

# Parkinsonin taudin dementia

Anitta Ruuskanen  
neurologian erikoislääkäri  
PHKS  
23.5.2011

# Dementia ja MCI käsitteinä

- **Dementia:** useamman kuin yhden kognitiivisen toiminnon heikentyminen aikaisempaan suoritustasoon nähden siinä määrin, että se heikentää itsenäistä selviytymistä jokapäiväisissä toimissa, työssä tai sosiaalisissa suhteissa
- **Lievä kognitiivinen heikentyminen (mild cognitive impairment, MCI):** tilanne, jossa henkilöllä on subjektiivinen muistioire tai oire muulta tiedonkäsittelyn osa-alueelta ja objektiivisesti on todettu tiedonkäsittelyn yhden tai useamman osa-alueen selvä heikkeneminen aikaisemmasta suoritustasosta, mutta jokapäiväisistä toimista selviytyminen ei ole vaikeutunut merkittävästi

# Parkinsonin taudin dementian (PDD) epidemiologiaa

- 31.12.2008 Suomessa oli KELAn erityiskorvausoikeus Parkinsonin taudin lääkkeille 15 439 henkilöllä
- 31,3 %:lla kaikista Parkinsonin tautia(PD) sairastavista on dementia(tutkimuksista riippuen vaihtelua 22 – 48% välillä)
- 3-4%:lla kaikista dementiaa sairastavista on PDD
- Parkinson potilailla jopa kuusinkertainen riski sairastua dementiaa vrt normaaliväestö

# Riedel et al 2008

- 873 yli 10 v. PD:ta sairastanutta potilasta
- 28,6% DSMIV kriteerit täyttävä dementia
- 17,5% MMSE 24 tai alle
- 43,6% PANDA 14 tai alle (the Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment)
- Dementian riskitekijöinä ikä >76v vs >65v, vaikeampi PD, depressio, psykoottiset oireet

# PDD ilmaantuvuudesta

- n. 10 % PD potilasta sairastuu dementiaan/v
- 180 potilaan joukossa dementian ilmaantuvuus 3-5 vuoden kuluessa dgn:sta oli 30/1000 hlöv, lisäksi 57% oli kognitiivista heikentymistä (Williams-Gray 2007)
- Km 9 vuotta sairastaneista dementia oli 28%:lla, 8 vuoden jälkeen jo 78%:lla (Aarsland 2003)
- 15 v kuluessa dgn:sta 48%:lla dementia, samassa tutkimuksessa 15% säilyi kognitiivisesti normaaleina (Hely 2005)

# Kognitio sairauden alussa (Aarsland 2008)

- 196 lääkitsemätöntä PD potilasta vs 171 kontrollia, testattiin kielellistä muistia, visuospatiaalista hahmottamista, huomiokykyä, psykomotorista nopeutta ja suunnitelmallisia toimintoja
- Kaikissa testiosioissa PD potilaat verrokkeja heikompia
- 18,9%:lla PD potilaista MCI: n. 2/3:lla ei-amnestinen MCI, 1/3:lla amnestinen MCI
- MCI suhteellinen riski vrt kontrollit 2,1

# PDD riskitekijät

- Vaikeat parkinsonismioireet
- Jäykkyys, seisomatasapainon vaikeudet ja kävelyhäiriö ennustavat nopeampaa kognition heikentymistä
- Ikä
- MCI
- näköharhat
- Jos vapinapainotteinen taudinkuva, dementiariski selvästi pienempi

# PDD riskitekijät

- Depressio (?)
- Testeistä semanttinen fluenssi eli asiasanahaun sujuvuus ja risteävien viisikulmioiden kopiointi hyviä ennustamaan dementiaa(Williams-Gray 2007)
- APOE4 ei ennusta PDD:ta

# PDD kliiniset piirteet

- Alku vähittäinen, yleensä vuosien kuluttua Parkinsonin taudin diagnoosista
- MMSE pisteiden laskuvauhti km 2,3/v. dementoituneilla, kun ei-dementoituneilla 1/v. (Aarsland 2004)
- Toimintojen hidastuminen leimallista
- Toiminnanohjauksen häiriintyminen
- Tarkkaavaisuuden ja huomiokyvyn heikentyminen
- Muistiongelmät (erityisesti muistista haku)

# PDD kliiniset piirteet

- Näönvaraisen tiedonkäsittelyn ja hahmottamisen ongelmat
- Neuropsykiatriset oireet
  - Depressio
  - Apatia
  - Visuaaliset hallusinaatiot (yksityiskohtaiset näköharhat, henkilön väärintunnistus)
  - Unihäiriöt (RBD, heräily, levottomat jalat, painajaiset, yölliset virtsaamishäiriöt)

# PDD dgn kriteerit(Emre et al 2007, suomeksi SLL, Suhonen ym 2008)ydinpiirteet I

- Diagnosoitu PD (Queen Square Brain Bank -kriteerien mukaan)
- Asteittain ja hitaasti etenevä dementia, johon liittyy
  - useamman kuin yhden kognitiivisen osa-alueen heikentyminen
  - tasonlasku aiemmasta
  - motorisista tai autonomisista oireista riippumattomat puutosoireet, jotka heikentävät kykyä suoriutua jokapäiväisistä toimista

## PDD dgn kriteerit(Emre et al 2007, suomeksi SLL, Suhonen ym 2008) kliniset liitännäispiirteet II

- Kognitiiviset oireet ja löydökset
  - Tarkkaavaisuuden heikentyminen, voi vaihdella
  - Toiminnanohjauksen heikentyminen: aloitteellisuutta, suunnittelua, käsitteen muodostusta, joustavuutta vaativissa tehtävissä
  - Visuospatiaaliset ongelmat: hahmottamisen, orientaation, visuokonstruktion vaikeudet
  - Muistiongelmat: vapaan mieleenpalautuksen vaikeudet uutta opittaessa, vihjeet yleensä auttavat, tunnistava muisti vapaata palautusta parempaa
  - Kielelliset perustoiminnot yleensä säilyvät, sanojen löytämisen vaikeutta ja monimutkaisten lauseiden ymmärtämistä vaikeutta voi esiintyä

