



LUNDS
UNIVERSITET

Alzheimer och Lewy body sjukdom

Elisabet Londos
Överläkare, professor

Minnesmottagningen
Minneskliniken, Malmö
Skånes universitetssjukhus

Alzheimer och Lewy body sjukdom
tillhör sk "demenssjukdomar"

Ny terminologi: Dementia/Demens ersätts

- på engelska med "neurocognitive disorder"
- på svenska med "kognitiv sjukdom"

Begreppet MCI=mild kognitiv svikt byts på motsvarande sätt till "lindrig kognitiv funktionsnedsättning"

DSM 5

Vad betyder kognitiv/kognition?

Kognition

”Tankefunktioner med vilkas hjälp information och kunskap hanteras”

Nationalencyklopedin

Kognitiva sjukdomar..

..är hjärnsjukdomar som förklarar varför den drabbade inte klarar sin vardag p.g.a problem med tankefunktionerna (kognitionen)

Kognitiva sjukdomar..

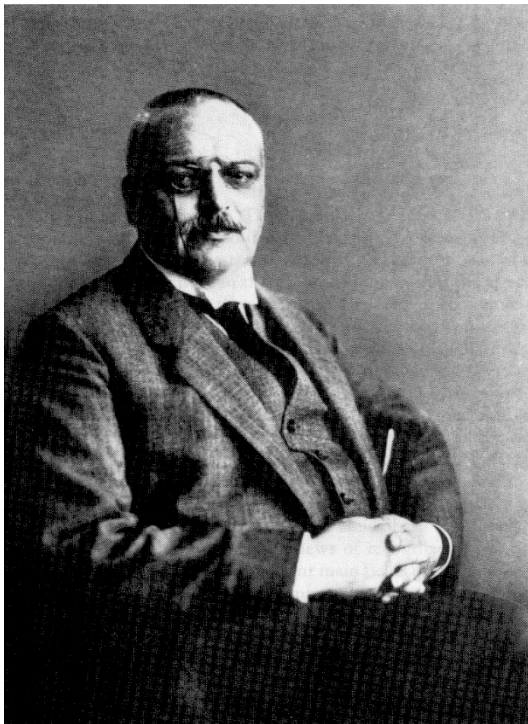
Alzheimers sjukdom	60-70%
Vaskulär demens	10-15%
Blandformer	särskilt hos 85+
Parkinsondemens	2-3%
Lewybody demens	10-15%
Frontallobsdemens	1%
mfl	

Alzheimers sjukdom

Vanligaste kognitiva sjukdomen
60-70%

Alzheimers sjukdom

51 årig kvinna Auguste D



Alois Alzheimer 1907



Minnessvikt
Språksvårigheter
Praktiska svårigheter
Svårt med igenkänning
Svårt orientera sig
Psykiatriska symptom
Dog efter 4,5 år
Obduktion gjordes

Vad såg Alzheimer?

Plack (betaamyloid) och fibrillnystan/tangles (tau)

Fortfarande det vi kallar Alzheimerförändringar



Botande behandling vid Alzheimers sjukdom

vore att se till att plack och fibrillnystan inte bildades



Det kan vi inte ännu...

men

- vi kan avbilda tau och amyloid hos levande
- vi kan med antikroppsbehandling reducera placken (dock utan säker effekt på minnet...)

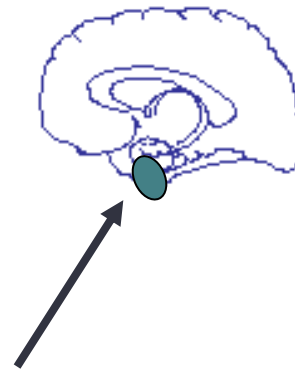
Vad är det vi kan behandla vid Alzheimers sjukdom?

Vi vet att neuropatologin skadar celler som producerar signalämnen....

...vilket medför vid Alzheimers sjukdom att man får brist på ffa ämnet **acetylkolin**

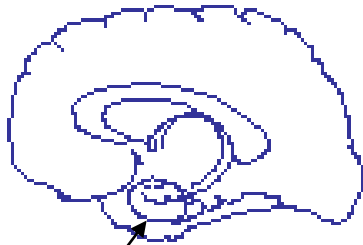
Signalämnen

Acetylkolin
Noradrenalin
Dopamin
Serotonin



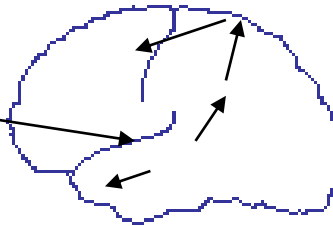
Området där
Alzheimers sjukdom startar

Alzheimers sjukdom



Fortsatt utbredning

Startar här



Utvecklingen kan ta 20 år innan de första symptomen märks!

