

# Nye konsensuskriterier for Demens med Lewy-legemer

GerIT 28.11.2017

# Fourth consensus report of the DLB Consortium

McKeith et al, Neurology 2017;89:88-100

# Patologi

Lewy-legemer er intraneuronale, sfæriske strukturer som først ble påvist i subkortikale hjernekjerner hos pasienter med Parkinsons sykdom. Lewy-legemet består av en rekke forskjellige proteiner.

# Patologi

Lewy-legemer er intraneuronale, sfæriske strukturer som først ble påvist i subkortikale hjernekjerner hos pasienter med Parkinsons sykdom. Lewy-legemet består av en rekke forskjellige proteiner.

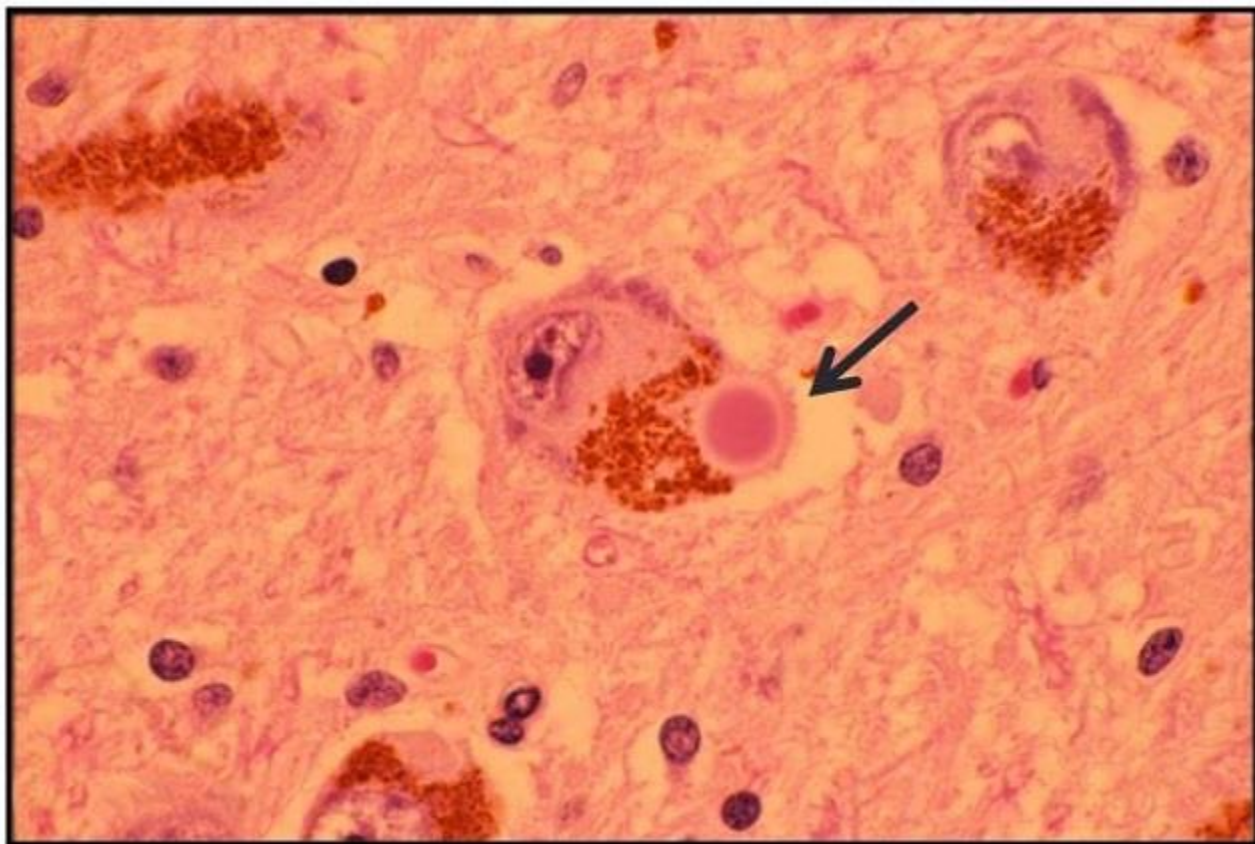
Mye tyder på at  $\alpha$ -synuklein er den viktigste bestanddelen.

# Patologi

Lewy-legemer er intraneuronale, sfæriske strukturer som først ble påvist i subkortikale hjernekjerner hos pasienter med Parkinsons sykdom. Lewy-legemet består av en rekke forskjellige proteiner.

Mye tyder på at  $\alpha$ -synuklein er den viktigste bestanddelen.

Man differensierer mellom demens med Lewy-legemer av kortikal, limbisk og hjernestamme type, hvorav kortikal (69 %) og limbisk (24 %) synes å forekomme hyppigst. Demens med Lewy-legemer av hjernestammetypen vil som regel bli klassifisert som Parkinsons sykdom.



# Fourth consensus report of the DLB Consortium

McKeith et al, Neurology 2017;89:88-100

**Table 1** Revised<sup>1,2</sup> criteria for the clinical diagnosis of probable and possible dementia with Lewy bodies (DLB)

**Essential** for a diagnosis of DLB is dementia, defined as a progressive cognitive decline of sufficient magnitude to interfere with normal social or occupational functions, or with usual daily activities. Prominent or persistent memory impairment may not necessarily occur in the early stages but is usually evident with progression. Deficits on tests of attention, executive function, and visuospatial ability may be especially prominent and occur early.

