



Léčba pokročilých stádií Parkinsonovy nemoci: Jak ovlivní kognitivní deficit léčbu pacientů s hybným postižením?

prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

Vedoucí Centra pro kognitivní poruchy a demence

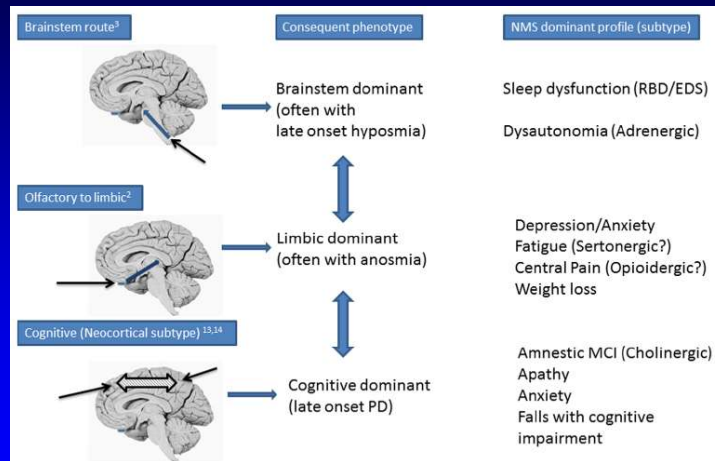
1. Neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny

Výzkumná skupina Aplikované neurovědy, CEITEC MU

Obsah přednášky

- Demence a mírná kognitivní porucha při PN
- Halucinace při PN ($\pm$ kognitivní porucha)
- Dopaminergní terapie hybných symptomů PN: žádoucí a nežádoucí účinky léčby
- Terapie pozdního stadia včetně infusních pump a hluboké mozkové stimulace
- Terapie halucinací (s a bez demence)
- Terapie demence při PN a závěry

Nemotorické subtypy PN



Marras and Chaudhuri, Mov Disord 2016

Sydney Studie – PN po 15 letech

- **Mortalita:** 1/3 ze 149 pacientů
- **Pády** u 81% pacientů
- **Kognitivní porucha/ demence** u 84%/ 48% pacientů
- **Halucinace, deprese** u 50% pacientů
- **Dysfagie 50%, OH 35%, močová inkontinence 41%**

Dominuje nedopaminergní symptomatika!!!

Hely et al. 2005

Rizikové faktory demence u PN

- Vyšší věk
- Rodinná anamnéza PND
- Nižší úroveň vzdělání a socio-ekonomického zázemí
- **Delší délka trvání nemoci a těžší hybná symptomatika, MCI v začátku**
- **Motorický fenotyp: PIGD (posturální instabilita, porucha chůze), ↓SPIR?**
- **RBD (porucha chování v REM spánku), halucinace**
- **Genetické:** SNCA, mutace v genu pro GBA (glucocerebrosidáza), tau haplotyp, COMT polymorfismus, APOE4 alelická varianta

Emre, 2007

Výskyt demence u PN

- Prevalence 40% (Cummings, 1988), **31.5%** (Aarsland, 2005)
- **Incidence** zvýšena **4 to 6x ve srovnání se ZK** (Hobson, 2004, de Lau 2005, Aarsland 2001)
- 8-mi letá **kumulativní prevalence 78%** (Aarsland, 2003)

Klinická diagnostická kritéria PND: Hlavní příznaky

- Demence s pomalým rozvojem a progresí (anamnéza, klinické/ kognitivní vyšetření)
- Postižení ve **více jak 1 kognitivní doméně**
Změna oproti dřívějšímu stavu
- Kognitivní deficit interferuje s aktivitami (pracovní, sociální, denní instrumentální, denní bazální)

Emre et al., 2007

Klinická diagnostická kritéria pro PND

Asociované příznaky: 1. kognitivní

- Pozornost
- Exekutivní funkce
- Zrakově-prostorové funkce
- Paměť (volné vybavení, ale také rekognice...)
- Řeč

