



# Demens med Lewy legeme

GER-IT 18.02.20  
SYLVIA BAASTAD,  
LIS BÆRUM SYKEHUS

# Kasuistikk 1

75 år gammel dame

- ▶ Henvist til hukommelsesklinikken grunnet søvngjengeri.
- ▶ Stillnoct i flere år grunnet søvnvansker
- ▶ Litt mer ustø enn tidl.
- ▶ Ingen bradykinesi, hallusinasjoner eller vrangforestillinger
- ▶ Ikke merket endring i hukommelsen
- ▶ Nedsatt luktesans i mange år før konsultasjonen

# Undersøkelse:

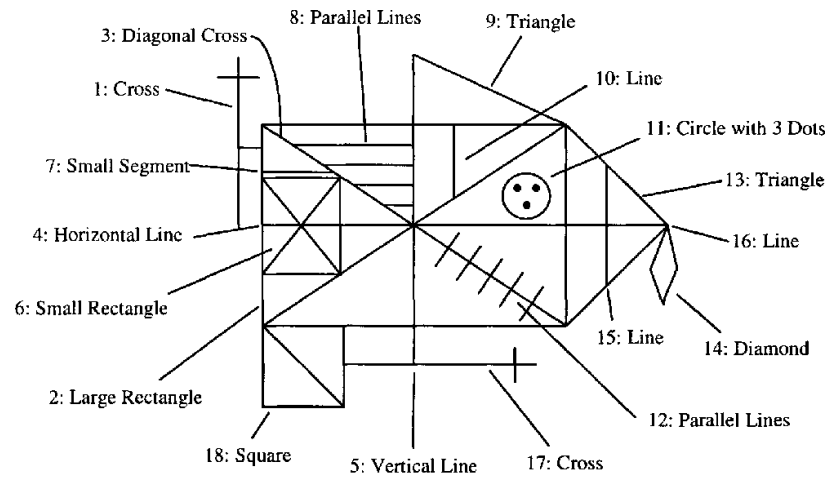
## ▶ Klinisk us:

- ▶ Ingen ortostatisme. Positiv Romberg, ellers normal klinisk undersøkelse.

## ▶ Kognitive tester:

- ▶ MMS 29/30 – Taper 1 poeng på 3-trinnstesten
- ▶ Klokketesten: 4/5. Bytter om viserene
- ▶ TMT-A/B: uten feil og bedre enn normalområdet.
- ▶ Rey figur: Vanskeligheter. Scorer -1.7SD på kopiering, og -2.2SD på gjenkalling.
- ▶ **Begynnende visuospatiell svikt og eksekutiv svikt.**

# Rey-Osterrich Complex figure



**Figure 2. The Osterrieth Scoring System**

Unit Correct	Placed Properly	2
	Placed Poorly	1
Unit Distorted, incomplete but recognisable	Placed Properly	1
	Placed Poorly	1/2
Absent or Unrecognisable		0

**Table 1. Osterrieth marking allocation**

# Nevroimaging

- ▶ MR caput:  
Lett grad av substanstap. Bevart medial temporal lapp.
- ▶ DAT scan:  
Redusert opptak i putamen bilateralt, mest redusert hø. Side. Funnt passer med Parkinson sykdom, men utelukker ikke Parkinsonistiske syndromer (som DLB).
- ▶ Er henvist til PET scan.

# Kasuistikk - 2

- ▶ 75 år gammel mann
- ▶ Henvist til hukommelsesklinikken med økende hukommelsessvikt og hallusinasjoner
- ▶ Går seg «vill» i eget hjem på vei til toalettet om natten.
- ▶ Diagnostisert med PD 1 år i forveien.
- ▶ Kognitive symptomer kom samtidig med motoriske symptomer, som aldri var spesielt plagsomme
- ▶ Trenger hjelp i det meste av ADL.
- ▶ Stor pårørende belastning.



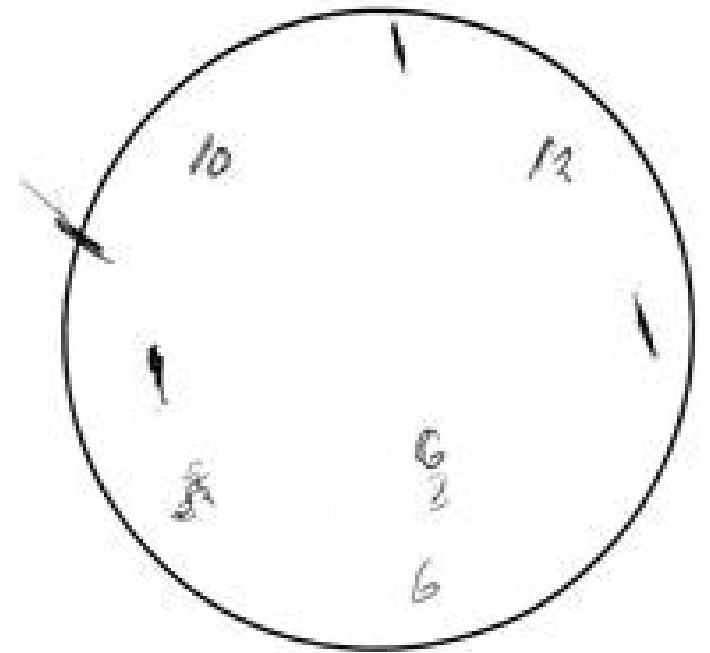
# Undersøkelse:

