

# Parkinsonsdemens

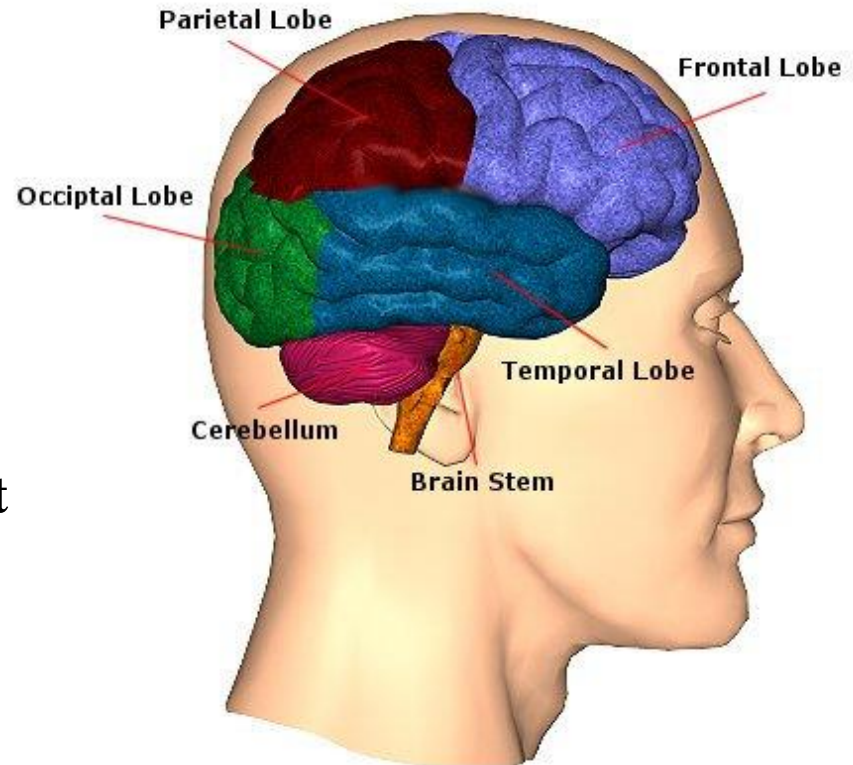
**Johan Lökk**

**Professor, överläkare**

**Karolinska Universitetssjukhuset**

**Huddinge**

**Karlstads 22/5-18**



No conflicts of interest

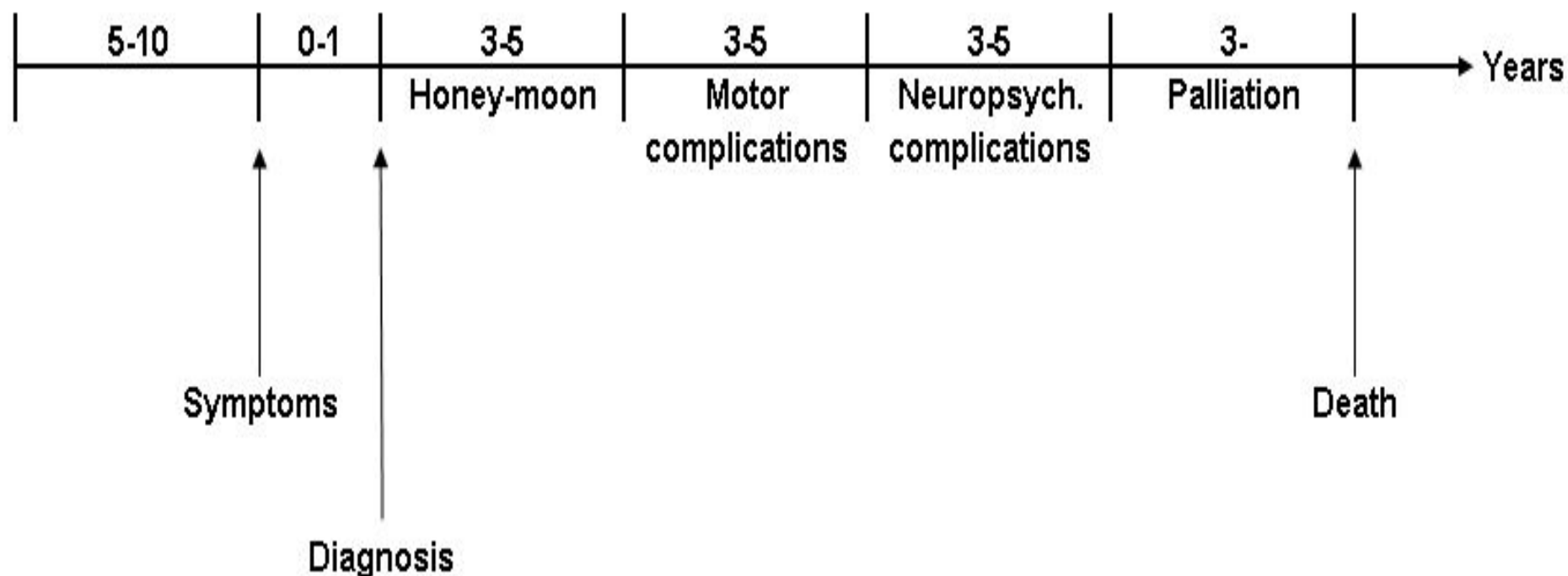
## James Parkinson 1817:

..”the senses and intellect being uninjured.”