Emre et al., 2007

Klinická diagnostická kritéria pro PND

Asociované příznaky: 2. Behaviorální

- Změny osobnosti a nálady, apatie
- Halucinace
- Bludy
- Zvýšená denní spavost

Emre et al., 2007

III. Příznaky, které nevylučují PND, ale dg méně pravděpodobná

- **Ko-existence** např. významných cévních změn mozku na MRI
- **Interval** mezi nástupem motorických a kognitivních symptomů není přesně znám (nelze spolehlivě určit): dif. dg PND a DLB (demence s Lewyho tělísky)

Mírná kognitivní porucha (MCI) u PN (Litvan et al., 2012)

- Úbytek kognitivních funkcí referovaný pacientem, pečovatelem nebo lékařem
- Zhoršení kognitivního výkonu o 1-2 SD oproti normě ve 2 nebo více testech (neurokognitivní baterie)
- Nepřítomnost jiné kauzální příčiny kognitivního deficitu (např. deprese)

Mírná kognitivní porucha (MCI) u Parkinsonovy nemoci

- MCI u **1/4** nedementních pacientů s PN
- Frekvence se zvyšuje s věkem, délkou trvání a tíží nemoci
- **Neamnestická jednodoménová MCI** – nejčastější MCI u PN
- MCI u PN je rizikovým faktorem pro rozvoj demence u PN

Litvan et al, 2011

Výskyt halucinací u PN

Prevalence halucinací 25-75%,
Kumulativní prevalence halucinací 60-85%
Prevalence bludů 5-15%

Beaulieu-Boire and Lang, Mov Disord 2014



Možné etiologie halucinací u PN

- Množství Lewyho tělísek v kůře temporálního laloku
- Neurochemie:
 - Relativní „hyperdopaminergní“ stav; antiparkinsonská medikace (hypersenzitivita mezokortiko-limbických DA receptorů)
 - Acetylcholin (↓)
 - Serotonin (↑ 5HT2A receptor; Ballanger 2010)
- Snížená zraková ostrost
- Kognitivní deficit: visuospeciální funkce, pozornost!!!
- Jiná probíhající onemocnění

RESEARCH ARTICLE

Minor Hallucinations Occur in Drug-Naive Parkinson's Disease Patients, Even From the Premotor Phase

Javier Pagonabarraga, MD, PhD,^{1,2} Saul Martínez-Horta, BSc,^{2,3,4} Ramón Fernández de Bobadilla, BSc,^{2,3,4} Jesús Pérez, MD,^{2,3} Roser Ribosa-Nogué, MD,^{2,3} Juan Marín, MD,^{2,3} Berta Pascual-Sedano, MD, PhD,^{1,2,4} Carmen García, BSc, PhD,^{1,2} Alexandre Gironell, MD, PhD,^{1,2} and Jaime Kulisevsky, MD, PhD^{1,2,3,4,5*}

- Mikrohalucinace prospektivně 50 “de novo” PN pacientů a 100 ZK
- Přítomny u 42% PN x 5% ZK
- U 33.3% PN pacientů MH předcházely rozvoji parkinsonismu o 7-8 měsíců
- Asociace s RBD (porucha chování v REM spánku)

Dopaminergní léčba hybných symptomů PN

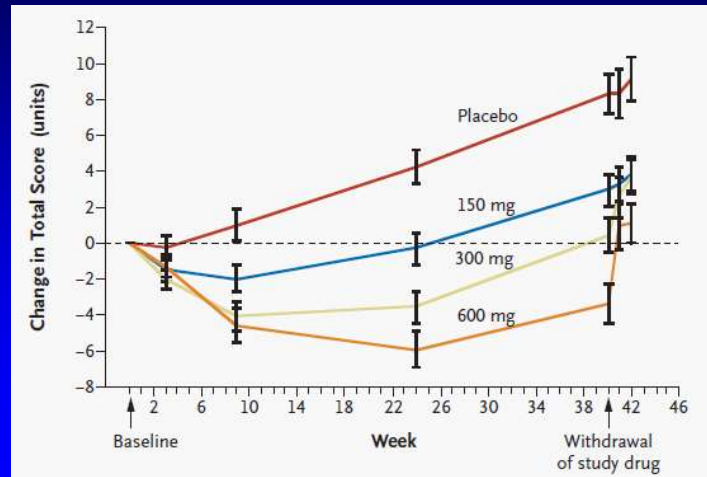
- Selegilin, rasagilin
- Amantadin
- DA agonisté
- L-dopa
- iCOMT