Symtomen vid Alzheimers sjukdom

kommer gradvis
smygande
över flera år

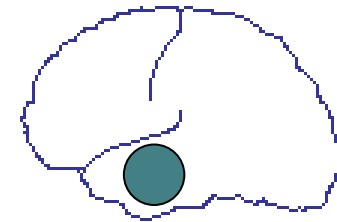
Alzheimers sjukdom

Minnesstörning

Bristande koncentration

Svårigheter att hitta ord, uttrycka sig
och förstå

Svårt med tidsuppfattning



Alzheimers sjukdom

Svårt att hitta i omgivningen

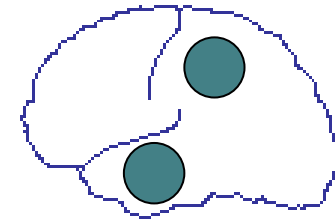
Läsa, skriva, räkna

Klara praktiska saker

Svårt med varseblivningen

Svårt känna igen

Svårt resonera, planera



Andra symtom vid Alzheimers sjukdom

misstänksamhet

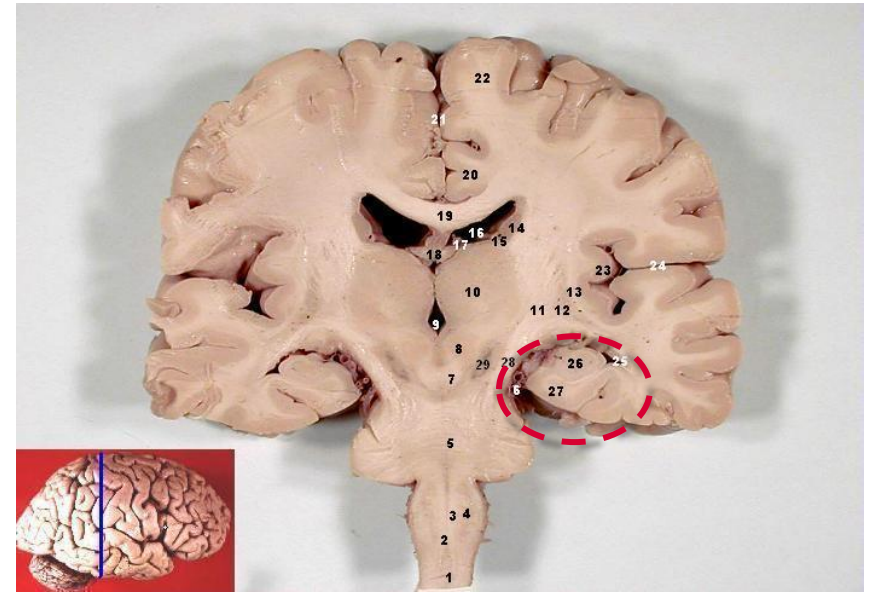
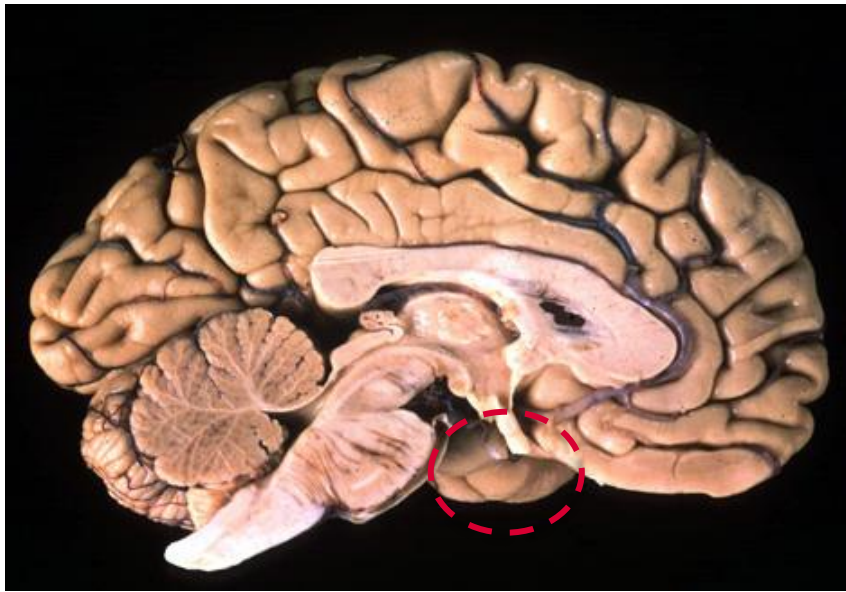
depression

hallucinationer

oro/ängslan

har oftast samband med Alzheimersjukdomen

Alzheimertyp



Klinik: Minne – språk – rumsorientering – praktisk förmåga

Tinning och hjässlober – degenerativt – amyloid/tau

Behandling Alzheimers sjukdom idag..

..syftar till att hushålla med signalämnen som hjärnan själv producerar samt minska skadeverkan av giftiga ämnen som läcker ut från skadade celler

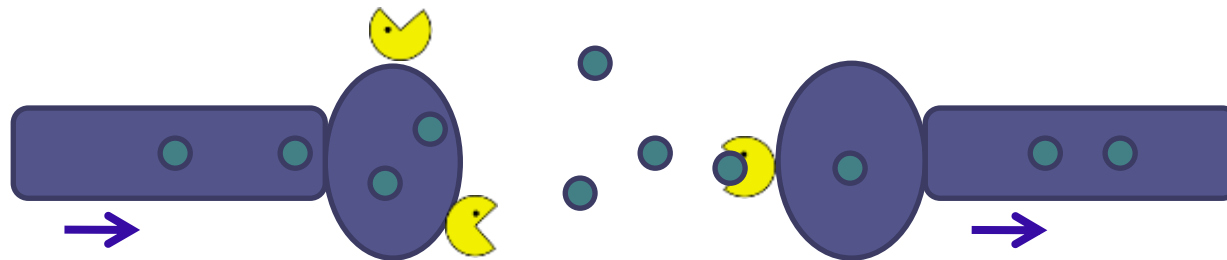
Kolinesterashämmare (Donepezil, Rivastigmine, Galantamin)

