

Parkinsonsdemens

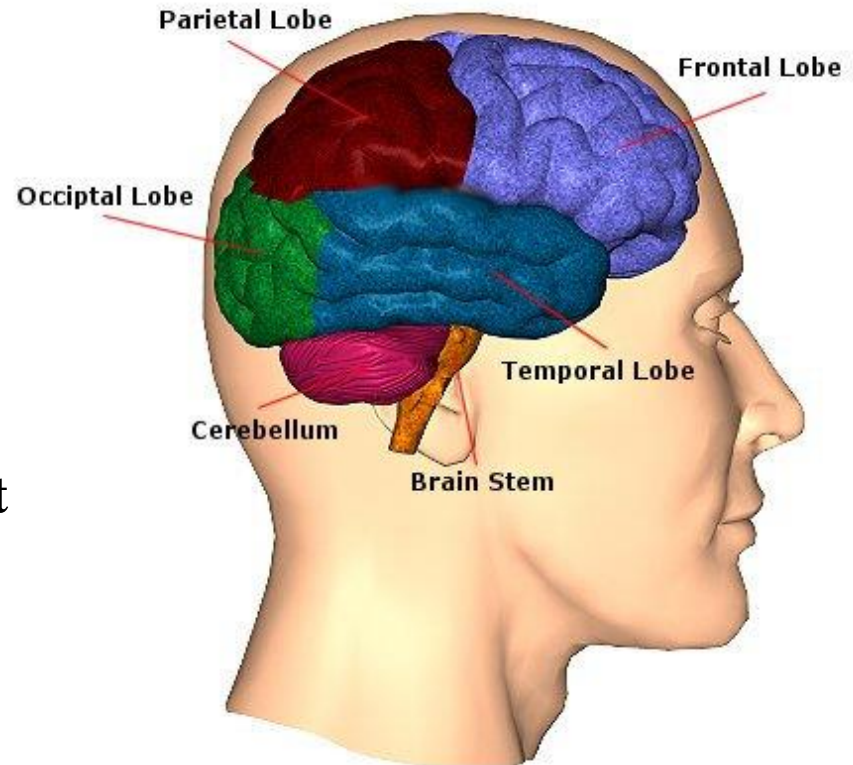
Johan Lökk

Professor, överläkare

Karolinska Universitetssjukhuset

Huddinge

Karlstads 22/5-18



No conflicts of interest

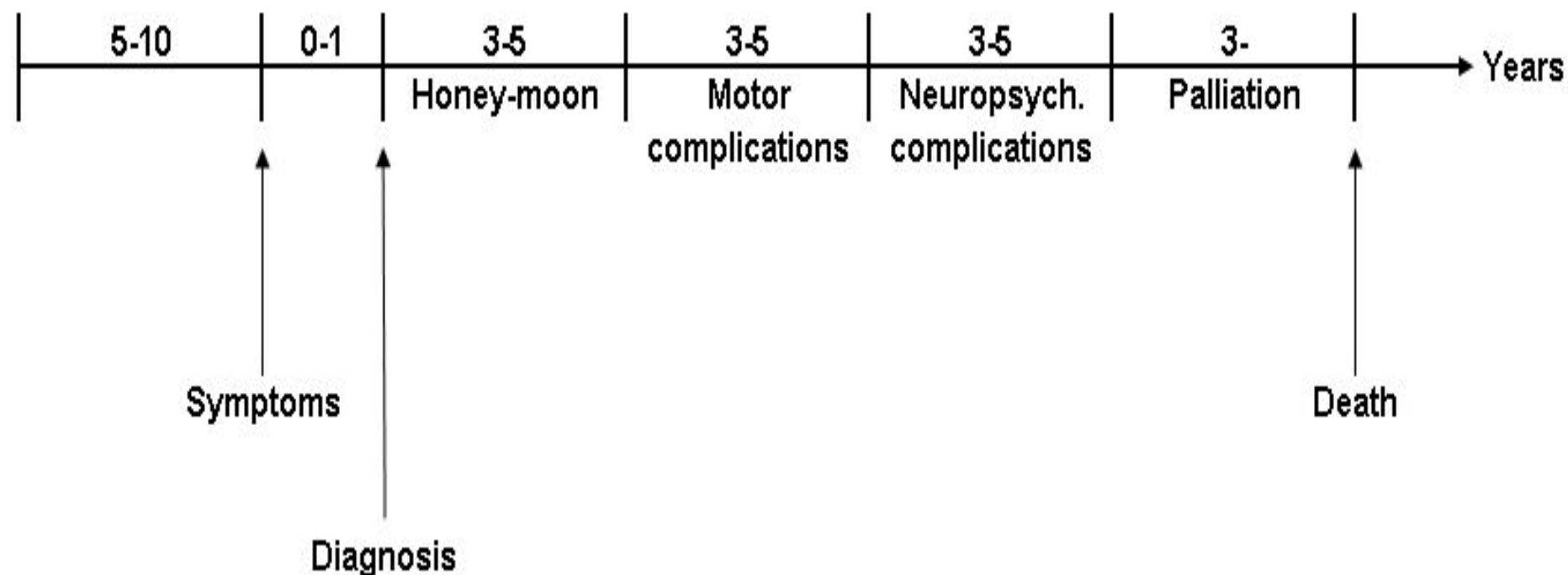
James Parkinson 1817:

