

Valtteri Kaasinen

Parkinsonin taudin varhainen toteaminen ja uudet diagnostiset kriteerit

Parkinsonin taudin diagnoosi voidaan nykyisten kriteerien mukaan tehdä motoristen oireiden ja löydösten perusteella. Tautiprosessi kuitenkin alkaa jo useita vuosia ennen motoristen oireiden kehittymistä, ja aikaisen, prodromaalivaiheen Parkinsonin taudin tunnistamiseksi on hiljattain kehitetty oma kriteeristönsä. Tietyt oireet, kuten vilkeuden aikainen käytöshäiriö, hajuainin heikkeneminen ja ummetus, ovat uusissa kriteereissä keskeisiä. Mikäli näiden lisäksi todetaan aivojen toiminnallisella kuvantamisella presynaptisen dopamiinitoiminnan heikentyneen, voidaan Parkinsonin taudin kehittymisen todennäköisyyttä pitää hyvin suurena. Varhaisen toteamisen keinot ovat nykyisin vain tutkimuksellisissa käytössä, mutta mikäli neuroprotektiivisia lääkkeitä saadaan käyttöön tulevana vuosina, voidaan varhaiseen hoitoon tähtäävällä aikaistetulla diagnoosilla mahdollisesti parantaa ennustetta.

Parkinsonin tauti on neurodegeneratiivinen sairaus, jonka keskeisiä motorisia oireita ovat liikkeiden hitaus (bradykinesia), lihasten jäykkyys (rigiditeetti) ja lepopapina. Englantilainen lääkäri James Parkinson kuvasi taudin jo 200 vuotta sitten, mutta sen syy on yhä hämärän peitossa (1). Patologisen mekanismin osalta tehtiin läpimurto 20 vuotta sitten, kun alfasynukleiini-proteiinin keskeinen merkitys taudin aivomuutoksissa (Lewyn kappaleissa) havaittiin (2). Kun lisäksi on saatu tietoa näiden muutosten asteittaisesta leviämisestä ydinjatkeesta ja hajukäämistä (bulbus olfactorius) mustatumakkeen (substantia nigra) ja tyvitumakkeiden kautta kortikaalisille alueille, on ymmärrys Parkinsonin taudin monimuotoisista oireista lisääntynyt (3). Oireiden etenemisen osalta keskeistä näyttää olevan alfasynukleiinin kertyminen, sen poikkeava laskostuminen ja leviäminen aivoissa prionin kaltaisesti (4). Käsitys Parkinsonin taudista yksinkertaisena dopamiinijärjestelmän motorisena häiriönä onkin laajentunut ajatukseksi aivojen proteinopatiasta, johon liittyy olennaisia ei-motorisia ja premotorisia oireita. Uusi käsitys taudista synukleinopatiana luo uuden näkökulman lääkehoitoon, kun alfasynukleiiniin vaikuttavia hoitoja kehitetään (5).

Parkinsonin taudin diagnostiikan kannalta kaskadeissa etenevä tautiprosessi mahdollistaa taudin epäilyn aiempaa aikaisemmin, jo ennen kuin taudin motoriset oireet ovat alkaneet. Esimerkiksi pelkkä hajuainin heikkeneminen yhdessä aivojen toiminnallisella kuvantamisella havaitun dopamiinijärjestelmän häiriön kanssa ennustaa suurella todennäköisyydellä myöhempää Parkinsonin tautia (6). Käynnissä onkin eteneviä tutkimuksia, joissa pyritään löytämään parhaiten Parkinsonin taudin kehittymistä ennustavia oire- ja löydöskokonaisuuksia, jotta hoito voitaisiin aloittaa varhaisemmassa vaiheessa (7). Varhaiseen toteamiseen pyrkiviä tutkimuksia voidaan periaatteessa pitää myös ennenaikaisina, koska käytettävissä ei ole hoitoja, joiden olisi vakuuttavasti todettu hidastavan tautiprosessia. Aikaistettu diagnostiikka ei näin ollen nykyisin olennaisesti paranna potilaan ennustetta. Tilanne kuitenkin muuttuu, jos käyttöön saadaan neuroprotektiivisia lääkkeitä, ja jo näiden hoitojen kliinisissä tutkimuksissa tullaan tarvitsemaan aikaistettua diagnostiikkaa. Mikäli Parkinsonin taudin diagnoosi tehdään nykyisten kriteerien pohjalta motoristen oireiden perusteella, arviolta puolet mustatumakkeen dopamiinia tuottavista soluista on jo kuollut ja neuroprotektiiviset

TAULUKKO 1. UK Brain Bankin Parkinsonin taudin diagnoosin kriteerit (9).

