurderinger af de kognitive vanskeligheder, der tilskrives PS grundet de betydelige overlapninger, der eksisterer mellem parkinsonistiske syndromer og PS. Specielt er det vanskeligt at skelne mellem DLB og PS, idet der ses en stor overensstemmelse mellem de kognitive vanskeligheder, der forekommer ved de to diagnoser. Dette ses specielt med henblik på eksekutiv dysfunktion. Endvidere så vi, at patienter med PS fordeler sig i forskellige parkinsonistiske undergrupper efter sygdomsdebut, men at definitorisk uenighed kan vanskeliggøre anvendelse af sådanne i praksis. Den medicinske behandling ved PS er en anden potentiel kilde til forvrængning og forværring af kognition. Idet størstedelen af patienter med PS på et tidspunkt i sygdomsforløbet kommer i medicinsk behandling, er denne faktor væsentlig at overveje, når man undersøger det kognitive funktionsniveau. Et bredt spektrum af psykiske vanskeligheder kan forekomme ved PS, og tilstedeværelsen af disse kan have signifikante indvirkninger på bl.a. hukommelse og eksekutiv funktion. Der ses specielt en øget forekomst af depression, og der er generel enighed om, at depression er en integreret del af det kliniske billede ved PS.

Det er således vigtigt at have alle disse faktorer for øje i såvel den neuropsykologiske udredning som i den empiriske udforskning af den kognitive profil for denne patientgruppe, idet sådanne overvejelser er med til at sikre, at det, der undersøges, også er det intenderede. I det efterfølgende kapitel beskæftiger vi os med de kognitive vanskeligheder, der kan forekomme ved PS.

4. Parkinsons sygdom og kognitivt funktionsniveau

I det forudgående afsnit beskæftigede vi os med faktorer, der kan have en indflydelse på kognition ved PS for således at danne en fælles forståelse for, hvorledes de kan påvirke udredningen af det kognitive funktionsniveau. Med disse in mente vender vi os i dette afsnit mod de kognitive vanskeligheder ved PS. Denne gennemgang danner grundlaget for hypotese-fremsætningen til den empiriske undersøgelse og derved udredningen af den kognitive profil ved PS. Afsnittet tager afsæt i kontinuumet fra lette kognitive vanskeligheder til udviklingen af demens. Før vi vender os mod diskussionen af de kognitive funktioner, bliver det præmorbid kognitive niveau behandlet, idet dette er rammesættende for præstationen på kognitive test. Herefter diskuteres begrebet ”bradyfreni” og det relaterede begreb ”tempo”. Efter behandlingen af arbejdshukommelse og hukommelsesfunktionen ved PS skitseres, hvorledes patienter præsterer på test af genkendelse af emotionelle ansigtsudtryk og af visuospatiale funktioner. Slutteligt beskæftiger vi os med eksekutive funktioner ved PS.

Gennemgangen af de kognitive domæner er opbygget på følgende måde: Indledende defineres hvert kognitivt funktionsområde under inddragelse af udvalgte kognitive test. Herefter diskuteres den eksisterende empiri på området. Endelig gives en opsummering af den profil, der er fremkommet ved denne gennemgang og diskussion. Strukturen er gennemgående for hvert kognitivt funktionsområde. Afsluttende i kapitlet opsummeres disse i én kognitiv profil.

4.1.1. Udviklingen fra lette kognitive vanskeligheder til demens

Som vi har set i tidligere afsnit, er der en stor klinisk såvel som patologisk heterogenitet ved PS, hvilket ligeledes er et grundlæggende træk for kognitionen (Tröster & Kaufer, 2006; Starkstein & Merello, 2002). Forekomsten af egentlig demens tidligt i sygdomsforløbet er sjælden, og som diskuteret tidligere (afsnit 3.1.1.), bør sådan vække mistanke om tilstedeværelsen af anden sygdom. Dog ses der ofte en række lettere kognitive forandringer blandt ikke-demente patienter med PS tidligt i sygdomsforløbet (Bassett, 2006; Mindham & Hughes, 2000). Prævalensen af disse vanskeligheder er estimeret til 19% (Lieberman, 1998), hvor en nyere undersøgelse dog har vist, at næsten 40% af patienter med PS har kognitive vanskeligheder på diagnostiseringstidspunktet (Foltynie, Brayne, Robbins et al., 2004).

De kognitive forandringer, som typisk kan observeres blandt ikke-demente patienter med PS, er ofte refereret til som ”specifikke kognitive forandringer” (Pillon, Boller, Levy et al., 2001). Dette forekommer ikke at være en korrekt betegnelse, idet forskningen viser, at de fleste af disse forandringer ikke er unikke for PS. Et andet problem ved forskningen på området er den hyppige anvendelse af test, der ikke er baseret på en kognitiv model og ikke er begrænset til en specifik kognitiv funktion. Dette gør tolkningen af forskningsresultater kompliceret. Endelig bør man, når man behandler de ”specifikke kognitive forandringer” ved PS, altid holde in mente, at enhver neurologisk sygdom, der sætter begrænsninger på opmærksomhedsressourcer, forringer den kognitive præstation i forhold til kontrolpersoner (ibid.). Ovenstående bør betænkes, når de kognitive vanskeligheder ved PS diskuteres.

Almindeligvis klager patienter med PS over at have svært ved at organisere og afslutte opgaver, og de finder det derudover sværere at koncentrere sig end tidligere. Disse forandringer er antageligvis forårsaget af forstyrrelse af de processer, der er styret af den præfrontale korteks (ibid.). De kognitive vanskeligheder er almindeligvis lette og afgrænsede og manifesterer sig inden for de eksekutive funktioner og arbejdshukommelsen (Foltynie et al., 2004; Lewis, Dove, Robbins et al., 2003). Vanskelighederne er dog ikke udelukkende afgrænsede hertil, idet der endvidere kan ses visuoperceptuel dysfunktion og hukommelsesvanskeligheder tidligt i forløbet (Pillon et al., 2001; Dubois & Pillon, 1999; Taylor & Saint-Cyr, 1995). Endvidere er bradyfreni ofte en del af det kognitive billede på dette stadie af sygdommen. Bradyfrenibegrebets anvendelighed diskuteres senere (afsnit 4.4.1.). De sproglige funktioner er typisk intakte (Kavanagh & Marder, 2005; Tröster et al., 2000; Starkstein & Merello, 2002). Hvorvidt disse vanskeligheder er relaterede til alder ved sygdomsdebut eller den senere udvikling af demens, er uvist. Goldman, Baty, Buckles et al. (1998) foreslog dog, at PS er forbundet med lette men spredte kognitive vanskeligheder, og at dette sandsynligvis er en prædisponerende faktor for yderligere kognitiv påvirkning. Tre longitudinelle studier har undersøgt hvilke kognitive vanskeligheder, der er mest associerede med senere demensudvikling blandt ikke-demente patienter med PS. Mahieux et al. (1998) fandt, at nedsat præstation på test, der involverer opmærksomhed og eksekutive funktioner, såsom udviklingen af nye strategier, planlægning og hæmning af irrelevante stimuli, er forbundet med senere udvikling af demens .

Det neuropatologiske grundlag for de lette kognitive vanskeligheder ved PS er svært at fastsætte grundet sygdommens heterogenitet, men involverer antageligvis forstyrrelser af funktionelt adskilte neurale kredsløb, der implicerer forskellige dele af basalganglierne, thalamus og frontal

kortex (Lewis et al., 2003; Starkstein & Merello, 2002). Det orbitofrontale og dorsolaterale præfrontale kredsløb samt anterior cingularis er tilsyneladende involverede i kognition (Bassett, 2006; Mindham & Hughes, 2000). Eksekutiv dysfunktion ved PS er fundet sensitiv overfor effekten af L-dopa, og det tyder på, at de lette kognitive vanskeligheder tidligt i sygdomsforløbet primært kan tillægges beskadigelse af det dopaminerge system (Lewis et al., 2003a). Dog kan beskadigelse af andre neurokemiske systemer ligeledes være ansvarlig for forekomsten af disse symptomer (Pillon et al., 2001). Det skal dog pointeres, at der generelt kun ses en svag forbindelse mellem lokalisation og omfang af de neuropatologiske forandringer og sværhedsgraden af de kognitive vanskeligheder ved PS (Mindham & Hughes, 2000).

Der ses dog senere i forløbet blandt nogle patienter større og mere markante kognitive forandringer, og forekomsten af egentlig demens er ikke ualmindelig. Den globale kognitive forringelse, der ses ved demens ved PS (PSD) er dog ikke så udtalt som ved AS (Barba, Molho, Higgins et al., 2005). Undersøgelser viser, at patienter med PS har en seks gange større risiko for at udvikle demens end personer i den almindelige befolkning (Aarsland, Andersen, Larsen et al., 2001). Forekomsten varierer mellem 4-93% alt afhængigt af bl.a. de diagnostiske kriterier (Hobson & Meara, 1999; Pillon et al., 2001). Det mest almindelige og mest accepterede prævalensestimater ligger mellem 20% og 40% (Mohr, Mendis & Grimes, 1995; Mindham & Hughes, 2000). Idet tilstedeværelsen af demens forøger dødeligheden (Kavanagh & Marder, 2005), er incidensraten et mere nøjagtigt mål af forekomsten af PSD. Incidensen ligger på omkring 3% per år for personer med PS under 60 år og 15% eller mindre for personer over 80 år (Marder, Tang, Cote et al., 1995). Endvidere er det blevet fundet, at 65% af patienter med PS over 85 år har demens (Aarsland et al., 1996). Såvel demografiske som sygdomsrelaterede faktorer øger risikoen for PSD. Bl.a. er risikoen for demens forbundet med senere sygdomsdebut, længere sygdomsvarighed og sværere sygdom, forekomsten af depression, lavere uddannelse samt kognitive vanskeligheder indenfor eksekutive funktioner (Pillon et al., 2001; Dubois & Pillon, 1999; Mahieux et al., 1998; Hughes et al., 2000; Aarsland et al., 2001; Bondi & Tröster, 1997; Mindham & Hughes, 2000; Barba et al., 2005).

PSD er ifølge DSM-IV-TR (Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) defineret ved hukommelsesvanskeligheder og tilstedeværelsen af mindst en af følgende: afasi, apraksi, agnosi⁶ og eksekutiv dysfunktion. Disse skal være påvirkede i en

⁶ Afasi: Sprogforstyrrelser; apraksi: svigtende evne til at udføre indlærte handlinger; agnosi: perceptuelle forstyrrelser.

sådan grad, at det har en negativ indflydelse på arbejdsmæssige og sociale forhold. Dog bør disse kriterier anvendes med forsigtighed, idet det bl.a. er svært at fastsætte funktionel forringelse i arbejdsmæssige forhold og sociale relationer og endvidere at bestemme, hvorvidt disse reflekterer motorisk handicap eller kognitive vanskeligheder (Bondi & Tröster, 1997; Tröster et al., 2000). Yderligere er kravet om tilstedeværelsen af hukommelsesvanskeligheder problematisk, idet forstyrrelser i andre kognitive domæner ofte er til stede før hukommelsesvanskelighederne opstår (Kavanagh & Marder, 2005). I den forbindelse er det uklart, hvorvidt hukommelsesvanskelighederne skal være primære eller sekundære til eksempelvis eksekutiv dysfunktion (Tröster & Kaufer, 2006). Endelig skal demens være en direkte konsekvens af PS, men der eksisterer ingen operationelle retningslinjer for bestemmelse heraf (Starkstein & Merello, 2002).

I et forsøg på at imødekomme det faktum, at demens ikke påvirker alle kognitive domæner i lige høj grad, og at neuropatologisk adskilte demenssygdomme tilsyneladende er associerede med forskellige mønstre af relativt bevarede og forringede kognitive evner, foreslog Cummings & Benson (1992) en række demenskriterier (Tröster & Kaufer, 2006, p. 80). Ifølge disse defineres demens som en erhvervet, vedvarende forringelse i mindst tre af følgende fem domæner: 1) sprog, 2) hukommelse, 3) eksekutiv funktion, 4) visuospatiale funktioner og 5) personlighed eller emotion. Ifølge disse kriterier skal arbejdsmæssige og sociale forhold ikke nødvendigvis være påvirkede. Således er de mere liberale end DSM kriterierne, og det er sandsynligt, at en patient med kognitive vanskeligheder ville opfylde Cummings & Bensons kriterier men ikke DSM kriteriet for demens (Tröster et al., 2000). Sensitiviteten og specificiteten af disse to sæt af kriterier er dog ikke blevet sammenlignet. Endelig kan det diskuteres, hvorvidt de er tilstrækkelige til at beskrive PSD, idet ingen af dem klassificerer PS undertyper og ikke udspecificerer operationelle kriterier (Camicioli & Fisher, 2004).

Opdelingen af demens i kortikale og subkortikale typer ligger til grund for disse kriterier (Cummings, 1990). Den subkortikale demenstype er associeret med bevægeforstyrrelser og er særligt kendetegnet ved hukommelsesvanskeligheder, der udmønter sig i intakt genkendelse og reduceret genkaldelsesfunktion. Desuden er denne karakteriseret ved bradyfreni, eksekutiv dysfunktion, nedsat spontanitet og depression (Barba et al., 2005; Starkstein & Merello, 2002; McPherson & Cummings, 1996). Afasi, agnosi og apraksi kendetegner derimod den kortikale demenstype, som er typisk for AS (Bondi & Tröster, 1997; Kaufer & DeKosky, 2004). Ved PSD ses der et mønster af kognitive funktionsnedsættelser, der svarer til beskrivelsen af subkortikal demens (Tröster & Kaufer, 2006; Dubois & Pillon, 1999; Bondi & Tröster, 1997). Anvendelsen af

opdelingen i kortikal og subkortikal demens er begrænset og beskrevet som simplistisk, grundet den store heterogenitet i såvel den kognitive profil som det patologiske grundlag ved PS (Barba et al., 2005, Mahieux et al., 1998). Endvidere ses beskadigelser i såvel frontale som subkortikale kredsløb og strukturer ved PS, hvilket forårsager forstyrrelse i begge systemer, hvorved opdelingen ikke forekommer adækvat (Pahwa, Paolo, Tröster et al., 1998; Raskin, Borod & Tweedy, 1990; Dubois & Pillon, 1999; Camicioli & Fisher, 2004). Desuden er det blevet fundet, at kognitivt reducerede patienter med PS udviser mere udbredt AS-lignende patologi end kognitivt intakte patienter (Braak, Rüb, Jansen-Steur et al., 2005). Adskillelsen af PSD og DLB er, som vi har behandlet i afsnit 3.1.2., straks mere kompliceret. Endelig kan beskadigelse af subkortikale strukturer forårsage kortikale symptomer (Camicioli & Fisher, 2004). Denne heterogenitet i såvel det patologiske som det kognitive billede gør det svært at bestemme den nøjagtige årsag til PSD, og der er stigende enighed om, at der sandsynligvis er tale om flere demenssyndromer ved PS (McPherson & Cummings, 1996; Graham & Sagar, 1999).

Cummings (1988) foreslår, at de kognitive vanskeligheder ved PS kan inddeles i tre typer: 1) relative lette kognitive vanskeligheder, som møder kriteriet for subkortikal demens, 2) mere spredt forringelse af kortikal funktion men patologisk adskilt fra AS, 3) neuropatologiske forandringer i såvel subkortikale områder som i korteks. Inddelingen løser ikke de begrænsninger, der er forbundet med opdelingen af kortikal og subkortikal demens, men er dog konsistent med kliniske observationer og bidrager med en forståelse af de kognitive forandringer ved PS. Endvidere tydeliggøres den fremadskridende natur af de kognitive vanskeligheder fra lettere kognitive vanskeligheder til global kognitiv funktionsnedsættelse. Idet patienter med PSD har en større involvering af frontale områder og større dopaminerg beskadigelse i forhold til patienter uden demens (Stocchi & Brusa, 2000), er ”frontalsubkortikal demens” muligvis en mere passende beskrivelse af PSD (Camiciolo & Fisher, 2004).

Som set i ovenstående, forekommer kognitive vanskeligheder tidligt i sygdomsforløbet blandt mange patienter med PS. Ligeledes ses ofte demensudvikling senere i forløbet, om end i mindre grad end tilstedeværelsen af lettere kognitive vanskeligheder. Det tyder således på, at kognitive vanskeligheder er en integreret del af det kliniske billede ved PS snarere end en tilfældig komplikation eller konsekvens af en komorbid tilstand. Det neuropsykologiske mønster ved PS kan bedst begrebsliggøres som et kontinuum, hvor de kognitive vanskeligheder, der forekommer blandt ikke-demente patienter med PS, er forøgede blandt patienter med demens (Barba et al., 2005). I de følgende afsnit behandles de kognitive domæner under inddragelse af dette kontinuum.

4.2.1. Præmorbidit niveau

Før vi beskæftiger os med de enkelte kognitive domæner og de vanskeligheder, der manifesterer sig ved PS, skitseres det præmorbid kognitive niveau og betydningen af udredningen heraf for den neuropsykologiske undersøgelse. Ved præmorbidit niveau refereres til det overordnede begavelsesniveau eller ”intelligens”, som det var før tilstedeværelsen af neurologisk skade. Intelligens som begreb er blevet defineret på adskillige måder og begrebsafgrænsningen er under stadig udvikling (Lezak, Howieson, Loring et al., 2004). Idet en række faktorer som bl.a. uddannelse, personlige og sociale erfaringer, psykiske forstyrrelser samt hjerneskade har en betydelig indvirkning på det overordnede funktionsniveau, kan det diskuteres, hvorvidt begrebet ”intelligens” er anvendeligt i en neuropsykologisk sammenhæng. Snarere giver det mening at anvende begrebet ”kognitive evner” om de psykologiske funktioner, der er rettet mod registrering, bearbejdning og anvendelse af information, samt de eksekutive funktioner, som er nødvendige for meta-kognitiv kontrol, og som er retningsgivende for oplevelsen af verden (ibid.). Det er denne forståelse af begavelse, der henvises til i det følgende.

Udredningen af det præmorbid begavelsesniveau er afgørende i såvel forskningsmæssig sammenhæng som klinisk praksis. Det er vigtigt at kunne bestemme, hvorvidt en person er blevet kognitivt påvirket som konsekvens af en neurologisk skade og i så fald at kunne estimere udstrækningen deraf. Endvidere er det vigtigt at kunne udpege og beskrive velbevarede funktioner. En afgørelse af det præmorbid niveau baseres ofte på en sammenligning af det aktuelle kognitive niveau med en vurdering af det oprindelige (Lezak et al., 2004). Flere metoder anvendes i denne forbindelse. Oplysninger omkring uddannelse, erhverv og andre personlig information samt observation er oplagte informationskilder til vurdering af præmorbidit begavelsesniveau. Naturligvis afhænger validiteten og reliabiliteten af disse mål af, hvor megen information, der er tilgængelig, og hvorvidt det, der vides eller kan observeres, er tilstrækkelig karakteristisk til at udskille en patient fra andre personer. Estimeringer af præmorbidit niveau baseret alene på denne form for data kan være ikke-reliabel, idet de bl.a. udspringer af selvrapportering (ibid.).

En hyppigt anvendt metode til estimering af præmorbid intelligens er præstation på ordforrådsprøver, der er baseret på den observation, at verbale evner er bevarede efter andre kognitive funktioner er påvirkede. Ordforråd menes at afspejle det generelle mentale niveau blandt neurologisk intakte og socialt godt integrerede personer (ibid.). Endvidere er det ordforrådsprøven

(Wechsler, 1997) i Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), der ud over at korrelere højt med uddannelse også er den test, der sammen med Informationsprøven (WAIS) korrelerer højest med såvel verbal intelligens som intelligenskvoienten som målt ved WAIS (Lezak et al., 2004). WAIS ordforråd består af en række ord, der stiger i sværhedsgrad, og som probanden bliver bedt om at definere. Testen har en god reliabilitet og validitet, men er ikke tilstrækkelig resistent over for tilstedeværelsen af hjerneskade (ibid.; Crawford, Parker & Besson, 1988).

En anden metode til vurdering af præmorbid intelligens er Danish Adult Reading Test (DART) (Gade, Mortensen, & Bruhn, 1994), som udgør den danske version af læsetesten National Adult Reading Test (NART) (Nelson & O'Connell, 1978) og anvendes i stor udstrækning i danske sammenhænge. Ligesom WAIS ordforråd er DART baseret på antagelsen om, at ordforråd er bedst relateret til det overordnede intelligensniveau og er velbevaret efter påvirkning af andre kognitive funktioner. Endvidere påpeges, at præstationen på denne form for test er relativt upåvirket af de fleste former for ikke-afatiske hjerneskader (Lezak et al., 2004). DART består af 50 fonetisk irregulære ord, som varierer i anvendeshyppighed, og hvis korrekte udtale er afhængig af tidligere kendskab (ibid.). Probanden forevises ét ord af gangen, som skal læses højt. Det bliver tydeliggjort, at det ikke er ordets betydning men ordets udtale, der er af interesse. Ordene i DART er korte for at undgå, at probanden skal anvende komplekse visuelle analyser, og derved stiller testen få krav til den aktuelle kognitive kapacitet (Dahlsgård, 1998). Der foreligger aktuelt ingen undersøgelser, der anvender DART i forbindelse med PS.

Test til vurdering af præmorbid intelligens bør suppleres med andre variabler, som kan indikere, hvorvidt der er noget i personens forhistorie, der peger på, at målet for intelligens kan være fejlagtigt. Anvendelsen af sådanne variabler kan være med til at give en mere fyldestgørende udredning af det præmorbid niveau. Demografiske faktorer såsom alder, køn, uddannelse og beskæftigelse er uafhængige af patientens neuropsykologiske status på udredningstidspunktet og er fordelagtige at anvende enten alene eller i kombination med ovenfor nævnte metoder (Crawford, Nelson, Blackmore et al., 1990; Lezak et al., 2004). Forskningen på området er dog inkonsistent i denne forbindelse, men Dahlsgårds (1998) gennemgang af litteraturen påpeger, at NART med fordel kan benyttes til estimering af præmorbid intelligens for en række neurologiske tilstande. Hendes egne undersøgelser af DART viser, at denne er fordelagtig ved lettere demens.

I forbindelse med estimeringen af det præmorbid niveau og anvendelsen af en verbal test til dette formål er det nærliggende at behandle de sproglige funktioner og påvirkningen af disse ved

PS. Litteraturen på området udviser stor heterogenitet i denne henseende, og en entydig konklusion på, hvorvidt der eksisterer sproglige vanskeligheder ved PS, kan være svær at efterkomme. Afasi er ikke del af den kognitive profil ved PS, og det er ofte fremsat, at der ikke forekommer sproglige vanskeligheder ved PS (Pillon et al., 2001; Starkstein & Merello, 2002; Tröster & Kaufer, 2006). Mange undersøgelser på området har fundet, at benævnelse er inden for normalområdet (Berg, Björnram, Hartelius, 2003; Cooper, Sagar & Jordan, 1991; Levin, Llabre & Weiner, 1989), men mindst lige så mange undersøgelser har fundet det modsatte blandt ikke-demente patienter med PS (Growdon, Corkin & Rosen, 1990). Det er blevet fremsat, at benævnelsesvanskeligheder i højere grad skyldes genkaldelsesvanskeligheder end forringelse af sproglige evner (Raskin et al., 1990). Undersøgelser viser endvidere, at patienter med PS har vanskeligheder med sætningsfuldendelse og grammatisk forståelse, men kun blandt en undergruppe af patienter og udelukkende for komplekse sætningskonstruktioner (Geyer & Grossman, 1994). Dette peger på, at sådanne vanskeligheder er forbundet med forstyrrelse af arbejdshukommelse og opmærksomhed (Kemmerer, 1999). En undersøgelse af Cummings, Darkins, Mendez et al. (1988) fandt, at ikke-demente patienter med PS udviste store vanskeligheder med reduceret informationsindhold i spontan tale og forståelse af komplekse handleopfordringer, men præsterede inden for normalområdet på test af benævnelse, forståelse, gentagelse og oplæsning. Patienter med PSD udviste derimod betydelig reduktion på alle disse områder (ibid.).

Sammenfattende er de sproglige funktioner almindeligvis velbevarede blandt ikke-demente patienter med PS, hvorimod sværere sproglige vanskeligheder er mere almindelige blandt patienter med PSD (Starkstein & Merello, 2002; Pillon et al., 2001). Der argumenteres fra flere sider, at de sproglige vanskeligheder hos ikke-demente patienter med PS skyldes opmærksomheds- og hukommelsesvanskeligheder samt eksekutiv dysfunktion snarere end en primær sproglig forstyrrelse (Cooper et al., 1991; McPherson & Cummings, 1996; Tröster et al., 2000; Tröster & Kaufer, 2006; Grossman, Carvel, Stern et al., 1992; Kemmerer, 1999; Jacobs, Sano, Dooneief et al., 1995).

4.3.1. Bradyfreni

Bradyfreni er i Pillon et al.'s (2001) oversigtsartikel beskrevet som en klinisk enhed, der består af apati, intellektuel træghed, opmærksomhedsvanskeligheder og træg anvendelse af tidligere

erhvervede begreber. Således minder begrebet på mange måder om subkortikal demens. I anden litteratur er begrebet ”bradyfreni” blevet defineret som en reduceret kognitiv bearbejdningsevne (Rogers, Lees, Smith et al., 1987) og anses ofte som den kognitive analog til bradykinesi (Levin et al., 1992). Endvidere er bradyfreni blevet fremsat som den primære årsag til de kognitive forandringer ved PS (Pillon et al., 2001). Der ses dog stor uenighed omkring den præcise forståelse af begrebet, hvorved nogle karakteriserer bradyfreni som en primær opmærksomhedsforstyrrelse (Mayeux, Stern, Sano et al., 1987), mens andre beretter om intakte opmærksomhedsfunktioner ved tilstedeværelsen af bradyfreni (Taylor, Saint-Cyr & Lang, 1986). Andre foreslår, at bradyfreni skal forstås som langsom tankevirksomhed (Rafal, Posner, Walker et al., 1984). Endelig er det blevet hævdet, at bradyfreni ikke er del af det kognitive billede ved PS (Smith et al., Goldman, Janer et al., 1998). Grundet den manglende begrebsafgrænsning er det kontroversielt, hvorvidt der forekommer en generel nedsættelse af bearbejdningshastighed ved PS (Smith et al., 1998; Phillips, Schiffter, Nicholls et al., 1999; Revonsuo, Portin, Koivikko et al., 1993). Derved forekommer der ligeledes stor variation i operationaliseringen af begrebet, hvilket yderligere problematiserer dets brugbarhed (Sawamoto, Honda, Hanakawa et al., 2002; Smith et al., 1998; Revonsuo et al., 1993). Endvidere er det problematisk at adskille kognitiv langsomhed fra den, der er forårsaget af de motoriske vanskeligheder samt de depressive symptomer, der hyppigt forekommer ved PS (Revonsuo et al., 1993). Således peger litteraturen på en tæt forbindelse mellem kognitiv langsomhed og affektive forstyrrelser (Rogers et al., 1987). Ligeledes kan motorisk langsomhed påvirke vurderingen af intellektuel træghed, idet de fleste mentale processer kræver et motorisk bidrag (Phillips et al., 1999). Dette forhold besværliggøres yderligere af, at patienter, der kan siges at være besværet af bradyfreni ofte også er svært motorisk handikappede og depressive (Pillon et al., 2001). Endelig kan medicinering ved PS have en indvirkning på, hvorvidt bearbejdningshastigheden er intakt eller reduceret (Revonsuo et al., 1993). Dog er det blevet fundet, at bearbejdningshastigheden ikke forbedredes efter påbegyndt L-dopa behandling (Pillon et al., 1989), hvilket regnes som evidens for, at kognitiv langsomhed ikke er understøttet af dopamin og i stedet er forbundet med dysfunktion i andre neurokemiske systemer (ibid.; Smith et al., 1998; Revonsuo et al., 1993). Det modsatte er dog ligeledes blevet fundet (Malapani, Pillon, Dubois et al., 1994), hvorved det kan være vanskeligt at nå en konklusion på, hvorvidt medicinering har en effekt på bearbejdningshastighed.

Begrebet ”bradyfreni” anvendes hyppigt som forklaringsmodel for de kognitive vanskeligheder, der forekommer ved PS på trods af disse mange problemer (Revonsuo et al., 1993; Pillon et al.,

2001), og det er således blevet fremsat, at snarere end bradyfreni bør denne kognitive træghed forstås inden for en informationsbearbejdningsramme (Revonsuo et al., 1993), hvilket ligeledes vil være tilgangen i nærværende.

4.4.1. Tempo

I forlængelse af ovenstående anses den eventuelle forekomst af kognitiv langsomhed ved PS som en reduktion af bearbejdningshastighed, som i nærværende sættes lig med begrebet ”tempo”. Tempo anses som en målbar øgning af almindelig informationsbearbejdningsstid og er bedre operationaliseret og således mere håndgribeligt end bradyfrenibegrebet. Til vurdering af bearbejdningshastighed kan anvendes Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1982), som ud over at være en tempoprøve dog også måler evnen til kompleks skanning og visuel ”tracking” (Lezak et al., 2004). Motorisk hastighed bidrager signifikant til præstationen på SDMT og kan således være specielt svær for ældre, hvis visuomotoriske koordination kan være nedsat, som det særligt er tilfældet blandt patienter med PS. For at imødekomme dette kan testen administreres verbalt. Demente patienter præsterer betydeligt under normalområdet på SDMT (Pfeffer, Kurosaki, Harrah et al., 1981). Stebbins, Gabrieli, Masciari et al. (1999) anvendte den verbale udgave af SDMT og fandt, at patienter med PS korrekt fuldførte færre symboler end kontrolpersoner. Dog var denne forskel ikke signifikant.

Ved udforskningen af bearbejdningshastighed anvendes dog oftest reaktionstidstest og ”valg-reaktionstidstest” (Choice-reaction time tests) (Pillon et al., 2001). Det varierer, hvorvidt der indgår et motorisk element i sådanne opgaver, hvorfor litteraturen er meget inkonsistent i denne henseende (Revonsuo et al., 1993). Ved undersøgelse af patienter med PS er det naturligvis ideelt at anvende test, hvori det motoriske element er udeladt, idet der ellers kan opstå fortolkningsvanskeligheder. Det er blevet vist, at reaktionstiden forøges i takt med opgavens kompleksitet, og at dette skyldes en konstant nedsat bearbejdningshastighed, som er uafhængig af det fysiske handicap og depression (Cooper, Sagar, Tidswell et al., 1994). Det argumenteres dog, at dette ikke nødvendigvis er en indikator for en generaliseret reduktion af bearbejdningshastighed men snarere kan skyldes en forstyrrelse af evnen til at vedligeholde og manipulere information samt at planlægge og udvikle en strategi (Pillon et al., 2001). Undersøgelser viser netop, at reduceret bearbejdningshastighed skyldes forstyrret strategidannelse, hvilket antyder eksekutiv dysfunktion (Pillon et al., 1989). Således viser litteraturen, at kognitiv bearbejdningshastighed kun er reduceret

på komplekse opgaver, der er afhængige af eksekutive funktioner. Specielt ses en reduceret bearbejdningshastighed på opgaver, der kræver strategiudvikling og adfærdsregulering (Pillon et al., 2001). Dog er det muligt, idet sygdomssværhedsgrad er forbundet med bearbejdningshastighed (Cooper et al., 1994; Ransmayr, Bitschnau, Schmidhuber-Eiler et al., 1990), at kognitive domæner kan være påvirket forskelligt, således at sygdomsstadie medfører indholdsspecifik reduktion af bearbejdningshastighed. Derved er diskussionen af, hvorvidt PS er kendetegnet ved reduceret bearbejdningshastighed, måske snarere et spørgsmål om, hvilken information der behandles.

4.4.1. Arbejdshukommelse

Arbejdshukommelse defineres som den mentale evne, der tillader os at fastholde begrænsede mængder af information i en afgrænset periode, mens vi aktivt bearbejder den (Repovs & Baddeley, 2006; Baddeley, 1999; Banich, 2004; Eysenck & Keane, 2005; Gazzaniga, Ivry & Mangun, 2002; Pennington, Bennetto, McAleer et al., 1996). Endvidere tillader denne funktion, at information internaliseres og således bliver vejledende for vores adfærd (Fuster, 2003). Baddeleys funktionelle multikomponent-model af arbejdshukommelsen adskiller sig fra den relativt simple definition af korttidshukommelsen ved at tage udgangspunkt i et aktivt informations-bearbejdningssystem (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 1986; Baddeley, 2000). Ifølge denne model består arbejdshukommelsen af fire funktionelle komponenter (Baddeley, 2000; Repovs & Baddeley, 2006). Den centrale eksekutivfunktion er øverst i denne hierarkiske model og fungerer som et kontrolsystem med begrænset opmærksomhedskapacitet. Denne er ansvarlig for manipulation af information i arbejdshukommelsen og for kontrollen af to slavesystemer: den fonologiske sløjfe og den visuelle sketchpad. Den episodiske buffer er den nyeste tilføjelse til modellen men vil, grundet manglende teoretisk inddragelse i litteraturen i forbindelse med udforskningen af arbejdshukommelsen ved PS, ikke blive yderligere behandlet.

Den fonologiske sløjfe er ansvarlig for lagring og vedligeholdelse af information i fonologisk form (Repovs & Baddeley, 2006). Den består af to komponenter: et fonologisk lager, som holder information i fonologisk form, der forsvinder på få sekunder og en artikulatorisk indøvningsproces som minder om indre tale (Baddeley, 1990; Torgensen, 1996). Funktionen af denne proces er at modtage og genartikulere indholdet, der holdes i det fonologiske lager og på denne måde genopfriske hukommelsessporet (Baddeley, 1999). Eksistensen af denne delkomponent er

empirisk velunderstøttet (ibid.; Repovs & Baddeley, 2006; Eysenck & Keane, 2005; Banich, 2004; Torgensen, 1996).

Den visuelle sketchpad, der kan anses som den visuelle og spatiale del af arbejdshukommelsen, varetager lagring og vedligeholdelse af information i disse modaliteter. Der er empirisk belæg for en adskillelse af visuel og spatial lagring, repræsentation, vedligeholdelse og manipulation af information (Baddeley, 1999; Repovs & Baddeley, 2006).

Den øverste og mest komplekse komponent i denne model af arbejdshukommelse er den centrale eksekutivfunktion. Denne fungerer som et styringssystem for de to slavesystemer og er involveret i opmærksomhedskontrol og manipulation af information i arbejdshukommelsen (ibid., Eysenck & Keane, 2005; Baddeley, 1999; Torgensen, 1996). Denne komponent forbinder de to slavesystemer til langtidshukommelsen (Baddeley, 1999). Ifølge Gade (1997) kan den centrale eksekutivfunktion anses som den frontale komponent i opmærksomhedssystemet. Ved komplekse kognitive funktioner er den centrale eksekutivfunktion hovedsageligt involveret som en kilde til opmærksomhedskontrol, der tillader fokusering af opmærksomhed, delt opmærksomhed og som en komponent i opmærksomhedsskift (ibid.; Repovs & Baddeley, 2006; Baddeley, 1999). I udførelsen af disse funktioner er den centrale eksekutivfunktion understøttet af de andre arbejdshukommelseskomponenter (ibid.).

Baddeleys model af arbejdshukommelsen er et veldefineret system, som kan organisere og forklare eksisterende empiri, og som til stadighed åbner op for nye forskningsområder. Modellen beskriver et mere aktivt system end det simplistiske og passive korttidshukommelsesbegreb. Med denne forståelse af arbejdshukommelsen in mente rettes opmærksomheden nu mod de vanskeligheder, der ses inden for dette kognitive domæne blandt patienter med PS og PSD.

4.4.2. Arbejdshukommelse ved PS og PSD

Det er vanskeligt i praksis at konstruere opgaver, der udelukkende måler arbejdshukommelse, idet denne funktion bl.a. er afhængig af integriteten af opmærksomhedsfunktioner og intakt koncentrationsevne. Således er det af betydning at vurdere sådanne funktioner før udredningen af arbejdshukommelsesfunktionerne. Spændviddetest indeholder stadig stigende mængder af information med instruktioner om, at probanden skal indikere, hvor meget af informationen, der umiddelbart kan huskes ved at gengive eller gentage det sette eller hørte. Disse opgaver menes at måle evnen til at vedligeholde information i den fonologiske sløjfe og den visuelle sketchpad

(Repovs & Baddeley, 2006; Lezak et al., 2004; Pillon et al., 2001). Et eksempel på en visuel spændviddetest er en modificeret udgave (Marinus, Visser & Verwey et al., 2003) af Corsi Block-tapping test (Milner, 1971), som består af fire sorte to-dimensionale kvadrater placeret på række på et stykke papir. Testeren peger på kvadraterne i en fastsat sekvens, og probanden instrueres i umiddelbar gengivelse af hver sekvens. Der udpeges i alt fem sekvenser, der stiger i længde eller sværhedsgrad. Verbale og visuelle arbejdshukommelsesfunktioner, som målt ved sådanne test, er almindeligvis intakte blandt patienter med PS (Pillon et al., 2001; Sullivan & Sagar, 1989; Lange, Robbins, Marsden et al., 1992; Dubois, Pillon, Sternic et al., 1990; Bondi & Tröster, 1997) og patienter med PSD (Pillon et al., 2001; Huber, Shuttleworth & Freidenberg, 1989). Dette skyldes antageligvis, at effektiv udførelse af sådanne test afhænger af automatiske processer og blot kræver passiv vedligeholdelse af information (Raskin et al., 1990). Evnen til at manipulere information i arbejdshukommelsen er afhængig af intakt informationsvedligeholdelse, og det er således af betydning at vurdere disse funktioner for at kunne udlede, hvorvidt vanskelighederne skal findes i de to slavesystemer (den fonologiske sløjfe og den visuelle sketchpad) eller snarere i den centrale eksekutivfunktion.

Til vurdering af mere komplekse arbejdshukommelsesfunktioner anvendes bl.a. verbale arbejdshukommelsestest, der stiller krav til probandens evne til at fastholde information, mens denne bearbejdes (Lezak et al., 2004). Af sådanne test ses talspændvidde bagfra (Wechsler Memory Scale: WMS) (Wechsler, 1997), som måler, hvor mange cifre probanden formår at fastholde, mens disse gentages i omvendt rækkefølge. Både visuelle og verbale processer bidrager tilsyneladende til præstationen på denne test (Larrabee & Kane, 1986). Undersøgelser viser, at patienter med såvel lette som svære symptomer udviser signifikant reduceret præstation på sådanne opgaver (Pillon et al., 2001; Owen, Lee & Williams, 2000; Lewis, Cools, Robbins et al., 2003b; Lewis, Slabosz, Robbins et al., 2005). En anden arbejdshukommelsesopgave er Bogstav-tal-rangordning fra WAIS-III (Wechsler, 1997). I denne test præsenteres probanden auditivt for en række bogstaver og tal i stadig længere sekvenser (fra to til otte cifre og bogstaver). Probanden instrueres i at gentage først tallene i numerisk rækkefølge og dernæst bogstaverne i alfabetisk orden. En sådan opgave kræver, at probanden formår at fastholde tal og bogstaver tilstrækkeligt længe til at kunne omarrangere dem efter reglen. Spændvidden forøges indtil probanden fejler tre sekvenser af samme længde. Patienter med PS præsterer under normalområdet på en sådan test (Cooper et al., 1991).

De to test beskrevet ovenfor er svære for patienter med PS, idet de kræver aktiv manipulation af den verbale information i arbejdshukommelsen. Dette kan dog afhjælpes med ydre cues (Girotti, Carella, Grassi et al., 1986; Brown & Marsden, 1988; Wright, Burns, Geffen et al., 1990; Tröster & Kaufer, 2006; Gabrieli, Singh-Jaswinder, Stebbins et al., 1996). Disse vanskeligheder er tilsyneladende forbundet med L-dopa behandling, hvilket peger på, at arbejdshukommelsen kan være under indflydelse af dopamin (Pillon et al., 2001). Endvidere skal nævnes, at arbejdshukommelsen blandt patienter med PS er påvirket af sygdomsprogression med større vanskeligheder blandt medicinerede patienter på et senere sygdomsstadie end ikke-medicinerede patienter med lette symptomer (Lewis et al., 2003b; Lewis et al., 2005). Forringelsen af informationsmanipulation er forbundet med eksekutiv dysfunktion (Lewis et al., 2003b). Ved disse mere komplekse test ses der således en forringet præstation, når opgaven kræver selvdirigeret allokering af opmærksomhedsressourcer, delt opmærksomhed og fokuseret opmærksomhed. Disse funktioner er under kontrol af den centrale eksekutivfunktion (Raskin et al., 1990). De verbale arbejdshukommelsesvanskeligheder, der ses ved PS, skyldes således ikke forstyrrelse i den fonologiske komponent af arbejdshukommelsen, men snarere i den centrale eksekutivfunktion, hvor manipulation af denne information finder sted.

Fra flere sider berettes om reduceret visuospatial arbejdshukommelse blandt patienter med PS (Pillon et al., 2001; Pillon, Deweer, Vidailhet et al., 1998; Owen et al., 1992). Denne forstyrrelse kan tænkes enten at være modalitetsspecifik, og dermed skyldes forstyrrelse af den visuospatiale sketchpad, eller være afhængig af opmærksomhedsressourcer og dermed den centrale eksekutivfunktion (Brown & Marsden, 1991; Pillon et al., 1998; Pillon et al., 2001). Undersøgelser peger på, at funktionen af den visuospatiale sketchpad ikke er reduceret, hvilket understøttes af intakt præstation på opmærksomhedsprøver, som vi så ovenfor, men snarere, at nedsat præstation skyldes forringelse af den centrale eksekutivfunktion, som det ligeledes var tilfældet ved verbale arbejdshukommelsestest (Pillon et al., 2001; Raskin et al., 1990). Nedsatte arbejdshukommelsesressourcer på det centrale eksekutive niveau kan således tænkes at forklare den reducerede præstation på forskellige arbejdshukommelsestest. Disse forstyrrelser er modalitetsuafhængige, hvilket peger på, at det er processerne, som testen kræver, snarere end karakteren af stimuli, der er bestemmende for opgavepræstationen (ibid.).

4.4.3. Opsummering af arbejdshukommelsesfunktionen ved PS og PSD

Gennemgangen af empirien på området beretter om vanskeligheder i arbejdshukommelsen ved PS og PSD. Der forekommer vanskeligheder på test, som måler komplekse arbejdshukommelsesfunktioner, og hvis succesrige udførelse er afhængig af den aktive manipulation af information. Disse test afhænger særligt af integriteten af arbejdshukommelsens centrale eksekutivfunktion. Forstyrrelse af denne komponent menes således at være kilden til de arbejdshukommelsesvanskeligheder, der ses ved PS og PSD. Grundet denne forstyrrelse ses der vanskeligheder på visuospatiale såvel som verbale arbejdshukommelsestest (Raskin et al., 1990; Pillon et al., 2001). Udviklingen af arbejdshukommelsesvanskeligheder fra PS til PSD ses ved en reduceret positiv indflydelse af ydre cues på test, der kræver informationsmanipulation. Udviklingen kan ses som en forværring snarere end en tilkomst af nye arbejdshukommelsesvanskeligheder.

4.5.1. Hukommelse

Den just omtalte arbejdshukommelse betragtes sandsynligvis ikke i daglig tale som hukommelse. Derimod forstås snarere evnen til at huske tilbage i tid om såvel eget liv som erhvervet viden om dette eller hin. I modsætning til arbejdshukommelsen formår denne langtidshukommelse således at indeholde erindringer, der strækker sig fra minutter til år tilbage. I forlængelse heraf opereres med forskellige hukommelseslagre alt efter hvilken type information, der huskes. Således menes mennesket at besidde bl.a. en episodisk hukommelse indeholdende personlige erindringer, der kan bestemmes i tid og sted, samt en semantisk hukommelse, hvor erhvervet viden om verden, sprog og anden generel information lagres (Baddeley, 1999). Disse to lagre kaldes tilsammen deklarativ hukommelse, idet deres indhold kan bevidstgøres og formidles videre. Dette står som modsætning til den procedurale hukommelse, der indeholder viden, som kan benyttes uden involvering af bevidste erindringer til at styre handlingen (ibid.). Når viden skal genkaldes fra den deklarative hukommelse, sker det ved, at udefrakommende stimuli (cue) igangsætter erindringsprocessen (Gade, 1997). Sådanne cues kan variere i styrke i forhold til, hvor tæt de er forbundet til det, der skal huskes (Eysenck & Keane, 2005). Således vil en genkendelsesopgave eksempelvis være udtryk for et stærkt cue.

I det efterfølgende beskæftiger vi os med hukommelsesfunktionen ved patienter med PS. Indledningsvist behandles den procedurale hukommelse med fokus på incidental indlæring. Dernæst er den deklarative hukommelse omdrejningspunkt, hvor det illustreres, hvorledes den vurderes via

test, og dernæst, hvordan patienter med PS præsterer. I forlængelse heraf inddrages test med såvel svage som stærke cues. Der gøres løbende overvejelser om testpræstationer ved såvel patienter med PS som PSD.