..”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

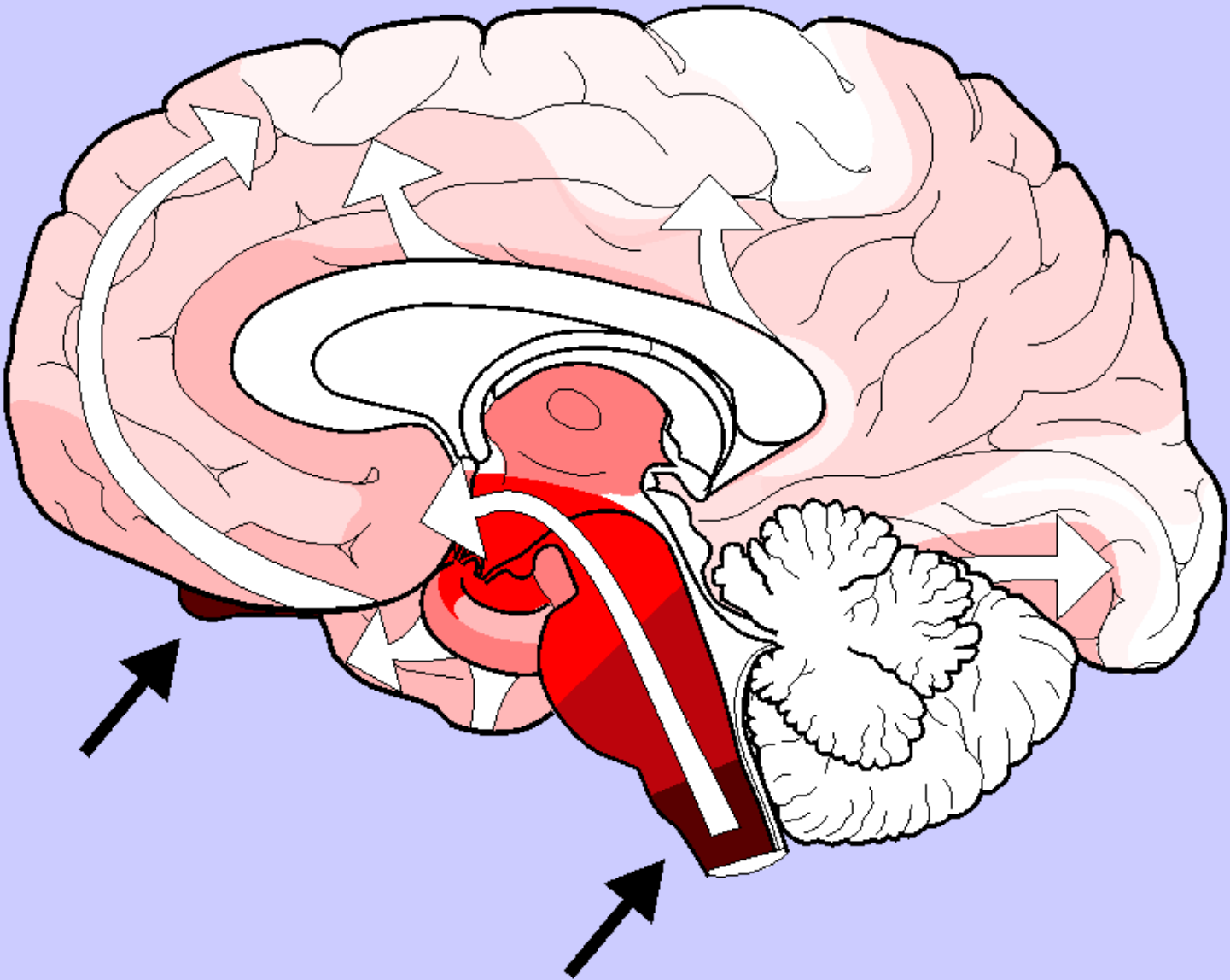
TIME COURSE PD



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

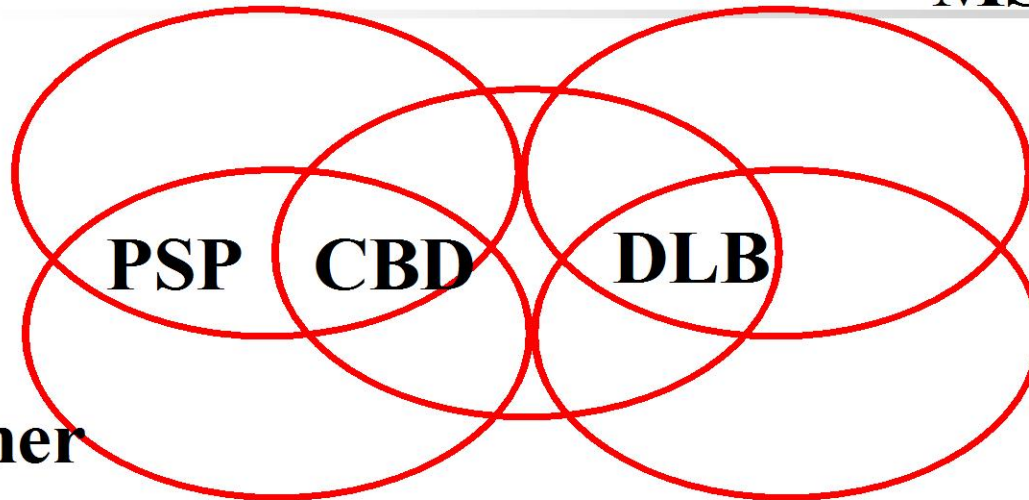


**Oligodendrocyt
inklusionkropp**



Vaskulärt

MSA

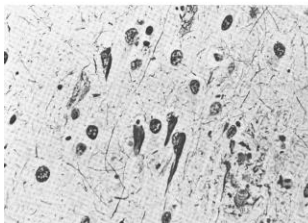


Alzheimer

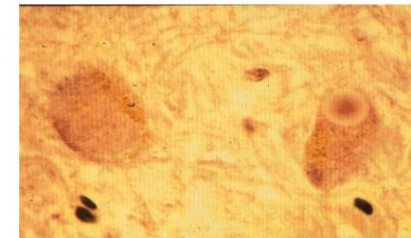
Neurofibrillära nystan

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

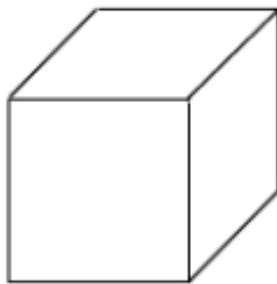
Dujardin et al. Mov Disord 2010;25:2769-76

- 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:

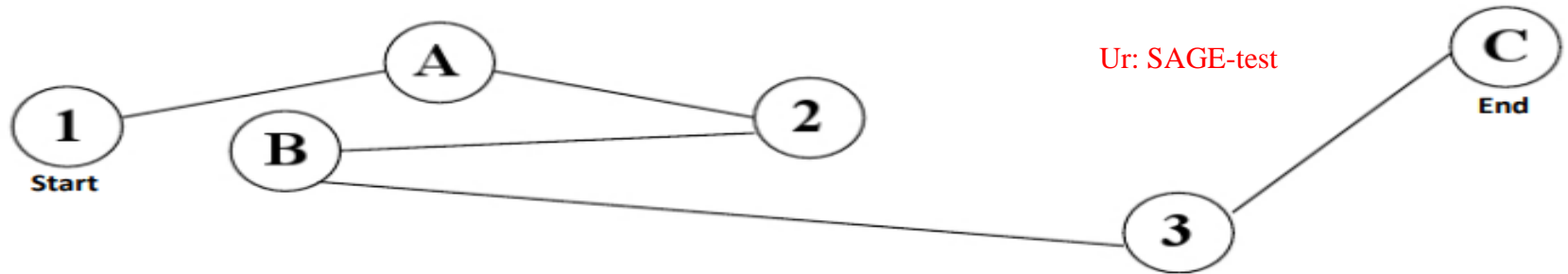


8. Drawing test

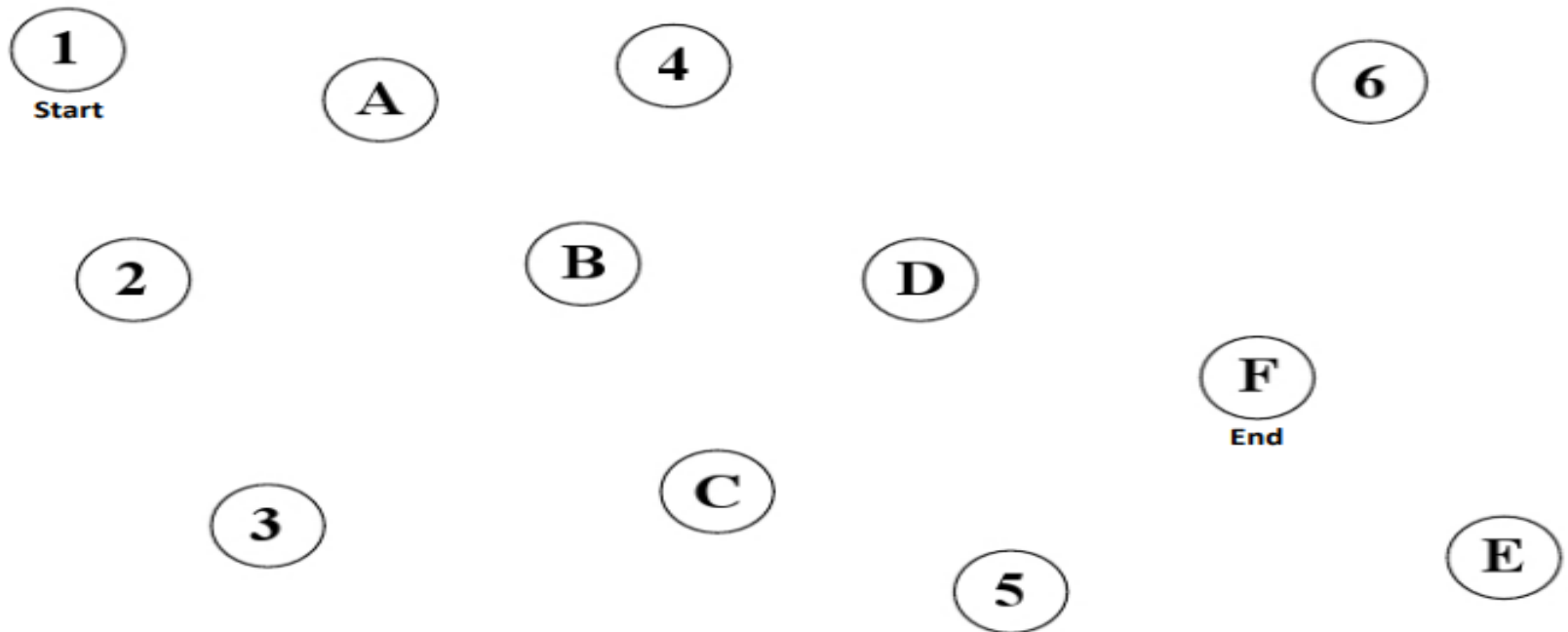
- Draw a large face of a clock and place in the numbers
- Position the hands for 5 minutes after 11 o'clock
- On your clock, label "L" for the long hand and "S" for the short hand