Memantin (Ebixa)

Behandling Alzheimers sjukdom

Acetylkolinesterashämmare

Indikation: mild – måttlig sjukdom



Effekter: globala och kognitiva funktioner (evidens II)

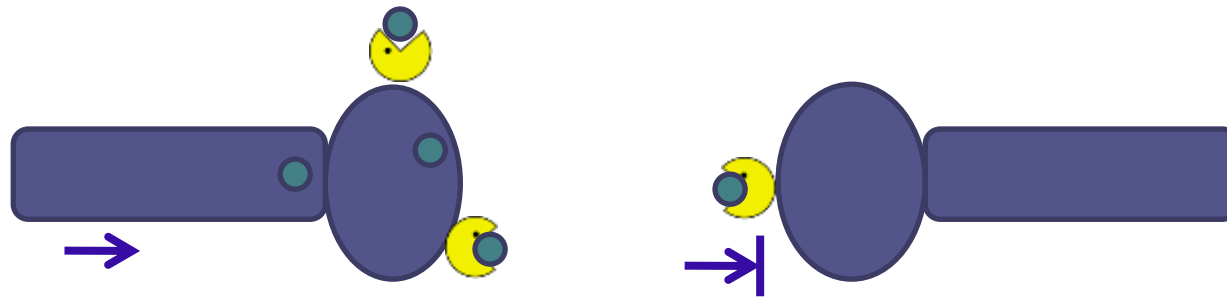
Biverkningar: yrsel, illamående (evidens II)



Behandling Alzheimers sjukdom

Acetylkolinesterashämmare

Indikation: mild – måttlig sjukdom



Effekter: globala och kognitiva funktioner (evidens II)

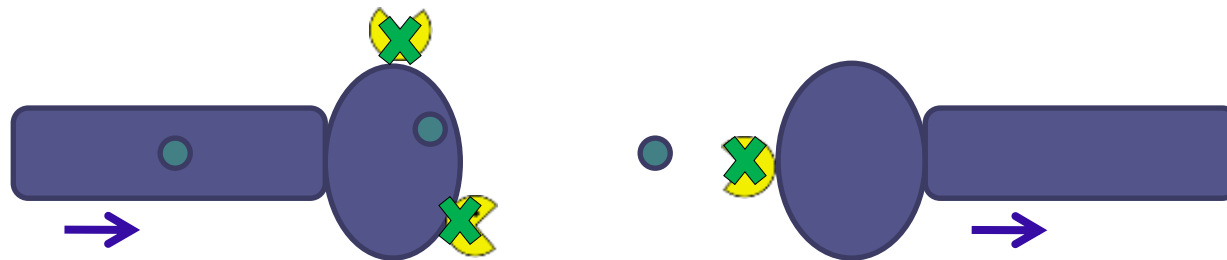
Biverkningar: yrsel, illamående (evidens II)



Behandling Alzheimers sjukdom

Acetylkolinesterashämmare

Indikation: mild – måttlig sjukdom



Effekter: globala och kognitiva funktioner (evidens II)

Biverkningar: yrsel, illamående (evidens II)



Ytterligare behandling Alzheimers sjukdom

Memantin

Minskar cellernas läckage av glutamat

Glutamat är bra inne i cellen men giftigt utanför

Blandformer

Vanligast:

Alzheimer + Kärlekskada

Sk hos äldre >85

Behandlas som Alzheimer + optimering av hjärta/kärl

Andra blandformer: Lewy body sjukdom (Parkinson + Alzheimer)

Utredning

1. Uteslut behandlingsbara tillstånd: Som hypotyreoos, hyperparatyroidism, hydrocefalus, alkoholöverkonsumtion, cv skador, bristtillstånd, infektioner mm. **Via blodprover, CT**
2. Uppfylls kriteriet för kognitiv sjukdom (demens)? **Via anamnes med patient o närstående, ADL bedömning, enkla kognitiva test för att belägga anamnestisk svikt.**
3. Typ av kognitiv sjukdom? **Via tilläggsundersökningar: MR, Dopa PET, LP, NPU, AT bedömning, FDG- PET mm**

Patienter med Lewy body sjukdom...

...har synhallucinationer men tål inte neuroleptika

...har parkinsonism men tål ofta inte tilläggsbehandling

Patienter med Lewy body sjukdom...

...har dålig blodtrycksreglering som försämras av mediciner mot samtliga huvudsymtom

Patienter med Lewy body sjukdom...

...upplever dålig livskvalitet

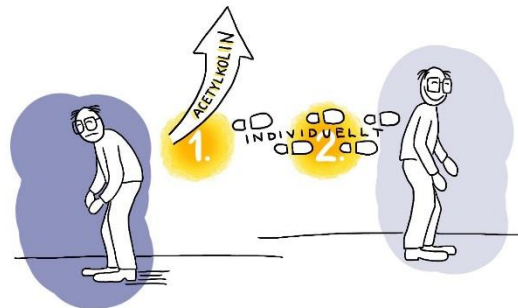
...kostar samhället mer (per patient) än patienter med Alzheimers sjukdom



Boström, Londos 2007

Patienter med Lewy body sjukdom...