# Demens (D) vid PD

- 20-40 % av alla PD (jmf 5% D hos > 65-åringar)
- Dubbel risk hos icke-dement PD
- 21% kumulativ D-risk 5 år vs 5,7% hos kontroller
- Fördubblad mortalitetsrisk hos PD med D vs PD

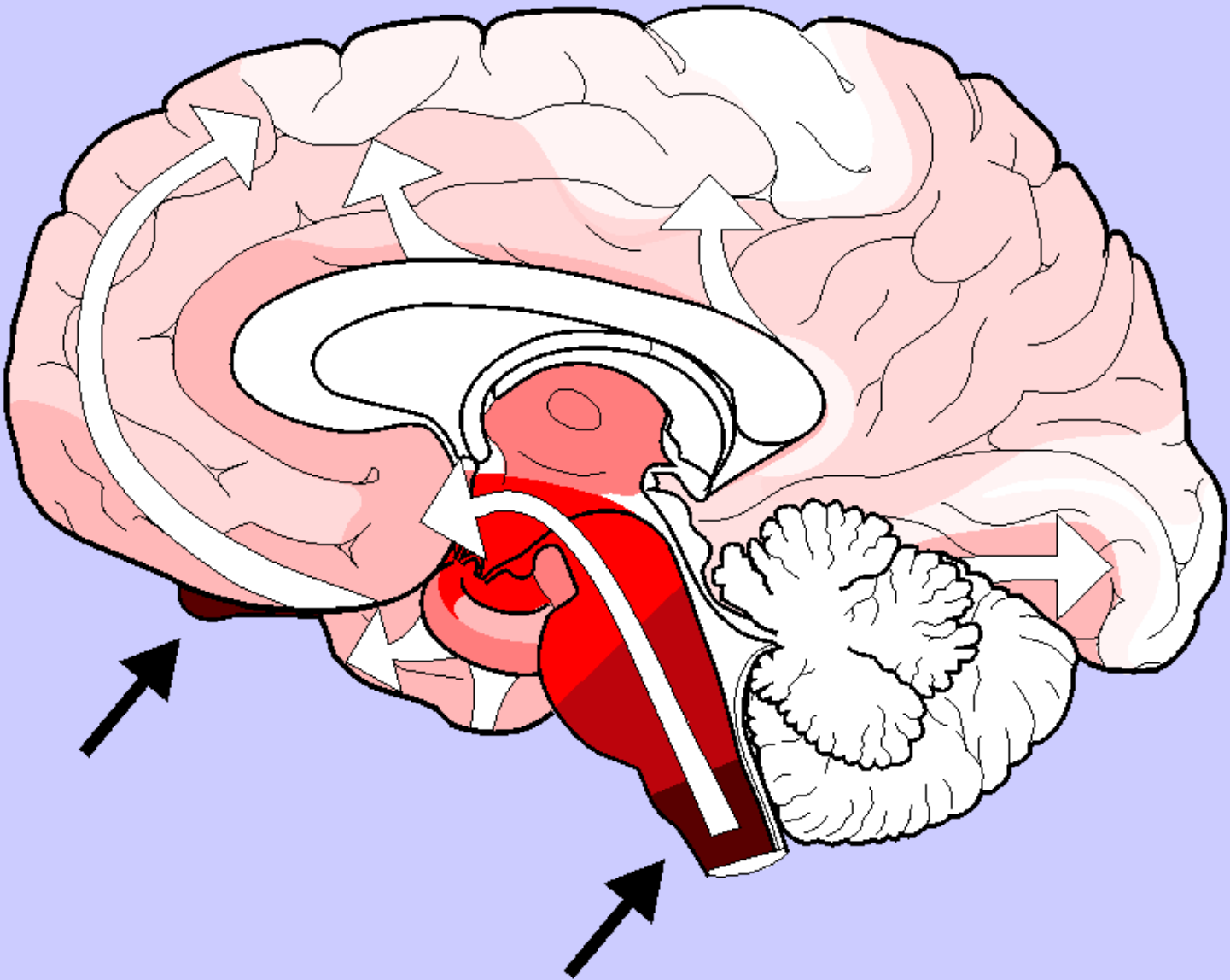
# TIME COURSE PD



Different treatment algorithms within different periods

# Braak-hypotesen 1

- PD är kroniskt progredierande neurodegenerativ sjukdom
  - 6 konsekutiva, hierarkiska stadier:
    - Medulla oblongata
    - Pontina tegmentum
    - Substantia nigra
    - Temp.mesocortex + allocortex
    - Begynnande i neocortex
    - Neocortex



## Braak-hypotesen 2

- Sjd startar i neuron i hjärnstammen och vidare spridning i bestämd ordning
- Kliniska utvecklingen också bestämt mönster?
- PDD förutsätter PIGD (=PD dominerad av instabilitet)
- Ingen PD med tremor får PDD