4.5.2. Procedural hukommelse

Procedural hukommelse omfatter indlæring af og hukommelse for motoriske færdigheder, hvis cerebrale grundlag menes at være basalganglierne (Graybiel, 1998). Undersøgelser besværliggøres dog af, at det er vanskeligt at fremstille test, som ikke er under indflydelse af særligt eksekutive funktioner og af de motoriske begrænsninger ved PS. Af sådanne årsager fokuserer efterfølgende kun på incidental indlæring, der ligeledes ansues som en del af procedural hukommelse (Lezak et al., 2004). Incidental indlæring kan ses som resultat af en primingmekanisme, hvor probanden i opgaveløsningen utilsigtet erhverver sig viden, der skal benyttes i løsningen af en senere opgave (ibid.). Den viden, probanden tilegner sig under primingen, er således udtryk for incidental indlæring. Ofte benyttes test, der er udformet til vurdering af andre funktioner, som et mål for incidental indlæring. Her skal nævnes SDMT, hvor kodenøglen og de udfyldte felter, efter at de 90 sekunder er forløbet kan skjules for probanden, hvorefter denne får til opgave at huske, hvilke tal der hører til symbolerne. Således bliver der tale om en test af incidental indlæring (ibid.). Der er stor uenighed om, hvorvidt patienter med PS præsterer påfaldende på sådanne test. Således beretter Ivory, Knight, Longmore et al. (1999) og Burke et al. (2005), at der er tale om en væsentligt reduceret præstation ved patienter med PS uanset demensstatus, mens Azuma, Cruz, Bayles et al. (2003) fandt, at præstationen kun var nedsat ved patienter med PSD. I forlængelse heraf kan forskelle i alder, uddannelse og kønssammensætning grupperne imellem væsentligt forvrænge resultaterne (Lezak et al., 2004).

Således må det konkluderes, at der hersker uenighed om, hvorvidt der er tale om en generel reduktion af incidental indlæring ved patienter med PS, eller om dette kun er at finde ved PSD. Det skal dog nævnes, at de inkonsistente resultater kan afspejle den ubetydelige forskningsmæssige aktivitet på området, et problem, der ikke gør sig gældende for det efterfølgende om deklarativ hukommelse.

4.5.3. Deklarativ hukommelse

De fleste neuropsykologiske test af deklarativ hukommelse vil per definition befinde sig i et grænseland mellem episodisk og semantisk hukommelse, idet testningen tager afsæt i brug af begreber, der er del af den semantiske hukommelse, men som på samme tid kan bestemmes i tid og sted (Gade, 1997). Dog benyttes den episodiske hukommelse i sin rene form oftest kun til bestemmelse af, hvorvidt probanden er orienteret i egne data (Lezak et al., 2004). I forlængelse heraf kan patienter med PS opåfaldende orientere sig i egne data, mens patienter med PSD udviser en let retrograd amnesi samt problemer med temporal sekvensering af selvbiografiske erindringer (Beatty, 1994; Tröster & Kaufer, 2006).

Foruden vurdering af orientering i egne data indeholder et neuropsykologisk batteri i reglen test af indlæring og hukommelse. Indlæring af ordlister i forskellige udformninger er en velanset metode til vurdering af hukommelsen, hvor testene varierer i forhold til, hvor mange og hvilke ord der indgår i den ordliste, probanden skal huske (Lezak et al., 2004). Sådanne variationer i testudformning og administration er naturligvis en potentiel trussel mod sammenligningsgrundlaget mellem undersøgelser, men der er dog ved patienter med PS tale om relativt konsistente fund på tværs af test. Således berettes fra flere sider om genkaldelsesvanskeligheder ved såvel de novo som demente patienter med PS, hvor der ved PSD er tale om mere udtalte vanskeligheder (Barba et al., 2005; Pillon et al., 2001; McPherson & Cummings, 1996; Camicioli & Fisher, 2004; Girotti & Suliveri, 2003). Disse menes at være tydelige ved indlæring af ordlister, idet materialet er uorganiseret og kræver indrestyret systematisering (Pillon et al., 2001). Dette indikerer, at der er tale om indkodningsvanskeligheder, hvor indlæringsmaterialets natur gør, at patienter med PS har svært ved at tilegne sig det. Dette støttes af Higginson, King, Levine, et al. (2003), der fandt, at patienter med PS præsterede bedre ved senere end ved umiddelbar genkaldelse. Dette blev tilskrevet akinesi i at begynde indkodningen, men kunne dog ligeså vel skyldes bradyfreni i konsolideringsprocessen.

Postulatet om indkodningsvanskeligheder ved PS anfægtes dog af, at der fra flere sider berettes om opåfaldende genkendelse (Barba et al., 2005; Buytenhuijs, Berger, Van Spaendonck, 1994; Pillon et al., 2001). Heraf følger, at indlæringsmaterialet er blevet indkodet, men at patienterne har problemer med at skaffe sig adgang dertil, medmindre der er tale om et genkendelsesformat (Bondi & Tröster 1997). Til trods for den brede accept af, at der er opåfaldende genkendelse ved patienter med PS, er der dog undersøgelser, der skiller sig ud. Her skal nævnes Whittington, Podd & Kans

(2000) meta- og poweranalyse af 22 undersøgelser af genkendelse på ordlisteprøver ved PS og PSD. Overordnet fandt de, foruden en lang række metodiske og rekrutteringsmæssige stridspunkter, et mere graverende og gennemgående problem med for små deltagergrupper og derved en reduceret statistisk sensitivitet over for subtile genkendelsesproblemer i gruppen. Således risikeres type II-fejl, hvor eksistensen af vanskeligheder fejlagtigt afvises. Endvidere viste de, at gruppen af medicinerede patienter samt patienter med PSD havde genkendelsesvanskeligheder, hvilket ikke var tilfældet for de novo patienter (ibid.). Således er det muligt, at der ikke er tale om upåfaldende genkendelsesevne, men derimod subtile vanskeligheder, der ikke let lader sig måle.

Ovenstående illustrerer således, at der er tale om genkaldelsesproblemer ved patienter med PS uanset demensstatus, samt at der muligvis eksisterer subtile genkendelsesvanskeligheder, som i omfang og sværhedsgrad dog ikke svarer til genkaldelsesvanskelighederne. Hvori ligger årsagen dertil? Den væsentligste forskel mellem genkaldelse og genkendelse er, at førstnævnte stiller større krav til indrestyret brug af strategier til at hente materialet, mens der ved sidstnævnte er tale om et mere passivt valg mellem fastsatte alternativer (Brown & Marsden, 1990). Således hævdes, at patienternes præstation vil forbedres væsentligt, hvis kravene til genkaldelsesstrategier reduceres (ibid.). Dette kan undersøges ved hukommelsestest, der i højere grad benytter cues til at støtte genkaldelsen. Som forudsagt ses væsentlige forbedringer af hukommelsesfunktionen ved patienter med PS, når test med stærke cues benyttes (Dubois & Pillon 1997; Levin et al., 1992; Pillon et al., 2001; Scholtz & Sastry, 1985). Dette peger atter på, at problemet ligger i adgangen til indlæringsmaterialet frem for i lagringen deraf, og at denne adgang lettes ved cues. På den anden side kan man forestille sig, at patienternes indkodning af indlæringsmaterialet er inadækvat, og at de derfor har svært ved at skaffe sig adgang dertil. Følges sidstnævnte hypotese afføder skrantende sekvensering, manipulation og organisering af materialet således problemer med indkodning, hvilket i mindre grad gør sig gældende ved opgaver, hvor materialet er kategoriseret ved start. Her støtter udefrakommende kategorisering således indkodningen. Er der derimod tale om problemer i den funktionelle brug eller udvælgelse af genkaldelsesstrategier, støtter cues op om afsøgningen af hukommelsen. Begge hypoteser afføder således en større afhængighed af ydre stimuli. Der er dog flere indikationer på, at indkodningen er intakt. For det første er der den upåfaldende eller kun let reducerede genkendelsesfunktion. For det andet ses en normal glemselskurve ved patienter med PS og måske endog PSD (Buytenhuijs et al., 1994), og for det tredje, at ydre struktur på indlæringsopgaver reducerer hukommelsesproblemerne. Disse tre faktorer peger tilsammen på, at der er tale

om frontalt betingede hukommelsesforstyrrelser og derved problemer med adaptiv brug af hukommelseslagret.

Opsummerende må således siges, at der ved patienter med PS primært er tale om genkaldelsesproblemer, og at disse vanskeligheder væsentligt reduceres ved cues eller benyttelse af et genkendelsesformat. Endvidere genfindes samme mønster ved patienter med PSD, hvor vanskelighederne dog er mere udtalte.

4.5.4. Opsummering af hukommelsesfunktioner ved PS og PSD

Hukommelsen ved PS er kendetegnet ved en reduktion af incidental indlæring ved PSD. I modsætning hertil er der uenighed om denne funktions status ved ikke-demente patienter med PS. I forhold til deklarativ hukommelse er der konsensus om nedsat genkaldelsesevne ved PS og i mere udtalt grad ved PSD samt øget præstation ved brug af hukommelsesopgaver, der inddrager cues. Slutteligt ses ved såvel PS som PSD upåfaldende eller kun let reduceret genkendelsesevne og glemselskurve.

4.6.1. Genkendelse af emotionelle ansigtsudtryk

Evnen til at genkende emotioner i ansigtsudtryk menes at være mennesket iboende som konsekvens af evolutionær selektion (Russel, 1994). Derved formår mennesket at genkende 6-8 basale følelsesudtryk på tværs af kulturer, hvor der dog er kulturelle forskelle i, hvornår denne eller hin følelse må vises (ibid.). Fotografier af disse basale emotionsudtryk indgår i test af emotionsgenkendelse, hvor udformningen bl.a. varierer i forhold til, hvor stærke ansigtsudtrykkene er, hvor mange billeder, der indgår i testen, samt køn, alder og etnicitet hos den, der laver ansigtsudtrykkene. Sådanne test er interessante i forhold til patienter med PS, idet eksistensen af hypomimi ved PS afføder spørgsmålet om, hvorvidt den reducerede evne til at vise følelser i ansigtsudtryk har betydning for genkendelsen af selv samme. Der berettes om reduceret emotionsgenkendelse ved PS (Levin et al., 1992; Raskin et al., 1990) men med upåfaldende visuel genkendelsesfunktion på andre opgaver (Raskin et al., 1990; Taylor & Saint-Cyr, 1995; Brown & Marsden, 1990). Dujardin, Blairy, Defebvre et al. (2004) fandt, at patienter med PS havde sværere ved at genkende vrede, sorg og afsky. Endvidere sås, at patienterne fejlagtigt identificerede flere ansigtsudtryk som ”overraskelse”. Kan, Kawamura, Hasegawa et al., (2002) fandt, at den nedsatte

evne til at genkende emotionelle ansigtsudtryk var modalitetsspecifik, idet patienterne upåfaldende kunne genkende emotioner i stemmeføring og nedskrevet materiale men ikke på fotografier eller video. I forlængelse heraf fandt de i modsætning til Dujardin et al. (2004), at patienter med PS kun havde vanskeligt ved at genkende frygt og afsky, hvilket dog var mindre udtalt ved benyttelse af videomaterialet.

Hvorledes kan den nedsatte emotionsgenkendelse forklares? Papcsak et al. (2001) beretter om nedsatte afsøgningsstrategier af ansigter ved personer med skader til den frontale cortex, hvilket ligeledes kan tænkes at gøre sig gældende ved patienter med PS grundet dysfunktion af fronto-striatale netværk som konsekvens af basalgangliepatologi. I modsætning hertil fremsætter Kan et al. (2002) en hypotese om, at når fotografier af ansigtsudtryk betragtes, forsøger man automatisk at forestille sig de dynamiske ændringer i ansigtet, der ledsager udtrykket. Således foreslår han, at den reducerede præstation ved patienter med PS skyldes en forstyrrelse af denne evne.

4.6.2. Opsummering af evnen til at genkende emotionelle ansigtsudtryk ved PS og PSD

Ovenstående viser, at patienter med PS har svært ved at genkende emotionelle ansigtsudtryk, og at disse vanskeligheder primært kommer til udtryk i genkendelsen af negative ansigtsudtryk. Endvidere tyder det på, at denne forstyrrelse er modalitetsspecifik. Det må endvidere pointeres, at denne funktion i det hele taget ikke har været genstand for megen forskningsaktivitet.

4.7.1. Visuokognitive funktioner

Synet er ikke blot redskab til identifikation og rumbestemmelse af elementer i verden. Det indgår ligeledes i bl.a. hukommelse, problemløsning samt generel understøttelse og guidning af handlinger. Den funktionelle organisation og kompleksitet af det visuelle system gør, at skader i systemet kan findes på forskellige niveauer. Her forekommer patienter med PS at være særligt sårbare, idet dopamin indgår i såvel øjets nethinde, hvor reduktion kan afføde rent synsmæssige vanskeligheder, som i visuel cortex og geniculatus laterale, hvor forstyrrelser kan få betydning for visuokognitive funktioner (Rodnitzky, 2005a; Rodnitzky, 2005b). Overvejelser om primære forstyrrelser i øjets nethinde inddrages dog ofte ikke som del af den ellers omfattende forskningsmæssige aktivitet på området.

I det efterfølgende beskæftiger vi os med visuelle funktioner ved patienter med PS. Indledningsvist behandles visuel organisation, hvorefter overvejelser om konstruktive funktioner og problemløsning præsenteres. Afsnittet er således organiseret efter funktionernes kompleksitet, og det efterstræbes at belyse eventuelle vanskeligheder under hensynstagen til, om der eksisterer primære synsmæssige forstyrrelser, idet sådanne kan afføde vanskeligheder ved mere komplekse funktioner. Der inddrages løbende overvejelser om såvel PS som PSD.

4.7.2. Visuel organisering

Flere undersøgelser har beskæftiget sig med forskellige former for visuel organisering, hvor organisering af det visuelle materiale er påkrævet, for at probanden kan genkende objektet. Sådant organisering forløber efter en række gestaltlove, der foreskriver, at visuelle stimuli tolkes i forhold til regler om bl.a. figur-grund, og at lignende figurer grupperes sammen, samt at perceptioner, der giver lukkede figurer, foretrækkes frem for åbne, fragmenterede figurer (Gade, 1997). Således vil det visuelle system organisere og tolke stimuli, så lovene opfyldes. Viden om gestaltlovene bruges i udformningen af test, såsom Street Closure test (Street, 1931, Gade, Udesen & Mortensen, 1988), der består af 20 billeder af fragmenterede figurer forestillende objekter, dyr og mennesker, hvor probanden får til opgave at identificere det, han ser på billedet. Rationalet for denne test udspringer således fra gestaltloven om præferencer for lukkede frem for fragmenterede figurer. Der berettes om nedsat evne til organisering af visuelle stimuli ved patienter med PS og PSD (Bodis-Wollner & Antal, 2005; Barba et al., 2005; Mosimann, Mather, Wesnes et al., 2004; McPherson & Cummings, 1996). I forlængelse heraf berettes fra andre sider om opåfaldende visuel organisering ved patienter med PS, men ikke PSD, når der tages højde for opmærksomhedsvanskeligheder og kognitivt funktionsniveau (Muslimović, Post & Spielman, et al., 2005; Bondi & Tröster, 1997; Brown & Marsden, 1990). I forhold hertil påpeger Stocchi & Brusa (2000), at der generelt ikke er tale om visuelle dysfunktioner ved PS, men at der snarere ses nedsat bearbejdningsevne og strategibrug i behandling af visuelt materiale. Dette støttes af, at vanskelighederne særligt er synlige, hvor opmærksomhedsskift, planlægning eller selvinitieret responsudvælgelse er påkrævet (Raskin et al., 1990; Pillon et al., 2001). Denne hypotese kan ses i forlængelse af føromtalt teoretiseringer i forhold til hukommelsen, hvor den funktionelle brug af strategier i forhold til indlæringsmaterialet menes at være forfejlet.

Således er der stor uenighed om, hvorvidt der ses generelle forstyrrelser af visuel organisering ved patienter med PS, eller om disse udelukkende ses ved PSD. Endvidere mangles konsensus om årsagen til sådanne eventuelle forstyrrelser.

4.7.3. Visuel konstruktion og problemløsning

Konstruktion og problemløsning er mere komplekse, visuelle funktioner og stiller således større krav til probandens problemløsningsevne end just omtalte opgaver. Her skal det bemærkes, at løsningen af konstruktionsopgaver, og i en vis udstrækning problemløsningsopgaver, ikke udelukkende omfatter det visuelle system, men også i høj grad er afhængige af motorik, arbejdshukommelse og styringsfunktioner.

Konstruktionsevne udredt via frihåndstegning tager ofte afsæt i urskivetesten eller tegning af simple objekter. Ved begge opgaver skal probanden fastholde et indre billede, der guider opgaveløsningen. Ved urskivetesten (Borod, Goodglass & Kaplan, 1980) skal probanden indtegne alle de tal, der skal være på en urskive og dernæst tegne viserne, så klokken er ti minutter over 11. Testen vurderer foruden konstruktion, bl.a. numerisk viden, perception af rumlige aspekter, arbejdshukommelse og styringsfunktioner (Shulman, 2000). Der berettes om nedsat præstation på sådanne test ved patienter med PS og PSD, hvor der ved PSD atter er tale om mere udtalte vanskeligheder (Freeman, Giovannetti, Lamar et al., 2000; Levin et al., 1992; Aarsland et al., 2003). I forlængelse heraf ses på mere komplekse tegnings- og kopieringsopgaver at patienter med PSD har en tendens til fremstilling af fragmenterede tegninger med mange udeladelser (Freeman et al., 2000).

Til nærmere udforskning af patienternes vanskeligheder benyttes ofte blokmønsterprøven (WAIS-III, Wechsler, 1997) (afsnit 6.1.3.2.), der stiller endnu større krav til problemløsningsevne og planlægning, idet testen bl.a. kræver motorik og udvikling af løsningsstrategier. Der er manglende enighed om betydningen af tidsafgrænsning og de motoriske krav for opgaveløsningen ved patienter med PS. Således anser Fisher & Loring (2004) den nedsatte præstation som konsekvens af langsom bearbejdning og motoriske problemer, hvor fund af længere inspektionstid af visuelle stimuli støtter udsagnet om nedsat bearbejdningshastighed (Johnson, Almeida & Stough et al., 2004). I modsætning hertil berettes dog om reduceret præstation på blokmønsterprøven, selv hvis tidsaspektet reduceres eller fjernes, hvorfor dette ikke forekommer at være den væsentligste begrænsning for præstationen (Levin, Llabre & Reisman, 1991). Derimod kan problemer med simpel mønsterfuldendelse og matchning have en indflydelse, idet

korrekt placering af klodserne kræver en kontrol af, at mønstret passer med stimuluskortet (Mcpherson & Cummings, 1996). Det samme gør sig gældende for urskivetesten, idet patienten skal kunne fastholde et indre billede af et ur og kontrollere, at tegningen svarer til dette (Lezak et al., 2004). I modsætning hertil menes konstruktive vanskeligheder ved såvel blokmønsterprøven som frihåndstegning at skyldes reduktion i selvgenererede løsningsstrategier (Muslimović et al., 2005).

Således menes patienter med PS at være besværet af en reduceret evne til at planlægge tilgangen til opgaven samt til løbende at revurdere og tilpasse den valgte strategi, efterhånden som opgaven skrider frem (ibid.). Denne reducerede indre strategiudvikling menes derved at afføde en større afhængighed af ydre cues til adækvat opgaveløsning. Denne hypotese støttes af forbedring af opgaveløsning ved ydre cues eller brug af fast svarformat på såvel blokmønsterprøven som frihåndstegning (Mcpherson & Cummings, 1996; Brown & Marsden, 1990). Man kan naturligvis indvende, om ikke alle ville få gavn af sådan hjælp til at løse en given opgave, og om den væsentligste ændring ikke blot er, at opgaven er blevet lettere. Svaret hertil forekommer at være nej, idet patienter med parietallaps-læsioner og deraf følgende primære rum-retningsforstyrrelser ikke forbedrer deres præstation uanset mængden og karakteren af hjælp udefra (Ogden, 1996). Således er der sandsynligvis ved patienter med PS tale om konstruktive problemer forårsaget af andre vanskeligheder, hvor det bør nævnes, at lignende præstationsforbedringer ved ydre hjælp ses ved personer med fokale læsioner i frontallapperne (ibid.).

Test af visuel problemløsning vurderer probandens evne til udledning af abstrakte regler samt hypotesetestning og afståelse fra konkret tænkning. Et eksempel på en visuel problemløsningsopgave er Ravens Advanved Progressive Matrices (APM, Raven, 1994), der består af en serie mønstre (fem sæt med hver tolv opgaver) af stigende sværhedsgrad. De enkelte opgaver består af et mønster, hvor der mangler en brik, der skal vælges blandt otte løsningsforslag. Ved korrekt opgaveløsning fuldender den valgte brik mønsteret (ibid.). Testen findes endvidere i en farvelagt udgave (RCPM). Det er genstand for debat, hvorvidt evnen til at se sammenhænge i sådanne visuelle mønstre skulle være et sproguafhængigt mål for intelligens (Cronin-Golomb & Braun, 1997; Bostantjopoulou et al., 2001).

Til trods for tvivlsspørgsmål i forhold til, hvad Ravens APM måler, er testen en af de mest sensitive til vurdering af tidlige kognitive vanskeligheder ved PS, hvor præstationen ved selv de novo patienter er væsentligt reduceret på såvel Ravens APM og RCPM (Cronin-Golomb & Braun,

1997; Bostantjopoulou et al., 2001; Ridenour & Dean, 1999; Farina, Gattellaro, Bomati et al., 2000). Afhængigheden af mange forskellige kognitive funktioner for adækvat løsning medfører, at testens udtalte sensitivitet over for kognitive vanskeligheder ved PS sker på bekostning af nedsat specificitet. Dette er forsøgt imødekommet af Cronin-Golomb & Braun (1997), der fandt en generel nedsat præstation på alle RPCM opgaver, hvor præstationen på de letteste opgaver kunne forudsiges af visuelle dysfunktioner, mens styringsproblemer og arbejds hukommelsesforstyrrelser forudsagde præstationen på de sværere opgaver. I forlængelse heraf fandt de, at kun den visuelle og ikke den sproglige abstraktionsevne var berørt, hvilket støttes andetsteds (Levin & Katzen, 1995). Herved antydes, at problemer med Ravens APM og RPCM skyldes en kombination af visuelle vanskeligheder og modalitetsspecifikke abstraktionsforstyrrelser, der manifesteres tidligt i sygdomsforløbet. I forlængelse heraf ses tydeligere problemløsningsvanskeligheder ved PSD, hvor det kognitive funktionsniveau dog må tages i betragtning, idet testens ringe specificitet som nævnt gør den følsom over for eksistensen af andre kognitive vanskeligheder.

Ovenstående illustrerer, hvorledes konstruktive og problemløsningsvanskeligheder er observeret ved såvel PS som PSD. De konstruktive problemer kan anses som sekundære til vanskeligheder med strategiudvikling og planlægning, idet der ses væsentlige forbedringer i testpræstation ved cues, hvilket sandsynligvis ikke ville gøre sig gældende ved primære forstyrrelser. I modsætning hertil berettes om visuelle vanskeligheder ved løsningen af lette opgaver i RPCM og modalitetsspecifikke abstraktionsvanskeligheder på sværere delopgaver af RPCM ved PS og særligt PSD. Dog manes til besindighed grundet testen ringe specificitet, hvorfor der i tolkninger af præstationer bør inddrages overvejelser om det kognitive funktionsniveau.

4.7.4. Opsummering af de visuokognitive funktioner ved PS og PSD

Den visuokognitive profil, der tegner sig, er kendetegnet ved en nedsat evne til organisering af visuelt materiale ved PSD, et fund, der ikke entydigt ses ved PS. Profilen er endvidere kendetegnet ved nedsatte konstruktive evner ved såvel PS og PSD, hvor sidstnævnte har mere udtalte vanskeligheder. Slutteligt ses problemløsningsvanskeligheder, målt ved APM og RPCM, ved PS og PSD, hvor tolkningsmæssig forsigtighed er påkrævet, grundet lav testspecificitet. Overordnet ses således kvantitative og ikke kvalitative forskelle mellem PS og PSD.

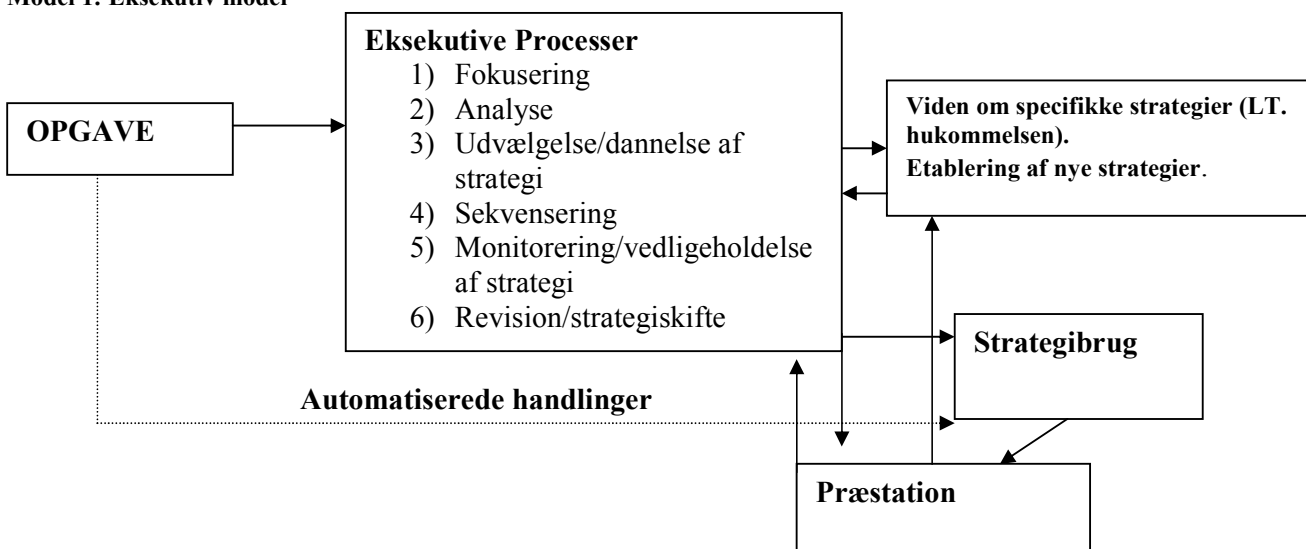
Flere af de præsenterede vanskeligheder henføres til problemer med strategiudvikling og planlægning og en deraf følgende større afhængighed af ydre cues til adækvat problemløsning.

Hypotesen er dragende, idet den kan forklare snart sagt alt: en hvilken som helst vanskelighed kan i teorien henføres til nedsat strategiudvikling og planlægningsevne. Dette er symptomatisk for megen af den forhåndenværende litteratur, hvor nysgerrigheden efter at præcisere hypotesen nærmest må betegnes som lille. Sådant ufuldstændig teoristyring af forskningsfeltet kan endvidere bidrage til forklaring af den, til tider, tilfældige tilgang i udvælgelsen af test til vurdering af kognitive funktioner ved PS og PSD. I den efterfølgende behandling af eksekutive funktioner søges hypotesen nærmere præciseret.

4.8.1. Eksekutive Funktioner

Definitionen af eksekutive funktioner er genstand for megen debat, og en decideret konsensus er endnu ikke opnået. Således anses de på den ene side som de funktioner, der kan tilskrives frontal-lapperne, hvor der endog opereres med begrebet ”frontale funktioner”, hvorved kontekst er blevet indhold (Denckla, 1996). Dette afføder nogen begrebsforvirring, idet de eksekutive funktioner derved defineres som ”alt det vi finder i frontallapperne” (Hayes, Gifford & Rucstuhl, 1996). På den anden side anses de af andre teoretikere som værende lig med Baddeleys føromtalt centrale eksekutivfunktion. I forlængelse heraf tilskrives den centrale eksekutivfunktion stadig flere funktioner, hvorved modellen på usystematisk vis udbygges stadig mere. Slutteligt ses fra informationsbearbejdningsside en tendens til at betegne eksekutive funktioner som en metakognition, der bl.a. indeholder viden om, hvordan vi tilnærmer os en given opgave. Grundet den manglende begrebsafklaring er det af afgørende betydning at eksplicitere, hvorledes eksekutive funktioner forstås.

Model 1: Eksekutiv model



Ovenstående model (1) illustrerer vores tilgang til de eksekutive funktioner. Modellen er gengivet fra Borkowski & Burke (1996), men er bl.a. modificeret til at indeholde en udspecificering af eksekutive processer⁷ samt feedbackpile mellem ”viden om strategier” til ”eksekutive processer” og indplacering af automatiserede handlinger (p.239). Modellen illustrerer, hvorledes en given opgave indledningsvist afføder en fokusering på og analyse af opgavens bestanddele. Disse to elementer er meget lig opmærksomhed og arbejdshukommelse. Dernæst udvælges en strategi fra langtidshukommelsen (LT hukommelsen), der er adækvat til opgaveløsningen (Borkowski & Burke, 1996). Disse strategier består af særegne karakteristika for løsning af denne eller hin opgave, hvor individet eksempelvis søger at huske det overordnede forløb fra sidst, han samlede et IKEAskab. Er det derimod første gang, han får en sådan fornøjelse, skal nye strategier dannes: han kan bruge sin intuition, ringe til en ven, kigge på Internettet eller læse manualen. Når den rette strategi er udvalgt eller dannet, føres den ud i livet. Uanset om der er tale om etablering af nye strategier eller brug af eksisterende, varetager de eksekutive processer sekvenseringen af hans handlinger således, at tøjet eksempelvis ikke hænges op, før skabet er færdigt (Lezak et.al., 2004). Endvidere overvåger og vedligeholder de eksekutive processer præstationens frem- eller tilbageskridt, hvorved en gentagende oplevelse af, at borehullet flosser på bagbeklædningen af skabet, kan medføre en revision af strategien (Tröster & Kaufer, 2006). De nye erfaringer omkring strategibrug bliver efterfølgende husket således, at IKEAmedarbejderen på længere sigt blot kan kaste et blik på skabet i usamlet tilstand og straks vide, hvilken strategi der skal benyttes.

Ovenstående model systematiserer og integrerer således den gængse brug af begreber som strategidannelse og -vedligeholdelse. Endvidere integreres de forudgående kapitler i den udstrækning, at problemer med opmærksomhed, hukommelse, sensorisk behandling og arbejdshukommelse kan være bestemmende for de eksekutive funktioners tilstand på samme vis, som nedsatte eksekutive evner kan medføre problemer med genkaldelse, systematisk tilgang til opgaver, sekvensering af opgavens bestanddele ol. (Lezak et al., 2004; Borkowski & Burke, 1999). Modellen skal imødekomme øgede krav til teoristyret tilgang og bør derved anses som en overordnet ramme for sammenligning af tidligere undersøgelser på området samt til analyse af bestanddele af eksekutive test i forhold til, hvilke processer der stilles særligt høje krav til. Af

⁷ De eksekutive processer er sammenstykkede af de processer, der i kildelitteraturen benævnes eksekutive funktioner uden at de indgår i en decideret model. Se bl.a. Lezak et al., 2004; Tröster & Kaufer, 2006; Bassett, 2006; Ehrt & Aarsland, 2005. Derefter er de indordnet hierarkisk. Bemærk at de enkelte bestanddele her betegnes ”eksekutive processer” mens de samlet benævnes eksekutive funktioner.

disse årsager indgår ikke medierende elementer såsom personlighed og emotionel tilstand, der kan have indflydelse på strategivalg og opgaveudførelse. Lad os nu vende os mod de eksekutive funktioner ved PS og modellens anvendelighed til analyse af disse.

4.8.2. Eksekutive funktioner og processer ved PS

Modellens berettigelse bliver endnu tydeligere, når man beskæftiger sig med eksekutive test, idet der er udtalte problemer med såvel ”surplus construct irrelevancies” og ”construct under-representation”, hvor førstnævnte refererer til det faktum, at test af eksekutive funktioner altid indeholder mål af andre funktioner, mens sidstnævnte er et udtryk for, at en given test af eksekutive funktioner ikke er udtømmende for alle funktionens bestanddele (Fletcher, Francis, Stuebind, et al., 1996). Modellen muliggør således en nærmere præcisering af, hvilke processer testen vurderer, samt hvilke andre, ikke-eksekutive processer, opgaveløsningen afhænger af.

Overordnet betragtet berettes om problemer med strategiudvælgelse og -dannelse (modellens trin tre) (Lamar, Swenson, Kaplan, et al., 2004; Pillon et al., 2001; Tröster & Kaufer, 2006), sekvensering (modellens trin fire) i opgaveløsning og erindring (Bassett, 2006; Brown & Marsden, 1990; McPherson & Cummings, 1996; Korczyn, 2001; Pillon et al., 2001), vedligeholdelse (modellens femte trin) (Flowers & Robertson, 1985; Pillon et al., 2001) og strategiskift (modellens trin seks) (Brown & Marsden, 1990; Cools, Der Bercken & Horstink 1984; Farina et al., 2000, Tröster & Kaufer, 2001). Problemer med vedligeholdelse, sekvensering og udvikling af strategier menes at være blandt de første kognitive vanskeligheder, der ses ved PS (Barba et al., 2005; Farina et al., 2000; Higginson et al., 2003; Korczyn, 2001), og de, der er mest reducerede (Stocchi & Brusa, 2000). Dette forværres ved PSD til at indbefatte yderligere reduktion af strategidannelse (trin tre), vedligeholdelse (trin fem) samt et generelt nedsat spontant strategibrug (Berg et al., 2003; Tröster & Kaufer, 2006; Bondi & Tröster, 1997).

En velanset test til vurdering af problemer med strategiskift og -vedligeholdelse er Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Berg, 1948), der består af 64-128 kort påtrykt et varierende antal af stjerner, trekanten, kors og cirkler i fire forskellige farver. Denne kortbunke skal sorteres i henhold til fire modelkort efter sorteringsprincipperne: farve, form eller antal. Probanden får stillet til opgave at gætte, hvilket princip der sorteres efter, og skal fortsætte denne sortering, indtil tester ændrer princippet. Hvorvidt probanden får at vide, at princippet ændres, afhænger af administrationsreglen på samme vis som det antal, på hinanden følgende korrekte sorteringer, der

er påkrævet, kan være seks eller ti. Tester gør løbende opmærksom på, hvorvidt et kort er placeret korrekt. WCST er sensitiv over for strategiskift, idet problemer hermed ses, hvis probanden fortsætter sortering efter et princip, han just har fået af vide er forkert eller fortsætter sorteringer efter et tidligere korrekt, men nu forkert sorteringsprincip. Sådant perseveration anses for et udtryk for kognitiv infleksibilitet (Ogden, 1996). Endvidere ses problemer med strategivedligeholdelse, når probanden eksempelvis har lagt fire på hinanden følgende korrekte sorteringer for pludselig at begynde at sortere efter et andet princip.

Det påpeges, at præstationen på WCST er væsentligt nedsat ved patienter med PS og PSD, og at dette særligt skyldes reduceret evne til strategiskift og -vedligeholdelse, hvorved de enten ikke skifter sorteringskategori eller spontant forlader den rette kategori (Raskin et al., 1990; Pillon et al., 2001; Stocchi & Brusa, 2000; McPherson & Cummings, 1996; Levin et al., 1992). Dette ses såvel på WCST-udgaven med ti som seks sorteringer (Paolo, Axelrod, Tröster et al., 1996). WCST er endvidere sensitiv over for evnen til abstrakt tænkning og begrebsdannelse, hvor den reducerede præstation dog ikke ser ud til at være forårsaget af, at patienter med PS har svært ved at gennemskue kategorierne, idet de upåfaldende kan verbalisere dem (Pillon et al., 2001; Farina et al., 2000). Hvorvidt dette også er tilfældet ved PSD er straks mere kontroversielt, idet der berettes om nedsat evne til abstrakt tænkning og begrebsdannelse i denne population (McPherson & Cummings, 1996; Bondi & Tröster, 1997), mens nyere litteratur er fremkommet med den modsatte betragtning (Pillon et al., 2001). Yderligere måler testen evnen til at gøre brug af feedback til revision af opgavetilgangen (modellens trin seks) (Paolo et al., 1996). At årsagen til den reducerede præstation på WCST skulle være nedsat evne til brug af feedback forekommer at være uforeneligt med den generelt accepterede hypotese om, at patienter med PS netop er upåfaldende i brug af ydre cues. Slutteligt bør nævnes, at WCST er afhængig af hukommelsen i den udstrækning, at probanden skal huske hvilke principper, kortene blev sorteret efter. I forlængelse heraf har man dog fundet, at WCST ikke er signifikant relateret til hukommelses- og opmærksomhedsfunktionen ved PS (ibid.).

Stroop Test (Stroop, 1935) er endnu en velanset test, der foruden strategivedligeholdelse og -skift i høj grad afhænger af opmærksomhed og tempo (modellens trin 2). Testen findes i flere udformninger, der i sin grundform tager afsæt i, at probanden skal læse en række farveord (med sort blæk), efterfulgt af farvebenævnelse, for til slut at skulle benævne blækfarven på farveord, der ikke er konsistente med blækfarven (eksempelvis **sort**). Således kan særligt oplæsningen og farvebenævnelsen siges at være simple tempo- og opmærksomhedsprøver, mens interferensdelen, hvor

ordet er skrevet i en anden farve, stiller større krav til strategivedligeholdelse (benævn farven og ignorer ordet). I kraft af førømtalte reducerede præstation på WCST er det ikke overraskende, at patienter med PS og PSD præsterer under forventet på Stroop (Brown & Marsden, 1990; Mahieux et al., 1998; Raskin et al., 1990; Stocchi & Brusa, 2000). Her berettes om reduceret evne til strategivedligeholdelse (Pollux & Robertson, 2002) og problemer med impuls kontrol (Woodward, 1999) samt en forbindelse mellem dette og sygdomssværhedsgrad (Weintraub, Moberg & Culbertson et al., 2005). I forlængelse heraf er der tale om en udtalt langsomhed i opgaveløsningen, der forværres under interferensdelen. Således er det afgørende, at patienter og kontrolpersoners præstation ikke blot sammenlignes, men at der i stedet tages højde for antal interferensord i forhold til antal farveord og antal benævnte farver, idet testen ellers vil være udtryk for opmærksomhed (modellens trin et og to) og tempo frem for strategivedligeholdelse. I forlængelse heraf fandt Mahieux et al. (1998), at interferensdelen på Stroop var en af tre test, der adækvat kunne forudsige senere udvikling af demens.

Ordmobiliseringsprøverne er en gruppe af test, der i høj grad har vist sig nyttige i vurderingen af kognitive vanskeligheder ved patienter med PS. De tager afsæt i, at probanden inden for et minut skal sige så mange ord som muligt tilhørende en given kategori. Her kan eksempelvis være tale om ord, der starter med F, A eller S (leksikal ordmobilisering), navne på dyr, frugt ol. (kategoristyret ordmobilisering), benævnelse af handlinger (verbumstyret ordmobilisering) samt skiftende ordmobilisering mellem flere domæner (alternerende ordmobilisering). Hvorvidt denne testkategori er en del af de eksekutive test eller snarere henhører under test af sprog eller semantisk hukommelse er kontroversielt, idet testens udformning gør, at der nødvendigvis ses nedsat præstation ved problemer med en hvilken som helst af disse funktioner (Lezak et al., 2004). I forhold til hukommelse kræves et intakt lager af relevante ord, adgang dertil samt evnen til at huske, hvilke ord der allerede er nævnt. Som vi så tidligere, anses hukommelseslageret ved patienter med PS for at være intakt, og de menes endvidere ikke at have problemer med gentagelse af allerede nævnte ord. Derfor må det snarere antages at være adgangen til hukommelseslageret, der er fejlslagen, hvis præstationen på ordmobiliseringsprøverne er nedsat. Dette kan i høj grad forklares ud fra en nedsat evne til adækvat udvælgelse eller dannelse af strategier til afsøgning af hukommelseslageret (modellens trin 3). Hvad angår sprogfunktionen kan denne kun forudsige 25% af variansen på ordmobiliseringsopgaver ved patienter med PS og PSD (Tröster et al., 2000; Royall, Lauterbach, Cummings et. al., 2002). Af disse årsager medregnes ordmobiliserings-

prøverne til de eksekutive test, til trods for, at de i høj grad er belastet af føromtalt ”surplus construct irrelevancies”.

Flertallet af undersøgelser beretter om nedsat kategoristyret ordmobilisering ved patienter med såvel PS som PSD (Mahieux et al., 1998; Berg et al., 2003; Azuma et al., 2003; Flowers, Robinson & Sheridan, 1995; Stocchi & Brusa, 2000; Henry & Crawford, 2004). I modsætning hertil er præstationen på leksikal, verbumstyret og alternerede ordmobilisering mere kontroversiel, hvor der dog er en vis enighed om, at reduktionen i kategoristyret ordmobilisering er uforholdsmæssigt påvirket (Henry & Crawford, 2004; Piatt, Fields; Paolo et al., 1999). Denne dissociation er blevet anset som evidens imod, at reduktionen skyldes forstyrrelser af eksekutive processer, idet en sådan må antages at påvirke alle ordmobiliseringsopgaverne ens. Således mener Piat et al. (1999), at den nedsatte kategoristyrede ordmobilisering skyldes forstyrrelser i den semantiske hukommelse. Denne hypotese er dog svært forligelig med, at hukommelseslageret menes at være intakt ved patienter med PS. Endvidere fandt Flowers et al. (1995), at patienter med PS producerede ligeså varierede ord som kontrolpersonerne samt mere sjældne ord, hvilket tolkes som kontraindikativt for hypotesen om et svækket hukommelseslager. I forlængelse heraf er det muligt, at forskellige strategier er nødvendige for at løse de respektive ordmobiliseringsopgaver, hvorved evnen til at benytte strategier til genkaldelse af kategorier er uforholdsmæssigt påvirket (Henry & Crawford, 2004). Den eksekutive forklaringsmodel støttes af Braak et al. (2005), der har påvist forstyrrelser i forbindelserne mellem det limbiske system og frontal cortex i sygdommens fjerde fase samt en mere udbredt patologi i præfrontal cortex i fase fem og seks. På den anden side er det dog bemærkelsesværdigt, at personer med fokale skader frontalt udviser nedsat evne til såvel leksikal som kategoristyret ordmobilisering, hvorimod fokale temporallapsskader afføder større reduktion i evnen til mobilisering af kategorier. Dette anses af Henry & Crawford (2004) for et argument mod den eksekutive hypotese ved PS og PSD. I forlængelse heraf bør man dog have for øje, at de adfærdsmæssige manifestationer efter direkte og indirekte skader kan variere betydeligt (Lamar et al., 2004). Spørgsmålet er da naturligvis, om sammenligningen mellem graduerende sygdoms-udvikling og fokale skader er en sammenligning af æbler og pærer.

Til trods for en manglende teoretisk konsensus viser ovenstående en udtalt enighed om, at kategoristyret ordmobilisering er uforholdsmæssigt påvirket i forhold til leksikal ordmobilisering. Det billede, der tegner sig for de øvrige mobiliseringsopgaver, er straks mere uklart. Afsnittet antyder indtil nu, at patienter med PS har vanskeligheder på alternerende ordmobilisering, der i

høj grad afhænger af modellens trin seks (strategiskift) og trin tre (strategivedligeholdelse). Dette støttes af Pillon et al. (2001), mens Henry & Crawford (2004) påpeger, at problemet kun er udtalt i den udstrækning, at der skal skiftes mellem flere ordmobiliseringsdomæner (eksempelvis kategorier og bogstaver), hvor de dog pointerer, at der er for få undersøgelser på området til at komme med klare konklusioner. I forhold til mobilisering af verber teoretiserer Piatt et al. (1999), at reduktion af disse kan anses som et mål for, hvornår patienter udvikler PSD, hvilket dog ikke kunne replikeres (Signorini & Volpato, 2005). Sådan mangel på konsistens i empirien afspejler nogle metodiske og statistiske hensyn, der må tages. Idet testen kan resultere i falske negative, hvis probanden med et stort ordforråd præmorbidt kun lige når en acceptabel score, samt falske positive, hvis probanden har dysleksi eller andre sproglige vanskeligheder (Denckla, 1996).

Som vi har set op til nu, oplever patienter med PS vanskeligheder i forhold til snart sagt alle kognitive domæner, hvorved man ikke kan ophøje de eksekutive vanskeligheder til at være den primære dysfunktion, før man har påvist, at de er uforholdsmæssigt påvirket. Desværre tages dette hensyn ikke altid i litteraturen. Slutteligt kan manglen på teoristyret forskning og en til tider tilfældig testudvælgelse uden eksplicitering af grundlag, afføde inkonsistente fund. Sidstnævnte er søgt imødekommet i nærværende ved benyttelsen af en simpel model, der kan bruges til såvel testudvælgelse som analyse af tidligere fund. Der kan dog indvendes at brugen af en eksekutiv model har medført et overvejende fokus på indholdet af de eksekutive funktioner på bekostning af validiteten af at tale om separate kognitive domæner og en deraf følgende udredning af forholdet mellem opmærksomhed, arbejdshukommelse og eksekutiv funktion. Dette er symptomatisk for neuropsykologisk forskning, hvor overlapninger af teoretiske definitioner mellem disse tre domæner sår tvivl om, hvilken funktion der måles. Desværre kunne en afklaring af dette ikke imødekommes indenfor fremstillings rammer, men det bør pointeres, at den tillagte definition af eksempelvis arbejdshukommelse i andres øjne anses for eksekutiv funktion og omvendt. På den anden side finder den eksekutive model dog sin eksistensberettigelse i netop den manglende teoristyring af forskningen. Dette er særlig sandt, grundet den manglende specificitet af mange eksekutive mål, hvor der eksempelvis ses reduceret præstation på WCST ved ADHD, skizofreni, fokale frontal skader, autisme mm (Mitrushina, Boone, Razani et al., 2005). I sådanne tilfælde er det afgørende at kunne lokalisere de involverede eksekutive processer for nærmere at kunne bestemme vanskelighedernes karakter.

4.8.3. Opsummering af de eksekutive funktioner ved PS og PSD

Den eksekutive profil er særligt farvet af en nedsat evne til udvælgelse, dannelse, vedligeholdelse og skift af strategier i opgaveløsningen, men der er fundet nedsatte præstationer ved alle eksekutive processer ved PS og særligt PSD. Endvidere plæderes for, at de eksekutive dysfunktioner er de første, der indtræffer efter sygdomsdebut. I forhold til ordmobiliseringsopgaverne ses en forskelligartet påvirkning af evnen til leksikal og kategoristyret mobilisering, hvor sidstnævnte er mest påvirket ved såvel PS som PSD. Der er desuden manglende konsensus om, hvor udtalte vanskelighederne i forhold til de øvrige mobiliseringsopgaver er.