...tycks kunna svara bra på antidemensläkemedel



Hur känner man igen
Lewy body sjukdom kliniskt?



Kriterier för Lewy body demens 2017

Demensbild

4 Kliniska kärntecken

Stödjande kliniska tecken

Indikerande biomarkörer

Stödjande biomarkörer

Uteslutningskriterier

Kriterier för Lewy body demens 2017

Demensbild

4 Kliniska kärntecken

Stödjande kliniska tecken

Indikerande biomarkörer

Stödjande biomarkörer

Uteslutningskriterier

Lewy body demens – demensbilden beskriven i kriterierna

Progredierande kognitiv nedsättning av tillräcklig omfattning för att påverka normala sociala och arbetsmässiga funktioner eller vardags ADL.

Uttalad eller bestående minnesstörning kanske inte finns i tidiga stadier men kommer ofta med sjukdomsprogress.

Bristande funktion i tester av uppmärksamhet, exekution och visuoperceptuell förmåga kan vara särskilt uttalad och uppträda tidigt.

Minnet ganska gott!

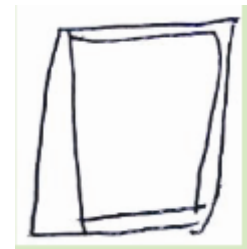
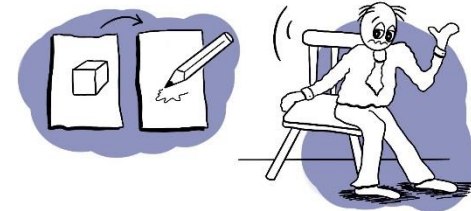
Lewy body demens – demensbilden i praktiken

- Bra orienterad
- Intellektuellt välbevarad
- Långsam i tankeförmågan
- Obekvämt med siffror

Minnet ganska gott!

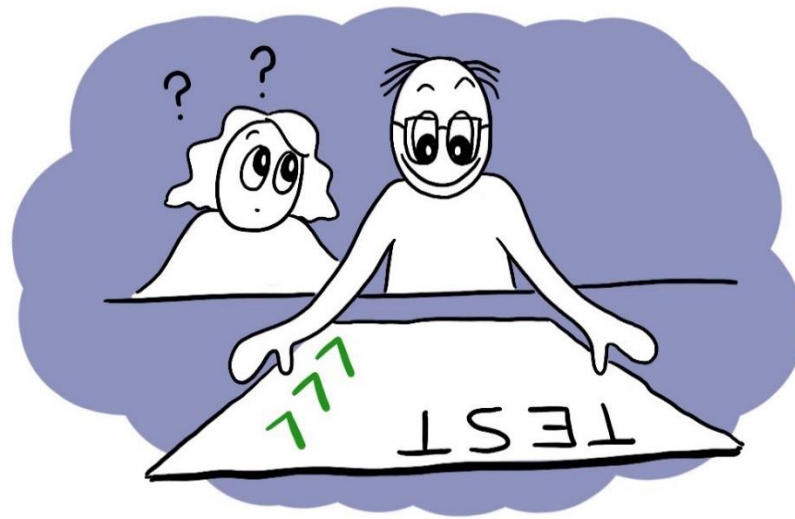
Lewy body demens – demensbilden i praktiken

- Svårt att få på sig kläderna rätt
- Sätter sig snett på stolen
- Svårt att lägga sig rakt på britsen
- Häller vattnet utanför glaset
- Misstolkar avstånd



Visuospatiala ”rumsliga” svårigheter

Kognitiv testning



MMSE profil

Alzheimers sjukdom:

Tidigt: minne
orientering

Senare: spatial förmåga
räkning

Lewy body demens:

Tidigt: räkning
spatial förmåga

Senare: minne
orientering

Mini Mental State Examination

Svensk Revidering (MMSE-SR)

Utarbetad av: S Palmqvist B Terzis
C Strobel A Wallin

I samarbete med Svensk Förening för Kognitiva sjukdomar (SFK), 2012



TOTAL POÄNGSUMMA	ORIENTERING	OMEDELBAR ÅTERGIVNING	UPPMÄRKSAMHET
<u>22</u> / 30	<u>9</u> / 10	<u>0</u> / 3	<u>5</u> / 5
	FÖRDRÖJD ÅTERGIVNING	SPRÅKUPPGIFTER	FIGURKOPIERING
	<u>2</u> / 3	<u>6</u> / 8	<u>0</u> / 1

Mini Mental State Examination

Svensk Revidering (MMSE-SR)

Utarbetad av: S Palmqvist B Terzis
C Strobel A Wallin

I samarbete med Svensk Förening för Kognitiva sjukdomar (SFK), 2012



TOTAL POÄNGSUMMA	ORIENTERING	OMEDELBAR ÅTERGIVNING	UPPMÄRKSAMHET
<u>17</u> / 30	<u>6</u> / 10	<u>2</u> / 3	<u>1</u> / 5
	FÖRDRÖJD ÅTERGIVNING	SPRÅKUPPGIFTER	FIGURKOPIERING
	<u>3</u> / 3	<u>5</u> / 8	<u>0</u> / 1

Mini Mental State Examination

Svensk Revidering (MMSE-SR)

Utarbetad av: S Palmqvist B Terzis
C Strobel A Wallin

I samarbete med Svensk Förening för Kognitiva sjukdomar (SFK), 2012



TOTAL POÄNGSUMMA	ORIENTERING	OMEDELBAR ÅTERGIVNING	UPPMÄRKSAMHET
15 / 30	7 / 10	1 / 3	0 / 5
	FÖRDÖJNING ÅTERGIVNING	SPRÅKUPPGIFTER	FIGURKOPIERING
	2 / 3	5 / 8	0 / 11

MMSE-SR är inte ett diagnostiskt test, utan endast ett grovt kognitivt undersökningsmätt och ett komplement vid utredning.