Normal



Parkinson



Alzheimer

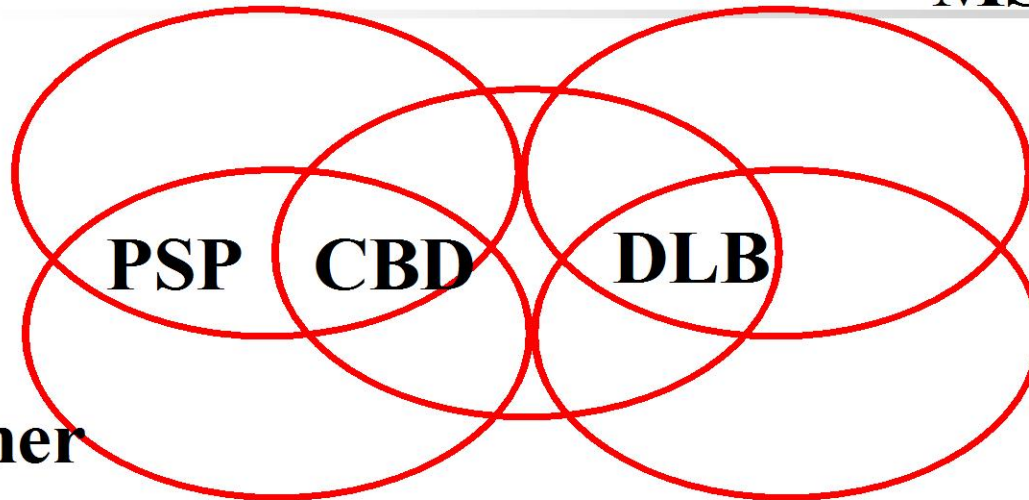


**Oligodendrocyt  
inklusionkropp**



**Vaskulärt**

**MSA**

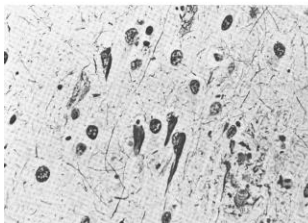


**Alzheimer**

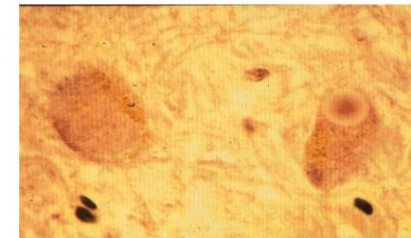
**Neurofibrillära nystan**

**Parkinson**

**Amyloid plack**



**Lewy inklusions  
kropp**



# Cognitive impairment in incident, untreated PD

The Norwegian ParkWest Study//Aarsland et al. Neurology  
2009;72:1121-6

- Method: 196 PD / 201 controls neuropsychiatric testing; MCI if  $-1.5$  SD in  $> 1$  cognitive domain
- Results:
  - 19% MCI
  - RR 2,1
  - PD group slightly impaired on all tests, most for verbal memory
  - no demographic diff. PD/non-PD

- MCI definition
- Petersen 1999:
- “Mild cognitive impairment (MCI) is defined as a condition characterized by newly acquired cognitive decline requiring a memory complaint to an extent that is beyond that expected for age or educational background, yet not causing significant functional impairment”

# Symtom vid demens

- Nedsatt intellekt: minne, koordinationsförmåga, tal
- Nedsatt koncentration, initiativförmåga, simultankapacitet; attention deficit
- Svårt med komplexa uppgifter, planering, minskad flexibilitet
- Depression
- Oro, ängslan, ångest, personl.förändr.
- Psykotiska symtom, vanföreställn.
- ADL svårigheter



# Risikfaktorer för PDD

- Hög ålder
- Hög ålder vid insjuknandet
- Svår motorikstörning
- Bradykinesi & gångstörning (PIGD);dysdiadocho
- Låg utbildning
- Sämre verbal förmåga
- Depression
- Tidiga psyk. biv. av l-dopa (hall.)
- Apati
- Eye movement disturbance
- Ej relaterat till:
  - l-dopa-behandling
  - apo-E4

**Chan et al. Brain Behav.2018**

**Reduced vascular risk factors in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease.**

# Har debutsidan betydelse för utveckling av depression och kognitiv störning?

Dewey RB. Cognitive and Behavioral Neurology 2012

- 124 PD pt i 4 grupper
  - Hö-sidig tremor-debut
  - Vä-sidig tremor-debut
  - Hö-sidig bradykinesi-debut
  - Vä-sidig bradykinesi-debut
- Kontrollerat för duration, motorisk svårighetsgrad
- Neuropsykolog test för kognition + depression
- Resultat:
  - Ingen skillnad kognitivt
  - Hö-sidig tremor mindre depression



# Test-instrument

- MMT
- Klocktest
- MoCa (Montreal Cognitive Assessment)
- Short-form Everyday Technology Use Questionnaire (S-ETUQ), a screening tool that distinguishes MCI from controls and Alzheimer's disease
- ADAS-COG

# Klinisk diagnos vid PDD

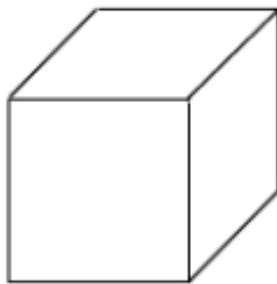
Dujardin et al. Mov Disord 2010;25:2769-76

- Fem test kan vara tillräckligt med 80% sensitivitet o spec. diagnosticera PDD
  - MMT <27
  - Presterar < 8 ord som börjar på S under 1 minut (exekution)
  - Minns ej 5 ord direkt efter inläring (uppmärksamhet)
  - Brister i förmågan att sköta sin PD medicin (ADL)
  - Ålder > 69 år