## ► Klinisk us:

- Parkinsonistisk gange. Økt tonus i ve. arm.. Betydelig ortostatisme. Romberg klart positiv. Ingen uttalt tremor

## ► Kognitive tester:

- MMS 21/30 – Taper 4 poeng på regning, 2 poeng på utsatt gjenkalling, 1 poeng på tre-trinnstest og 1 poeng på figurkopiering
- Klokketesten: 1/5.
- TMT-A: 2 minutter og 40 sekunder. TMT-B: klarer ikke
- **Eksekutiv funksjon og visuospatiell fungering.**



# Vanskelig diagnose

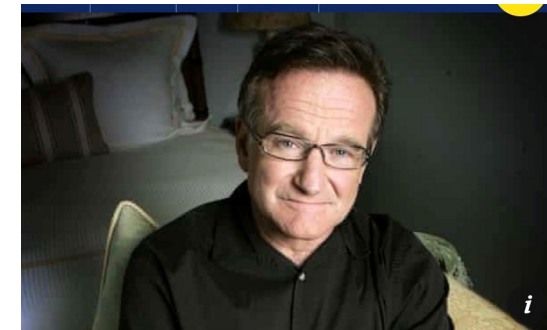
- ▶ Klinisk heterogenitet
- ▶ Underdiagnosert
- ▶ Betydelig morbiditet og mortalitet
- ▶ Betydelig pårørende belastning.



**Robin Williams**

## Robin Williams's widow reveals how dying actor fought 'chemical warfare in his brain'

Susan Schneider Williams has written about her husband's struggle with Lewy body disease, a form of dementia that created a 'terrorist' inside his head



**Robin Williams**

## Robin Williams' widow: 'It was not depression' that killed him

Susan Williams gives first interview since her husband's death last year and reveals the actor had a debilitating brain disease called Lewy body dementia

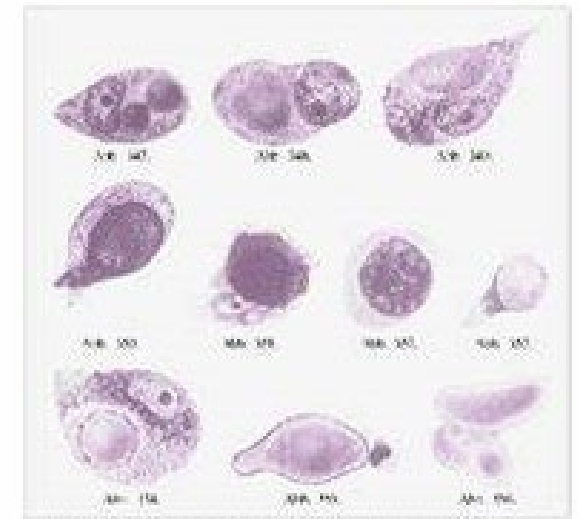


# Demens med Lewy legeme

- ▶ Lewy-legemer er intraneuronale sfæriske strukturer
- ▶ Det ble funnet av Dr Fredrich Lewy i 1912 hos Parkinson pasienter, og senere funnet i hjernebarken (cortex)
- ▶ Kjernekriterier/klinisk diagnose ble beskrevet først i 1996, revidert i 2005.



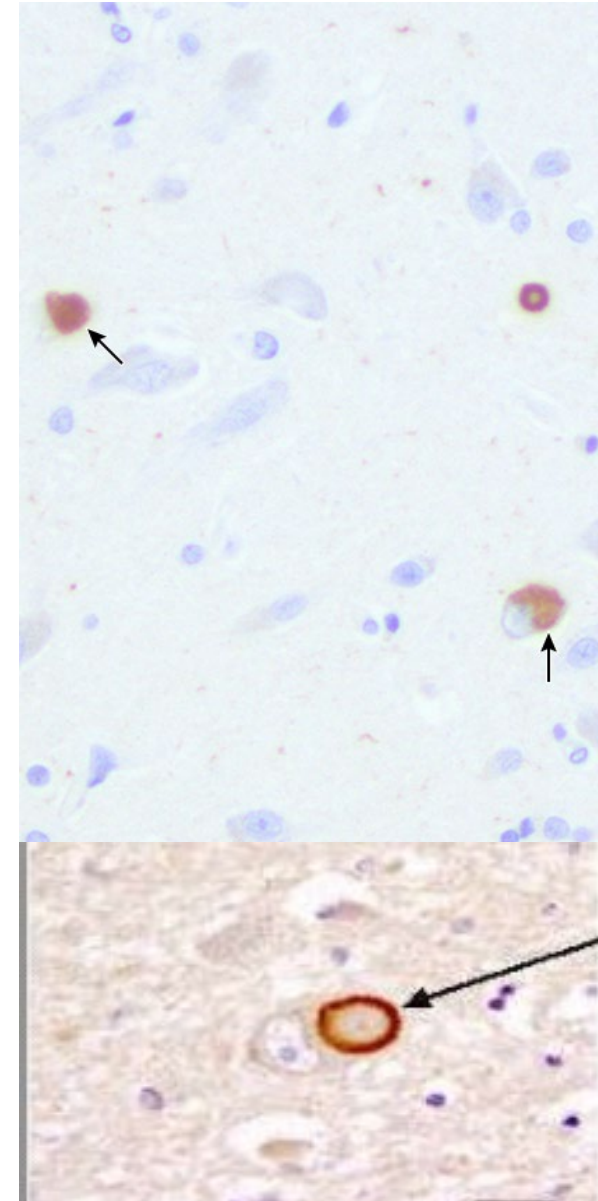
Friedrich Heinrich Lewy  
(1885 – 1950)



