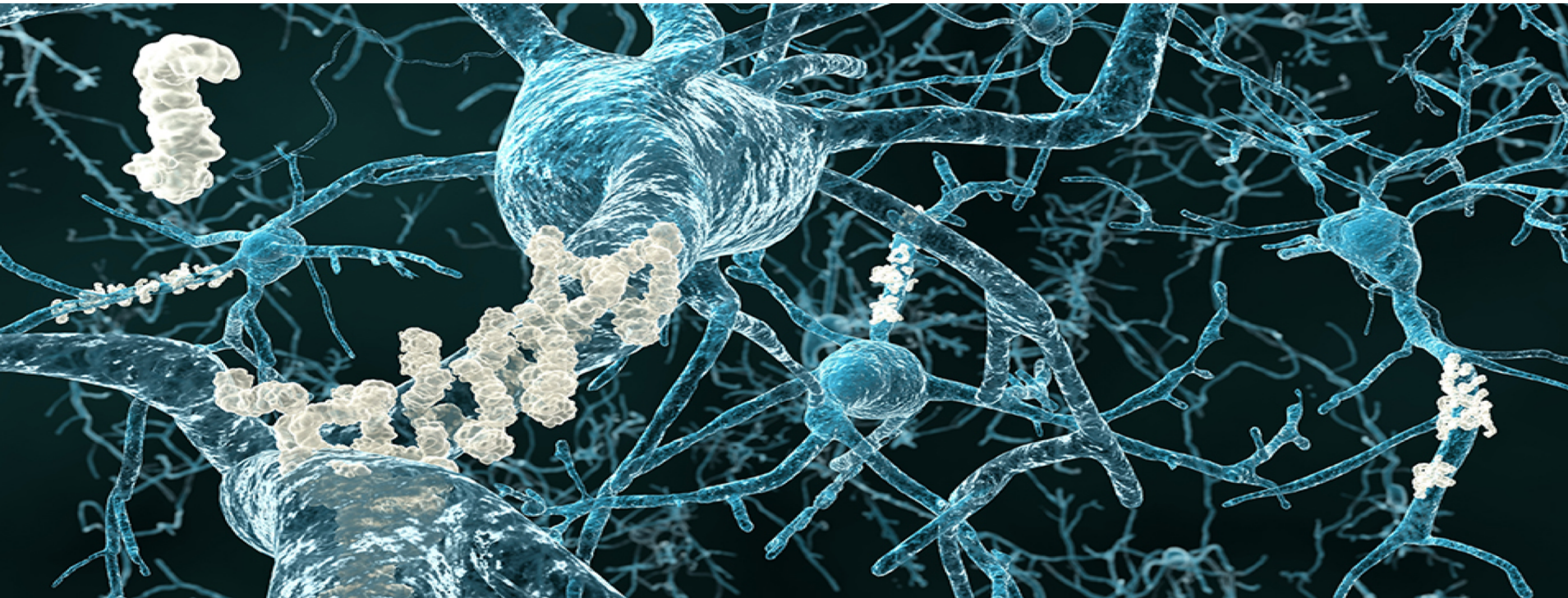


Kameler i vardagsrummet och en 2-åring i en vuxen mans kropp: ovanligare neurodegenerativa sjukdomar



Yngre Geriatrikers Symposium 210506

Lena Kilander, professor, överläkare
Geriatrik/Akademiska sjukhuset, IFV/Uppsala universitet

Fall 1. Alzheimer utan glömska

Kvinna, 78 år, jobbat som sjukgymnast på deltid fram till nyligen, har älskat språk. Klarar merparten av IADL. Remiss från husläkare.

- "Jag hittar inte orden!"

Coping: försöker tänka på annat, men blir ledsen och arg varje dag. Dessutom helt tappat siffersinnet.

Samtalet flyter bra några minuter, kan namn och åldrar på barnbarnen, men hittar sedan inte orden när hon ska berätta. MMSE 22 p, klarar inte alls att räkna: $4 + 5 = 45...54....$ Blir väldigt frustrerad.

- Var någonstans sitter skadan?

Fall 1. Alzheimer utan glömska

Kvinna, 78 år, jobbat som sjukgymnast på deltid fram till nyligen, har älskat språk. Klarar merparten av IADL. Remiss från husläkare.

- "Jag hittar inte orden!"

Coping: försöker tänka på annat, men blir ledsen och arg varje dag. Dessutom helt tappat siffersinnet.

Samtalet flyter bra några minuter, kan namn och åldrar på barnbarnen, men hittar sedan inte orden när hon ska berätta. MMSE 22 p, klarar inte alls att räkna: $4 + 5 = 45...54....$ Blir väldigt frustrerad.

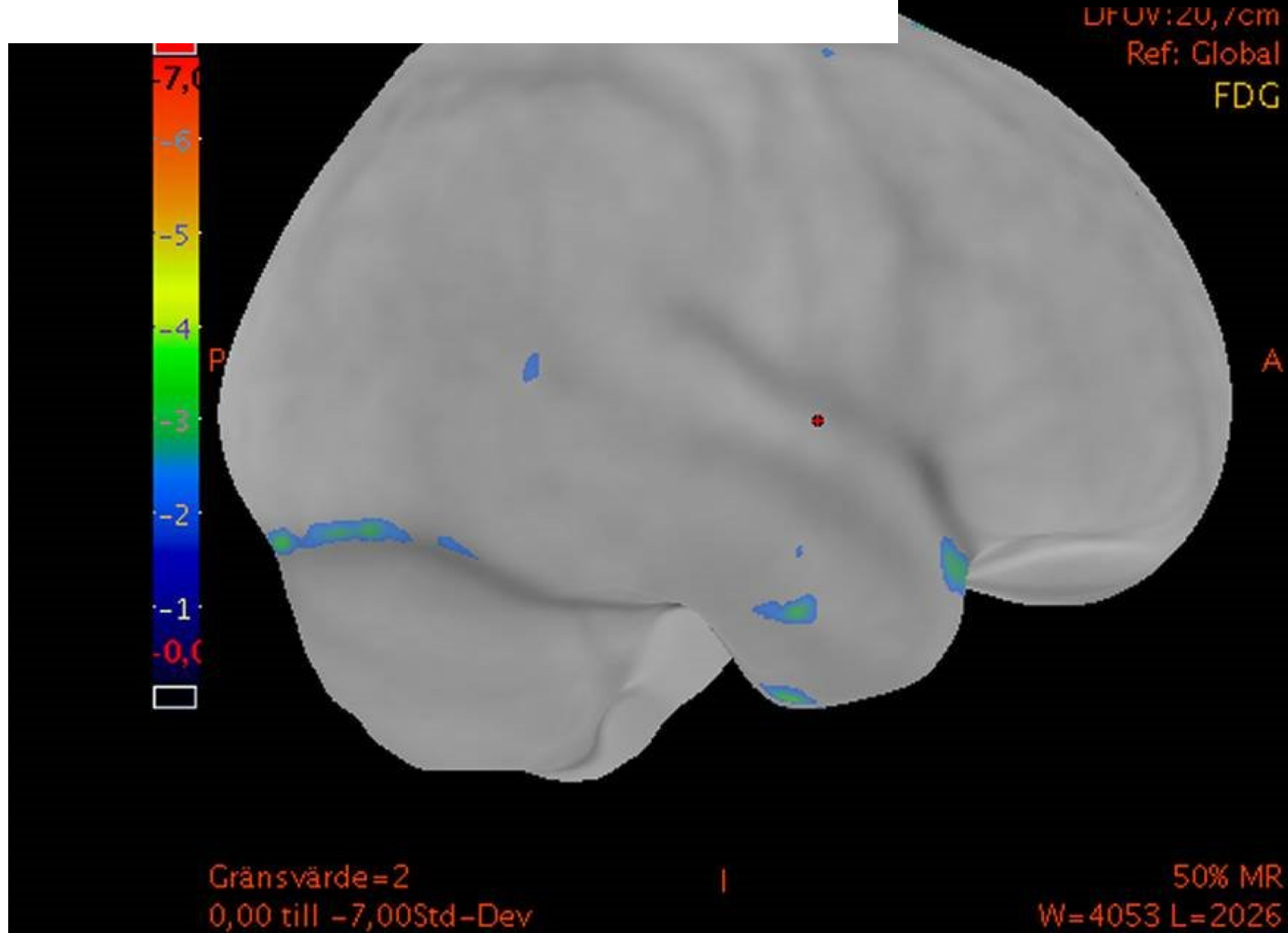
CT hjärna:

lätt vidgade sulci, medial temporallobatrofi grad 3-4 vänster, 0-1 höger

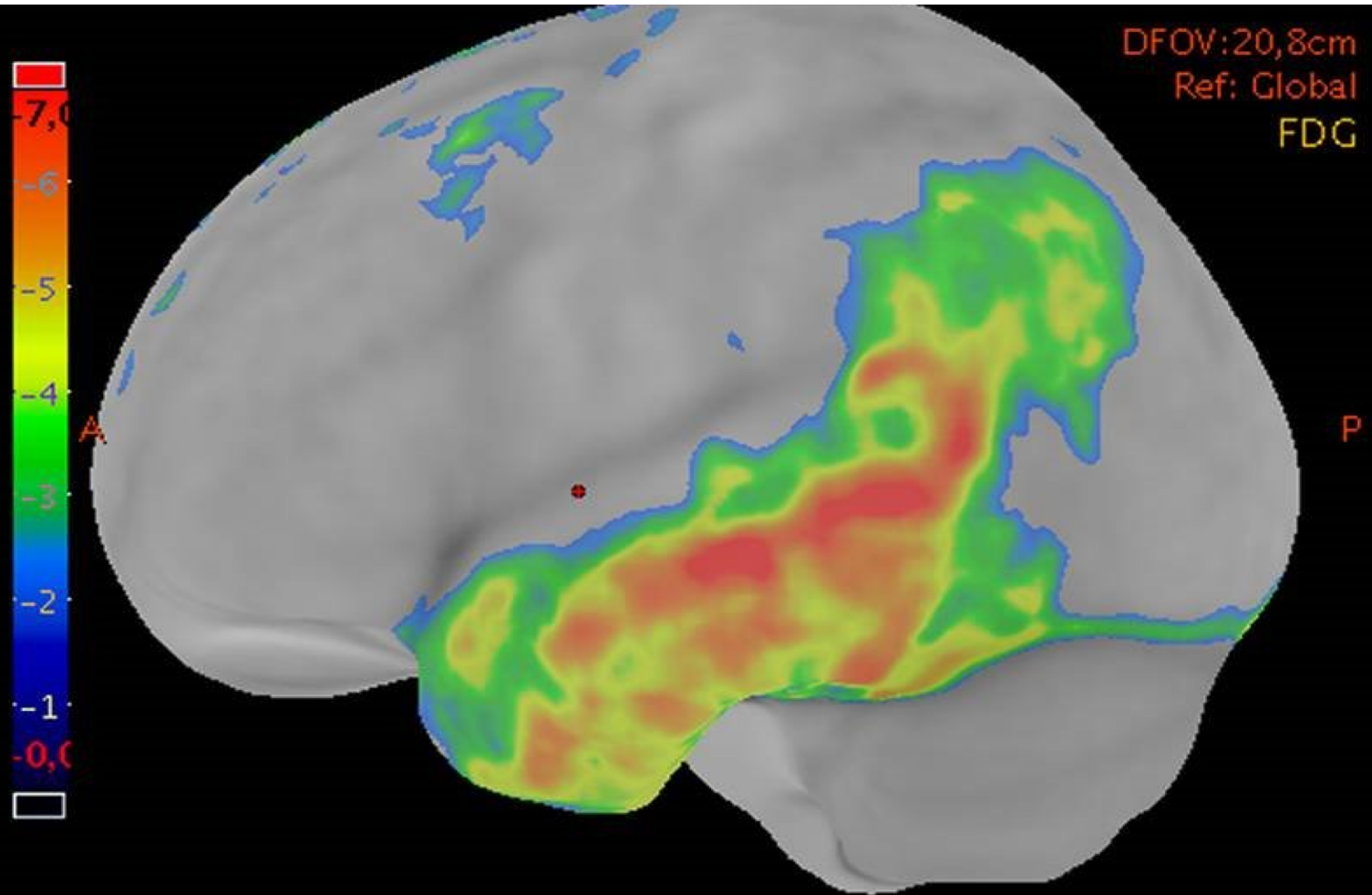
PET FDG (glukosupptag = funktion)

Färger: nedsatt upptag

Höger sida: helt normal



PET FDG vänster sida: Uttalat nedsatt upptag temporo-parietalt.
Atypisk Alzheimer: logopen afasi ("brist på ord")



Gränsvärde=2
0,00 till -7,00Std-Dev

50% MR
W=4053 L=2026

Alzheimers sjukdom - typisk och atypisk:

- 90% startar i hippocampus →

Försämrat episodiskt närminne som debutsymtom

- 10% startar fokalt i cortex →

Apraxi: Mina händer lyder inte! (parietalt)

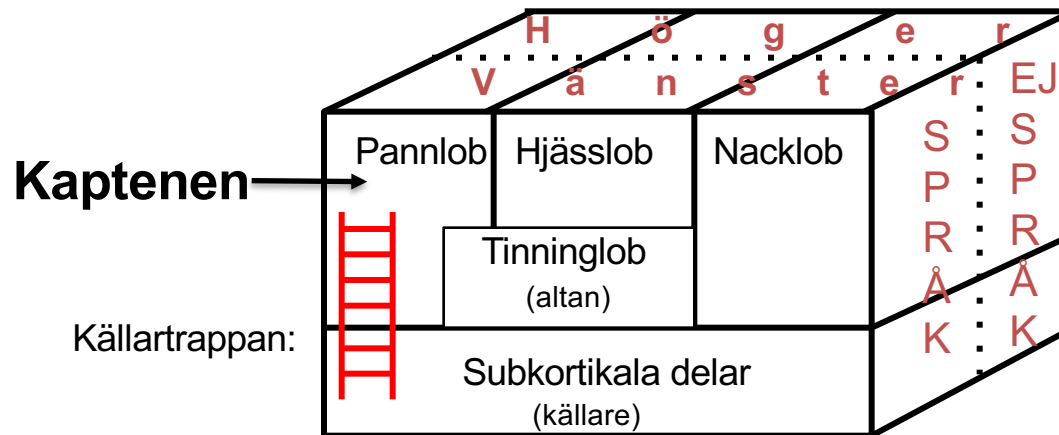
Agnosi: Jag ser inte! (occipitalt)

Apati: Inaktivitet (frontalt)

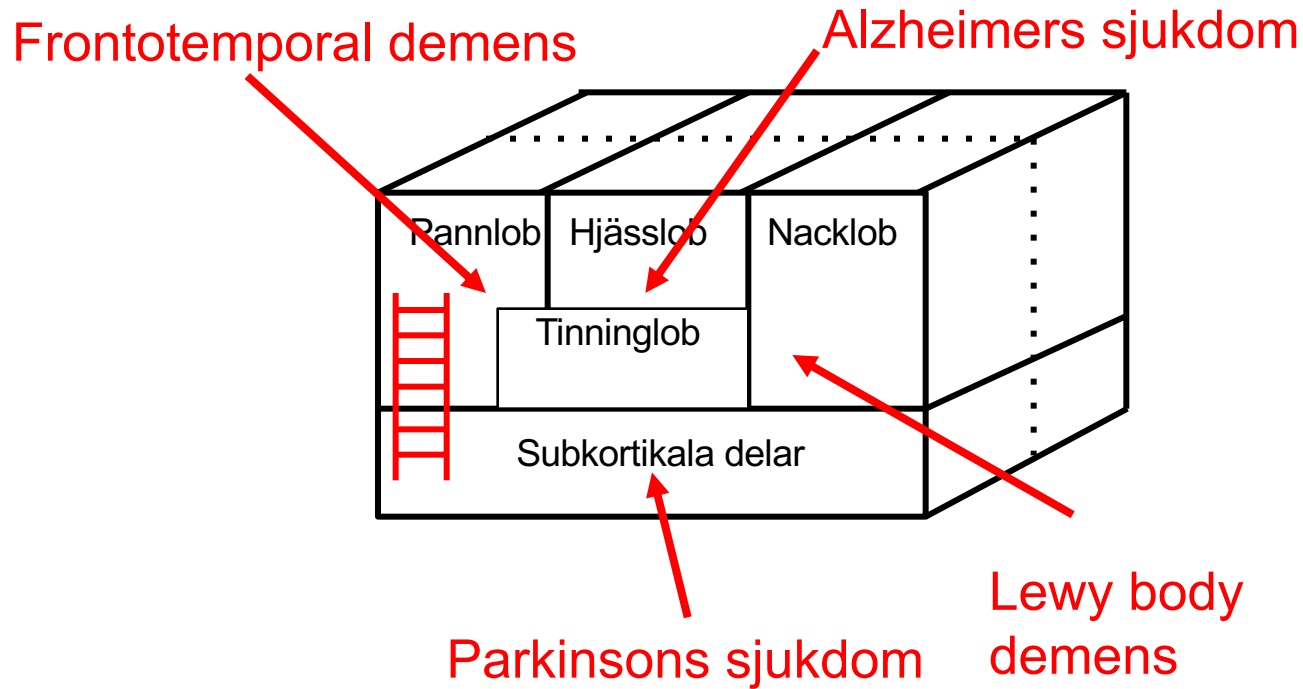
Logopen afasi (vä temp-parietalt)