Vaiheet	Kriteerit
Vaihe 1	<p>Parkinsonismin diagnoosi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bradykinesia ja 2. Vähintään yksi seuraavista: <ol style="list-style-type: none"> a) Rigidity b) 4–6 Hz:n lepopapina c) Tasapainovaikeus, joka ei aiheudu näön, sisäkorvan, pikkuaivojen tai asentotunnon häiriöstä
Vaihe 2	<p>Parkinsonin taudin poissulkukriteerit</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Toistuvia aivoverenkiertohäiriöitä ja portaittain etenevä parkinsonismi 2. Toistuvia pään vammoja 3. Varma sairastettu enkefaliitti 4. Okulogyryisiä kriisejä 5. Psykoosilääkehoito oireiden alussa 6. Useampi kuin yksi Parkinsonin tautia sairastava sukulainen¹ 7. Pitkäaikainen oireiden remissio 8. Vain toispuolisia oireita kolmen vuoden sairastamisen jälkeen 9. Supranukleaarinen katsehalvaus 10. Poikkeavuudet pikkuaivojen toiminnoissa 11. Aikainen voimakas autonomisen hermoston häiriö 12. Aikainen selvä dementia, johon liittyy muistihäiriö, kielellinen häiriö ja toiminnan häiriö 13. Positiivinen Babinskin heijaste 14. Aivokasvain tai hydrokefalus todettu kuvantamalla 15. Ei vastetta suuriannoksiseen levodopälääkitykseen 16. Altistuminen MPTP:lle²
Vaihe 3	<p>Parkinsonin taudin diagnoosia tukevat kriteerit</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Toispuolinen alkua 2. Lepovapina 3. Eteneminen 4. Pysyvä oireiden epäsymmetria 5. Erinomainen vaste levodopälääkitykseen 6. Voimakas levodopan aiheuttama korea 7. Levodopavaste yli viiden vuoden ajan 8. Sairauden kesto yli kymmenen vuotta

¹ Näissä kriteereissä etsittiin idiopaattista tautia ja haluttiin poissulkea perinnölliset tautimuodot.

² MPTP = 1-metyyli-4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydropyridiini, parkinsonismia aiheuttava hermomyrkykky

hoidot vaikuttavat vain jäljellä olevien solujen ennusteeseen (8). Myös mahdollisiin hermo-solujen toimintaa palauttaviin neurorestoratiivisiin hoitoihin tulisi päästä mahdollisimman aikaisessa vaiheessa, jolloin korjattavan vaurion määrä olisi vielä suhteellisen vähäinen.

Parkinsonin taudin diagnostiset kriteerit

Parkinsonin taudin diagnostiikka on pitkään perustunut motoriikan kliiniseen arvioon, ja apuna tähän on käytetty UK Brain Bank -kriteeristöä (TAULUKKO 1) (9). Kyseessä on tarkistuslistatyypinen diagnostiikan apuväline, joka laadittiin kliinis-patologisen tiedon pohjalta.

Diagnostinen tarkkuus on kuitenkin ollut huonoa myös UK Brain Bank -kriteereillä. Tuoreen kliinis-patologisen meta-analyysin perusteella normaalissa kliinisessä diagnostiikassa tarkkuus on ollut vain noin 75 % (10). Viimeaikaiset tulokset Suomesta tukevat tätä arviota (11).

