

LEWYKROPPS- DEMENS – STOR RISK FÖR FELBEHANDLING OCH DÖD

Lewykroppsdemens är efter Alzheimers sjukdom den vanligaste demenssjukdomen. Diagnosen är inte helt lätt att ställa och missas därför ofta.



FREDRIK BOSTRÖM, leg läkare,
doktorand
SEBASTIAN PALMQVIST, AT-läkare,
doktorand
MARIA ANDERSSON, leg läkare,
doktorand

ELISABET LONDOS,
docent, överläkare
elisabet.londos@skane.se
samtliga neuropsykiatriska
kliniken Universitetssjukhuset
MAS, Malmö

En 82-årig kvinna var inlagd på en ortopedavdelning för en col-lum femoris-fraktur, som hon ådragit sig vid ett fall i sitt hem. Patienten hade fallit ofta den senaste tiden, och anhöriga berättade att hon sett syner av och till det senaste året. Hon var lite stel i kroppen och rörde sig långsamt. Minnet verkade bra, och hon tedde sig orienterad i tid och rum. Efter operationen var hon orolig, men inte direkt aggressiv, pratade ologiskt och osammanhängande om en liga som var ute efter hennes pengar, och hon såg demoner.

Att en gammal kvinna faller och blir konfusorisk efter en operation är inte ovanligt. Hur handlägger du patienten? Medicinering med haloperidol? Klometiazol? Annat?

Denna »klassiska« konfusion kunde mycket väl ha varit en lewykroppsdemens (engelska: dementia with Lewy bodies, DLB), eftersom kvinnan uppvisade hallucinationer, stelhet/förlångsamning och upprepade fall. Patienter med lewykroppsdemens patienter är neuroleptikaöverkänsliga [1], och behandling med traditionella neuroleptika kan i vissa fall medföra att patienten avlider [2]!

Näst vanligaste neurodegenerativa demenssjukdomen

Lewykroppsdemens räknas som den näst vanligaste neurodegenerativa demenssjukdomen efter Alzheimers sjukdom. Konsensuskriterier formulerades så sent som 1996 [3], och därför finns ännu inga egentliga epidemiologiska studier av prevalens. De studier som finns talar för en förekomst mellan 5 och 20 procent av alla demenssjuka [4]. Neuropatologiska studier visar att ca 20 procent av patienter med demens uppvisar lewykroppar [5, 6], vilket gör att man kan misstänka att en betydande underdiagnostik föreligger.

Patienter med lewykroppsdemens är svårbehandlade på flera sätt. De har synhallucinationer men tål inte neuroleptika.

FAKTA. Konsensuskriterier

Konsensuskriterier, enligt McKeith et al [1]

Progredierande försämring av flera kognitiva funktioner av sådan grad att socialt liv och/eller arbete störs

Minst två huvudkriterier eller ett huvudkriterium och ett associerat symtom föreligger

Huvudkriterier:

- Fluktuerande kognition med uttalade variationer i uppmärksamhet och vakenhet
- Återkommande synhallucinationer som typiskt är komplexa och detaljerade
- Spontana symtom på parkinsonism

Associerade kriterier:

- REM-sömnstörning (vilken kan komma flera år före demenssymtomen)
- Svår neuroleptikaöverkänslighet
- Nedsatt dopamintransport i basala ganglier påvisat med SPECT (Datscan)

Vanliga orsaker till att symtomen missas

Patienten presterar ofta ett gott MMSE-resultat (mini-mental state examination) och har välbevarat minne och orientering relativt långt in i sjukdomsförloppet

Minnesstörning föreligger men måste ofta testas fram

- Fluktuationerna och dag-tröttheten misstas för depression eller cerebrovasculär störning
- Patienten är medveten om att synerna är hallucinationer och rapporterar dem ej
- Oftast föreligger parkinsonism utan tremor

- Patienten rapporterar sällan symtomet spontant, eftersom normal eller till och med förlängd sömnlängd föreligger

De har parkinsonism men tål ofta inte dopaminagonister. De har dålig blodtrycksreglering, men behandlingen mot huvudsymtomen sänker blodtrycket ytterligare. De har mycket sämre livskvalitet än alzheimerpatienter och kostar samhället dubbelt så mycket [7, 8].