Mini Mental State Examination

Svensk Revidering (MMSE-SR)

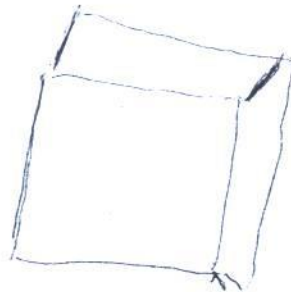
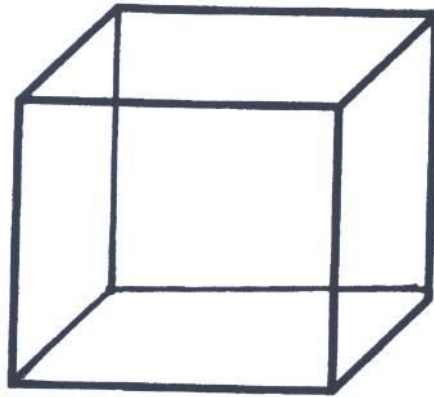
Utarbetad av: S Palmqvist B Terzis
C Strobel A Wallin

I samarbete med Svensk Förening för Kognitiva sjukdomar (SFK), 2012



TOTAL POÄNGSUMMA	ORIENTERING	OMEDELBAR ÅTERGIVNING	UPPMÄRKSAMHET
<u>7</u> / 30	<u>5</u> / 10	<u>0</u> / 3	<u>0</u> / 5
	FÖDRÖJD ÅTERGIVNING	SPRÅKUPPGIFTER	FIGURKOPIERING
	<u>0</u> / 3	<u>2</u> / 8	<u>0</u> / 1

MMSE-SR är inte ett diagnostiskt test, utan endast ett grovt kognitivt undersökningsmått och ett komplement vid utredning.



MMT: 30/30



MMT 27/30



MMT 26/30

Kriterier för Lewy body demens 2017

Demensbild

4 Kliniska kärntecken

Stödjande kliniska tecken

Indikerande biomarkörer

Stödjande biomarkörer

Uteslutningskriterier

Lewy body sjukdom- kärntecken

- Hypofoni (lite svag röst)
- Stel mimik (maskansikte)
- Långsam, stelhet i kroppen,
- Framåtlutad gångställning men inga skakningar

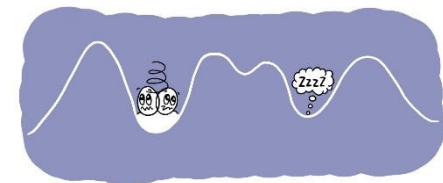


Parkinsonliknande

Lewy body sjukdom- kärntecken

- Tillståndet varierar: förvirring - klar
- Faller mycket lätt i sömn
- Mycket trött, sover >2 timmar på dagen

Vakenheten fluktuerar



Lewy body sjukdom- kärntecken

Personer som tycks ha flyttat in hos patienten

”hjärnspöken”, ”gasgubbar”, dubbletter av maken/makan



Synhallucinationer – vet att de inte är verkliga!

Lewy body sjukdom– kärntecken

Ramlar ur sängen, är uppe, vandrar, jagar inkräktare, ropar, skrattar, pratar ,
”agerar sina drömmar”



Störd drömsömn

Kan föregå demenssymptomen med upp till
10 år (Boeve et al 1998)

Farligt för patienten och närstående

Nästan alltid obehagliga ”mardrömmar”

Synucleinopati (Boeve et al 2003)

Jmfr PD, PDD, MSA

REM sömn störning



Kriterier för Lewy body demens 2017

Demensbild

4 Kliniska kärntecken

Stödjande kliniska tecken

Indikerande biomarkörer

Stödjande biomarkörer

Uteslutningskriterier

Lewy body demens – stödjande kliniska tecken

- **Svår överkänslighet för antipsykotiska läkemedel OBS!**
- Postural instabilitet
- Upprepade fall
- Svimning eller övergående episoder med okontaktbarhet
- Svår autonom dysfunktion som förstoppning, **ortostatisk hypotension**, urininkontinens
- Hypersomni
- Hypoosmi
- Hallucinationer av andra modaliteter
- Systematiserade vanföreställningar
- Apati, oro, depression

Lewy body sjukdom– stödjande kliniskt tecken

Blir stel av medicinen, sämre motoriskt
riskerar svår överkänslighetsreaktion



Neuroleptikaöverkänslighet

Associerat med ökad mortalitet (McKeith et al 1992, Ballard et al 1998)