# PDD dgn kriteerit(Emre et al 2007, suomeksi SLL, Suhonen ym 2008) kliniset liitännäispiirteet II

- Käyttösoireet

- Apatia: spontaaniuden puute, aloitekyvyttömyys, motivaation, mielenkiinnon ja ponnistelua vaativan käyttäytymisen väheneminen
- Persoonallisuuden ja mielialan muutokset, depressio, ahdistuneisuus
- Hallusinaatiot: pääosin ihmisiä, eläimiä tai esineitä yksityiskohtaisesti kuvaavat näköharhat
- Harhaluulot: usein mustasukkaisuusharhat, näköharhaolentoihin liittyvät harhat
- Liiallinen päiväaikainen väsymys

# PDD dgn kriteerit(Emre et al 2007, suomeksi SLL, Suhonen ym 2008) Piirteet, jotka eivät poissulje PDD:ta, mutta tekevät sen epävarmaksi III

- Muu samanaikainen tila, joka voi aiheuttaa kognitiivisia häiriöitä, mutta jonka ei arvioida aiheuttavan dementiaa esim. Verenkiertoperäiset muutokset aivokuvissa
- Aikaväli motoristen ja kognitiivisten oireiden ilmaantunmisen välillä ei ole tiedossa

PDD dgn kriteerit(Emre et al 2007, suomeksi SLL, Suhonen ym 2008)Piirteet, jotka viittaavat muihin syihin kognition heikentymisen syynä, jolloin Parkinsonin taudin demention diagnoosia ei voida tehdä IV

- Kognitiiviset ja käytösoireet, jotka esiintyvät vain akuutin systeemisairauden tai -häiriötilan yhteydessä tai lääkeaineintoksikaation yhteydessä
- Vakava masentuneisuus (DSM IV)
- Todennäköinen vaskulaaridementia (NINDS-AIREN -kriteerien mukaan)

# PDD dgn kriteerit(Emre et al 2007, suomeksi SLL, Suhonen ym 2008) **Todennäköinen PDD**

- Molemmat ydinpiirteet on
- Kliiniset liitännäispiirteet
  - Tyypillinen kognitiivinen oirekuva, vähintään 2 tyyppiä kohdasta II
  - Vähintään 2 käytösoiretta kohdasta II, niiden puuttuminen ei poissulje PDD:ta
- Ei muita kognitiota heikentäviä syitä ja oireiden ilmenemisympäristys tiedossa
- Ei kohdassa IV mainittuja syitä

# PDD dgn kriteerit(Emre et al 2007, suomeksi SLL, Suhonen ym 2008) **Mahdollinen PDD**

- Molemmat ydinpiirteet on
- Kliiniset liitännäispiirteet
  - Epätyypillinen kognitiivinen profiili vähintään yhdellä osa-alueella kuten resessiivinen afasia tai mielessä säilyttämisen vaikeus muistin alueella
  - Käytösoireita voi olla tai ei ole
- TAI yksi tai useampi kohdan III piirteistä mutta ei mitään kohdan IV piirteistä

# Suhonen et al SLL 2008

## Taulukko 4.

Parkinsonin taudin dementian diagnostinen algoritmi, mukailtu artikkelista Dubois ym. 2007 (21).

- 1) Diagnosoitu Parkinsonin tauti
- 2) Parkinsonin tauti alkanut ennen dementian ilmaantumista
- 3) MMSE alle 26
- 4) Kognitiiviset oireet haittaavat jokapäiväisessä elämässä selviytymistä
- 5) Heikentyminen vähintään kahdessa seuraavista testeistä:
  - MMSE:n laskutehtävä
  - Kellotaulun piirrostehävä
  - MMSE:n viisikulmioiden piirtäminen
  - Kolmen sanan viivästetty muistaminen