RESEARCH ARTICLES

The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease

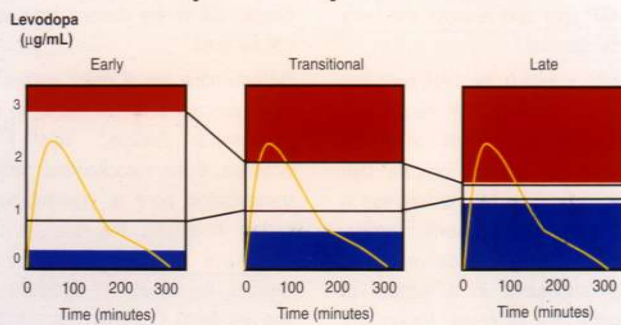
Susan H. Fox, MRCP (UK), PhD,^{1*} Regina Katschenschlager, MD,² Shen-Yang Lim, MD, FRACP,³ Bernard Ravina, MD, MS,⁴ Klaus Seppi, MD,⁵ Miguel Coelho, MD,⁶ Werner Poewe, MD,⁵ Olivier Rascol, MD, PhD,⁷ Christopher G. Goetz, MD,⁸ and Cristina Sampaio, MD, PhD⁹

ELLDOPA studie (efekt levodopy je závislý na denní dávce)



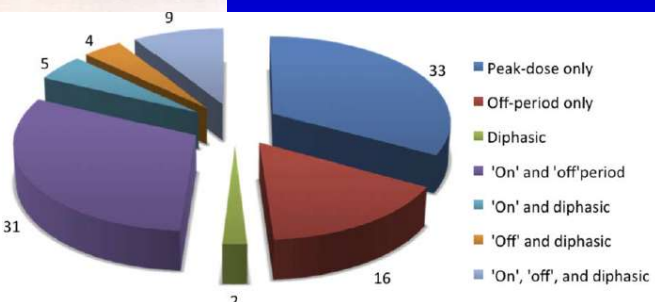
Fahn et al., 2004

Effect of Disease Progression on Levodopa Therapeutic Window



Pozdní hybné komplikace při léčbě levodopou

Aquino and Fox, 2015

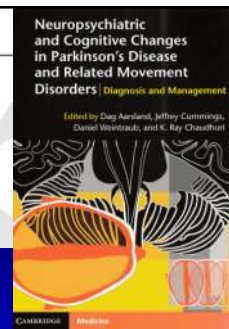


Section 5 Other issues

Chapter
23

Neuropsychiatric aspects of the on/off phenomenon

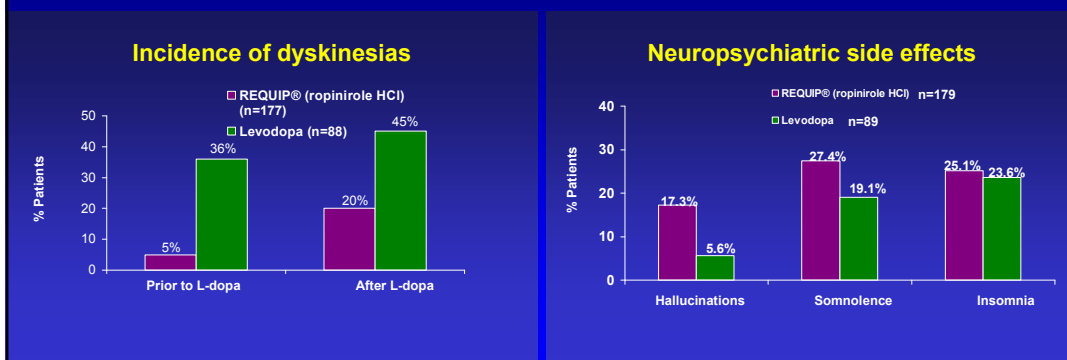
Irena Rektorova and Marek Balaz



Wearing off (WO)