...och minnesstörning kommer först senare i förloppet

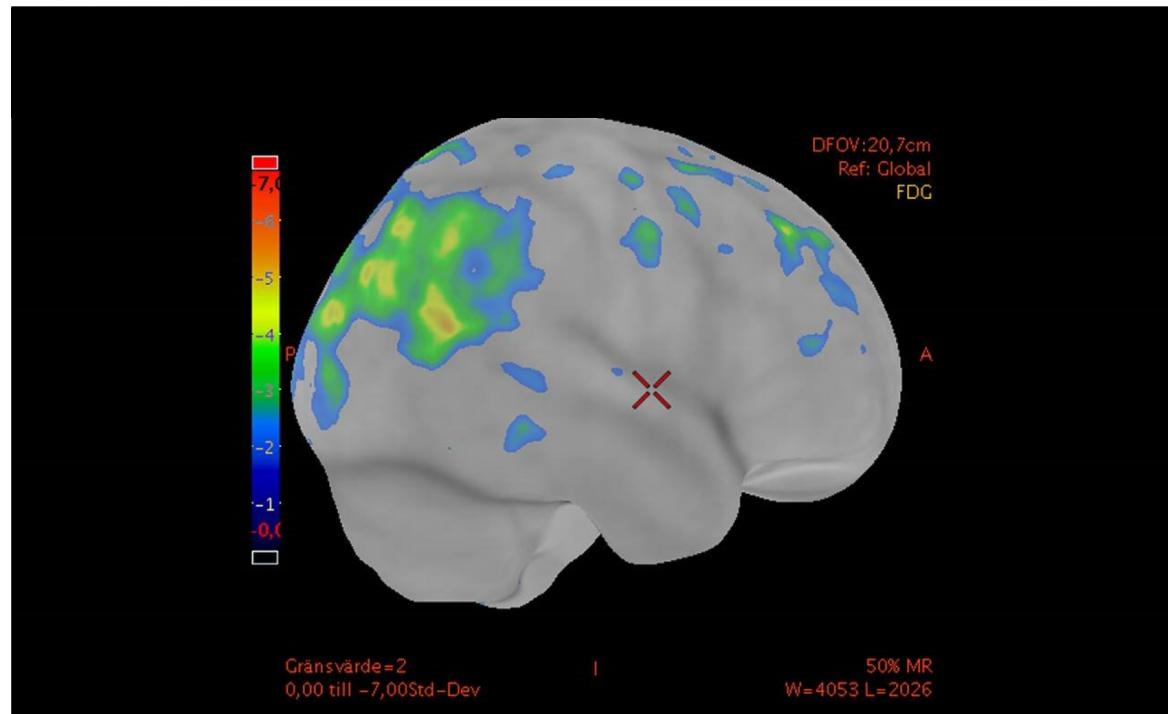
EN ENKEL HJÄRNA:



OLIKA SYMTOM NÄR OLIKA DELAR DRABBAS AV NEURODEGENERATIVA SJUKDOMAR:



Kameler i vardagsrummet, slagsmål i sängen: Lewy body demens



PET FDG: sänkt glukosupptag parieto-occipitalt

PET PE2I (dopamin-markör): sänkt upptag i nucleus caudatus & putamen

Fall 2:

Man 60 år, orienterare, teknisk. Ingen hereditet.
Söker på initiativ av sambon, sjuksköterska.

Sedan flera år*:

Urgency. ED. Nedsatt luktsinne.

REM-sömnsstörning: livliga mardrömmar, sparkar och ropar

Sedan ett år:

1. Problem med att räkna t.ex vid matlagning, klarar ej nya diskmaskinen. Bra minne.
2. Ibland frånvarande, deltar inte i samtal.
3. Kan se sin son passera
4. "Köksmattan följer alltid med när han går!"

*prodromalsymtom = föregår manifest sjukdom

Fall 2, forts:

Status:

Parkinsonism: Nedsatta medrörelser i armarna vid gång, sparsam mimik, lätt vilotremor, hypofoni (svag röst), mikrografi

God insikt. Ej deprimerad.

MMSE 25 p: klarar ej figurkopiering, svårt att räkna.
Minnestest normalt.

LBD: debut kognitiv svikt och parkinsonism samma år

Parkinson + demens: kognitiv svikt > 1 år efter PD-debut

Lewy body demens (LBD, DLB...)

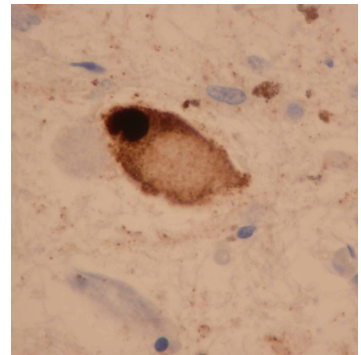
Nervcellsdöd i bakre cortex + basala ganglier. 5% av alla demens.

Typiska symtom/kriterier:

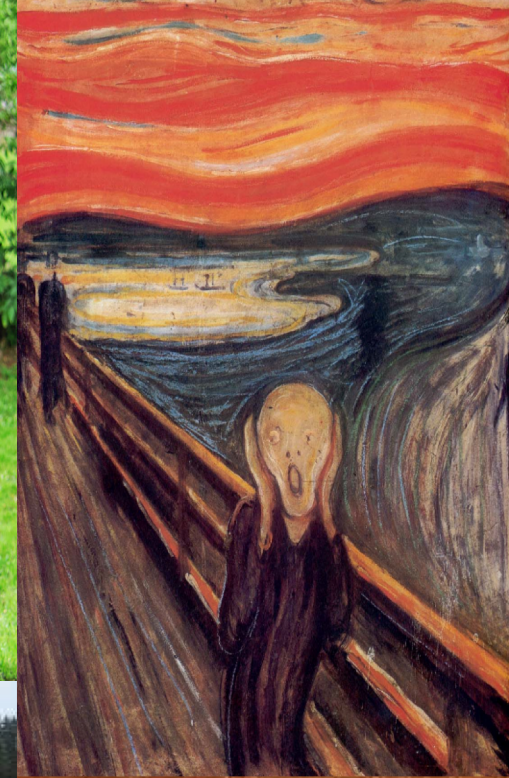
1. Parkinsonism parallellt med den kognitiva störningen
2. Synhallucinationer: människor, djur, mönster m.m.
3. Fluktuerande uppmärksamhet och dagtrötthet
4. Störd REM-sömn

Drabbar räkneförmåga och rumsuppfattning > minne
Prodromalsymtom: hyposmi, ortostatism, ED och
(liksom vid Parkinsons sjukdom)

Drabbar i hög grad det goda humöret och självförtroendet,
ger ofta större lidande för patienten och högre
anhörigbelastning, kortare tid till boende.



*alfa-synuclein,
i bl.a hudbiopsier*



- Har det hänt att
dina ögon spelat dig
ett spratt?

Fråga aktivt om
hallucinationer!

LBD: hallucinationer/synfenomen och vanföreställningar även tidigt i förloppet (tsk AD)

Synhallucinationer:

Människor, djur, fordon, ofta detaljrika

Skuggor, färger och former

Känsla av närvaro

Insikt om att inte verkliga. Kan söka ögonläkare primärt.