Diagnostiikka on erityisen hankalaa taudin alkuvaiheessa, jolloin oireet ovat lievät eivätkä Parkinson plus -oireyhtymien (kuten etenevä supranukleaarinen katsehalvaus, monijärjestelmäsirkastuma ja kortikobasaalinen rappeuma) keskeiset kliiniset löydökset ole vielä tulleet esille (12). Runsaasti viitatussa artikkelissa on todettu, että UK Brain Bank -kriteereillä voidaan päästä lähes 100 %:n diagnostiseen tarkkuuteen (13). Kyseinen tutkimus kuitenkin

TAULUKKO 2. Parkinsonin taudin uudet diagnostiset kriteerit (15).

Vaiheet	Kriteerit
Vaihe 1 Ensimmäinen oleellinen kriteeri	Parkinsonismi eli bradykinesia, johon liittyy lepovapina, rigiditeetti tai molemmat
Vaihe 2 Diagnoosia tukevat kriteerit	a) Selvä vaste dopaminergiseen lääkitykseen b) Levodopan aiheuttamat dyskinesiat c) Raajan lepovapina d) Joko hajuaistin puutos tai sydämen sympaattisen hermotuksen denervaatio MIBG-gamma-kuvauksella ¹ todettuna
Vaihe 3 Absoluuttiset poissulkukriteerit	a) Pikkuaivolöydökset kuten ataksia tai silmävärve b) Alaspäin suuntautuva vertikaalinen supranukleaarinen katsehalvas c) Otsa-ohimolohkodementian behavioraalinen variantti tai primaarinen etenevä afasia todettu viiden ensimmäisen vuoden aikana d) Parkinsonismin rajoittuminen alaraajoihin yli kolmeksi vuodeksi e) Hoito dopamiinireseptorin salpaajalla tai dopamiinia vähentävällä lääkkeellä f) Levodopavasteen puuttuminen g) Kortikaalinen aistipuutos, ideomotorinen apraksia tai etenevä afasia h) Normaali löydös aivojen presynaptisen dopamiinitoiminnan toiminnallisissa kuvantamisissa i) Dokumentoitu toinen sairaus, joka aiheuttaa parkinsonismia ja liittyy uskottavasti potilaan oireisiin
Vaihe 4 Varoitusmerkit (red flags)	a) Kävelyhäiriön nopea eteneminen (pyörätuoliin viiden vuoden kuluessa) b) Ei etenemistä yli viiteen vuoteen c) Aikainen selvä bulbaarinen häiriö (dysfonia, dysartria, dysfagia) d) Sisäänhengitykseen liittyvä häiriö, esimerkiksi vinkuna e) Vaikea autonominen häiriö viiden vuoden kuluessa (ortostaattinen hypotensio, virtsaumpi tai virtsankarkailu) f) Toistuva kaatuilu tasapainohäiriön vuoksi kolmen vuoden kuluessa g) Servikaalinen dystonia tai käsien tai jalkojen kontraktuurat kymmenen vuoden kuluessa h) Ei mitään yleisimmistä taudin ei-motorisista oireista viiden vuoden kuluessa i) Muutoin selittämättömät pyramidaaliset löydökset kuten selvä patologinen hyperrefleksia j) Molemmipuolinen symmetrinen parkinsonismi

¹Jodibentsyyliguadiniinikartoitus.

Lyhennetty versio kriteeristöstä, tarkempi suositus ja taulukko alkuperäisessä artikkelissa. Parkinsonismi (vaihe 1) on oleellisin kriteeri. Kun se on todettu, kliinisesti varma Parkinsonin tauti edellyttää seuraavaa: 1. vähintään kaksi tukevaa kriteeriä (vaihe 2), 2. ei poissulkukriteerejä (vaihe 3) eikä 3. varoitusmerkkejä (vaihe 4). Kliinisesti todennäköisen Parkinsonin taudin kriteerit ovat: 1. ei poissulkukriteerejä (vaihe 3) ja 2. ei enempää kuin kaksi varoitusmerkkiä (vaihe 4). Mikäli todetaan yksi varoitusmerkki, täytyy todeta vähintään yksi tukeva kriteeri (vaihe 2). Mikäli todetaan kaksi varoitusmerkkiä, täytyy todeta vähintään kaksi diagnoosia tukevaa kriteeriä.