4.9.1. Opsummering af den kognitive profil

Kapitlet beretter om tilstedeværelsen af en række kognitive vanskeligheder ved PS. Indledningsvist så vi, at der eksisterer modalitetsuafhængige arbejdshukommelsesvanskeligheder, der antages at skyldes forstyrrelse af den centrale eksekutive komponent af arbejdshukommelsessystemet, som er ansvarlig for tildelingen af opmærksomhedsressourcer og den aktive manipulation af information. Dernæst blev hukommelsesvanskeligheder, der forekommer ved PS præsenteret, hvor der bl.a. ses en reduktion i incidental hukommelse ved PSD men ikke entydigt PS. Deklarativ hukommelse ved PS er kendetegnet ved en nedsat genkaldelsesevne, som er mere udtalt ved PSD. Der ses dog en forbedring af hukommelsen ved ydre cues. Genkendelsesevnen er upåfaldende eller kun lettere nedsat ved PS og glemselskurven er inden for normalområdet.

Der ses en reduceret genkendelse af negative emotionelle ansigtsudtryk ved PS og i mere udtalt grad ved PSD. I forhold til det visuokognitive ses en nedsat evne til at organisere visuelt materiale ved PSD. Endvidere kan observeres reducerede konstruktive evner ved såvel PS som PSD, hvor disse vanskeligheder er mere udtalte ved sidstnævnte. Endelig forekommer der problemløsningsvanskeligheder blandt patienter med PS og PSD. Før behandlingen af de eksekutive vanskeligheder ved PS blev det indvendt, at flere af de præsenterede vanskeligheder kan henføres til problemer med strategiudvikling og -planlægning og således en større afhængighed af ydre cues til adækvat problemløsning. Denne hypotese blev bl.a. kritiseret for manglende dybde, idet den ikke i litteraturen er blevet udforsket nærmere. I stedet blev der fremsat en eksekutiv model, hvorigennem det blev tydeligt, at de eksekutive processer, der er påvirket ved PS, involverer evnen til udvælgelse, vedligeholdelse og skift af strategier. Dog ses der nedsat præstation ved alle eksekutive processer ved PS og specielt PSD, hvor der

argumenteres for, at disse vanskeligheder forekommer før tilstedeværelsen af andre kognitive vanskeligheder.

5. Hypoteser

Gennemgangen af empirien på området danner baggrund for følgende hypoteser, der afprøves i den efterfølgende undersøgelse:

5.1.1. Primære hypoteser

Demografi

Der forventes ingen forskel mellem patienter med PS og kontrolpersoner i demografisk sammensætning. Der forventes dog en forskel i kønssammensætningen med flere mænd i PS-gruppen og flere kvinder i kontrolgruppen.

Testere

Der forventes ingen forskel mellem de seks testere i forhold til scoring af testpræstationerne for patient- og kontrolgruppen.

Psykiatri

Det ventes, at PS-gruppen er mere deprimerede end kontrolgruppen. Det undersøges endvidere, om der er en øget forekomst af andre psykiatriske symptomer i gruppen af patienter med PS.

Præmorbidt niveau

Der forventes ingen forskel i præmorbid begavelsesniveau mellem patient- og kontrolgruppe.

Det overordnede kognitive niveau

PS-gruppen forventes at have et reduceret kognitivt funktionsniveau i forhold til kontrolgruppen.

Benævnelse

Der forventes ingen forskel i benævnelse mellem patient- og kontrolgruppe.

Tempo

Der forventes nedsat tempo i PS-gruppen.

Arbejdshukommelse

Det ventes, at PS-gruppen klarer sig dårligere på arbejdshukommelsesopgaver end kontrolgruppen.

Hukommelse

Vi forventer nedsat genkaldelse af indlært materiale i PS-gruppen og en positiv indflydelse af ydre cues på præstationen. Deraf forventes, at PS-gruppen præsterer bedre på test, der er styret af ydre cues samt test baseret på et genkendelsesformat. Der forventes ingen forskel i glemsel mellem de to undersøgelsesgrupper, ligesom der ikke forventes nogen forskel på mål af incidental indlæring. Endvidere forventer vi et forhold mellem depression og PS med en negativ indvirkning på hukommelsesfunktionen.

Genkendelse af emotionelle ansigtsudtryk

Evnen til genkendelse af negative emotionelle ansigtsudtryk forventes nedsat ved PS i forhold til kontrolgruppen. Der forventes ingen forskel i evnen til genkendelse af positive ansigtsudtryk.

Visuospatiale funktioner

Evnen til visuel organisering forventes at være intakt. Vi forventer nedsat visuel konstruktion- og problemløsningsevne i PS-gruppen.

Eksekutive funktioner

Vi forventer, at PS-gruppen præsterer dårligere end kontrolgruppen på mål af eksekutive funktioner. Vi forventer ingen forskel mellem de to grupper i forhold til perseveration. Der forventes at være et forhold mellem intelligens og eksekutive funktioner. Endvidere ventes en nedsat præstation i PS-gruppen på mål af semantisk ordmobilisering. I forbindelse med andre ordmobiliseringsopgaver tillægges en eksplorativ tilgang. Der ventes en gradueret sværhedsgrad ved de forskellige ordmobiliseringsopgaver, hvor såvel patienter med PS som kontrolpersoner vil have nemmere ved nogle af disse mål end andre.

5.1.2. Eksplorative analyser til udvikling af forklaringsmodeller

Litteraturen rejser nogle interessante spørgsmål i forbindelse med de kognitive vanskeligheder, der forekommer ved PS og deres mulige årsagssammenhænge. Nærværende undersøgelse ønsker således at udforske nogle af disse forklaringsmodeller.

Underinddeling af PS-gruppen

Det undersøges, hvori forskellen er mellem lette og sværere kognitive vanskeligheder. Endvidere udforskes det, hvorvidt sygdomssværhedsgrad har en betydning for kognitivt funktionsniveau.

Tempo

Det er sandsynligt, at tempo spiller en rolle ved testpræstationen i denne undersøgelsespopulation, idet bearbejdningshastighed kan have en negativ indvirkning. Det er således af interesse at undersøge, hvorvidt tempo har en indflydelse på testpræstationen.

Eksekutive funktioner

Det er af interesse at undersøge, hvorvidt de eksekutive funktioner er uforholdsmæssigt påvirkede i forhold til arbejdshukommelse, hukommelse, tempo og visuospatiale funktioner.

6. Metode

6.1.1. Deltagere

33 patienter (12 kvinder, 21 mænd, gennemsnitsalder 66.7 år (43-86)) med PS blev rekrutteret via gennemgang af journaler fra neurologisk ambulatorium, Glostrup Amtssygehus. Inklusionskriterierne var: a) idiopatisk PS, b) MMSE score > 18, c) flydende dansk kundskaber. Eksklusionskriterierne: a) kendt demens af anden årsag end Parkinsons sygdom: AS, vaskulær demens, m.v., b) mistanke om cerebrovaskulær sygdom (ud fra anamnese eller verificeret ved CT af cerebrum), c) stofskiftelidelse, d) aktuel psykisk lidelse - fraset depression, e) misbrug af alkohol eller medicin, stofmisbrug. Sygdomsvarigheden fordelte sig som følger: 5 patienter havde haft PS i mindre end 2 år; 7 havde haft PS i mellem 2 og 5 år; 8 patienter havde haft PS i mellem 5 og 10 år og 12 havde haft sygdommen i over 10 år.

Den primære kontrolgruppe bestod af 18 raske pårørende samt 19 raske kontrolpersoner rekrutteret ved opslag (23 kvinder, 13 mænd, gennemsnitsalder 62.9 år (42-79 år)). En pårørende blev ekskluderet grundet mistanke om demens. Eksklusionskriterierne var: a) neurologisk sygdom, b) psykiatrisk sygdom, c) alkohol eller stofmisbrug, d) <40 år, e) ufuldstændig tale og forståelse af det danske sprog. Screening af kontrolgruppen blev varetaget ved telefoninterview af neuropsykolog Kasper Jørgensen.

Endvidere indgik data fra H:S Hukommelsesklinikken, neurologisk afdeling, H:S Bispebjerg Sygehus og Roskilde Amtssygehus. Data fra H:S Bispebjerg Sygehus indgår med tilladelse fra neuropsykolog Kasper Jørgensen og omhandler 37 patienter med PS (14 kvinder, 23 mænd; gennemsnitsalder 60 år (46-77 år)). Endvidere indgår data for 19 raske kontrolpersoner (4 kvinder, 15 mænd; gennemsnitsalder på 62.4 (44-76 år)). Data fra H:S Hukommelsesklinikken indgår med tilladelse fra neuropsykolog Jette Stokholm og neuropsykolog Phd. Asmus Vogel. Data omhandler 51 raske kontrolpersoner (28 kvinder, 23 mænd; gennemsnitlig alder 70.7 år (61-84)). Data fra Roskilde Amtssygehus indgår med tilladelse fra neuropsykolog Morten Munthe Fenger og omhandler 7 raske kontrolpersoner (5 kvinder og 2 mænd; gennemsnitlig alder 66.4 år (42-79 år)). Data fra de tre sygehuse udgør i alt 37 patienter med idiopatisk PS samt 77 kontrolpersoner. Eksklusionskriterierne var omtrent som ovenfor beskrevet.

6.1.2. Procedure

Deltagerne fra Glostrup Amtssygehus undergik en neuropsykologisk udredning i perioden oktober 2005-januar 2006 foretaget af psykologistuderende Camilla Overbeck og Malene Damholdt. Alle deltagere blev indledningsvist oplyst om tavshedspligt, anonymitet, projektets formål samt ret til at afbryde udredningen. Derefter blev de interviewet omkring anamnese efterfulgt af den neuropsykologiske udredning, der forløb over ca. 1.5-2 timer. Alle deltagere blev tilbudt tilbagemelding foretaget af neuropsykolog Kasper Jørgensen.

6.1.3.1. Undersøgelsesprogram

Patienter og kontrolpersoner undersøgt på Glostrup Amtssygehus gennemgik nedenstående test. Testene er anført i administrationsrækkefølge:

6.1.3.2. Basis testbatteri Glostrup Amtssygehus:

MMSE (Folstein, Folstein & McHugh, 1975): Testmaterialet består af 19 items, der vurderer sprog, hukommelse og konstruktion. Det maksimale pointantal er 30.

Urskivetesten (Borod, Goodglass & Kaplan, 1980): Testmateriale består af en cirkel, hvorpå alle tal, der skal være på en urskive skal indtegnes. Endvidere skal visere tegnes, så de peger på 10 minutter over 11. Vurderes efter udvidet scoringssystem⁸ med maksimalt 12 point ved upåfaldende præstation.

SCOPA-COG (SCales for Outcomes of PArkinson's disease COGnition): Hollandsk Screenings-redskab oversat fra hollandsk af Palle Møller Pedersen og Kasper Jørgensen. SCOPA (COG) er udformet til at vurdere kognitive vanskeligheder ved patienter med PS og efterprøves for første gang i danske sammenhænge (Marinus et al., 2003). Maksimalscore er 43, hvor højere score reflekterer bedre præstation. Består af 10 deltest: a) **Listeindlæring** af ti visuelt præsenterede ord, hver påtrykt A5-papir, der skal oplæses over maksimalt tre indlæringsforsøg, der hver efterfølges af umiddelbar retention⁹. Interval score 0-5, endvidere registreres råscore, b) **Talspændvidde bagfra** (SCOPA-COG): Intervalscore 0-6. c) **Visuel spændvidde**. Se afsnit 4.4.2. Råscore 0-5. d) **30-3**: probanden skal trække tre fra 30 og blive ved med at trække tre fra resultatet til han når ned til nul eller i nærheden deraf. Intervalskala 0-2. e) **Måned bagfra**: probanden skal nævne månederne bagfra startende med december. Intervalskala 0-2. f) **Håndsekvens**: probanden skal

⁸ Se bilag 1

⁹ Se bilag 2

lave sekvensen ”næve-håndkant-flad” hånd på bordpladen sammen med tester over tre øvelsesgange, hvorefter 10 sekvenser skal laves selvstændigt. Intervalskala 0-3. g) **Kategoristyret ordmobilisering**: probanden skal på et minut nævne så mange forskellige dyr, han kan komme i tanke om. Registrering af intervalscore 0-6 samt råscore og antal fejl. h) **Terning**: testmateriale består af en øvelse af 10 A5-sider, der ikke indregnes i scoren. På hver side er påtrykt en terning. I øvelsesdelen skal probanden tilkendegive om antallet af øjne på de respektive terninger har en lige eller ulige værdi, ved at sige ”ja”, hvis antal øjne på terningen er lige og ”nej”, hvis antallet er ulige. I anden del af testen forevises probanden 20 A5-sider, påtrykt terninger, hvor han skal tilkendegive, om talværdien på terningen overstiger den forudgående terning. Tilkendegivelsen sker ved at sige ”ja”, hvis talværdien er højere end på den forudgående og ”nej”, hvis den er lavere. Intervalscore 0-3, i) **Puslespil**¹⁰: testmateriale består af syv A5-sider (heraf to øvelsessider) med hver fire til seks sorte figurer hvor probanden skal udvælge dem, der kan udfylde en hvid figur til venstre på siden. Score fra 0-5, j) **Retention af listeindlæring**: Forsinket retention (efter ca. 20 minutter) af listeindlæring, hvor vi efter anvisning fra neuropsykolog Kasper Jørgensen endvidere tilføjede en genkendelsesopgave, bestående af 30 ord, der præsenteres visuelt 3 ad gangen, hvoraf kun en er korrekt. Interval score 0-5. Endvidere registreres råscore der alene udgør scoren på genkendelsesdelen.

CCR48 (Udviklet af Kasper Jørgensen med stærk inspiration fra testen Category Cued Recall (Buschke, Sliwinski, Kuslansky et al., 1997)): Testmaterialet består af 48 A4-sider hver påtrykt fire billeder samt navnet på en kategori, placeret i midten¹¹. Probanden skal benævne det billede, der passer til kategorien. Der registreres endvidere benævnelsesevne. Efter hele fremvisningen nævnes kategorierne en for en, hvor probanden til hver kategori skal huske så mange billeder som muligt. Retention efter ca. 20 minutter. Vurderes efter råscore, maks. 48.

SDMT (Smith, 1978): Testmateriale består af et A4 ark påtrykt 110 tomme felter med ni forskellige symboler ovenover. Hvert symbol har et tilhørende tal, der alle repræsenteres i en kodenøgle øverst på siden. Probanden har til opgave at sige hvilke tal, der skal indsættes under symbolerne. Probanden skal nå så mange som muligt inden for 90 sekunder. Der gives point for antal korrekte. Dernæst skjules kodenøglen, og probanden skal forsøge at mobilisere så mange af de tilhørende tal som muligt.

Street closure test (Street, 1931, Gade et al., 1988): se afsnit 4.7.2. Registreres efter råscore, maks. 20.

¹⁰ Se bilag 3

¹¹ Denne udgave af CCR-48 benyttes for første gang. Se bilag 4

Golden Stroop (Golden, 1978): Testmateriale består af 3 A4-læseark påtrykt henholdsvis 100 farveord i sort blæk, 100 X'er i farverne rød, blå og grøn, samt 100 farveord trykt med blækfarve inkonsistent med farveordet. På 1. læseark skal så mange farveord som muligt oplæses inden for 45 sekunder. På 2. læseark skal benævnes så mange farver på X'erne som muligt inden for 45 sekunder. Slutteligt skal så mange ord som muligt oplæses inden for 45 sekunder på det 3. læseark, hvor blækfarven er inkonsistent med ordet. Der registreres råscore på alle tre deltest.

DART: Testmateriale består af 50 A5-sider hver påtrykt et ord (se afsnit 4.2.1.). Testen ophører efter ti konsekutive forkerte oplæsninger. Administreres ikke ved dysleksi. Scores som råscore, hvor der endvidere registreres antal korrekte efter DART45¹² (Dahlsgaard, 1998).

Ordmobilisering: Bogstavstyret ordmobilisering af ord der starter med *s*. Alternierende ordmobilisering mellem erhverv og bynavne. Mobilisering af verber, hvor probanden skal nævne så mange handlinger som muligt. Alle forløber over et minut og registreres efter råscore.

Bogstav-tal-rangordning (WAIS-III) (Wechsler, 1997): En række bogstaver og tal i stadig længere sekvenser (fra to til otte cifre og bogstaver) præsenteres auditivt for probanden, som instrueres i at gentage først tallene i numerisk rækkefølge og dernæst bogstaverne i alfabetisk orden. Spændvidden forøges indtil probanden fejler alle tre givne sekvenser af samme længde. Råscore: 0-21.

Blokmønster (WAIS-III) (ibid.): Til løsningen benyttes to, fire, eller ni klodser, der alle er ens og har to hvide, to røde, og to diagonale hvid-røde sider. Disse klodser skal probanden arrangere svarende til mønstre påtrykt kort, der placeres foran ham. Opgaverne stiger i sværhedsgrad og skal løses inden for en afgrænset tidsperiode. Testen består af 14 delopgaver. De første fire delopgaver præsenteres kun, såfremt probanden ikke løser opgave fem eller seks. Pointgivning er afhængig af, hvor lang tid opgaveløsningen tager (30-120 sekunder). Maks. 68 point.

64-Card WCST (Axelrod, Henry & Woodward, 1992): 64 kort skal sorteres efter fire modelkort (påtrykt  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ) efter sorteringsprincipperne farve, form eller antal. Probanden skal gætte sorteringsprincippet, hvor tester tilkendegiver, om det er korrekt. En fuldendt kategori består af 10 på hinanden følgende korrekte sorteringer (maks. seks). De to første sorteringsprincipper, probanden vælger, vil altid være korrekte. Testen er slut når alle kort er fordelt. Der registreres antal kategorier (0-6), perseverationsfejl type et (PSV1-fejl) (fortsætter tidligere korrekt, nu forkert sortering), perseverationsfejl type to (PSV2-fejl) (efter korrekt sortering sorteres atter efter forudgående kategori), strategivedligeholdelsesfejl (pludselig sortering

¹² hvor de fem ord: klemhærke, obskur, kørner, tonsur og cellist ikke indgår

efter et andet princip efter flere end to korrekte sorteringer), fejl af anden type (ikke-perseverationsfejl).

Screening for psykiatriske symptomer og sygdomssværhedsgrad :

NPI-12 (Cummings et al., 1994; Cummings, 1997): Dette instrument baseres på interview af en pårørende (i reglen en ægtefælle) til den sygdomsramte. Interviewet omhandler tolv domæner. Inden for hvert domæne stilles den pårørende et hovedspørgsmål, som ved et bekræftende svar uddybes via en række underspørgsmål. Herefter skal den pårørende angive, i hvor svær grad og hvor hyppigt symptomerne forekommer. Endelig skal den oplevede belastning af adfærden tilkendes. Maks. score er 144, hvor en højere score indikerer mere udtalte psykiske problemer.

GDS-15: se beskrivelse i afsnit 3.4.3.

Höhn & Yahr vurdering (Höhn & Yahr, 1967): Alle patienterne blev vurderet i forhold til H&Y score. Se afsnit 2.2.2.

6.1.3.3. Supplerende test:

Nedenstående to test blev kun givet i fald deltageren ikke var udtrættet.

Følelsessekskanten (Calder, Young, Perrett et al., 1996): Testmaterialet består af seks stykker papir påtrykt seks forskellige emotionsnavne: glæde, frygt, vrede, afsky, sorg og overraskelse, der placeres foran probanden. Dernæst vises 30 "morfede" sort-hvide fotografier, af den samme mand, der udviser de seks emotioner, i varierende grad. Således er de seks emotioner repræsenteret ved fire billeder, hvor der indgår 10% eller 30% af én af de to "naboemotioner". Mellem hver af de to naboemotioner er der desuden et billede med 50% af hver. Probanden skal sige, hvilken af de seks emotioner der udvises, billede for billede. Heraf indgår seks neutrale billeder, der ikke medregnes i scoringen hvorved maks. score er 24.

Ravens Progressive Matricer (Advanced), Sæt I (Raven, 1994): Testen består af 12 mønstre af varierende sværhedsgrad. Se beskrivelse i afsnit 4.7.3. Råscore (0-12). Tid registreres.

Test: Neurologisk afdeling, H:S Bispebjerg Sygehus:

DART45, kategoristyret og bogstavstyret ordmobilisering. Endvidere administreres MMSE til gruppen af patienter med PS men ikke kontrolgruppen.

Test: H:S Hukommelsesklinikken:

MMSE, GDS-15, DART, DART45, Følelsessekskanten.

Test: Neurologisk afdeling, Roskilde Amtssygehus:

MMSE, GDS-15, CCR-48, SDMT og incidental indlæring, Street closure test, Stroop, DART og DART45, bogstavstyret, kategoristytet og verbumstyret ordmobilisering, Bogstav-tal-rangordning (WAIS-III), Blokmønster (WAIS-III), WCST.

Tabel 2: Oversigt over testenes fordeling i forhold til kognitive funktioner. ** = de primære kognitive funktioner testen vurderer * = Sekundære kognitive funktioner ("surplus construct irrelevancies") testen i øvrigt måler (Lezak et al., 2004; Lyon & Krasnegor, 1996)

	Verbal intelligens	Tempo & opmærksomhed	Arbejds-hukommelse	Hukommelse	Visuelle funktioner	Eksekutive funktioner
Urskive			*		**	*
Liste indlæring		*	*	**		*
Talspænd bagfra		*	**			*
Visuel spændvidde		*	*		**	
30-3 & måneder bagfra			*			**
Håndsekvens			*			**
Ordmobiliserings opgaverne	*	*	*	*		**
Terning		*	*			**
CCR-48		*	*	**		
SDMT		**			*	*
SDMT Incidental indlæring		*		**		
Street closure test					**	
Golden Stroop		**	*			**
DART	**					
Bogstav-tal – rangordning		*	**			*
Blokmønster prøven		*	*		**	*
WCST			*			**
Ravens-APM	*				**	*

6.1.4. Design og dataanalyse

Designet var kvasiekperimentalt.

Computerprogrammet SPSS (Statistical Package of the Sociale Sciences) ver. 10.0 blev benyttet til analyse af undersøgelsesresultaterne. Fordelingen af variabler blev fastsat ved inspektion af

stamme- og bladdiagrammer og skævhedsfordelingen. Normalfordelte variabler blev analyseret ved anvendelse af parametriske test, mens der ved skævt fordelte variabler blev anvendt ikke-parametriske test. Med ønsket om at holde bestemte variabler konstante blev betingelserne for brug af ANCOVA-analyser undersøgt. Disse kræver, at variabler er normalfordelte, at kovarianterne ikke korrelerer, at der ikke ses interaktion mellem faktorvariablen og kovarianten og at Levene's værdien er over .05. Idet variablerne i nærværende undersøgelse ikke kunne opfylde disse betingelser, blev i stedet anvendt lineære regressionsanalyser, hvor det blev kontrolleret, hvorvidt residualerne var normalfordelte. Forud for regressionsanalyserne blev der foretaget korrelationsanalyser for at sikre, at der eksisterede et forhold mellem de variabler, der ønskedes analyseret ved regression.

Der blev ikke foretaget Bonferroni korrektioner undervejs, idet denne praksis er kontroversiel (Feise, 2002). Bonferroni korrektionerne reducerer risikoen for fejlagtigt at afvise nulhypotesen (at der ikke er forskel mellem to grupper) men øger på samme tid risikoen for at en eventuel forskel ikke opdages (type-II fejl). Det påpeges at en bedre fremgangsmåde er at inddrage effektstørrelser når resultaterne tolkes (Savitz & Olshan, 1995; Thomas, Siemiatycki & Dewar et al., 1985). Endvidere anbefales det at foretage undersøgelser på baggrund af allerede eksisterende fund og gøre opmærksom på, hvornår der er tale om eventuelle eksplorative analyser (Feise, 2002). Slutteligt bør hidtil usete fund tolkes tentativt (Rothman, 1990). Disse anbefalinger blev fulgt.

7. Resultater

7.1.1. Demografi:

Hypotese: Vi forventer ingen forskel i demografiske variabler og begavelsesniveau mellem personer testet på Glostrup Amtssygehus, H:S Hukommelsesklinikken, H:S Bispebjerg og Roskilde Amtssygehus.

For indledningsvist at undersøge om det er korrekt at behandle undersøgelsesdeltagerne fra de fire datakilder som en homogen PS-gruppe og en homogen kontrolgruppe (KT), blev det undersøgt, hvorvidt der eksisterede forskelle på demografiske variabler. Der blev foretaget en ANOVA, som viste, at der ikke var nogen forskel i uddannelseslængde¹³ eller begavelsesniveau mellem deltagerne fra datakilderne (tabel 3). Der var dog en forskel i alder mellem deltagerne fra de fire datakilder i såvel PS-gruppen som i KT-gruppen.

¹³ Registreret som antal år i uddannelse efter endt folkeskole.

Tabel 3: ANOVA på alder, uddannelse og DART

	PS	KT
Alder (NF)	$F(1,68) = 9.782$ $p = .003^{**}$	$F(3,109) = 7.446$ $p = .000^{***}$
Uddannelse (NF)	$F(1,68) = .001^{***}$ $p = .980$	$F(3,109) = .497$ $p = .685$
DART (NF)	$F(1,29) = .000$ $p = 1.000$	$F(3,88) = .259$ $p = .855$
DART45 (NF)	$F(1,66) = .710$ $p = .402$	$F(3,107) = .681$ $p = .565$

NF= normalfordelte data, IN= ikke normalfordelte data.

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Det blev vurderet, at denne forskel i alder mellem deltagerne fra datakilderne ikke ville have en indflydelse på den videre analyse, og patienterne og kontrolpersonerne fra de fire kilder blev derfor behandlet som to homogene grupper.

Der blev foretaget en analyse af, hvorvidt der var en forskel mellem, hvordan de seks forskellige testere vurderede deltagernes testpræstation. Resultaterne viste ingen signifikant forskel i denne henseende.

Hypotese: Vi forventer ingen forskel på demografiske variabler og begavelse mellem PS- og KT - gruppen.

De deskriptive data for de to grupper fremgår af tabel 4.

Tabel 4: Deskriptive analyser: n , $\bar{x}$, SD og datafordeling for de demografiske variabler

		PS	KT
Alder (NF)	n	70	113
	$\bar{x}$	63.30	66.56
	SD	9.11	9.46
Uddannelse (NF)	n	70	113
	$\bar{x}$	3.53	3.21
	SD	2.05	1.82
Erhverv (IN)	n	33	43
	$\bar{x}$	3.30	3.35
	SD	.918	.923
DART(NF)	n	31	92
	$\bar{x}$	32.61	34.11
	SD	6.66	8.34
DART45(NF)	n	68	111
	$\bar{x}$	29.68	30.40
	SD	8.06	8.10

NF= normalfordelte data, IN= ikke normalfordelte data.

Resultaterne (tabel 5) viste en signifikant forskel i alder, med ældre deltagere i KT-gruppen. I den udstrækning, hvor alder kan tænkes at have en indflydelse på testpræstationen, vil denne komme PS-gruppen til gavn. Kognitive forskelle kan derved ikke forklares ved alder. Af denne årsag inddrages alder ikke yderligere i analyserne. Resultaterne viste ingen forskel mellem de to grupper i uddannelseslængde eller i erhverv, som var inddelt efter Gade og Mortensens erhvervsindeks¹⁴ (1994).

Tabel 5: Ensidede forskelsanalyser af demografiske variable

	Uparrede t-test	<i>p</i>
Alder	$t(181) = -2.296^a$	.012*
Uddannelse	$t(181) = 1.102^a$	.136
Erhverv sindeks	$t(74) = -.215^a$	.415

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Endvidere forventede vi ikke en forskel i begavelse mellem grupperne. De deskriptive data for KT- og PS- grupperne fremgår af tabel 4 for DART og DART45. Af den statistiske analyse fremgår det, at der ikke var nogen signifikant forskel (tabel 6).

Tabel 6: Ensidede forskelsanalyser af begavelse

Test	Uparrede t-test	<i>p</i>
DART	$t(121) = -.906^a$	.184
DART45	$t(177) = .578^a$	.282

Hypotese: Vi forventer en kønsforskel med flere kvinder i KT-gruppen og flere mænd i PS-gruppen

Der var flere mænd ($n=44$) end kvinder ($n=26$) i PS-gruppen, og en chi-square ensidet test viste, at denne forskel var signifikant: $X^2(1) = 4.63, p = .016$. Der var ingen signifikant forskel i antallet af kvinder ($n=60$) og mænd ($n=53$) i KT-gruppen: $X^2(1) = 4.34, p = .255$.

7.1.2. Psykiatri

Hypotese: Vi forventer, at PS-gruppen er mere deprimerede end KT-gruppen.

Deskriptive data for KT- og PS-gruppen fremgår af tabel 7 for GDS. Af disse sås det, at der var en signifikant forskel mellem grupperne.

¹⁴ 1. ingen erhvervsuddannelse 2. specialarbejder 3. faglært 4. længere teoretisk uddannelse 5. akademisk uddannelse

Tabel 7: Deskriptive analyser: n , $\bar{x}$ og SD for GDS

		PS	KT
GDS (IN)	n	33	85
	$\bar{x}$	2.73	1.64
	SD	2.58	1.94

IN= ikke normalfordelte data.

En Mann-Whitney Test viste, at PS-gruppen scorede signifikant højere på GDS: $U = 1030.500$, $z = -2.286$, $p = .011$. Grundet den lave forekomst af depression i KT-gruppen anses GDS ikke for en variabel, der er nødvendig at kontrollere for i forhold til denne gruppe.

Eksplorativ analyse: Vi vil undersøge de hyppigst forekommende psykiatriske symptomer i PS-gruppen.

Analysen blev foretaget for at afklare, om der eksisterer komorbide psykiatriske symptomer, som kan påvirke den kognitive udredning. Der blev foretaget en trinvis regression af de enkelte delkomponenter af NPI-12 for at undersøge deres forhold til NPI-12 total scoren. Denne analyse resulterede i eksklusion af alle items med undtagelse af appetit- og spiseforstyrrelser. Denne regressionsmodel gav følgende resultat: $R^2 = .952$, $F(1,10) = 197.720$, $p = .000$. Således er det i nærværende undersøgelse kun appetit- og spiseforstyrrelser, der kan forudsige NPI-12 totalscoren og den, der forekommer hyppigst ved PS i denne undersøgelse.

Hypotese: Vi forventer, at PS-gruppen er reduceret i forhold til KT-gruppen på mål af det overordnede kognitive niveau.

Deskriptive analyser for PS- og KT-gruppen fremgår af tabel 8.

Tabel 8: Deskriptive analyser: n , $\bar{x}$ og SD for MMSE og SCOPA-COG total score.

Test		PS	KT
MMSE (IN)	n	60	94
	$\bar{x}$	28.30	28.91
	SD	1.64	1.30
SCOPA-COG total score (NF)	n	33	36
	$\bar{x}$	24.24	31.25
	SD	5.51	3.68

NF= normalfordelte data, IN= ikke normalfordelte data.

Resultaterne (tabel 9) viste en forskel mellem PS- og KT-gruppen, hvor PS-gruppen på begge mål var signifikant dårligere.

Tabel 9: Ensidede forskelsanalyser af MMSE og SCOPA-COG total score

Test	Teststatistik	<i>p</i>
MMSE	$U = 2177.000, z = 2,485^b$	.007**
SCOPA-COG total	$t(55.042) = -6.156^a$	<.000***

*a = Uparret t-test. b. Mann-Whitney Test * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.*

Hypotese: Vi forventer ingen forskel i benævnelse mellem de to grupper.

Imod forventet sås en signifikant forskel mellem PS-gruppen ($\bar{x} = 46.27$, $SD = 2.85$) og KT-gruppen ($\bar{x} = 47.70$, $SD = .64$) på benævnelse fra CCR-48, vist ved en Mann-Whitney Test: $U = 483.500$, $z = -2.811$, $p = .005$.

7.1.3. Tempo

Hypotese: Vi forventer at reduceret præstation på tempoprøver i PS-gruppen.

De deskriptive data fremgår af tabel 10. Ordoplæsningen på Stroop (kongruente del) anses som en tempoprøve.

Tabel 10: Deskriptive analyser: n , $\bar{x}$ og SD for tempoprøver.

Test		PS	KT
SDMT (NF)	n	30	43
	$\bar{x}$	40.83	51.33
	SD	13.35	13
Stroop ordlæsning (NF)	n	29	43
	$\bar{x}$	76.03	94.23
	SD	19.99	14.25

NF = normalfordelte data, IN = ikke normalfordelte data.

Som forventet sås, at patienter med PS præsterede signifikant dårligere end KT-gruppen på tempoprøverne (tabel 11).

Tabel 11: Ensidede forskelsanalyser på tempoprøver

Test	Uparrede t-test	<i>p</i>
SDMT	$t(71) = -3.356^a$	.000 ***
Stroop ordlæsning	$t(46.82) = -4.231^a$	<.000***

** $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$*

Eksplorativ analyse: Er der et forhold mellem tempo og depression ved PS?

Der blev foretaget en regression med GDS som prædiktor. Som det fremgår af tabel 12, viste analysen, at præstation på SDMT og Stroop ordlæsning i let grad kunne forudsiges af depression.

Tabel 12: Lineær regression på tempoafhængige prøver ved PS-gruppen med GDS som prædiktor.

Test	Teststatistik
SDMT	$R^2 = .147$ $F(1,28) = 4.814$ $p = .037^*$
Stroop ordlæsning	$R^2 = .161$ $F(1,27) = 5.180$ $p = .031^*$

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .000$

7.1.4. Arbejdshukommelse

Hypotese: Vi forventer, at PS-gruppen klarer sig dårligere på arbejdshukommelsestest end KT-gruppen. Der forventes ingen forskel grupperne imellem på visuel spændvidde.

De deskriptive data på mål af arbejdshukommelse fremgår af tabel 13.

Tabel 13: Deskriptive analyser: n , $\bar{x}$ og SD for arbejdshukommelsesprøver.

Test		PS	KT
Bogstav-tal-rangordning (WAIS-III) (NF)	n	33	43
	$\bar{x}$	7.64	10.02
	SD	3.02	2.80
Måneder bagfra (SCOPA-COG) (IN)	n	33	36
	$\bar{x}$	1.79	1.92
	SD	.55	.37
Talspændvidde bagfra (SCOPA-COG) (NF)	n	33	36
	$\bar{x}$	2.61	3.28
	SD	.83	.91
Visuel spændvidde (SCOPA-COG) (NF)	n	33	36
	$\bar{x}$	3.27	3.53
	SD	1.28	.94
30-3 (SCOPA-COG) (IN)	n	33	36
	$\bar{x}$	1.79	1.92
	SD	.55	.28

NF = normalfordelte data, IN = ikke normalfordelte data.

Resultaterne (tabel 14) viste som forventet ingen signifikant forskel mellem grupperne på visuel spændvidde. Hypotesen blev ikke bekræftet i forbindelse med 30-3 og måneder bagfra, idet der ikke her

forekom en signifikant forskel mellem grupperne. Derimod viste analysen, at PS-gruppen præsterede signifikant under KT-gruppen på Talspændvidde bagfra (SCOPA-COG) samt Bogstav-tal-rangordning.

Tabel 14: Ensidede forskelsanalyser på arbejdshukommelsesopgaver

Test	Teststatistik	<i>p</i>
Bogstav-tal-rangordning (WAIS-III)	$t(74) = -3.561^a$	<.001 ***
Måneder bagfra (SCOPA-COG)	$U = 537.500, z = -1.296^b$	.098
SDMT	$t(71) = -3.356^a$	.000 ***
Visuel spændvidde (SCOPA-COG)	$t(67) = -.948^a$	.174
Stroop ordlæsning	$t(46.82) = -4.231^a$	<.000***
Talspændvidde (SCOPA-COG)	$t(67) = -3.191^a$	.001***
30-3 (SCOPA-COG)	$U = 550.500, z = -.941^b$	.174

a = Uparret *t*-test. *b* = Mann-Whitney Test. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

7.1.5. Hukommelse

Tabel 15: Deskriptive analyser: n , $\bar{x}$, SD og datafordeling for hukommelsestest for PS- og KT-grupperne

Test		PS	KT
CCR-48 umiddelbar (NF)	n	33	43
	$\bar{x}$	29.85	33.72
	SD	5.67	4.01
CCR-48 forsinket (NF)	n	33	43
	$\bar{x}$	29.18	33.28
	SD	5.88	4.43
CCR-48 Retentionsprocent (NF)	n	33	43
	$\bar{x}$	98.19	98.65
	SD	12.72	6.10
SDMT incidental indlæring (NF)	n	29	42
	$\bar{x}$	3.90	4.44
	SD	2.29	2.30
Listeindlæring umiddelbar genkaldelse (IN)	n	33	36
	$\bar{x}$	7.06	8.89
	SD	1.78	1.21
Listeindlæring forsinket genkaldelse (IN)	n	33	36
	$\bar{x}$	4.73	6.86

	<i>SD</i>	2.83	2.05
Listeindlæring, genkendelse (IN)	<i>n</i>	33	36
	$\bar{x}$	3.97	2.94
	<i>SD</i>	2.40	1.98
Listeindlæring genkendelsesprocent (NF)	<i>n</i>	33	36
	$\bar{x}$	46.43	30.15
	<i>SD</i>	28.12	20.15
Listeindlæring retentionsprocent (NF)	<i>n</i>	33	36
	$\bar{x}$	63.83	76.65
	<i>SD</i>	31.98	20.85

NF= normalfordelte data, *IN*= ikke normalfordelte data.

Hypotese: Vi forventer nedsat genkaldelsesfunktion ved PS

De deskriptive data for alle hukommelsestest for KT- og PS-grupperne fremgår af tabel 15. KT-gruppen huskede signifikant flere ord på såvel den umiddelbare genkaldelse af CCR-48 som den forsinkede genkaldelse af CCR-48 (tabel 16). En regression med GDS som prædiktør for umiddelbar genkaldelse af CCR-48 kunne ikke forudsige præstationen for PS-gruppen: $R^2 = .108$, $F(1,31)=3.739$, $p=.062$. Der sås ingen korrelation mellem GDS og CCR-48 forsinket genkaldelse for PS-gruppen, hvorfor regression ikke blev foretaget

Tabel 16: Ensidede forskelsanalyser på hukommelsestest for PS- og KT-grupperne

Test	Teststatistik	<i>p</i>
CCR-48, umiddelbar genkaldelse	$t(55.09) = -3.336^a$	.001***
CCR-48 forsinket genkaldelse	$t(74) = -3.469^a$	<.001***
Listeindlæring, umiddelbar genkaldelse	$U=242.000$, $z=-4.308^b$	<.000***
Listeindlæring, forsinket genkaldelse	$U=332.500$, $z=-3.167^b$	.001***

a = Uparret *t*-test. *b* = Mann-Whitney Test*: $p < .05$, **: $p < .01$, ***: $p < .001$

KT-gruppen genkaldte signifikant flere ord på Listeindlæring umiddelbar genkaldelse. Der sås ingen korrelation med GDS, hvorfor regression ikke blev udført.

KT-gruppen genkaldte signifikant flere ord på den sene genkaldelse af listeindlæring. Der sås ingen korrelation mellem GDS og forsinket genkaldelse, hvorfor yderligere analyser ikke blev foretaget.

Hypotese: Vi forventer bedre præstation på CCR-48 end på listeindlæring

Vi forventer en bedre præstation på den kategoristyrede hukommelsestest end på listeindlæring idet der ved førstnævnte indgår cues. For at gøre testene sammenlignelige blev råscorene omregnet til z -score¹⁵ for begge hukommelsestest. Der sås en signifikant større umiddelbar genkaldelse af CCR-48 end umiddelbar genkaldelse af listeindlæring ved PS-gruppen, men ikke ved KT-gruppen (tabel 17). Der sås ingen forskel på de to forsinkede genkaldelsesopgaver ved begge grupper.

Ved sammenligning af retentionsprocenten¹⁶ for CCR-48 og retentionsprocenten for listeindlæring sås en signifikant større retention af CCR-48 i begge grupper.

Tabel 17: Ensidede parrede forskelsanalyser af listeindlæring og CCR-48 for KT og PS

Test	PS	KT
Listeindlæring umiddelbar genkaldelse– CCR-48, umiddelbar Genkaldelse	$t(32) = -2.666$ $p = .006^{**}$	$t(35) = -.833$ $p = .205$
CCR-48 forsinket genkaldelse – Listeindlæring, Forsinket genkaldelse	$t(32) = -.692$ $p = .247$	$t(35) = -.938$ $p = .177$
CCR48 retentionsprocent – Listeindlæring retentionsprocent	$z = -4.869$ $p < .000^{***}$	$z = -4.979$ $p < .000^{***}$

*: $p < .05$, **: $p < .01$, ***: $p < .001$.

Hypotese: Vi forventer ingen forskel i retentionsprocenten

Vi fandt ingen signifikant forskel i retentionsprocenten på listeindlæring men meget tæt på signifikans (tabel 18). Derved var der ikke forskel mellem de to grupper på, hvor meget af det indlærte der var til rådighed ved den senere genkaldelse. Det samme gjorde sig gældende ved sammenligning af retentionsprocenten på CCR-48.

Tabel 18: Ensidede forskelsanalyser på CCR-48 retentionsprocent og listeindlæring retentionsprocent

Test	Teststatistik	p
CCR-48 retentionsprocent	$t(43.263) = -.192^a$	.425
Listeindlæring, retentionsprocent	$U = 463.000, z = -1.578^b$	.057

$a =$ Uparret t -test. $b =$ Mann-Whitney Test

¹⁵ $\frac{KT \text{ gennemsnit} - PS \text{ individuelle gennemsnit}}{KTSD} = Z$

¹⁶ Retentionsprocenten blev udregnet efter følgende formel: Forsinket genkaldelse/umiddelbar genkaldelse x 100.

Hypotese: Vi forventer upåfaldende genkendelse i PS-gruppen

Ved sammenligning af antal genkendte fra listeindlæring sås ved en ensidet Mann-Whitney Test, at PS-gruppen genkendte signifikant flere ord end KT-gruppen, der i højere grad genkaldte ordene: $U=442.500$, $z=-1.841$, $p=.033$. Dette blev uddybet ved udregningen af en genkendelsesprocent,¹⁷ hvor en uparret parametrisk ensidet t-test viste en signifikant forskel mellem PS- og KT-gruppen på denne variabel: $t(57.533)=2.741$, $p=.004$, hvor en større andel af patienternes erindring skyldtes genkendelse end ved KT-gruppen.

Hypotese: Vi forventer ingen forskel i incidental indlæring

En uparret ensidet t-test viste ingen signifikant forskel: $t(70)=-.988$, $p=.164$.

7.1.6. Genkendelse af emotioner i ansigtsudtryk

Hypotese: Vi forventer nedsat præstation på visuel genkendelse af negative emotionelle ansigtsudtryk ved PS, men forventer ingen forskel på genkendelse af positive emotionelle ansigtsudtryk.

Deskriptive data for de seks emotionelle ansigtsudtryk fra Følelsessekskanten fremgår af tabel 19.

Tabel 19: Deskriptive analyser: n , $\bar{x}$, SD og datafordeling for seks emotionelle ansigtsudtryk fra Følelsessekskanten.

Test		PS	KT
Glæde, Følelsessekskant (IN)	n	16	67
	$\bar{x}$	3.69	3.78
	SD	.60	.42
Overraskelse, Følelsessekskant (IN)	n	16	67
	$\bar{x}$	3.44	3.25
	SD	.63	.86
Frygt, Følelsessekskant (IN)	n	16	67
	$\bar{x}$	1.81	1.76
	SD	.98	1.14
Sorg, Følelsessekskant (IN)	n	16	67
	$\bar{x}$	2.69	2.94
	SD	1.40	1.20
Afsky, Følelsessekskant (IN)	n	16	67
	$\bar{x}$	2.19	2.43
	SD	.98	1.10

¹⁷ Genkendelsesprocenten blev udregnet efter følgende formel: antal korrekt genkendte/antal mulige korrekte x 100.

Vrede, Følelsessekskant (IN)	<i>n</i>	16	67
	$\bar{x}$	2.69	2.73
	<i>SD</i>	1.01	1.14

IN= ikke normalfordelte data.

Resultaterne i tabel 20 viser mod forventning ingen signifikant forskel mellem PS- og KT-gruppen i evnen til at genkende negative emotionelle ansigtsudtryk. Som forventet sås ingen signifikant forskel på genkendelse af positive ansigtsudtryk..

Tabel 20: Ensidede forskelsanalyser på genkendelse af emotionelle ansigtsudtryk

Test	Mann-Whitney Test	<i>p</i>
Glæde, Følelsessekskant	$U = 514.500, z = -.340$	.367
Overraskelse, Følelsessekskant	$U = 492.000, z = -.557$	.289
Frygt, Følelsessekskant	$U = 524.000, z = -.143$	.443
Sorg, Følelsessekskant	$U = 482.000, z = -.661$	.255
Afsky, Følelsessekskant	$U = 452.000, z = -1.015$	.155
Vrede, Følelsessekskant	$U = 519.500, z = -.198$	.422

7.1.7. Visuospatale funktioner

Hypotese: Vi forventer ingen forskel i visuel organisering mellem de to grupper.

En ensidet parametrisk uparret t-test viste, at PS-gruppen ($n = 33$, $\bar{x} = 13.76$, $SD = 2.83$) præsterede på samme niveau som KT-gruppen ($n = 43$, $\bar{x} = 13.91$, $SD = 2.81$) på Street Closure Test: $t(74) = -.229$, $p = .410$.

Hypotese: Vi forventer nedsat præstation på visuokonstruktive opgaver i PS-gruppen i forhold til KT-gruppen.

Deskriptive data fremgår af tabel 21.

Tabel 21: Deskriptive analyser: *n*, $\bar{x}$, *SD* og datafordeling på visuokonstruktive opgaver.