A figure from Lewy's *Tonus und Bewegung* (1923), showing images of Lewy bodies

# Patofysiologi:

- ▶ DLB er en tilstand som kjennetegnes av Lewy-legemer i hjernestammekjerner og hjernebark.
- ▶ Lewy-legemer er intraneuronale strukturer som er laget av et protein: alfa-synuclein som klumper seg sammen.
  - ▶ Neuronene arbeider mindre effektivt, og dør etterhvert.
- ▶ Det er uttalt reduksjon av acetylkolin i hjernebarken, og atrofi av de kolinerge kjerner i midthjernen.
- ▶ Reduksjon av dopamin i striatum på bakgrunn av nevrodegenerasjon i substantia nigra, men dette er mindre uttalt enn ved PD.



# Patofysiologi

Brainstem  
LB

Parkinson Sykdom

Cortical  
LB

PDD/DLB

Amyloid  
Plaques

Alzheimers sykdom

Neurofibrillary  
tangles

# Epidemiologi

- ▶ Nest vanligste type innen degenerative demenssykdommer
- ▶ Overlapp mellom AD og PDD, men har spesifikke kjennetegn
- ▶ Ca. 10-15% av demenstilfeller (varierende mellom studier)
- ▶ Overvekt av menn (4:1)
- ▶ >60 år
- ▶ Prevalens: 0-5% i normal befolkning, 0-30% av pas. med demens
- ▶ Insidens: 0.1% per år i normalbefolkning, 3.2% hos nye tilfeller av demens.
- ▶ Genetisk komponent, men dette er fremdeles lite kjent. Sjeldne mutasjoner påvist i gen som koder for  $\alpha$ - og  $\beta$ -synuclein og andre f.eks GBA1





# Differensial diagnoser

- ▶ Parkinson sykdom med demens:
  - ▶ Etablert PD før kognitive symptomer.
  - ▶ Ofte mer motoriske symptomer enn pasienter med DLB
- ▶ Alzheimer sykdom
  - ▶ Minne er mest påvirket v/AD, dette er ofte et senere tegn v/ DLB. DLB har ofte vanskeligheter med eksekutiv funksjon, oppmerksomhet og visuospatielle oppgaver.
- ▶ Delirium:
  - ▶ Fluktuerende kognisjon og hallusinasjoner
- ▶ Sekundær parkinsonisme
- ▶ Vaskulær demens
- ▶ NPH



**Demenskriterier er essensielt for diagnosen.  
Hukommelsessvikt trenger ikke komme tidl. i forløpet**

### **Kjernekriterier**

- Fluktuerende kognisjon
- Gjentatte typsike synshallusinasjoner
- REM søvn adferdsforstyrrelse (RBD)
- Parkinsonisme

### **Biomarkører:**

- Redusert dopamin transporter opptak i basale ganglier påvist ved DaTSCAN eller PET.
- Lavt opptak av <sup>123</sup>I- MIBG ved hjertescintigrafi
- REM-søvn uten atoni påvist ved polysomnograf

Sannsynlig DLB: 2 eller flere kjernekriterier, eller 1 kjernekriterie + minst 1 biomarkør  
Mulig DLB: 1 kjernekriterium + kun 1 positiv biomarkør

# Støttende klinikk

## Støttende biomarkører:

- Bevart mediale temporallapp på MRI eller CT
- Generalisert redusert opptak på SPECT/PET, redusert oksipital aktivitet, og bakre singulum øy-tegn på FDG-PET.
- Langsom aktivitet baktil på EEG med periodiske fluktuasjoner i pre- alfa/theta bølger.