**Core clinical features** (*The first 3 typically occur early and may persist throughout the course.*)

Fluctuating cognition with pronounced variations in attention and alertness.  
Recurrent visual hallucinations that are typically well formed and detailed.  
REM sleep behavior disorder, which may precede cognitive decline.  
One or more spontaneous cardinal features of parkinsonism: these are bradykinesia (defined as slowness of movement and decrement in amplitude or speed), rest tremor, or rigidity.

**Supportive clinical features**

Severe sensitivity to antipsychotic agents; postural instability; repeated falls; syncope or other transient episodes of unresponsiveness; severe autonomic dysfunction, e.g., constipation, orthostatic hypotension, urinary incontinence; hypersomnia; hyposmia; hallucinations in other modalities; systematized delusions; apathy, anxiety, and depression.

**Indicative biomarkers**

Reduced dopamine transporter uptake in basal ganglia demonstrated by SPECT or PET.  
Abnormal (low uptake) <sup>123</sup>Iodine-MIBG myocardial scintigraphy.  
Polysomnographic confirmation of REM sleep without atonia.

**Supportive biomarkers**

Relative preservation of medial temporal lobe structures on CT/MRI scan.  
Generalized low uptake on SPECT/PET perfusion/metabolism scan with reduced occipital activity  $\pm$  the cingulate island sign on FDG-PET imaging.  
Prominent posterior slow-wave activity on EEG with periodic fluctuations in the pre-alpha/theta range.

**Probable DLB** can be diagnosed if:

- Two or more core clinical features of DLB are present, with or without the presence of indicative biomarkers, or
- Only one core clinical feature is present, but with one or more indicative biomarkers.

**Probable DLB** should not be diagnosed on the basis of biomarkers alone.

**Possible DLB** can be diagnosed if:

- Only one core clinical feature of DLB is present, with no indicative biomarker evidence, or
- One or more indicative biomarkers is present but there are no core clinical features.

**DLB** is less likely:

- In the presence of any other physical illness or brain disorder including cerebrovascular disease, sufficient to account in part or in total for the clinical picture, although these do not exclude a DLB diagnosis and may serve to indicate mixed or multiple pathologies contributing to the clinical presentation, or
- If parkinsonian features are the only core clinical feature and appear for the first time at a stage of severe dementia.

DLB should be diagnosed when dementia occurs before or concurrently with parkinsonism. The term Parkinson disease dementia (PDD) should be used to describe dementia that occurs in the context of well-established Parkinson disease. In a practice setting the term that is most appropriate to the clinical situation should be used and generic terms such as Lewy body disease are often helpful. In research studies in which distinction needs to be made between DLB and PDD, the existing 1-year rule between the onset of dementia and parkinsonism continues to be recommended.

# Fourth consensus report of the DLB Consortium

McKeith et al, Neurology 2017;89:88-100

Nytt fra 2005:

- Skiller tydelig mellom kliniske tegn og diagnostiske biomarkører.



# Fourth consensus report of the DLB Consortium

McKeith et al, Neurology 2017;89:88-100

Nytt fra 2005:

- Skiller tydelig mellom kliniske tegn og diagnostiske biomarkører.
- REM-søvn adferdsforstyrrelser tillegges økt betydning

# Fourth consensus report of the DLB Consortium

McKeith et al, Neurology 2017;89:88-100

Nytt fra 2005:

- Skiller tydelig mellom kliniske tegn og diagnostiske biomarkører.
- REM-søvn adferdsforstyrrelser tillegges økt betydning
- “iodine-metaiododibenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy” ?

# Fourth consensus report of the DLB Consortium

McKeith et al, Neurology 2017;89:88-100

Uendret fra 2005:

Anbefalinger om behandling er i hovedsak basert på “expert opinion” fordi det er få randomiserte kontrollerte studier.

# Diagnosen

Demens

Kliniske funn:

Kjernesymptomer

Støttende (supportive)

Biomarkører:

Indikerende (indicative)

Støttende (supportive)

# Lewy-legeme demens

Visospatielle og perseptuelle vansker opptrer ofte tidlig.

Relativt uttalte vansker med oppmerksomhet, eksekutive funksjoner og visuell prosessering i forhold til hukommelse.

# Diagnosen

Demens

Kliniske funn:

Kjernesymptomer

Støttende (supportive)

Biomarkører:

Indikerende (indicative)

Støttende (supportive)

# Kjernesymptomer

REM-søvn adferdsforstyrrelser

Tilbakevendene visuelle hallusinasjoner

Fluktuerende kognisjon

Parkinsonisme

# REM-søvn adferdsforstyrrelser

Man lever ut drømmene sine - manglende REM-søvn atoni.



# REM-søvn adferdsforstyrrelser

Man lever ut drømmene sine - manglende REM-søvn atoni.

Hyppig i obduksjonsverifiserte DLB sammenliknet med non-DLB (76% vs 4%)

# REM-søvn adferdsforstyrrelser

Man lever ut drømmene sine - manglende REM-søvn atoni.

Hyppig i obduksjonsverifiserte DLB sammenliknet med non-DLB (76% vs 4%)

Starter ofte mange år før andre symptomer.

# REM-søvn adferdsforstyrrelser

Man lever ut drømmene sine - manglende REM-søvn atoni.

Hyppig i obduksjonsverifiserte DLB sammenliknet med non-DLB (76% vs 4%)

Starter ofte mange år før andre symptomer.

Polysomnografi ved tvil.