Eftersom lewykroppsdemens sannolikt är underdiagnostiserad, hamnar patienterna sannolikt ofta fel i sjukvården – dvs inte på minneskliniker. Patienterna återfinns i stället på medicinkliniker, neurologkliniker, inom psykiatri och på ortopedavdelningar, där de ofta får mindre gynnsam behandling som kan förvärra sjukdomsbilden och som i förlängningen kan leda till tidig institutionalisering och i värsta fall död.

Man har därför mycket att vinna på att känna igen dessa patienter och remittera dem till en specialistmottagning där rätt diagnos kan ställas och behandling ges utifrån sjukdomens särskilda neurokemiska brister.

Diagnoskriterier

Diagnosen ställs enligt konsensuskriterier från 2005 [1] (Fak-

SAMMANFATTAT

Lewykroppsdemens (Lewy body demens) är en vanlig demenssjukdom som sannolikt är underdiagnostiserad.

Patienter med lewykroppsdemens har synhallucinationer men tål inte neuroleptika.

Sjukdomen karakteriseras av parkinsonism utan tremor, bristande vakenhet/uppmärk-

samhet och synhallucinationer.

Vid typisk lewykroppsdemens ter sig patienten intellektuellt välbevarad, eftersom minne och orienteringsförmåga är god. Visuospaciala svårigheter och mental förlångsamning är framträdande kognitiva symtom.

ta). Demensbilden är skild från den som ses hos alzheimerpatienter genom att minnet och orienteringsförmågan är förhållandevis välbevarade tidigt i sjukdomen. Detta gör att patienten kan te sig förhållandevis mer intellektuellt välbevarad och att man inte misstänker demenssjukdom. Längre fram i sjukdomsförloppet påverkas dock även minnet.

Vid lewykroppsdemens har patienterna vanligen svårigheter med visuospatial förmåga – dvs den rumsliga, tredimensionella upplevelsen av omgivningen; de kan sätta sig snett på stolen, lägga sig diagonalt på sängen och har svårt att bedöma avstånd. Vidare har de ofta tidigt i sjukdomsförloppet svårt att räkna.

Försämringar av patientens kognitiva funktion kan enkelt avslöjas med vanliga kognitiva test som MMT (mini-mental test) [9] och klocktest [10]. I Figur 1 visas exempel på typiska resultat vid lewykroppsdemens respektive alzheimer. Långsamhet i tal och tanke är också utmärkande, vilket kan visas med hjälp av »A quick test« (AQT) [11].

Huvudkriterierna för lewykroppsdemens är parkinsonism, synhallucinationer och fluktuationer i uppmärksamhet och vakenhet.

Parkinsonismen präglas av maskansikte, stelhet och långsamhet, men sällan tremor, vilket ofta gör att den inte upptäcks. Man måste därför undersöka patientens muskeltonus och uppmärksamma mimik och hypofoni, även om tremor inte föreligger. Synhallucinationerna/illusionerna är typiskt komplexa och detaljerade. Patienten ser ofta människor eller djur. Det speciella med fenomenet är att patienterna, åtminstone i tidiga skeden, har god insikt i att det rör sig om »hjärnspöken« och därför inte heller rapporterar det spontant. Specifika frågor kring hallucinationer måste därför ställas.