tehtiin pitkälle erikoistuneessa liikehäiriöihin keskittyvässä sairaalassa, jossa Parkinsonin tautiin ja muihin liikehäiriöihin erikoistuneet neurologit seurasivat potilaita useita vuosia. Muissa tutkimuksissa ei ole päästy lähellekään samaa tarkkuutta, ja tavallisesti Parkinsonin taudin diagnostiikasta vastaavat yleisneurologit, perusterveydenhuollon lääkärit tai geriatrit. Suomalaisen Käypä hoito -suosituksen mukaan Parkinsonin taudin diagnoosista vastaavat neurologit (14), eikä Suomessa nykyisin ole liikehäiriöiden suppeaa erikoisalaa tai erityispätevyyttä.

Parkinsonin taudin diagnostiikan parantamiseksi International Parkinson and Movement

Disorder Society (MDS) perusti tutkijaryhmän uusien diagnostisten kriteerien sopimiseksi. Nämä sekä vielä erikseen tutkimuskäyttöön tarkoitettu kriteeristö prodromaalisestakin Parkinsonin taudista julkaistiin vuonna 2015 (15,16). Uusia kriteerejä ei ole kliinis-patologisesti varmennettu, ja niitä on kritisoitu muun muassa siitä syystä, koska aiempi lewynekappaledementian ja Parkinsonin taudin erotteleva niin sanottu yhden vuoden sääntö poistettiin (parkinsonismin kehittymisen vähintään vuoden kognitiivisen oireilun jälkeen katsottiin aiemmin viittaavan lewynekappaledementiaan) (17). Uusi Parkinsonin taudin diagnostinen

TAULUKKO 3. Prodromaalisen Parkinsonin taudin tutkimuskäyttöön tarkoitetut kriteerit (16).

		LR +	LR –
Riskitekijät	Miessukupuoli	1,2	0,8
	Säännöllinen altistuminen kasvinsuojelumyrkyille	1,5	–
	Ammatillinen altistuminen liuotinaisille	1,5	–
	Ei käytä kofeiinia	1,35	0,88
	Ei ole koskaan tupakoinut	1,25	–
	Tupakoi nykyisin	–	0,45
	Tupakoinut aiemmin	–	0,8
	Sisaruksella Parkinsonin tauti alle 50-vuotiaana	7,5	–
	Muulla ensimmäisen asteen sukulaisella Parkinsonin tauti	2,5	–
	Mustatunneksen runsaskaikuisuus kaikukuvauksessa	4,7	0,45
Prodromaaliset tekijät	Unipolygraafilla varmistettu RBD	130	0,62
	RBD kyselytyökimuksen perusteella	2,3	0,76
	Dopaminerginen PET tai SPECT selvästi epänormaali (< 65 % normaalista tai yli kaksi keskihajontaa pienempi)	40	0,65
	Lievä motorinen poikkeavuus	3,5	0,6
	Hajuaistin heikentyminen	4,0	0,43
	Ummetus	2,2	0,8
	Liiallinen päiväaikainen väsymys	2,2	0,88
	Oireinen matala verenpaine	2,1	0,87
	Vaikea erektiohäiriö	2,0	0,9
	Virtsaamishäiriöt	1,9	0,9
	Masennus	1,8	0,85

RBD = vilkeuden aikainen käyttäytymishäiriö, PET = positroniemissiotomografia, SPECT = yksifotoniemissiotomografia. Tarkempien riskisuhteiden uskottavuusosamäärän (LR = likelihood ratio) osalta ks. alkuperäinen artikkeli. Tiedossa oleva geenimutaatio on riskitekijä. Kullakin tekijällä on riskiä lisäävä (LR +) ja vähentävä (LR –) suhdelukunsa, ja kaikki tekijät huomioidaan yhtälössä. Kokonaisriskin laskeminen perustuu LR-lukujen tuloon. Esimerkiksi tupakoivan miehen, jonka hajuaisti on normaali, yhtälön alkuosa voi olla 1,2 x 0,45 x 0,43.