# PDD tutkimukset

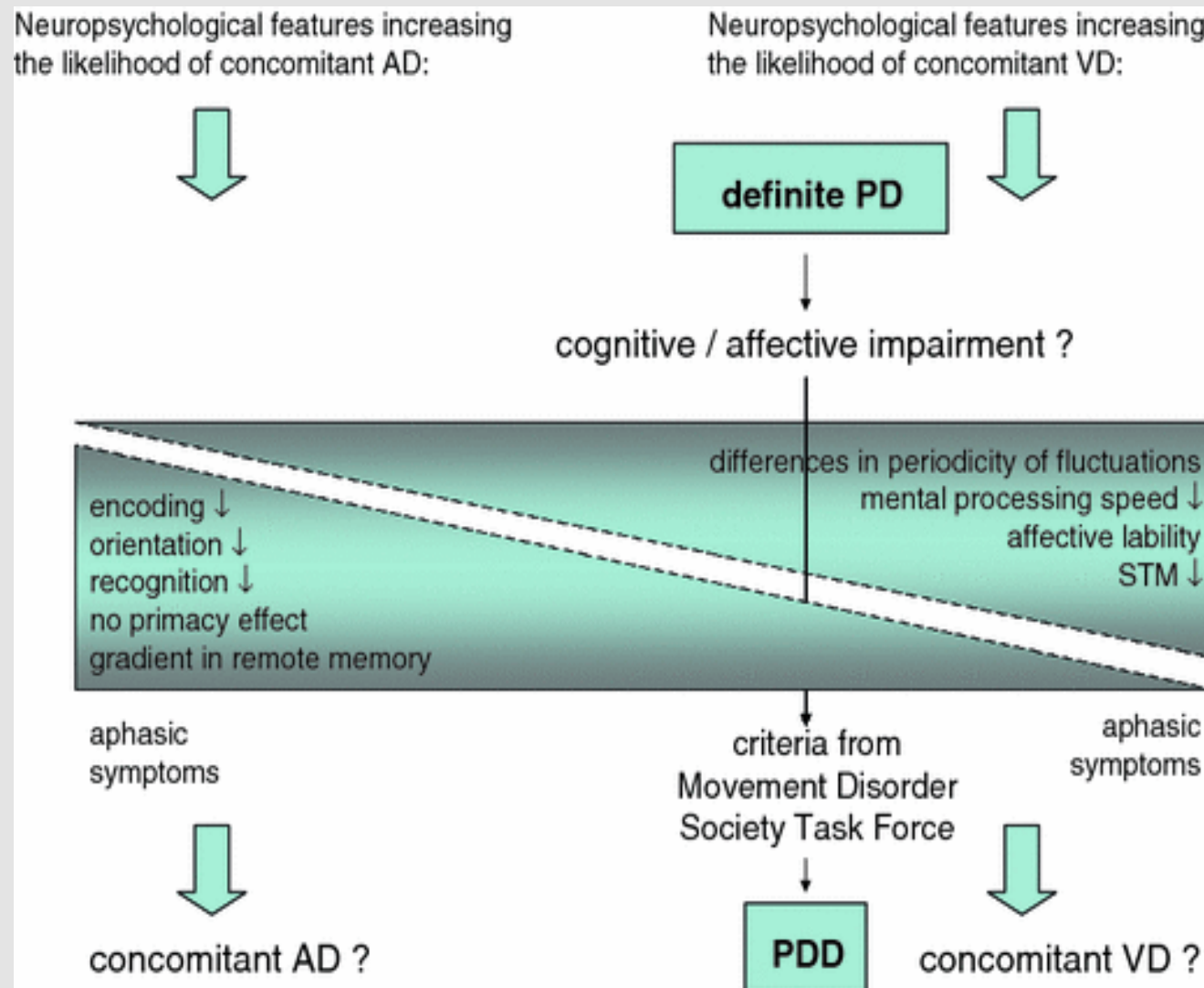
- Haastattelu
- Kliininen tutkimus
- MMSE, CERAD, tarv. Neuropsykologinen tutkimus
- Aivokuvaus (useimmiten tehty jo aiemmin)
- Muistilabrat (PVK, B-Gluk, Na, K, Ca-ion, TSH, T4V, ALAT, GT, Krea ja B<sub>12</sub>-vitamiini, lasko, lipidit, EKG)

# CERAD- kognitiivinen tehtäväsarja jäsennettynä

3. MMSE } Heikentymisen aste
2. Nimeämistehtävä } Puhe/kielellinen alue
1. Kielellinen sujuvuus: eläinlaji- ja väri- kategoriat }  
9. Kellotaulun piirtäminen } Tiedonkäsittelyn organisointi
10. Kellotaulun kopiointi }  
5. Kopiointitehtävä } Visuaalinen hahmottaminen
4. Sanalistaoppiminen }  
6. Sanalistan viivästetty palautus } Muistaminen  
8. Kuvien viivästetty palautus } - oppiminen  
7. Sanalistan tunnistaminen } - säilyttäminen  
- tunnistaminen

# Erotusdiagnostiikka (Bothe 2010)

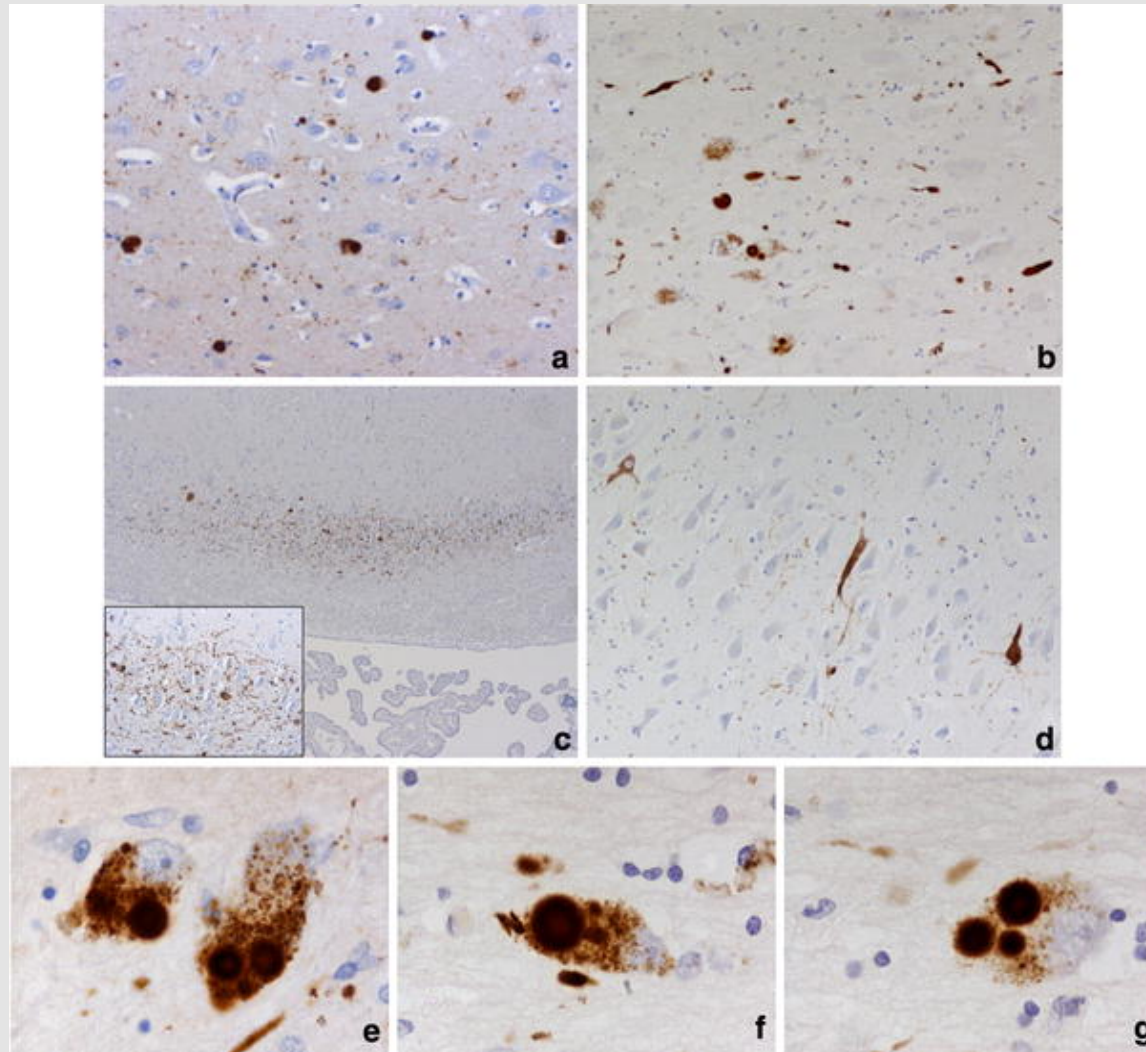
- Lewyn kappale -dementia; patologia sama kuin PDD:ssa, dementia alkaa < 1v kuluessa motoristen oireiden alusta
- Vaskulaarinen dementia
- Alzheimerin tauti