Misidentification:

*"Du är en bedragare, inte min riktiga man!" **

"Jag ska hem till mitt riktiga hem!"

"Någon flyttar mitt hus om jag inte har koll!!"

+ ibland paranoida vanföreställningar med ångest/
agitation relaterade till dessa.

* "One is not who one claims to be", Capgras syndrom

Fall 3: "Var är Anna nummer 2?"

Diagnos Parkinsons sjukdom sedan 4 år.

Milda motoriska symtom höger. Madopark 400 mg/d.

Sedan 6 mån: Upplever sig ha två fruar och två hus.

Går iväg för att "besökarna" eller "personalen" inte ska lyssna.

Oro för stölder. Medicinkarusell är "programmerad".

Nedsatt kroppsuppfattning märks tydligt.

Tilltagande initiativlös, dagtrött och REM-sömn störning i 20 år.

Betydligt förbättrad på minskad L-dopa och insatt Donepezil.

Symtomlindrande läkemedel vid LBD:

- Aktiviteter som ger positivt utbyte!
- Stärk känslan av duglighet!
- Avlastning för anhöriga!

Donepezil/Rivastigmin

Läkemedel mot Alzheimer, acetylkolinesterashämmare.
Basmedicin. Ofta positiv effekt på koncentration och tänkande, mindre hallucinationer. Sällan biverkningar.

Memantin

Effekt i samma storleksordning som kolinesterashämmarna

Mirtazapin, Venlafaxin, Citalopram m.fl

Antidepressiva/ångestdämpande → ökad mängd serotonin, noradrenalin

Madopark

Syfte: lindra Parkinson-symtomen → ökad mängd dopamin
Men: kan försämra hallucinationer och ge ortostatism.

Quetiapin/Seroquel

Läkemedel mot hallucinationer → blockerar dopamin.
Men: kan försämra motoriken → ökad stelhet, fallrisk, trötthet

Fall 4: Värmlandssyndromet

Ensamboende 82-årig kvinna, f.d. lärare. Far fick 'demens'.
Samma lägenhet i 25 år.

Vanföreställningar 1.5 år: ringer dottern varje dag/natt och berättar att hon faktiskt bor i Värmland. Packar och är klar för avresa. Synhallucinationer?

Dåligt närminne, men klarar inköp och kalkonmiddag.

Dottern är helt förtvivlad, skrivit långt brev.

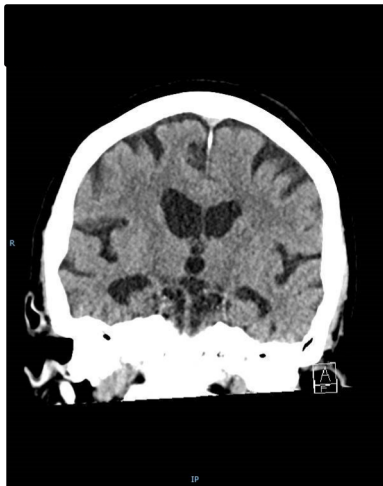
Utredning?

Fall 4 "Värmlandssyndromet"

MMSE 23 p (Nov 1917...)

Minne: 2 spontant + 7 med ledtråd/16 bilder

För 2 år sedan



CT hjärna:

Medial temporallobsatrofi tilltagit:

grad 3 höger,

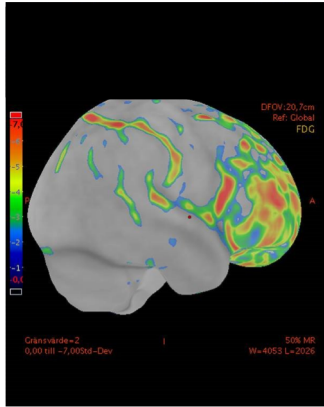
grad 2 vänster

generell atrofi grad 1-2

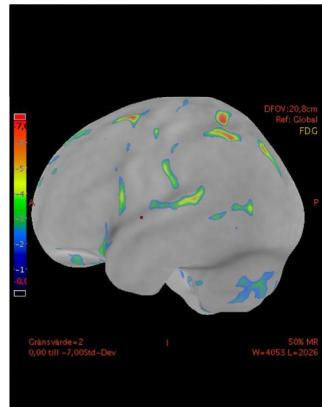
nu

DIAGNOS? VIDARE UTREDNING?

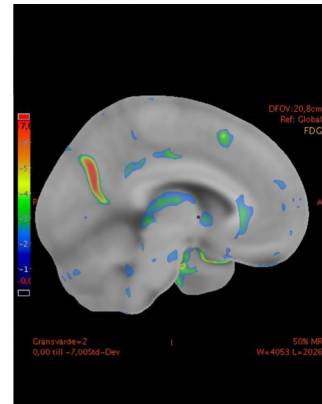
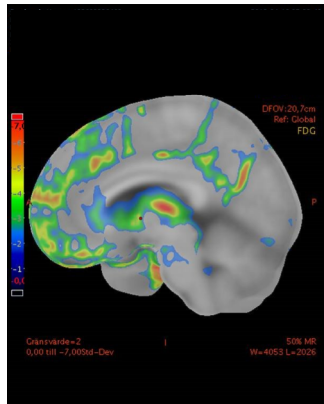
Fall 4 "Värmlandssyndromet"



HÖGER

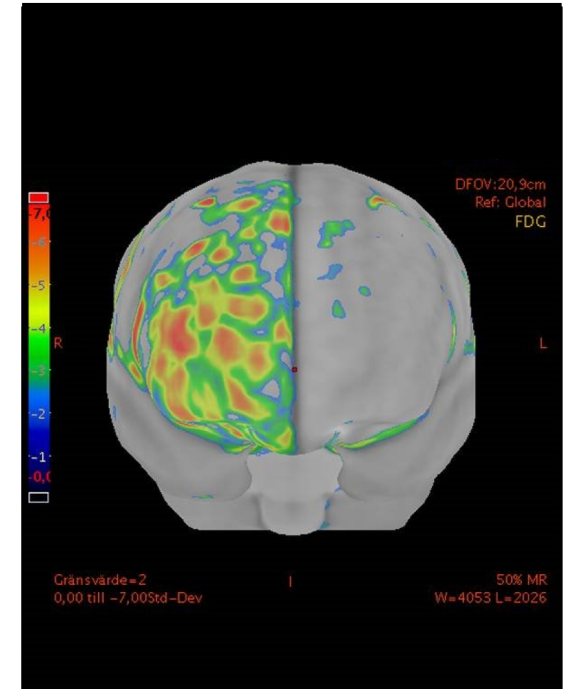


VÄNSTER



PET FDG:

Markant sänkt upptag av glukos (=funktion) höger frontallob + måttligt sänkt höger nucleus caudatus + putamen



Diagnos: beteendevariant FTD med högersidig utbredning

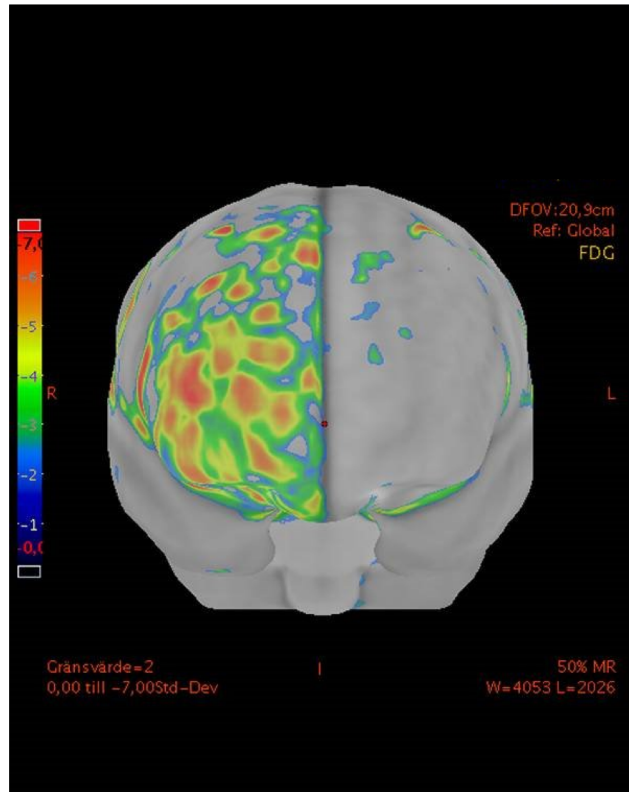
Fall 4, återbesök:

Leende och oengagerad trots dotterns tydliga förtvivlan

Imiterar

Användarbeteende: tar saker som ligger framme
Mycket intresserad av sin PET-bild

Hastigt beteende: inväntar inte instruktioner



1 år senare:

”Manisk på godis och fikabröd”

FTD: kort historik



Phineas Gage 1848



Arnold Pick 1892

Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type

Lars Gustafson -87, Arne Brun -87

Dementia of frontal lobe type. Neary D, Snowden JS et al, JNNP -88

Frontal lobe dementia and motor neuron disease. Neary D et al, JNNP -90

FTDP-17: *MAPT* mutation 1998

Dagens kliniska kriterier för bvFTD, nfvPPA (=PNFA) och svPPA (=semantisk demens):

Rascovsky K, Brain -11, Gorno-Tempini ML, Neurology -11

C9orf72 mutation: De Jesus-Hernandez M, Neuron -11 & Renton AE, Neuron -11

Sammanfattning FTD-familjen (5% av alla):

1. Drabbar mest pannloberna, vanligast:
bv FTD (beteendevariant)
2. Drabbar mest tinningloberna och språket:
 - Progressiv icke-flytande afasi (PNFA, nfvPPA)
 - Semantisk demens (svPPA)
3. FTD + ALS ibland c9orf72-mutation
4. PSP (progressiv supranukleär paralyis) och CBD (cortikobasal degeneration)

Neuropatologi: inlagringar av proteinerna tau eller TDP-43 (eller FUS)

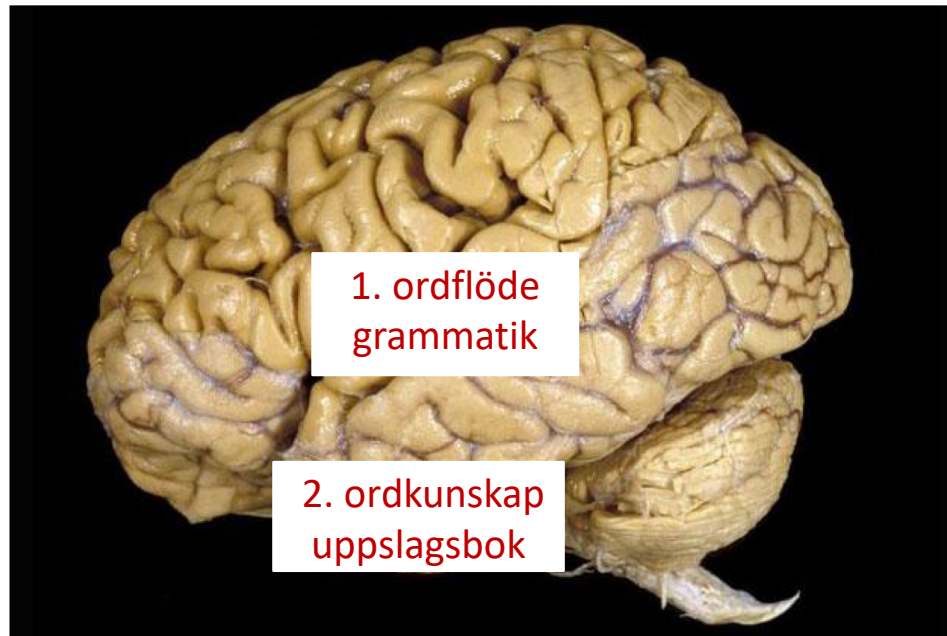
1. Beteendevariant FTD:
frontala cortex, vanligast



2. Primär progressiv afasi (PPA), vänster temporal ctx:

1. nfvPPA (non-fluent variant, PNFA/progressive non-fluent aphasia)

2. svPPA (semantic variant, SD/semantisk demens), anteriora temporala polen vä



...mer om höger sida sedan...



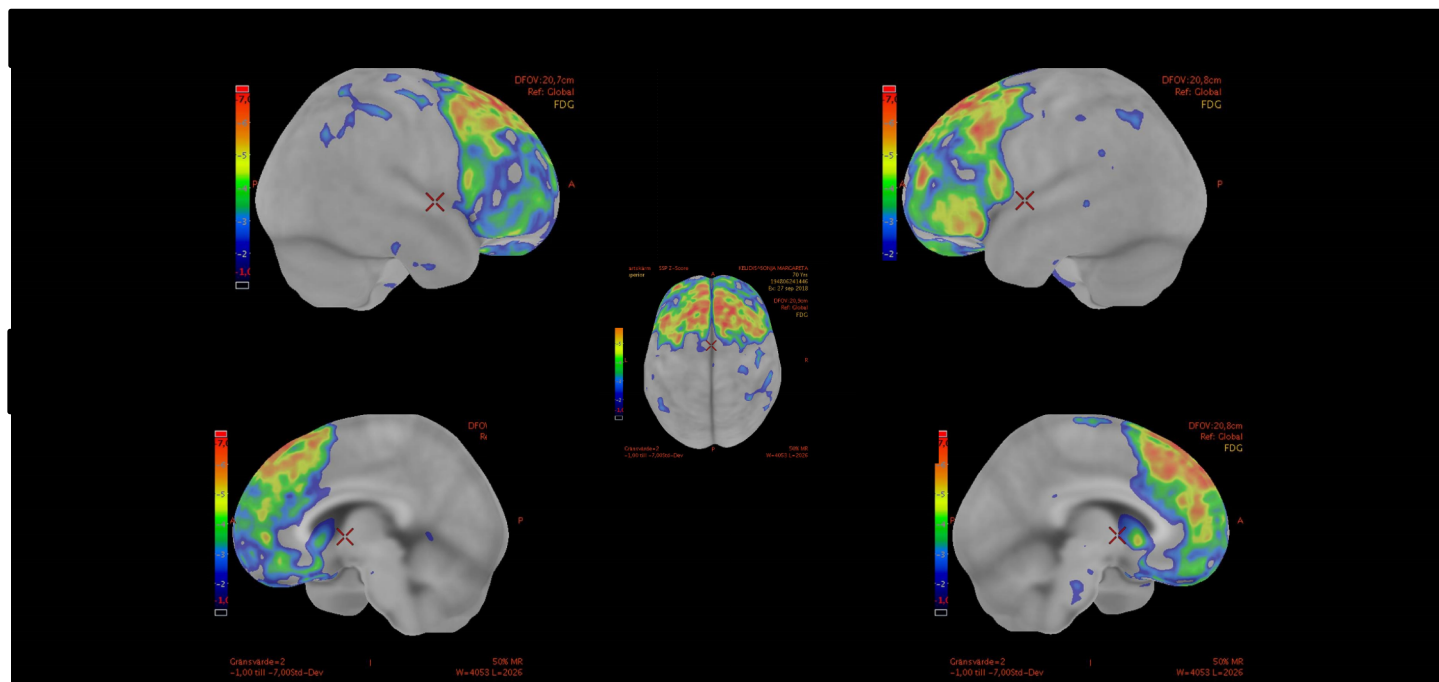
Kriterier för diagnosen bvFTD:

'Demens' + tecken på neurodegeneration
OCH ≥3/6 (tidigt i förloppet):

- Disinhibition/impulsstyrighet
- Apati eller 'inertia'
- Förlust av sympati och/eller empati
- Perseverationer (fastnar), stereotypt eller tvångsmässigt, ritualer
- Hyperoralitet/förändrad kost
- Exekutiva störningar > minne & visuospatial störning vid testning



Typisk FDG PET symmetrisk bvFTD:



DIAGNOSTIK bvFTD: följ kriterierna

- Successiv förändring av beteende/kognitiv försämring
- + bortfall av nervceller/neysatt metabolism MR/CT/PET/SPECT
- + minst 3 av följande:
 - Bortfall av hämningar/impulsstyrddhet:
 - Anhöriga berättar t.ex:
pinsamma situationer, impulsköp, snatterier
'manisk', dominant
"som en 2-åring i en vuxen mans kropp"
 - Vi kan t.ex observera:
högljudd i väntrummet/skojfrisk/barnslig
ovidkommande kommentarer
hastig, inväntar inte instruktioner
vill gärna ta din penna: användarbeteende