# Kliniskt snabbtest

- Verbalt flöde
- Kan du följa med i ett samtal eller tappar du tråden?
- Glömmer du ofta saker?
- Klocktest
- ”Fingertest”

**7. Copy this picture:**

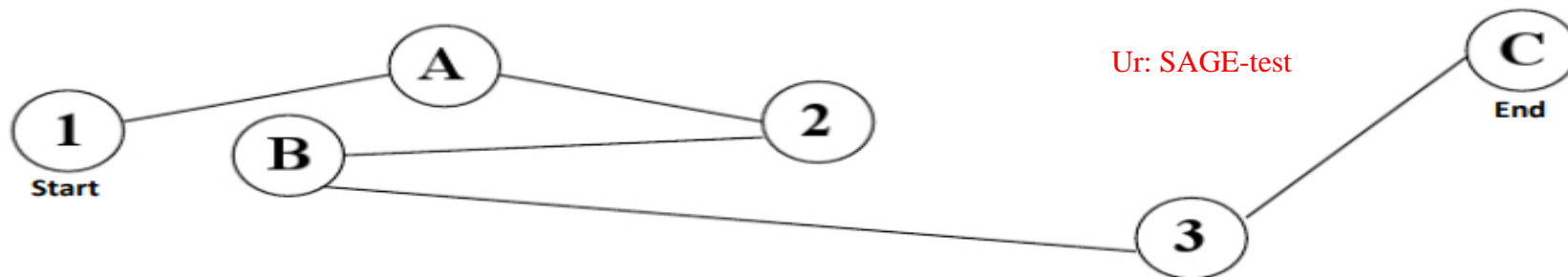


**8. Drawing test**

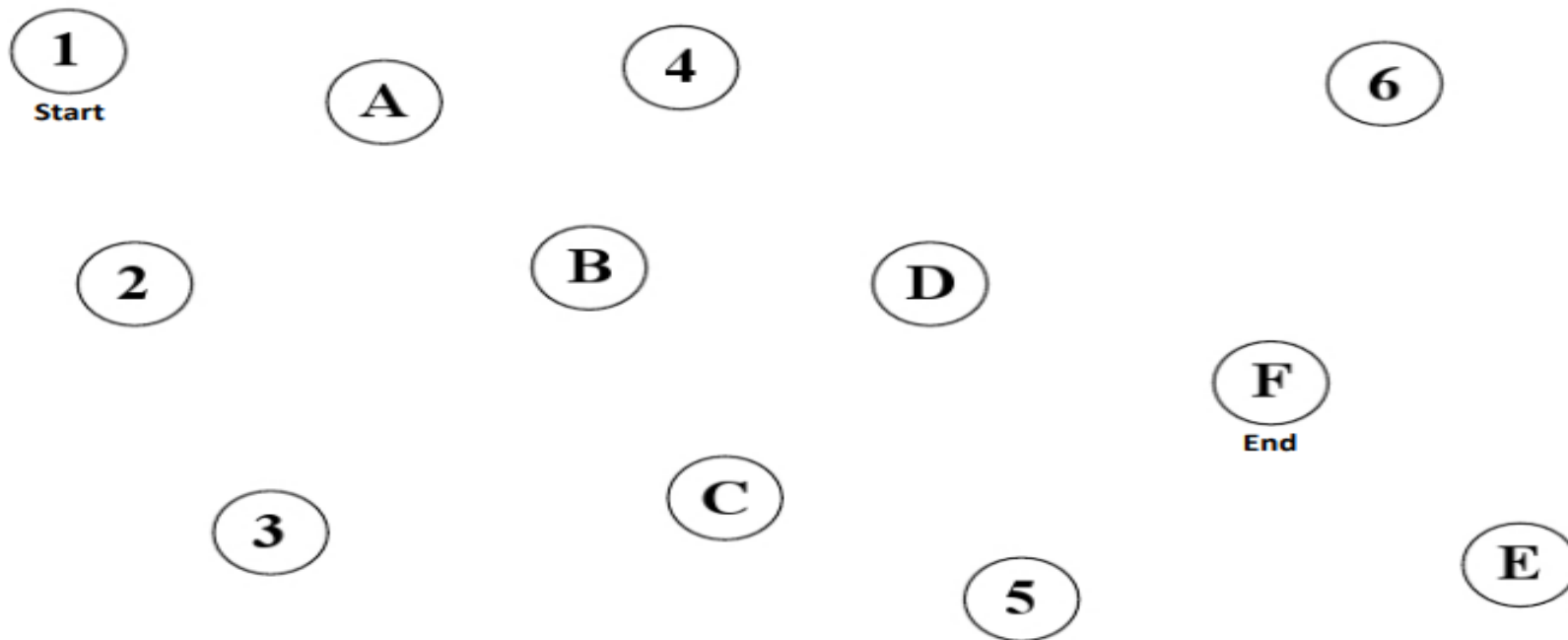
- Draw a large face of a clock and place in the numbers
- Position the hands for 5 minutes after 11 o'clock
- On your clock, label "L" for the long hand and "S" for the short hand



Review this example (this first one is done for you) then go to question 10 below: Draw a line from one circle to another starting at 1 and alternating numbers and letters (1 to A to 2 to B to 3 to C).



**10. Do the following:** Draw a line from one circle to another starting at 1 and alternating numbers and letters in order before ending at F (1 to A to 2 to B and so on).