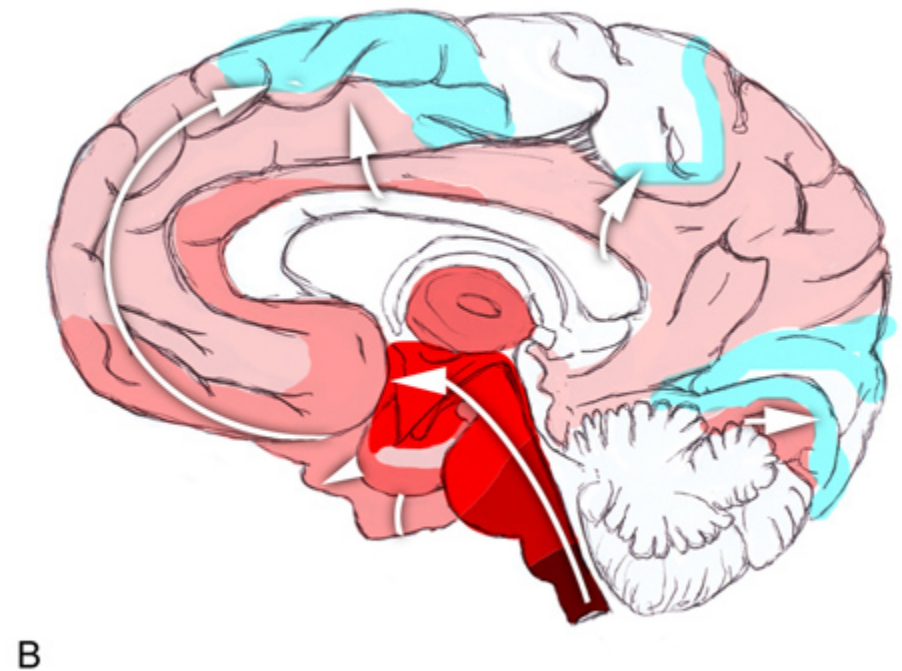
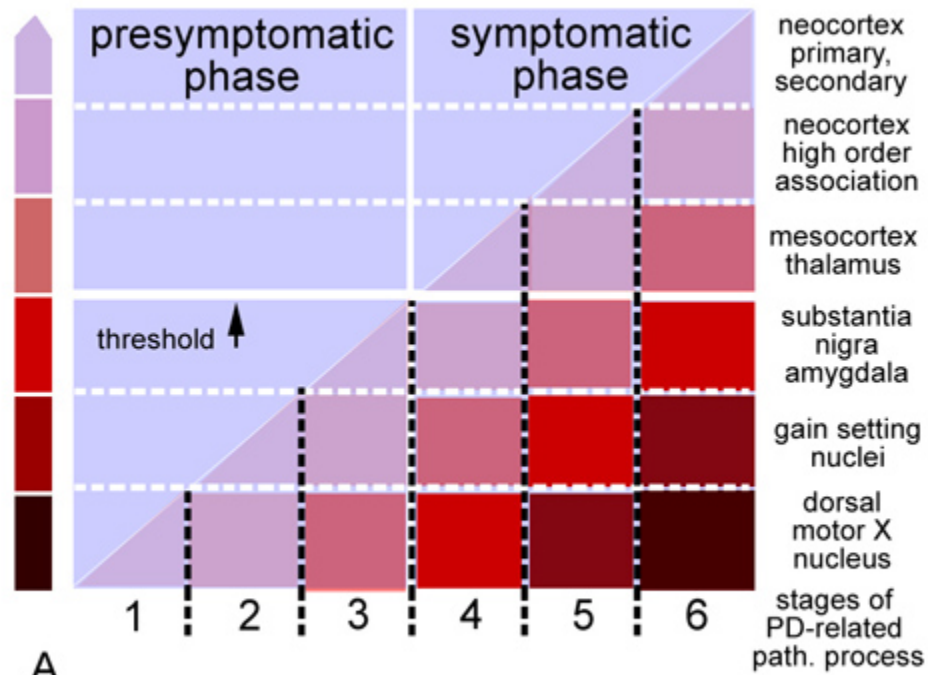
# Erotusdiagnostiikkaa (Neef 2006)