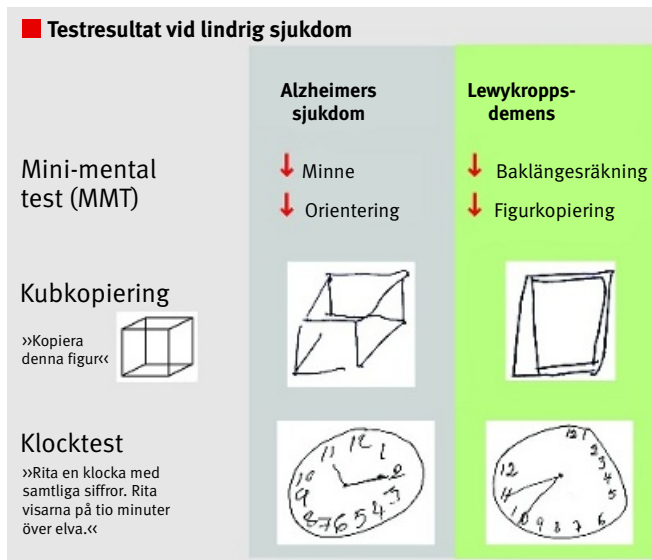
Fluktuationerna i uppmärksamhet och vakenhet varierar från tid till annan så att patienten ibland verkar klar och adekvat och ibland förvirrad. I praktiken kan fluktuerande vakenhet gestalta sig som perioder då patienten stirrar ut i intet, episoder med oorganiserat ologiskt tal eller dagtrötthet med över två timmars sömn om dagen, trots tillräcklig nattsömn.

De associerade kriterierna är störd REM-sömn, neuroleptikaöverkänslighet och patologiska fynd vid dopamintransport i basala ganglierna.

Normal REM-sömn karakteriseras av psykomotorisk dissociation, vilket gör att muskulaturen är avslappnad då man drömer. Vid lewykroppsdemens kan denna dissociation saknas, vilket gör att patienten agerar ut sina drömmar. Patienten har ofta livliga rörelser under sömnen, ropar och fäktas, och det är därför vanligt att make/maka sover i separata rum. REM-sömnstörning kan vara det tidigaste tecknet på lewykroppsdemens och ses ibland många år före de andra symtomen [12]. Symtomet rapporteras sällan spontant, vilket medför att fenomenet ofta förbises.

Uttalad neuroleptikaöverkänslighet ses typiskt hos dessa patienter, eftersom de har en bristande uppreglering av dopamin 2-receptorer [13]. Risk för malignt neuroleptikasyndrom föreligger vid behandling med atypiska neuroleptika, men är störst vid behandling med traditionella neuroleptika. Dödsfall finns beskrivna redan vid behandling med låga doser [2]. Vid lewykroppsdemens föreligger, som vid Alzheimers sjukdom, en uttalad brist på acetylkolin [14, 15]. Dessutom har patienter med lewykroppsdemens dopaminbrist, vilken kan visualiseras med SPECT [16] som avbildar nedsatt dopamintransport i basala ganglierna.

Utöver huvudkriterierna och de associerade kriterierna finns en rad ospecifika stödjande kriterier som även kan förekomma vid andra sjukdomar.



Figur 1. Några skillnader i kognition mellan lewykroppsdemens och Alzheimers sjukdom mätt med mini-mental test (MMT) [23], kubkopiering [24] och klocktest [10].

Enligt vår erfarenhet har ett av dessa kriterier särskild betydelse för patientens välbefinnande; patienter med lewykroppsdemens har nämligen ofta uttalad ortostatisk blodtrycksreaktion. Det systoliska blodtrycket sjunker kraftigt vid uppresning från liggande till stående, och denna sänkning kan kvarstå upp till 10 minuter i stående. Hjärtat svarar med pulsstegring, men denna är inte tillräcklig för att blodtrycket ska normaliseras [17].

Patienterna behöver inte känna traditionella ortostatiska symtom som svimningskänsla, yrsel och svettning, vilket kan medföra att man missar att genomföra den ortostatiska blodtrycksmätningen. Denna undersökning bör dock alltid göras vid misstanke om lewykroppsdemens, eftersom det här finns en möjlighet att förbättra patientens tillstånd. Ett kliniskt exempel på detta är en 80-årig man som kom till minnesmottagningen med misstanke om lewykroppsdemens och där blodtrycket var 112/55 mm Hg i liggande, sjönk till 69/43 i stående och var 98/59 efter 5 minuter. Hans MMT-resultat var 15/30. När blodtryckssänkande läkemedel hade seponerats hade patienten en månad senare 148/71 mm Hg i liggande, 116/65 i stående och 128/75 efter 5 minuter och klarade då 26/30 på MMT!