kriteeristö on esitetty **TAULUKOSSA 2**. Parkinsonin määritelmä on ennallaan verrattuna UK Brain Bank -kriteereihin (liikkeiden hitaus eli bradykinesia, johon liittyy joko lepopapina tai lihasten jäykkyys), mutta tautia tukevat ja sitä vastaan puhuvat tekijät ovat tarkentuneet ja seuraavat Parkinson plus -oireyhtymien erityispiirteitä niin, että ei-motorisetkin oireet otetaan huomioon. Nähtäväksi jää, mikä on tämän kriteeristön oikea diagnostinen tarkkuus, mutta joudumme todennäköisesti odottamaan MDS-kriteeristön kliinis-patologista varmennusta vielä useita vuosia.

Premotoriset oireet varhaisen toteamisen apuna

MDS:n laatiman kliinisen diagnostisen kriteeristön lisäksi muotoiltiin myös kriteeristön kaltaisen listaus prodromaalisen Parkinsonin taudin toteamiseksi (**TAULUKKO 3**) (16). Aikaisen Parkinsonin taudin on ehdotettu muodostuvan kolmesta vaiheesta: prekliinisestä (neurodegeneratiivinen prosessi on alkanut, mutta oireita tai löydöksiä ei ole), prodromaalisesta (oireita ja löydöksiä on, mutta ei riittävästi taudin diagnosoimiseksi) ja kliinisestä (diagnosoitava tauti motoristen oireiden pohjalta) (18). Prodro-

maalisen Parkinsonin taudin diagnostiset kriteerit on suunniteltu tutkimuskäyttöön, koska selvästi neuroprotektiivisia tai taudinkulkua muokkaavia hoitoja ei vielä ole. Koska nykyisin ei ole käytettävissä keinoja, joilla prodromaalinen tauti voitaisiin todeta 100 %:n tarkkuudella, uudessa kriteeristössä asiaa käsitellään suhteellisina todennäköisyyksinä.

Esimerkiksi pitkäkestoiseen hoitotutkimukseen, jossa käytetään hyvin siedettyä lääkeainetta, tutkijat voisivat valita tutkittavaksi otokseksi henkilöitä, joilla kliinisen Parkinsonin taudin myöhemmän kehittymisen todennäköisyys on tällä kriteeristöllä yli 50 %. Asia ei ole eettisesti ongelmaton. Esimerkiksi vilkeunen aikainen käytöshäiriö (RBD) ennustaa vahvasti myöhempää sairastumista ja useimpien RBD-potilaiden häiriön taustalla on synukleinopatia, tavallisesti Parkinsonin tauti (19). Keskimääräinen aika RBD-diagnoosista Parkinsonin taudin diagnoosiin on 4–9 vuotta, vaikka tilanteeseen vaikuttavat muutkin tekijät, kuten aivojen kuvantamisella havaittu dopamiinitoiminnan heikentyminen tai muut prodromaaliset ei-motoriset tyyppioireet. Tulisiko RBD-potilaalle siis kertoa tästä suuresta neurodegeneratiivisen taudin riskistä, kun otetaan huomioon, ettei parantavia tai neuroprotektiivisia hoitoja ole? Suosituksena on, että riskistä tulisi kertoa ainakin yli 50-vuotiaille potilaille, suositaa heille terveitä elintapoja ja informoida heitä muista taudin riskiin vaikuttavista tekijöistä (19).

Uudet diagnostiset menetelmät ja kuvantaminen

Parkinsonin taudin alkuoireet alkavat ainakin seitsemän vuotta ennen diagnoosia (20). Tämä asia yhdistettynä tietoon alfasynukleiinin kertymisestä sentraalisesti ja periferiassa on lisännyt pyrkimyksiä osoittaa tauti biopsialla eri kudoksista, kuten paksusuolesta, leuanalussytkirauhasta tai ihosta (21). Lisäksi veri- ja virtsanäytteistä etsitään taudin biomarkkereita. Myös aivo-selkäydinnesteen alfasynukleiinin osoitus saattaa olla herkkä ja tarkka Parkinsonin taudin markkeri (**KUVA**) (21–25).