- Snižování efektu jednotlivých dávek u 50% pacientů s PN po 2 letech léčby L-dopa (Stacy, 2006)
- Motorické i nemotorické fluktuace (psychiatrické, senzitivní, vegetativní)

Ropinirol: 5-letá studie kontrolovaná levodopou: snížená incidence dyskinezi v monoterapii, ale zvýšené riziko halucinací a somnolence!

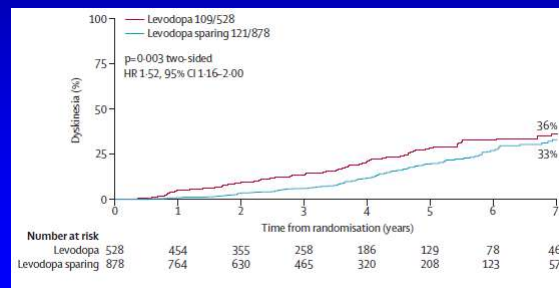
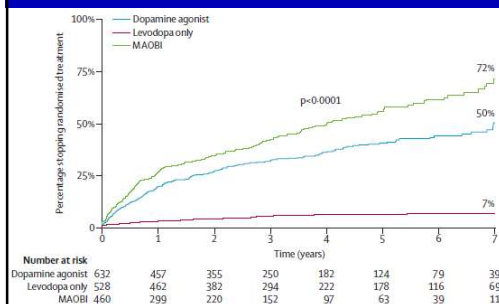


Rascol O et al. *N Engl J Med.* 2000;342:1489.

Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial

PD MED Collaborative Group*

1620 pacientů, 1:1:1 randomizovaných pro L-dopa, DA, MAOBI (PDQ-39, EQ-5D)
 Žádné rozdíly mezi skupinami v mortalitě, hospitalizacích nebo incidence demence
 Dyskineze po 7 letech léčby bez závislosti na lékové třídě a nižší množství n.ú. u L-dopa !



Lancet Neurol 2014

Nižší symptomatický efekt DA agonistů vs. L-dopa: antidepresivní účinek DA agonistů?

	Number on levodopa (agonist)	Duration (years)	ΔUPDRS part III score		Dyskinesia (% of patients)		Wearing-off (% of patients)	
			Levodopa	Agonist	Levodopa	Agonist	Levodopa	Agonist
Levodopa vs ropinrole ³	89 (179)	5	-4.8±8.3	-0.8±10.1	45	20	34	23
Levodopa vs pramipexole ⁴	151 (150)	2	-7.3±8.6	-3.4±8.6	30.7	9.9	38.0	23.8
Levodopa vs pergolide ⁶	146 (148)	3	-2.8±7.8	2.8±9.8	26.0	8.2	43.8	30.6*

ΔUPDRS=change in unified Parkinson's disease rating scale. *Frequency of motor complications (fluctuations plus dyskinesia).

Table 2: Results of the main trials of levodopa versus dopamine agonists in early Parkinson's disease

Antonini et al., 2009

Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial



Paola Barone, Werner Poewe, Stefan Albrecht, Catherine Debieuvre, Dan Massey, Olivier Rascol, Eduardo Tolosa, Daniel Weintraub

Summary

Background Depression is common in patients with Parkinson's disease, but evidence on the efficacy of antidepressants in this population is lacking. Because depression in patients with Parkinson's disease might be related to dopaminergic dysfunction, we aimed to assess the efficacy of the dopamine agonist pramipexole for treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease.