Parkinsonism

Malignt neuroleptikasyndrom

Primärt typiska NL men även vissa atypiska

Kriterier för Lewy body demens 2017

Demensbild

4 Kliniska kärntecken

Stödjande kliniska tecken

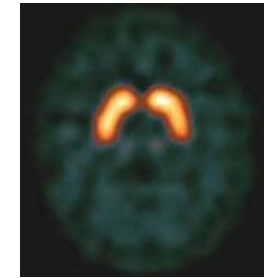
Indikerande biomarkörer

Stödjande biomarkörer

Uteslutningskriterier

Lewy body demens – indikerande biomarkörer

- Nedsatt dopamintransportupptag i basala ganglier visat med SPECT eller PET



Normal

- Onormal (lågt upptag) av 123 iodine-MIBG myokardskintigrafi
- Polysomnografiverifierad REM sömnstörning utan atoni

Kriterier för Lewy body demens 2017

Demensbild

4 Kliniska kärntecken

Stödjande kliniska tecken

Indikerande biomarkörer

Stödjande biomarkörer

Uteslutningskriterier

Lewy body demens – uteslutningskriterier

DLB diagnosen är mindre sannolik om

1. Annan sjukdom, sk **vaskulär skada**, kan förklara sjukdomsbilden helt eller delvis. Utesluter inte DLB men indikerar kanske blandad patologi.
2. Om parkinsonismen kommer sent i ett demensförlopp

Lewy body demens – tolkning

Sannolik (probable) DLB: 2 eller fler kärntecken eller 1 kärntecken + 1 eller fler indikativa biomarkörer

(Möjlig (possible) DLB: 1 eller fler kärntecken eller 1 eller fler indikativa biomarkörer)

Begrepp

Hur skiljer vi Lewy body demens från Parkinsons sjukdom med demens?

Lewy body demens eller Parkinsondemens?

Kommer parkinsonismen före (>1år)
demenssymtomen = Parkinsondemens

Parkinsonism och demens samtidigt= Lewy body demens

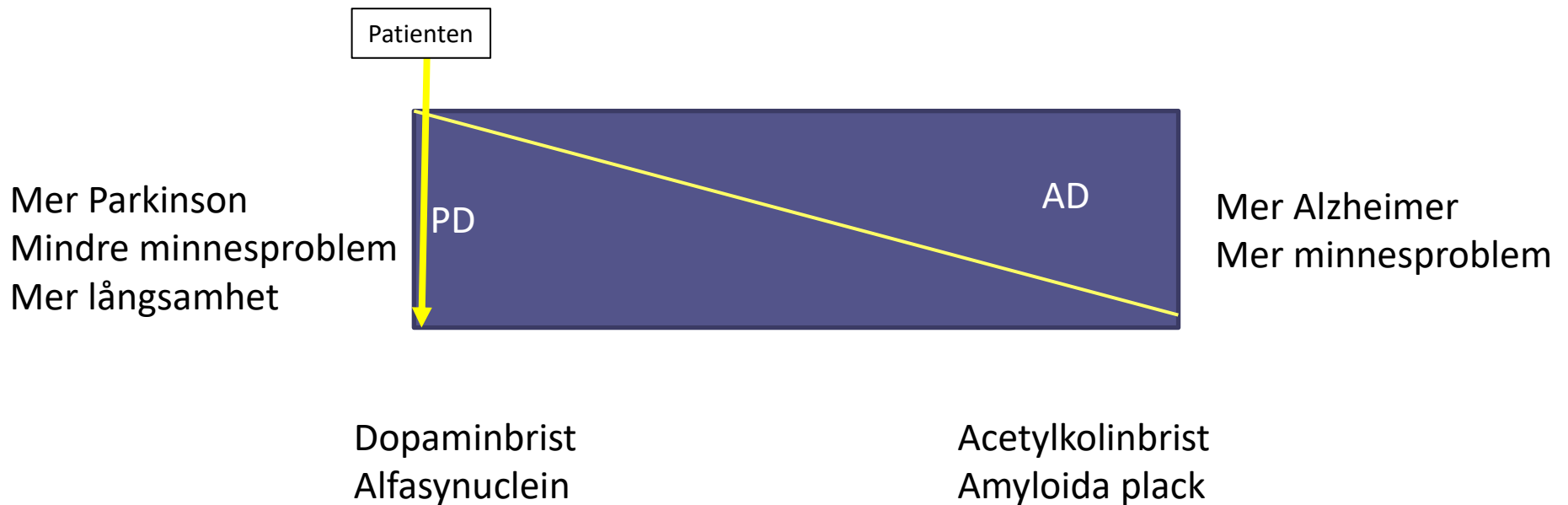
Hur vanligt är Lewy body demens och Parkinsondemens?