Det ska dock poängteras att patienter med lewykroppsdemens som haft sin sjukdom en längre tid kan te sig mer kognitivt påverkade för omgivningen på grund av parkinsonistiska symtom, ortostatism och fluktuerande vakenhet. Demensen bedöms därför ofta som svårare än vad den egentligen är, vilket kan leda till att medicinska bedömningar görs med denna felaktiga uppfattning som grund.

Differentialdiagnoser

Alzheimers sjukdom är den vanligaste demenssjukdomen och ofta misstas lewykroppsdemens för denna. För att särskilja dessa diagnoser bör man fråga om synfenomen, dagtrötthet, REM-sömnstörning och undersöka förekomst av parkinsonism. Om differentialdiagnostiska tvivel föreligger efter dessa undersökningar, framför allt om inte klar parkinsonism finns som uttryck för dopaminbrist, kan funktionell undersökning av dopamintransport vara till god hjälp. I allmänhet är denna undersökning en specialistangelägenhet. Vidare skiljer sig den kognitiva profilen (Figur 1).

Parkinsons sjukdom med demens skiljer sig från lewy-

kroppsdemens enbart genom att parkinsonpatienten haft Parkinsons sjukdom först och senare, efter mer än 1 år, utvecklat demens. Vid lewykroppsdemens får patienten parkinsonism och demens inom 1 år eller parkinsonism efter demensutvecklingen. Parkinsonism får dock inte vara ett alltför sent fenomen i demensutvecklingen, eftersom det då kan röra sig om Alzheimers sjukdom med sen parkinsonism.

Vaskulära skador i basala ganglierna kan också likna lewykroppsdemens, särskilt om samtidig Alzheimers sjukdom föreligger. DT-hjärna ingår därför vid basal utredning av misstänkt lewykroppsdemens.

Parkinsonassocierade sjukdomar som multisystematrofi (MSA) och progressiv supranukleär pares (PSP) kan också utgöra differentialdiagnostiska svårigheter. Vid MSA ska det dock inte finnas någon demensbild, och vid PSP ses vertikal blickpares, vilket inte finns vid lewykroppsdemens.

Handläggning och behandling

Det är av största vikt att känna igen dessa patienter och att påbörja behandling av symtomen i rätt ordning. Följande är i enlighet med rekommendationer från internationella lewykroppsdemenskonsortiet (DLB consortium) [1], med undantag för rekommendationen angående blodtrycksreglering och synförmåga, som baserar sig på författarnas egna studier och erfarenheter:

- Sätt ut neuroleptika!
- Se till att blodtrycket är reglerat, dvs inte för lågt i stående. Justera/sätt ut blodtryckssänkande behandling och se eventuellt till att patienten har stödstrumpor. I de fall detta inte räcker kan försök med blodtryckshöjande läkemedel som etilefrin eller licenspreparatet midodrine bli aktuella.
- Acetylkolinesterashämmare är basmedicineringen för att kompensera för den uttalade kolinerga brist som patienter med lewykroppsdemens har. I en evidensbaserad genom-

gång av American Academy of Neurology från 2006 [18] rekommenderas rivastigmin vid lewykroppsdemens med evidensgrad B. Synhallucinationerna tros ha att göra med en obalans i kolinerg-monoaminerg aktivitet i temporala synassociationskortex [19]. Det är just patienter med synhallucinationer som svarar särskilt bra på dessa läkemedel; ofta minskar patientens hallucinationer eller försvinner helt med denna behandling [20]. Även uppmärksamhet och vakenhet kan förbättras. På så vis minskar fluktuationer och apati. Rivastigmin är den enda kolinesterashämmaren som är undersökt i en randomiserad placebokontrollerad studie vid lewykroppsdemens [21], och därför finns ingen möjlighet att jämföra effekt eller tolerabilitet med andra kolinesterashämmare vid denna sjukdom.