# PD med Demens vs AD

- PD mer dysexekutiv
- PD mindre apraxi, afasi, agnosi
- PD kan registrera/lagra
- PD har ”normal cued recall”
- PD: Problemlösnings/koncentr.svårigheter
- PD: Nedsatt simultankapacitet
- Obs! bradyfreni, pseudodemens

# Överlevnad vid PDD och DLB

- 243 obduktionsverifierade PDD & DLB
- Demenssymtomdebut 67 år
- Medianöverlevnad 5 år från symtomdebut
- Neg. prediktorer:
  - **Fluktuerande kognition vid debut**
  - Hög ålder vid debut
  - Hallucinationer
  - Ass. AD patologi



# PDD och överlevnad

- En 70-årig manlig PD pat. utan D har en förväntad återstående livslängd på 8 år varav de 3 sista med D
  - 233 PD följda i 12 år
  - Kvinnor lever längre men med fler D-år
- Buter TC et al. Neurology 2008;70:1017-20

# DLB - synonyms and historical annotation

- 1990 – emerged as a distinctive clinical syndrom
- Synonyms:
  - SDLT – senile dementia of Lewy Body Type
  - LBV – Levy Bodyvariant of Alzheimer’s Disease
  - Cortical Body Disease
  - DLBD – Diffuse Lewy Body Disease
  - PPD – Parkinson’s Disease Dementia
  - LBD – Lewy Body Dementia
  
  - CONSENSUS WORKSHOP – Dementia with Lewy Bodies DLB

# Epidemiology DLB

- **Incidence and prevalence** – UNKNOWN
- Consider to be the second most common neurodegenerative dementia syndrome in the elderly
- Prevalence estimation from 9% – 26% - depending on referral centres
- **Survival** – shorter than AD??
  - Patients with parkinsonism at onset may have longer survival compared to those with dementia, hallucination and with AD pathology
- **Sex and age** DLB in elderly population (>65)
  - Slight male preponderance
- **Risk factors**
  - Not known other than increase age

# Stödjande kriterier DLB

- Parkinsonism
- Kognitiv nedsättning
- Synhallucinationer
- Vanföreställningar
- Autonom dysfunktion
- Neuroleptika överkänslighet
- Fall
- Fluktuationer
- Bevarade mediala temporallober på CT/MR
- Patol MIBG scint

# PDD vs DLB

- Inga/subtila skillnader
  - neuropatologiskt
  - motoriskt
  - neuropsykiatriskt

# PD med demens vs DLB

- PD-anamnes med bra l-dopasvar
  - Sen demensdebut
  - Subkortiko-frontal typ
    - Dysexekutiv
    - Pseudo-demens
    - Ej afasi, agnosi, apraxi
- Atyp.p-ism m. dåligt l-dopasvar
  - Tidig kogn. svikt
  - Synhall. som debutsymtom
  - Flukt. kognition, attention
  - Myoklonier
  - Neuroleptikasensibil.
  - Falltendens, synkope

# Potential Drug Classes Available for the Treatment of Dementia Associated with PD

- Antiparkinson drugs
  - not beneficial for dementia in PD
- Antidepressants
  - SSRIs preferred over tricyclics because of their anticholinergic effects
- Atypical antipsychotics
  - clozapine, quetiapine, risperidone, olanzapine
- Cholinesterase inhibitors
  - donepezil, galantamine, rivastigmine
- NMDA receptor antagonists
  - memantine

## Studier med kolinesterashämmare på Parkinsons sjukdom med demens.

Författare	År	n	Design	Farmaka	Kognitiv och neuropsyk effekt
Hutchinson et al	1996	7	ÖB	tacrin	↑ MMT
Aarsland et al	2002	14	DB, PK, 2 x 10v	donepezil	↑ MMT, ↑ CGIC, ± NPI
Fabbrini et al	2002	8	ÖB, 8v	donepezil	± MMT
Bergman et al	2002	6	ÖB, 6v,	donepezil	± MMT, ↑ SAPS
Minett et al	2003	15	ÖB, 20v / seponerat 6v / ÖB 12v	donepezil	↑ MMT
Leroi et al	2004	16	DB, 8v	donepezil	± MMT, ± NPI
Brashear et al	2004	24	DB, PK, 12v + 33v ÖB	donepezil	↑ MMT
Aarsland et al	2003	16	ÖB, 8v	galantamin	↑ MMT
Reading et al	2001	12	ÖB, 14v	rivastigmin	↑ MMT, ↑ NPI ↑ sleep
Fogelson et al	2003	28	ÖB, 26v	rivastigmin	↑ MMT, ↑ ADAS-cog, ↑ CGCI
Giladi et al	2003	28	ÖB, 26v	rivastigmin	↑ MMT, ↑ ADAS-cog
Emre et al	2004	541	DB, PK, 24v	rivastigmin	↑ MMT, ↑ ADAS-cog, ↑ CGIC, ↑ NPI

ÖB = öppen behandling; DB = dubbel blind; PK = placebo kontrollerad

MMT = Mini Mental Test; CGIC = Clinical Global Impression of Change; NPI = Neuro Psychiatric Inventory

ADAS-cog = Alzheimer 's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale

SAPS = Scale for the Assessment of Positive Symptoms.

↑ = förbättring.