## Støttende symptomer:

- Overfølsomhet for nevroleptika
- Autonom instabilitet: ortostatisme, fall, syncope, urininkontinens.
- Hypersomni
- Vrangforestillinger
- Andre hallusinasjoner
- Angst, apati og depresjon
- Hyposmi

# Fluktuerende kognisjon

- ▶ Svingninger i kognisjon og nivå av årvåkenhet
- ▶ Kan ha tilnærmet normal funksjon i mellom episodene
- ▶ Tidlig symptom hos 60-80%
- ▶ Episoder med døsighet på dagen, lenger episode med stirrende blikk eller episoder med taleforstyrrelser
- ▶ Kan være vanskelig å påvise klinisk; Mayo fluktasjonskjema.

## Mayo fluktasjonsskala (Ferman et al., 2004)

1. Hender det at pasientens tankeflyt virker desorganisert, uklar eller ulogisk?  Ja  Nei
2. Hvor ofte er pasienten døsig eller søvning i løpet av dagen, selv om han/hun fikk tilstrekkelig med søvn natten før? .....  Hele tiden eller flere ganger om dagen  
 En gang daglig eller sjeldnere
3. Hvor mye tid sover pasienten i løpet av dagen (før kl. 19)? .....  To timer eller mer  
 Mindre enn to timer
4. Stirrer pasienten ut i luften i lange perioder?.....  Ja  Nei

# Kognitiv svikt/kognitive tester

- ▶ Ingen spesifikk nevropsykologisk test kan skille mellom AD og DLB
  - ▶ DLB assosiert med større visuospatiale -, oppmerksomhets- og eksekutive vansker.
  - ▶ AD har ofte hukommelsesvansker og benevningsvansker enn ved DLB.
- ▶ Ikke påvist sikker forskjellig nevropsyk. testprofil mellom DLB og PDD.
- ▶ MOCA har flere tester på eksekutiv kogn. funksjon og delt oppmerksomhet enn MMSE og kan være nyttig i utredningen
- ▶ Klokketest og TMT-A/B tester eksekutiv og visuospatiell funksjon
- ▶ Mer kompliserte visuospatielle tester evt. nevropsyk. utredning v/diagnostisk tvil eller ung alder.
- ▶ Obs. kognitiv funksjon kan være varierende fra konsultasjon til konsultasjon –fluktuasjon!



# Hallusinasjoner

- ▶ Hos opptil 80% av pasientene
- ▶ Best egnet symptom klinisk til å skille DLB og AD initialt (pos. pred. verdi 83%)
- ▶ Ofte kortvarige synshallusinasjoner
- ▶ Beskriver dyr, menneske, former, farger, eller kun noe helt ut i synsvinkel
- ▶ Visuelle misoppfatninger- objekter beveger seg mot eller bort fra pasienten, endrer form.
- ▶ Ofte underrapportert → viktig å spørre om!
- ▶ Varierende om pas. er klar over sine hallusinasjoner



# REM-søvn forstyrrelse

- ▶ Hos ca. 85% av pasientene
- ▶ Ofte tidl. i forløpet, gjerne flere år før kogn. svikt oppstår.
- ▶ Parasomni med livlige drømmer, mens kroppen ikke slapper av
- ▶ Tap av atoni - «Lever ut» drømmene
- ▶ Kan skade seg selv eller partneren i søvn
- ▶ Verktøy til vurdering av søvnforstyrrelser: Mayo søvnskjema

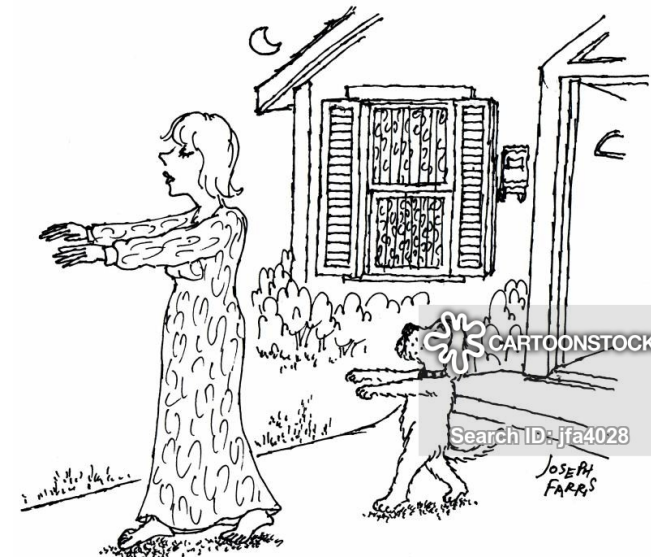
## Mayo Søvnskjema - informant\*

Kryss av "ja" dersom den beskrevne hendelsen har inntruffet minst 3 ganger

1. Har du noen gang opplevd at pas har prøvd å "agere" ut drømmer i søvne?  
(slått/fektet i luften med armene, ropt eller skreket?)  Ja  Nei

### Dersom ja

- a) Hvor lenge har dette foregått?   År   Mnd.
- b) Har pas noen gang blitt skadet pga denne oppførselen?  Ja  Nei
- c) Har en sengepartner blitt skadet pga oppførselen?  Ja  Nei  Har ingen sengepartner
- d) Har pas fortalt om drømmer hvor pas ble jaget/angrepet som involverte forsvar av seg selv?  Ja  Nei  Har aldri fortalt deg om drømmer
- e) Dersom pas våknet og fortalte om en drøm, stemte detaljene i drømmen med bevegelsene pas gjorde i søvne?  Ja  Nei  Har aldri fortalt deg om drømmer