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

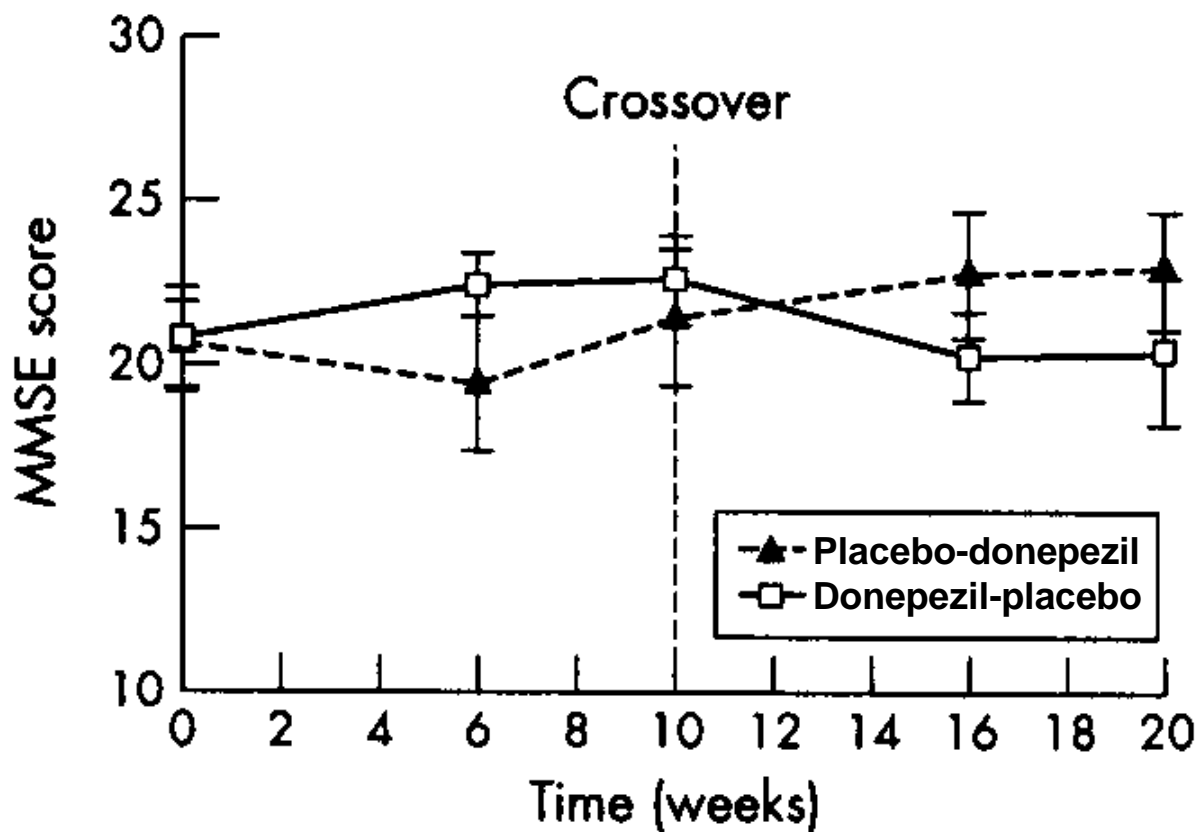


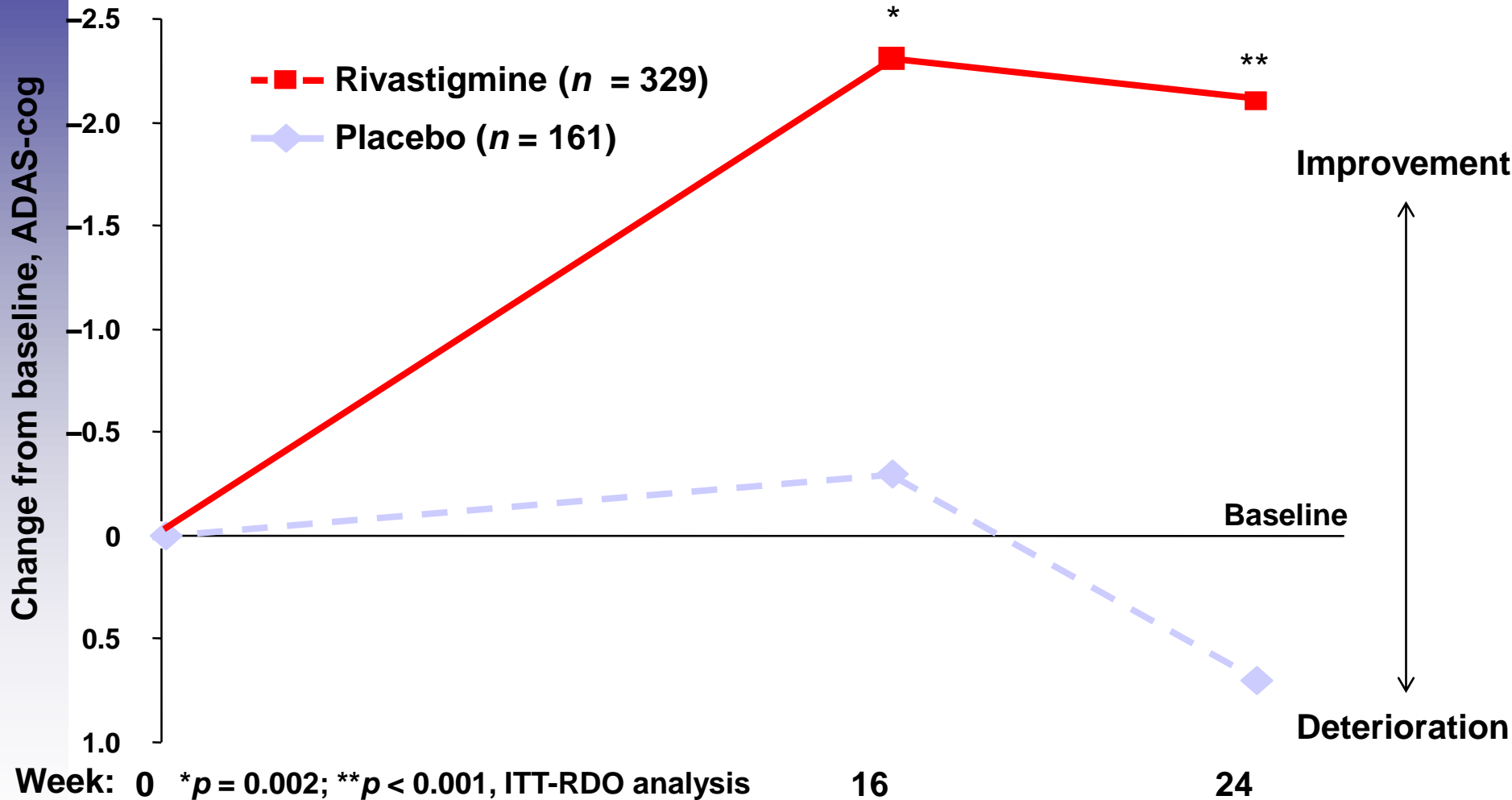
Figure 2 Change in mini mental state examination (MMSE) score from baseline over the two treatment sequences. Values are mean (SE).