Lewy body demens 10-15% från kliniska och neuropatologiska studier

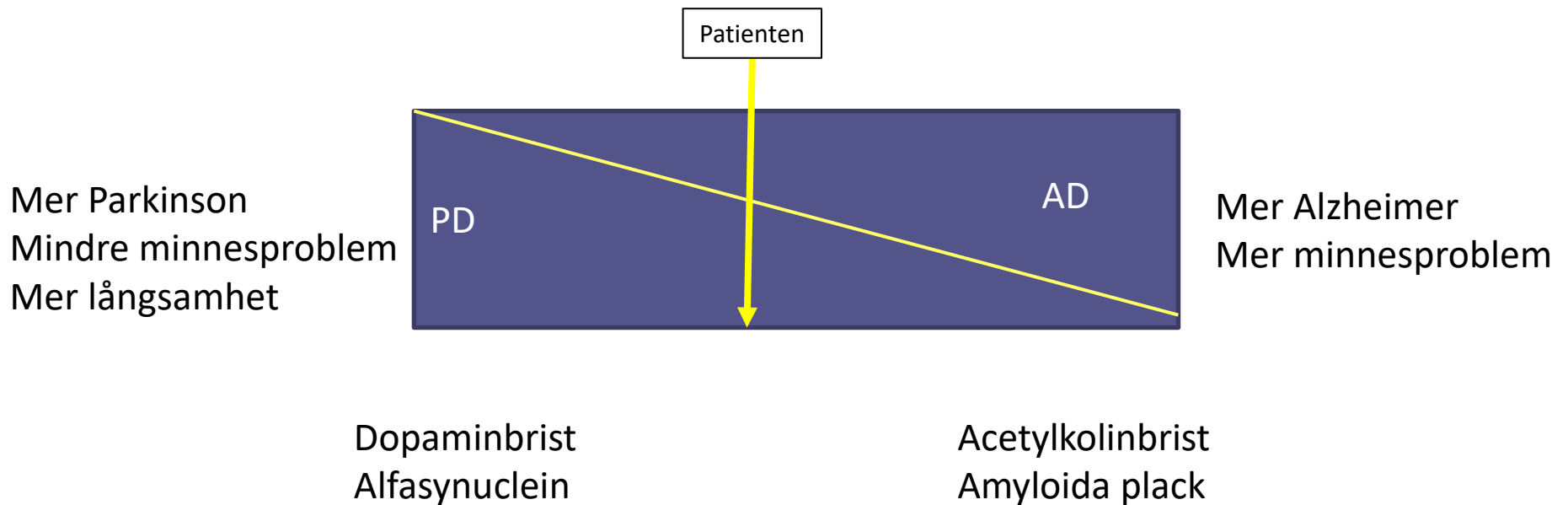
Parkinsondemens 1-2% av all demens

78% har utvecklat demens efter 8 års sjukdom

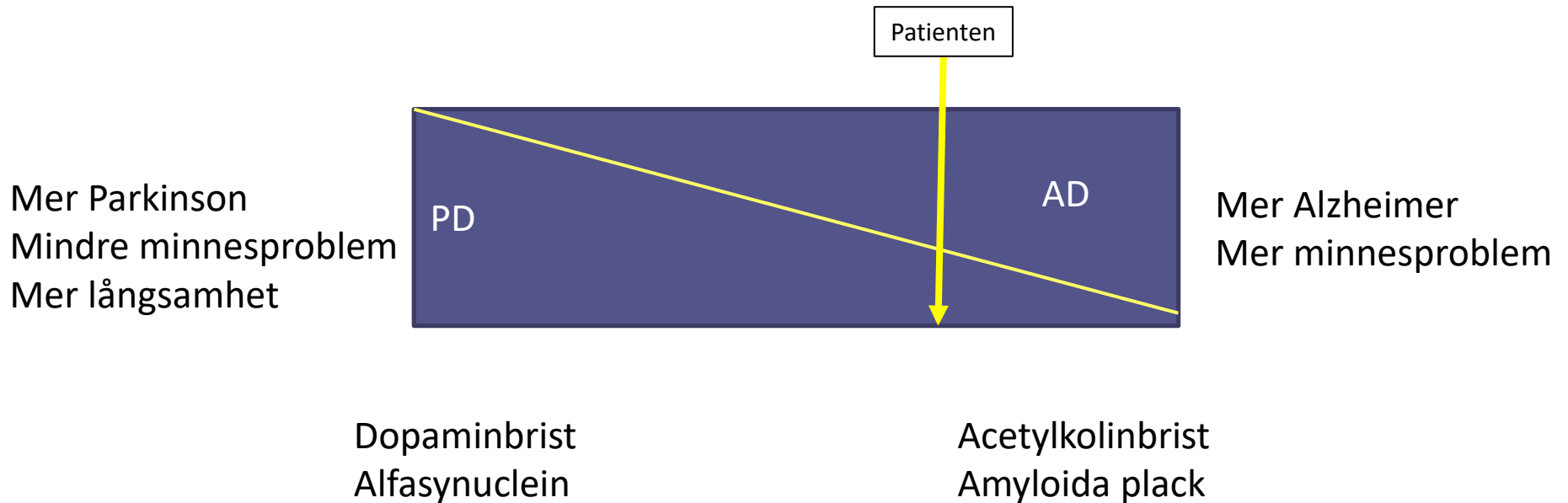
Lewy body sjukdom kan förstås utifrån spektrumtanken



Lewy body sjukdom kan förstås utifrån spektrumtanken



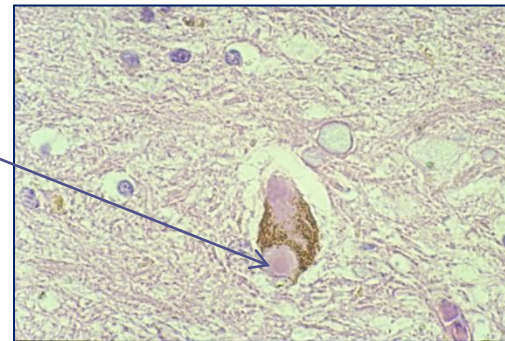
Lewy body sjukdom kan förstås utifrån spektrumtanken