<i>Signs of disease</i>	<i>Alzheimer's disease</i>	<i>Dementia with Lewy bodies</i>	<i>Parkinson's disease</i>
<b>Clinical signs</b>			
Dementia	Early impairment of memory and attention	Early disturbance in attention and visual perception	No early impairment
Delirium	Occasional	Typical	Rare
Visual hallucinations	Occasional	Typical	Occasional
Delusions	Typical	Typical	Occasional
Parkinsonism	Rare	Within one year of onset of dementia	First manifestation
Autonomic dysfunction	Rare	Typical	Typical
Rigor	Occasional	Typical	Typical
Bradykinesia	Occasional	Typical	Typical
Tremor	Rare	Occasional	Typical
<b>Pathologic signs</b>			
Neuritic plaques	Typical	Typical	Rare
Neurofibrillary tangles	Typical	Occasional	Rare
Cortical Lewy bodies	Rare	Typical	Occasional
Subcortical Lewy bodies	Rare	Typical	Typical
<b>Biochemical signs</b>			
Cholinergic deficit	Typical	Typical	Occasional
Dopaminergic deficit	Rare	Typical	Typical

**PDD patologia; LEWY kappalepatologiaa korteksilla(a), Meynertin tumakkeessa(b,f,g), LEWY neuriittipatologiaa hippokampuksessa (c,d), LEWY kappaleita neuroneissa Substantia nigraassa(e)**



# Parkinsonin taudin aivopatologian eteneminen (Braak 2004)



# PD patologia ja kognitio

- Lewy-kappale patologia ei kuulu normaaliin ikääntymiseen
- Hermosolun sisäiset Lewy-kappaleet koostuvat pääasiassa väärin laskostuneesta alfasynnukleiini-proteiinista, joka kasaantuu solun sisälle
- Pitkät huonosti myelinoidut projektioneuronit herkimpiä vaurioille
- Dementia harvinainen, jos kortikaalisia Lewy-kappaleita ei ole
- Limbisen alueen Lewy-kappale patologia oleellista PDD kehittymisen kannalta
- Alzheimerin taudin patologiaa lisäksi raportoitu osalla potilaista, näillä potilailla muistipainotteinen taudinkuva ja nopeampi dementian eteneminen

# Neurokemialliset muutokset PDD:ssa

- Asetyylikoliinivälitteisen hermotoiminnan häiriö, joka voimakkaampi kuin Alzheimerin taudissa
- Nucleus Basalis of Meynert:n solukato korreloi kognitioon Parkinsonin tautipotilailla
- Noradrenergisen hermotuksen kato (locus coeruleus)
- Serotonergisen hermotuksen kato (raphen tumakkeet)

# PDD aivokuvauksissa

- Lievää hippokampusatrofiaa voi olla, vähäisemmässä määrin kuin Alzheimerin taudissa
- Talamuksen ja takaraivolohkon surkastuminen
- Yleinen aivojen koon pieneneminen
- Datscan erottelee PDD:n Alzheimerin taudista

# PDD käytösoireiden hoito

- Parkinsonlääkkeet voivat provosoida psykoosioireita
- Vähennetään lääkitystä: ensin antikolinergit, amandatiini, MAO-estäjät, sitten dopamiiniagonistit pois, pienennetään levodopa-annosta

# Psykoosioireiden hoito

- Asetyylikoliiniesteraasiestäjä -lääkitys (rivastigmiini) voi auttaa
- Potilaat herkkiä perinteisille neurolepteille (haloperidoli, perfenatsiini jne.)
- Myös uudemmat risperidoni ja olantsapiini aiheuttavat usein jäykkyyden pahenemista
- Klotsapiini parhaiten tutkittu ja tehokas; verenkuvamuutosten ja ortostatismien vaara
- Ketiapiini käytännössä kohtalaisesti toimiva