Test		PS	KT
Blokmønster (WAIS-III) (NF)	<i>n</i>	32	43
	$\bar{x}$	27.72	38.84
	<i>SD</i>	11.67	12.30

Puslespil (SCOPA-COG) (IN)	<i>n</i>	33	36
	$\bar{x}$	4.12	4.56
	<i>SD</i>	1.02	.65
Urskive (IN)	<i>n</i>	33	43
	$\bar{x}$	10.64	11.49
	<i>SD</i>	1.69	.86

NF= normalfordelte data, IN= ikke normalfordelte data.

Resultaterne viste, at PS-gruppen præsterede signifikant dårligere på alle tre opgaver i forhold til KT-gruppen (tabel 22).

Tabel 22: Ensidede forskelsanalyser på visuokonstruktive opgaver

Test	Teststatistik	<i>p</i>
Blokmønster (WAIS-III)	$t(73) = -3.957^a$	<.000***
Puslespil (SCOPA-COG)	$U = 465.000, z = -1.733^b$	.042*
Urskive	$U = 460.000, z = -2.859^b$	.002**

*a = Uparret t-test. b = Mann-Whitney Test. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$*

Hypotese: Vi forventer nedsat visuel problemløsningsevne ved PS-gruppen.

En ensidet parametrisk uparret t-test viste, at PS-gruppen ($n = 14$, $\bar{x} = 6.29$, $SD = 1.98$) præsterede signifikant dårligere end KT-gruppen ($n = 21$, $\bar{x} = 8.05$, $SD = 2.77$) på Ravens-APM: $t(33) = -2.055$, $p = .024$. Endvidere viste en tosidet Mann-Whitney Test, at der ikke var nogen forskel mellem PS-gruppen ($n = 14$, $\bar{x} = 359.29$, $SD = 141.88$) og KT-gruppen ($n = 21$, $\bar{x} = 358.00$, $SD = 247.41$) i tid brugt på Ravens-APM: $U = 119,500$, $z = -.926$, $p = .354$.

Resultaterne viste således visuokonstruktive og problemløsningsvanskeligheder ved PS, hvorimod visuel organisering var intakt.

7.1.8. Eksekutive funktioner

De deskriptive data fremgår af tabel 23.

Tabel 23: Deskriptive analyser: *n*, $\bar{x}$, *SD* og datafordeling for de eksekutive test

Test		PS	KT
Håndsekvens (IN)	<i>n</i>	33	36
	$\bar{x}$	1.94	2.69
	<i>SD</i>	1.27	.52
Ordmobilisering, alternerende (NF)	<i>n</i>	33	43
	$\bar{x}$	13.79	17.07
	<i>SD</i>	6.19	4.81

Ordmobilisering, leksikal (NF)	<i>n</i>	70	62
	$\bar{x}$	13.29	16.56
	<i>SD</i>	5.52	5.08
Ordmobilisering, semantisk (NF)	<i>n</i>	70	55
	$\bar{x}$	20.59	25.42
	<i>SD</i>	6.07	6.21
Ordmobilisering, verbum (NF)	<i>n</i>	33	43
	$\bar{x}$	14.15	18.23
	<i>SD</i>	6.93	6.82
Stroop farveord, korrekte (NF)	<i>n</i>	28	43
	$\bar{x}$	25.75	36.26
	<i>SD</i>	12.35	10.48
Stroop forventede interferensscore (NF)	<i>n</i>	28	43
	$\bar{x}$	32.05	39.23
	<i>SD</i>	8.37	7.24
Terning (SCOPA-COG) (IN)	<i>n</i>	33	36
	$\bar{x}$	1.00	2.36
	<i>SD</i>	1.20	1.17
WCST, antal sorteringer (IN)	<i>n</i>	33	43
	$\bar{x}$	4.15	5.19
	<i>SD</i>	1.64	.88
WCST, PSV1-fejl (IN)	<i>n</i>	33	43
	$\bar{x}$	.67	.44
	<i>SD</i>	.85	.67
WCST, PSV2-fejl (IN)	<i>n</i>	33	43
	$\bar{x}$	3.94	1.00
	<i>SD</i>	7.5	1.56
WCST, strategivedligeholdelsesfejl (IN)	<i>n</i>	33	43
	$\bar{x}$	1.79	.70
	<i>SD</i>	1.85	.96
WCST, ikke perseverationsfejl (IN)	<i>n</i>	33	43
	$\bar{x}$	3.88	3.09
	<i>SD</i>	3.82	2.23

NF= normalfordelte data, IN= ikke normalfordelte data.

Hypotese: Vi forventer nedsat præstation på håndsekvens i PS-gruppen

En ensidet Mann-Whitney Test viste, at KT-gruppen præsterede signifikant bedre på håndsekvens: $U=412.000$, $z=-2.512$, $p=.006$.

Hypotese: Vi forventer nedsat præstation på Terning i PS-gruppen

Som forventet viste en ensidet Mann-Whitney Test, at KT-gruppen præsterede signifikant bedre på Terning: $U=263.500$, $z=-4.301$, $p<.000$.

Hypotese: Vi forventer færre opnåede farveord og højere interferensscore på Stroop i PS-gruppen

KT-gruppen nåede signifikant flere farveord på interferensdelen af Stroop (tabel 24). En regression med GDS som prædiktor viste, at denne ikke kunne forudsige præstation for PS-gruppen: $R^2=.105$, $F(1,26)=3.049$, $p=.093$

Tabel 24: Parrede og uparrede forskelsanalyser af Stroop farveord og forventet minus faktisk interferensscore for PS- og KT-grupperne

Test	Teststatistik	<i>p</i>	
Stroop Farveord, korrekte	$t(69)=-3.845^a$	$<.000^{***}$	ensidet
PS: forventet minus faktisk interferensscore	$t(27)=4.341^c$	$.000^{***}$	tosidet
KT: forventet minus faktisk interferensscore	$t(42)=-2.305^c$	$.026^*$	tosidet
Forventet minus faktisk interferensscore PS-KT	$t(69)=1.672^a$	$.05^*$	ensidet

*a = Uparret t-test. c = Parret t-test. *: $p<.05$, **: $p<.01$, ***: $p<.001$*

PS-gruppen nåede signifikant færre farveord end forventet ud fra Goldens¹⁸ "forventede interferensscore", hvilket også gjorde sig gældende for KT-gruppen. Forskellen mellem "forventet og faktisk interferensscore" var dog signifikant større for PS-gruppen ($\bar{x}=6.2958$, $SD=7.6734$) end KT-gruppen ($\bar{x}=2.9789$, $SD=8.4739$). En ANCOVA type IV, hvor GDS holdes konstant, viste, at forskellen mellem PS- og KT-gruppen forsvandt: $F(1,68)=2.149$, $p=.147$.

Hypotese: Vi forventer, at der ved PS-gruppen ses flere PSV2-fejl, strategivedligeholdelsesfejl og at denne opnår færre kategorier på WCST, men at der ikke er forskel i antal PSV1-fejl.

Tabel 25: Forskelsanalyser af alle WCST variable

Test	Teststatistik	<i>P</i>	
WCST, antal sorteringer	$U=436.500$, $z=-2.992^b$	$.002^{**}$	ensidet
WCST, PSV1-fejl	$U=617.500$, $z=-1.107^b$	$.134$	ensidet

¹⁸ Golden: $\text{antal forventede farveord} = (\text{antal ord oplæst} \times \text{antal farver benævnt}) / (\text{antal ord oplæst} + \text{antal farver benævnt})$. Resultatet af udregningen er det antal ord (interferens), man kan forvente, at probanden kan nå at oplæse, når der tages højde for læsehastighed og farvebenævneshastighed på de to første delprøver.

WCST, PSV2-fejl	$U=583.500, z=-1.433^b$	.076	ensidet
WCST, strategivedligeholdelsesfejl	$U=465.500, z=-2.708^b$	.004**	ensidet
WCST ikke-perseverationsfejl	$t(74) = 1.122^a$	.265	tosidet

*a = Uparret t-test, b = Mann-Whitney Test. *: $p < .05$, **: $p < .01$, ***: $p < .001$.*

KT-gruppen opnåede signifikant flere sorteringer på WCST (tabel 25). Imod forventet sås der ikke signifikant flere PSV2-fejl i PS-gruppen. Derimod sås signifikant flere strategivedligeholdelsesfejl i PS-gruppen end KT-gruppen. Som forventet sås ingen signifikante forskelle mellem grupperne i antallet af PSV1-fejl. Dette var ligeledes tilfældet i antallet af ikke-perseverationsfejl.

Hypotese: Vi forventer reduceret semantisk ordmobilisering i PS-gruppen, men ingen forskel i antal fejl.

KT-gruppen præsterede signifikant bedre på semantisk ordmobilisering (tabel 26). Der var som forventet ingen signifikant forskel i antal fejl mellem KT- og PS-gruppen.

Tabel 26: Ensidede forskelsanalyser for semantisk ordmobilisering korrekte og antal fejl

Test	Teststatistik	<i>p</i>
Semantisk ordmobilisering	$t(123) = -4.372^a$	.000***
Semantisk ordmobilisering, fejl	$U=1870.000; z = -.358^b$	.360

*a = Uparret t-test, b = Mann-Whitney Test. *: $p < .05$, **: $p < .01$, ***: $p < .001$.*

Præstationen på semantisk ordmobilisering korrelerede ikke med køn, hvorfor nærmere undersøgelser ikke blev foretaget. Begavelse kunne i let grad forudsige præstationen for KT-gruppen med DART45 som prædiktor: $R^2=.108$, $F(1,51)=6.167$, $p=.016$, mens en regression ikke blev foretaget i PS-gruppen, idet der ikke var en korrelation. DART45 blev valgt som prædiktor, idet DART45 og semantisk ordmobilisering var blevet administreret til flertallet af deltagerne.

Eksplorativ analyse: Er der forskel på præstationen på de øvrige ordmobiliseringsopgaver mellem de to grupper?

De øvrige ordmobiliseringsopgaver blev undersøgt med en MANOVA (tabel 27). KT-gruppen præsterede signifikant bedre på alle tre typer ordmobilisering. Der sås ingen korrelation mellem benævnelse og ordmobiliseringsprøverne, hvorfor yderligere analyser ikke blev foretaget. Endvidere sås ingen signifikante forskelle i antal fejl på alternerende ($p=.075$), verbum ($p=.257$) eller leksikal ordmobilisering ($p=.174$).

Tabel 27: MANOVA på ordmobiliseringstest for PS og KT

Test	Teststatistik	<i>p</i>
Alternerende ordmobilisering	$F(1,67)=7.330$	.009**
Verbum ordmobilisering	$F(1,67)=8.706$	.004**
Leksikal ordmobilisering	$F(1,67)=8.483$	.005**

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

En regression (tabel 28) med DART som prædiktor kunne forudsige præstationen for KT-gruppen, mens denne analyse ikke kunne foretages i PS-gruppen, idet der ikke var en korrelation. DART blev benyttet, idet flertallet af deltagerene blev testet med denne og alternerende ordmobilisering.

Tabel 28: Lineære regressioner med DART og DART45 som prædiktor for ordmobiliseringstest

Test	PS	KT
DART-alternerende ordmobilisering	-	$R^2=.263$
	-	$F(1,39)=13.927$
	-	$p=.001$ ***
DART-verbum ordmobilisering	$R^2=.136$	$R^2=.194$
	$F(1,29)=4.578$	$F(1,39)=9.393$
	$p=.041$ *	$p=.004$ **
DART45-leksikal ordmobilisering	$R^2=.100$	$R^2=.164$
	$F(1,66)=7.302$	$F(1,58)=11.408$
	$p=.009$ **	$p=.001$ ***

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

KT-gruppen præsterede signifikant bedre på verbum ordmobilisering. En regression viste, at DART som prædiktor i let grad kunne forudsige præstationen for begge grupper. Slutteligt sås en signifikant bedre præstation på leksikal ordmobilisering i KT-gruppen. En regression med DART45 som prædiktor kunne i let grad forudsige præstationen på denne test i PS-gruppen.

Eksplorativ analyse: Er der forskel på sværhedsgraden af ordmobiliseringsprøverne?

Tabel 29: Tosidede parrede forskelsanalyser mellem ordmobiliseringsopgaverne for PS- og KT-grupperne

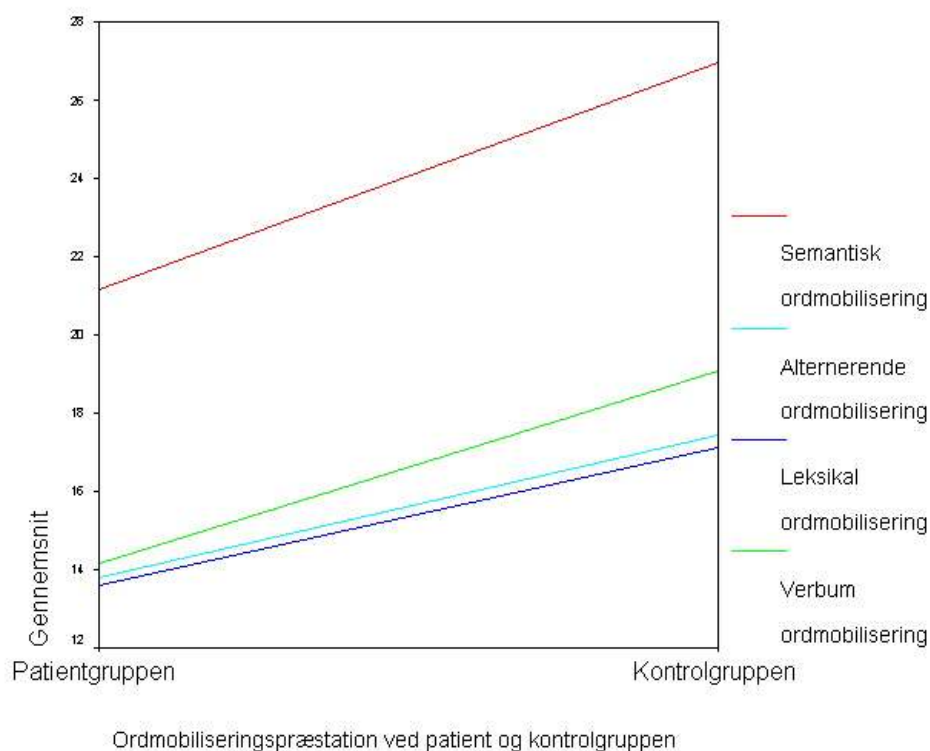
Test	PS	KT
Semantisk ordmobilisering- leksikal ordmobilisering	$t(69)=14.369$ $p=.000$ ***	$t(54)=10.894$ $p=.000$ ***
Semantisk ordmobilisering- alternerende ordmobilisering	$t(32)=7.879$ $p=.000$ ***	$t(35)=9.134$ $p=.000$ ***

Semantisk ordmobilisering- verbum ordmobilisering	$t(32)=7.324$ $p=.000***$	$t(35)=8.185$, $p=.000***$
Leksikal ordmobilisering - alternerende ordmobilisering	$t(32)=-.266$ $p=.792$	$t(42)=-.567$ $p=.574$
Leksikal ordmobilisering - verbum ordmobilisering	$t(32)=-.681$ $p=.501$	$t(42)=-1.990$ $p=.053$
Alternerende ordmobilisering - verbum ordmobilisering	$t(32)=-.325$ $p=.747$	$t(42)=-1.537$ $p=.132$

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

Resultaterne (tabel 29) viser, at semantisk var signifikant lettere end såvel leksikal, alternerende som verbum ordmobilisering for begge grupper. Derimod sås ingen signifikant forskel mellem leksikal og alternerende ordmobilisering eller mellem leksikal og verbum ordmobilisering for begge grupper. Slutteligt sås ingen signifikant forskel mellem alternerende og verbum ordmobilisering for grupperne. En grafisk illustration af resultaterne ses i figur 1.

Figur 1: Illustration af ordmobiliseringspræstationerne for PS-gruppen og KT-gruppen



7.2.1. Eksplorativ analyse: Hvori ligger forskellen mellem patienter med lette og patienter med sværere kognitive vanskeligheder?

Vi var interesserede i at undersøge, hvorvidt der i PS-gruppen forekom en forværring af kognitive funktioner ved patienter med sværere kognitive vanskeligheder, eller om der snarere var tale om opståelse af nye vanskeligheder, når man sammenligner dem med gruppen med lette kognitive vanskeligheder. Derved er spørgsmålet om der eksempelvis ses en forværring af genkaldelsesproblemer, eller om der ved personer med sværere kognitive vanskeligheder ses nye problemer eksempelvis i forhold til genkendelse.

Vi benyttede SCOPA-COG total scoren som mål for kognitivt funktionsniveau og fastsatte en cut-off score på 24 (2 *SD* under $\bar{x}$), hvor de personer i PS-gruppen, der scorede 24 eller derover blev betegnet som patienter med lette kognitive vanskeligheder (PSLK), mens patienter, der scorede 23 eller derunder, blev betegnet som patienter med sværere kognitive vanskeligheder (PSSK). Inddelingen medførte en gruppering af KT-gruppen med kun en person der scored under 24 på SCOPA-COG, og denne blev således ekskluderet fra disse analyser.

De deskriptive analyser af testpræstationen efter grupperingen i en PSLK-gruppe og en PSSK-gruppe fremgår af tabel 30. Derudover ses de deskriptive data for KT-gruppen.

Tabel 30: Deskriptive analyser: n , $\bar{x}$ og SD på test for PSLK, PSSK og KT.

Test		PSSK	PSLK	KT
Blokmonster (WAIS-III) (NF)	n	14	18	35
	$\bar{x}$	20.00	33.72	40.23
	SD	9.38	9.69	12.25
Bogstav-tal- rangordning (WAIS-III) (NF)	n	15	18	35
	$\bar{x}$	5.33	9.56	9.91
	SD	1.88	2.38	2.86
CCR-48 umiddelbar genkaldelse (NF)	n	15	18	35
	$\bar{x}$	28.53	30.94	34.40
	SD	4.88	6.17	3.88
CCR-48 forsinket genkaldelse (NF)	n	15	18	35
	$\bar{x}$	27.07	30.94	34.20
	SD	6.25	5.06	4.14
CCR-48 Benævnelse (IN)	n	15	18	35
	$\bar{x}$	45.73	46.72	47.74
	SD	3.65	1.90	.66
CCR retentionsprocent (NF)	n	15	18	35
	$\bar{x}$	94.16	101.55	99.44
	SD	10.43	13.74	5.99

Følelsessekskant, total score (NF)	<i>n</i>	6	10	18
	$\bar{x}$	15.83	16.90	17.61
	<i>SD</i>	2.99	2.77	3.74
Følelsessekskant, Frygt (IN)	<i>n</i>	6	10	18
	$\bar{x}$	1.67	1.90	2.44
	<i>SD</i>	.82	1.10	1.04
Følelsessekskant, Sorg (IN)	<i>n</i>	6	10	18
	$\bar{x}$	2.67	2.70	2.94
	<i>SD</i>	1.75	1.25	1.35
Følelsessekskant, Afsky (IN)	<i>n</i>	6	10	18
	$\bar{x}$	2.33	2.10	2.17
	<i>SD</i>	.52	1.20	1.29
Følelsessekskant, Vrede (IN)	<i>n</i>	6	10	18
	$\bar{x}$	2.67	2.70	3.06
	<i>SD</i>	1.63	.48	.94
Listeindlæring umiddelbar genkaldelse (IN)	<i>n</i>	15	18	35
	$\bar{x}$	6.33	7.67	9.00
	<i>SD</i>	1.80	1.60	1.03
Listindlæring forsinket genkaldelse (IN)	<i>n</i>	15	18	35
	$\bar{x}$	3.80	5.50	7.03
	<i>SD</i>	2.78	2.71	1.82
Listeindlæring retentionprocent (NF)	<i>n</i>	15	18	35
	$\bar{x}$	57.78	68.87	78.27
	<i>SD</i>	34.02	30.21	18.72
Listeindlæring genkendelsesprocent (NF)	<i>n</i>	15	18	35
	$\bar{x}$	52.54	41.33	28.44
	<i>SD</i>	28.02	27.96	17.60
MMSE (IN)	<i>n</i>	15	18	35
	$\bar{x}$	27.07	28.94	28.63
	<i>SD</i>	1.71	.87	1.44
Ordmobilisering, Leksikal (NF)	<i>n</i>	15	18	35
	$\bar{x}$	10.47	16.17	17.34
	<i>SD</i>	4.05	4.20	4.96
Ordmobilisering, Alternerende (NF)	<i>n</i>	15	18	35
	$\bar{x}$	10.73	16.33	17.51
	<i>SD</i>	6.35	4.87	4.95

Ordmobilisering, Verbum (NF)	<i>n</i>	15	18	35
	$\bar{x}$	9.67	17.89	19.23
	<i>SD</i>	5.97	5.35	6.98
Ravens-APM (NF)	<i>n</i>	4	10	20
	$\bar{x}$	4.75	6.90	8.25
	<i>SD</i>	.96	1.97	2.67
SDMT (NF)	<i>n</i>	12	18	35
	$\bar{x}$	31.83	46.83	53.06
	<i>SD</i>	14.39	8.64	13.07
SDMT: Incidental indlæring (NF)	<i>n</i>	12	17	35
	$\bar{x}$	3.83	3.94	4.66
	<i>SD</i>	2.04	2.51	2.27
Street Closure Test (NF)	<i>n</i>	15	18	35
	$\bar{x}$	12.27	15.00	14.34
	<i>SD</i>	2.96	2.06	2.65
Stroop ordlæsning (NF)	<i>n</i>	12	17	35
	$\bar{x}$	65.67	83.35	95.97
	<i>SD</i>	20.87	16.19	14.16
Stroop farveord, korrekte (NF)	<i>n</i>	12	16	35
	$\bar{x}$	19.58	30.38	37.49
	<i>SD</i>	11.09	11.45	10.38
Stroop forventede minus faktiske interferensscore (NF)	<i>n</i>	12	16	35
	$\bar{x}$	8.28	4.80	2.42
	<i>SD</i>	4.76	9.16	8.71
Urskive (IN)	<i>n</i>	15	18	35
	$\bar{x}$	9.80	11.33	11.49
	<i>SD</i>	2.14	.69	.89
WCST, antal sorteringer (IN)	<i>n</i>	15	18	35
	$\bar{x}$	3.20	4.94	5.29
	<i>SD</i>	1.82	.94	.75
WCST, PSV1-fejl (IN)	<i>n</i>	15	18	35
	$\bar{x}$	.80	.56	.49
	<i>SD</i>	1.01	.70	.70
WCST, PSV2-fejl (IN)	<i>n</i>	15	18	35
	$\bar{x}$	7.27	1.17	.80
	<i>SD</i>	10.15	1.76	1.41
WCST, strategivedligeholdelsesfejl (IN)	<i>n</i>	15	18	35
	$\bar{x}$	2.87	.89	.54
	<i>SD</i>	1.88	1.28	.66

Der blev foretaget en ANOVA på de parametriske opgaver med efterfølgende LSD (least significant difference test) post hoc analyser for at udforske forskellene mellem grupperne. Grundet for få deltagere i PSSK-gruppen på Ravens-APM blev der ikke foretaget videre analyser. Ved de ikke-parametriske opgaver blev der først foretaget en Kruskal-Wallis analyse, hvorefter der blev foretaget uparrede forskelsanalyser på de opgaver, hvor der sås en signifikant forskel. Resultaterne i tabel 31 og 32 viser, at der var signifikante forskelle mellem PSSK- og PSLK-grupperne, hvor førstnævnte præsterede signifikant dårligere på MMSE, SDMT, Bogstav-tal-rangordning, Listeindlæring umiddelbar genkaldelse, CCR-48 forsinket genkaldelse, Street Closure Test, blokmønsterprøven, Urskiveprøven, Stroop, Ordmobiliseringsprøverne, og WCST antal sorteringer og strategivedligeholdelsesfejl. Der sås ingen forskelle mellem de tre grupper på Følelsessekskanten og dens delelementer, CCR-48 retentionsprocenten, incidental indlæring, ”Stroop forventede minus faktiske interferensscore” og WCST PSV1-fejl. Sammenligningen af PSSK-gruppen og KT-gruppen viste, at førstnævnte gruppe præsterede signifikant dårligere på alle test. Sammenligning af PSLK-gruppen og KT-gruppen viste signifikante forskelle på Listeindlæring umiddelbar og forsinket genkaldelse, CCR-48 umiddelbar og forsinket genkaldelse, benævnelse, blokmønsterprøven og Stroop, hvor PSLK-gruppen præsterede dårligst. Af de opgaver, hvor der ikke forekom en signifikant forskel mellem grupperne, sås der, med undtagelse af ”Stroop forventede minus faktiske interferensscore”, en signifikant forskel¹⁹, da PS-gruppen som helhed blev sammenlignet med KT-gruppen (se afsnit 7.1.8.).

Tabel 31: ANOVA og post hoc test for PSLK, PSSK og KT

Test	Teststatistik	P	LSD post hoc test
Blokmønster (WAIS-III)	$F(2,64) = 16.731$	.000***	PSSK < PSLK, $p = .001$ *** PSSK < KT, $p = .000$ *** PSLK < KT, $p = .016$ *
Bogstav-tal-rangordning (WAIS-III)	$F(2,65) = 17.914$	.000***	PSSK < PSLK, $p = .000$ *** PSSK < KT, $p = .000$ *** PSLK < KT, $p = .630$
CCR-48 umiddelbar genkaldelse	$F(2,65) = 8.695$	.000***	PSSK < PSLK, $p = .155$ PSSK < KT, $p = .000$ *** PSLK < KT, $p = .016$ *
CCR-48 forsinket genkaldelse	$F(2,65) = 11.434$	.000***	PSSK < PSLK, $p = .027$ * PSSK < KT, $p = .000$ *** PSLK < KT, $p = .025$ *

¹⁹ Tidligere analyser af PS- og KT-gruppen viste, at forskellen mellem ”forventet minus faktisk interferensscore” forsvandt ved kontrol for depression. Der sås ikke ved PSLK-gruppen eller PSSK-gruppen en korrelation mellem GDS og ”forventet minus faktisk interferensscore”, hvorfor dette ikke antages at have en betydning for resultatet.

CCR retentionsprocent	$F(2,65) = 2.582$	.083	--
Følelsessekskant, total score	$F(2,31) = .648$	.530	--
Listeindlæring retentionprocent	$F(2,65) = 3.388$	.040*	PSsk < PSLK, $p = .225$ PSsk < KT, $p = .013^*$ PSLK < KT, $p = .215$
Listeindlæring genkendelsesprocent	$F(2,65) = 6.086$	.004**	PSsk < PSLK, $p = .171$ PSsk < KT, $p = .001^{***}$ PSLK < KT, $p = .059$
Ordmobilisering, Leksikal	$F(2,65) = 12.058$	.000***	PSsk < PSLK, $p = .001^{***}$ PSsk < KT, $p = .000^{***}$ PSLK < KT, $p = .380$
Ordmobilisering, Alternierende	$F(2,65) = 8.873$	.000***	PSsk < PSLK, $p = .003^{**}$ PSsk < KT, $p = .000^{***}$ PSLK < KT, $p = .441$
Ordmobilisering, Verbum	$F(2,65) = 12.184$	.000***	PSsk < PSLK, $p = .000^{***}$ PSsk < KT, $p = .000^{***}$ PSLK < KT, $p = .471$
SDMT	$F(2,62) = 13.368$	.000***	PSsk < PSLK, $p = .002^{**}$ PSsk < KT, $p = .000^{***}$ PSLK < KT, $p = .086$
SDMT: Incidental indlæring	$F(2,61) = .875$	.422	--
Street Closure Test	$F(2,65) = 5.027$	.009**	PSsk < PSLK, $p = .004^{**}$ PSsk < KT, $p = .011^{**}$ PSLK < KT, $p = .383$
Stroop ordlæsning	$F(2,61) = 16.409$	.000***	PSsk < PSLK, $p = .005^{**}$ PSsk < KT, $p = .000^{***}$ PSLK < KT, $p = .010^{**}$
Stroop farveord, korrekte	$F(2,60) = 12.631$	.000***	PSsk < PSLK, $p = .011^*$ PSsk < KT, $p = .000^{***}$ PSLK < KT, $p = .033^*$
Stroop Forventede minus faktiske interferensscore	$F(2,60) = 2.324$	.107	--

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

Tabel 32: Variansanalyser og efterfølgende forskelsanalyser af kognitive test for PSSK, PSLK og KT

Test	Teststatistik	<i>p</i>	Teststatistik	<i>P</i>
CCR-48 Benævnelse	Chi ² = 10.739 ^d	.005**	PSSK – PSLK, <i>U</i> = 109.500, <i>z</i> = -.998 ^b PSSK – KT, <i>U</i> = 138.000, <i>z</i> = -3.259 ^b PSLK – KT, <i>U</i> = 233.500, <i>z</i> = -2.030 ^b	.361 .001*** .042*
Følelsessekskant, Frygt	Chi ² = 3.548 ^d	.170	--	
Følelsessekskant, Sorg	Chi ² = .538 ^d	.764	--	
Følelsessekskant, Afsky	Chi ² = .099 ^d	.951	--	
Følelsessekskant, Vrede	Chi ² = 1.423 ^d	.491	--	
Listeindlæring, umiddelbar genkaldelse	Chi ² = 24.003 ^d	.000***	PSSK – PSLK, <i>U</i> = 77.000, <i>z</i> = -2.132 ^b PSSK – KT, <i>U</i> = 55.500, <i>z</i> = -4.494 ^b PSLK – KT, <i>U</i> = 157.500, <i>z</i> = -3.051 ^b	.036* .000*** .002**
Listindlæring, forsinket genkaldelse	Chi ² = 14.158 ^d	.001***	PSSK – PSLK, <i>U</i> = 87.500, <i>z</i> = -1.729 ^b PSSK – KT, <i>U</i> = 193.500, <i>z</i> = -3.609 ^b PSLK – KT, <i>U</i> = 210.500, <i>z</i> = -1.988 ^b	.086 .000*** .047*
MMSE	Chi ² = 12.076 ^d	.002**	PSSK – PSLK, <i>U</i> = 46.500, <i>z</i> = -3.281 ^b PSSK – KT, <i>U</i> = 124.500, <i>z</i> = -2.985 ^b PSLK – KT, <i>U</i> = 296.000, <i>z</i> = -.372 ^b	.001*** .003** .710
Urskive	Chi ² = 12.536 ^d	.002**	PSSK – PSLK, <i>U</i> = 72.000, <i>z</i> = -2.400 ^b PSSK – KT, <i>U</i> = 115.500, <i>z</i> = -3.393 ^b PSLK – KT, <i>U</i> = 257.000, <i>z</i> = -1.240 ^b	.022* .001*** .215
WCST, antal sorteringer	Chi ² = 17.510 ^d	.000***	PSSK – PSLK, <i>U</i> = 56.500, <i>z</i> = -2.907 ^b PSSK – KT, <i>U</i> = 80.000, <i>z</i> = -4.032 ^b PSLK – KT, <i>U</i> = 252.000, <i>z</i> = -1.266 ^b	.004** .000*** .206
WCST, PSV1-fejl	Chi ² = .931 ^d	.628	--	
WCST, strategivedligeholdelsesfejl	Chi ² = 21.230 ^d	.000***	PSSK – PSLK, <i>U</i> = 46.500, <i>z</i> = -3.291 ^b PSSK – KT, <i>U</i> = 60.000, <i>z</i> = -4.517 ^b PSLK – KT, <i>U</i> = 288.000, <i>z</i> = -.565 ^b	.001*** .000*** .572

b = Mann-Whitney Test. *d* = Kruskal-Wallis Test. * *p* < .05, ** *p* < .01, *** *p* < .001.

7.2.2. Eksplorativ analyse: Har sygdomssværhedsgrad en betydning for kognitivt funktionsniveau?

Deskriptive data for de fire patientgrupper fremgår af tabel 33.

Idet Höhn og Yahr (H&Y) kun blev registreret i data fra Glostrup Amtssygehus, indgår i det følgende kun data fra patienter, der blev undersøgt her. H&Y-variablen blev inddelt i ”ingen sygdomstegn” (H&Yscore 0), ”let” (H&Yscore 1+1.5), ”moderat” (H&Yscore 2+2.5+3) og ”svær” (H&Yscore 4+5) sygdomssværhedsgrad. Efterfølgende blev foretaget en MANOVA med den nye H&Y-variabel som fixed faktor samt post hoc LSD-test (least significant difference test) for screeningstest (SCOPA-COG total score), hukommelse (CCR-48), tempo (SDMT), konstruktion (Blok mønster) arbejdshukommelse (Bogstav-tal-rangordning) samt eksekutiv funktion (semantisk ordmobilisering).

Tabel 33: Deskriptive analyser: n , $\bar{x}$, SE og datafordeling for de fire H&Y grupperinger

Test		Ingen	Let	Moderat	Svær
Blok mønster (WAIS-III) (NF)	n	6	10	12	4
	$\bar{x}$	33.83	33.50	24.08	15.00
	SE	4.13	3.20	2.92	5.05
Bogstav-tal-rangordning (WAIS-III) (NF)	n	6	10	12	4
	$\bar{x}$	10.50	8.50	6.58	4.75
	SE	1.05	.81	.743	1.29
CCR-48 (NF) Umiddelbar	n	6	10	13	4
	$\bar{x}$	33.17	30.00	29.92	24.250
	SD	2.193	1.698	1.490	2.685
CCR-48 (NF) Forsinket	n	6	10	13	4
	$\bar{x}$	31.17	30.40	29.46	22.250
	SD	2.240	1.735	1.522	2.744
Ordmobilisering Semantisk (NF)	n	6	10	13	4
	$\bar{x}$	27.67	20.30	20.46	16.00
	SE	2.28	1.77	1.55	2.80
SCOPA-COG total (NF)	n	6	10	13	4
	$\bar{x}$	29.50	25.30	23.46	16.25
	SD	1.75	1.35	1.19	2.14
SDMT (NF)	n	6	10	11	3
	$\bar{x}$	51.50	43.80	36.82	24.33
	SD	4.67	3.62	3.45	6.61

NF= normalfordelte data, IN= ikke normalfordelte data.

Der var signifikant forskel (tabel 34) mellem grupperne i forhold til præstationen på SCOPA-COG total scoren, hvor forskellen lå mellem gruppen uden sygdomstegn og gruppen med moderat og høj sværhedsgrad, hvor patienter med mest udtalt sværhedsgrad præsterede signifikant dårligere.

Tabel 34: MANOVA og Lsd post hoc test for de fire H&Y grupperinger

	MANOVA	<i>p</i>	<i>Lsd Post hoc</i>
SDMT	F(3,26)= 4.494	.011**	<i>M.S.</i> < <i>I.S.</i> , <i>p</i> =.018* <i>S.S.</i> < <i>I.S.</i> , <i>p</i> =.002** <i>S.S.</i> < <i>L.S.</i> , <i>p</i> =.016*
CCR-48, umiddelbar genkaldelse	F(3,29)=2.216	.108	- -
CCR-48, forsinket genkaldelse	F(3,29)=2.565	.074	- -
Bogstav-tal- rangordning	F(3,28)= 5.188	.006**	<i>M.S.</i> < <i>I.S.</i> , <i>p</i> =.005** <i>S.S.</i> < <i>I.S.</i> , <i>p</i> =.002** <i>S.S.</i> < <i>L.S.</i> , <i>p</i> =.020*
Scopacog-total	F(3,29)= 8.010	.000***	<i>M.S.</i> < <i>I.S.</i> , <i>p</i> =.008** <i>S.S.</i> < <i>I.S.</i> , <i>p</i> =>.000**
Semantisk ordmobilisering	F(3,29)= 3.990	.017*	<i>L.S.</i> < <i>I.S.</i> , <i>p</i> =.016* <i>M.S.</i> < <i>I.S.</i> , <i>p</i> =.014** <i>S.S.</i> < <i>I.S.</i> , <i>p</i> =.003**
Blokmønster (WAIS-III)	F(3,28)= 4.452	.011**	<i>S.S.</i> < <i>I.S.</i> , <i>p</i> =.007** <i>S.S.</i> < <i>L.S.</i> , <i>p</i> =.004** <i>M.S.</i> < <i>L.S.</i> , <i>p</i> =.038*

S.S.= svær sygdomssværhedsgrad, *M.S.*= moderat sygdomssværhedsgrad, *L.S.*= let sygdomssværhedsgrad,

IS= ingen sygdomstegn. * *p*=<.05, ** *p*=<.01, *** *p*=<.001

Der sås signifikante forskelle mellem grupperne på SDMT, hvor grupperne med moderat og svær sværhedsgrad scorede signifikant lavere end grupperne med let sværhedsgrad eller ingen sygdomstegn. Der var ingen signifikante forskelle i præstationen på den umiddelbare eller forsinket genkaldelse af CCR-48 mellem grupperne. Der sås en signifikant forskel mellem grupperne på Bogstav-tal-rangordning, hvor gruppen uden sygdomstegn præsterede signifikant bedre end dem med moderat og svær sværhedsgrad. Endvidere sås en forskel mellem let og svær sværhedsgrad, hvor førstnævnte præsterede signifikant bedre.

Der var signifikante forskelle i blokmønsterprøven mellem grupperne, hvor de med let sværhedsgrad klarede sig signifikant bedre end dem med moderat og svær sværhedsgrad, og hvor præstationen ved gruppen uden sygdomstegn var signifikant bedre end gruppen med svær sværhedsgrad.

Der var signifikante forskelle i semantisk ordmobilisering, hvor gruppen uden sygdomstegn præsterede signifikant bedre end de øvrige grupper.

7.2.3. Eksplorativ analyse: Er der forskel i kognitivt niveau mellem patienter med svære og lette motoriske symptomer?

Den forudgående analyse viste, at PS-gruppen kunne grupperes efter sygdomssværhedsgrad, hvor der i mindre grad var tale om forskelle mellem ingen sygdomstegn og let sværhedsgrad samt mellem moderat og svær sværhedsgrad, hvorfor det blev besluttet at inddele PS-gruppen fra Glostrup Amtssyghus i en gruppe med lette motoriske symptomer (PSLs), bestående af patienter med ingen og let sværhedsgrad ($n=16$), og en gruppe med sværere motoriske symptomer (PSss), bestående af patienter med moderat og svær sværhedsgrad ($n=17$).

De deskriptive data for PSLs, PSss og KT fremgår af tabel 35 og 36.

Tabel 35: Deskriptive analyser: n , $\bar{x}$, SD for PSss, PSLs og KT for demografiske variable

		PSLs	PSss	KT
Alder (NF)	n	16	17	113
	$\bar{x}$	63.13	70.06	66.59
	SD	10.12	8.21	9.46
Sygdomsvarighed (IN)	n	16	16	-
	$\bar{x}$	2.63	3.06	-
	SD	1.20	1.00	-
Uddannelseslængde (NF)	n	16	17	113
	$\bar{x}$	3.58	3.5	3.21
	SD	2.20	1.16	1.82
Erhvervsinterval (IN)	n	16	17	43
	$\bar{x}$	3.31	3.30	3.35
	SD	1.01	.85	.92
DART45 (NF)	n	14	17	111
	$\bar{x}$	30.14	27.65	30.40
	SD	6.05	6.94	8.10

NF= normalfordelte data, IN= ikke normalfordelte data.

Der sås ingen signifikante forskelle i alder mellem de tre grupper ved brug af en ANOVA: $F(2,143)=.109$ eller ved DART45: $F(2,139)=.917$, $p=.402$. Der var heller ingen signifikant forskel i uddannelseslængde mellem grupperne: $\chi^2(2)=.478$, $p=.787$, eller erhverv: $\chi^2(2)=.109$, $p=.947$, vist ved en Kruskal-Wallis Test. Endvidere sås ingen signifikant forskel i sygdomsvarighed: $U=101.500$, $z=-1.042$, $p=.323$, vist ved en Mann-Whitney Test. Dog sås en forskel i depression mellem PSLs- ($\bar{x}=1.625$, $SD=.375$) og PSss- gruppen ($\bar{x}=3.764$, $SD=.720$): $U=76.000$, $z=-2.190$, $p=.031$, hvor sidstnævnte var signifikant mere deprimerede. Dette korrelerede dog ikke med de kognitive test. Således blev det besluttet at fastholde inddelingen i PSss-gruppen og PSLs-gruppen.

Tabel 36: Deskriptive analyser: $\bar{x}$, SD , n og datafordeling for PSLs, PSSs og KT

Test		KT	PSLs	PSSs
Blokmonster (WAIS-III) (NF)	n	43	16	16
	$\bar{x}$	38.84	33.63	21.81
	SD	12.30	11.24	8.99
Bogstav-tal-rangordning (WAIS-III) (NF)	n	43	16	17
	$\bar{x}$	10.02	9.25	6.12
	SD	2.80	2.70	2.52
CCR-48 umiddelbar genkaldelse (NF)	n	43	16	17
	$\bar{x}$	33.72	31.19	28.59
	SD	4.01	5.90	5.30
CCR-48 forsinket genkaldelse (NF)	n	43	16	17
	$\bar{x}$	33.28	30.69	27.76
	SD	4.43	5.39	6.12
CCR-48 retentionsprocent (NF)	n	43	16	17
	$\bar{x}$	98.65	99.27	97.18
	SD	6.10	11.17	14.30
CCR-48 benævnelse (IN)	n	43	16	17
	$\bar{x}$	47.70	46.94	45.65
	SD	.64	1.73	3.52
Listeindlæring (IN) umiddelbar genkaldelse	n	36	16	17
	$\bar{x}$	8.89	7.75	6.41
	SD	1.21	1.78	1.58
Listeindlæring (IN) forsinket genkaldelse	n	36	16	17
	$\bar{x}$	6.86	5.75	3.77
	SD	2.06	2.82	2.56
Listeindlæring retentionsprocent(NF)	n	36	16	17
	$\bar{x}$	76.65	70.66	57.40
	SD	20.85	28.97	34.17
Listeindlæring genkendelsesprocent (NF)	n	36	16	17
	$\bar{x}$	30.15	40.76	51.76
	SD	20.15	27.22	28.73
MMSE (IN)	n	94	16	17
	$\bar{x}$	28.91	28.75	27.47
	SD	1.30	.93	1.87
Ordmobilisering alternerende (NF)	n	43	16	17
	$\bar{x}$	17.07	17.19	10.59
	SD	4.81	5.06	5.49
Ordmobilisering leksikal (NF)	n	62	16	17
	$\bar{x}$	16.60	15.75	11.53
	SD	5.08	4.61	4.54

Ordmobilisering semantisk (NF)	<i>n</i>	55	16	17
	$\bar{x}$	25.42	23.06	19.41
	<i>SD</i>	6.21	6.78	5.49
Ordmobilisering verbum (NF)	<i>n</i>	43	16	17
	$\bar{x}$	18.23	16.25	12.18
	<i>SD</i>	6.82	5.83	7.47
SCOPA-COG (IN) Håndsekvens	<i>n</i>	36	16	17
	$\bar{x}$	2.69	2.5	1.41
	<i>SD</i>	.52	.82	1.42
SCOPA-COG (IN) måneders bagfra	<i>n</i>	36	16	17
	$\bar{x}$	1.92	1.94	1.65
	<i>SD</i>	.37	.25	.70
SCOPA-COG (IN) Puslespil	<i>n</i>	36	16	17
	$\bar{x}$	4.56	4.31	3.94
	<i>SD</i>	.65	1.08	.97
SCOPA-COG (IN) Talspændvidde bagfra	<i>n</i>	36	16	17
	$\bar{x}$	3.28	2.50	2.71
	<i>SD</i>	.91	.73	.92
SCOPA-COG (IN) Terning	<i>n</i>	36	16	17
	$\bar{x}$	2.36	1.25	.76
	<i>SD</i>	1.17	1.24	1.15
SCOPA-COG (NF) Total score	<i>n</i>	36	16	17
	$\bar{x}$	31.25	26.88	21.76
	<i>SD</i>	3.68	4.41	5.39
SCOPA-COG (IN) 30-3	<i>n</i>	36	16	17
	$\bar{x}$	1.92	1.69	1.88
	<i>SD</i>	.28	1.08	.49
SCOPA-COG (IN) visuel spændvidde	<i>n</i>	36	16	17
	$\bar{x}$	3.53	3.56	3.00
	<i>SD</i>	.94	.81	1.58
SDMT Incidental indlæring (NF)	<i>n</i>	36	16	17
	$\bar{x}$	4.44	4.00	3.77
	<i>SD</i>	2.30	2.39	2.24
SDMT (NF)	<i>n</i>	43	16	14
	$\bar{x}$	51.33	46.69	34.14
	<i>SD</i>	13.00	10.63	13.30
Street Closure Test (NF)	<i>n</i>	43	16	17
	$\bar{x}$	13.91	14.13	13.41
	<i>SD</i>	2.81	2.83	2.87
Stroop ordlæsning (NF)	<i>n</i>	43	15	14
	$\bar{x}$	94.23	89.53	61.57
	<i>SD</i>	14.25	14.90	13.69

Stroop farveord, korrekte (NF)	<i>n</i>	43	15	13
	$\bar{x}$	36.26	32.33	18.15
	<i>SD</i>	10.48	9.69	10.81
Stroop forventet minus faktisk interferensscore (NF)	<i>n</i>	43	15	13
	$\bar{x}$	2.98	4.89	7.91
	<i>SD</i>	8.47	8.80	6.06
Urskive (IN)	<i>n</i>	43	16	17
	$\bar{x}$	11.49	11.44	9.88
	<i>SD</i>	.86	.81	1.96
WCST antal sorteringer (IN)	<i>n</i>	43	16	17
	$\bar{x}$	5.19	5.00	3.35
	<i>SD</i>	.88	.89	1.80
WCST, PSV1-fejl (IN)	<i>n</i>	43	16	17
	$\bar{x}$	.44	.56	.76
	<i>SD</i>	.67	.63	1.03
WCST, PSV2-fejl (IN)	<i>n</i>	43	16	17
	$\bar{x}$	1.00	1.00	6.71
	<i>SD</i>	1.56	1.55	9.67
WCST strategivedligeholdelsesfejl (IN)	<i>n</i>	43	16	17
	$\bar{x}$	.70	.88	2.65
	<i>SD</i>	.96	1.26	1.93

NF= normalfordelte data, IN= ikke normalfordelte data.