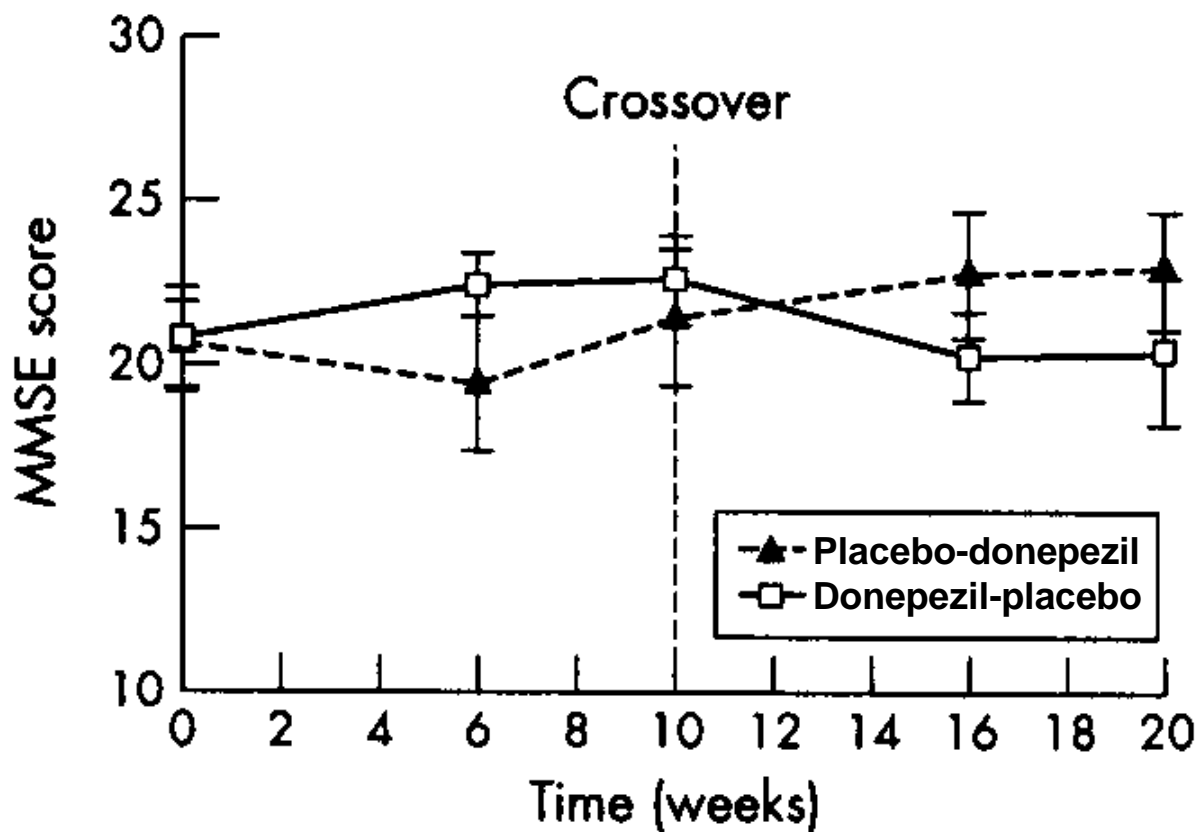


# Donepezil(D) for cognitive impairment in PD

- **Objective:** Safety and efficacy of D in PD
- **Patients:** 14 PD and cognitive decline - MMSE 16-26. No DLB
- **Design:** Double blind, placebo controlled crossover trial with two 10 week treatment periods with 5 mg D increased to 10 mg after 6 weeks