Mustatumakkeen tiiviin osan (pars compacta) neuromelaniinia sisältävien dopamiinisolu-

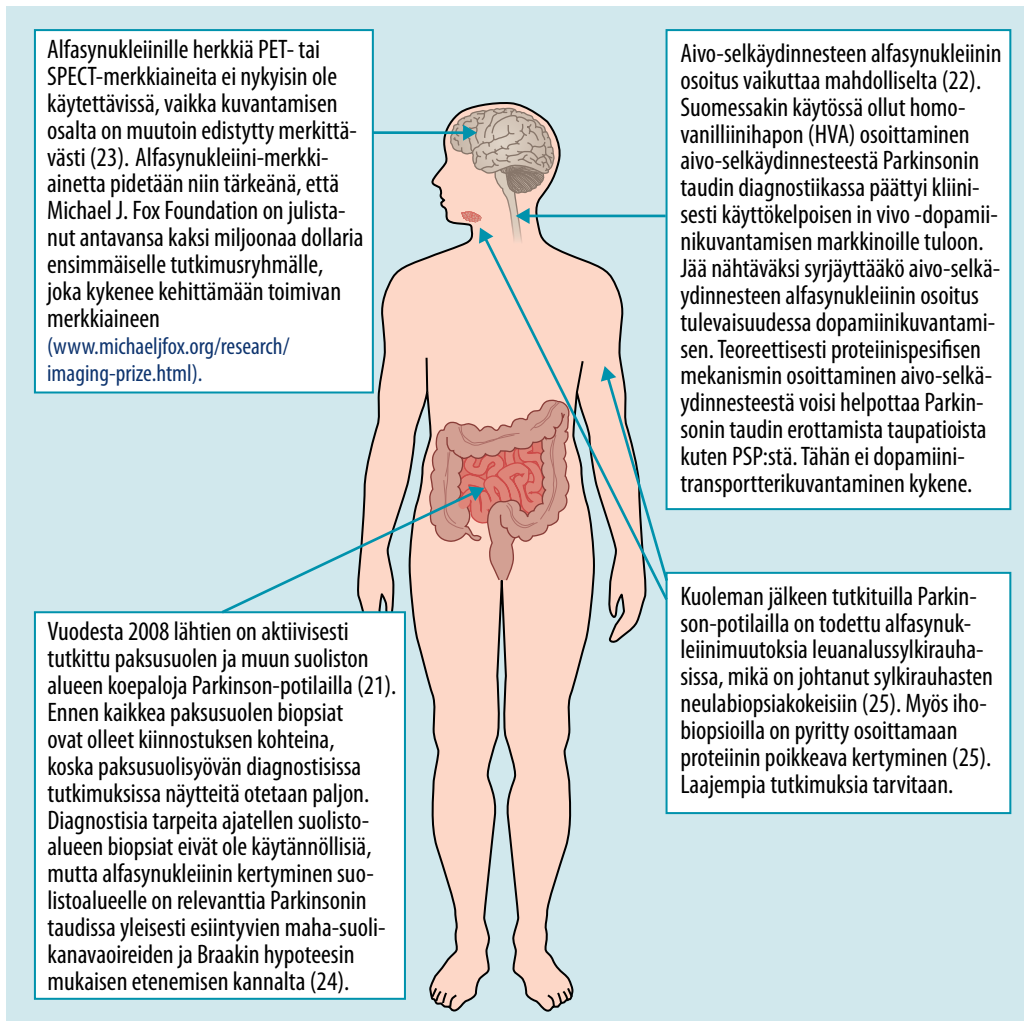
Ydinasiat

- ▶ Parkinsonin taudin diagnostiikka on erityisen hankalaa taudin alkuvaiheessa.
- ▶ Toteamisen parantamiseksi on kehitetty uudet, pääosin motoriikkaan perustuvat diagnostiset kriteerit.
- ▶ Neuroprotektiivisten hoitojen etsiminen on luonut tarpeen diagnoosin varhaiselle.
- ▶ Varhaiseen toteamiseen ennen motoristen oireiden ilmentymistä on jo keinoja, jotka ovat kuitenkin vasta tutkimuskäytössä.