Der viste sig i ringe grad at være forskelle mellem PSLs-gruppen og KT-gruppen (tabel 37). Således var der ikke signifikante forskelle på SDMT eller Stroop ordlæsning. Derimod var der forskelle mellem PSss-gruppen og KT-gruppen på SDMT og Stroop ordlæsning, hvor PSss-gruppen præsterede signifikant dårligere end KT-gruppen.

Tabel 37: Tosidede forskelsanalyser for PSss, PSLs og KT for tempoprøver og arbejdshukommelse og screeningstest

	PSLS -KT	PSss -KT
SDMT	$t(57)=-1.276^a$, $p=.207$	$t(55)= 4.273^a$ $p=.000***$
Stroop ordlæsning	$t(56)= -1.088^a$ $p=.281$	$t(55)=7.517^a$ $p=.000***$
Bogstav-tal- rangordning	$t(57)= -.953^a$ $p=.345$	$t(58)=5.002^a$ $p=.000***$
Talspændvidde bagfra (SCOPA-COG)	$U=157.500, z=-2.796^b$ $p=.005**$	$U=220.000, z=-1.772^b$ $p=.076$

Visuel spændvidde	$U=283.000, z=-.105^b$ $p=.917$	$U=248.500, z=-1.131^b$ $p=.258$
30-3	$U=238.000, z=-1.658^b$ $p=.097$	$U=300.000, z=-.250^b$ $p=.803$
Måneder bagfra	$U=286.500, z=-.074^b$ $p=.941$	$U=251.000, z=1.906^b$ $p=.057$
SCOPA-COG total score	$t(50)=-3.724^a$ $p=.000***$	$t(51)=7.517^a$ $P=.000***$
MMSE	$U=618.000, z=-1.198^b$ $p=.231$	$U=420.000, z=-3.251^b$ $p=.001***$

*a = Uparret t-test, b = Mann-Whitney Test *: $p < .05$, **: $p < .01$, ***: $p < .001$.*

Der sås ingen signifikant forskel mellem PSLS-gruppen og KT-gruppen på Bogstav-tal-rangordning. Derimod sås en signifikant forskel mellem PSss- og KT-gruppen, hvor sidstnævnte præsterede bedst. I modsætning hertil sås at PSLS-gruppen scorede signifikant lavere på Talspændvidde bagfra (SCOPA-COG) end KT-gruppen. Derimod var der overraskende nok ikke signifikant forskel mellem PSss- og KT-gruppen. Der sås ingen signifikante forskelle på visuel spændvidde, 30-3 eller måneder bagfra mellem grupperne.

PSLS-gruppen og PSss-gruppen præsterede signifikant dårligere end KT-gruppen på SCOPA-COG total-scoren. Der var ikke signifikant forskel mellem PSLS- og KT-gruppen på MMSE, hvorimod PSss-gruppen scorede signifikant lavere end KT-gruppen.

Tabel 38: Tosidede forskelsanalyser af PSLS, PSss og KT for hukommelsesprøverne

	PSLS -KT	PSss -KT
CCR-48 umiddelbar genkaldelse	$t(20.376)=-1.586^a$ $p=.128$	$t(58)=4.068^a$ $P=.000***$
CCR48 forsinket genkaldelse	$t(57)=-1.884^a$ $p=.065$	$t(58)=3.888^a$ $P=.000***$
CCR48 retentionsprocent	$t(18.435)=.209^a$ $p=.837$	$t(18.348)=.410^a$ $p=.687$
Listeindlæring umiddelbar genkaldelse	$U=179.500, z=2.224^b$ $p=.026^*$	$U=62.500, z=-4.739^b$ $p=.000***$
Listeindlæring forsinket genkaldelse	$U=225.500, z=-1.254^b$ $p=.210$	$U=107.000, z=-3.821^b$ $p=.000***$
Listeindlæring genkendelsesprocent	$t(50)=1.569^a$ $p=.123$	$t(51)=-3.166^a$ $p=.003**$

Listeindlæring retentionsprocent	$t(50)=.845$ $p=.402$	$t(51)=2.538$ $p=.014^{**}$
SDMT incidental indlæring	$U=320.500, z=-.405^b$ $p=.685$	$U=232.500, z=-.925^b$ $p=.355$

*a = Uparret t-test, b = Mann-Whitney Test *: $p < .05$, **: $p < .01$, *** $p < .001$.*

Der var ingen signifikante forskelle mellem PSLS- og KT-gruppen på CCR-48 umiddelbar og forsinket genkaldelse eller retentionsprocent (tabel 38). Derimod klarede PSss-gruppen sig signifikant dårligere end KT-gruppen på CCR-48 umiddelbar og forsinket genkaldelse. Der sås ingen signifikante forskelle i retentionsprocent. I modsætning hertil klarede begge PS-grupper sig signifikant dårligere på Listeindlæring umiddelbar genkaldelse. Der sås ingen signifikante forskelle mellem KT- og PSLS-gruppen i den forsinkede Listeindlæring eller genkendelsesprocenten. Derimod sås, at PSss-gruppen præsterede signifikant under KT-gruppen på den forsinkede Listeindlæring. PSss-gruppen havde en signifikant højere genkendelsesprocent end KT-gruppen, der i stedet genkaldte ordene. PSss-gruppen havde desuden en signifikant mindre retention af Listeindlæring end de øvrige grupper. Der sås ingen signifikant forskel mellem grupperne på SDMT incidental indlæring.

Der var ingen signifikant forskel mellem PS- og KT-gruppen på test af visuel organisering, vist ved Street Closure Test (tabel 39). Grundet for få deltagere i PSLS-gruppen ($n=3$) ekskluderedes Ravens-APM og Følelsessekskanten fra analysen. PSss-gruppen klarede sig signifikant dårligere end KT-gruppen på Puslespil, hvilket ikke gjorde sig gældende for PSLS-gruppen. Der sås ingen signifikante forskelle mellem PSLS- og KT-gruppen på visuokonstruktive opgaver. Derimod klarede PSss-gruppen sig signifikant værre end KT-gruppen på blokmønsterprøven og urskivetesten.

Tabel 39: Tosidedede forskelsanalyser af alle visuelle test for PSss, PSLS og KT

	PSLS-KT	PSss-KT
Street Closure Test	$t(57)=.265^a$ $p=.792$	$t(58)=.611^a$ $p=.543$
SCOPA-COG puslespil	$U=270.500, z=-.406^b$ $p=.684$	$U=194.500, z=-2.360^b$ $p=.018^*$
Blokmønster (WAIS-III)	$t(57)= -1.480^a$ $p=.144$	$t(57)=5.047^a$ $p=.000^{***}$
Urskive	$U=322.000, z= -.438^b$ $p=.661$	$U=138.000, z=-4.045^b$ $p=.000^{***}$

*a = Uparret t-test, b = Mann-Whitney Test, *: $p < .05$, **: $p < .01$, *** $p < .001$.*

Der sås ingen signifikante forskelle mellem PSLs- og KT-grupperne på ordmobiliseringsopgaverne (tabel 40). Derimod producerede PSss-gruppen signifikant færre ord end KT-gruppen på alle ordmobiliseringsopgaver. Der sås ingen signifikante forskelle i benævnelse mellem PSLs- og KT-gruppen, mens PSss-gruppen havde signifikant færre korrekt benævnte ord end KT-gruppen.

Tabel 40: Tosidede forskelsanalyser PSLs, PSss og KT for alle ordmobiliseringsopgaver og benævnelse

	PSLS-KT	PSss-KT
Semantisk ordmobilisering	$t(69)=-1.308^a$ $p=.195$	$t(70)=3.575^a$ $p=.001^{***}$
Leksikal ordmobilisering	$t(76)=-.605^a$ $p=.547$	$t(77)=3.721^a$ $p=.000^{***}$
Alternerende ordmobilisering	$t(57)=.082^a$ $p=.935$	$t(58)=4.517^a$ $p=.000^{***}$
Verbum ordmobilisering	$t(57)=-1.030^a$ $p=.307$	$t(58)=3.019^a$ $p=.004^{**}$
Benævnelse fra CCR48	$U=278.000, z=-1.432^b$ $p=.152$	$U=205.000, z=-3.153^b$ $p=.002^{**}$

$a = \text{Uparret } t\text{-test}, b = \text{Mann-Whitney Test } *p<.05, **p<.01, ***p<.001.$

PSss-gruppen nåede signifikant færre ord end KT-gruppen på Stroop farveord, men ikke på Stroop ”forventet minus faktisk interferensscore”, der kun var nær-signifikant (tabel 41). Der sås ingen signifikante forskelle mellem PSLs- og KT-gruppen på Stroop farveord, eller ”forventet minus faktisk interferensscore”²⁰. PSss-gruppen præsterede signifikant værre end KT-gruppen på Håndsekvens, hvilket ikke gjorde sig gældende for PSLs-gruppen. Begge PS-grupper præsterede signifikant dårligere end KT-gruppen på Terning.

Tabel 41: Tosidede forskelsanalyser af PSLs, PSss og KT for de resterende eksekutive test

	PSLS-KT	PSss-KT
Stroop farveord, korrekte	$t(56)=-1.271^a$ $p=.209$	$T(54)=5.418^a$ $p=.000^{***}$
Stroop ”forventet minus faktisk interferensscore“	$t(56)=.746^a$ $p=.459$	$t(54)=-1.949^a$ $p=.057$

²⁰ Tidligere analyser af PS- og KT-gruppen viste at forskellen mellem ”faktisk og forventet interferensscore” forsvandt ved kontrol for depression. Der sås ved PSLs-, PSss- eller KT-gruppen ikke en korrelation mellem GDS og ”forventet minus faktisk interferensscore”, hvorfor dette ikke antages at have en betydning for resultatet.

SCOPA-COG Håndsekvens	$U=257.000, z=-.751^b$ $p=.453$	$U=154.500, z=-3.300^b$ $p=.001^{***}$
SCOPA-COG Terning	$U=153.000, z=-3.042^b$ $p=.002^{**}$	$U=110.500, z=-4.158^b$ $p=.000^{***}$
WCST-antal sorteringer	$U=300.000, z=-.805^b$ $p=.421$	$U=136.500, z=-3.915^b$ $p=.000^{***}$
WCST-PSV1-fejl	$U=300.500, z=-.860^b$ $p=.390$	$U=317.000, z=-.929^b$ $p=.353$
WCST-PSV2-fejl	$U=332.000, z=-.229^b$ $p=.819$	$U=227.500, z=-2.429^b$ $p=.015^*$
WCST Strategivedligeholdelsesfejl	$U=322.500, z=-.403^b$ $p=.687$	$U=143.000, z=-3.845^b$ $p=.000^{***}$

*a = Uparret t-test, b = Mann-Whitney Test * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.*

Der sås ikke signifikante forskelle mellem PSLs- og KT-gruppen på WCST variablerne (tabel 41) i forhold til antal sorteringer, PSV1- og 2-fejl samt antal strategivedligeholdelsesfejl. Derimod nåede PSss-gruppen signifikant færre kategorier, lavede signifikant flere PSV2-fejl, og flere strategivedligeholdelsesfejl end KT-gruppen. Derimod var der ikke signifikant forskel i PSV1-fejl mellem KT- og PS-grupperne.

Idet der ikke sås signifikante forskelle på PSLs- eller PSss-gruppen på Visuel spændvidde, 30-3, Måneder bagfra, retentionsprocenten på CCR-48, SDMT incidental indlæring, Street Closure Test, PSV1-fejl og ”forventet minus faktisk interferensscore”, udgår disse fra de efterfølgende analyser.

Idet der i ringe grad var tale om forskelle mellem PSLs- og KT-gruppen og store præstationsforskelle mellem KT- og PSss-gruppen, blev det besluttet at fastholde denne gruppering i de resterende analyser.

7.2.4. Eksplorativ analyse: Kan tempo forudsige testpræstationen på kognitive test?

Vi var interesserede i at undersøge, hvorvidt tempo har en indflydelse på præstationen på de kognitive test, hvor oplæsningen af ord på Stroop blev valgt som tempomål. Der blev foretaget regressionsanalyser på de test, hvor der forekom signifikante korrelationer med Stroop ordlæsning.

Som det fremgår af tabel 42, kunne Stroop ordlæsning signifikant forklare variansen i testpræstationen på SDMT, CCR-48, umiddelbar og forsinket genkaldelse, Blokmønster (WAIS-III), urskiveprøven, Terning, og semantisk, bogstavstyret og verbumstyret ordmobilisering i PSss-gruppen. I PSLs-gruppen kunne tempo

ligeledes i moderat til høj grad forudsige præstationen på SDMT og semantisk, alternerende og verbumstyret ordmobilisering.

Tabel 42: Lineær regression: Stroop ord som prædiktør for kognitive opgaver

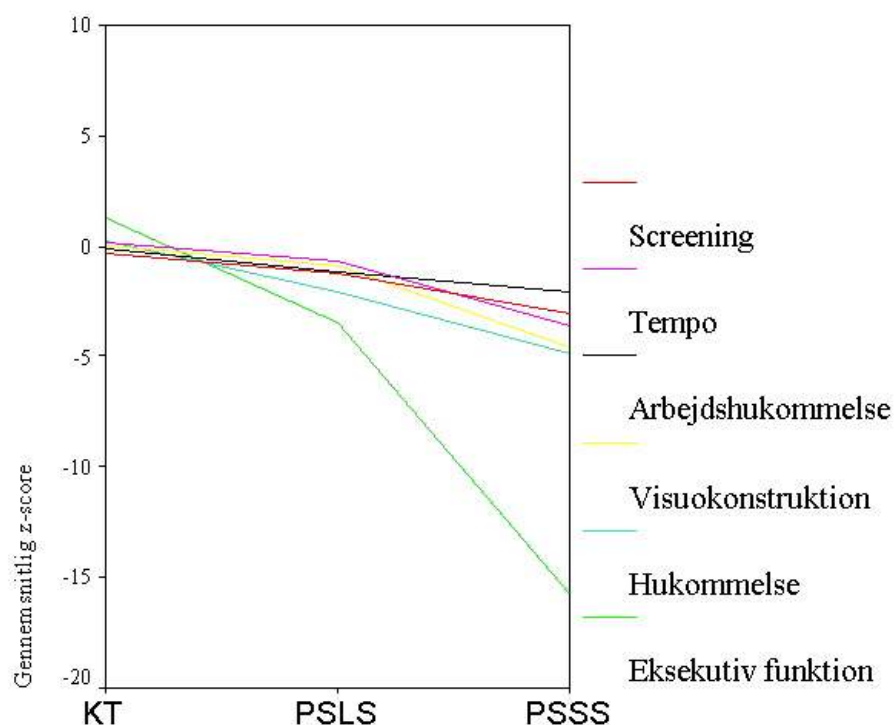
Test	PSLS	PSSS
Blokmønster (WAIS-III)	- - -	$R^2 = .502$ $F(1,11) = 11.080$ $p = .007^{**}$
CCR-48 umiddelbar genkaldelse	- - -	$R^2 = .439$ $F(1,12) = 9.403$ $p = .010^{**}$
CCR-48 forsinket genkaldelse	- - -	$R^2 = .445$ $F(1,12) = 9.636$ $p = .009^{**}$
Ordmobilisering, Semantisk	$R^2 = .310$ $F(1,13) = 5.848$ $p = .031^*$	$R^2 = .390$ $F(1,12) = 7.665$ $p = .017^*$
Ordmobilisering, Leksikal	- - -	$R^2 = .414$ $F(1,12) = 8.492$ $p = .013^{**}$
Ordmobilisering, Alternerende	$R^2 = .715$ $F(1,13) = 32.658$ $p = .000^{***}$	- - -
Ordmobilisering, Verbum	$R^2 = .300$ $F(1,13) = 5.583$ $p = .034^*$	$R^2 = .471$ $F(1,12) = 10.669$ $p = .007^{**}$
SDMT	$R^2 = .315$ $F(1,13) = 5.971$ $p = .030^*$	$R^2 = .668$ $F(1,10) = 20.153$ $p = .001^{***}$
Terning	- - -	$R^2 = .358$ $F(1,12) = 6.689$ $p = .024^*$
Urskive	- - -	$R^2 = .249$ $F(1,12) = 3.968$ $p = .070$

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

7.2.5. Eksplorativ analyse: Er de eksekutive funktioner uforholdsmæssigt påvirkede ved PS?

Vi ønskede at undersøge, hvorvidt eksekutive funktioner er uforholdsmæssigt påvirket i forhold til tempo, arbejdshukommelse, hukommelse, visuospatiale funktioner og kognitivt funktionsniveau som målt ved screeningstest. For at kunne sammenligne testpræstationerne internt i de tre grupper blev testscorene omregnet til *z*-score. Derefter blev testene inden for hvert kognitivt domæne inddelt i blokke²¹. MMSE og SCOPA-COG totalscorene udgjorde sammen en screeningsblok. Tempoblokken var sammensat af SDMT og Stroop ordlæsning. Arbejdshukommelsesblokken bestod af Bogstav-tal-rangordning og Talspændvidde bagfra (SCOPA-COG). Listeindlæring og CCR-48 umiddelbar og forsinket genkaldelse udgjorde hukommelsesblokken. Den visuokonstruktive blok bestod af urskiveprøven, SCOPA-COG Puslespil og blokmønsterprøven. Endelig udgjorde alle ordmobiliseringsprøverne, SCOPA-COG Håndsekvens og Terning, Stroop farveord samt WCST antal sorteringer, PSV2-fejl og strategivedligeholdelsesfejl den eksekutive blok. Figuren nedenfor illustrerer, hvordan disse seks blokke fordeler sig i forhold til hinanden i de tre grupper.

Figur 2: Illustration af påvirkningen af de kognitive domæner ved KT-, PSLs- & PSSs-grupperne



²¹ Kun test, hvor der var påvist en forskel mellem PSLs- og KT-gruppen samt mellem PSSs- og KT-gruppen blev inddraget, se p. 117

Der blev foretaget en parret t-test mellem den eksekutive blok og de resterende fem kognitive blokke (tabel 43).

Tabel 43: Tosidede parrede forskelsanalyser mellem den eksekutive blok og de andre kognitive blokke

	PSLS	PSss
Hukommelsesblok – Eksekutiv blok	$t(15) = .275$ $p = .787$	$t(16) = 4.670$ $p = .000^{***}$
Konstruktive blok – Eksekutiv blok	$t(15) = 1.240$ $p = .234$	$t(15) = 4.946$ $p = .000^{***}$
Arbejdshukommelsesblok – Eksekutiv blok	$t(15) = 1.047$ $p = .312$	$t(16) = 5.662$ $p = .000^{***}$
Tempo blok – Eksekutiv blok	$t(14) = 1.331$ $p = .204$	$t(11) = 4.103$ $p = .002^{**}$
Screeningsblok – Eksekutiv blok	$t(15) = 1.042$ $p = .314$	$t(16) = 5.651$ $p = .000^{***}$

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

Som det fremgår af resultaterne, var der i PSss-gruppen en signifikant forskel mellem de eksekutive funktioner og tempo, arbejdshukommelse, hukommelse, visuokonstruktion og screeningsblokken. Der sås ingen signifikante forskelle mellem eksekutiv funktion og de enkelte blokke i PSLS-gruppen. Dette peger på, at de eksekutive funktioner er uforholdsmæssigt påvirkede i forhold til andre kognitive funktioner i PSss-gruppen.

Dette støttes yderligere i tabel 44, hvor resultaterne af en MANOVA og post hoc LSD test fremgår. Denne MANOVA analyse blev udregnet på baggrund af forskellen mellem den eksekutive blok og de øvrige blokke. Her fremgår det, at der er signifikante forskelle mellem PSss gruppen og såvel KT- som PSLSgruppen i de eksekutive funktioner i forhold til tempo, hukommelse, arbejdshukommelse, visuokonstruktion og screening. Derimod ses ingen signifikante forskelle mellem PSLS- og KT-gruppen.

Tabel 44 MANOVA på forskellen mellem den eksekutive blok og de øvrige blokke for KT, PSss og PSLs

	MANOVA	<i>p</i>	<i>LSD Post Hoc</i>
Eksekutiv-hukommelsesblok	$F(2,60) = 8.332$	.001***	$PSss < KT, p = .000^{***}$ $PSss < PSLs, p = .007^{**}$ $PSLs < KT, p = .375$
Eksekutiv-konstruktionsblok	$F(2,60) = 10.419$	.000***	$PSss < KT, p = .000^{***}$ $PSss < PSLs, p = .008^{**}$ $PSLs < KT, p = .136$
Eksekutiv-arbejdshukommelsesblok	$F(2,60) = 14.144$	.000***	$PSss < KT, p = .001^{***}$ $PSss < PSLs, p = .001^{***}$ $PSLs < KT, p = .166$
Eksekutiv-tempoblok	$F(2,60) = 11.561$	.000***	$PSss < KT, p = .000^{***}$ $PSss < PSLs, p = .005^{**}$ $PSLs < KT, p = .135$
Eksekutiv-screeningsblok	$F(2,60) = 14.456$	.000***	$PSss < KT, p = .000^{***}$ $PSss < PSLs, p = .001^{***}$ $PSLs < KT, p = .128$

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

8. Diskussion af resultaterne

I de efterfølgende afsnit diskuteres undersøgelsesresultaterne i forhold til litteraturen på området og fremstillingens forudgående kapitler. I afsnit 8.1. skitseres den kognitive profil. I afsnit 8.2. gøres overvejelser om, hvori forskellen mellem patienter med lettere kognitive vanskeligheder og sværere kognitive vanskeligheder ligger. Omdrejningspunktet for afsnit 8.3. er en afklaring af, hvorvidt sygdomssværhedsgrad har en betydning for det kognitive funktionsniveau. Herunder præsenteres de kognitive profiler for patienter med lette og svære motoriske symptomer. Afsnit 8.4. søger at afklare, hvorvidt testpræstationen i patientgruppen (inddelt efter sygdomssværhedsgrad) kan forudsiges af nedsat bearbejdningshastighed. Slutteligt diskuteres i afsnit 8.5 om der er tale om en uforholdsmæssig påvirkning af de eksekutive funktioner i patientgruppen.

8.1.1. Den kognitive profil

I dette kapitel bliver resultaterne opsummeret og diskuteret i forhold til litteraturen på området for således at skabe klarhed over den kognitive profil, som tegner sig i undersøgelsen. Metodekritik inddrages løbende. Indledningsvist behandles resultaterne for de demografiske og psykiatriske variabler, hvorefter profilen for benævnelse, tempo, arbejdshukommelse, hukommelse, genkendelse af emotionelle ansigtsudtryk og visuospatiale funktioner diskuteres. Slutteligt gennemgås og diskuteres de eksekutive vanskeligheder ved PS.

8.1.2. Demografi og intelligens

Der var ingen forskel mellem patienter med PS og kontrolpersoner i uddannelseslængde og erhverv. Der sås dog en forskel mellem de to grupper i alder, hvor kontrolgruppen var lidt ældre. Det er derfor usandsynligt, at alder var medvirkende til den reducerede præstation på de kognitive test i patientgruppen. Snarere er det tænkeligt, at aldersforskellen favoriserer patientgruppen. Dette ræsonnement hviler på, at præstation på de fleste kognitive test reduceres med stigende alder uafhængigt af neurologisk sygdom (Lezak et al., 2004; Baddeley, 1999).

Undersøgelsen viste ingen forskel mellem gruppernes intelligensniveau, hvilket er konsistent med tidligere undersøgelser, med den tilsvarende engelske version NART (Owen, Iddon, Hodges et al., 1997). Idet der ikke sås en forskel, er det sandsynligt, at denne test, ligesom tidligere

undersøgelser har vist, er pålidelig til vurdering af det præmorbide niveau blandt patienter med en neurologisk sygdom som PS.

Forskellene i gruppernes kognitive funktionsniveau kan således ikke tillægges faktorer såsom demografiske variabler og begavelsesniveau.

8.1.3. Psykiatriske symptomer

Patienter med PS var mere deprimerede end kontrolpersonerne, hvilket er konsistent med tidligere undersøgelser på området (Ishihara & Brayne, 2006). Imod forventning sås, at foruden depression var det kun appetit- og spiseforstyrrelser, der forekom som psykiatrisk symptom ved PS. Dette er overraskende, idet litteraturen viser, at på trods af stor heterogenitet blandt patienter med PS er specielt angst, hallucinationer, søvnforstyrrelser og apati nogle af de hyppigst forekommende psykiatriske symptomer (Bronnick et al., 2005). Appetit og -spiseforstyrrelser ved PS kan tænkes at skyldes medicinske bivirkninger, som kan fremkalde såvel manglende som øget appetit. Spiseforstyrrelserne kan dog også forekomme på baggrund af social forlegenhed ved at spise sammen med andre mennesker. Årsagen til, at spiseforstyrrelser var det eneste psykiatriske symptom, der blev rapporteret, kan tænkes at hænge sammen med, at spørgsmål til dette emne var mere håndgribelige og mindre ”farlige” for de pårørende at besvare end eksempelvis spørgsmål om hallucinationer, angst o.l.. Spørgsmålene om disse symptomer kan være svære for den pårørende at konkretisere til daglige situationer med patienten. Endelig er det muligt, at de patienter, der havde en pårørende med til undersøgelsen, ikke var de mest neurologisk påvirkede. Dette kan ikke endegyldigt besvares, men vi fandt dog, at flere patienter med svære motoriske symptomer havde en pårørende med til undersøgelsen ($n=8$), end det var tilfældet ved patienter med lette motoriske symptomer ($n=4$). Vi vurderede, at dette deltagerantal var for småt til at foretage yderligere analyser. Det er muligt at patientgruppen med svære motoriske symptomer havde et stærkt socialt netværk og derved mere opbakning. En sådan social støtte kan have væsentlig indflydelse på patientens psykiske tilstand.

8.1.4. Det kognitive funktionsniveau

Til vurdering af det kognitive funktionsniveau blev der foretaget analyser af såvel MMSE som totalscoren på SCOPA-COG. Resultaterne viste som forventet, at patientgruppen præsterede

signifikant dårligere end kontrolgruppen på begge screeningsinstrumenter. Det skal dog bemærkes, at effektstørrelsen for MMSE er moderat, hvorimod den ved SCOPA-COG er høj (tabel 45). Forskellen i effektstørrelserne kan tænkes at skyldes, at MMSE ikke er tilstrækkelig specifik til at vurdere de vanskeligheder, der er karakteristiske for PS og i højere grad er rettet mod "kortikale" vanskeligheder som eksempelvis er kendetegnende for AS (Athey, Porter & Walker, 2005; Marinus et al., 2003; Revonsuo et al., 1993; Hobson & Meara, 1999; Tröster & Kaufer, 2006). SCOPA-COG er derimod udviklet specifikt med henblik på patienter med PS (Marinus et al., 2003).

8.1.5. Benævnelse

Resultaterne viste en signifikant forskel i benævnelse på CCR-48, hvor patientgruppen præsterede dårligere end kontrolgruppen. Forekomsten af benævnelsesvanskeligheder ved PS er som diskuteret i kapitel fire kontroversiel, idet nogle undersøgelser har fundet, at sådanne eksisterer (Bayles, Tomoeda, Wood et al., 1997; Lewis, LaPointe, Murdoch et al., 1998), mens andre ikke har (Berg et al., 2003). Flere teorier er blevet brugt som forklaringsramme for disse vanskeligheder ved PS. Ifølge teorien om semantiske elementer (Clark, 1973) kan benævnelsesvanskeligheder primært skyldes reduktion i eller mangelfuld adgang til semantisk information. I den normale sproglige udvikling sker der en gradvis udvidelse af ordforrådet, som bliver mere defineret grundet tilføjelse af semantiske elementer. Blandt patienter med PS, der har benævnelsesvanskeligheder, er det muligt, at denne proces er omvendt, således at semantiske elementer bliver mindre veldefinerede og derved medfører mindre semantisk præcision (Frank, McDade & Scott, 1996). Denne forklaring på benævnelsesvanskelighederne er blevet empirisk understøttet (ibid.).

8.1.6. Tempo

Den nedsatte præstation på SDMT ved PS var forventet, hvor tidligere undersøgelser dog ikke har kunnet vise en signifikant reduktion (Stebbins et al., 1999). Opgaven er primært et mål af bearbejdningshastighed og involverer desuden visuel skanning, opmærksomhed og sekvensering (Lezak et al., 2004). Således er det en test, der i høj grad er præget af "surplus construct irrelevancies". Oplæsning af ordene på Stroop blev ligeledes anset som et tempomål. Her sås også en reduceret præstation i patientgruppen. Hvorvidt nedsat præstation på mål af tempo skyldes

reduceret bearbejdningshastighed er kontroversielt og bliver diskuteret mere indgående senere. Reduceret præstation på disse test kan dog ligeledes tænkes at være influeret af tilstedeværelsen af depression, hvilket var tilfældet i lettere grad. Dette er konsistent med undersøgelser af personer uden neurologisk sygdom (Nebes, Butters, Mulsant et al., 2000). Depression kan have en indflydelse på bearbejdningshastigheden, idet koncentrationsevne og opmærksomhedsfunktioner er påvirket af depression, og det er tænkeligt, at sammenspillet mellem depression og PS kan have en særlig virkning på tempo. Dog mangler der undersøgelser til at afklare dette forhold.

8.1.7. Arbejdshukommelse

Simple arbejdshukommelsesfunktioner, som målt ved visuel spændvidde, var intakte i gruppen af patienter med PS, hvilket stemmer overens med tidligere undersøgelser på området (Dubois et al., 1990; Lange et al., 1992). Det blev dog ikke undersøgt, hvorvidt dette ligeledes gør sig gældende for andre modaliteter, men tidligere fund peger på, at dette er tilfældet (Pillon et al., 2001). Mod forventning var der ikke nogen forskel mellem patienter med PS og kontrolpersoner på 30-3 (SCOPA-COG) og måneder bagfra (SCOPA-COG), som begge er opgaver, der kræver aktiv manipulation af information i arbejdshukommelsen (Lezak et al., 2004). Årsagen til dette kan tænkes at være, at opgaverne er for nemme, idet den information, der skal behandles, består af overindlærte sekvenser. De nødvendige processer for opgaveløsningen er således i højere grad automatiske, og derved opstår der sandsynligvis en loftseffekt, hvilket resulterer i, at patienter med PS præsterer på niveau med kontrolpersoner. Denne loftseffekt er sandsynligvis blevet endnu tydeligere, idet der i nærværende undersøgelse ikke blev registreret råscore men derimod intervalscore.

Patienter med PS præsterede signifikant dårligere på komplekse arbejdshukommelsesopgaver som Talspændvidde bagfra (SCOPA-COG) og Bogstav-tal-rangordning (WAIS-III), hvilket er konsistent med tidligere undersøgelser på området (Owen, Besinska, James et al., 1993; Bublak, Müller, Grön et al., 2002; Lewis et al., 2003, Lewis et al., 2005; Gilbert et al., 2005). Som diskuteret tidligere er disse opgaver afhængige af den aktive manipulation af information snarere end passiv vedligeholdelse (ibid.). Der er fra flere sider blevet argumenteret for, at den reducerede evne til aktiv manipulation af information skyldes krav til eksekutive komponenter af arbejdshukommelsen (ibid., Stebbins et al., 1999). I overensstemmelse hermed antages, at reduceret

informationsmanipulation er relateret til nedsat arbejdshukommelseskapacitet (Gilbert et al., 2005; Burblak et al., 2002; Gabrieli et al., 1996).

Det hævdes, at kompleksiteten af de processer, der anvendes i arbejdshukommelsen, bidrager til ressourceudtømmning blandt patienter med PS, og at den stigende kompleksitet enten direkte påvirker evnen til manipulation af information eller svækker impuls kontrol, som disse opgaver kræver (Burblak et al., 2002; Kensinger, Shearer, Locascio et al., 2003). Endvidere fremsættes det i litteraturen, at præstation på opgaver, der kræver indrestyrede processer snarere end ydrestyrede, er reducerede ved PS (Skeel, Crosson, Nadeau et al., 2001). Dette er konsistent med ovenstående hypotese om ressource-udtømmning, idet indrestyret organisering og bearbejdning af information udsætter arbejds-hukommelsen for en stigende arbejdsbyrde. Dette resulterer i ressourceudtømmning og derved reduceret kapacitet til manipulation af information eller impuls kontrol. Dette kan ligeledes forklare den upåvirkede præstation på den visuelle spændvidde, idet denne opgave i høj grad er afhængig af ydrestyrede cues og derved ikke lægger beslag på indre arbejdshukommelses-ressourcer. På trods af at måneder bagfra (SCOPA-COG) og 30-3 (SCOPA-COG) betegnes som indrestyrede opgaver, hvorved de ud fra denne teori burde være reducerede, kan den intakte præstation tillægges, at der er tale om kortere og overindlærte sekvenser. Idet sådanne opgaver fordrer genkaldelse af den umiddelbart forudgående information for at kunne angive det næste led i sekvensen, er det tænkeligt, at de ikke i samme grad som opgaver med længere sekvenser lægger beslag på arbejdshukommelsen. Derved overstiger arbejdsbyrden ikke den begrænsede kapacitet.

Det kan udledes, at der forekommer selektive arbejdshukommelsesvanskeligheder ved PS på de test, der kræver indrestyret informationsbearbejdning og derved er afhængige af ekszekutive funktioner. Det er generelt accepteret, at præfrontal cortex spiller en vigtig rolle i arbejds-hukommelsen, men også andre strukturer som basalganglierne, thalamus og parietale associations-områder er involverede (Owen & Doyon, 1999; Monchi, Taylor & Dagher, 2000; Skeel et al., 2001; Lewis et al., 2003; Lewis et al., 2005). Det er blevet foreslået, at dopamin spiller en særlig rolle i disse processer, idet arbejdshukommelsesvanskeligheder tilsyneladende forbedres ved L-dopa behandling (ibid.). Dopamin er antageligvis mere involveret i informationsmanipulation end vedligeholdelse og genkaldelse fra arbejdshukommelsen (Stebbins et al., 1999; Lewis et al., 2005), og vanskelighederne menes således at skyldes beskadigelse af de mesokortikale og nigrostriale dopaminsystemer (Skeel et al., 2001; Lewis et al., 2003). Billeddannelsesstudier har vist, at reduceret informationsmanipulation i arbejdshukommelsen er forbundet med nedsat

aktivitet i ventrolateral og dorsolateral præfrontal cortex blandt patienter med PS (Lewis et al., 2003). Flere undersøgelser peger på, at manipulation særligt involverer den dorsolaterale præfrontale cortex, hvorimod den ventrolaterale præfrontale cortex i højere grad er involveret i mere basale mnemoniske funktioner (Owen, Herrod, Menon et al., 1999; Lewis et al., 2003; Lewis et al., 2005). Fra et kognitivt perspektiv er det ikke klart, hvad der gør manipulation specielt sårbar over for beskadigelse af dopamin, selvom opmærksomhedsskift, delt opmærksomhed og reducerede opmærksomhedsressourcer kunne være mulige forklaringer (Lewis et al., 2005).

8.1.8. Hukommelse

Incidental indlæring var som forudsagt upåfaldende. Dette kan forekomme kontraintuitivt, idet det cerebrale grundlag for denne funktion menes at være basalganglierne (Graybiel, 1998). Det er dog sandsynligt, at basalganglierne særligt er implicerede i procedural hukommelse for motorik. Desuden er det muligt, at der kun ses vanskeligheder med incidental indlæring ved PSD (Azuma et al., 2003). Patienterne med PS havde derimod, som forventet, vanskeligheder i relation til den umiddelbare såvel som den senere genkaldelse af listeindlæring og CCR-48. Der sås i patientgruppen upåfaldende retention af den kategoristyrede hukommelsesopgave men en nær-signifikant tendens til at glemme flere ord fra listeindlæringsprøven. Slutteligt skyldtes en større del af patienternes retention af listeindlæring genkendelse og ikke genkaldelse.

Reduktionen på listeindlæring er måske endog mere overbevisende i nærværende undersøgelse end tidligere undersøgelser, idet SCOPA-COG listeindlæring ser ud til at være lettere. I modsætning til test beskrevet i litteraturen indbefattede administrationen af listeindlæring ikke blot en højtlesning fra testers side men derimod, at patienterne selv læste ordene højt et for et. Således blev eventuelle problemer med hørenedsættelse undgået og forfejlet perception af ordet opdaget. De fundne vanskeligheder kunne ikke forudsiges af den højere depressionsrate i patientgruppen. Dette står i modsætning til Burke et al.'s (2005) fund, at hukommelsesproblemer var særligt udtalte hos depressive patienter med PS, hvor det naturligvis er muligt, at patientgruppen i nærværende undersøgelse var mindre deprimerede. Fundet af såvel nedsat umiddelbar som forsinket genkaldelse er kontraindikativt for, at arbejdshukommelse alene er årsagen til vanskelighederne, idet arbejdshukommelsesproblemer i mindre grad associeres med reduceret forsinket genkaldelse (Lezak et al., 2004). I stedet menes årsagen til genkaldelses-vanskelighederne at være reduceret opmærksomhedskontrol (Stocchi & Brusa, 2000), nedsat lagring (Raskin et al., 1990),

konsolideringsvanskeligheder (Higginson et al., 2003) eller nedsat brug af genkaldelsesstrategier (Starkstein & Merello, 2002; Girotti & Suliveri, 2003; Farina et al., 2000). Tilstedeværelsen af intakt genkendelse, der ligeledes blev fundet i nærværende undersøgelse, er dog kontraindikativ for lagringsproblemer og indkodningsvanskeligheder ved PS (Barba et al., 2005; Buytenhuijs et al., 1994; Pillon et al., 2001). Der kan dog stadig være tale om en langsomhed i konsolideringsprocessen, hvilket understøttes af bedre præstationer på den forsinkede end på den umiddelbare genkaldelse (Higginson et al., 2003).

Der var endvidere tale om reduceret kategoristyret genkaldelse såvel umiddelbar som forsinket i patientgruppen. Vi forventede, at præstationen på denne test ville være bedre end på listeindlæringsprøven, idet testen er mere struktureret og benytter flere cues, som menes at forbedre præstationen ved patienter med PS (Dubois & Pillon 1997; Levin et al., 1992; Pillon et al., 2001; Scholtz & Sastry, 1985). En sammenligning af de to hukommelsestest (omregnet til *z*-scorer) viste, at der ikke forekom så megen glemsel af CCR-48 i forhold til listeindlæring, hvilket ligeledes var tilfældet i kontrolgruppen. Patienterne med PS præsterede bedre på den umiddelbare kategoristyrede genkaldelse end på den umiddelbare genkaldelse af listeindlæring, hvilket ikke gjorde sig gældende for kontrolgruppen. Dette antyder, at patientgruppen kun havde gavn af det kategoristyrede format ved den umiddelbare og ikke den forsinkede genkaldelse. Følges førortalte hypotese om langsomhed i konsolideringen som årsag til reduceret umiddelbar genkaldelse, er det således muligt, at det kategoristyrede format støtter konsolideringen. På den anden side er det også sandsynligt, at den kategoristyrede indkodning har muliggjort en mere adaptiv brug af genkaldelsesstrategier ved den umiddelbare genkaldelse. Dette forekommer foreneligt med Faglioni, Saetti og Bottis' (2000) fund, hvor der ved en forsinket semantisk kategoristyret genkaldelse sås en nedsat brug af såvel intentionelle som automatiserede genkaldelsesstrategier ved patienter med PS.

Overordnet betragtet ses reduceret genkaldelse og intakt genkendelse i patientgruppen. Endvidere ses forbedret præstation på den umiddelbare genkaldelse ved brug af et kategoristyret format. Slutteligt ses en normal glemselskurve i patientgruppen. Samlet antyder disse fund, at der er tale om forstyrrelser i den funktionelle brug af genkaldelsesstrategier frem for primære hukommelsesproblemer. Dette er foreneligt med tidligere undersøgelser (Buytenhuijs et al., 1994; Pillon et al., 2001).

8.1.9. Genkendelse af emotionelle ansigtsudtryk

Patienterne med PS kunne upåfaldende genkende emotionelle ansigtsudtryk for såvel positive som negative emotioner. Den intakte evne til genkendelse af negative emotionelle ansigtsudtryk står i kontrast til tidligere fund, der har vist det modsatte (Dujardin et al., 2004; Kan et al., 2002; Raskin et al., 1990). Fundet af upåfaldende genkendelse af emotionelle ansigtsudtryk er meget overbevisende, idet Følelsessekskanten forekommer sværere end flere test beskrevet i litteraturen (Dujardin et al., 2004; Kan et al., 2002). For det første indledes ikke med en definition af emotionerne, for at sikre, at eksempelvis overraskelse anses som en positiv følelse og ikke lig frygt²². For det andet er fotografierne holdt i mørke nuancer, hvorved intakt kontrastsensitivitet er påkrævet (Rodnitzky, 2005a). Endvidere blev testen administreret i slutningen af det cirka to timer lange testbatteri, hvor risikoen for træthed hos patienten var størst. Slutteligt var præstationen nedsat ved såvel patienter med svære som lette kognitive vanskeligheder.

Således kan det konkluderes at patienter med PS upåfaldende kan genkende emotionelle ansigtsudtryk. Det skal dog pointeres at ikke alle patienter fik testen, idet udredningen blev afsluttet efter basisbatteriet, hvis patienten ønskede det, eller tester vurderede risiko for udtrætning.

8.1.10. Visuokognitive funktioner

Visuel organisering var upåfaldende som forventet. Derimod havde patienterne med PS vanskeligheder i relation til alle visuokonstruktive test samt reduceret visuel problemløsning.

De visuokonstruktive vanskeligheder sås på såvel Urskivetesten og Puslespil (SCOPA-COG) som blokmønsterprøven (WAIS-III). De liberale scoringskriterier for Urskivetesten (se bilag 1) sandsynliggør, at den reducerede præstation ikke udelukkende kan forklares ved motoriske begrænsninger. Dette understøttes af, at der sås vanskeligheder på den simple puslespiltest, der ikke kræver motorik til adækvat løsning. Det skal dog bemærkes, at effektstørrelserne for Puslespil (se tabel 45) er betydelig mindre end for de øvrige visuokonstruktive test, og at forskellen på denne test ikke havde været signifikant såfremt en Bonferroni korrektion var blevet udført. Præstationen på blokmønsterprøven derimod kan naturligvis være væsentligt påvirket af tempo-

²² Mange deltagere i undersøgelsen brugte sætninger som ”han er negativt overrasket” når de blev vist fotografier af frygtsomme ansigtsudtryk. Det bør måske undersøges, hvorvidt det har en konsekvens for testpræstationen, om man indleder med en definition af følelserne når Følelsessekskanten administreres.

mæssige og motoriske vanskeligheder, hvilket andetsteds dog er blevet afvist som forklaring (Levin et al., 1991). Vore kvalitative observationer understøtter, at problemerne er af visuo-konstruktiv natur. Særligt sås ofte en tendens til gentagne udskiftninger af klodserne, hvis den ønskede side ikke kunne lokaliseres på den forhåndenværende klods, samt forsøg på at skabe diagonale striber ved hjælp af helsidede røde eller hvide klodser frem for at bruge to halvt hvid-røde klodser. Lignende løsningstilgange er beskrevet af Ogden (1996) i relation til personer med fokale frontallapsskader. Andetsteds foreslås det at visuokonstruktive vanskeligheder kan være forårsaget af nedsat funktion af den visuelle "hvor-strøm", der associeres med visuospatiale processer, problemløsningsevner samt perception af bevægelse og omfatter de dorsolaterale og laterale visuelle associationsområder i occipital- og parietallapperne (Uc, Rizzo & Anderson et al., 2005; Abe, Kachi & Kato et al., 2003). Der er dog evidens imod en primær forstyrrelse af visuo-konstruktion, idet der som nævnt i kapitel fire er tale om upåfaldende præstation ved brug af et fast svarformat eller ydre cues på såvel blokmønsterprøven som urskivetesten (Mcpherson & Cummings, 1996; Brown & Marsden, 1990). Dette tyder på, at nedsat præstation kun er at finde på test, der kræver selvinitieret planlægning. Derved skal forklaringen på præstationen måske findes i fejlslagen planlægning til opgavetilgangen, hvad enten det drejer sig om at skabe overblik over urskiven så tallene fordeles jævnt, eller nøje betragte stimuluskortet, før klodserne lægges. Der er således indikationer for, at årsagen til disse vanskeligheder skal findes i eksekutiv dysfunktion og reduceret evne til selvgenererede løsningsstrategier.