# Parkinsonisme/Motoriske symptomer

- ▶ Parkinsonisme hos 3/4.
- ▶ Alle typer symptomer som sees ved Parkinsons sykdom kan forekomme.
  - ▶ Bradykinesi/akinesia
  - ▶ Økt rigiditet i ekstremitetene
  - ▶ Aksial funksjonspåvirkning, kroppsholdning
  - ▶ Gangvansker
- ▶ Symptomene er mer symmetriske og mildere enn ved Parkinson Sykdom
- ▶ Tremor er vanligvis mindre uttalt enn ved Parkinson sykdom

# Hvordan diagnostisere DLB klinisk

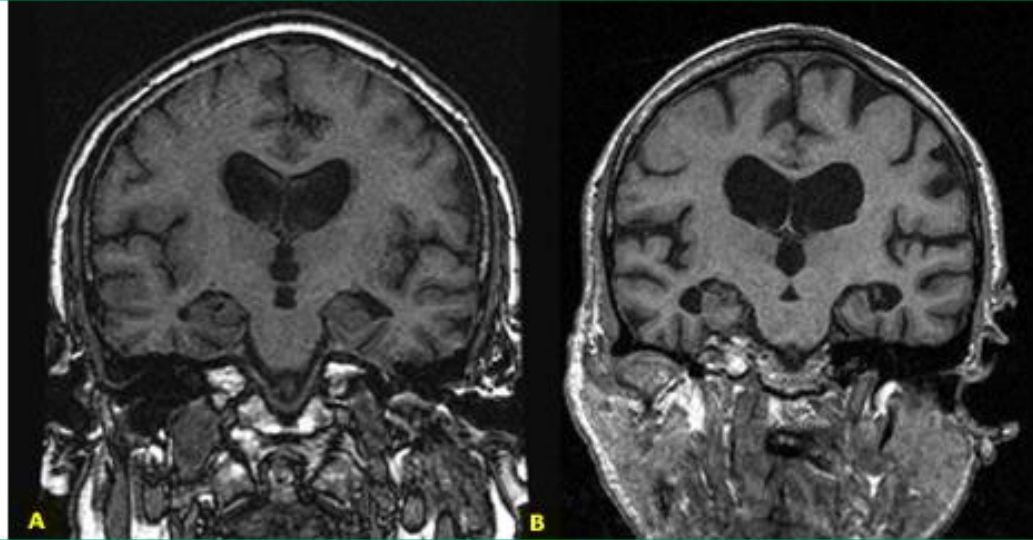
- ▶ Bruke diagnostiske kriterier aktivt!
- ▶ Sykehistorien!!
- ▶ Standardiserte tester for kognisjon: MMSE (evt. MOCA), klokketest, TMT-A/B.
- ▶ Fluktuerende kognition: Mayo scale
- ▶ Synshallusinasjoner/APSD: Nevropsykiatrisk intervjuguide (NPI-Q)
- ▶ Parkinsonism: Modified UPDRS
- ▶ RBD: Mayo sleep scale

# Supplerende/støttende undersøkelser:

- ▶ MR
- ▶ DaTscan
- ▶ PET/amyloid PET
- ▶ Myocard scintigrafi
- ▶ Demensmarkører
- ▶ EEG