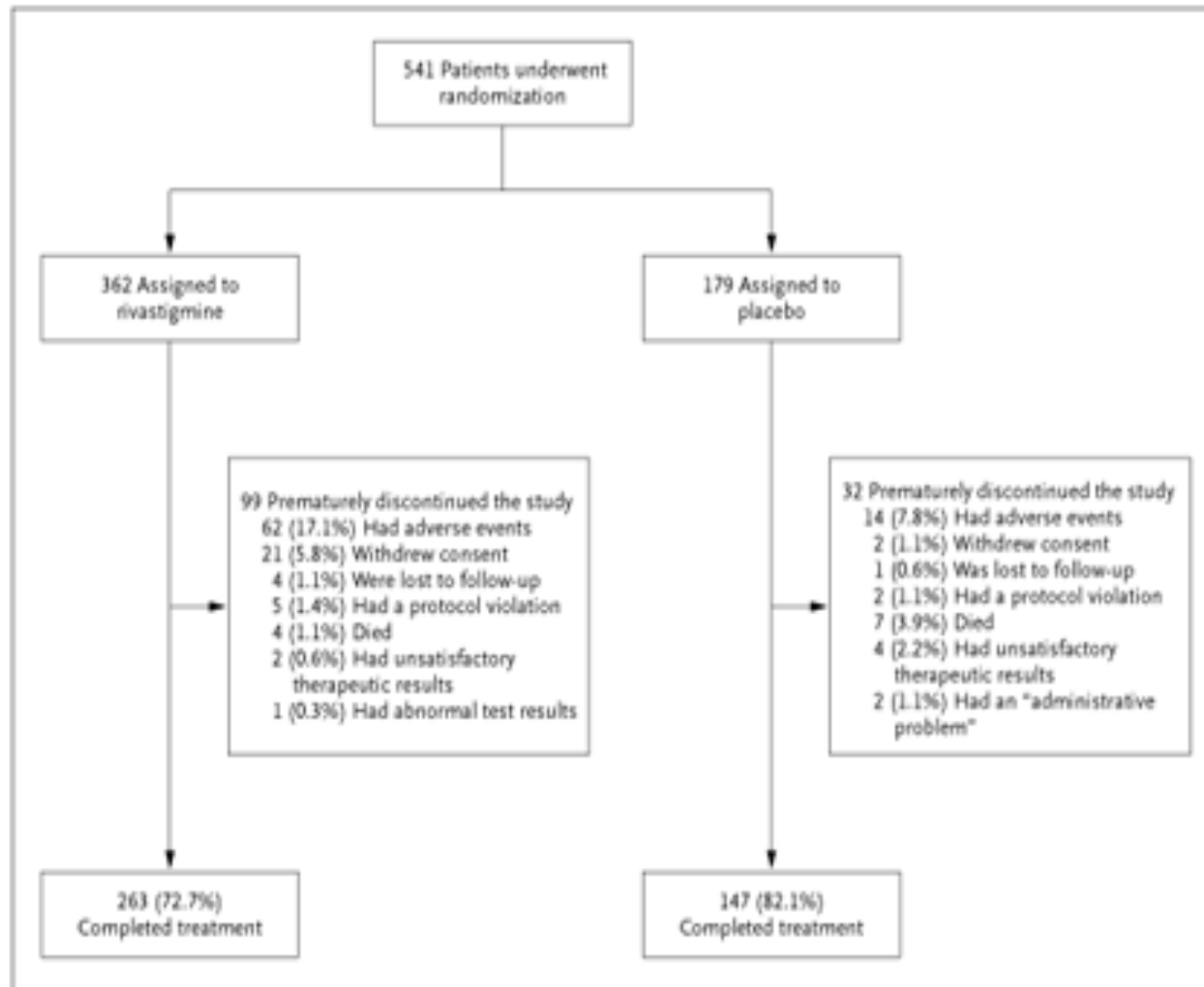
# Depression ja ahdistuksen hoito

- Depression hoidossa huomioitava lääkitysten sivuvaikutukset ja serotoniinisyndrooman riski MAO-estäjien kanssa
- Ahdistuksen hoitoon lyhytvaikutteinen tarvittava bentsodiatsepiini

# Parkinsonin taudin dementiaoireiden hoito

- Rivastigmiinilla Kelan peruskorvaus Parkinsonin taudin dementian hoidossa neurologian tai geriatrian erikoislääkärin B-lausunnolla merkittävää haittaa aiheuttavan lievän tai keskivaikean dementian hoidossa(307)
- Memantiinista, galantamiinista ja donepetsiilistä pieniä tutkimuksia, joissa positiivista vaikutusta kognitioon raportoitu; näillä lääkkeillä ei virallista käyttöaihetta eikä peruskorvausta tässä indikaatiossa