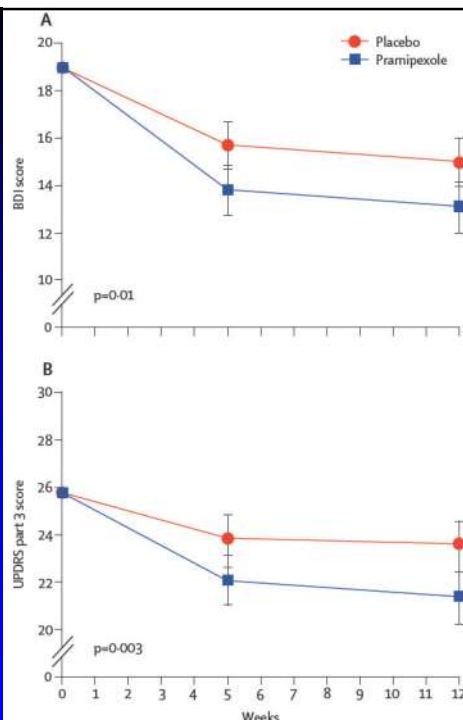
Lancet Neurol 2010; 9: 573-80

Published Online

May 10, 2010

DOI:10.1016/S1473-4422(10)70106-X

- 12 týdnů, dvojité slepá randomizovaná studie, 76 center, 287 pacientů bez motorických fluktuací, GDS ≥ 5 a UPDRS I ≥ 2
- **BDI, UPDRS III**



- Regresní analýza prokázala, že **80%** antidepresivního efektu vyvoláno **přímým** působením na depresivní symptomy
- **Ne efekt na depresi!!!**

Barone et al., 2010

DA agonisté v léčbě PN: souhrn

- Symptomatický efekt nižší než L-dopa
- Efekt na depresivní symptomy v časně fázi PN
- Nemotorické n.ú. (ICDs: poruchy kontroly impulsů, halucinace, periferní edémy, somnolence, fibrotické změny kardiální)

Pozitivní efekt Duodopa infuzí na nemotorické projevy PN

Parkinsonism and Related Disorders xxx (2014) 1–5



Contents lists available at ScienceDirect

Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/parkreldis



Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes

Angelo Antonini ^{a,*}, Ashley Yegin ^b, Cornelia Preda ^b, Lars Bergmann ^b, Werner Poewe ^c, on behalf of the GLORIA study investigators and coordinators

^a Parkinson and Movement Disorders Unit, IRCCS Hospital San Camillo, Venice, Italy

^b AbbVie, Inc., USA

^c Dept of Neurology, Innsbruck Medical University, Austria

RESEARCH ARTICLE

EuroInf: A Multicenter Comparative Observational Study of Apomorphine and Levodopa Infusion in Parkinson's Disease

Pablo Martinez-Martin, MD, PhD,¹ Prashanth Reddy, MBBS, MRCP,² Regina Katzenschlager, MD,³ Angelo Antonini, MD, PhD,⁴ Antoniya Todorova, MD, PhD,² Per Odin, MD, PhD,⁵ Tove Henriksen, MD,⁶ Anne Martin, BSc,² Daniela Calandrella, MD,⁴ Alexandra Rizos, MSc,² Narissah Bryndum, RN,⁶ Arne Glad, RN,⁶ Haidar Salimi Dafsari, MD,⁷ Lars Timmermann, MD,⁷ Georg Ebersbach, MD,⁸ Milica G. Kramberger, MD, PhD,⁹ Michael Samuel, MD, FRCP,² Karoline Wenzel, MD,¹⁰ Volker Tomantschger, MD,¹¹ Alexander Storch, MD,¹² Heinz Reichmann, MD,¹² Zvezdan Pirtosek, MD, PhD,⁹ Maja Trost, MD, PhD,⁹ Per Svenningsson, MD, PhD,¹³ Sven Falhagen, MD,¹³ Jens Volkmann, MD, PhD,¹⁴ and K. Ray Chaudhuri, MD, DSc^{2*}

- Otevřená prospektivní observační multicentrická 6-měsíční studie
- 43 PN na s.c. apomorfinu (věk 62±10 let, délka PN 14±4 roky)
- 44 na intrajejunální levodopě (věk 63±9 let, délka PN 16±7 let)

Mov Disord 2015

Výsledky

TABLE 1. Descriptive and comparative statistics at baseline and follow-up for each group of treatment