Slutteligt sås, som forventet, visuelle problemløsningsvanskeligheder på Ravens- APM, til trods for at patienterne med PS brugte lige så lang tid på opgaveløsningen som kontrolpersonerne. Den nedsatte præstation kan dog skyldes, at de havde behov for mere tid til at finde den rette løsning, hvor det dog blev pointeret under administrationen, at de skulle tage sig god tid til opgaveløsningen. Denne test udgjorde ligesom Følelsessekskanten en supplerende, hvorved den blev administreret til sidst. Det er således sandsynligt, at det er de kognitivt mest velfungerende patienter med PS, der har fået testen. Dette understøttes af, at der i de efterfølgende analyser var for få deltagere i såvel gruppen med sværere kognitive vanskeligheder ($n=4$) som gruppen med sværere motoriske symptomer ($n=3$) til at foretage forskelsanalyser. Således er det meget sandsynligt, at vanskeligheder med visuel problemløsning er en del af den kognitive profil selv ved let kognitivt påvirkede patienter med PS. Dette er foreneligt med tidligere undersøgelser, der har vist, at Ravens-APM er en af de mest sensitive test til at screene for kognitive vanskeligheder ved PS (Cronin-Golomb & Braun, 1997; Bostantjopoulou et al., 2001; Farina et al., 2000). Det er

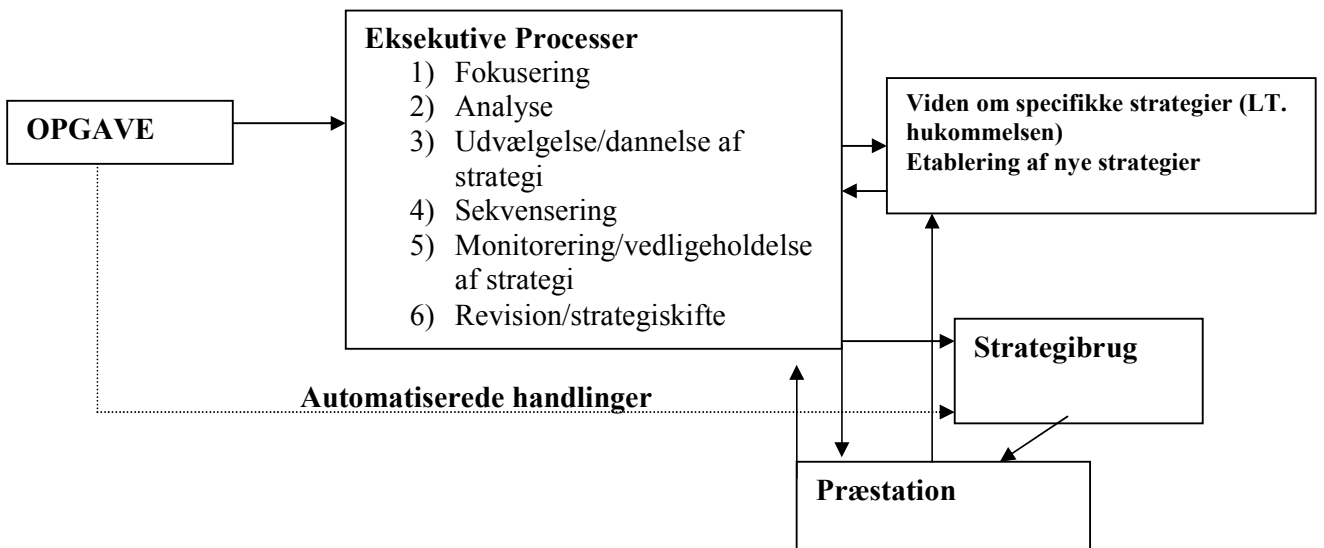
svært at gisne om den præcise årsag til disse problemløsningsvanskeligheder, idet testpræstationen afhænger af adskillige kognitive funktioner. Kroger, Sabb & Fales et al. (2002) foreslår dog, at årsagen til problemløsningsvanskeligheder ved PS kan være Lewy body-inklusioner i den thalamiske komponent af det limbiske kredsløb, der har forbindelser til bl.a. dorsolateral præfrontal cortex. Dette område menes at være involveret i løsningen af komplekse visuelle opgaver samt udvælgelse af løsninger blandt flere sandsynlige alternativer. Testens ringe specificitet gør, at det er svært at vedkende sig sådanne hypoteser, før der er en større forståelse af, hvilke kognitive funktioner der ligger til grund for vanskelighederne på Ravens-APM.

Nøgetrøst betragtet er der således tale om upåfaldende visuel organisering i patientgruppen. Endvidere sås visuokonstruktive vanskeligheder, der sandsynligvis kan henføres til problemer med selvinitierede strategidannelser i opgaveløsningen. Slutteligt sås visuelle problemløsningsvanskeligheder ved en undergruppe af patienter, hvor testens manglende specificitet dog gør, at der ikke kan lokaliseres en årsag til dette.

8.1.11. Eksekutive funktioner

Som forventet sås eksekutive vanskeligheder. Således klarede patienterne med PS sig påfaldende på Stroop, der stiller krav til strategivedligeholdelse (se model 1). Endvidere sås, som forventet, reduceret evne til semantisk ordmobilisering, der stiller krav til strategiudvikling. Der var endog tale om en generel reduktion, idet patienterne med PS havde vanskeligheder på alle ordmobiliseringsopgaver. Endvidere sås vanskeligheder på Håndsekvens (SCOPA-COG), der involverer evne til sekvensering og strategiskift. Det samme sås på Terning (SCOPA-COG) der ligeledes stiller krav til strategiskift. I relation til strategiskift sås upåfaldende præstation på WCST PSV2-fejl, hvilket ikke var forventet. Der ses dog i tabel 45, at der er tale om en moderat effektstørrelse, og det er muligt, at resultatet havde været et andet, hvis flere patienter havde deltaget i undersøgelsen. Patienterne med PS lavede ikke flere PSV1-fejl på WCST, hvilket var forventet. Der sås, at strategivedligeholdelsesfejl som forventet var årsagen til, at patienterne med PS opnåede færre kategorier på WCST. Der sås således en tendens til at forlade en korrekt kategori, før den var fuldendt. Der sås ikke flere perseverations- eller ikke-perseverationsfejl, hvorved patienter med PS i høj grad adskiller sig fra andre patientgrupper, hvor frontale dele af hjernen er forstyrrede (Ogden, 1996).

Model 1: Eksekutiv model



Der sås som forventet en reduceret præstation på Stroop farveord, der særligt sætter krav til impuls kontrol og strategivedligeholdelse. For at sikre at dette ikke kun var udtryk for temponeedsættelse blandt patienterne, foreslår Golden (1978) at man beregner en "forventet minus faktisk interferensscore". Der sås ligeledes en reduceret præstation denne variabel. Dette syntes forklaret af den højere depressionsforekomst i patientgruppen, idet forskellen forsvandt, da depressionen blev holdt konstant. Et sådant fund fremgår ikke af litteraturen og forekommer svært at forklare, idet den "forventede minus faktiske interferensscore" er tempouafhængig og derved udelukkende bør måle vanskeligheder med impuls kontrol og strategivedligeholdelse, når der ses bort fra hurtighed. Sådanne problemer anses i reglen ikke for at forekomme ved depression, hvor der dog kan være tale om en interagerende effekt mellem PS og depression. Det skal dog bemærkes, at forskellen mellem patient- og kontrolgruppen på denne variabel ville forsvinde, hvis der blev foretaget en Bonferroni korrektion. At der ikke er tale om en sand forskel på den "forventede minus faktiske interferensscore", støttes endvidere af, at der er tale om små effektstørrelser på denne test (tabel 45). Slutteligt er det muligt, at Goldens interferensscore giver et urealistisk mål, der er utilstrækkeligt relateret til den faktiske præstation, som foreslået andetsteds (Chafetz & Matthews, 2004).

Præstationen på semantisk ordmobilisering var som forventet reduceret. I modsætning til tidligere undersøgelser sås en nedsat præstation på alle ordmobiliseringsprøverne. Reduktionen forekom at være kvantitativ i forhold til kontrolgruppen, idet begge grupper havde lettere ved semantisk ordmobilisering end de øvrige prøver, hvor der ikke internt sås forskelle i sværhedsgraden af prøverne. Dette er et hidtil uset fund, idet der i litteraturen fremhæves, at der endnu ikke har været foretaget en sammenligning mellem alle ordmobiliseringsopgaver i en undersøgelse (Piatt et al., 1999; Henry & Crawford, 2004). Vi har ikke kunnet replikere tidligere forskning, der har fundet uforholdsmæssig påvirkning af semantisk ordmobilisering og intakt eller let reduceret evne til leksikal, alternerende og verbum ordmobilisering. Henry & Crawfords (2004) postulat om, at vanskeligheder med alternerende ordmobilisering vil være til stede ved skift mellem forskellige ordmobiliseringsdomæner (eksempelvis verbum og kategori), støttes, idet vi brugte skift mellem egenavne og navneord. Det kan dog ikke udelukkes, at der ligeledes ville have været vanskeligheder i patientgruppen, hvis de skulle skifte mellem eksempelvis kategorier.

Præstationen på ordmobiliseringsprøverne ser ikke ud til at kunne henføres til rent sproglige vanskeligheder, idet der ikke forekom en sammenhæng med benævnelsesevne. Tidligere undersøgelser har endvidere fundet, at kun 25% af variationen på ordmobiliseringsopgaver kan forklares ved test af verbal hukommelse eller ordforråd (Royall et al., 2002). Derimod har den generelle reduktion i ordmobiliseringsevne lighedspunkter med det mønster, der ses ved personer med fokale læsioner i den frontale cortex, hvor patienter med PS dog producerer flere ord og laver færre fejl og ikke har perseverationstendenser (ibid., Ogden, 1996). Der er således indikationer for, at vanskelighederne på ordmobiliseringsopgaverne skyldes eksekutiv dysfunktion, hvilket støttes andetsteds (Mahieux et al., 1998; Berg et al., 2003; Azuma et al., 2003). Af indvendinger til resultatet bør dog nævnes, at tre ordmobiliseringsopgaver blev administreret i umiddelbar forlængelse af hinanden, hvorved problemer med strategiskift kan have influeret resultatet. Denne overvejelse er reel, idet der berettes om perseverationstendenser ved patienter med PS på ordmobiliseringsopgaver, når de administreres i forlængelse af hinanden (Grant & Adams, 1992). Det blev dog tilstræbt at holde en lille pause mellem hver prøve, men det kan ikke afvises, at administrationsrækkefølgen har haft betydning for resultatet.

Overordnet betragtet havde patienterne med PS vanskeligheder med sekvensering, strategivedligeholdelse, -udvikling og -skift.

8.1.12. Opsummering af den kognitive profil ved PS

Tabel 45. Oversigt over påfaldende og upåfaldende præstation i patientgruppen samt effektstørrelser (ES)²³.

	Påfaldende præstation	Upåfaldende præstation
Screening:	MMSE: $d=0.41$ SCOPA-COG total: $d=1.50$	-
Benævnelse:	CCR-48 benævnelse: $d= 0.70$	-
Tempo:	SDMT: $d=0.80$ Stroop ord: $d= 1.05$	-
Arbejds- hukommelse:	Bogstav-tal-rangordning: $d= 0.82$ Talspændvidde bagfra: $d= 0.77$	Måneder bagfra Visuel spændvidde 30-3
Hukommelse:	CCR-48 umiddelbar genkaldelse: $d= 0.79$ CCR- 48 forsinket genkaldelse: $d= 0.79$ Listeindlæring, umiddelbar genkaldelse: $d =1.2$ Listeindlæring, forsinket genkaldelse: $d = 0.86$	CCR-48 rentention SDMT incidental indlæring Listeindlæring retention: $d= 0.47$
Genkendelse af emotionelle ansigtsudtryk:	-	Glæde Overraskelse Frygt Sorg Afsky Vrede
Visuokognitive funktioner:	Blokmønsterprøven: $d= 0.9$ Puslespil: $d=0.51$ Urskivetest: $d=0.63$ Ravens APM: $d= 0.73$	Street Closure Test
Eksekutive funktioner:	Håndsekvens: $d=0.77$ Alternerende ordmobilisering: $d=0.60$ Leksikal ordmobilisering: $d=0.61$ Semantisk ordmobilisering: $d=0.79$ Verbum ordmobilisering: $d=0.59$ Terning: $d=.1.15$ Stroop farveord: $d= 0.92$ Stroop forventet - faktisk interferensscore: $d= 0.41$ WCST antal sorteringer: $d=0.79$ WCST vedligeholdelsesfejl: $d=0.74$	WCST PSV1-fejl WCST PSV2-fejl: $d=0.54$ WCST ikke-perseverationsfejl

²³ Effektstørrelser udregnet efter følgende formel: Cohen's $d = \bar{x}_1 - \bar{x}_2 / \sqrt{[(\sigma_1^2 + \sigma_2^2) / 2]}$

Undersøgelsen viste en kognitiv profil, hvor der var tale om en særlig konstellation af påfaldende og upåfaldende præstation (tabel 45). Således sås upåfaldende præstation på simple arbejdshukommelsestest og vanskeligheder på sværere test, der kræver aktiv bearbejdning af information. Genkaldelsesfunktionen var reduceret på såvel listeindlæring som kategoristyreret genkaldelse, hvorimod genkendelsesevne, retention og incidental indlæring var uberørt. Der sås intakt evne til genkendelse af emotionelle ansigtsudtryk. I relation til de visuelle funktioner sås upåfaldende visuel organisering, men reduceret præstation på konstruktive opgaver og problemløsningstesten. Slutteligt sås eksekutive dysfunktioner, særligt centreret omkring strategivedligeholdelse, sekvensering, strategiskift og ordmobilisering, hvor sidstnævnte særligt kræver intakt evne til strategiudvikling.

Profilen er således retningsgivende for, hvilke kognitive vanskeligheder man kan forvente ved populationer af patienter med PS, hvor heterogeniteten i gruppen dog kan svække profilens brugbarhed i udredningen af individuelle patienter. I det følgende afsnit forsøger vi at lokalisere, hvilke forskelle der er mellem patienter med lette kognitive vanskeligheder og med sværere kognitive vanskeligheder. I forlængelse heraf er det særligt af interesse at undersøge, hvorvidt der i gruppen med sværere kognitive vanskeligheder ses nyttilkomne funktionsnedsættelser, der ikke er at finde i patientgruppen som helhed.

8.2.1. Hvori ligger forskellen mellem patienter med lettere kognitive vanskeligheder og sværere kognitive vanskeligheder?

I dette afsnit er vi interesserede i at undersøge, hvorvidt der i udviklingen fra lette til sværere kognitive vanskeligheder er tale om en forværring af vanskelighederne, som det er tilfældet ved udviklingen fra sværere kognitive vanskeligheder til demens, eller om der snarere er tale om nyttilkomne problemer blandt patienter, der er sværere kognitivt påvirkede. Sværere kognitive vanskeligheder skal her forstås som en reduktion, der ikke opfylder kriteriet for demens, men dog udtrykker et større kognitivt funktionstab end det er tilfældet ved lettere kognitive vanskeligheder. Grænsen mellem disse to er ikke specificeret i litteraturen på trods af, at flere undersøgelser benytter sig af en sådan inddeling (Revonsuo et al., 1993). Idet disse to begreber kun er begrebsliggjort i ringe grad i litteraturen, vil vi således søge at anskueliggøre de vanskeligheder, der er fremtrædende blandt patienter med lette kognitive vanskeligheder, og de, der forekommer

blandt patienter med sværere kognitive vanskeligheder. Derigennem vil vi forsøge at komme med forklaringer på disse vanskeligheder.

Det generelle kognitive niveau blev i undersøgelsen baseret på SCOPA-COG total scoren, og inddelingen skete ved fastsættelse af en cut-off score, hvor patienter blev inddelt i en gruppe med lette kognitive vanskeligheder og en gruppe med sværere kognitive vanskeligheder. SCOPA-COG blev valgt frem for MMSE, grundet sidstnævntes manglende specificitet i forbindelse med PS, som diskuteret tidligere (Athey et al., 2005; Marinus et al., 2003; Revonsuo et al., 1993; Hobson & Meara, 1999; Tröster & Kaufer, 2006). Idet SCOPA-COG er udviklet specifikt med henblik på patienter med PS (Marinus et al., 2003), forekommer dette instrument således at være et naturligt valg til vurderingen af det generelle kognitive funktionsniveau.

Tabel 46: Oversigt over vanskeligheder ved patienter med lette kognitive vanskeligheder (PSLk) og sværere kognitive vanskeligheder (PSSK) samt overlapninger mellem de to grupper og ES

	Vanskeligheder PSLk	Funktionsnedsættelser i begge grupper	Vanskeligheder (PSSK)
Screening:	-	-	MMSE: $d=1.44$
Tempo:	-	PSLk: Stroop ord: $d= 0.83$ PSSK: Stroop ord: $d= 1.70$	SDMT: $d=1.54$
Arbejds- hukommelse:	-	-	Bogstav-tal-rangordning: $d=1.89$
Benævnelse:		PSLk: benævnelse: $d= 0.72$ PSSK: benævnelse: $d= 0.77$	
Hukommelse:		PSLk: CCR-48 umiddelbar genkaldelse: $d= 0.67$ PSSK: CCR-48 umiddelbar genkaldelse: $d= 1.33$ PSLk : CCR- 48 forsinket genkaldelse: $d= 0.70$ PSSK : CCR- 48 forsinket genkaldelse: $d= 1.34$ PSLk: Listeindlæring umiddelbar genkaldelse: $d= 0.99$ PSSK: Listeindlæring umiddelbar genkaldelse: $d= 1.82$ PSLk: Listeindlæring forsinket genkaldelse: $d= 0.66$	CCR-48 umiddelbar genkaldelse: $d=1.07$ CCR- 48 forsinket genkaldelse: $d= 1.021$ Listeindlæring retention: $d=0.75$

	PSK: Listeindlæring forsinket genkaldelse: $d= 1.37$	
Visuokognitive funktioner: -	PSLK: Blokmønsterprøven: $d= 0.59$ PSSK: Blokmønsterprøven: $d= 1.85$	Urskivetest: $d=2.61$ Street closure test: $d=0.71$
Eksekutive funktioner:	PSLK : Stroop farveord: $d= 0.65$ PSSK : Stroop farveord: $d= 1.67$	Alternerende ordmobilisering: $d=1.19$ Leksikal ordmobilisering: $d=1.5$ Verbum ordmobilisering: $d=1.47$ WCST antal sorteringer: $d=1.5$ WCST vedligeholdelsesfejl: $d=0.56$ WCST PSV2-fejl: $d=5.0$

Som det fremgår af tabel 46, forekommer der en bred vifte af kognitive vanskeligheder i patientgruppen med sværere kognitive vanskeligheder, hvilket er sammenligneligt med den profil, der sås for PS-gruppen som helhed. I det efterfølgende vil tages udgangspunkt i de funktionsnedsættelser, der adskiller sig fra den kognitive profil præsenteret tidligere, eller hvor det menes nødvendigt at uddybe resultaterne.

Begge grupper var reducerede på benævnelse, hvilket er i overensstemmelse med den tidligere profil. Nærværende resultater er dog ikke konsistente med tidligere undersøgelser, der viser, at benævnelsesvanskeligheder kun forekommer blandt patienter med svære kognitive vanskeligheder eller demens og ikke patienter med lettere vanskeligheder (Lewis et al., 1998; Frank et al., 1996). Dog viser andre, at disse benævnelsesproblemer endvidere kan forekomme på baggrund af lettere kognitiv påvirkning (Beatty & Monson, 1989; Lewis et al., 1998).

Som det ligeledes var tilfældet ved den kognitive profil for patientgruppen som helhed, har begge grupper såvel indlærings- som genkaldelsesvanskeligheder ved både kategoristytet hukommelse og Listeindlæring. Dog består retentionen af Listeindlæring hos patienter med sværere kognitive vanskeligheder i højere grad af genkendte ord end af genkaldte. Endvidere ses nedsat retention af Listeindlæring i denne gruppe, hvilket ikke var tilfældet i såvel PS-gruppen som helhed som i gruppen med lette kognitive vanskeligheder. Der forekommer således at være en dissociation mellem velbevaret retentionsevne ved kategoristytet indlæring og reduceret retention ved Listeindlæring i denne gruppe. Dette peger på, at glemsel af indlæringsmaterialet på Listeindlæring er forårsaget af en nedsat indkodningsevne eller en ineffektiv evne til at anvende genkaldelsesstrategier, der som nævnt tidligere i højere grad understøttes ved kategoristytet

genkaldelse. Dette er konsistent med, at patienter med PS sandsynligvis er specielt reducerede på opgaver, der kræver indrestyret organisering og informationsbearbejdning snarere end anvendelse af ydre stimulus, som det bl.a. er tilfældet ved den kategoristyrede hukommelsesopgave.

Endvidere sås, at patientgruppen med sværere kognitive vanskeligheder havde visuelle organiseringsproblemer, som målt ved Street Closure Test, hvilket ikke var tilfældet i den kognitive profil for PS-gruppen som helhed. Som det sås i kapitel fire er der markant uenighed om, hvorvidt sådanne vanskeligheder er forventede i populationer af patienter med PS, hvor forekomsten deraf særligt er blevet associeret med PSD. Vores resultater peger snarere på, at disse vanskeligheder er relaterede til sværere kognitivt funktionstab, men ikke demens per se. Det hævdes i litteraturen, at vanskelighederne kan udspringe fra reduceret bearbejdningsevne og defekt strategianvendelse (Stocchi & Brusa, 2000; Pillon et al., 2001). Ifølge Waterfall & Crowe (1995) kan visuelle vanskeligheder skyldes basale visuokognitive forstyrrelser eller eksekutiv dysfunktion, hvor sidstnævnte postulat er i overensstemmelse med gruppens reducerede præstation på eksekutive opgaver. Der ses endvidere visuokonstruktive vanskeligheder i patientgruppen med sværere kognitive vanskeligheder.

Præstationen på såvel blokmønsterprøven som Stroop farveord er tidsafhængig, hvilket delvist kan være årsagen til, at begge patientgrupper havde vanskeligheder på disse opgaver. Dog afhænger de alle af eksekutive funktioner, hvor Blokmønster i høj grad er afhængig af evnen til strategidannelse og strategiskift og Stroop farveord kræver strategivedligeholdelse (Muslimovic et al., 2005; Lezak et al., 2004). Som det sås i den tidligere kognitive profil og de forudgående kapitler, har patienter med PS netop vanskeligt ved at udføre opgaver, der er afhængige af disse funktioner. Endvidere viser undersøgelser, at der, uanset den kognitive status i øvrigt, vil forekomme problemer med strategiskift (Cools, Barker & Sahakian et al., 2001). Det er således sandsynligt, at årsagen til den reducerede præstation på Blokmønster og Stroop farveord er at finde i nedsat evne til at vedligeholde og skifte strategi. Reduktionen skyldes derimod ikke manglende impuls kontrol, idet der ikke forekom en forskel mellem de to grupper og kontrolgruppen på Stroop ”forventede minus faktiske interferensscore”. Det skal dog bemærkes, at ”den forventede minus faktiske interferensscore” er kontroversiel som diskuteret tidligere, hvilket gør det svært at konkludere noget i denne henseende. At patientgruppen med lettere kognitive vanskeligheder ikke lavede flere strategivedligeholdelsesfejl og PSV2-fejl på WCST, (i modsætning til patientgruppen med sværere vanskeligheder), er ikke nødvendigvis i modstrid med dette argument, idet der ses en loftseffekt på WCST (Pennington et al., 1996), medmindre der er

sværere kognitive vanskeligheder (Borowski & Burke, 1996). Evnen til strategiskift, som målt ved PSV2-fejl, var ikke reduceret i den tidligere sammenligning mellem PS-gruppen og kontrolgruppen, hvor der dog var tale om moderate effektstørrelser. Var der blevet foretaget en Bonferroni korrektion havde forskellen i nærværende sammenligning dog ikke været signifikant. Dog er effektstørrelsen for PSV2-fejl fortsat høj, hvilket peger på, at der eksisterer en større eksekutiv påvirkning i patientgruppen med sværere kognitive vanskeligheder.

Endelig havde patientgruppen med sværere kognitive vanskeligheder en reduceret præstation på samtlige ordmobiliseringsprøver. Idet begge grupper var reducerede på benævnelsesopgaven, men kun patientgruppen med sværere kognitive vanskeligheder var reduceret på ordmobilisering, tyder det på, at ordmobiliseringsvanskelighederne i denne gruppe ikke skyldes sproglige vanskeligheder, som foreslået tidligere. Således er det sandsynligt, at reduktion på ordmobiliseringsopgaverne kan tillægges en kombination af en større grad af nedsat bearbejdningshastighed, som udtrykt på Stroop ord (kongruent) og sværere eksekutiv dysfunktion. Præstationen på ordmobiliseringsopgaverne er i forskellig grad afhængig af velbevaret evne til at strategidanne (semantisk, bogstavstyret og verbum) og -skift (alternerende). Som udtrykt via WCST variablerne ses der i patientgruppen med sværere kognitive vanskeligheder netop mere udtalt eksekutiv dysfunktion, end det tilsyneladende er tilfældet i den anden gruppe. I forhold til den eksekutive model (afsnit 8.1.11.) er det ud fra resultaterne tænkeligt, at den mest kognitivt påvirkede gruppe har mere udtalte eksekutive vanskeligheder, hvorimod gruppen med lettere kognitive vanskeligheder kun har problemer med strategiskift og -vedligeholdelse.

8.2.2. Den kognitive profil ved lettere og sværere kognitive vanskeligheder

Resultaterne viser således, at der forekommer nytilkomne kognitive vanskeligheder samt mere udtalte vanskeligheder i den sværere kognitivt påvirkede gruppe, end det var tilfældet i den oprindelige kognitive profil. Årsagen til det større kognitive funktionstab i denne gruppe kan muligvis findes i de mere udtalte eksekutive vanskeligheder, som kan påvirke andre kognitive funktioner. Dette kan ligeledes forklare de nytilkomne vanskeligheder i denne profil. Den underliggende årsag til de afgrænsede vanskeligheder, der ses i gruppen med lette kognitive vanskeligheder, kan ligeledes tænkes at være eksekutiv dysfunktion. Dog er disse vanskeligheder lettere og særligt centreret omkring problemer med strategivedligeholdelse og -skift, hvorimod andre eksekutive processer er intakte. Idet SCOPA-COG totalscoren, som patienterne blev inddelt

efter, består af delscorer fra en række eksekutive test, er det tænkeligt, at det kan have haft en væsentlig indflydelse på resultatet. Det er således muligt, at inddelingen af patienterne er opstået på baggrund af eksekutiv funktion snarere end kognitiv funktionsniveau

Inddelingen i en let og svær kognitivt påvirket gruppe udsprang af et ønske om at undersøge, hvorvidt der sker en forværring af kognitive vanskeligheder, eller om der snarere er tale om nytilkomne vanskeligheder i udviklingen fra lette til svære kognitive vanskeligheder. Dog kan det indvendes, at en sådan inddeling ikke har så stor en praktisk anvendelighed, og det i stedet er af større klinisk værdi at undersøge, hvorvidt der er et forhold mellem sygdomssværhedsgrad og kognition. Dette vil være omdrejningspunkt i det efterfølgende afsnit.

8.3.1. Er der et forhold mellem sygdomssværhedsgrad og kognition?

Forudgående afsnit viste, hvorledes der var tale om forskelle mellem let kognitivt påvirkede og sværere kognitivt påvirkede patienter med PS. I det efterfølgende beskæftiger vi os med forholdet mellem sygdomssværhedsgrad og kognition, idet det er interessant at afdække, hvorvidt der eksisterer objektive sygdomstegn, som kan lede den neuropsykologiske udredning. Endvidere var det nærliggende at undersøge, hvorvidt den kognitive profil ændrer karakter alt efter sygdommens sværhedsgrad, idet flere undersøgelser har antydnet dette. Flertallet af disse undersøgelser har ikke inddelt patienterne efter sygdomssværhedsgrad men i stedet brugt korrelationsanalyser (Zakzanis & Freedman, 2000; Sabbagh, Silverberg & Bircea, 2005; Giladi, Treves & Paleacu et al., 2000). I modsætning hertil valgte vi at inddele patienterne med PS efter sygdomssværhedsgrad, hvor inddelingen bestod af en gruppe med unilaterale symptomer (H&Y 0-1.5) og en gruppe med bilaterale symptomer (H&Y 2-5), hvor post hoc analyser viste, at der i ringe grad var forskel på kognitiv formåen internt i de to grupper. Gruppen af patienter med unilaterale symptomer kaldes i det følgende patienter med ”lette motoriske symptomer”, mens patienter med bilaterale symptomer kaldes patienter med ”svære motoriske symptomer”.

Tabel 47 illustrerer de overraskende resultater, hvor der er tale om høje effektstørrelser på alle test (frasæt verbumordmobilisering, SCOPA-COG puslespil og retentionen af Listeindlæring, der alle har moderate effektstørrelser). Her ses, at patientgruppen med lette motoriske symptomer kun har vanskeligheder i forhold til umiddelbar genkaldelse af Listeindlæring, total-scoren på SCOPA-COG, Terning og Talspændvidde bagfra (SCOPA-COG). I forlængelse heraf bør det understreges, at Terning og Talspændvidde bagfra indregnes i SCOPA-COG scoren, hvorfor sidstnævnte ikke

yderligere inddrages. Hos patientgruppen med svære motoriske symptomer ses vanskeligheder i relation til eksekutive funktioner, benævnelse, genkaldelse af såvel Listeindlæring som kategoristyrer materiale, retention af Listeindlæring, visuel konstruktion, arbejdshukommelse og tempo, men ikke Talspændvidde bagfra (SCOPA-COG). At der er tale om kognitive funktionsnedsættelser på såvel test, der kræver megen motorik og tempo, som test, der er uafhængig deraf, er kontraindikativ for, at disse er de eneste årsager til vanskelighederne.

Tabel 47: Oversigt over kognitive vanskeligheder i gruppen med lette motoriske symptomer (PSLS) og gruppen med sværere motoriske symptomer (PSs) samt overlapninger i vanskeligheder mellem de to grupper og ES

	Vanskeligheder ved PSLS	Funktionsnedsættelse i begge grupper	Vanskeligheder ved PSs
Screening:		PSLS: SCOPA-COG total, $d=1.05^a$ PSLS: SCOPA-COG total, $d=2.10^a$	MMSE: $d=0.89$
Tempo:	-	-	SDMT: $d=1.15^a$ Stroop ord: $d=2.0^a$
Arbejdshukommelse:	Talspændvidde bagfra: $d=0.95$	-	Bogstav-talrangordning: $d=1.31^a$
Hukommelse:		PSLS: Listeindlæring, umiddelbar genkaldelse: $d=0.75$ PSs: Listeindlæring, umiddelbar genkaldelse: $d=1.76$	CCR-48 umiddelbar genkaldelse: $d=1.07^a$ CCR-48 forsinket genkaldelse: $d=1.021^a$ Listeindlæring, forsinket genkaldelse: $d=1.33$ Listeindlæring retention: $d=0.71$
Visuokognitive funktioner:	-		Puslespil: $d=0.75$ Blokmønsterprøven: $d=1.34^a$ Urskivetest: $d=1.06$
Eksekutive funktioner:		PSLS: Terning: $d=0.92$ PSs: Terning: $d=1.38$	Alternerende ordmobilisering: $d=1.19^a$ Leksikal ordmobilisering: $d=0.85^a$ Semantisk ordmobilisering: $d=0.85^a$ Verbum ordmobilisering: $d=0.79^a$ Stroop farveord: $d=1.47^a$ Håndsekvens: $d=1.20$ WCST antal sorteringer: $d=1.30$ WCST vedligeholdelsesfejl: $d=1.28$ WCST PSV2-fejl: $d=0.82$

a: udregnet efter formelen: Cohen's $d = 2t / \sqrt{df}$

Den kognitive profil for patientgruppen med svære motoriske symptomer deler karakteristika med den profil, der sås for patientgruppen som helhed. Dog ses forskelle, idet gruppen endvidere har nedsat retention af Listeindlæring samt problemer med strategiskift målt ved antal PSV2-fejl på WCST. Dette antyder en mere omfattende kognitiv påvirkning, hvor kun simple arbejdshukommelsesfunktioner, retention af kategoristyrede indlæringsmateriale samt visuelle og verbale genkendelsesevner er uberørte af sygdommen. Således ses en dissociation mellem intakt retention af kategoristyrede indlæringsmateriale og reduceret evne til retention af listeindlæring. Dette antyder, at glemsel af Listeindlæring kan skyldes svækket indkodning eller inadækvat brug af genkaldelsesstrategier, der i højere grad støttes af det kategoristyrede format. Dette støtter endvidere hypotesen om, at patienter med PS særligt oplever vanskeligheder, når de konfronteres med materiale, der kræver indrestyret organisering og manipulation, frem for brug af ydre stimulus, som det ses på de simple arbejdshukommelsesopgaver, visuel og verbal genkendelse samt kategoristyrede retention. Det er således muligt, at en mere massiv påvirkning af de eksekutive funktioner bidrager til det større kognitive funktionstab i gruppen, en hypotese, der udforskes i afsnit 8.5.1. Nøgternt betragtet er der et tydeligt forhold mellem svære motoriske symptomer og kognitive vanskeligheder, et forhold, der ikke ses så tydeligt i litteraturen.

I modsætning til ovenstående sås ved gruppen af patienter med lette motoriske symptomer vanskeligheder isoleret til Talspændvidde bagfra (SCOPA-COG), Terning og umiddelbar genkaldelse af Listeindlæring. I relation til den umiddelbare genkaldelse beretter Higginson et al. (2003) om lignende resultater, hvor patienter med PS præsterede bedre på den senere end den umiddelbare genkaldelse, hvilket blev tilskrevet bradyfreni i indkodningsprocessen. Der kan dog ligeledes være tale om arbejdshukommelsesforstyrrelser, idet den umiddelbare genkaldelse af indlæringsmateriale i høj grad er afhængig deraf (Lezak et al., 2004). På den anden side kræver Listeindlæring såvel som Talspændvidde bagfra (SCOPA-COG) og Terning kognitiv fleksibilitet samt evne til strategiskift i håndteringen af materialet. Forekomsten af reduceret evne til strategiskift støttes af Spaendonck, Berger, Horstink et al. (1995), der fandt en relation mellem dette og sygdomssværhedsgrad. Dog argumenterede de endvidere for, at der ikke sås et generelt fald i eksekutiv funktion ved svære symptomer, hvor vi fandt det modsatte. I relation hertil beretter Zakzanis & Freedman (1999), at problemer med genkaldelse manifesterer sig først, hvorefter vanskeligheder med kognitiv fleksibilitet opstår, og at disse funktioner er direkte relaterede til sygdomssværhedsgrad. Det er således sandsynligt, at præstationen på Terning og Talspændvidde bagfra (SCOPA-COG) skyldes reduceret evne til strategiskift og nedsat kognitiv fleksibilitet,

mens præstation på Listeindlæring kan forklares ved genkaldelsesproblemer og mulig langsom konsolidering.

Forskellen mellem konstellationen af kognitive vanskeligheder i de to grupper er fascinerende. Der kan ikke udledes et temporalt forhold mellem de to kognitive profiler, således at de kognitive vanskeligheder udvikler sig fra problemer i relation til umiddelbar genkaldelse samt strategiskift til en mere omfattende kognitiv påvirkning. Det må antages, at der i gruppen af patienter med svære motoriske symptomer er tale om hurtigere sygdomsprogression, idet der ikke var forskelle i alder eller sygdomsvarighed mellem de to grupper. Således ses hos patienter med lette motoriske symptomer en langsommere sygdomsprogression, sparsom kognitiv påvirkning og få depressive tegn, mens der i gruppen med sværere motoriske symptomer ses hurtigere sygdomsprogression, global kognitiv påvirkning og flere depressive symptomer. Disse fund står i modsætning til en tidligere undersøgelse, der inddelte patienter på baggrund af UPDRS-score og fandt, at omfattende kognitiv påvirkning og eventuel demens kun opstod, hvis patienten besad kombinationen af fremskreden alder og sværere sygdomstegn (Levy, Schupp & Tang et al., 2002).

Spørgsmålet er naturligvis, om andre faktorer kan forklare det iøjnefaldende fund. En forklaring kunne være medicineringens indflydelse på kognitiv formåen på undersøgelsestidspunktet, hvor det er muligt, at patienterne med mere fremtrædende motoriske symptomer har modtaget en mere aggressiv behandling eller responderet mindre på den end patienterne med lette motoriske symptomer. Hvorvidt dette kan forklare den større kognitive påvirkning i gruppen, er dog svært at sige, idet medicineringsforbrug ikke blev registreret. I forlængelse heraf er det vigtigt at understrege, at effekten af medicinering på kognition er genstand for megen debat, hvor der berettes om såvel negative som positive effekter, som set i afsnit 3.3.1. (Bondi & Tröster, 1997). På den anden side fandt Owen, Beksinska og James et al. (1993), der havde inddelt deltagerne på baggrund af H&Yscore, at kun kombinationen af en høj H&Yscore og medicinsk behandling affødte visuelle genkendelsesforstyrrelser og indlæringsvanskeligheder. Det skal dog pointeres, at der ikke indgik ikke-medicinerede patienter i gruppen med svære motoriske symptomer, hvorfor det ikke menes retfærdiggjort at konkludere, at medicinering var nødvendig for at frembringe de observerede vanskeligheder. Det kan endvidere ikke afvises, at "on-off" svingninger har haft en betydning for resultaterne, hvor sådanne effekter særligt menes at ramme præstationen på test af eksekutiv funktion (Owen et al., 1993). Slutteligt skal nævnes, at det desværre ikke fra data kan udledes, hvorvidt der er tale om flere patienter med akinetisk-rigid PS i gruppen med svære motoriske symptomer og en større andel af patienter med tremor-dominant PS i gruppen med lette

motoriske symptomer. Hvis dette er tilfældet, kan resultaterne forklares ved, at patienter med akinetisk-rigid PS ofte tildeles en højere score på H&Y og er mere kognitivt påvirkede end patienter med tremor-dominant PS, som først senere i sygdomsforløbet oplever forværring af de motoriske symptomer og kognition. Det ville dog være besynderligt, om deltagerne ved et tilfælde havde fordelt sig således, særligt taget i betragtning at den tremor-dominante type er mest almindelig. På den anden side kunne dissociationen mellem upåfaldende præstation på Talspændvidde bagfra (SCOPA-COG) i gruppen med svære motoriske symptomer og vanskeligheder dermed i gruppen med lette motoriske symptomer antyde, at der er tale om to forskellige PS typer, hvilket dog ikke endegyldigt kan besvares.

Ovenstående redegørelse for metodiske problemer kan ikke fyldestgørende forklare fremkomsten af de to kognitive profiler. Det er således muligt, at forskelle i sygdoms-sværhedsgrad alene kan forklare de forskelligartede kognitive manifestationer. Der kan være væsentlige underliggende anatomiske forskelle mellem de unilaterale symptomer i gruppen med lette motoriske symptomer og de bilaterale motoriske symptomer i gruppen med sværere motoriske symptomer. Dette kan bidrage til forklaring af den mere omfattende kognitive påvirkning ved svære motoriske symptomer. I forlængelse heraf fremhæver Braak et al. (2005), at det generelle kognitive niveau (målt ved MMSE) falder i takt med, at patologien spreder sig fra Braaks fase tre, der oftest er diagnosticeringstidspunktet, til fase seks. Endvidere fandt de, at alle patienter i fase fire til seks havde en H&Y score på fire eller fem, og at H&Y korrelerede højt med den underliggende patologi. Således kan man forestille sig, at patienterne med lette motoriske symptomer i højere grad har patologi isoleret til SNpc (Braaks fase tre), mens patienter med sværere motoriske symptomer kan indplaceres i slutningen af denne fase samt i fase fire, hvor patologien spredtes fra SNpc til temporal mesocortex, og fase fem, hvor sensoriske og præmotoriske associationsområder i neokortex involveres. I relation hertil ses i slutningen af fase tre og begyndelsen af fase fire en spredning af Lewy body patologi til entorhinalområdet, hvor projektioner passerer fra sensoriske områder til den præfrontale cortex. I forlængelse heraf argumenterer Kövari, Gold & Herrmann et al. (2003) for, at Lewy body patologi i entorhinal området og anteriore dele af cingularis associeres med global kognitiv påvirkning, og at denne patologi alene kan forudsige det kognitive niveau. I forlængelse heraf bør det dog huskes, at der foruden Lewy body patologi også er tale om ændringer i dopaminerge kredsløb. Dette uddybes nærmere i afsnit 8.5.1.

Det er naturligvis vigtigt at understrege, at der i nogle tilfælde er tale om et diskordant forhold mellem patologiske ændringer og kognition, idet der ved visse individer ses demensudvikling trods begrænset patologi, mens andre har upåfaldende kognition, men omfattende patologi (Braak et al., 2005). Endvidere bør teoretiseringerne om forholdet mellem observerbare sygdomstegn, kognition og underliggende patologi anses for et spekulativt forsøg på at samle forskningen på området, hvorved det ikke bør anses som stringente årsagsforklaringer, før et sådant forhold kan verificeres.

8.3.2. Sygdomssværhedsgrad og den kognitive profil

Overordnet kan konkluderes, at sygdomssværhedsgrad har en betydelig indflydelse på kognitivt funktionsniveau, idet der fremkommer to separate og specifikke kognitive profiler ved inddeling efter sygdomssværhedsgrad, hvor den mest kognitivt påvirkede gruppe endvidere er kendetegnet ved hurtigere sygdomsprogression og sværere depression. I modsætning hertil ses hos patienter med lette motoriske symptomer udelukkende kognitive vanskeligheder relateret til strategiskift og umiddelbar genkaldelse. I forlængelse heraf er det muligt, at heterogene fund i undersøgelser af kognition ved PS i høj grad kan skyldes, at patientgrupper undersøges på tværs af sygdomssværhedsgrad eller at der er overrepræsentationer af patienter med meget lette eller svære motoriske symptomer. Således er kognitive profiler for patienter med PS på gruppeniveau mindre sensitive over for den variation, der kan forekomme som konsekvens af forskelle i sygdomssværhedsgrad. Grundet sådanne overvejelser og de substantielle forskelle mellem de to patientgrupper blev det besluttet at fastholde inddelingen.

8.4.1. Bearbejdningshastighed og den kognitive profil ved PS

Inddelingen af patienterne med lette og svære motoriske symptomer affødte en interesse i at udforske, hvorvidt nedsat bearbejdningshastighed har en indflydelse på kognition, idet der berettes om en forbindelse mellem bearbejdningshastighed og sygdomssværhedsgrad (Ransmayr et al., 1990). Endvidere er det interessant at finde ud af, om de kognitive vanskeligheder ved PS alene er et udtryk for nedsat bearbejdningshastighed, eller om de snarere kan tillægges reduktion af andre kognitive funktioner. Som diskuteret i kapitel fire er det kontroversielt, hvorvidt der forekommer en generel nedsættelse i kognitiv bearbejdningshastighed ved PS. Tempo, som i nærværende sættes lig med bearbejdningshastighed, indgår i begrebet bradyfreni, men er mere afgrænset og

bedre operationaliseret (Pillon et al., 2001; Phillips et al., 1999). Der er som nævnt stor uenighed, om der forekommer nedsat bearbejdningshastighed ved PS, og derfor fandt vi det interessant at undersøge, om der var et forhold mellem tempomål og kognition, og i så fald, hvorvidt tempo kunne forudsige præstation på kognitive opgaver. Således vil vi bedre kunne besvare spørgsmålet om, hvorvidt bearbejdningshastighed er årsagen til den reducerede kognitive præstation ved PS, eller om denne snarere skyldes andre faktorer.

Tabel 48: Oversigt over de test hvor bearbejdningshastighed kan forklare variansen samt B^{24}

	PSSS	Begge grupper	PSLS
Tempo:		PSSS: SDMT: $B=.818$ PSLS: SDMT: $B=.561$	–
Hukommelse:	CCR-48 umiddelbar genkaldelse: $B=.663$ CCR- 48 forsinket genkaldelse: $B=.667$	-	-
Visuokognitive funktioner:	Blokmønsterprøven: $B=.708$ Urskivetest: <i>I.S</i>	-	-
Eksekutive funktioner:	Leksikal ordmobilisering: $B=.648$ Terning: $B=.598$	PSSS: Semantisk ordmobilisering: $B=.624$ PSLS: Semantisk ordmobilisering: $B=.557$ PSSS: Verbum ordmobilisering: $B=.686$ PSLS: Verbum ordmobilisering: $B=.548$	Alternierende ordmobilisering $B=.846$

I.S= ikke-signifikant.

I nærværende undersøgelse blev ordoplæsningen på Stroop valgt som den af de foreliggende test, der bedst kunne anvendes til vurdering af bearbejdningshastighed. Opgaven kræver forholdsvis automatiserede processer (Washburn, 1994) og er i mindre grad end eksempelvis SDMT præget af ”surplus construct irrelevancies” (Lezak et al., 2004). Endvidere er denne opgave uafhængig af motorik.

Som det fremgår af tabel 48, kan Stroop ord i høj grad forudsige variansen i testpræstationen på SDMT i gruppen med svære motoriske symptomer og i mindre grad i gruppen med lettere motoriske symptomer. At der er dette forhold mellem de to opgaver, er ikke overraskende, idet begge opgaver er tidsafgrænsede, og SDMT ud over at være et mål af visuel skanning og

²⁴ Standardiseret Beta koefficient

”tracking” i højere grad anses for et mål af bearbejdningshastighed. At forklare forskellen i forudsigelseskraften i mellem de to grupper vil være svært og i høj grad spekulativt, idet SDMT som sagt måler andet end bearbejdningshastighed.

Stroop ord kan endvidere forudsige præstationen på kategoristyret genkaldelse i gruppen med svære motoriske symptomer. Der berettes i litteraturen om en forbindelse mellem bearbejdningshastighed og hukommelse og endvidere, at der ses en reduktion i begge ved stigende alder (Lemke & Zimprich, 2005). Dog kan bearbejdningshastighed alene ikke forklare hukommelsespræstation, idet kun en mindre procentdel af variansen kan forklares ud fra denne, hvilket ligeledes var tilfældet i nærværende undersøgelse. Endvidere viser undersøgelser, at der ved stigende alder ses en hurtigere reduktion af bearbejdningshastighed end af hukommelse (ibid.). Denne dissociation tyder på, at andre faktorer end tempo nødvendigvis må inddrages i udredningen af forholdet mellem bearbejdningshastighed og hukommelse. Hukommelse er afhængig af arbejdshukommelsen, men idet CCR-48 tager forholdsvis lang tid at administrere, bliver såvel den umiddelbare som den senere genkaldelse i høj grad afhængig af arbejdshukommelsesfunktioner. For at kunne udføre opgaven tilfredsstillende er det nødvendigt at kunne fastholde opmærksomheden omkring indlæringsmaterialet samt at organisere det huskede. En hypotese til at forklare forholdet mellem disse to opgaver kunne således være, at tempo er afgørende for CCR-48, idet hukommelse kræver intakt arbejdshukommelse og dermed intakt evne til vedligeholdelse og manipulation af stimulusmaterialet (Revonsuo et al., 1993). Disse funktioner er naturligvis i høj grad afhængige af bearbejdningens hastigheden af materialet, og det logiske ræsonnement er, at jo hurtigere noget bearbejdes, desto bedre huskes det.