## MRI appearance of dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer disease



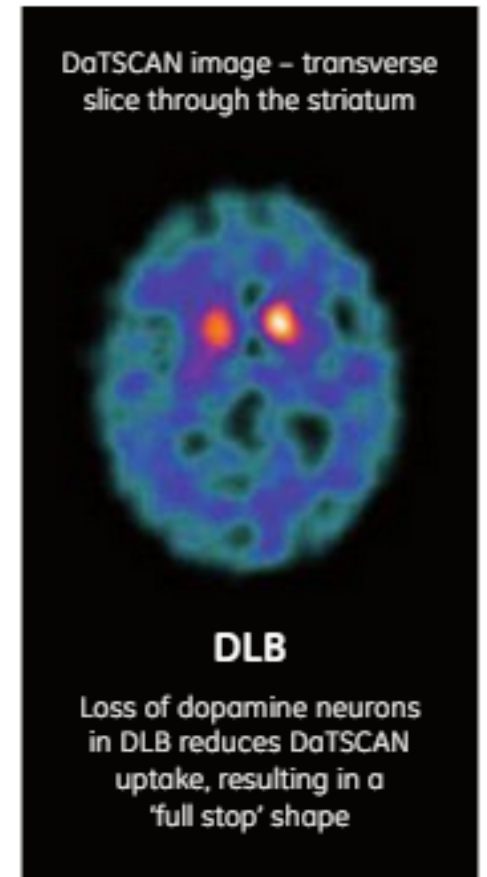
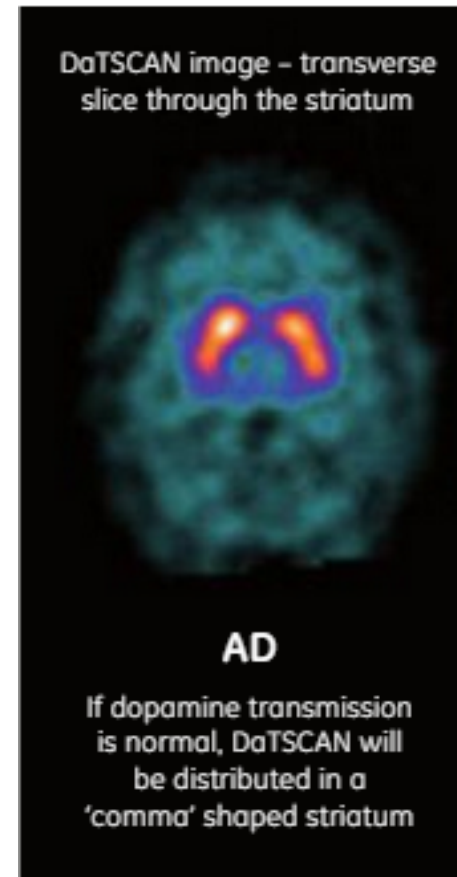
Thin section coronal T1 weighted images from a 61-year-old male with pathologically proven Dementia with Lewy bodies (A) and a 69-year-old male with Alzheimer disease (B). There is relative preservation of the medial temporal lobes and hippocampal structures in the DLB patient as compared with the AD patient.