	Intrajejunal Levodopa Infusion					Apomorphine Infusion				
	Baseline		Follow-up		P Value	Baseline		Follow-up		P Value
	Mean	SD	Mean	SD		Mean	SD	Mean	SD	
UPDRS part 3 ^a	27.29	12.28	15.07	10.37	<0.0001	30.79	10.40	17.46	8.08	<0.0001
UPDRS part 4 ^a	9.93	3.29	4.36	3.07	<0.0001	10.02	4.68	5.93	3.35	<0.0001
NMSS domains										
Cardiovascular	3.36	3.69	1.86	2.67	0.0076	3.19	4.57	2.07	2.49	0.23
Sleep/fatigue	16.68	10.97	8.64	8.26	<0.0001	16.98	10.12	12.98	10.13	0.024
Mood/apathy	15.79	12.85	11.89	13.04	0.021	18.81	18.00	9.98	10.17	0.0003
Perceptual/hallucinations	3.54	5.54	1.95	4.51	0.010	3.02	5.18	1.40	3.14	0.003
Attention/memory	10.20	9.35	7.60	8.68	0.011	8.77	8.24	5.79	6.35	0.003
Gastrointestinal	9.48	7.68	4.25	4.80	<0.0001	6.21	5.82	4.65	5.49	0.003
Urinary	11.5	10.42	5.48	5.78	0.0001	9.07	7.40	7.93	8.03	0.002
Sexual functioning	5.73	7.93	2.32	4.12	0.014	2.56	5.29	1.93	3.59	0.18
Miscellaneous	14.66	9.25	9.68	7.87	0.0008	13.77	10.94	9.49	8.15	0.50
NMSS total score	90.95	45.00	53.66	38.67	<0.0001	82.37	49.54	56.21	32.21	0.0007
PDQ-8 summary index ^a	48.58	14.62	31.96	14.89	<0.0001	49.85	16.59	35.03	18.00	<0.0001

Paired t test; the rest of comparisons, Wilcoxon's test. Significant if $P < 0.027$, after correction for multiple comparisons.

Martinez-Martin et al., Mov Disord 2015

Nežádoucí účinky

Apo Group	IJLI Group
Subcutaneous/local site discomfort	Minor:
Persisting nausea × 3	Stoma site irritation × 8
Severe somnolence × 3	Abdominal bloating × 7
ICD = 4	Serious:
Hypersexuality × 2	Tube dislocation × 9
Compulsive shopping × 1	Peritonitis × 1 (not requiring discontinuation of IJLI)
Compulsive internet use × 1	

Martinez-Martin et al., 2015



Léčba pokročilé PN infusemi: souhrn



Duodopa intražejunálně

- Invazivita - PEG
- Léčba v monoterapii
- Kont. denní infuze
- Efekt na motorické komplikace ++
- Efekt na nemotorické symptomy ++
- N.ú.: technické i medicínské (sonda), polyneuropatie (B12), nechutenství a hubnutí

Dacepton subkutánně

- Nejméně invazivní (s.c.)
- Léčba v monoterapii/ kombinované terapii
- Dtto + ranní akineze
- Efekt na motorické komplikace ++
- Efekt na nemotorické symptomy +, deprese++
- N.ú.: nausea, OH, panniculitis, anémie, somnolence, ICD

Pacienti s kognitivním deficitem a infusní dopaminergní terapie

- **Možná indikace infusní dopaminergní léčby u PN s kognitivním deficitem**
(L-dopa, apomorfin)

(Konsensus: Trenkwalder et al., Odin et al., Park Rel Dis 2015)

Chirurgie PN

Chronická stimulace ncl. subthalamicus (DBS)

- PN s pozdními motorickými komplikacemi resistantními na dostupnou medikaci (s výjimkou komplikací, které neodpovídají na dopaminergní terapii), **EARLY STIM** i časně
- **Věk do 70 let**
- Normální nález na MR mozku
- Dobrá **responsibilita na L-DOPA** (pozitivní L-DOPA test – pokles UPDRS motorického skóre o 33 %)
- **Nepřítomnost afektivní, psychotické a/nebo kognitivní poruchy!!!**