Stroop ord kunne i mindre grad forudsige variansen i testpræstationen på urskiveprøven i gruppen med svære motoriske symptomer. Beta-niveauet for dette forhold var dog ikke signifikant (tabel 48).

Den mest nærliggende forklaring på, at Stroop ord kan forudsige præstationen på Blokmønster i gruppen med svære motoriske symptomer, er, at de begge er tidsafgrænsede. Dog berettes om reduceret præstation på blokmønsterprøven, selv hvis dette aspekt reduceres eller fjernes, hvorfor dette ikke forekommer at være den eneste forklaring (Levin et al., 1991). Snarere kan den reducerede præstation på Blokmønster skyldes øget bearbejdningstid, idet undersøgelser viser, at mental rotation af 3-dimensionale former er reduceret ved PS (Lee, Harris, Calvert et al., 1998). Dette understøttes yderligere af undersøgelser, der viser længere inspektionstid af visuelle stimuli

(Johnson et al., 2004). Det er således tænkeligt, at der forekommer en nedsat bearbejdningshastighed på Blokmønster. Idet kun en del af variansen i testpræstationen på Blokmønster er forklaret af præstationen på Stroop ord, er dette aspekt dog ikke den eneste forklaring på en sådan reduktion. En hypotese til at forklare dette forhold kan være, at Blokmønster, som diskuteret i kapitel fire, er afhængig af arbejdshukommelse og eksekutive funktioner, og som fremsat oven for, er disse funktioner naturligvis afhængige af intakt bearbejdningsevne. Det kan dog blive spekulativt, at fremsætte sådanne hypoteser, idet blokmønsterprøven i høj grad er afhængig af motorik.

I såvel gruppen med svære motoriske symptomer som gruppen med lette motoriske symptomer kunne tempo forklare en moderat andel af variansen i testpræstationen på semantisk og verbumstyret ordmobilisering. Endvidere kunne Stroop ord forudsige variansen i testpræstationen på bogstavstyret ordmobilisering i gruppen med svære motoriske symptomer, hvorimod tempo i gruppen med lette motoriske symptomer kunne forudsige præstationen på alternerende ordmobilisering. Det er muligt, at en faktor som bearbejdningshastighed er årsagen til, at Stroop ord kan forudsige præstationen, snarere end tidsafgrænsning. Dog har en nyere meta-analytisk undersøgelse fundet, at hverken præstationen på bogstavstyret eller semantisk ordmobilisering skyldes nedsat bearbejdningshastighed, men snarere kan tillægges problemer med semantisk hukommelse (Henry & Crawford, 2004). Dette er dog ikke foreneligt med, at patienter med PS tilsyneladende har et intakt hukommelseslager, som diskuteret tidligere, hvorfor årsagen må skyldes en tredje faktor.

Ordmobilisering kræver indrestyrede processer, idet de er afhængige af selvgenererende løsningstrategier (Henry & Crawford, 2004; Signorini & Volpato, 2005; Bouquet, Bonnaud, & Gil, 2003). Ved bogstavstyret og semantisk ordmobilisering er der dog i højere grad en ydre begrænsning, idet der bliver givet en kategori eller et bogstav, hvorved kravene til indrestyrede processer er mindre end ved de resterende to opgaver (Signorini & Volpato, 2005). Det er således muligt, at præstationen på semantisk og bogstavstyret ordmobilisering i nærværende undersøgelse kan tolkes som udtryk for reduceret bearbejdningshastighed snarere end eksekutiv dysfunktion. Alternerende ordmobilisering menes i højere grad at stille krav til strategiskift og verbumstyret ordmobilisering at stille krav til strategidannelse (Signorini & Volpato, 2005; Henry & Crawford, 2004). Denne hypotese understøttes af, at undersøgelser viser, at disse to opgaver er afhængige af andre neurale kredsløb end semantisk og bogstavstyret ordmobilisering (ibid.; Bouquet et al.,

2003). Her er det igen muligt, at forholdet mellem tempo og disse opgaver er at finde i opgavernes krav til arbejdshukommelsen og eksekutive funktioner.

Endelig viste resultaterne, at Terning (SCOPA-COG) kunne forudsiges af tempo i gruppen med svære motoriske symptomer. Opgaven er ikke tidsbegrænset, men i og med at den kræver strategivedligeholdelse samt –skift, bliver bearbejdningshastighed af stor betydning for præstationen, idet patienter med PS har vanskeligt ved disse indrestyrede processer, som i høj grad kræver intakt opmærksomhedskontrol.

Spørgsmålet om, hvorvidt reduceret bearbejdningshastighed er en del af det kognitive billede ved PS, synes svært at besvare ud fra det ovenstående. Dog viser undersøgelser, at den reducerede bearbejdningshastighed ved PS svarer til den, der er til stede blandt ældre kontrolpersoner, og således kan denne reduktion tilskrives alder snarere en tilstedeværelsen af PS (Phillips et al., 1999). Idet resultaterne viste, at kun få af de administrerede opgaver kan forklares ved tempo, er det netop tænkeligt, at nærværende undersøgelse snarere end at antyde en generaliseret nedsat bearbejdningshastighed ved PS peger på en funktionsspecifik påvirkning. Således drejer det sig i højere grad om, hvilken information der behandles, end om hvorvidt patienter med PS er præget af en generel reduktion i bearbejdningshastighed. Bearbejdningshastighed bliver en indirekte faktor i løsningen af de pågældende opgaver, idet de alle i høj grad er afhængige af arbejdshukommelse samt eksekutive funktioner og dermed intakt brug af indrestyrede processer. Bearbejdningshastigheden bliver naturligvis en vigtig faktor blandt personer, hvor sådanne indrestyrede processer er reducerede, og således kan kognitiv langsomhed ikke ses som den primære årsag til de kognitive vanskeligheder, der forekommer ved PS, men snarere som en interagerende faktor.

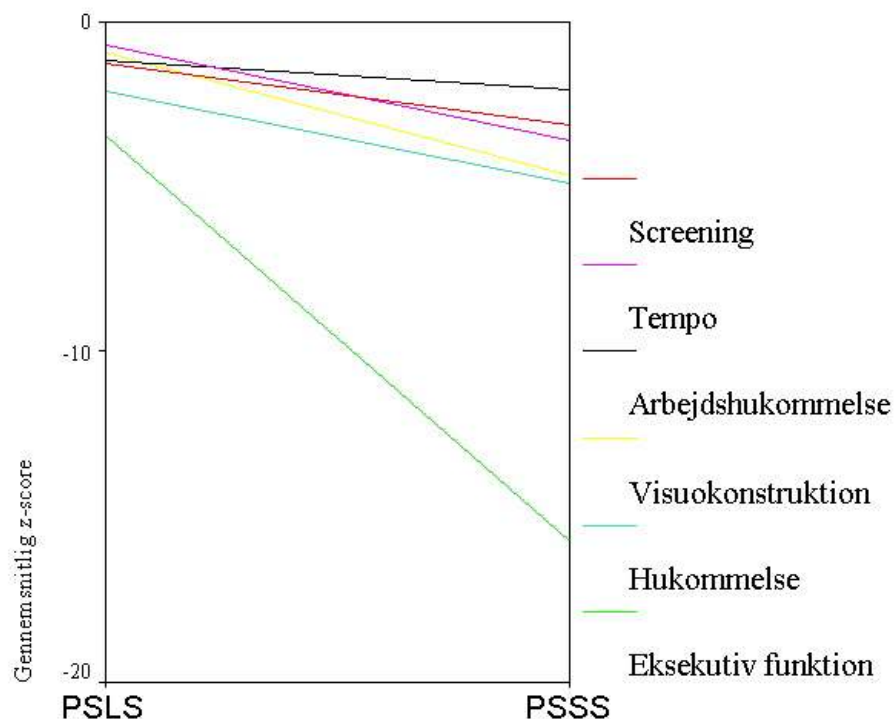
De fremsatte hypoteser i dette afsnit er naturligvis spekulative, og nøgternt betragtet kan det kun konkluderes, at Stroop ord kan forudsige testpræstationen på SDMT, kategoristyret genkaldelse, visuokonstruktive test, Terning (SCOPA-COG) og ordmobilisering i patientgruppen med svære motoriske symptomer. Endvidere kunne Stroop ord forudsige præstationen på ordmobilisering og SDMT i patientgruppen med lette motoriske symptomer. En endegyldig afgørelse af, hvorvidt dette skyldes bearbejdningshastighed, arbejdshukommelse og eksekutive funktioner, som foreslået her, eller noget helt fjerde, kan ikke foretages.

8.5.1. Er de eksekutive funktioner uforholdsmæssigt påvirkede ved PS?

Såvel denne fremstilling som litteraturen på området er kendetegnet ved en fortløbende understregning af de eksekutive vanskeligheder som primære i den kognitive profil ved patienter med PS. I relation hertil fandt vi, at der i patientgruppen som helhed var tale om problemer med strategivedligeholdelse (modellens trin 5), strategiskift (modellens trin 6), strategiudvikling (modellens trin tre) og sekvensering (modellens trin 4). Endvidere sås, at vanskelighederne var mere udtalte hos patienter med svære motoriske symptomer, mens patienter med lette motoriske symptomer umiddelbart kun havde vanskeligheder i relation til strategiskift.

Det kan ikke retfærdiggøres at konkludere, at der er tale om en uforholdsmæssig påvirkning af de eksekutive funktioner, før disse sammenholdes med det generelle kognitive funktionsniveau. Eksempelvis ses der ved patienter med svære motoriske symptomer en generel reduktion i kognitiv formåen, hvor eksekutive vanskeligheder blot kunne reflektere dette uden at være mere påvirkede. På den anden side ses i patientgruppen med lette motoriske symptomer kun vanskeligheder isoleret til umiddelbar genkaldelse og strategiskift, hvor det ikke kan udelukkes, at der er en ligelig påvirkning af begge. For at besvare spørgsmålet om, hvorvidt der eksisterer en større påvirkning af de eksekutive funktioner, blev de enkelte test scores omregnet til z-scores og sammenlagt i kognitive domæner. Efterfølgende analyser viste, at der var tale om en massiv påvirkning af de eksekutive funktioner, i forhold til de øvrige domæner, i gruppen med svære motoriske symptomer, mens dette ikke signifikant var tilfældet i gruppen af patienter med lette motoriske symptomer. Figur 3 antyder dog, at hukommelse og eksekutive funktioner tenderer til at være mere påvirkede end de øvrige funktioner hos patienter med lette motoriske symptomer. Resultatet havde sandsynligvis været anderledes for denne gruppe, om vi kun havde sammenlignet præstationen på Terning med umiddelbar genkaldelse og Talspændvidde bagfra (SCOPA-COG). Det blev dog vurderet, at en sådan udvælgelse af data ville være for lemfældig og minde om ”fiskeri” efter resultater.

Figur 3: Præstation på kognitive domæner for gruppen med lette motoriske symptomer (PSLS) og gruppen med sværere motoriske symptomer (PSSS).



Figur 3 illustrerer atter den solide forskel i kognitivt funktionsniveau mellem patienter med lette motoriske symptomer og patienter med svære motoriske symptomer. Den omfattende påvirkning af eksekutive funktioner i sidstnævnte gruppe kan muligvis have store implikationer for præstationen på andre kognitive test, som foreslået igennem fremstillingen. Således er eksekutiv dysfunktion blevet foreslået som forklaring på reduceret præstation på Blokmønster, Urskive-testen, umiddelbar og forsinket genkaldelse, test, der kræver indrestyret problemløsning, samt naturligvis alle eksekutive test. Det vurderes således, at de reducerede eksekutive funktioner har en indflydelse på andre kognitive funktioner, men udstrækningen deraf kan ikke endegyldigt bestemmes ud fra vores resultater.

Af ovenstående følger naturligvis spørgsmålet om, hvorfor forstyrrelsen af de eksekutive funktioner er så udtalte hos patienter med svære motoriske symptomer, og hvorfor vanskelighederne er isolerede til strategiskift og umiddelbar genkaldelse i patientgruppen med lette motoriske symptomer. I afsnit 8.3.1. blev Lewy body patologi i entorhinal korteks foreslået som en mulig forklaring på det større generelle kognitive funktionstab i patientgruppen med svære motoriske symptomer. Denne teori kan ikke umiddelbart forklare det forholdsmæssigt større tab af

eksekutiv funktion, hvor Braak et al. (2005) dog foreslår, at patologi i entorhinal cortex forstyrrer kommunikationen mellem det limbiske system og den præfrontale cortex og derigennem kan have en betydning for eksekutive funktioner. Afklaring af denne hypotese kræver dog flere undersøgelser. I stedet tager vi afsæt i de frontostriatale kredsløb, der ofte fremhæves som centrale for de eksekutive vanskeligheder ved PS. Ud over at skabe indblik i det anatomiske grundlag for de eksekutive vanskeligheder kan denne udforskning af kredsløbene endvidere bidrage til en større forståelse af disse vanskeligheders eventuelle betydning for andre kognitive funktioner.

Alexander, Delong og Strick (1986) kortlagde fem parallelle kredsløb, hvoraf to inddrages her. De to kredsløb er begge opkaldt efter det område i hjernen, der er mål for projektionerne fra striatum. Således opereres med et "cingularis kredsløb" og det "dorsolaterale præfrontale kredsløb", der hver især projicerer til forskellige dele af striatum og får input tilbage via thalamus. Således er der tale om et lukket kredsløb eller en "sløjfe". Kredsløbene modtager indput fra andre strukturer, hvorved begrebet "lukket kredsløb" ikke skal tages som ensbetydende med, at der ikke modtages projektioner fra eller sendes projektioner til andre strukturer (ibid.).

Der ses et stort sammenfald mellem de funktioner, kredsløbene hver især menes at varetage, og de eksekutive vanskeligheder, nærværende undersøgelse blotlagde. Således menes det dorsolaterale præfrontale kredsløb at bistå evnen til bl.a. planlægning, sekvensering (Weintraub et al., 2005), strategiskift og -vedligeholdelse, problemløsning samt arbejdshukommelse (Zgaljardic, Borod & Foldi et al., 2003). Heri ses flere af den eksekutive models trin repræsenteret: sekvensering, strategiudvikling, -vedligeholdelse og -skift. I forlængelse heraf menes det dorsolaterale præfrontale kredsløb bl.a. at være impliceret i løsningen af ordmobiliseringsopgaver (ibid.), genkaldelse af listeindlæring (Woods & Tröster, 2003), og alle delopgaver i Stroop (Mitrushina, Boone & Razani et al., 2005; Zgaljardic et al., 2003) og WCST (Denckla, 1996). I forlængelse heraf bør det understreges, at der ved løsningen af flere af disse test ses diffuse aktivitetsmønstre over store dele af hjernen og derved kan de ikke anses for et stringent udtryk for det dorsolaterale præfrontale kredsløb (Denckla, 1996; Zgaljardic, 2003).

Cingularis kredsløbet anses som særlig vigtigt for bl.a. evnen til at igangsætte og hæmme handlinger samt monitorere dem. Zgaljardic et al. (2003) argumenterer for, at kredsløbet varetager konfliktmonitorering, hvilket støttes af Ravnkilde, Videbech, Rosenberg et al. (2002), der foreslog, at anteriore cingularis bestemmer, hvilke associationer der tildeles opmærksomhed, og hvilke der skal undertrykkes i løsningen af ordmobiliseringsopgaver. Der er endvidere enighed

om, at netværket er afgørende for præstation på kognitive test, hvor selvinitieret og indrestyret aktivitet er påkrævet, hvilket i særlig grad gør sig gældende på listeindlæringsprøver, ordmobilisering og interferensdelen af Stroop (Brück, Aalto & Nurmi et al., 2005; Zgaljardic et al., 2003). Således er cingularis kredsløbet af særlig betydning for den eksekutive models første to trin om fokusering på og analyse af stimuli samt modellens sidste trin omhandlende monitorering. Endvidere har netværket en betydning for fleksibilitet, spontanitet og motivationsniveau.

Der er naturligvis betydelige overlapninger mellem eksempelvis fleksibilitet (det anteriore cingularis kredsløb) og strategiskift (det dorsolaterale præfrontale kredsløb), hvilket kan anses for kontraindikativt for at benytte denne tilgang. Endvidere ses der ofte aktivitet i de to kredsløb samtidigt, hvorved det er svært (måske umuligt) at adskille dem (Zgaljardic et al., 2003). På den anden side giver differentieringen mellem dem og de eksekutive processer, de menes at varetage, en mulighed for hypotesedannelser. Således kan vores resultater forklares ved mere udtalte patologiske ændringer i det dorsolaterale præfrontale kredsløb, selv ved lette motoriske symptomer, end i cingularis kredsløbet. Denne hypotese fremsættes på baggrund af, at der både ved patienter med lette og svære motoriske symptomer var tale om vanskeligheder i relation til strategiskift. Disse vanskeligheder kan sidestilles med problemer med ”reaktiv fleksibilitet” (Eslinger & Grattan, 1993), der kan opstå som følge af såvel læsioner i basalganglierne som læsioner præfrontalt (Tomer, Fisher, Giladi et. al., 2002). Reaktiv fleksibilitet er særligt påkrævet i løsningen af WCST, Terning og lignende opgaver. Idet patientgruppen med lette motoriske symptomer kun havde vanskeligheder med løsning af Terning, mens patienter med svære motoriske symptomer udviste vanskeligheder i relation til alle test af strategiskift, antydes det, at der i den sidstnævnte gruppe er tale om mere udtalte patologiske ændringer.

Det forekommer svært at afgøre, hvorvidt strategiskiftsvanskelighederne direkte forårsages af patologi i basalganglierne, af dopaminerge forstyrrelser i det dorsolaterale præfrontale kredsløb eller af primære forstyrrelser i det dorsolaterale præfrontale kredsløb (Dirnberger, Frith & Johanshahi, 2005). Således fandt Chesman, Barker, Lewis et al. (2005), at reduktion i F-dopa i nukleus caudatus var associeret med nedsat præstation på en test af eksekutiv funktion blandt patienter tidligt i sygdomsforløbet, hvor der ikke sås anormaliteter i glukosemetabolisme frontalt eller limbisk. Dette antyder således, at patologi i basalganglierne alene kan forårsage de eksekutive vanskeligheder. I modsætning hertil fandt Zgaljardic et al. (2003), at forstyrrelser i striatum som konsekvens af dopaminreduktion afføder forstyrrelser i det dorsolaterale præfrontale netværk. Dirnberger et al. (2005) fandt derimod, at reduktion i output fra det indre segment af

globus pallidus korrelerede med præstationen på en test af eksekutiv funktion, hvorved de konkluderede, at vanskelighederne er relateret til basalganglierne frem for præfrontal dysfunktion per se. Det antydes således, at forstyrrelser i striatum eller i det indre segment af globus pallidus alene kan have forårsaget de eksekutive vanskeligheder i gruppen med lette motoriske symptomer. Der er dog stærke indikationer for, at patientgruppen med svære motoriske symptomer har forstyrrelser i det dorsolaterale præfrontale kredsløb, idet de foruden strategiskift havde vanskeligheder med sekvensering og strategivedligeholdelse. Dette støttes af Nagano-Saito, Washimi & Arahata et al. (2005), der fandt præfrontal atrofi ved ikke-demente patienter med PS med fremskredne motoriske symptomer. Dette indikerer, at der kan være tale om direkte læsioner i den præfrontale cortex. Desuden fandt Kikuchi, Takeda og Kimpara et al. (2001) en korrelation mellem blodgennemstrømning i den dorsolaterale præfrontale cortex og sygdomssværhedsgrad ved patienter inddelt efter H&Yscore, hvor sværere symptomer var associeret med mere markante forstyrrelser. Sammenhængen mellem sygdomssværhedsgrad og status af det dorsolaterale præfrontale kredsløb skal måske findes i en større patologi i nukleus caudatus²⁵ i H&Y fase 2-3 som foreslået af Kanazawa (2004).

Der antydes forstyrrelser i cingularis kredsløbet, idet patientgruppen med svære motoriske symptomer havde vanskeligheder med ”spontan fleksibilitet”, som menes varetaget af cingularis kredsløbet (Tomer et al., 2002). Den spontane fleksibilitet ligner vores definition af strategiudvikling i den eksekutive model, men adskiller sig i forhold til, at der skal være tale om en *spontan* udvikling af løsningsstrategier (Eslinger & Grattan, 1993). Således indgår spontan fleksibilitet i løsningen af bl.a. ordmobiliseringsopgaverne, hvor probanden selv skal udvikle og igangsætte en passende strategi (ibid.). Idet kun patienter med svære motoriske symptomer havde vanskeligheder med disse opgaver, antydes det, at forstyrrelser i cingularis kredsløbet ses i denne gruppe. På den anden side anses det dorsolaterale præfrontale kredsløb ligeledes for at være involveret i udviklingen af løsningsstrategier. Det er således kun kravet om, at strategiudviklingen skal være spontan, der adskiller de to kredsløb i denne henseende, hvorfor det kan være svært at udlede, hvilket kredsløb der er forstyrret. I forlængelse heraf fandt Nagano-Saoti et al. (2005), at nedbrydning af grå substans i anterior cingularis bedst kunne adskille demente fra ikke-demente patienter med PS, hvilket blev relateret til vanskeligheder med spontan strategiudvikling. Endvidere skal atter nævnes en tidligere omtalt undersøgelse, der fandt at Lewy body patologi i enthorhinal området og anteriore cingularis bedst kunne forudsige det kognitive funktionsniveau

²⁵ Nukleus caudatus er en struktur i striatum, der indgår som del af det dorsolaterale præfrontale kredsløb.

(Kövari et al., 2003). Det kan således ikke afvises, at der ved ikke-demente patienter med udtalt sygdomssværhedsgrad kan være tale om patologi i anterior cingularis. På den anden side kan det heller ikke afvises, at dette skyldes en kombineret effekt af ændret aktivitet og patologi i begge kredsløb.

Der tegner sig således en hypotese om en større påvirkning af det dorsolaterale præfrontale kredsløb hos patienter med svære motoriske symptomer i kraft af nedsat præstation på WCST, Listeindlæring, Terning og den første del af Stroop. Endvidere er det muligt, at forstyrrelser af cingularis kredsløbet har en betydning for reduceret evne til spontan fleksibilitet i samme patientgruppe. Zgaljardic, Borod & Foldi et al. (2006) støtter, at der er tale om mere markante forstyrrelser i det dorsolaterale præfrontale kredsløb end i cingularis kredsløbet. Slutteligt kan cingularis kredsløbet have en betydning for den reducerede præstation på ordmobiliseringsopgaver, interferensdelen af Stroop og måske blokmønsterprøven, Listeindlæring og urskivetesten, der kræver spontan fleksibilitet. Netop manglende spontanitet og problemer med indrestyret igangsætning af opgaveløsning kan være en væsentlig faktor til forklaring af testpræstationen på de øvrige test. Således kan en større påvirkning af kredsløbene i denne gruppe måske forklare igangsætningsproblemer og større afhængighed af ydre stimuli. Dette forklarer den upåfaldende præstation på genkendelsesdelen af Listeindlæring samt genkendelse af emotionelle ansigtsudtryk og visuel organisering. Fælles for disse test er, at implementering af indrestyrede løsninger ikke er påkrævede. I relation hertil kan dissociationen mellem upåfaldende genkendelse og påfaldende genkendelse forklares ved sidstnævntes større krav til indrestyret brug og udvikling af strategier. Denne dissociation fandtes ikke hos patienter med lette motoriske symptomer, hvorved det må antages, at evnen til indrestyret strategiudvikling og -brug er intakt. En spekulativ hypotese kunne endvidere være, at CCR-48 støtter indkodning eller retention i begge grupper, til trods for, at patientgruppen med svære motoriske symptomer præsterede under forventet. Udsagnet bunder i, at denne gruppe var upåfaldende i retentionen af CCR-48, mens der sås mere glemsel af listeindlæring. Således kan der være tale om en forbedring af CCR-48 præstationen relativt til listeindlæring grundet førstnævntes strukturering af indlæringsmaterialet. Der er ingen teoretisk enighed om, hvilke kredsløb der er involverede i forekomsten af den ydrestyrede adfærd, og Cummings (1995) påpeger, at læsioner eller forstyrrelser i alle tre kredsløb (dvs. inklusiv det orbitofrontale kredsløb) kan medføre mere ydrestyret adfærd.

Det må således konkluderes, at vores resultater viser en større påvirkning af eksekutive funktioner end af de øvrige kognitive funktioner hos patienter med svære motoriske symptomer.

Dette kan være forårsaget af mere udtalte forstyrrelser i det dorsolaterale præfrontale kredsløb og måske cingularis kredsløbet hos denne patientgruppe i forhold til patienter med lettere motoriske symptomer. Dette støttes endvidere af indikationer for, at en mere isoleret patologi ligger til grund for strategiskiftvanskeligheder hos patienter med lette motoriske symptomer. Dette er foreneligt med anden forskning, der har fundet, at strategiskift er den første kognitive funktion, der påvirkes ved PS (Farina et al., 2000). Endvidere argumenteres, for at mere udtalte forstyrrelser af disse kredsløb kan afføde vanskeligheder med indrestyret adfærd hos patienter med svære motoriske symptomer. Der kræves naturligvis en større afklaring af, hvorledes de eksekutive funktioner kan defineres, og hvilke funktioner de involverede kredsløb varetager, før de fremsatte hypoteser og forudsigelser kan verificeres.

9. Konklusion

Det primære mål for fremstillingen var at skitsere en kognitiv profil for patienter med PS på baggrund af en empirisk undersøgelse. Dette mål blev nået, idet vi fandt, at specifikke kognitive funktioner var berørt ved PS, hvor vanskelighederne særligt kom til udtryk, når indrestyrede, selvinitierede aktiviteter var påkrævede. Anvendeligheden af denne profil er dog begrænset grundet den omfattende kognitive heterogenitet ved PS. Vi undersøgte derfor, hvorledes denne kognitive heterogenitet kommer til udtryk, for at skabe klarhed over, hvori forskellen ligger mellem patienter med lette kognitive vanskeligheder og sværere kognitive vanskeligheder. Her blev det tydeligt, at den kognitive funktionsnedsættelse i gruppen med lettere kognitive vanskeligheder var isoleret til problemer med strategiskift og –vedligeholdelse, mens der i gruppen med sværere kognitive vanskeligheder var tale om en mere omfattende eksekutiv dysfunktion.

Vi undersøgte, hvorvidt sygdomssværhedsgrad har en betydning for kognitivt funktionsniveau, idet der ikke entydigt berettes om et sådant forhold. Det blev meget tydeligt, at patienter med lette motoriske symptomer udelukkende havde vanskeligheder med strategiskift og umiddelbar genkaldelse, mens der ved patienter med svære motoriske symptomer sås en generel funktionsnedsættelse, når man ser bort fra test med et ydrestyret format. Den større funktionsnedsættelse i patientgruppen med svære motoriske symptomer var ikke forårsaget af en generel reduktion i bearbejdningshastighed.

Den store forekomst af eksekutive vanskeligheder i patientgrupper med PS har ledt flere teoretikere til at konkludere, at der er tale om en uforholdsmæssig påvirkning af de eksekutive funktioner uden direkte at undersøge dette. Det lå os derved på sinde at undersøge det, og det blev tydeligt, at der i patientgruppen med svære motoriske symptomer var tale om en uforholdsmæssig stor påvirkning af de eksekutive funktioner i forhold til alle andre kognitive domæner. Dette var ikke tilfældet i patientgruppen med lette motoriske symptomer. Det kan derfor konkluderes, at der er tale om massive eksekutive vanskeligheder ved patienter med svære motoriske symptomer. Disse vanskeligheder kan sandsynligvis forårsage kognitiv funktionsnedsættelse på alle test, der kræver indrestyret, selvinitieret aktivitet

Det kan endvidere konkluderes, at det hollandske screeningsredskab SCOPA-COG (fraset to deltest) er sensitivt overfor de kognitive vanskeligheder, der ses ved PS. Dette screeningsredskab kan i kombination med flere af de andre anvendte test udgøre et samlet testbatteri, der er særligt sensitivt overfor kognitiv funktionsnedsættelse ved PS.

Det kan, som ved al anden forskning, der beror på frivillig deltagelse, indvendes, at det kan være et ikke-repræsentativt udsnit af befolkningen, der deltager. Dette ses måske ved, at der ikke forekom så markante psykiatriske symptomer som forventet ved patienterne med PS, hvilket dog også er ensbetydende med, at sådanne symptomer sandsynligvis ikke har haft en væsentlig indflydelse på resultaterne. Det skal bemærkes, at deltagerne alle havde sen sygdomsdebut (efter 40 år), hvorfor resultaterne ikke per se kan redegøre for kognitive funktionsnedsættelser ved patienter med tidlig sygdomsdebut. Endvidere blev medicineringsforbrug ikke registreret, hvorved det ikke kan udledes, hvorvidt eller i hvilken udstrækning medicineringsreaktioner har haft en betydning for resultaterne af undersøgelsen. Slutteligt skal det pointeres, at der er en reel risiko for tilstedeværelse af personer med atypiske parkinsonistiske sygdomme eller DLB i patientgruppen, hvilket dog er symptomatisk for al forskning på området.

I arbejdet med projektet er det blevet stadig mere tydeligt, hvorledes emnet er farvet af mangel på teoristyring, og hvorledes neuropsykologien som helhed er besværet af en utilstrækkelig afgrænsning af kognitive funktioner og af teoretiseringer om disses indbyrdes forhold. En sådan teoretisk klarhed er afgørende for at udlede, hvilke funktioner denne eller hin test vurderer, idet de fleste neuropsykologiske test er præget af ”surplus construct irrelevancies”. Disse problemer har vi søgt at imødekomme ved at udvikle en eksekutiv model, der blev brugt til at identificere de processer en given neuropsykologisk test særligt afhænger af samt til at forklare vores fund. Denne gennemsigtighed i, hvorledes vi definerer de eksekutive funktioner, havde således til formål at reducere definitionsproblemerne i forhold til disse.

Overordnet betragtet kan den omfattende heterogenitet, der ses ved PS i forhold til såvel motorik, psykiatri, kognition, behandlingsreaktioner som anden symptomatologi, skabe tvivl om, hvorvidt den neuropsykologiske udredning vurderer det intenderede. Det er således vigtigt at tage alle disse forhold i betragtning, når resultaterne af en udredning tolkes. Det er dog muligt at skelne mellem patienters kognitive formåen på baggrund af sygdomssværhedsgrad, hvor mindre udtalte motoriske symptomer er associeret med mindre udtalt kognitiv funktionsnedsættelse og depression, mens sværere motoriske vanskeligheder associeres med større kognitiv funktionstab

og sværere depression. De tolkningsmæssige vanskeligheder er således mest udtalte i relation til udredning af patienter med sværere motoriske symptomer, idet der ses en øget forekomst af psykiatriske forstyrrelser og sandsynligvis af anden symptomatologi. Dette er ikke tilfældet i ligeså stor udstrækning i patientgrupper med lettere motoriske symptomer. Denne viden kan bruges i den neuropsykologiske udredning og tolkning deraf, idet der kan forventes specifikke konstellationer af kognitive vanskeligheder og psykiatriske symptomer ved patienter med svær og let sygdomssværhedsgrad.

I indledningen til fremstillingen blev det pointeret, at der i årenes løb har været et overvejende fokus på de motoriske symptomer frem for kognitivt funktionsniveau ved PS. Dette har i neuropsykologien medført et snævert fokus på de kognitive vanskeligheder og ringe medtænkning af sygdomssværhedsgrad. Vi må nødvendigvis konkludere, at det er afgørende at lade sygdommens motoriske symptomer udgøre den baggrund hvorpå de kognitive vanskeligheder betragtes.

Litteraturliste

Abe Y., Kachi T., Kato, T., et al. (2003). Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlations to impaired cortical visual processing. *Journal of neurological neurosurgical psychiatry*, 74, s. 419.

Agid, Y., Cervera, P., Hirsch, E. et al. (1989). Biochemistry of Parkinson's disease 28 years later: A critical review. *Movement disorders*, 4(1), s126-s144.

Agid, Y., Arnulf, I., Bejjani, P., Bloch, F., Bonnet, A.M., Damier, P., Dubois, B., Francois, C., Houeto, J.L., Iacono, D., Karachi, C., Mesnage, V., Messouak, O., Vidailhet, M., Welter, M.L., & Yelnik, J. (2003). Parkinson's disease is a neuropsychiatric disorder. I A. Gordin, S. Kaakkola & H. Teräväinen (Ed.), *Parkinson's disease: Advances in neurology*, 91 (kap. 37). Lippincott Williams & Wilkins.

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, 357-381.

Antal, A., Paulus, W., & Bodis-Wollner, I. (2005). Visuocognitive dysfunction in Parkinson's disease. I M. Ebadi, & R.F. Pfeiffer (Eds.), *Parkinson's disease* (ss. 237-248). USA: CRC Press.

Athey, R.J., Porter, R.W., & Walker, R.W. (2005). Cognitive assessment of a representative community population with Parkinson's disease (PD) using the Cambridge Cognitive Assessment-Revised (CAMCOG-R). *Age and ageing*, 34(3), 268-273.

Axelrod, B.N., Henry, R.R., & Woodward, J.L. (1992). Analysis of an abbreviated form of the Wisconsin Card Sorting Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 6, 27-31.

Azuma, T., Cruz, R.F., Bayles A.K., Tomoeda K.C., & Montgomery B.E., (2003). A longitudinal study of neuropsychological change in individuals with Parkinson's disease. *International journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 1115-1120.

Baddeley, A.D. (1986). *Working Memory*. Oxford: Clarendon Press.

Baddeley, A. (1999). *Essentials of human memory*. Psychology press. Taylor & Francis Group.

Baddeley, A.D. (2000). The Episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in cognitive science*, 4, 417-423.

Baddeley, A.D. & Hitch, G.J. (1974). Working memory. I G.A. Bower, (Ed.). *The psychology of learning and motivation*, 8, (ss. 47-90). Academic Press, New York.

Banich, M.T. (2004). *Cognitive neuroscience and neuropsychology*. (2nd edi.). Houghton Mifflin.

Barba, A.L., Molho, E.S., Higgins, D.S., Santiago, A.J., & Factor, S.A. (2005). Dementia in Parkinson's disease. I M. Ebadi, & R. Pfeiffer F (Eds.), *Parkinson's disease* (ss. 347-366). USA: CRC Press.

- Bardo, M.T, Donohew, R.L., & Harrington, N.G. (1996). Psychobiology of novelty seeking and drug seeking behaviour. *Behavioral Brain research*, 77, 23-43.
- Basset, S.S. (2006). Cognitive impairment. I M. Menza & L. Marsh (Eds.). *Psychiatric issues in Parkinson's disease* (kap. 5). Taylor & Francis.
- Bayles, K.A., Tomoeda, C.K., Wood, J.A., Cruz, R.F., Azuma, T., & Montgomery, E.B. (1997). The effect of Parkinson's disease on language. *Journal of medical speech-language pathology*, 5(3), 157-166.
- Beatty, W.W. (1994). Remote memory in retrospect. I L.S. Cermak (Ed.) *Neuropsychological explorations of memory and cognition: Essays in honor of Nelson Butters*. New York: Plenum Press.
- Beatty, W.W. & Monson, N. (1989). Lexical processing in Parkinson's disease and multiple sclerosis. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 2(3), 145-152.
- Beekman, A.T.F, (1999). Diagnostic procedures in depression in Parkinson's disease. I E.Ch. Wolters, P.H. Scheltens & H.W. Beredse (Eds.), *Mental dysfunction in Parkinson's disease II*. Academic Pharmaceutical Productions.
- Berendse, H.W., Booij, J., Francot, C.M., Bergmans, P.L., Hijman, R., Stoof, J.C. et al. (2001). Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Annals of Neurology*, 50(1), 34-41.
- Berg, E.A., (1948). A simple objective treatment for measuring flexibility in thinking. *Journal of general psychology*, 39, 15-22.
- Berg, E., Björnram, C., Hartelius, L. Laakso, K., & Johnels, B. (2003). High-level language difficulties in PD. *Clinical linguistics & phonetics*, 17(7), 63-80.
- Berger, K., Breteler, M.M.B., Helmer, C., Inzitari, D., Fratiglioni, L., Trenkwalder, C., Hofman, A., & Launer, L.J. (2000). Prognosis with Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 54(11), 5, S24-S27.
- Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O. et al. (1973). Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntingdon: clinical morphological and biochemical correlations. *Journal of neurological science*, 20, 415-455.
- Bodis-Wollner, I. & Antal, A. (2005). Primary visual and visuocognitive deficits. I R. Pfeiffer F, & I. Bodis-Wollner (Eds.), *Parkinson's disease and nonmotor dysfunction* (ss. 233-244). New Jersey: Human Press.
- Bondi, M.W. & Tröster, A.I. (1997). Parkinson's disease. Neurobehavioral consequences of basal ganglia dysfunction. I P.D. Nussbaum (Ed.), *Handbook of neuropsychology and aging*. Plenum Press, NY:US

Borod, J.C., Goodglass, H., & Kaplan, E. (1980). Normative data on the Boston Diagnostic Aphasia Examination, Parietal lobe battery, and the Boston Naming Test. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 2, 209-216.

Borowski, J.G. & Burke, J.E. (1996). Theories, models, and measurement of executive functioning: An information processing perspective. I G.R. Lyon & N.A. Krasnegor (Eds.), *Attention, memory, and executive function* (ss. 235-261). Maryland: Paul H Brookes Publishing.

Bostantjopoulou, S., Kiosseoglou, G., Katsarou, Z., & Alevriadou, A. (2001). Concurrent validity of the test of nonverbal intelligence in Parkinson's disease patients. *The Journal of Psychology*, 135(2), 205-212.

Bouquet C.A., Bonnaud V., & Gil, R. (2003). Investigation of supervisory attentional system functions in patients with PD using the Hayling task. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 25(6), 751-760.

Bower, J.H., Maraganore, D.M., McDonnell, S.K., & Rocca, W.A. (2000). Influence of strict, intermediate, and broad diagnostic criteria on the age-and-sex-specific incidence of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 15, 819-825.

Braak, H., Del Tredici, K., Bratzke, H., Hamm-Clement, J., Sandmann-Keil, D., & Rüb, U. (2002). Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *Journal of Neurology*, 249 Suppl 3, III/1-5.

Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R.A., Jansen Steur, E.N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197-211.

Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, 318(1), 121-134.

Braak, H., Rüb, U., Jansen-Steuer, E.N., Del Tredici, K., & de Vos, R.A. (2005). Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson's disease. *Neurology*, 64(8), 1404-1410.

Brandstädter, D. & Oertel, W.H. (2003). Depression in Parkinson's disease. I A. Gordin, S. Kaakkola & H. Teräväinen (Ed.), *Parkinson's disease: Advances in Neurology*, 91, (ss. 369-381). Lippincott Williams & Wilkins.

Bronnick, K., Aarsland, D., & Larsen, J.P. (2005). Neuropsychiatric disturbances in Parkinson's disease clusters in five groups with different prevalence of dementia. *Acta Psychiatr Scand*, 112, 201-207.

Brown, R.G. & Marsden, C.D. (1988). Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain*, 111, 323-345.

Brown, R.G., & Marsden, C.D. (1990). Cognitive function in Parkinson's disease: From description to theory. *Trends in Neurosciences*, 13(1), 21-29.

Bruneau, M. (2005). Obsessionality. I R.F. Pfeiffer & I. Bodis-Wollner (Eds.), *Parkinson's disease and non-motor dysfunction*. Humana Press.

Brück, A., Aalto, S., Nurmi, E., Bergman, J., & Rinne, O.J. (2005). Cortical 6-[18F] fluoro-l-dopa uptake and frontal cognitive functions in early Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 26, 891–898.

Bublak, P., Müller, U., Grön, G., Reuter, M., & von Cramon, D.Y. (2002). Manipulation of working memory information is impaired in Parkinson's disease and related to working memory capacity. *Neuropsychology*, 16(4), 577-590.

Burke, W. J., Wengel, S. P., & Bohac, D. (2005). Depression. I R.F. Pfeiffer & I. Bodis-Wollner (Ed.), *Parkinson's disease and non-motor dysfunction* (kap. 1). Humana Press.

Buschke, H., Sliwinski, M.J., Kuslansky, G., & Lipton, R.B. (1997). Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology*, 48, 989-997.

Buytenhuijs, E.L., Berger, H.J.C., Van Spaendonck, K.P.M., Horstink, W.I.M., Borm, G.F., & Cools, A.R. (1994). Memory and learning strategies in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 32, 335-342.

Calder, A.J., Young, A.W., Perrett, D.I., Etcoff, N.L., & Rowland, D. (1996). Categorical perception of morphed facial expressions. *Visual Cognition*, 3, 81-117.

Calne, D. B., Snow, B. J., & Lee, C. (1992). Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 32, S125-7.

Camicioli, R. & Fisher, N. (2004). Progress in clinical neurosciences: Parkinson's disease with dementia and dementia with lewy bodies. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 31(1), 7-21.

Campenhuisen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., Oertel, W., Siebert, U., Berger, K., & Dodel, R. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 15, 473-490.

Chafetz, D.M. & Matthews, H.L. (2004). A new interference score for the Stroop test. *Archives of clinical neuropsychology*, 19, 555-567.

Checkoway, H. (2006). Gene/environment interactions in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(13), s2.

Cheesman, A.L., Barker, R.A., Lewis, S.J.G., Robbins, T.W., Owen, A.M., & Brooks, D.J. (2005). Lateralisation of striatal function: Evidence from ¹-sup-8F-dopa PET in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(9), 1204-1210.

Clark, E.V. (1973). What's in a word? On the child's acquisition of semantics in his first language. I T.E. Moore (Ed), *Cognitive development and the acquisition of language*. New York: Academic Press.

Colloby, S. & O'Brien, J. (2004). Functional imaging in Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 17(3), 158-163.

Cools, A.R., Barker, R.A., Sahakian, B.J., & Robbins, T.W. (2001). Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cerebral cortex*, 11, 1136-1143.

Cools A.R., Van Der Bercken J.H., Horstink M.W., Van Spaendonck K.P., & Berger H.J. (1984). Cognitive and motor shifting aptitude disorder in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 47, 443-453.

Cooper, J.A., Sagar, H.J., & Jordan, N. (1991). Cognitive impairment in early untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*, 114, 2095-2122.

Cooper, J.A., Sagar, H.J., Tidswell, P., & Jordan, N. (1994). Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain*, 117, 517-529.

Crawford, J.R., Nelson, H.E., Blackmore, L., et al. (1990). Estimation of premorbid intelligence by combining the NART and demographic variables: An examination of the NART standardisation sample and supplementary equations. *Personality and individual differences*, 11, 1153-1157.

Crawford, J.R., Parker, D.M., & Besson, J.A.O. (1988). Estimation of premorbid intelligence in organic conditions. *British Journal of Psychiatry*, 153, 178-181.

Cronin-Golomb, A., & Braun, A. E. (1997). Visuospatial dysfunction and problem solving in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 11(1), 44-52.

Cummings, J.L. (1988). The dementia of Parkinson's disease: prevalence, characteristics, neurobiology, and comparison with dementia of the Alzheimer type. *European neurology*, 28, 15-23.

Cummings, J.L. (Ed.) (1990). *Subcortical dementia*. New York: Oxford University Press.

Cummings, J.L. (1995). Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. *Annals of the New York academy of sciences*, 769(1), 1-13.

Cummings, J.L. (1997). The neuropsychiatric inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, 3.supple. 6, s10-6

Cummings, J.L. & Benson, D.F. (1992). (Eds.). *Dementia: A clinical approach*. (2nd edi.). Boston: Butterworth-Heinemann.

Cummings, J.L., Darkins, A., Mendez, M., Hill, A., & Benson, D.F. (1988). Alzheimer's disease and Parkinson's disease; comparison of speech and language alterations. *Neurology*, 38, 680-684.

Cummings, J.L., Mega, M., Gray, R., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A., Gornhein, J. (1994). The neuropsychiatric assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308-14

Dahlsgaard, I. (1998). Danish Adult Reading Test (DART): Itemanalyse og analyse af interscorer reliabilitet mhp. revision. Speciale fra Københavns Universitet. Nedhentet fra <http://www.psy.ku.dk/gade/>

D'Amelio, M., Ragonese, P., Morgante, L., Reggio, A., Callari, G., Salemi, G. & Savettieri, G. (2006). Long-term survival of Parkinson's disease: A population-based study. *Journal of Neurology*, 253(1), 33-37.

Damier, P (1999). The role of dopamine, serotonin, and noradrenalin in Parkinson's disease-related depression. I E.Ch. Wolters, P.H. Scheltens & H.W.Beredse (Eds.), *Mental dysfunction in Parkinson's disease II*. Academic Pharmaceutical Productions.

Dancey, C.P. & Reidy, J. (2002). Statistics without maths for psychology. Using SPSS for Windows (2nd edi.). Prentice Hall.

Dawson, M., T. (2006). The syns of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(13).

Del Tredici, K., Rub, U., De Vos, R. A., Bohl, J. R., & Braak, H. (2002). Where does parkinson disease pathology begin in the brain? *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 61(5), 413-426.

Denckla, M.B. (1996). A theory and model of executive function: A neuropsychological perspective. I G.R. Lyon & N.A Krasnegor (Eds.), *Attention, memory, and executive function* (ss. 263-278). Maryland: Paul H Brookes Publishing.

Deuschl, G. & Goddemeier, C. (1998). Spontaneous and reflex activity of facial muscles in dystonia, Parkinson's disease, and in normal subjects. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 64(3), 320-324.