Aarsland D et al. J Neurol Neurosurg 2002;72:708-12

## Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease



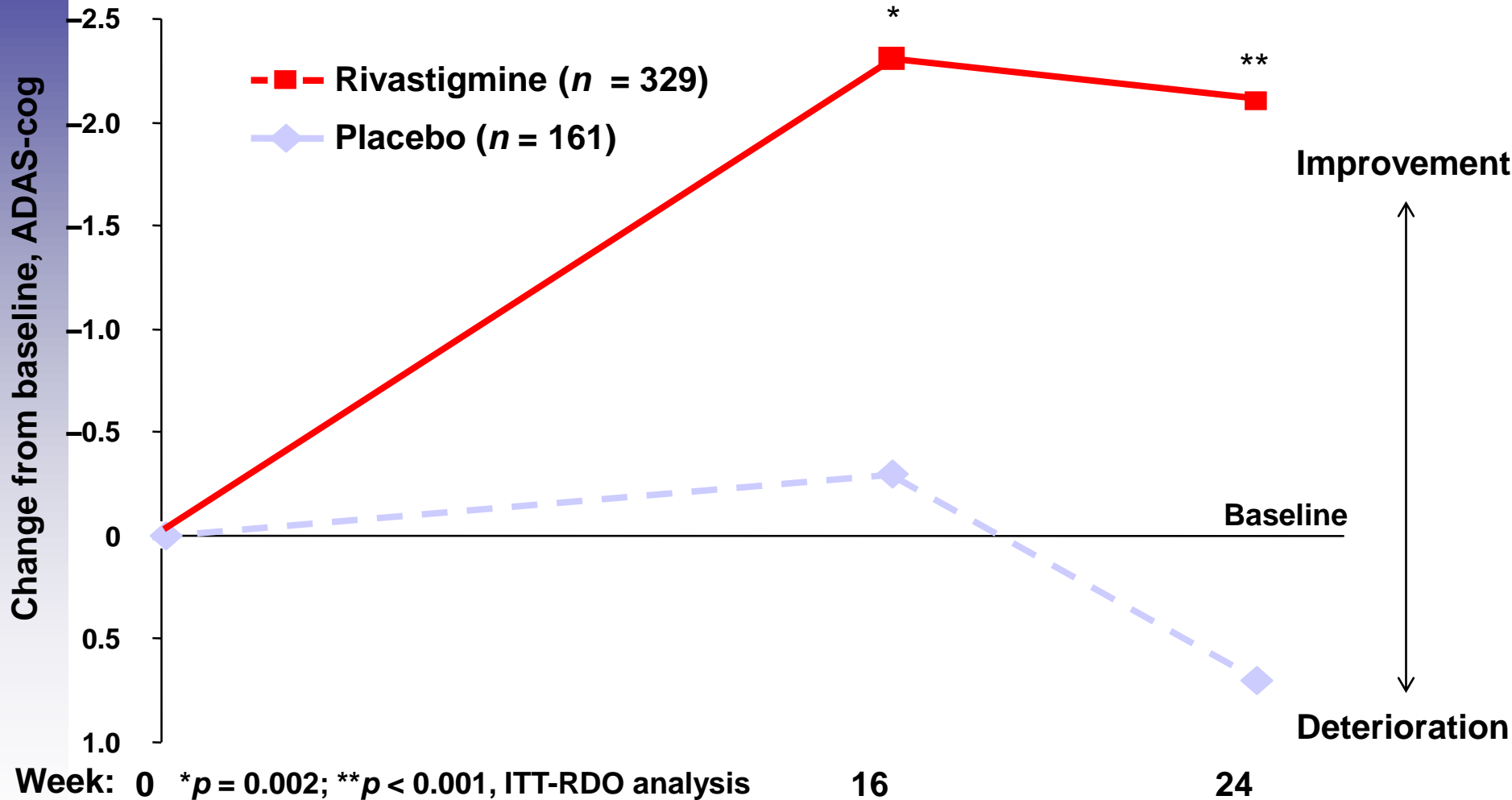
**Figure 2** Change in mini mental state examination (MMSE) score from baseline over the two treatment sequences. Values are mean (SE).

# Rivastigmin vid PD med demens

- 541 PD pat med demensdebut >2 år efter PD
- MMT 10-24
- Rivastigmin (Exelon) under 24 v m. klin upptitrering 3-12 mg/d (8,7 mg)
- ADAS-cog: -2,1 vs 0,7 (p<0,001)
- ADAS-CGIC: 3,8 vs 4,3 (p<0,007)
- ADCS-ADL: -1,1 vs -3,6 (p<0,02)
- MMT: 0,8 vs -0,2 (p<0,03)
- Motsvarar ¾ år uppskjuten institutionalisering