Terapeutické přístupy u demence při PN (PND)

- Individualizovat terapeutický přístup
- Léčit komorbiditu (kardiální, infekční, metabolické...)
- Léčit poruchy nálady a **chování (halucinace, bludy)**
- **Nasadit specifická “kognitiva”**
- Seznámit s podpůrnými službami
- Snažit se co nejdéle o aktivní životní styl, kognitivní trénink, fyzickou aktivitu

1. Terapie halucinací

- **Všechna antiparkinsonika mohou navodit halucinace a psychotickou poruchu!**
- Anticholinergní léky
- Dopaminomimetika
- Serotoninergní léky
- Hluboká mozková stimulace (DBS)

Léčebný postup

Ovlivnění spouštěcích faktorů

- terapie infekce (plicní, močové, aj.)
- úprava parametrů vnitřního prostředí (ionty, voda)
- terapie poruch spánku

Snížení polypragmázie

- sedativa, anxiolytika, antidepresiva
s antimuskarinovým účinkem

„Coping strategies“

Napomáhají zvládnout situaci

- vizuální techniky (zaměření pozornosti na halucinatorní objekt nebo naopak na jiný objekt)
- kognitivní techniky (rozsvícení světla a ujišťování sebe sama, že halucinace jsou nereálné a brzy zmizí)
- interaktivní metody (komunikace s pečovatelem, který pacientovi potvrdí, že viděné je nereálné a že halucinace brzy vymizí)

Léčebný postup

- Snížení dávek antiparkinsonik
- Terapie **atypickými** antipsychotiky (**clozapine**, **quetiapine**)
- Terapie **inhibitory acetylcholinesterázy** (iAChE u pacientů s demencí)
- **Pimavanserin**
- **ECT (elektrošoky)**



Atypická antipsychotika u starších nemocných: možná rizika a n.ú.

- Zhoršení parkinsonismu
- Útlum
- Pády
- Hypotenze
- Inkontinence
- Zrychlení progresu kognitivního deficitu
- Zvýšené riziko cévních mozkových příhod
- Zvýšená mortalita

Kognitiva pro léčbu psychózy?

- **Rivastigmin:**
 - Zlepšení v NPI (škála Neuropsychiatrický inventář; Emre et al. 2004)
 - Významnější účinek rivastigminu u PN se zrakovými halucinacemi (Burns 2008)
 - Ale: bez efektu na zrakové halucinace (Burns 2008)
- **Memantin:**
 - Bez efektu na NPI (*Aarsland 2009*)

Má rivastigmin protektivní účinek na VH?

Table 3. Most Frequently Reported Adverse Events.*

Adverse Event	Rivastigmine Group (N=362) no. (%)	Placebo Group (N=179) no. (%)	P Value
Any	303 (83.7)	127 (70.9)	<0.001
Nausea	105 (29.0)	20 (11.2)	<0.001
Vomiting	60 (16.6)	3 (1.7)	<0.001
Tremor	37 (10.2)	7 (3.9)	0.01
Diarrhea	26 (7.2)	8 (4.5)	0.26
Anorexia	22 (6.1)	5 (2.8)	0.14
Falls	21 (5.8)	11 (6.1)	0.85
Dizziness	21 (5.8)	2 (1.1)	0.01
Hypotension	19 (5.2)	14 (7.8)	0.25
Constipation	17 (4.7)	12 (6.7)	0.32
Hallucinations	17 (4.7)	17 (9.5)	0.04
Confusion	13 (3.6)	10 (5.6)	0.36
Orthostatic hypotension	6 (1.7)	9 (5.0)	0.05

Emre et al., 2004

ECT pro léčbu psychózy a deprese

Table 3. Summary of published reports of electroconvulsive therapy for the management of neuropsychiatric symptoms in subjects with Parkinson's disease.