Diederich, N. J., Moore, C. G., Leurgans, S. E., Chmura, T. A., & Goetz, C. G. (2003). Parkinson's disease with old-age onset: A comparative study with subjects with middle-age onset. *Archives of Neurology*, 60(4), 529-533.

Dirnberger, G., Frith, C. D., & Jahanshahi, M. (2005). Executive dysfunction in Parkinson's disease is associated with altered pallidal-frontal processing. *NeuroImage*, 25(2), 588-599.

Dubois, B. & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J neurol*, 244, 2-8.

Dubois, B. & Pillon, B. (1999). Dementia in Parkinson's disease. I E.Ch. Wolters, Ph. Scheltens & H.W. Berendse (Ed.) *Mental Dysfunction in Parkinson's disease II*.

Dubois, B., Pillon, B., Sternic, N., Lhermitte, F. et al. (1990). Age-induced cognitive disturbances in Parkinson's disease. *Neurology*, 40(1), 38-41.

Dujardin, K., Blairy, S., Defebvre, L., Duhem, S., Noel, Y., & Hess, U., et al. (2004). Deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 42(2), 239-250.

Ehrt, U. & Aarsland, D. (2005). Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *Current Opinion in Psychiatry*, 18(3), 335-341.

Eslinger, P. J. & Grattan, L. M. (1993). Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, 31(1), 17-28.

Eysenck, M.W. & Keane, M.T. *Cognitive psychology. A student's handbook*. (5th edi.). Psychology Press.

Facca, A.G. & Koller, W.C. (2003). Differential diagnosis of parkinsonism. *Advances in Neurology*, 91, 383-396.

Faglioni, P., Saetti, C.M., & Botti C. (2000). Verbal learning strategies in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 14(3), 456-470.

Fahn, S., Elton, R.I., & Members of the UPDRS development committee. (1987). The unified Parkinson's disease rating scale in recent developments. I S. Fahn, C.D. Marsden & D.B. Calne, M. Goldstein (Eds.), *Parkinson's disease* (ss. 153). Florham Park: Macmillan Healthcare Information.

Fahn, S. (2006). Overview of PD: Clinical features, natural history, diagnosis, imaging, and treatment. *Movement Disorders*, 21(13)

Farina, E., Gattellaro, G., Pomati, S., Magni, E., Perretti, A., Cannata, A. P. et al. (2000). Researching a differential impairment of frontal functions and explicit memory in early Parkinson's disease. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 7(3), 259-267.

Feise, R.J. (2002). Do multiple outcome measures require p-value adjustment? *BMC Medical Research Methodology*, 2, 8.

Fénelon, G., Mahieux, F., Huon, R., & Ziegler, M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology, and risk factors. *Brain*, 123, 733-745.

Fischer, J.S. & Loring, D.W. (2004). Construction. I M.D. Lezak, D.B. Howieson, & D.W. Loring (Eds.). *Neuropsychological assessment* (4th edi.). Oxford University Press.

Fletcher, J., M, Francis, D.J., Stuebing, K.K., Shaywitz, B.A., Shaywitz, S.E., Shankweiler, D.P. et al. (1996). Conceptual and methodological issues in construct definition. I G.R. Lyon & N.A. Krasnegor (Eds.), *Attention, memory, and executive function* (ss. 17-42). Maryland: Paul H Brookes Publishing.

Flowers K.A. & Robertson C. (1985). The effects of Parkinson's disease on the ability to maintain a mental set. *J Neurol Neurosurgery and psychiatry*, 48, 517-529.

Flowers, K.A., Robertson, M., & Sheridan, M.R. (1995). Some characteristics of word fluency in Parkinson's disease. *Journal of neurolinguistics*, 9(1), 33-46.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R.(1975). „Mini-Mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12, 189-198.

Foltynie, T., Brayne, C.E., Robbins, T.W., & Barker, R.A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127(3), 550-560.

Frank, E.M., McDade, H.L., & Scott, W.K. (1996). Naming in dementia secondary to Parkinson's, Huntingdon's, and Alzheimer's diseases. *Journal of communication disorders*, 29(3), 183-197.

Freeman, R. Q., Giovannetti, T., Lamar, M., Cloud, B. S., Stern, R. A., Kaplan, E. et al. (2000). Visuoconstructional problems in dementia: Contribution of executive systems functions. *Neuropsychology*, 14(3), 415-426.

Fujii, C., Harada, S., Ohkoshi, N., Hayashi, A., & Yoshizawa, K. (2000). Cross-cultural traits for personality of patients with Parkinson's disease in Japan. *American journal of Medical Genetics*, 96, 1-3.

Furtado, S. & Wszolek, Z., K. (2005). Olfactory dysfunction. I R.F. Pfeiffer & I. Bodis-Wollner (Eds.), *Parkinson's disease and nonmotor dysfunction* (ss. 245-253). New Jersey: Human Press.

Fuster, J.M. (2003). *Cortex and mind. Unifying cognition*. New York: Oxford University Press.

Gabrieli, J.D., Singh-Jaswinder, E., Stebbins, G.T., & Goetz, C.G. (1996). Reduced working memory span in Parkinson's disease: Evidence for the role of frontostriatal system in working and strategic memory. *Neuropsychology*, 10(13), 321-332.

Gade, A., Mortensen, E.L., & Bruhn, P. (1994). S-81. Udvidet neuropsykologisk undersøgelse (ikke publiceret).

Gade, A. (1997). *Hjerneprocesser: Kognition og neurovidenskab*. Frydenlund/psykologi.

Gade, A., Udesen, H., & Mortensen, E.L.(1988) Visual Closure: Street completion test. *Nordisk Psykologi*, 40, 194-201.

Garraux, G., & Hallet, M. (2005). Pathophysiology of the motor disorder. I M. Ebadi, & R.F. Pfeiffer (Eds.), *Parkinson's disease* (ss. 419-431). USA: CRC Press.

Gazzaniga, M.S., Ivry, R.B., & Mangun, G.R. (2002). *Cognitive neuroscience. The Biology of the mind*. (2nd edi.). W.W. Norton & Company, Inc.

Geyer, H.L. & Grossman, M. (1994). Investigating the basis for the sentence comprehension deficit in Parkinson's disease. *Journal of neurolinguistics*, 8(3), 191-205.

Giladi, N., Treves, T.A., Paleacu, P., Shabtai, H., Orlov, B., Simon, E.S., & Korczyn A.B. (2000). Risk factors for dementia, depression, and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Trans*, 107, 59-71.

Girotti, F., Carella, R., Grassi, M.P., Soliveri, P., Marano, R., & Caroceni, T. (1986). Motor and cognitive performances of parkinsonian patients in the on and off phases of the disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 49, 657-660.

Girotti, F. & Soliveri, P. (2003). Cognitive and behavioral disturbances in Parkinson's disease. *Neurological science*, 24, 30-31.

Glosser, G., Clark, C., Freundlich, B., Kliner-Krenzel, L., Flaherty, P., & Stern, M. (1995). A controlled investigation of current and premorbid personality: characteristics of Parkinson's disease patients. *Movement Disorders*, 10, 201-206.

Golden, C.J. (1978). *Stroop Color and Word test*. Chicago: Stoelting.

Goldman, W.P., Baty, J.D., Buckles, V.D., Sahrman, S., & Morris, J.C. (1998). Cognitive and motor functioning in Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 55, 674-680.

Gorell, J.M., Peterson, E.L., Rybicki, B.A., & Johnson, C.C. (2003). Multiple risk factors for Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*.

Graham, J.M., Grunewald, R.A., & Sagar, H.J. (1997). Hallucinations in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 63, 434-440.

Graham, J.M. & Sagar, H.J. (1999). A data-driven approach to the study of heterogeneity in idiopathic Parkinson's disease: identification of three distinct subtypes. *Movement disorders*, 14, 10-20.

Grant, I. & Adams, K.M. (1996). *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders* (2nd ed.). Oxford University Press, New York, NY: US.

Graybiel A.M. (1998). The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiology of Learning and Memory*, 70.

Grossman, M., Carvel, S., Stern, M.B., Gollomp, S., & Hurtig, H.I. (1992). Sentence comprehension in Parkinson's disease: the role of attention and memory. *Brain and Language*, 42, 347-384.

Growdon, J.G., Corkin, S., & Rosen, J.T. (1990). Distinctive aspects of cognitive dysfunction in Parkinson's disease. In M. Streifler (Ed.), *Parkinson's disease*, (ss. 365-376). New York, Raven Press.

Guo, L., Itaya, M., Takanashi, M., Mizuno, Y., & Mori, H. (2005). Relationship between

Parkinson's disease with dementia and dementia with lewy bodies. *Parkinsonism and Related Disorders*, 11(5), 305-309.

Hayes, S., Gifford, V.E. & Ruckstuh., L.E. (1996). Relational frame theory and executive function: A behavioral approach. I G.R. Lyon & N.A. Krasnegor (Ed.). *Attention, memory, and executive function*. Paul H. Brookes Publishing Co.

Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance in patients with traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 18(4), 621-628.

Higginson, C. I., King, D. S., Levine, D., Wheelock, V. L., Khamphay, N. O., & Sigvardt, K. A. (2003). The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 52(3), 343-352.

Hobson, P. & Meara, J. (1999): The detection of dementia and cognitive impairment in a community population of elderly people with Parkinson's disease by use of the CAMCOG neuropsychological test. *Age and ageing*, 28, 39-49.

Höhn, M.M. & Yahr, M.D. (1967). Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427-442.

Holroyd, S., Currie, L., & Wooten, G.F. (2001). Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J neurol neurosurg psyschiat*, 70, 734-738.

Huber, S.J., Shuttleworth, E.C., & Freidenberg, D.L. (1989). Neuropsychological differences between the dementias of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology*, 46(12), 1287-1291.

Hughes, A.J., Ben-Shlomo, Y., Daniel, S.E., & Lees, A.J. (1992a). What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: A clinicopathologic study. *Neurology*, 42(6), 1142-1146.

Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., & Lees, A.J. (1992b). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(3), 181-184.

Hughes, A.J., Daniel, S.E., & Lees, A.J. (2001). Improved accuracy of clinical diagnosis of lewy body Parkinson's disease. *Neurology*, 57(8), 1497-1499.

Hughes, T.A., Ross, H.F., Musa, S. et al. (2000). A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 54, 1596-1602.

Hung, W.S. & Lang, E.A. (2005). Differential diagnosis of Parkinson's disease. I M. Ebadi, & R.F. Pfeiffer (Eds.), *Parkinson's disease* (ss. 557-568). USA: CRC Press.

Ishihara, L. & Brayne, C. (2006). A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113(4), 211-220.

- Ivory, S.J., Knight, R.G., Longmore, B.E., & Caradoc-Davies, T. (1999). Verbal memory in non-demented patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 37, 817-28.
- Jacobs, D.M., Sano, M., Dooneief, G., Marder, K., Bell, K.L., & Stern, Y. (1995). Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology*, 45, 957-962.
- Jellinger, A.K. (2006). Distinguishing parkinsonian disorders based on their pathology. *Movement Disorders*, 21(13).
- Jellinger, K.A. (2001). The pathology of Parkinson's disease. *Advances in Neurology*, 86, 55-72.
- Jellinger, K.A. (2003). Parkinson disease with old-age onset. *Archives of Neurology*, 60(12), 1814-1815.
- Jennings, D., Marek, K., & Seibyl, J. (2005). Dopamine transporter imaging using SPECT in Parkinson's disease. I M. Ebadi & R.F. Pfeiffer (Eds.), *Parkinson's disease* (pp. 631-640). USA: CRC Press.
- Jennings, D. L., Seibyl, J. P., Oakes, D., Eberly, S., Murphy, J., & Marek, K. (2004). (123I) beta-CIT and single-photon emission computed tomographic imaging vs clinical evaluation in parkinsonian syndrome: Unmasking an early diagnosis. *Archives of Neurology*, 61(8), 1224-1229.
- Jennings D., Tabamo R., Seibyl J.P., & Marek K. (2006). Dopamine transporter imaging as a tool for early diagnosis in Parkinsonian syndrome. *Movement Disorders*, 21(13).
- Johnson, A.M., Almeida, Q.L., Stough, C., Thompson, J.C. Singarayer, R., & Jog, M.S. (2004). Visual inspection time in Parkinson's disease: deficits in early stages of cognitive processing. *Neuropsychologia*, 42, 577-583.
- Kan, Y., Kawamura, M., Hasegawa, Y., Mochizuki, S., & Nakamura, K. (2002). Recognition of emotion from facial, prosodic and written verbal stimuli in Parkinson's disease. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 38(4), 623-630.
- Kanazawa, A. (2004). The cognitive dysfunction in Parkinson's disease. 62(9), 1679-84.
- Katzen, H. L., Levin, B. E., & Llabre, M. (1998). Age of disease onset influences cognition in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4(3), 285-290.
- Kaufer, D.I. & DeKosky, S.T. (2004). Diagnostic classifications: relationship to the neurobiology of dementias. I D.S. Charney & J.E. Nestor (Eds.), *Neurobiology of mental illness*, (2nd ed.) (ss. 771-782). Oxford University Press: New York.
- Kavanagh, P. & Marder, K. (2005). Dementia. I R.F. Pfeiffer & I. Bodis-Wollner (Eds.), *Parkinson's disease and nonmotor dysfunction* (ss. 35-47). New Jersey: Human Press.
- Kemmerer, D. (1999). Impaired comprehension of raising-to-subject constructions in Parkinson's disease. *Brain and language*, 66(3), 311-328.

Kensinger, E.A., Shearer, D.K., Locascio, J.J., Growdon, J.H., & Corkin, S. (2003). Working memory in mild Alzheimer's disease and early Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 17(2), 230-239.

Kikuchi, A., Takeda, A., Kimpara, T., Nakagawa, M., Kawashima, R., Sugiura, M., et al. (2001). Hypoperfusion in the supplementary motor area, dorsolateral prefrontal cortex and insular cortex in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 193(1), 29-36.

Kolb, B. & Whishaw, I.Q. (2003). Fundamentals of human neuropsychology (5th ed.), Worth Publishers.

Korczyn, A. (2001). Neuropsychiatric manifestations of Parkinson's disease. I D. Calne & S. Calne (Eds.), *Parkinson's disease. Advances in neurology*, 86, (kap. 41). Lippincott Williams & Wilkins.

Kövari, E., Gold, G., Herrmann, F.R. et al. (2003). Lewy body densities in the entorhinal and anterior cingulate cortex predict cognitive deficits in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 106, 83-88.

Kroger, K.J., Sabb, W.F., Fales, L.C., Bookheimer, S.Y., Cohen, M.S., & Holyoak, K.J. (2002). Recruitment of anterior dorsolateral prefrontal cortex in human reasoning: a parametric study of relational complexity. *Cerebral Cortex*, 12, 477-485.

Kumar, A., Huang, Z., & Calne, D.B. (2005). Parkinson's disease: Where are we? I I.M. Ebadi & R.F. Pfeiffer (Eds.), *Parkinson's disease* (kap. 4). CRC Press.

Kuzis, G., Sabe, L., Tiberti, C. et al. (1997). Cognitive function in major depression and Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 54, 982-986.

Lamar, M., Swenson, R., Kaplan, E., & Libon, D. J. (2004). Characterizing alterations in executive functioning across distinct subtypes of cortical and subcortical dementia. *The Clinical Neuropsychologist*, 18(1), 22-31.

Lang, A.E. & Fahn, S. (1989). Assessment of Parkinson's disease. I T. Munsat, L., Butterworth-Heinemann & M.A. Stoneham (Eds.), *Quantification of neurologic deficit*.

Lange, K.W., Robbins, T.W., Marsden, C.D., James, M., Owen, A.M., & Paul, G.M. (1992). L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology*, 107(2-3), 394-404.

Larrabee, G.J. & Kane, R.L. (1986). Reversed digit repetition involves visual and verbal processes. *International journal of neuroscience*, 30, 11-15.

de Lau, L.M.L. & Schipper, C.M.A., Hofman, A., Koudstaal P.J., Breteler, M. B.M (2005). Prognosis of Parkinson disease. Risk of dementia and mortality: The Rotterdam study. *Archives of Neurology*, 62, 1265-1269.

- Lee, A.C., Harris, J.P., & Calvert, J.E. (1998). Impairments of mental rotation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 36, 109-114.
- Lemke, U. & Zimprich, D. (2005). Longitudinal changes in memory performance and processing speed in old age. *Aging, neuropsychology, and cognition*, 12, 57-77.
- Levin, B. E., & Katzen, H.L. (1995). Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. I W.J. Weiner & A.E Lang (Eds.), *Advances in neurology*, 65. *Behavioral neurology of movement disorders*. New York, Raven Press.
- Levin B.E., Llabre M.M., Reisman S. et al. (1991). Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, 41, 365-369
- Levin, B.E., Llabre, B.M., & Weiner, W.J. (1989). Cognitive impairments associated with early Parkinson's disease. *Neurology*, 39, 557-561.
- Levin, B. E., Tomer, R., & Rey, G. J. (1992). Cognitive impairments in Parkinson's disease. *Neurologic Clinics*, 10(2), 471-485.
- Lewis, S.J.G., Cools, R., Robbins, T.W., Dove, A., Barker, R.A., & Owen, A.M. (2003b). Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in PD. *Neuropsychologia*, 41, 645-654.
- Lewis, S.J.G. Dove, A., Robbins, T.W., Barker, R.A., & Owen, A.M. (2003a). Cognitive impairment in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *The journal of Neuroscience*, 23, 6351-6356.
- Lewis, F.M., LaPointe, L.L., Murdoch, B.E., & Chenery, H.J. (1998). Language impairment in Parkinson's disease. *Aphasiology*, 12, 193-206.
- Lewis, S.J.G., Slabosz, A., Robbins, T.W., Barker, R.A., & Owen, A.M. (2005). Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 43, 823-832.
- Levy, G., Schupf, N., Tang, M.X., Cote, L.J., Louis, E.D., Mejia, H., Stern, Y., & Marder, K. (2002). Combined Effect of Age and Severity on the Risk of Dementia in Parkinson's Disease. *Ann Neurol*, 51, 722-729.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., Hannay, H. J., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th edi.). Oxford University Press, New York, NY: US.
- Lieberman, A. (1998). Managing the neuropsychiatric symptoms of Parkinson's disease. *Neurology*, 50(6), s33-s38.
- Lyon, G.R. & Krasnegor, N.A. (Ed.). *Attention, memory, and executive function*. Paul H. Brookes Publishing Co.

- Mahieux, F., Fénelon, G., Flahault, A., Manificier, M., Michelet, D., & Boller, F. (1998). Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 64(2), 178-183.
- Malapani, C., Pillon, B., Dubois, B., & Agid, Y. (1994). Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease: A dopamine-related dysfunction. *Neurology*, 44, 319-326.
- Marder, K., Tang, M.X., Cote, L., Stern, Y. & Mayeux, R. (1995). The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Archives of neurology*, 52(7), 695-701.
- Marinus, J., Visser, M., & Verwey, N.A., Verhey, F.R.J., Middelkoop, H.A.M, Stiggelbout, A.M., & Hilten, J.J (2003). Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology*, 61(9), 1222-1228.
- Marsh, L. (2006). Psychosis. I M. Menza & L. Marsh (Eds.), *Psychiatric issues in Parkinson's disease: A practical guide* (kap. 10). Taylor & Francis.
- Marsh, L., Williams, J.R., Rocco, M., Grill, S., Munro, C., & Dawson, T.M. (2004). Psychiatric comorbidities associated with psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology*, 63(2), 293-300.
- Marsh, L. & Aarsland, D. (2006). Dementia secondary to Parkinson's disease versus dementia with lewy bodies. I M. Menza, & L. Marsh (Eds.), *Psychiatric issues in Parkinson's disease: A practical guide* (kap. 7). Taylor & Francis.
- Mayeux, R., Stern, Y., Sano, M. et al. (1987). Clinical and biochemical correlates of bradyphrenia in Parkinson's disease. *Neurology*, 37, 1130-1134.
- McKeith, I. (2004). Dementia with Lewy bodies. *The Lancet Neurology*, 3(1).
- McPherson, S. & Cummings, J. L. (1996). Neuropsychological aspects of Parkinson's disease and parkinsonism. I I. Grant & K.M. Adams (Eds.), *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders* (2nd ed.), (ss. 288-311). Oxford University Press, New York, NY: US.
- Menza, M. (2006): Personality issues. I M. Menza & L. Marsh (Ed.), *Psychiatric issues in Parkinson's disease: A practical guide* (kap. 15). Taylor & Francis.
- Menza M, Marin H, Dobkin D.R.. (2006) Sleep. I M. Menza & L. Marsh (Ed.), *Psychiatric issues in Parkinson's disease: A practical guide* (kap. 11). Taylor & Francis.
- Menza M. & Marsh L. (2006). *Psychiatric issues in PD. A practical guide*. Taylor & Francis.
- Miguel, A., Hernán, M.D., Takkouche, B., Caamano-Isorna, F. & Gestal-Otero, J.J. (2002). A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 52(3), 276-284.

Milner, B. (1971). Interhemispheric differences on the localization of psychological processes in man. *British medical bulletin*, 27, 272-277.

Mindham, R. H. S. & Hughes, T. A. (2000). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *International Review of Psychiatry*, 12(4), 281-289.

Mitchell, S. L., Harper, D. W., Lau, A., & Bhalla, R. (2000). Patterns of outcome measurement in Parkinson's disease clinical trials. *Neuroepidemiology*, 19(2), 100-108.

Mitrushina, M., Boone, B.K., Razani, J., & D'Elia F.L. (2005). *Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment*. (2nd edi.), Oxford University Press.

Mohr, E., Mendis, T., & Grimes, J. D. (1995). Late cognitive changes in Parkinson's disease with an emphasis on dementia. *Advances in Neurology*, 65, 97-113.

Molho, E.S. & Factor, S.A. (2005): Psychosis. I R.F. Pfeiffer & I. Bodis-Wollner (Eds.), *Parkinson's disease and nonmotor dysfunction* (kap. 5). Humana Press.

Monchi, O., Taylor, J.G., & Dagher, A. (2000). A neural model of working memory processes in normal subjects, Parkinson's disease and schizophrenia for fMRI design and predictions. *Neural Networks*, 13, 953-973.

Mosimann, U. P., Mather, G., Wesnes, K. A., O'Brien, J. T., Burn, D. J., & McKeith, I. G. (2004). Visual perception in parkinson disease dementia and dementia with lewy bodies. *Neurology*, 63(11), 2091-2096.

Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239-1245

Nagano-Saito, A., Washimi, Y., Arahata, Y., Kachi, T., Lerch, J.P., Evans, A.C., Dagher, A., & Ito, K. (2005). Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 64, 224-229.

Nebes, R.D., Butters, M.A., Mulsant, B.H., Pollock, B.G., Zmuda, M.D., Houck, P.R., & Reynolds III, C.F. (2000). Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *Psychological Medicine*, 30(3), 679-691.

Nelson, H.E. & O'Connell, A. (1978). Dementia: the estimation of premorbid intelligence using the National Adult Reading Test. *Cortex*, 14, 234-244.

Nilsson, F.M. (2004). Psychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease. *Current Opinion in Psychiatry*, 17, 197-202.

Nilsson, F.M., Kessing, L.V., Sorensen, T.M. et al. (2002). Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatr Scand*, 106, 202-211.

Norman, S., Tröster, A.I., Fields, J.A., & Brooks, R. (2002). Effects of depression and Parkinson's disease on cognitive functioning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(1), 31-36.

Oertel, W.H., Höglinger, G.U., Caraceni, T., Girotti, F., Eichhorn, T., Spottke, A.E., Krieg, J.C., & Poewe, W. (2001). Depression in Parkinson's disease. An update. I D. Calne & S. Calne (Eds.), *Parkinson's disease: Advances in Neurology*, 86, 373-383. Lippincott Williams & Wilkins.

Ogden, J., A. (1996). *Fractured minds: A case-study approach to clinical neuropsychology*. . Oxford: Oxford University Press.

Olanow W.C. (2004). The scientific basis for the current treatment of PS. *Annual Review of Medicine*, 55, 41-60

Owen, A.M., Beksinska, M., James, M., Leigh, P.N., Summers, B.A., Marsden, C.D. et al. (1993). Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 31, 627-644.

Owen, A. M., & Doyon, J. (1999). The cognitive neuropsychology of Parkinson's disease: a functional neuroimaging perspective. *Advances in Neurology*, 80, 49-56.

Owen, A.M., Herrod, N.J., Menon, D.K., Clark, J.C., Downey, S.P., Carpenter, T.A. et al. (1999). Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex. *European journal of neuroscience*, 11, 567-574.

Owen, A.M., Iddon, J.L., Hodges, J.R., Summers, B.A., & Robbins, T.W. (1997). Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 35, 519-532.

Owen, A.M., Lee, A.C.H., & Williams, E.J. (2000). Dissociating aspects of verbal working memory within the human frontal lobe: further evidence for a process-specific model of lateral frontal organization. *Psychobiology*, 28, 146-155.

Owen, A.M., Sahakian, B.J., Hodges, J.R., Summers, B.A., Polkey, C.E., & Robbins, T.W.

(1995). Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease, *Neuropsychology*, 9, 126-140.

Pahwa, R., Paolo, A., Tröster, A., & Koller, W. (1998). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 5, 431-441.

Paolo, A. M., Axelrod, B. N., Troster, A. I., Blackwell, K. T., & Koller, W. C. (1996). Utility of a Wisconsin card sorting test short form in persons with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(6), 892-897.

Papapetropoulos, S., Argyriou, A. A., & Ellul, J. (2003). Clinical characteristics of late-onset Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 60(12), 1815-6; reply 1816.

Pennington, B.F., Bennetto, L., McAleer, O. & Roberts, R.J. (1996). Executive functions and working memory: theoretical and measurement issues. I G.R. Lyon & N.A. Krasnegor (Ed.). *Attention, memory, and executive function*. Paul H. Brookes Publishing Co.

Pfeffer, R.I., Kurosaki, T.T., Harrah, C.H. et al. (1981). A survey diagnostic tool for senile dementia. *American journal of epidemiology*, 114, 515-527.

Phillips, J.G., Schiffter, T., Nicholls, M.E.R., Bradshaw, J.L., Iansek, R., & Saling, L.L. (1999). Does old age or Parkinson's disease cause bradyphrenia? *The journals of gerontology*, 54A(8), M404-M409.

Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., Koller, W. C., & Troster, A. I. (1999). Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology : Official Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(4), 435-443.

Picinni, P. & Brooks, D.J. (1999). Etiology of PS: contributions from 18F-DOPA positron emission tomography, *Advances in Neurology*, 80, 227-231.

Pillon, B., Boller, F., Levy, R. & Dubois, B. (2001). Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. I F. Boller & S.F. Cappa (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (2nd ed.), 6, (kap. 15). Elsevier Science.

Pillon, B., Deweer, B., Vidailhet, M., Bonnet, A., Hahn-Barma, V., & Dubois, B. (1998). Is impaired memory for spatial location in Parkinson's disease domain specific or dependent on 'strategic' processes? *Neuropsychologia*, 36(1), 1-9.

Pillon, B., Dubois, B., Bonnet, A.M., Esteguy, M., Guimaraes, J., Vigouret, J.M., Lhermitte, F., & Agid, Y. (1989). Cognitive slowing in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment. *Neurology*, 39, 762-768.

Poewe, W. (2006). The natural history of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(13).

Pollux, P.M.J. & Robertson, C. (2002). Reduced task-set inertia in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(8), 1046.

Przedborski, S. & Vila, M. (2001):The last decade in PS research. Basic sciences. I D. Calne & S.M. Calne (Eds.), *Parkinson's Disease: Advances in Neurology*, 86 (kap. 18). Lippincott Williams & Wilkins.

Quik, M. (2006). Nicotine and neuroprotection against nigrostriatal damage. *Movement Disorders*, 21(13), s13.

Rafal, R.D., Posner, M.I., Walker, J.A., & Friedrich, F.J. (1984). Cognition and the basal ganglia. *Brain*, 107, 1083-1094.

Raha S., Ebenezor L., Williams J., Middleton G., Tudor G. (2006). Role of DAT scan in movement disorder clinic. *Movement Disorders*, 21(13).

Rajput, A.H., Offord, K.P., Beard, C.M., & Kurland, L.T. (1984). A case-control study of smoking habits, dementia, and other illnesses in idiopathic Parkinson's disease, *Neurology*, 37, 226-232.

Rajput, A. H., Rozdilsky, B., & Rajput, A. (1991). Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism: a prospective study. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 18(3), 275-278.

Ransmayr, G., Bitschnau, W., Schmidhuber-Eiler, B., Berger, W., Karamat, E., Poewe, W., & Kemmler, G.W. (1990). Slowing of high-speed memory scanning in Parkinson's disease is related to the severity of parkinsonian motor symptoms. *Journal of neural transmission*, 2, 265-275.

Raskin, S.A, Borod, J.C., & Tweedy, J. (1990). Neuropsychological aspects of Parkinson's disease. *Neuropsychological review*, 1(3), 185-221.

Raven, J.C (1994). *Advanced Progressive Matrices*. Manual section 1 & 4 (sets I, III). Oxford: Oxford Psychology Press.

Ravnkilde, B., Videbech, P., Rosenberg, R., Gjedde, A., & Gade, A. (2002). Putative tests of frontal lobe function: A PET-study of brain activation during stroop's test and verbal fluency. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, 24(4), 534-547.

Repovs, G & Baddeley, A. (2006). What is working memory and how can we study it? The multi-component model of working memory: Explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*, 139(1), 5-21.

Revonsuo, A., Portin, R., Koivikko, L., Rinne, J.O., & Rinne, U.K. (1993). Slowing of information processing in Parkinson's disease. *Brain and cognition*, 21, 87-110.

Ridenour, T.A. & Dean, R.S. (1999). Parkinson's disease and neuropsychological assessment. *International Journal of Neuroscience*, 99, 1-18.

de Rijk, M.C., Rocca, W.A., Anderson, D.W., Melcon, M.O., Breteler, M.M., & Maraganore, D.M. (1997). A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Neurology*, 48(5), 1277-1281.

Ritz, B.R. (2006). Challenges and progress in studying environmental causes of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(13), s1.

Robinson, C.A. & Rajput, A.H. (2005). The neuropathology of Parkinson's disease and other parkinsonian disorders. I M. Ebadi, & R.F. Pfeiffer (Eds.), *Parkinson's disease* (ss. 401-418). USA: CRC Press.

Rocca, W.A. (2005). Prevalence of Parkinson's disease in China. *Lancet Neurology*, 4 (6), 328-329

Rodnitzky, R.L. (2005a). Visual function in Parkinson's disease. I M. Ebadi, & R.F. Pfeiffer (Eds.), *Parkinson's disease* (ss. 229-236). USA: CRC Press.

Rodnitzky, R.L. (2005b). Visual dysfunction. I R.F. Pfeiffer & I. Bodis-Wollner (Eds.), *Parkinson's disease and nonmotor dysfunction* (ss. 223-231). New Jersey: Human Press.

Rogers, D., Lees, A. J., Smith, E., Trimble, M., & Stern, G. M. (1987). Bradyphrenia in Parkinson's disease and psychomotor retardation in depressive illness. an experimental study. *Brain; a Journal of Neurology*, 110 (Pt 3)(Pt 3), 761-776.

Rothman, K.J. (1990). No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*, 1, 43-46.

Royall, D.R., Lauterbach, E.C., Cummings, J.L., Reeve, A., Rummans, T.A., Kaufer, D. I., et al. (2002). Executive control function: A review of its promise and challenges for clinical research. A report from the committee on research of the American neuropsychiatric association. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(4), 377-405.

Russel, J. (1994). Is There Universal Recognition of Emotion From Facial Expression? A Review of the Cross-Cultural Studies. *Psychological Bulletin*. American Psychological Association, Inc.

Sabbagha M.N., Silverberga N., Birceaa S., Majeeda B., Samanta S., Cavinessb J.N., Reisberg B., & Adlerb C.H. (2005). Is the functional decline of Parkinson's disease similar to the functional decline of Alzheimer's disease? *Parkinsonism and Related Disorders*, 11, 311–315.

Sacks, O.W. (2006). Guam Parkinson-dementia complex: An update. *Movement Disorders*, 21(13), s11

Sandmann-Keil, D. & Braak, H. (2005). Postmortal diagnosis of Parkinson's disease. [Zur postmortalen Diagnose des idiopathischen Morbus Parkinson] *Der Pathologe*, 26(3), 214-220.

Savitz, D.A. & Olshan, A.F. (1995). Multiple comparisons and related issues in the interpretation of epidemiologic data. *Am J Epidemiol*, 142, 904-908.

Sawamoto, N., Honda, M., Hanakawa, T., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2002). Cognitive slowing in Parkinson's disease: A behavioural evaluation independent of motor slowing. *Journal of neuroscience*, 22(12), 5198-5203.

Sawle, G.V., Playford, E.D., Burn, D.J., Cunningham, V.J., & Brooks, D.J. (1994). Separating Parkinson's disease from normality. Discriminant function analysis of fluorodopa F 18 positron emission tomography data. *Archives of Neurology*, 51(3), 237-243.

Scholz, O.B & Sastry, M. (1985). Memory characteristics in Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, 27, 229-234.

Shannon, K.M. (2005). Rating scales. I M. Ebadi, & R.F. Pfeiffer (Eds.), *Parkinson's disease* (ss. 663-675). USA: CRC Press.

Shulman, K. I. (2000). Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(6), 548-561.

Shulman, L. M. (2006). How to succeed in using dopamine agonists in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 7(1), 9-13.

Signorini, M. & Volpato, C. (2005). Action fluency in Parkinson's disease: A follow-up study. *Movement disorders*, 21(4), 467-472.

Singh, D. (2005). Diagnosis of dementia with lewy bodies in clinical practice: A literature review. *Australas. Psychiatry*, 13(1), 54-59.

Skeel, R.L., Crosson, B., Nadeau, S.E., Algina, J., Bauer, R.M., & Fennell, E.B. (2001). Basal ganglia dysfunction, working memory, and sentence comprehension in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 39, 962-971.

Smith, A. (1978). *Symbol digit Modalities test*. Western Psychological Services. Los Angeles.

Smith, M.C., Goldman, W.P., Janer, K.W., Baty, J.D., & Morris, J.C. (1998). Cognitive speed in non-demented Parkinson's disease. *Journal of the international neuropsychological society*, 4, 584-592.

Soto-Otero R, Méndez-Álvarez, E., Sánchez-Sellero I, et al. (2001). Reduction of rat brain levels of the endogenous dopaminergic proneurotoxins 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and 1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline by cigarette smoke. *Neuroscience Letters*, 298, 187-190.

Spaendonck, K.P.M., Berger H.J.C., Horstink, M.W.I., Buytenhuijs, E.L., & Cools, A.R. (1995). Executive functions and disease characteristics in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 34(7), 617-626.

Starkstein, S.E., Bolduc, P.L., Mayberg, H.S., Preziosi, T.J., & Robinson, R.G. (1990a). Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: a follow-up study. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 53, 597-602.

Starkstein, S.E. & Mayberg, H.S. (1993). Depression in Parkinson's disease. I S.E Starkstein & R.G. Robinson (Eds.), *Depression in neurologic disease* (ss. 97-116). Baltimore: Johns Hopkins University Press.

Starkstein, S.E., Mayberg, H.S., Leiguarda, R. Preziosi, T.J., & Robinson, R.G. (1992). A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55, 377-382.

Starkstein, S.E. & Merello, M. (2002). *Psychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease*. Cambridge University Press.

Starkstein, S.E., Preziosi, T.J., Berthier, M.L., Bolduc, P.L., Mayberg, H.S., & Robinson, R.G. (1989). Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*, 112, 1141-1153.

Starkstein, S.E., Preziosi, T.J., Bolduc, P.L., & Robinson, R.G. (1990b). Depression in Parkinson's disease. *Journal of nervous and mental disease*, 178, 37-41.

Stebbins, G.T., Gabrieli, J.D.E., Masciari, F., Monti, L., & Goetz, C. G. (1999). Delayed recognition memory in Parkinson's disease: A role for working memory? *Neuropsychologia*, 37, 503-510.

Stocchi, F. & Brusa, L. (2000). Cognition and emotion in different stages and subtypes of Parkinson's disease. *Journal of Neurology* (Suppl. 2), 114-121.

Street, R.F. (1931). *A Gestalt Completion Test. Contributions to education* 481. New York: Teachers College, Colombia University.

Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18, 643-662

Sulkava, R. (2003). Differential diagnosis between early Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Advances in Neurology*, 91, 411-413.

Sullivan, E.V. & Sagar, H.J. (1989). Nonverbal recognition and recency discrimination deficits in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Brain*, 112(6), 1503-1517.

Tandberg, E., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Cummings, J. L. (1996). The occurrence of depression in Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 53, 175-197.

Tandberg, E., Larsen, J.P., Aarsland, D., Laake, K., & Cummings, J.L. (1997). Risk factors for depression in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 54, 625-630.

Tanner C. (2003). Is the Cause of PS environmental or hereditary? Evidence from twin studies. I A. Gordin, S. Kaakkola & H Teräväinen (Ed.), *Parkinson's disease: Advances in neurology*, vol. 91 (kap. 14). Lippincott Williams & Wilkins.

Tanner, C.M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(13), s2.

Tanner, C.M., Ottman, R., Goldman, S.M. et al. (1999). Parkinson's disease in twins: an etiologic study. *JAMA*, 281, 341-346.

Tarsy, D. (2005). Diagnostic criteria for Parkinson's disease. I M. Ebadi, & R.F. Pfeiffer (Eds.), *Parkinson's disease* (ss. 569-578). USA: CRC Press.

Taylor, A.E. & Saint-Cyr, J.A. (1995). The neuropsychology of Parkinson's disease. *Brain and Cognition. Special Issue: Neuropsychological Issues in Lewy Body Disease and Related Disorders*, 28(3), 281-296.

Taylor, A.E., Saint-Cyr, J.A., & Lang, A.E. (1986). Frontal-lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*, 109, 845-883.

Thomas, D.C., Siemiatycki J., Dewar R., Robins, J., Goldberg M., & Armstrong, B.G. (1985). The problem of multiple inference in studies designed to generate hypotheses. *Am J Epidemiol* ,122, 1080- 1095.

Tomer, R., Fisher, T., Giladi, N., & Aharon-Peretz, J. (2002). Dissociation between spontaneous and reactive flexibility in early Parkinson's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 15(2), 106-112.

Torgensen, J.K. (1996). A model of memory from an information processing perspective: The special case of phonological memory. I G.R. Lyon & N.A. Krasnegor (Eds.). *Attention, memory, and executive function*. Paul H. Brookes Publishing Co.

Tröster, A. I., Fields, J. A., & Koller, W. C. (2000): Parkinson's disease and Parkinsonism. I C.E. Coffey & J.L. Cummings (Eds.), *Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*. (2nd ed.) (kap. 26). American psychiatric Press, Inc.

Tröster, A. & Kaufer, D. (2006). Dementia. I M. Menza, & L. Marsh (Eds.), *Psychiatric issues in Parkinson's disease: A practical guide* (ss. 77). UK, Oxon: Taylor & Francis.

Uc, E.Y., Rizzo S.W., Anderson S., Qian M.S., Rodnitzky R.L., & Dawson J.D. (2005). Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 65, 1907.

Vieregge, P., Hagenah, J., Herberlein, I., et al. (1999). PS in twins: a follow-up study, *Neurology*, 53, 566-572.

Ward, C.D., Duvoisin, R.C., Ince, S.E., Nutt, J.D. et al. (1984). Parkinson's disease in twins. I R. G. Hassler & F. Christ (Eds.). *Advances in Neurology*, 40, (ss. 341-344). Raven Press: New York.

Washburn, D.A. (1994). Stroop-like effects for monkeys and humans. Processing speed or strength of association? *Psychological science*, 5(6),379.

Waterfall, M.L. & Crowe, S.F. (1995). Meta-analytic comparison of the components of visual cognition in Parkinson's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 17(5), 759-772.

Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale-III*. San Antonio. The Psychological Corporation.

Weintraub, D., Holtzheimer, P.E. & McDonald, W.M. (2006). Depression. I M. Menza & L. Marsh (Eds.), *Psychiatric issues in Parkinson's disease: A practical guide* (kap. 8). Taylor & Francis.

Weintraub, D., Moberg, P. J., Culbertson, W. C., Duda, J. E., Katz, I. R., & Stern, M. B. (2005). Dimensions of executive function in Parkinson's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 20(2-3), 140.

Wengel, S.P., Bohac, D., & Burke, W.J. (2005). Depression in Parkinson's disease. I M. Ebadi & R.F. Pheiffer (Eds.), *Parkinson's disease* (kap. 31). CRC Press.

Werdelin, L. & Dupont, E. (2004). Sygdomme i basalganglierne og andre bevægeforstyrrelser. I O.B. Paulson, F. Gjerris & P. Soelberg Sørensen (Eds.), *Klinisk neurologi og neurokirurgi*, 4. udgave (kap. 22). FADL.

Whittington, C. J., Podd, J., & Kan, M. M. (2000). Recognition memory impairment in Parkinson's disease: Power and meta-analyses. *Neuropsychology*, 14(2), 233-246.

Wichmann, T., & DeLong, M. R. (2003). Functional neuroanatomy of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Advances in Neurology*, 91, 9-18.

Winogrodzka, A., Booij, J., & Wolters, E.C. (2005). Disease-related and drug-induced changes in dopamine transporter expression might undermine the reliability of imaging studies of disease progression in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 11(8), 475-484.

Wolters, E.Ch. (2001). Psychiatric complications in the treatment of Parkinson's disease. I D. Calne & S.M. Calne (Eds.), *Parkinson's disease: Advances in neurology*, vol. 86 (kap. 40). Lippincott Williams & Wilkins.

Woods, S. P. & Tröster, A. I. (2003). Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 9(1), 17-24.

Woodward, T.S. (1999). Cognitive control operations involved in switching tasks, and deficits associated with aging and Parkinson's disease. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, 60(6-b), 2978.

Wright, M.J., Burns, G.M., Geffen, G.M., & Geffen, L.B. (1990). Covert orientation of visual attention in Parkinson's disease: an impairment in the maintenance of attention. *Neuropsychologia*, 28, 151-159.

Zakzanis, K. & Freedman, K.M. (1999). A neuropsychological comparison of demented and nondemented patients with Parkinson's disease. *Applied Neuropsychology*, 6(3), 129-146.

Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: Relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn.Behav.Neurol*, 16(4), 193-210.

Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Mattis, P. J., Gordon, M. F., & Feigin, A., et al. (2006). An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology : Official Journal of the International Neuropsychological Society*, 28(7), 1127-1144.

Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A., Nielsen, H., & Kragh-Sørensen, P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease. A community-based, prospective study. *Neurology*, 56, 730-736.

Aarsland, D. & Ehrt, U. (2003). Basal ganglia diseases and geriatric psychiatry: A new approach. *Current Opinion in Psychiatry*, 16(6), 621-627.

Aarsland, D., Larsen, J.P., Cummings, J.L., & Laake, K. (1999). Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease. A community-based study. *Archives of neurology*, 56, 595-601

Aarsland, D., Litvan, I., Salmon, D., Galasko, D., Wentzel-Larsen, T., & Larsen, J. P. (2003). Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with lewy bodies: Comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(9), 1215-1220.

Aarsland, D., Tandberg, E., Larsen, J. P., & Cummings, J. L. (1996). Frequency of dementia in Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 53(6), 538-542.

Bilag

Bilag 1

Udvidet scoringssystem til Urskiveprøven.

Modificeret efter Lin, Wang, Chen et al., (2003).

Ligner tegningen et ur?
Er 12 placeret korrekt?
Indeholder hvert ×-fordelt kvadrant ét af de fire nøgletal (3-6-9-12)
Indeholder 1. ×-fordelt kvadrant tallet 3?
Indeholder 2. ×-fordelt kvadrant tallet 6?
Indeholder 3. ×-fordelt kvadrant tallet 9?
Indeholder 4. ×-fordelt kvadrant tallet 12?
Er sekvensen 1-12 komplet og korrekt?
Er begge visere til stede?
Er timeviseren kortere end minutviseren?
Peger timeviseren mere på 11 end noget andet tal?
Peger minutviseren mere på 2 end noget andet tal?
Er der skrevet '11.10' eller er tallene skrevet fra ve. mod hø.? (hvis 'ja' scores 0)
Total Score (0-12)
Rating: Korrekt 1 point, forkert 0 point

Lin, K.N., Wang, P.N., Chen, C., Chiu, Y.H., Kuo, C.C., Chuang, Y.Y. & Liu, H.C. (2003). The three-item clock-drawing test: a simplified screening test for Alzheimer's disease. *European neurology*, vol.49, issue 1, pp. 53-58.

Bilag 2

Listeindlæring (i administrationsrækkefølge):

Stav

Brev

Smør

Konge

Knæ

Strand

Græs

Hytte

Motor

Listeindlæring genkendelse:

Bænk, **stav**, skål

Hat, gulv, **brev**

Dør, **smør**, kasse

Brød, ur, **konge**

Sti, **knæ**, seng

Strand, tand, hånd

Lampe, **græs**, stol

Taske, rose, **hytte**

Billet, pose, blyant

Hus, papir, **motor**

Bilag 4

CCR-48

De 12 kategorier og dertilhørende elementer.

Modificeret af Jørgensen, K. (2005).

<u>Kategorier</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
Frugt	citron	pære	banan	Ananas
Musikinstrument	tromme	trompet	violin	Harmonika
Firbenede Dyr	bjørn	elefant	giraf	Hest
Transportmiddel	helikopter	cykel	lastbil	Sejlbåd
Legemsdel	næse	øre	fod	Finger
Værktøj	økse	sav	skruenøgle	Skruetrækker
Legetøj	rulleskøjte	dukke	kælk	Drage
Møbel	seng	sofa	kommode	Skrivebord
Fugl	ugle	svane	høne	and/gås
Køkkenredskab	pande	kedel	kande	Kagerulle
Beklædning	vante	hat	kjole	Vest
Grøntsag	majs	gulerod	løg	tomat