# Kjernesymptomer

REM-søvn adferdsforstyrrelser

Tilbakevendende visuelle hallusinasjoner

Fluktuerende kognisjon

Parkinsonisme

# Visuelle hallusinasjoner

- Tilbakevendende, komplekse visuelle hallusinasjoner.

# Visuelle hallusinasjoner

- Tilbakevendende, komplekse visuelle hallusinasjoner.
- Opptrer hos opp til 80% av pasientene.

# Visuelle hallusinasjoner

- Tilbakevendende, komplekse visuelle hallusinasjoner.
- Opptrer hos opp til 80% av pasientene.

# Kjernesymptomer

REM-søvn adferdsforstyrrelser

Tilbakevendende visuelle hallusinasjoner

Fluktuerende kognisjon

Parkinsonisme



# Fluktuerende kognisjon

Deliriumliknende

# Fluktuerende kognisjon

Deliriumliknende

Spørsmål om søvnighet på dagtid, letargi, stirre ut i rommet, episoder med usammenhengende tale.

# Fluktuerende kognisjon

Deliriumliknende

Spørsmål om søvnighet på dagtid, letargi, stirre ut i rommet, episoder med usammenhengende tale.

Predikerer best DLB, når det opptrer tidlig.

# Kjernesymptomer

REM-søvn adferdsforstyrrelser

Tilbakevendende visuelle hallusinasjoner

Fluktuerende kognisjon

Parkinsonisme

# Parkinsonisme

Bradykinesi

Tremor

Rigiditet

# Parkinsonisme

Bradykinesi

Tremor

Rigiditet

Kun nødvendig med ett av disse symptomene.

# Parkinsonisme

Bradykinesi

Tremor

Rigiditet

Kun nødvendig med ett av disse symptomene.

Parkinsonismen skal ikke være forårsaket av antidopaminerg medikasjon eller hjerneslag.

# Diagnosen

Demens

Kliniske funn:

Kjernesymptomer

Støttende (supportive)

Biomarkører:

Indikerende (indicative)

Støttende (supportive)



# Støttende kliniske funn

Mangler diagnostisk spesifitet.

Hyppig forekommende ved DLB.

# Støttende kliniske funn

Mangler diagnostisk spesifitet.

Hyppig forekommende ved DLB.

Støtter diagnosen, spesielt når symptomene varer over tid og når flere av symptomene opptrer samtidig.

# Støttende kliniske funn

Overfølsomhet for antipsykotika	sjeldnere
Postural instabilitet	
Falltendens	
Synkope eller annen forbigående episode av ukontakbarhet	
Uttalt autonom dysfunksjon	Obstipasjon, ortostatisk hypotensjon, urininkontinens.
Hypersomni	uttalt trøtthet på dagtid
Hyposmi	tidligere ved DLB enn AD
Hallusinasjoner	andre enn visuelle
Vrangforestillinger	
Apati	
Angst og depresjon	

# Diagnose

**Probable DLB** can be diagnosed if:

- a. Two or more core clinical features of DLB are present, with or without the presence of indicative biomarkers, or
- b. Only one core clinical feature is present, but with one or more indicative biomarkers.

**Probable DLB** should not be diagnosed on the basis of biomarkers alone.

**Possible DLB** can be diagnosed if:

- a. Only one core clinical feature of DLB is present, with no indicative biomarker evidence, or
- b. One or more indicative biomarkers is present but there are no core clinical features.

# Kjernesymptomer

REM-søvn adferdsforstyrrelser

Tilbakevendende visuelle hallusinasjoner

Fluktuerende kognisjon

Parkinsonisme

# Diagnosen

Demens

Kliniske funn:

Kjernesymptomer

Støttende (supportive)

Biomarkører:

Indikerende (indicative)

Støttende (supportive)

# Biomarkører

Det finnes foreløpig ingen direkte biologiske markører på lewy-legeme relatert patologi.

# Biomarkører

Redusert DAT opptak i basalgangliene.

Lavt opptak av jod-MIBG myokardscintigrafi

Polysomnografi som bekrefter REM-søvn uten atoni.



Redus

[Home](#) [Journals](#) [Specialties](#) [The Lancet Clinic](#) [Global Health](#) [Multimedia](#) [Campaigns](#)

# THE LANCET

## Neurology



[Online First](#) [Current Issue](#) [All Issues](#) [Multimedia](#) [About the Journal](#) [Advisory Board](#)

[Advanced Search](#)

[< Previous Article](#) **Volume 6, No. 4, p305–313, April 2007** [Next Article >](#)

**Articles**

### Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study

Prof Ian McKeith, FMedSci  , John O'Brien, DM, Zuzana Walker, MD, Klaus Tatsch, MD, Jan Booij, MD, Jacques Darcourt, MD, Alessandro Padovani, MD, Raffaele Giubbini, MD, Ubaldo Bonuccelli, MD, Duccio Volterrani, MD, Clive Holmes, MD, Paul Kemp, MD, Naji Tabet, MD, Ines Meyer, PhD, Cornelia Reininger, MD, for the DLB Study Group<sup>‡</sup>