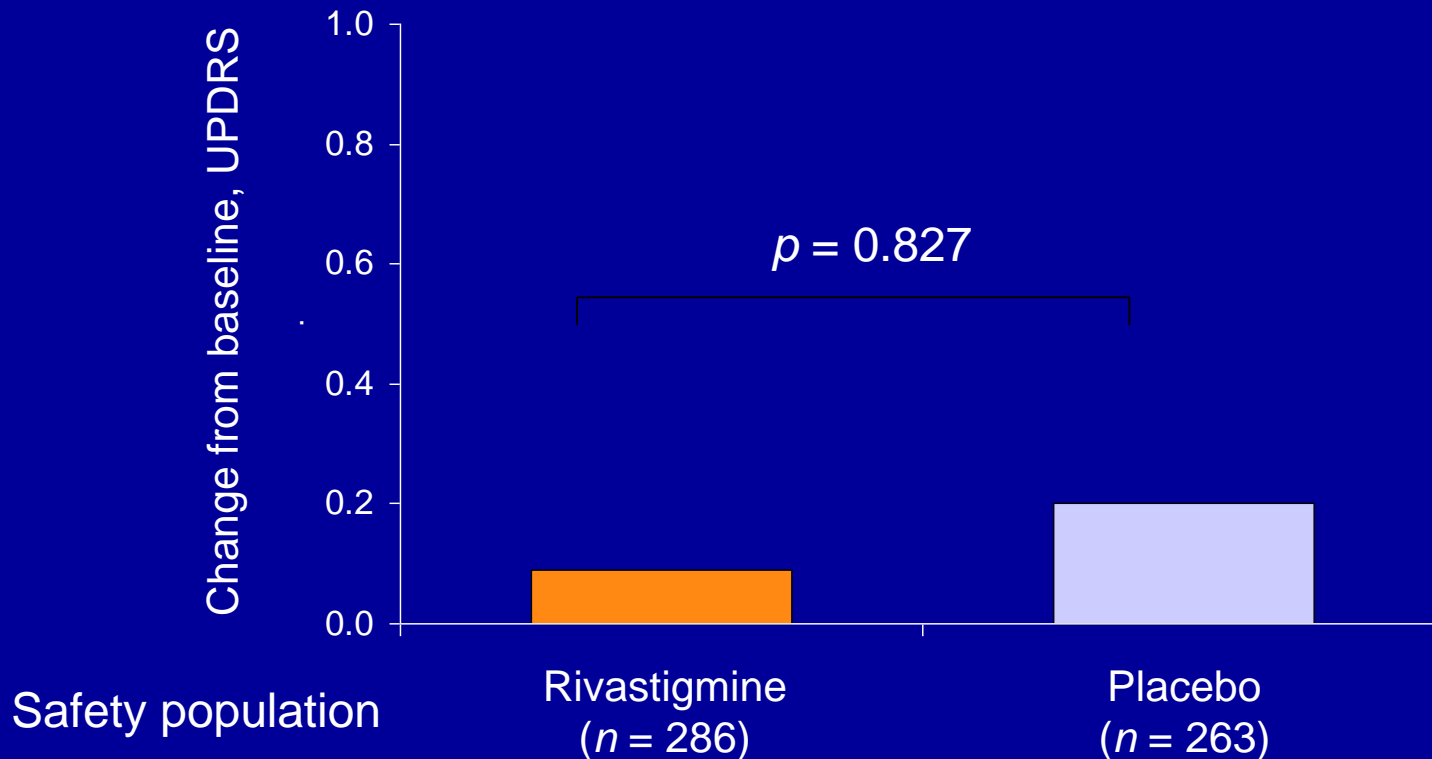
# Rivastigmine *versus* Placebo

## Changes from Baseline on the ADAS-cog



# Parkinsonian Symptoms Not Worsened

- No significant difference between treatment groups on Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS part III)



# Donepezil (Aricept) vid PDD

(Dubois et al)

- 550 PDD pt med Aricept 10mg x1 i 24 veckor
- 0 effekt på MMT, verbal fluency test

# Donepezil vid DLB

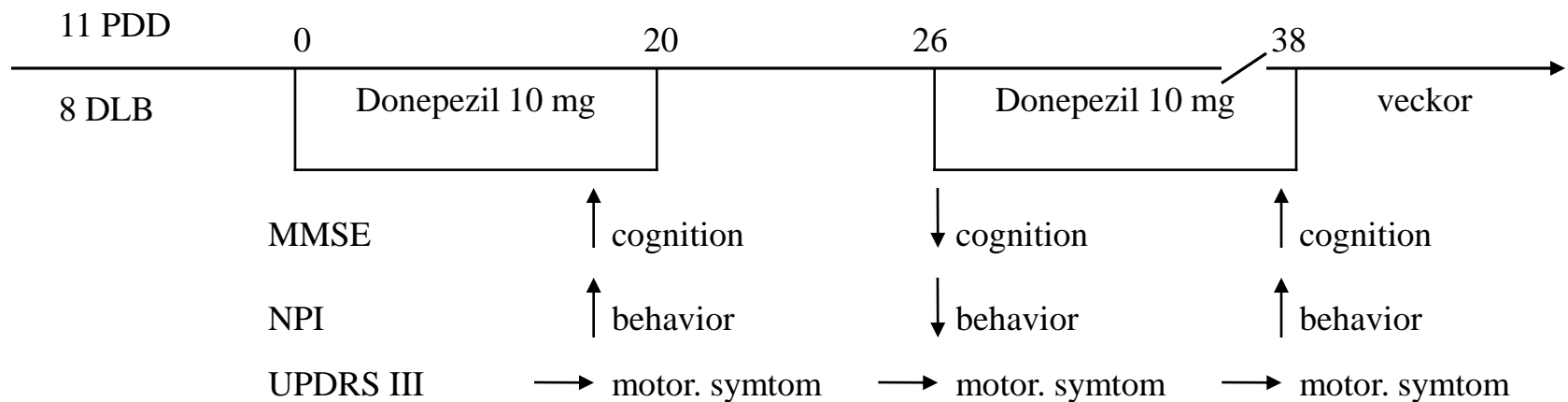
Mori et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies: A randomized, placebo-controlled trial

*Annals of Neurology* 2012

- RCT med 140 DLB/placebo med 3, 5 och 10 mg dagl. i 12 v.
- Sign. förbättring i MMSE, CIBIC-plus (clinicians interview-based impression of change plus caregiver input), NPI och Zarit caregiver burden scale

# What happens when donepezil is suddenly withdrawn?

An open-label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinsons disease with dementia





# Memantin vid PDD

+ Fallbeskrivningar Lökk J. Läkartidn 2005

+ Open label study 38 PD med kogn.svikt; M=62  
år; dur.=8 år

20mg memantin i 6 mån → visuellt +  
logiskt minne; ADL + motorik

Puzin et al Zh Nevrol Psikhatr 2007

+72 PDD/DLB in a 24 week RCT; 20 mg  
memantin vs placebo → ↑ CGI-C

- Aarsland, Londos et al Lancet Neurol 2009

# Kogn.effekt av amantadin vid PD?

(Emre et al)

- 593 PD pt i RCT med amantadin/placebo
- Amantadin → 9,1 år att utveckla PDD
- Placebo → 5,9 år att utveckla PDD

# Långtidseffekt på kognition av DBS efter STN-DBS vid PD

- 57 pat.; 69,2 +/- 5,8 år
- 3 års uppföljning
- 24,5 % → succ. demens
- Resten stabila
- Samma incidens som farmakol. beh. PD
- Demens vid DBS som naturalförlopp, ej DBS
- Möjligen utlösande?

» Aybek S et al. Mov Disord 2007;22:974-81

Tack för uppmärksamheten