# MR caput

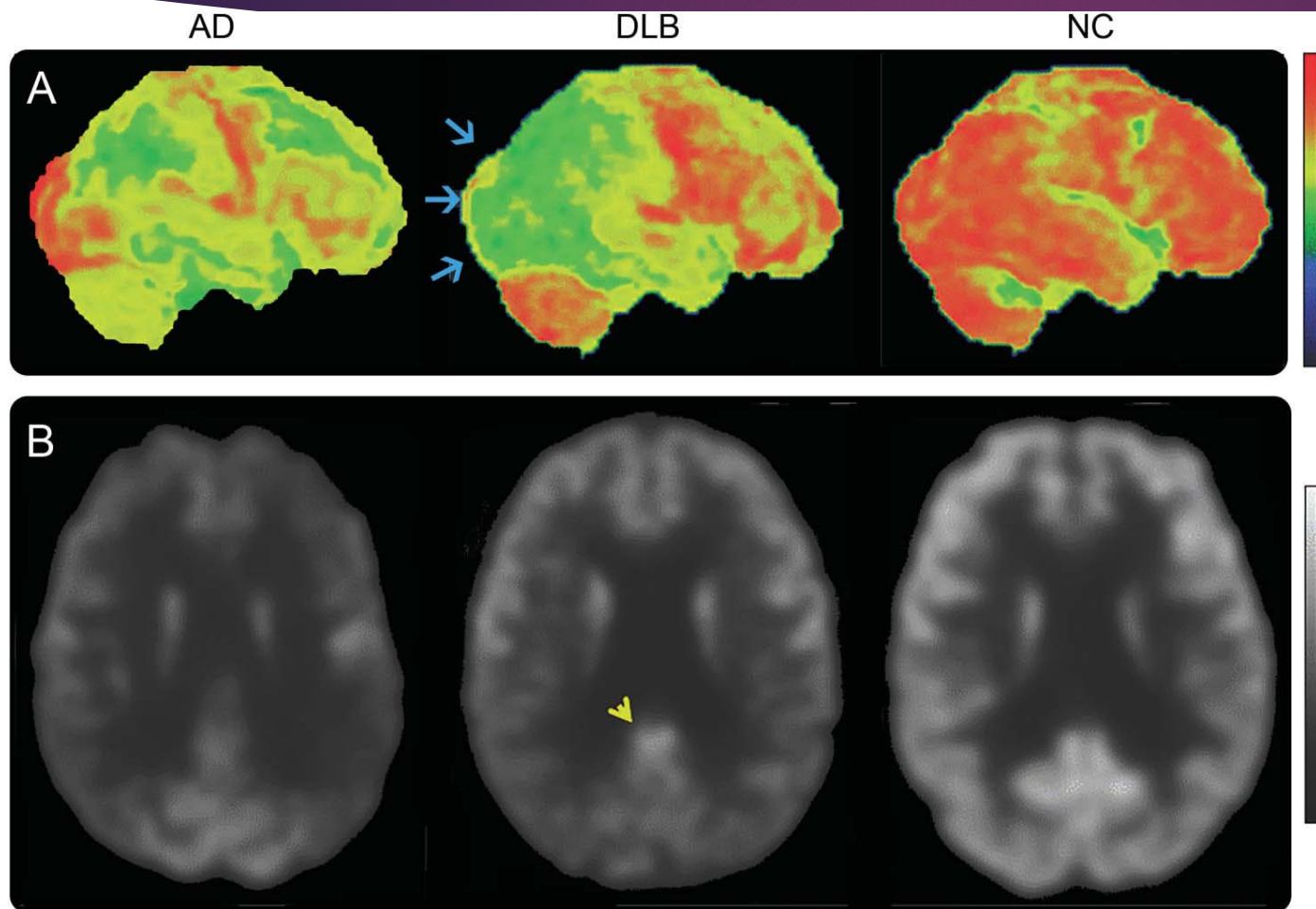


# DAT-scan

- ▶ Skiller DLB fra AD med sensitivitet 80%, spesifisitet 92% og positiv prediktiv verdi 90%.
- ▶ Man ser redusert opptak i putamen/nucleus caudatus
- ▶ Skiller dårlig mellom PD og DLB.

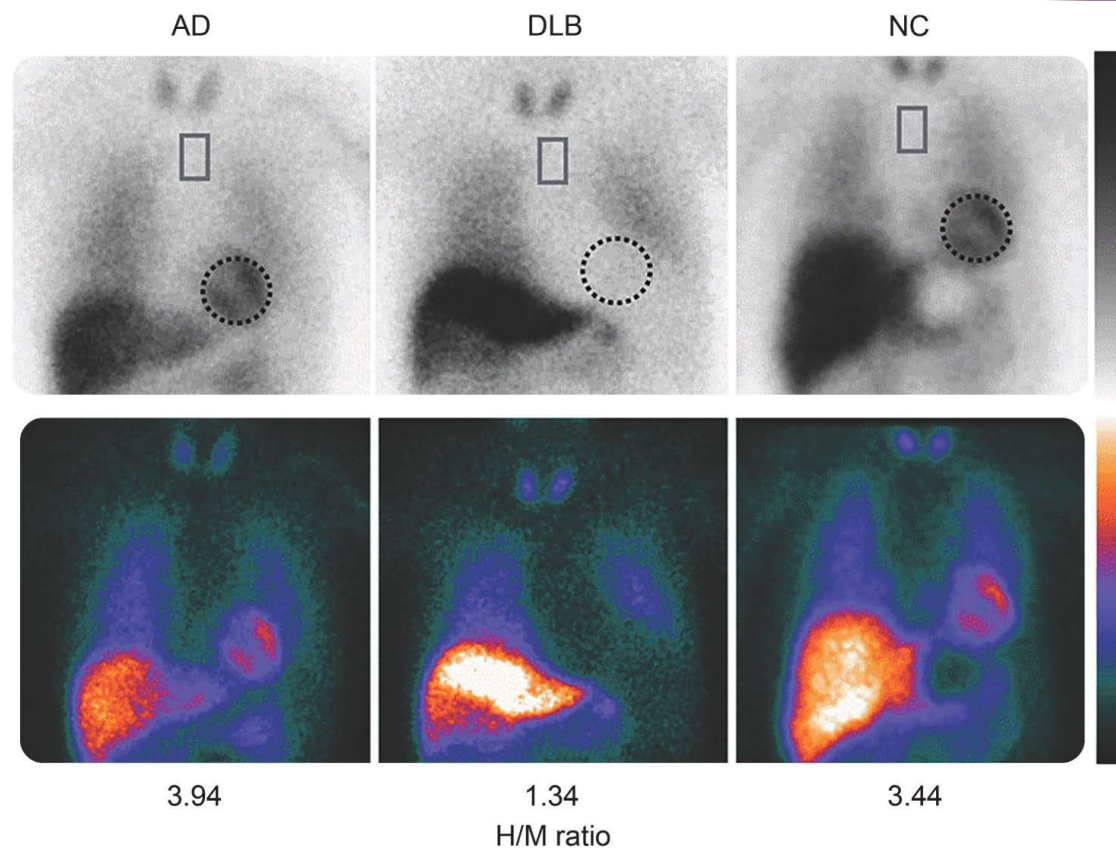


# PET-scan



- ▶ Metabolisme i occipitallappen er redusert (blå piler) i DLB – redusert opptak
- ▶ Hypometabolisme i AD mest i temporal, parietal og frontallappene.
- ▶ «Cingulate øy tegn» i bilde B (gul pil) – relativt bespart metabolisme i posterior og mid cingulate cortex området.
- ▶ Beta-amyloid PET vil være positiv i >50% av DLB pas – mindre egnet til å skille DLB og AD

# Myocardscintigrafi



- ▶ Lav opptak av  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine (MIBG) pga. redusert postganglionic sympatisk cardiacinverasjon i LBD.
- ▶ Obs. må ta høyde for komorbiditet



# Demensmarkører

	Total-Tau	P-Tau	Amyloid
Alzheimer	↑ - ↑↑	0- ↑↑	↓ - ↓↓
Normal aldring	0	0	0
Parkinson sykdom	0	0	0
Lewy body demens	0-↑	0	↓ (ofte normalt initialt)
Frontotemporal demens	0-↑	0	0-↓
Alkohol demens	0	0	0
Vaskulær demens	0-↑	0	0-↓
Creutzfeldt-Jacobs sykdom	↑↑↑	0-↑	0-↓
Akutt apopleksi	0-↑↑	0	0