<sup>‡</sup> Investigators listed at end of paper

Published: 27 February 2007

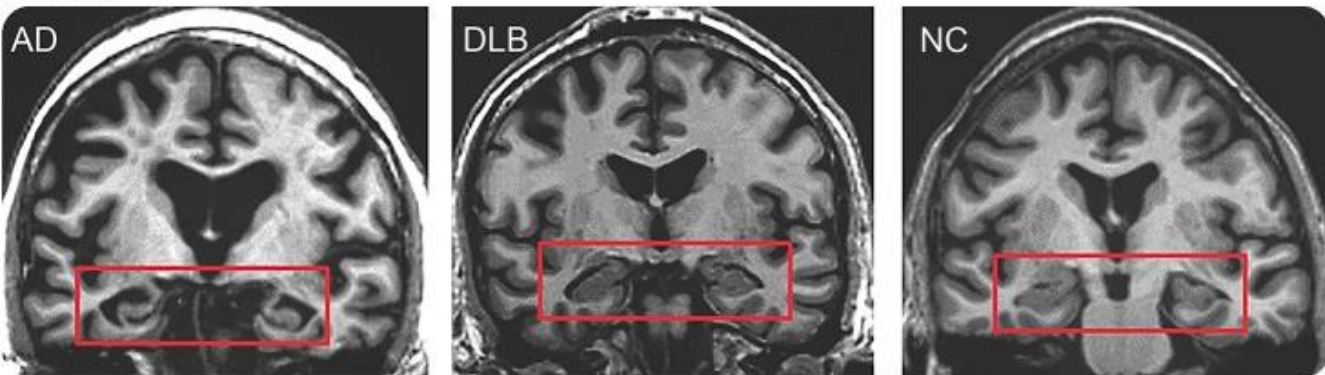
## Findings

Abnormal scans had a mean **sensitivity of 77.7%** for detecting clinical probable DLB, with **specificity of 90.4%** for excluding non-DLB dementia, which was predominantly due to Alzheimer's disease. A mean value of **85.7%** was achieved for overall diagnostic accuracy, **82.4% for positive predictive value**, and **87.5% for negative predictive value**. Inter-reader agreement for rating scans as normal or abnormal was high (Cohen's  $\kappa=0.87$ ). The procedure was well tolerated with few adverse events.

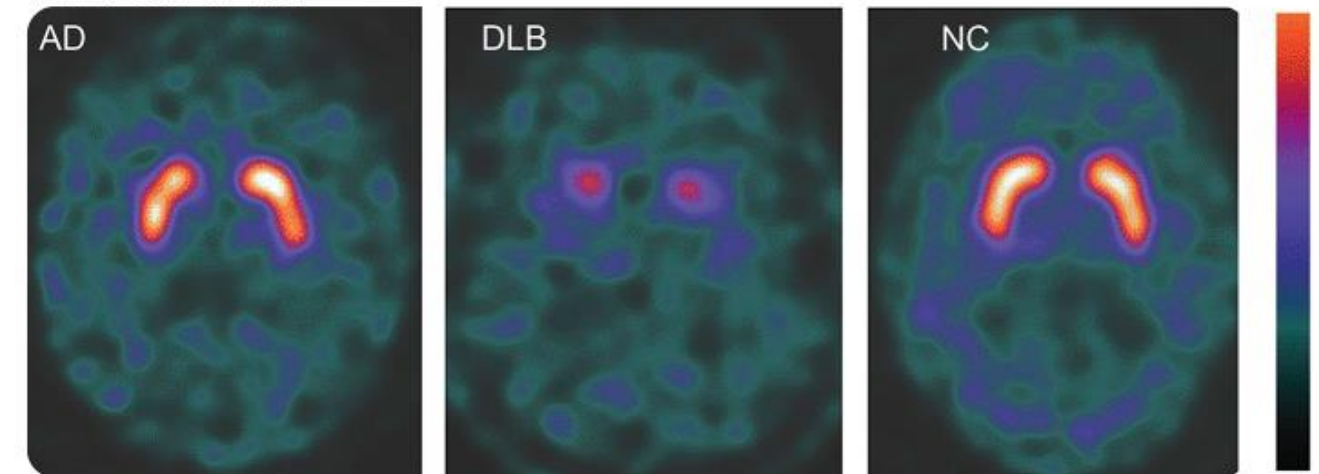
## Interpretation

A revision of the International Consensus Criteria for DLB has recommended that low DAT uptake in the basal ganglia, as shown by SPECT or PET imaging, be a suggestive feature for diagnosis. **Our findings confirm the high correlation between abnormal (low binding) DAT activity measured with <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT and a clinical diagnosis of probable DLB.** The diagnostic accuracy is sufficiently high for this technique to be clinically useful in distinguishing DLB from Alzheimer's disease.

A. MRI



B. FP-CIT SPECT



Coronal T1-weighted MRI and  $^{123}\text{I}$ iodine FP-CIT SPECT images in Alzheimer disease (AD), dementia with Lewy bodies (DLB), and normal controls (NC)

# Biomarkører

Redusert DAT opptak i basalgangliene.