Advokaten som började måla

DIAGNOSTIK bvFTD: följ kriterierna

- Successiv förändring av beteende/kognitiv försämring
- + bortfall av nervceller/neysatt metabolism MR/CT/PET/SPECT

+ minst 3 av följande:

- Apati/neysatt exekutiv förmåga:

Anhöriga berättar t.ex:

”ingenting engagerar längre”

”blir ingenting gjort”

”skulle inte reagera ens om det blev jordbävning”

Vi kan t.ex observera:

tystlåten, oengagerad, neutral, ”mår bra”

- Förlust av sympati och empati:

kan inte tolka ansiktsuttryck

narcissistisk, tar barnbarnens julklappar

skrattar när någon fått cancer

förstår inte ironi och genans

kylig eller nollställd

DIAGNOSTIK bvFTD: följ kriterierna

- Successiv förändring av beteende/kognitiv försämring
- + bortfall av nervceller/neysatt metabolism MR/CT/PET/SPECT

+ minst 3 av följande:

- Perseverationer/fastnar i ett tema:

Anhöriga berättar t.ex:

specialintressen, fixa idéer

samlarbeteende; städmani; snålhet

ritualer, stereotypier: samma mat, samma tider, samma kläder

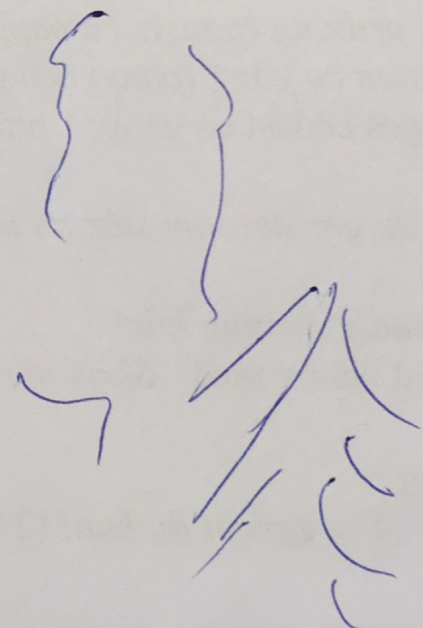
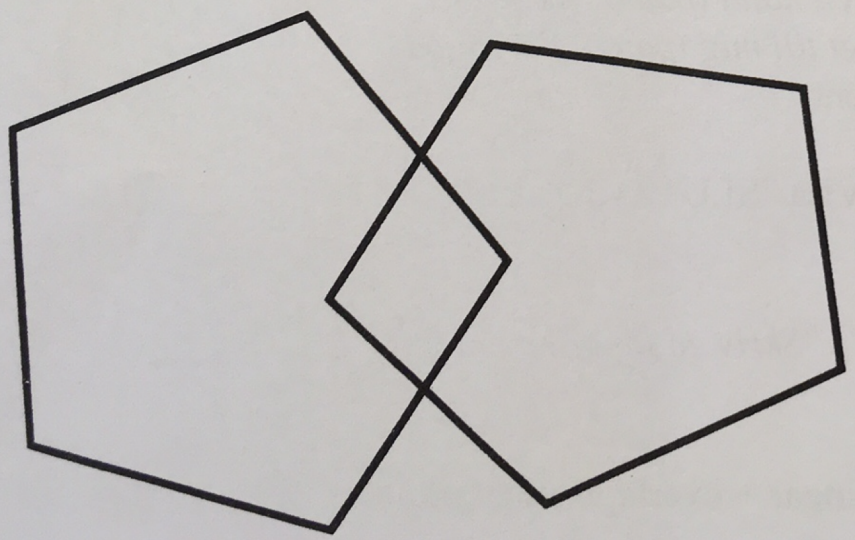
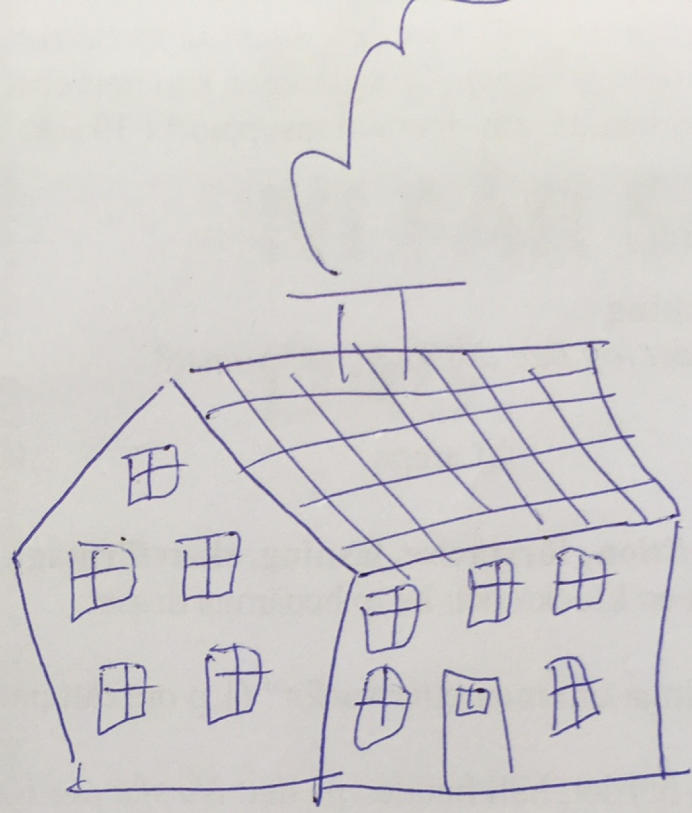
Vi kan t.ex observera:

äftar samma tema

slutar inte rita, räknar ideligen...

fortsätter peka på näsan...

MMSE 29 p,
figurkopiering:



Tomte
bor
här

DIAGNOSTIK bvFTD: följ kriterierna

- Successiv förändring av beteende/kognitiv försämring
- + bortfall av nervceller/neysatt metabolism MR/CT/PET/SPECT

+ minst 3 av följande:

- Hyperoralitet:

Anhöriga berättar t.ex:

börjat äta glupskt och snabbt

börjat äta godis, dricka alkohol etc, kan inte sätta stopp

stoppar vad som helst i munnen

orala tics, gnisslar tänder t.ex

- Sämre exekutivitet än minne:

Vi kan t.ex observera:

MMSE 30 p men ordflöde bara 4 djur/1 minut

Behåller inte uppmärksamheten. Ändrar reglerna.

MER OM PSYKOTISKA SYMTOM VID FTD

Studie från Lund, 97 patienter med neuropatologisk diagnos FTD:

32% hade psykotiska symtom, ingen skillnad ålder eller duration

Synhallucinationer och vanföreställningar:

paranoida (grannen stjälar..., bli övergiven), somatiska (bisarra), grandiosa vanligast

Majoriteten fick initialt fel diagnos: annan demenssjukdom, psykos, bipolär

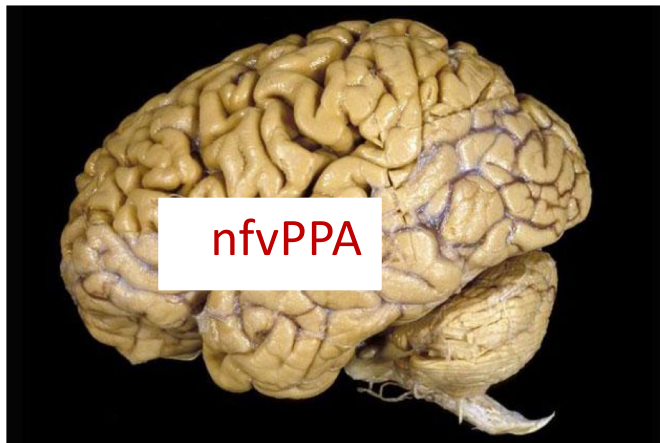
Övergående eller långvarigt

Höger sida (77%) >> symmetrisk (30%) >> vänster sida (13%)

Oftare vid FTD-ALS (familjär och inte-familjär)

C9orf72-mutation: grandiosa, paranoida och somatiska, hörselhallucinationer. Kan ha lång prodromal fas med psykotiska symtom.