jen väheneminen on alfasynukleiinipoikkeavuuden lisäksi keskeinen Parkinsonin taudin neuropatologinen muutos. Modernilla neuromelaniinille herkällä aivojen magneettikuvauksella voidaan jo havaita tätä heijastava signaalin heikkeneminen mustatumakkeen tiiviissä osassa (26). Dopamiinisolujen väheneminen ei kuitenkaan näytä olevan yhteydessä aivojuovion (corpus striatum) presynaptiseen dopamiinitoimintaan, jota käytetään yleisesti Parkinsonin taudin diagnostiikan apuna (27). Varhainen dopamiinitoiminnan vaje ei siis välttämättä liity suoraan solumäärän vähenemiseen, vaan se voi olla heijastumaa toiminnan heikentymisestä. Taudin alkuvaiheessa dopamiinitoimintaan vaikuttavatkin monet kompensatoriset mekanismit (28). Varhaisdiagnostiikassa aivojen dopamiinikuvantamisella on kuitenkin arvoa, sillä menetelmän herkkyys on melko suuri.

Lopuksi

Parkinsonin taudin hoidon haasteita kuvastaa hiljattain julkaistu neuropatologinen potilastapaus. Parkinsonin tautia sairastaneelle potilaalle tehtiin kokeellinen putamenin tumakkeisiin suunnattu fetaalisten dopaminergisten hermosolujen implantaatio (29). Potilas ei missään vaiheessa kliinisesti hyötynyt tästä kirurgisesta toimenpiteestä. Kuoleman jälkeen tehdyssä solulaskennassa kuitenkin todettiin, että transplantaatio oli selvästi toiminut ja dopamiini-



KUVA. Joitakin tutkimuksellisesti käytössä olevia diagnostisia keinoja alfasynkleiinin tai muun Parkinsonin taudin mekanismin osoittamiseksi. PSP = etenevä supranukleaarinen katsehalvaus, PET = positroniemissiotomografia, SPECT = yksifotoniemissiotomografia

solujen määrä lisääntynyt. Jo elinaikana havaittiin aivojen dopamiinitoimintaa kuvaavassa ¹⁸F-fluorodopamipositroniemissiotomografiassa selvä dopamiinitoiminnan paraneminen. Toimivien dopamiinisolujen määrän palauttaminen lähelle alkuperäistä ei siis lainkaan korjannut oireita, mikä voi johtua siitä, että siirretyt hermosolut eivät muodostaneet oikeanlaista hermoverkkoa tai siitä, että synapsitoiminta ei palautunut fysiologiseksi.

Teknisesti onnistunut hoitotulos ilman kliinistä hyötyä kertoo edenneen taudin monimutkaisesta patologiasta ja korostaa aikaisen

hoidon merkitystä. Varhaisen toteamisen keinoja tulee siis aktiivisesti tutkia. Tutkimuksen hedelmät kerätään, kun neuroprotektiivisia hoitoja on käytettävissä. ■

VALTTERI KAASINEN, dosentti, neurologian erikoislääkäri, kliininen opettaja
 Turun yliopisto, neurologian oppiaine
 Tyks, neurotoimialue

SIDONNAISUUDET

Apuraha (Suomen Akatemia, Suomen Alkoholitutkimussäätiö, Turun Yliopistosäätiö, Tyks (Erva)), asiantuntijapalkkio (Lundbeck, Nestle, Potilasvahinkolautakunta, Abbvie), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, Lundbeck, Medtronic), luentopalkkio (Lundbeck, Abbvie, Medtronic, UCB, Roche, Orion Pharma, Nordic Infucare, GE Healthcare)