Lavt opptak av jod-MIBG myokardscintigrafi

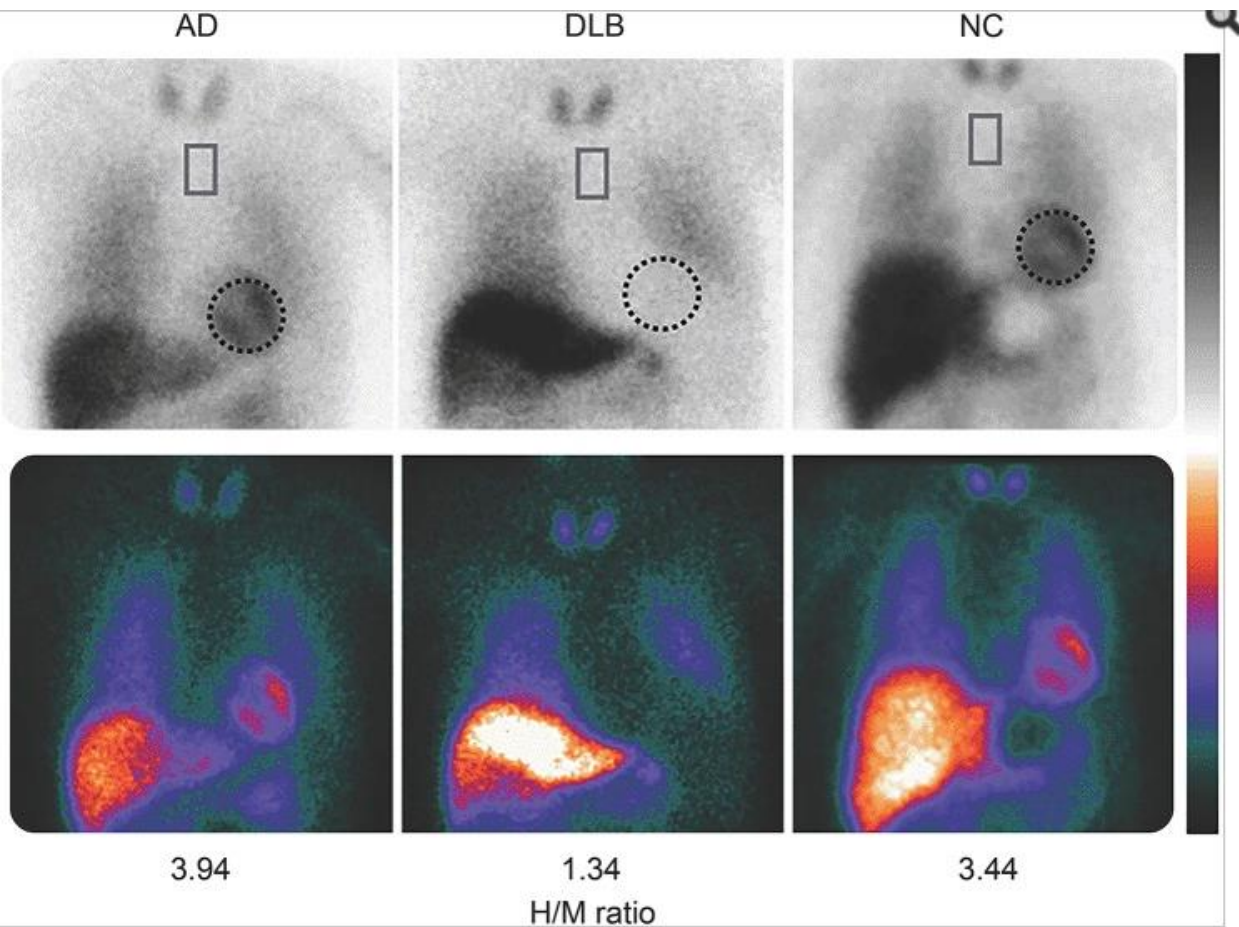
Polysomnografi som bekrefter REM-søvn uten atoni.

# Jod-MIBG myokardscintigrafi

Postganglionær sympatisk innervasjon av hjertet er nedsatt ved Lewy-legeme sykdom.

Virker vanskelig å bruke i praksis

(feilkilder: iskemisk hjertesykdom, hjertesvikt, diabetes mellitus, perifere nevropatier og en del medikamenter)



<sup>123</sup>Iodine-metaiodobenzylguanidine myocardial imaging in patients with Alzheimer disease (AD), dementia with Lewy bodies (DLB), and age-matched normal controls

# Biomarkører

Redusert DAT opptak i basalgangliene.

Lavt opptak av jod-MIBG myokardscintigrafi

Polysomnografi som bekrefter REM-søvn uten atoni.