# Behandling

- ▶ Ekskludere andre sykdommer/årsaker
- ▶ Generell støttende behandling
  - ▶ Informasjon
  - ▶ Optimalisere miljø og individuelt tilpasset tilnærming.
  - ▶ Pårørende støtte
- ▶ Medikament gjennomgang:
  - ▶ Dopaminerge og anticholinerge medikamenter kan ha negative effekter på kognisjon og adferd og føre til konfusjon og psykose
- ▶ Medikamentell behandling
  - ▶ Foreløpig ingen sykdomsmodifiserende behandling



# Medikamentell behandling

- ▶ Kolinesterasehemmer
  - ▶ Effekt på psykotiske symptomer, fluktuasjon, parkinsonisme, ADL-funksjon og kognisjon
  - ▶ Respons ofte kortvarig
- ▶ Memantin
  - ▶ Mindre overbevisende effekt v/studier
  - ▶ Generelt sett godt tolerert

# Medikamentell behandling

- ▶ Hallusinasjoner
  - ▶ Medikamentsensitivitet? Man bør vurdere å seponere/reducere antikolinergika og dopaminerge medikamenter.
  - ▶ Kolinesterasehemmer er første valg
  - ▶ Atypiske nevroleptika (f.eks quetiapine) i lavdose
  - ▶ Bruk av andre og særlig konvensjonelle nevroleptika innebærer høy risiko for malignt nevroleptika syndrom eller akinesisk krise
- ▶ Depressjon: SSRI, evt. SNRI el. remeron
- ▶ REM-søvn forstyrrelse: Melatonin, kolinesterase hemmer, clozapam

Svært begrenset bruk av medikamenter pga dårlig toleranse – bør advares om dette før oppstart.

# Medikamentell behandling

- ▶ Motoriske symptomer: Levodopa (sinemet el madopar)
  - ▶ Dersom sign. funksjonssvekkelse
  - ▶ Start med lav dose pga. økt risiko for konfusjon
  - ▶ Ofte mindre effekt på symptomer enn ved PD.
  - ▶ Kan forverre kognitive symptomer.





# Prognose

- ▶ Dårlig prognose
- ▶ Ingen godkjent behandling, bare symptomatisk
- ▶ Progressiv tilstand; med gradvis forverring
- ▶ Hallusinasjoner vedvarer over tid.
- ▶ Raskere progressjon sammenlignet med Alzheimer sykdom
  - ▶ Tidl. innleggelse på sykehjem (25% etter 1 år)
  - ▶ Kortere overlevelse

# Fremtidig behandling?

## ▶ Ambroxol

- ▶ Potensiell sykdomsmodifiserende behandling.
- ▶ DLB og PDD er tenkt å være et resultat av aggregasjon av  $\alpha$ -synuclein.
- ▶ Behandling med ambroxol retter seg mot enzym GCase (gen GBA1 som er genetisk risikofaktor for PDD og LBD)
- ▶ I laboratorie og dyrestudier har man vist en direkte link mellom Gcase aktivitet og akkumulasjon av  $\alpha$ -synuclein.
- ▶ Ambroxol stabiliserer og øker nivåer av GCase, og reduserer nivået av  $\alpha$ -synuclein I dyre og laboratorie studier.
- ▶ Planlagt oppstart med studie ilt høsten 2020.

# Pårørende belastning

- ▶ Pårørende til personer med DLB står overfor unike utfordringer sammenlignet med andre demensformer, som utgjøres av bl.a. motorisk svikt inkludert økt fallfare, ADL-svikt, APSD tidligere i forløpet og diagnostiske vansker.
- ▶ Pårørende til personer med DLB har bla:
  - ▶ Høyere forekomst av depresjon/psykiske vanskeligheter hos pårørende
  - ▶ Høyere pårørende stress belastning
- ▶ Det er viktig at omsorgsgiver får adekvat hjelp og nødvendige tjenester.



# Konklusjon/oppsummering:

- ▶ DLB er en vanlig tilstand.
- ▶ Varierende klinikk og diagnose kan være vanskelig – fortsatt underdiagnostisert
- ▶ Høy forekomst av psykiatriske symptomer
- ▶ Alvorlig og progredierende forløp med høy morbiditet og mortalitet
- ▶ Obs. medikament sensitivitet (unngå antipsykotika)
- ▶ Behandling med kolinesterasehemmer anbefalt
- ▶ Viktig med miljøtiltak og støtte til pasient/pårørende



## Kilder:

- ▶ Helsebibliotekets fagprosedyre for Demens med Lewylegemer
- ▶ Uptodate.com
- ▶ McKeith, Boeve, Dickson, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology 2017
- ▶ Aldring og helse.
- ▶ Demens med Lewylegeme og Parkinson demens presentasjon av Dag Årslund.
- ▶ Tidsskrift for Norske Legeforening.