# Rivastigmine vs placebo 24 wk



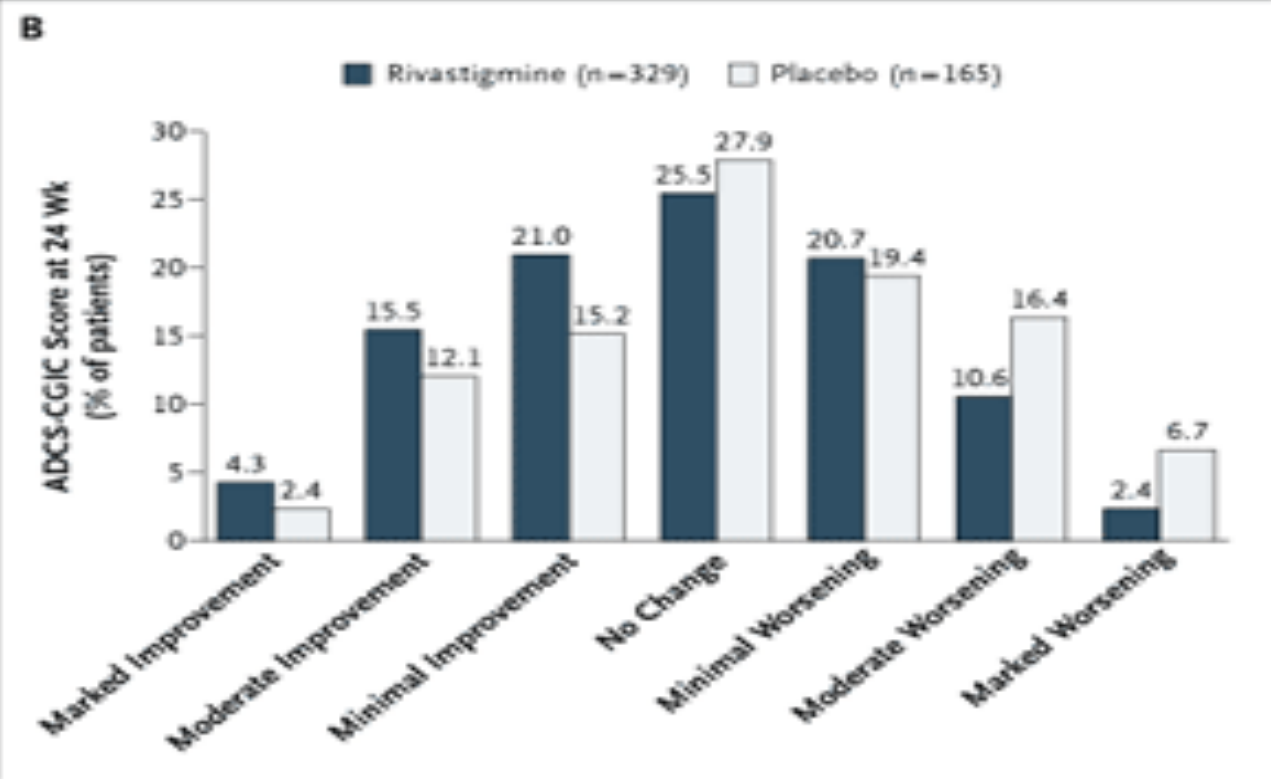
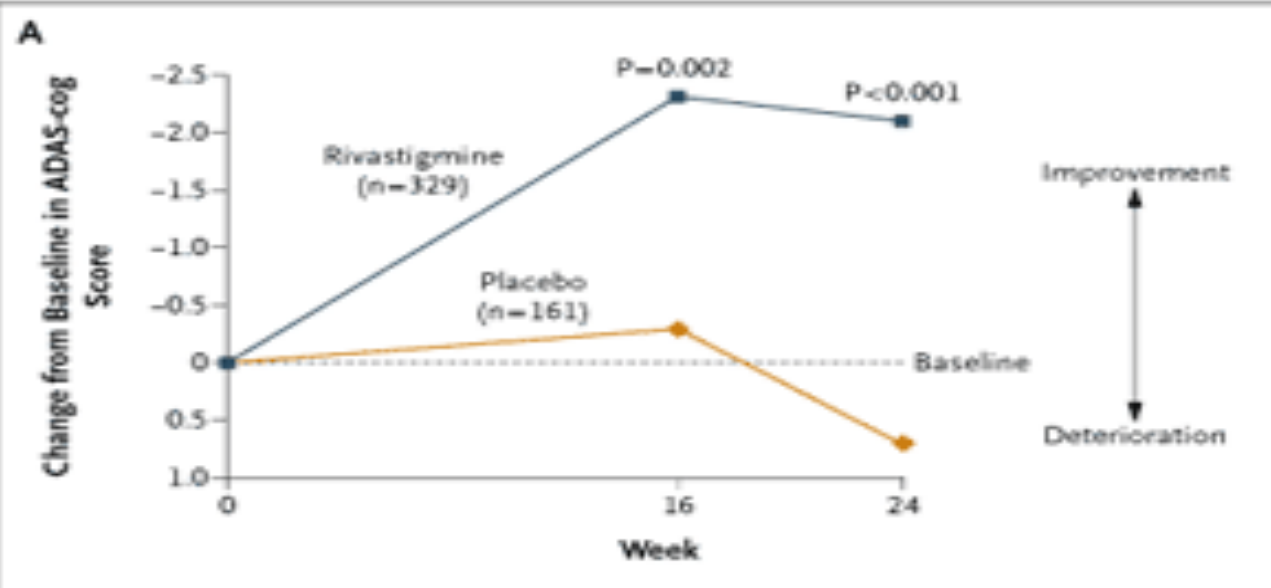
**Table 2. Results of the Efficacy Analysis.\***

Variable	No. of Patients	Baseline Score	Change at Week 24	Between-Group Difference at Week 24	
				Value	P Value
			<i>mean ±SD</i>		
<b>Primary efficacy variables</b>					
ADAS-cog score					
Rivastigmine	329	23.8±10.2	-2.1±8.2	2.90†	
Placebo	161	24.3±10.5	0.7±7.5		<0.001
ADCS-CGIC score					
Rivastigmine	329	—	3.8±1.4	0.5	
Placebo	165	—	4.3±1.5		0.007
<b>Secondary efficacy variables</b>					
ADCS-ADL score					
Rivastigmine	333	41.6±18.6	-1.1±12.6	2.50	0.02
Placebo	165	41.2±17.7	-3.6±10.3		
NPI-10 score					
Rivastigmine	334	12.7±11.7	-2.0±10.0	2.15†	0.02
Placebo	166	13.2±13.0	0.0±10.4		
MMSE score					
Rivastigmine	335	19.5±3.8	0.8±3.8	1.00	0.03
Placebo	166	19.2±4.0	-0.2±3.5		
CDR power of attention tests (msec)					
Rivastigmine	328	2197.0±1170.2	-31.0±989.8	294.84†	0.009
Placebo	158	2490.5±2314.8	142.7±1780.2		
D-KEFS Verbal Fluency Test (total no. of correct responses)					
Rivastigmine	258	13.9±9.5	1.7±6.8	2.80	<0.001‡
Placebo	144	14.5±9.4	-1.1±6.4		
Ten Point Clock-Drawing score					
Rivastigmine	49	3.4±3.7	0.5±2.5	1.10	0.02‡
Placebo	30	2.9±3.8	-0.6±2.4		

\* Scores for the cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) can range from 0 to 70, with higher scores indicating more severe impairment; decreases in scores indicate improvement. Scores for the Alzheimer's Disease Cooperative Study–Clinician's Global Impression of Change (ADCS-CGIC) can range from 1 to 7, with a score of 1 indicating marked improvement; a score of 2, moderate improvement; a score of 3, minimal improvement; a score of 4, no change; a score of 5, minimal worsening; a score of 6, moderate worsening; and a score of 7, marked worsening. There are no baseline scores for the ADCS-CGIC because this tool assesses change. Scores for the Alzheimer's Disease Cooperative Study–Activities of Daily Living (ADCS-ADL) can range from 0 to 78, with higher scores indicating better functioning. Scores for the 10-item Neuropsychiatric Inventory (NPI-10) can range from 0 to 120, with higher scores indicating more frequent or more severe behavioral symptoms. Scores for the Mini-Mental State Examination (MMSE) can range from 0 to 30, with higher scores indicating better mental function. Higher scores for the Cognitive Drug Research (CDR) computerized assessment system power of attention tests indicate worse performance. Higher scores for the Delis–Kaplan Executive Function System (D-KEFS) Verbal Fluency test and the Ten Point Clock-Drawing test indicate better performance.