# Polysomnografi

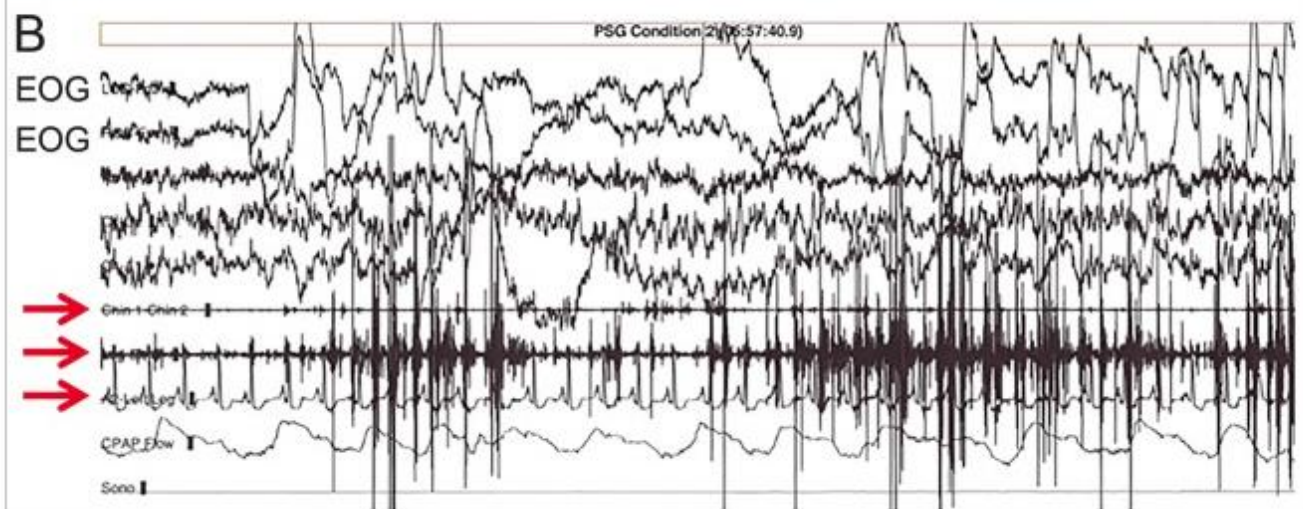
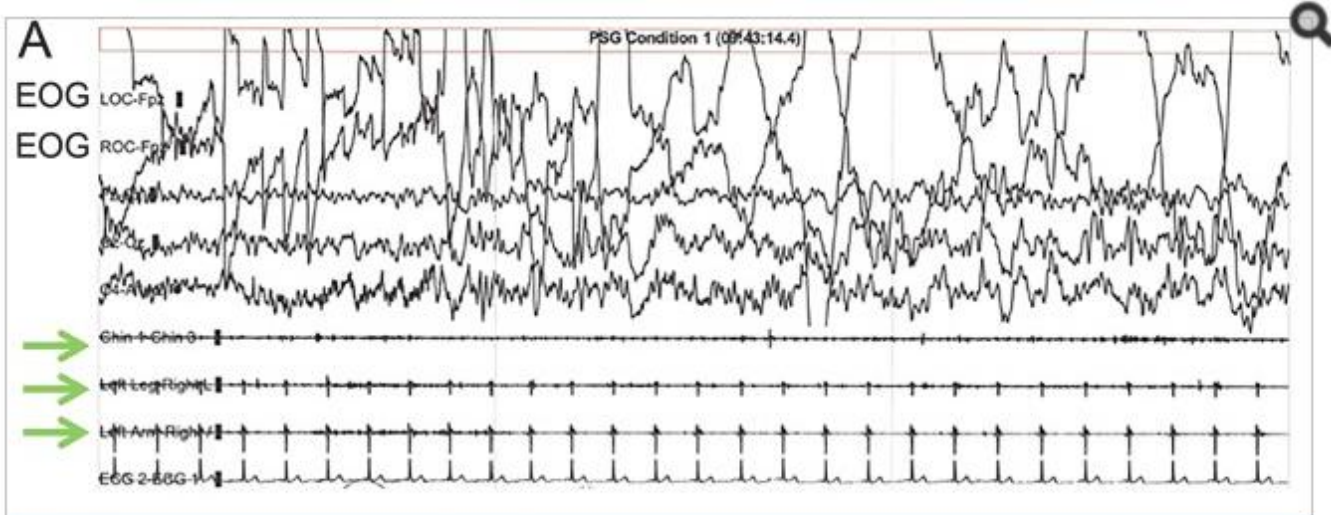
REM-søvn uten atoni predikerer Lewy-relatert patologi med høy spesifisitet.



# Polysomnografi

REM-søvn uten atoni predikerer Lewy-relatert patologi med høy spesifisitet.

Dersom polysomnografi viser REM-søvn uten atoni hos en pasient med demens og anamnestisk REM-søvn adferdsforstyrrelser er det over 90% sannsynlighet for synucleinopaty. Boeve et al, [Sleep Med.](#) 2013 Aug;14(8):754-62. doi: 10.1016/j.sleep.2012.10.015. Epub 2013 Mar 7.



# Diagnosen

Demens

Kliniske funn:

Kjernesymptomer

Støttende (supportive)

Biomarkører:

Indikerende (indicative)

Støttende (supportive)