Bakomliggande patologi

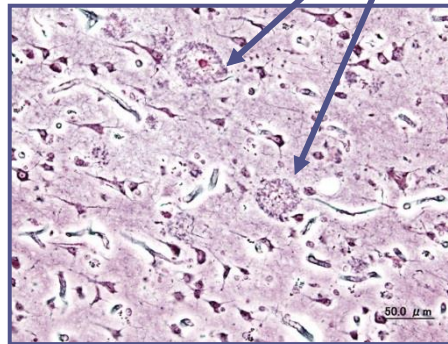
Patienterna med Lewy body sjukdom har Lewy bodies i hjärnan och nervsystemet (hjärnstam, limbiska systemet, hjärnbark, sympatiska nerver, parasympatiska ganglier, ryggmärg)

Lewy bodies innehåller alfa-synuklein



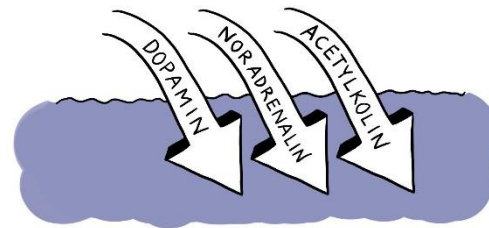
Ytterligare patologi vid Lewy body sjukdom

Många Lewy body patienter har dessutom amyloida plack – som vid Alzheimer.



Bakomliggande patologi

Alfa-synuklein skadar celler i substantia nigra, locus coeruleus, nucleus basalis med resultatet att det blir brist på dopamin, noradrenalin och ffa acetylkolin



Behandling av patienter med Lewy body sjukdom

Hushålla med kemiska budbärarna

Acetylkolin: brist som vid Alzheimers sjukdom

Dopamin: som vid Parkinsons sjukdom
mm

Behandling av patienter med Lewy body sjukdom

1. Förstahands behandling:

Acetylkolinesterashämmare
RCT studie: Rivastigmine

Behandling av patienter med Lewy body sjukdom

2. Behandla efter värsta symtom

Klinisk erfarenhet:

Parkinsonismen – L-dopa 3-500mg/dag

Drömsömnen – Mirtazapin, Melatonin, Klonazepam

Hallucinationerna – Öka kolinesterashämmare, (ev Quetiapin, Klozapin)

Depression – tänk NA!

Ortostatism/hypotoni - midodrin

Dysfagi - kolsyrad dryck

mm

Det finns idag inget registrerat läkemedel med
Indikationen Lewy body sjukdom!

Det finns stort behov av att utöka
behandlingsmöjligheterna!

Patient 1

Före Ebixa
behandling

Efter 1 månad

Vid 78 års ålder begynnande
minnesproblem, hallucinationer,
hypotension och balansproblem
CT:Normal. MMT 25/30
Diagnos: AD och DLB
Behandling: ChEI

Efter 2 års behandling:
MMT 21/30, rullstolsburen,
särskilt boende.

Ebixa:
Efter 9 månaders behandling:
MMT 26/30



Efter 3 månader



Efter 9 månader



Patient 2



Hypertension, Diabetes mellitus typ II. Vid 71 års ålder successiv demens utveckling med dysfasi, minnesstörning, dyspraxi, synhallucinationer och inkontinens
CT: normal. MMT 14/30

Diagnos: AD och DLB
Behandling: ChEI
Efter 1 års behandling:
MMT 13/30, NPI 38

Ebixa:
Efter 6 månader
MMT 14/30, NPI 12

Före Ebixa
behandling



Efter 6 månader



Efter 1 månad



Efter 12 månader



Vår Lewy body forskning

Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö

Enheten för klinisk minnesforskning



LUNDS
UNIVERSITET

Läkemedelsprövning i Malmö:

- Memantin vid Parkinsondemens/Lewy body demens
- Klinikinitierad
- Placebo/aktivt läkemedel
- 24veckor

Samarbete med London och Stavanger

Vår Lewy body forskning

Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö

Enheten för klinisk minnesforskning



LUNDS
UNIVERSITET

Memantin vid Parkinsondemens/Lewy body demens:

Effektivt: förbättrar patienterna globalt

Säkert: Inte mer avbrott eller biverkningar i
behandlingsgruppen än i placebogruppen

Vår Lewy body forskning

Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö

Enheten för klinisk minnesforskning



LUNDS
UNIVERSITET

RESULTAT:

”Fysisk aktivitet under sömn” minskade med
memantinbehandling

(REM sömn störning)

Vår Lewy body forskning

Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö

Enheten för klinisk minnesforskning



LUNDS
UNIVERSITET

RESULTAT

Livskvaliteten förbättrades med
memantinbehandling

Vår Lewy body forskning

Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö

Enheten för klinisk minnesforskning



LUNDS
UNIVERSITET

RESULTAT

Kognitionen förbättrades med
memantinbehandling

Hur vanligt är DLB?

I neuropatologiska material: 10-20%

I kliniska material: 0-24%

I epidemiologiska material:?

I SWEDEM: 3%

På Malmös demensboenden: 16-20%

(har 2-4 DLB symptom)

Vi missar Lewy body sjukdom p g av

- Parkinsonism utan tremor
- Hallucinationer med god insikt
- Frågar inte om dagtrötthet
- Frågar inte efter tecken på REM sömnstörning
- Patienterna verkar intellektuellt välbevarade – vi misstänker inte demens.....

TACK FÖR UPPMÄRKSAMHETEN!!

Elisabet Londos, öl, professor
VE Minnessjukdomar Malmö
Skånes universitetssjukhus