Kriterier för klinisk diagnos av språkvarianterna - 1. nfvPPA (PNFA/icke-flytande afasi) i korthet:



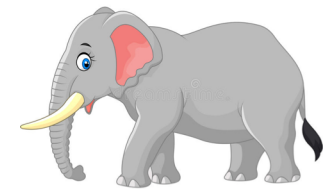
Språkstörning är det dominerande symtomet i tidigt skede

- Agrammatism
- Mödosamt tal, ljudfel; apraxia of speech
- Nedsatt förståelse av komplex text
- Bevarad förståelse av enstaka ord
- Bevarad förståelse av kunskap

Senare:

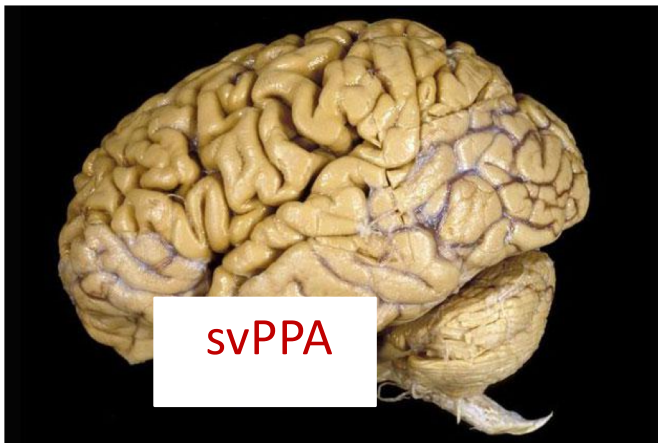
Apati
Förlust av empati
Mutism och dysfagi
(Parkinsonism)

*"Elan..efel...nat...
...kan...ja....nej!!!"*
Stor frustration!



Posteriora fronto-insulära areor vänster
Tau patologi

Kriterier för klinisk diagnos av språkvarianterna 2. svPPA (SD/semantisk demens) i korthet:



Språkstörning är det dominerande symtomet i tidigt skede

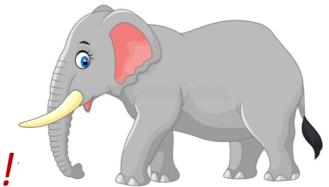
- Svårt att benämna
- Svårt att förstå enskilda ord
- Tappat sin kunskap om föremål/begrepp
- Men talet flyter bra

Senare, exempel:

Tappar social kognition
och empati
Grandiositet
Barnslig
Tvångsmässig, snål etc

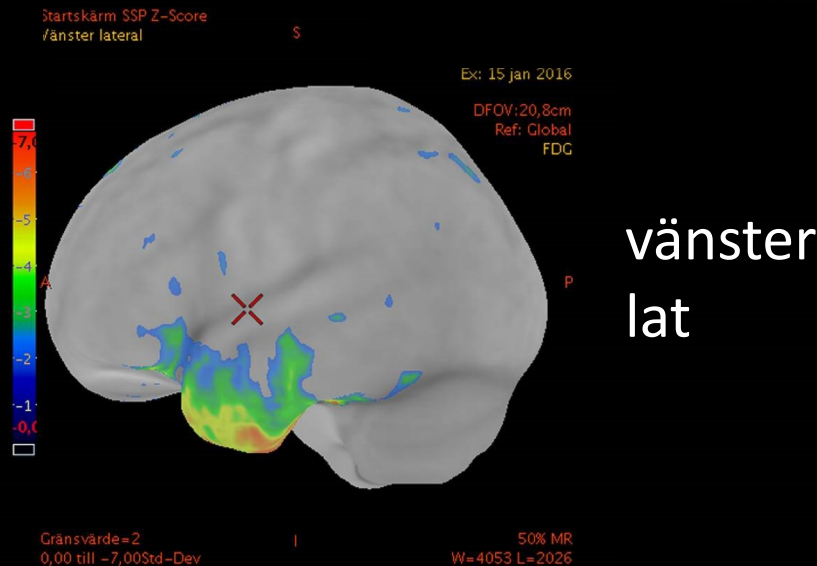
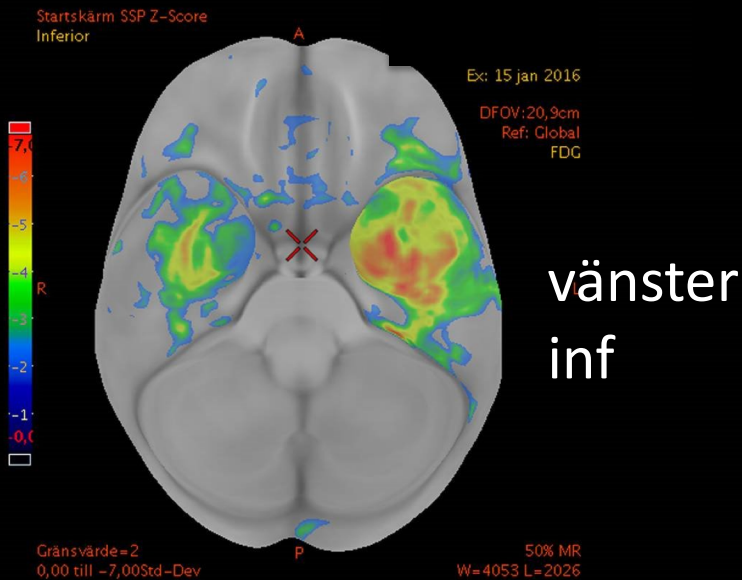
Loss of memory for words, "fluent aphasia"

*"Vad är en elefant??
Aldrig hört det ordet...
...aldrig sett en sån förut!!"*



TDP-43 patologi
Sällan mutationer eller ALS





Fall 5: semantisk demens/svPPA

Man, 62 år

Grandiositet: svensk mästare i tango,
mountainbike och bergsklättring!

Social neglect, slutade jobba och flyttade
till liten stuga i Norrland. Extremt sparsam.

MMSE 26 p

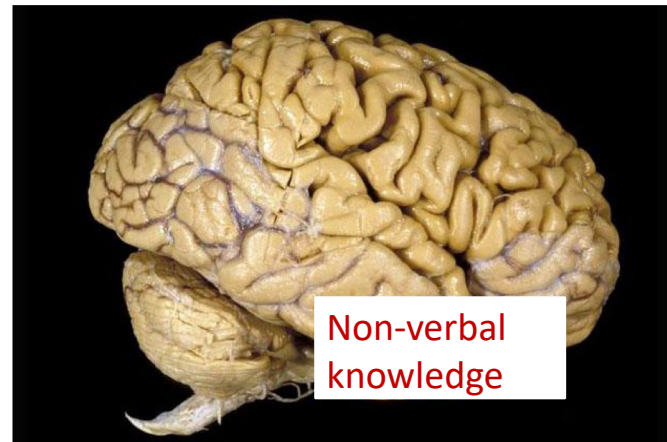
”Klocka – vad är det?”



Äntligen dags för den tysta högra temporalloben! "right temporal variant PPA", "right semantic dementia"...

Edwards-Lee -97 (TLV-FTD, n=5 dx, 5 sin):
Impulsivitet, bisarr klädstil, fixa idéer

Chan D, Brain -09:
Glömska, kommer vilse, prosopagnosia
(=känner inte igen bekanta ansikten),
hyper-religiositet, synhallucinationer,
renlighetsmani, besatt av silver och guld...



Ulugut Erkoyun H, Brain -20:
The concept is still equivocal...neglected since 2011.
n=70 amyloid-negativa + atrofi höger temporalt:
Glömska, prosopagnosi, diverse frontala symtom,
somatiska vanföreställningar (Cotard's syndrom)
Sprids till höger frontal och vänster temporal cortex

- Förstå känslor,
social cognition
- Ansikts-igenkänning

Fall 6

”Frontallobsdemens – den förbryllande sjukdomen”

Bisarra klädvanor, tvångsmässigt räknande ('idiot savant' syndrom), shopping på loppisar, exakt samma middag, autistisk och distanslös

09.15 9,7 gr 78,8 kg

11.44 11,8 gr 78,5 kg

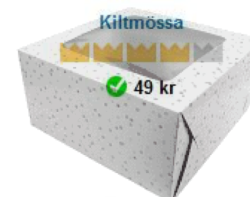
13.52 12,6 gr 79,1 kg

17.59 10,9 gr 79,2 kg

48 år = 1.513.728.000 sekunder!

Sena symptom: visslar och suger, färglägger i Mandala-böcker

Fortfarande hemma efter 18 år.