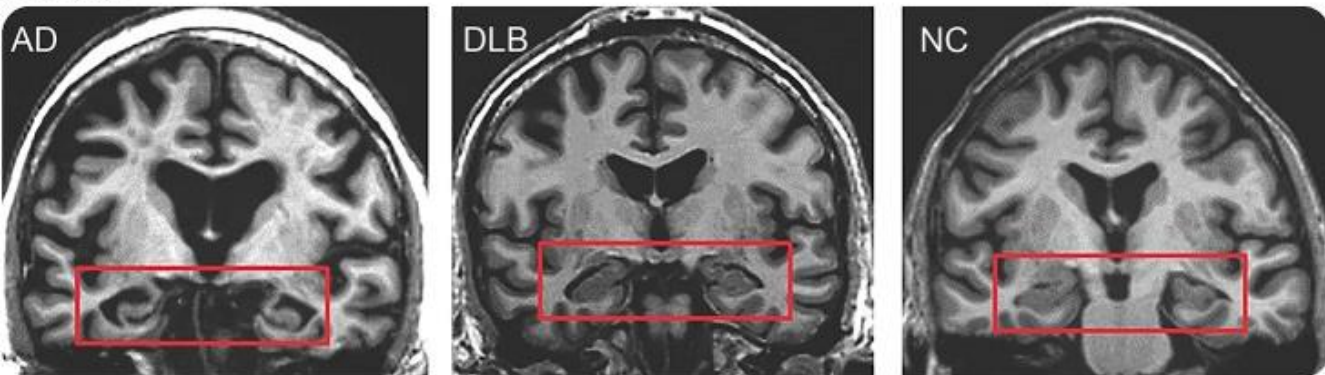
# Støttende biomarkører

Relativt bevart medial-temporalappsstrukturer på MR/CT

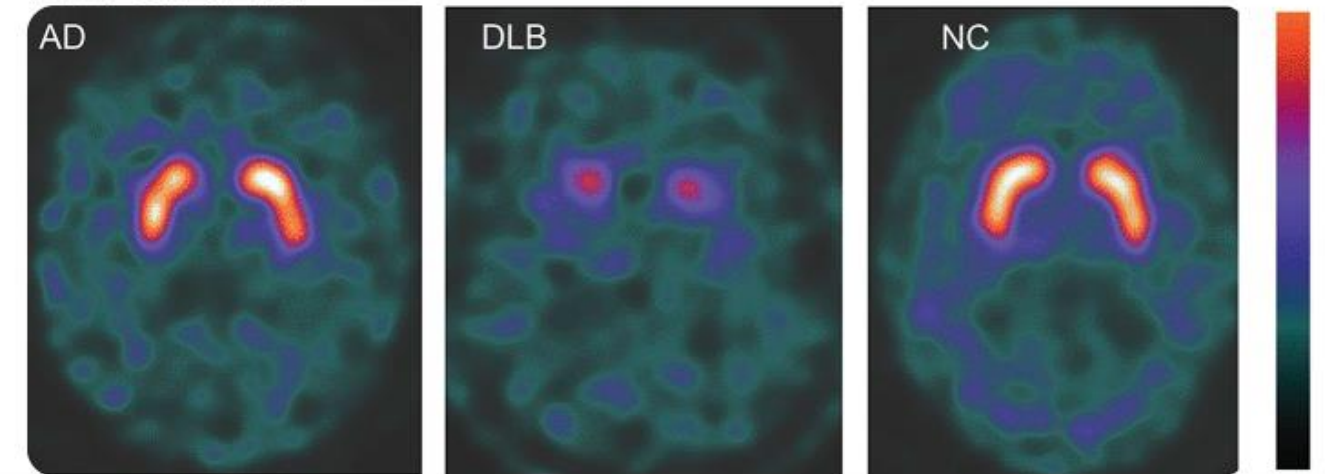
Generalisert lavt opptak på SPECT/PET perfusjon/metabolisme scan med redusert occipital aktivitet +/- “cingulate island sign” på FDG-PET.

EEG-forandringer: “prominent posterior slow-wave activity with periodic fluctuatioston in the pre-alpha/theta-range.

A. MRI



B. FP-CIT SPECT



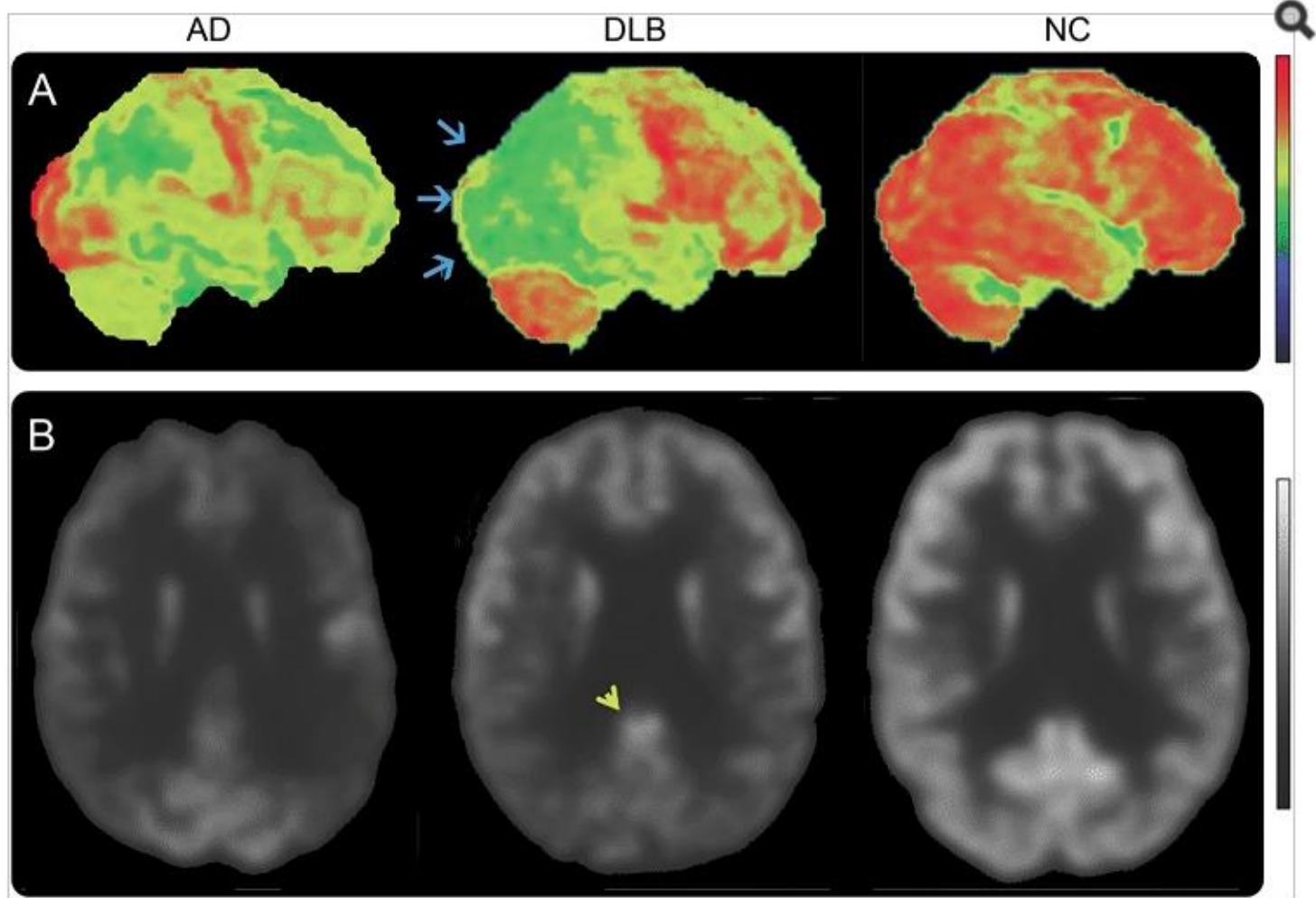
Coronal T1-weighted MRI and  $^{123}\text{I}$ iodine FP-CIT SPECT images in Alzheimer disease (AD), dementia with Lewy bodies (DLB), and normal controls (NC)