† The value is the modeled treatment difference (difference of least-square means).

‡ Because executive-function tests were not performed at all sites, analyses involving these tests included only patients who actually took these tests.



# Rivastigmiini(EXELON)

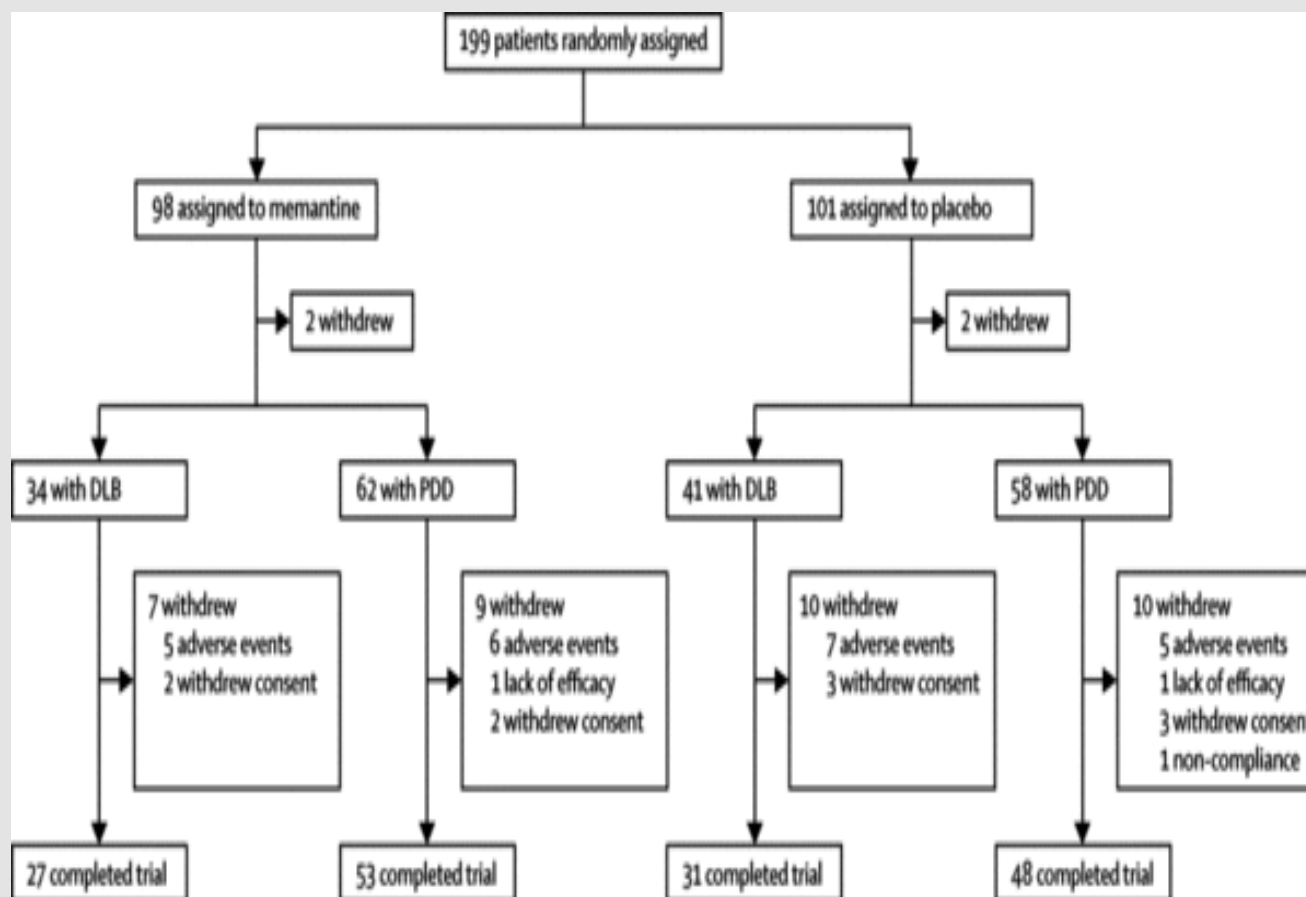
- Kapseli 1,5 mg x 2 1kk, sitten 3mg x 2 1kk, sitten tarvittaessa nosto 4,5 mgx2 ja edelleen 6 mg x2
- Laastari 4,6mg/24h 1kk, sitten 9,5mg/24h
- Oraaliliuos
- Ennen aloitusta EKG

# Rivastigmiinin tavallisimmat haitat

- Pahoinvointi, vatsakivut, ruokahaluttomuus, ripuli
- Huimaus
- Päänsärky
- Sekavuus, kiihtyneisyys
- Vapina
- EKG muutokset

# Memantiini PDD:ssa (EMRE et al 2010)

- 24 vk, memantiini 20 mg x1 vs plasebo
- MMSE 10-24



# Memantiini PDD:ssa

- Ei selvää hyötyä PDD:ssa
- DLB:ssa pientä positiivista vaikutusta yleisvaikutelmaan ja NPI kyselyn tuloksiin