- Till sist måste varje symptom värderas och det mest besvärande behandlas först. Om hallucinationer kvarstår trots acetylkolinesterashämmare kan quetiapin eller klozapin prövas i mycket låga doser (6,25 respektive 12,5 mg initialt). Denna rekommendation är utifrån beprövad erfarenhet. För parkinsonpatienter med hallucinationer rekommenderas dessa läkemedel [18], och mot bakgrund av att den dopaminerga bristen är likartad vid dessa tillstånd är rekommendationen rimlig. Det kan också vara värt att se över patientens perifera synförmåga och om möjligt förbättra denna med glasögon eller kirurgi. Det finns till och med fallbeskrivningar som visat att kataraktkirurgi botat hallucinationer [22]! Vid uttalad parkinsonism kan L-dopa i försiktiga doser, upp till 400 mg, prövas. Vid depression/ångest brukar mirtazapin tolereras väl. Vid svår REM-sömnstörning kan quetiapin, klonazepam eller mirtazapin ha effekt. Patienter med lewykroppsdemens är svåra att behandla och bör om möjligt remitteras till intresserad specialist.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna*

REFERENSER

- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-72.
- McKeith I, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ*. 1992;305(6855):673-8.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996;47(5):1113-24.
- Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing*. 2005;34:561-6.
- Hulette C, Mirra S, Wilkinson W, Heyman A, Fillenbaum G, Clare C. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CE-RAD). Part IX. A prospective cliniconeuropathologic study of Parkinson's features in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1995;45(11):1991-5.
- Bostrom F, Jonsson L, Minthon L, Londos E. Patients with dementia with Lewy bodies have more impaired quality of life than patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(2):150-4.
- Bostrom F, Jonsson L, Minthon L, Londos E. Patients with Lewy body dementia use more resources than those with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(8):713-9.
- Ala TA, Hughes LF, Kyrouac GA, Ghobrial MW, Elble RJ. The Mini-Mental State exam may help in the differentiation of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17(6):503-9.
- Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(6):548-61.
- Andersson M, Wiig EH, Minthon L, Londos E. A Quick Test for Cognitive Speed: a measure of cognitive speed in dementia with Lewy bodies. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2007;22(4):313-8.
- Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Silber MH, Lucas JA, Graff-Radford NR, et al. Dementia with Lewy bodies may present as dementia and REM sleep behaviour disorder without parkinsonism and hallucinations. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(7):907-14.
- Piggott MA, Perry EK, Marshall ET, McKeith IG, Johnson M, Melrose HL, et al. Nigrostriatal dopaminergic activities in dementia with Lewy bodies in relation to neuroleptic sensitivity: comparisons with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*. 1998;44(8):765-74.
- Perry EK, Haroutunian V, Davis KL, Levy R, Lantos P, Fagher S, et al. Neocortical cholinergic activities differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 1994;5(7):747-9.
- Francis PT, Perry EK. Cholinergic and other neurotransmitter mechanisms in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Mov Dis*. 2007;22 Suppl 17:S351.
- McKeith I, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Boonij J, Darcourt J, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2007;6(4):305-13.
- Andersson M, Hansson O, Minthon L, Ballard CG, Londos E. The period of hypotension following orthostatic challenge is prolonged in dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(2):192-8.
- Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, et al. Practice Parameter: Evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:996-1002.
- Perry EK, Marshall E, Kerwin J, Smith CJ, Jabeen S, Cheng AV, et al. Evidence of a monoaminergic-cholinergic imbalance related to visual hallucinations in Lewy body dementia. *J Neurochem*. 1990;55(4):1454-6.
- McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 2000;356(9247):2031-6.
- Maeshima S, Osawa A, Maeshima S, Osawa A, Maeshima E, Shimamoto Y, et al. Usefulness of a cube-copying test in outpatients with dementia. *Brain Inj*. 2004;18(9):889-98.