# Støttende biomarkører

Relativt bevart medial-temporalappsstrukturer på MR/CT

Generalisert lavt opptak på perfusjon/metabolisme SPECT/PET med redusert occipital aktivitet +/- "cingulate island sign" på FDG-PET.

EEG-forandringer: "prominent posterior slow-wave activity with periodic fluctuatiосn in the pre-alpha/theta-range.



**$^{18}\text{F}$ -FDG-PET images in Alzheimer disease (AD), dementia with Lewy bodies (DLB), and normal controls (NC)**

# Støttende biomarkører

Relativt bevart medial-temporalappsstrukturer på MR/CT

Generalisert lavt opptak på perfusjon/metabolisme SPECT/PET med redusert occipital aktivitet +/- "cingulate island sign" på FDG-PET.

EEG-forandringer: "prominent posterior slow-wave activity with periodic fluctuatioston in the pre-alpha/theta-range.



# EEG

“(...) a pre-alpha-dominant frequency, either stable or intermixed with alpha/theta/delta activities in pseudoperiodic patterns, which together have a predictive value >90% for the diagnosis of DLB compared with ALD.

“correlate positively with the severity of clinically observed cognitive fluctuation”

# Behandling

“En kombinasjon av farmakologisk og ikke-farmakologisk tilnærming”

[Previous Article](#)

Volume 172, Issue 8, August 01, 2015, pp. 731-742

[Next Article](#)

**Perspectives**

**Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis**

Chris Stinton, Ph.D., Ian McKeith, F.Med.Sci., John-Paul Taylor, Ph.D., Louise Lafortune, Ph.D., Eneida Mioshi, Ph.D., Elijah Mak, M.Sc., Victoria Cambridge, Ph.D., James Mason, D.Phil., Alan Thomas, Ph.D., John T. O'Brien, D.M.

Received: December 22, 2014

Accepted: March 27, 2015

Published online: June 18, 2015 | <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14121582>

## Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis.

### RESULTS:

Forty-four studies examining 22 strategies were included in the review. **Meta-analysis indicated beneficial effects of donepezil and rivastigmine for cognitive and psychiatric symptoms.** Rivastigmine, but not donepezil, was associated with greater risk of adverse events. Meta-analysis of **memantine suggested that it is well tolerated but with few benefits.** Descriptive summaries provide some evidence of benefits for galantamine, modafinil, levodopa, rotigotine, clozapine, duloxetine, clonazepam, ramelteon, gabapentin, zonisamide, and yokukansan. Piracetam, amantadine, selegiline, olanzapine, quetiapine, risperidone, and citalopram do not appear to be effective.

### CONCLUSIONS:

**High-level evidence related to pharmacological strategies for managing Lewy body dementia is rare.** Strategies for important areas of need in Lewy body dementia, such as autonomic symptoms and caregiver burden, have not been investigated, nor have the views of patients and caregivers about pharmacological strategies.

# Antipsykotika

Bør unngås når det er mulig.

## Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism

Although our study indicates that short-term use of quetiapine does **not significantly worsen parkinsonism or cognition** in treated subjects, a **clinical benefit over placebo was not observed**. The drug was also associated with **a trend toward a greater decline in overall function compared to placebo**. These results, combined with recent concerns about an increased risk of death in elderly patients treated with antipsychotic drugs (atypical and conventional), suggest that quetiapine may not be the best first-line treatment approach for agitation or psychosis in demented patients.

Kurlan et al, Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. Neurology 2007;68:1356–1363.

# Antipsykotika

Det foreligger evidens for clozapin i psykose ved Parkinson sykdom, tolerabiliteten og effekten ved DLB er ikke godt kartlagt.

Pimavanserin? Atypisk antipsykotikum, selektiv serotonin 5-HT<sub>2A</sub> invers agonist

# Behandling av parkinsonisme

Dopaminerg behandling virker ofte dårligere ved DLB enn PD.



# Behandling av parkinsonisme

Dopaminerg behandling virker ofte dårligere ved DLB enn PD.

Kan være assosiert med økt forekomst av psykose.

# Behandling av parkinsonisme

Dopaminerg behandling virker ofte dårligere ved DLB enn PD.

Kan være assosiert med økt forekomst av psykose.

Kan være nødvendig hos enkelte. “start low, go slow”

# REM-søvn adferdsforstyrrelser

Forsiktig bruk av clonazepam (Rivotril) til kvelden kan redusere risikoen for søvnrelaterte skader.

# REM-søvn adferdsforstyrrelser

Forsiktig bruk av clonazepam (Rivotril) til kvelden kan redusere risikoen for søvnrelaterte skader.

Men kan føre til kognitiv forverring og gangvansker.

Melatonin kan være et tryggere alternativ.

<https://www.aldringoghelse.no/alle-artikler/lewy-legeme-demens/>