Fall 7:

Man 71 år, fd ingenjör. Ingen ärftlighet.

3 års smygande försämring, enligt sambon:

1. hitta ord
2. affektinkontinens (gråt/skratt)
3. initiativlöshet, men gott humör
4. beteende och omdöme: kommenterar "tjockisar", härmar mc-förare. Börjar äta först av alla.

Diagnos?

Fall 7:

Man 71 år, f.d. ingenjör. Ingen ärftlighet.

3 års smygande försämring enligt sambon:

1. hitta ord

2. affektinkontinens (gråt/skratt)

3. initiativlöshet, men gott humör

4. beteende och omdöme: kommenterar "tjockisar",

Härmar mc-förare. Börjar äta först av alla.

5. Problem med balans och koordination: avståndsbedömning, kroppsläge, svårt resa sig/sätter sig med en duns, faller bakåt.

Kan inte sluta kramas....Till akuten flera gånger efter fall.

PET FDG: nedsatt upptag frontalt, nucl caudatus, mesencefalon



Progressiv supranukleär paralys (PSP)

”Rak i ryggen som en eldgaffel,
med vilt stirrande blick”
(Charles Dickens)

Typiska sena symptom:
Vertikal blickpares, axial rigiditet (nacke
och rygg)

5-10/100.000

(PD 110; CBD 1)

peak 70 år, medelöverlevnad 5-10 år

PSP (progressiv supranukleär paralyse)

1963: Steele-Richardson-Olszewski syndrome.

”Parkinson plus-sjukdom”,

liksom CBD (cortikobasal degeneration) och MSA (multipel systematrofi)

Idag: tauopati, ingår i FTD-familjen. FTD-mutationer kan få PSP-lik fenotyp.

Tidiga tecken:

- Tidigt frekventa fall bakåt, oförklarliga
- Parkinsonism: symmetrisk, bradykinesi men dåligt svar på L-Dopa
- Postural instabilitet (drunken sailor/dancing bear gait). Svårt att cykla.
- Lågt ordflöde (ord på P eller djur/1 min)
- Positive clock sign och clap test, dirty tie syndrome, ser förvånad ut...

Senare:

- Sätter sig med en duns, reser sig som en raket
- Vertikal blickparens och axial rigiditet
- Ögonlocksapraxi/blefarospasm
- Kognitiv svikt, impulsstyrighet och andra frontala symtom
- Dysartri, dysfagi
- Anhedoni (”depression utan ledsenhet”) och grav apati

PSP (progressiv supranukleär paralys), aktuella kriterier

- **O** Oculomotor dysfunktion (vertikal blickpares)
- **P** Postural instabilitet (oprovocerade fall bakåt)
- **A** Akinesi
- **C** Cognitive dysfunction (frontal typ)

Subgrupper:

- Typisk
- PSP-CBS (corticobasal syndrome, alien limb)
- PSP-P (parkinsonism)
- PSP-F (frontal)
- PSP-SL (speech and language)
- PSP-PAGF (pure akinesia and gait freezing)
- PSP-C (cerebellär)

AVSLUT: 4 QUIZ-FRÅGOR

1. Vilket av följande påståenden är korrekt?

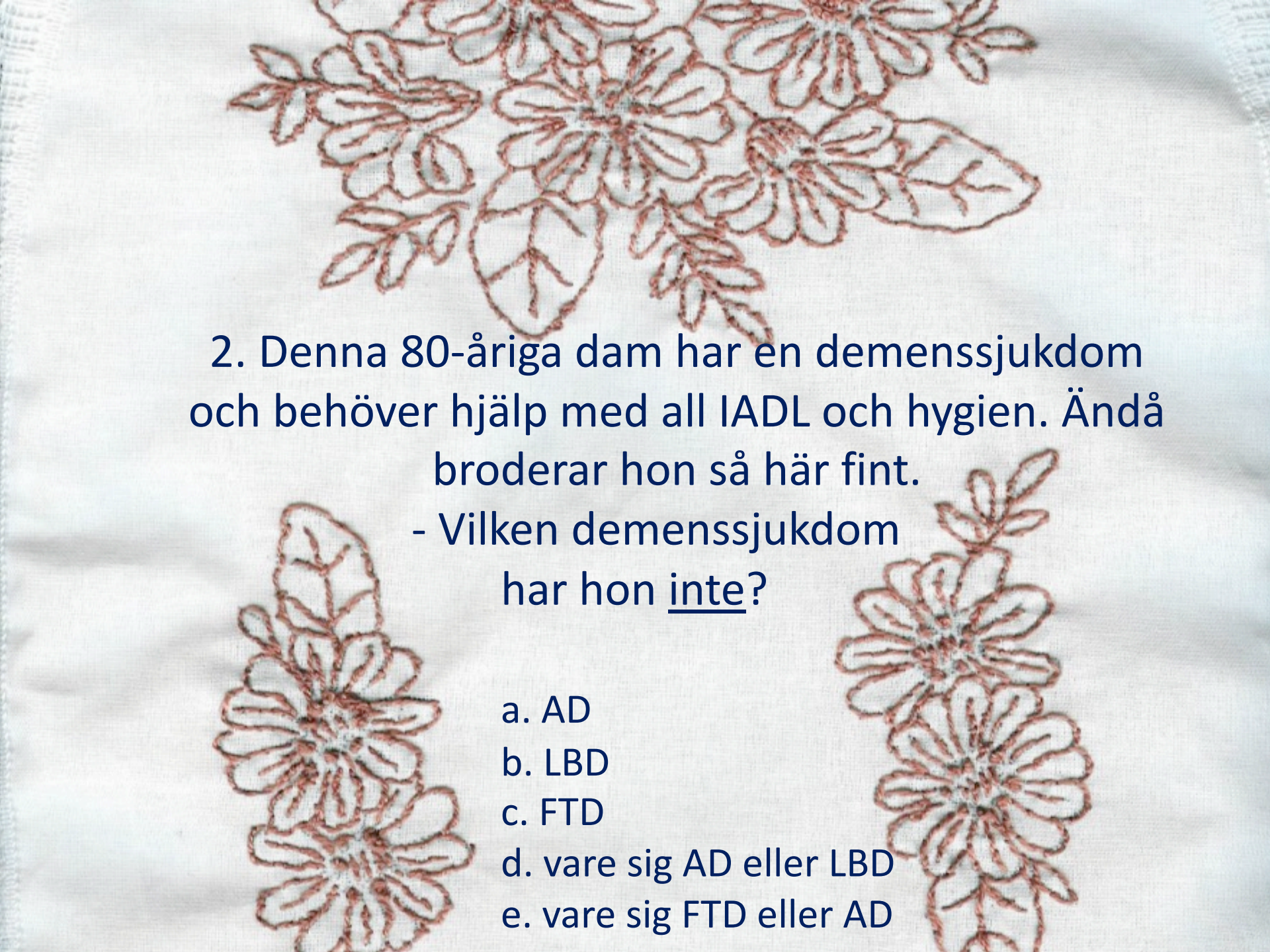
a. Apati förekommer enbart vid FTD

b. Vid FTD i tidigt skede är närminnet alltid normalt

c. Hallucinationer talar emot en FTD-diagnos

d. Prosopagnosi indikerar skada höger temporal cortex

e. Störd REM-sömn är vanligt vid atypisk AD



2. Denna 80-åriga dam har en demenssjukdom och behöver hjälp med all IADL och hygien. Ändå broderar hon så här fint.

- Vilken demenssjukdom har hon inte?

- a. AD
- b. LBD
- c. FTD
- d. vare sig AD eller LBD
- e. vare sig FTD eller AD

3. 36-årig sjuksköterska, ingen hereditet. Sjukskriven då hon ej klarar jobbet på kardiologen. Oro och ångest, son med autism.
MMSE 28 p. Ordflöde: 6 djur/minut. Blivit pedantisk, städar.
CT hjärna: normal
CSF: normala nivåer av A β , tau och p-tau men kraftigt stegrad NFL

Diagnos?

- a. Atypisk Alzheimers sjukdom med frontalt engagemang
- b. Högersidig FTD
- c. PSP
- d. Utmattningsyndrom
- e. Inget av ovanstående

4. MUSIK-QUIZ!

- Hur kan man beskriva denna musik?
- Och vilken sjukdom hade kompositören drabbats av?