KIRJALLISUUTTA

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Lontoo: Whittingham and Rowland 1817.
2. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, ym. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045–47.
3. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, ym. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197–11.
4. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, ym. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 2008;14:504–6.
5. George S, Brundin P. Immunotherapy in Parkinson's disease: micromanaging alpha-synuclein aggregation. *J Parkinsons Dis* 2015;5:413–24.
6. Ponsen MM, Stoffers D, Wolters ECh, ym. Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:396–9.
7. Noyce AJ, R'Bibo L, Peress L, ym. PREDICT-PD: an online approach to prospectively identify risk indicators of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2017;32:219–26.
8. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, ym. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 2013;136:2419–31.
9. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–4.
10. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, ym. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016;86:566–76.
11. Joutsa J, Gardberg M, Røyttä M, Kaasinen V. Diagnostic accuracy of parkinsonism syndromes by general neurologists. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:840–4.
12. Adler CH, Beach TG, Hentz JG, ym. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study. *Neurology* 2014;83:406–12.
13. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002;125:861–70.
14. Parkinsonin tauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Neurologisen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017 [päivitetty 10.4.2017]. www.kaypahoito.fi.
15. Postuma RB, Berg D, Stern M, ym. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591–601.
16. Berg D, Postuma RB, Adler CH, ym. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1600–11.
17. Boeve BF, Dickson DW, Duda JE, ym. Arguing against the proposed definition changes of PD. *Mov Disord* 2016;31:1619–22.
18. Berg D, Postuma RB, Bloem B, ym. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:454–62.
19. Arnaldi D, Antelmi E, St Louis EK, ym. Idiopathic REM sleep behavior disorder and neurodegenerative risk: to tell or not to tell to the patient? How to minimize the risk? *Sleep Med Rev*, julkaistu verkossa 10.11.2016. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.11.002.
20. Darweesh SK, Verlinden VJ, Stricker BH, ym. Trajectories of prediagnostic functioning in Parkinson's disease. *Brain* 2017;140:429–41.
21. Lee JM, Derkinderen P, Kordower JH, ym. The search for a peripheral biopsy indicator of alpha-synuclein pathology for Parkinson Disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017;76:2–15.
22. Shahnawaz M, Tokuda T, Waragai M, ym. Development of a biochemical diagnosis of Parkinson disease by detection of alpha-synuclein misfolded aggregates in cerebrospinal fluid. *JAMA Neurol* 2017;74:163–72.
23. Strafella AP, Bohnen NI, Perlmutter JS, ym. Molecular imaging to track Parkinson's disease and atypical parkinsonisms: new imaging frontiers. *Mov Disord* 2017;32:181–92.
24. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm (Vienna)* 2003;110:517–36.
25. Adler CH, Dugger BN, Hentz JG, ym. Peripheral synucleinopathy in early Parkinson's disease: submandibular gland needle biopsy findings. *Mov Disord* 2016;31:250–6.
26. Langley J, Huddlestone DE, Sedlaczik J, ym. Parkinson's disease-related increase of T2*-weighted hypointensity in substantia nigra pars compacta. *Mov Disord* 2017;32:441–9.
27. Saari L, Kivinen K, Gardberg M, ym. Dopamine transporter imaging does not predict the number of nigral neurons in Parkinson disease. *Neurology* 2017;88:1461–7.
28. Lee CS, Samii A, Sossi V, ym. In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000;47:493–3.
29. Kordower JH, Goetz CG, Chu Y, ym. Robust graft survival and normalized dopaminergic innervation do not obligate recovery in a Parkinson disease patient. *Ann Neurol* 2017;81:46–57.

SUMMARY

Early diagnosis of and new diagnostic criteria for Parkinson's disease

According to current criteria, the diagnosis of Parkinson's Disease (PD) can be based on motor symptoms and findings. The disease process, however, begins several years before the development of motor symptoms, and a separate set of criteria for the identification of early, prodromal phase PD has recently been developed. Certain symptoms, such as REM sleep behavior disorder (RBD), impaired sense of smell, and constipation are central to the new criteria. If besides these a reduction of the presynaptic dopamine function is detected on functional imaging of the brain, the likelihood of development of PD can be considered very high. The means of early detection are currently available for research purposes only, but provided that neuroprotective drugs are introduced in the coming years, early diagnosis aiming at earlier treatment may result in an improved prognosis.