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

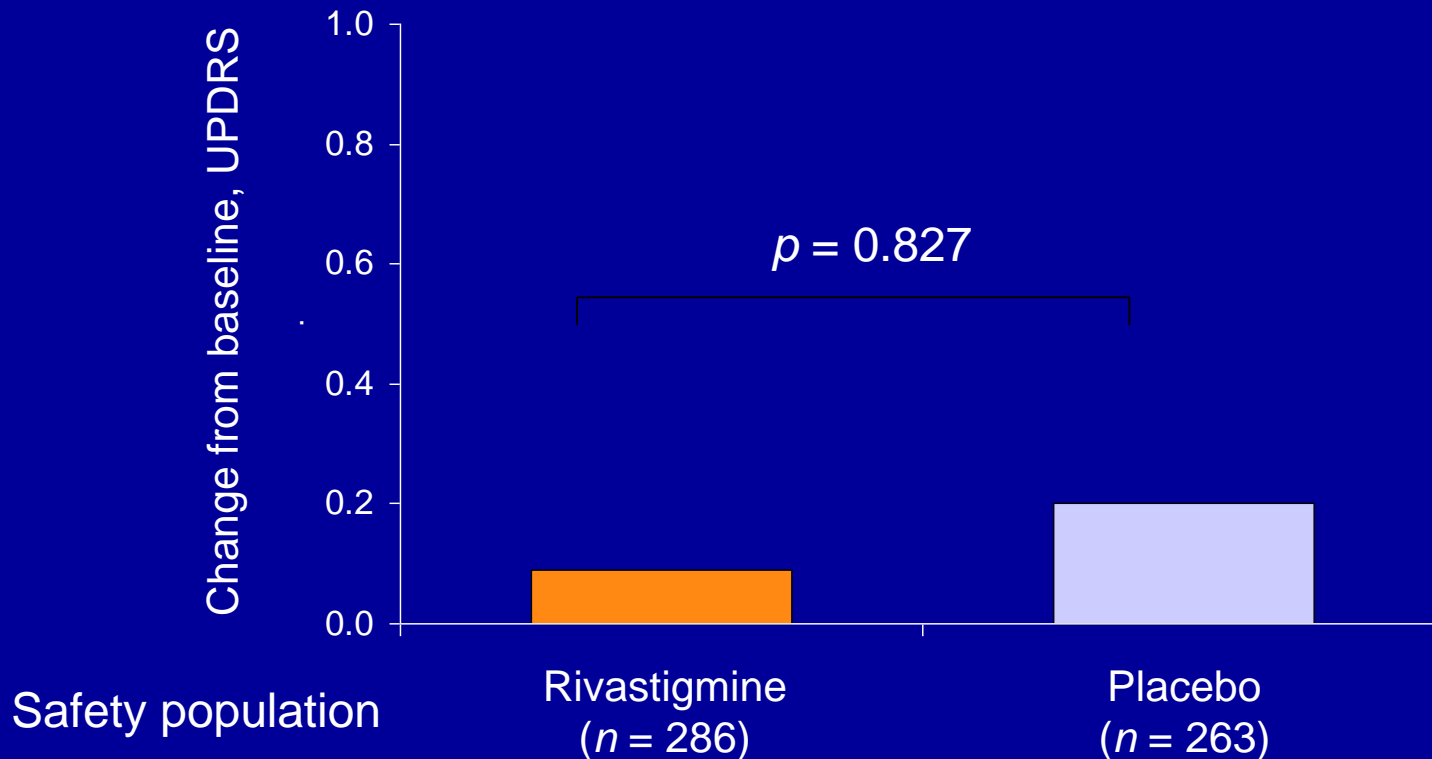
Rivastigmine *versus* Placebo

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

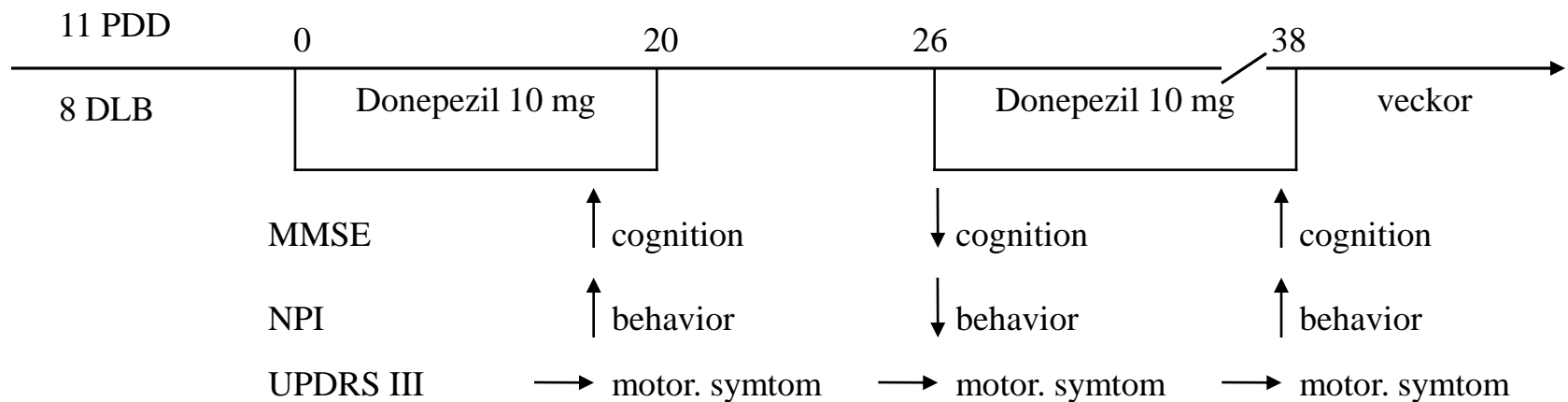
Mori et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies: A randomized, placebo-controlled trial

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