Study	Sample	Neuropsychiatric disorder	Measurements	Findings
Nishioka et al, 2014	4	Psychosis	NPI	Improvement of 89.8% in the NPI
Sadananda, et al, 2013	1	Psychosis	HAM-D	Improvement of 81.1% in the HAM-D
Muhammad et al, 2012	1	Obsessive-compulsive disorder	PANNS	Improvement of 77.3% in the PANNS
Usui et al, 2011.	8	Psychosis	Clinical impression	Improvement
Ducharme et al, 2011.	1	Depression	SAPS	Improvement of 65.8% in the mean SAPS total
Ueda et al, 2010.	5	Psychosis	Clinical impression	Improvement
Bailine et al, 2008.	1	Psychosis	BPRS	Improvement of 89.2% in the BPRS
Lance et al, 1998.	1	Psychosis	HAM-D	Improvement of 83.8% in the HAM-D
Mollentine et al, 1998.	25	Depression and/or psychosis, dementia.	Clinical impression	Improvement
Nymeyer et al, 1997.	1	Depression	Clinical impression	Improvement
Factor et al, 1995	2	Depression	Clinical impression	Improvement
Sandky et al, 1993.	1	Psychotic depression	Clinical impression	Modest improvement
Oh et al, 1992.	11	Depression and/or psychosis	Clinical impression	82% of the patients improved
Zwil et al, 1992	8	Depression and/or psychosis	Clinical impression	Improvement
Friedman et al, 1992.	5	Depression and/or psychosis	Clinical impression	Improvement
Stern, 1991.	1	Depression	Clinical impression	Improvement
Liberzon et al, 1990.	1	Psychotic depression	Clinical impression	Improvement

NPI: Neuropsychiatric inventory; HAM-D: Hamilton depression rating scale; PANNS: Positive and Negative Syndrome Scale; SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale.

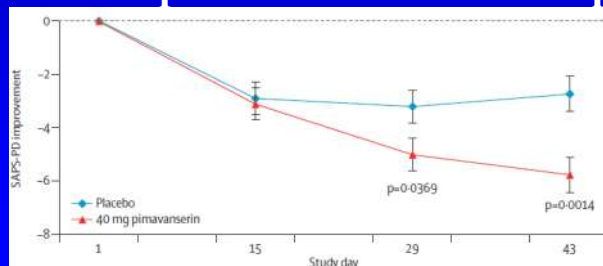
Calderón-Fajardo et al., 2015

Pimavanserin, a Serotonin_{2A} Receptor Inverse Agonist, for the Treatment of Parkinson's Disease Psychosis

2009

Herbert Y Meltzer^{1,2}, Roger Mills², Stephen Revell², Hilde Williams², Ann Johnson², Daun Bahr² and Joseph H Friedman²

- 90 placebo (PLA), 95 pimavanserin (PIM)
- 6-ti týdenní CRT (dvojitě slepá studie)
- ↓ SAPS-PD: - 5,79 PIM, - 2,73 v PLA, ES 0.50
- Není zhoršení parkinsonismu, 10 v PIM a 2 v PLA skupině nedokončilo studii pro n.ú.



Cummings, Lancet 2014

Léčba psychózy: souhrn

- Zrakové halucinace časté u PN, mají klinicky relevantní následky
- Léčba:
 - Léčit komorbiditu, snížit polypragmázii
 - „Coping“ strategie
 - Symptomatická léčba antipsychotiky
 - iAChE u PN s demencí
 - ECT ?
 - Pimavanserin?

Dementia in Parkinson disease

Functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways

R. Hilker, MD*; A.V. Thomas, MD*; J.C. Klein, MD; S. Weisenbach, MD; E. Kalbe, PhD; L. Burghaus, MD; A.H. Jacobs, MD; K. Herholz, MD; and W.D. Heiss, MD

Abstract—Objective: To assess neurochemical deficits in patients with Parkinson disease (PD) associated dementia (PDD) in vivo. **Methods:** The authors performed combined PET with N -[^{11}C]-methyl-4-piperidyl acetate (MP4A) and ^{18}F -fluorodopa (FDOPA) for evaluation of cholinergic and dopaminergic pathways in 10 patients with PD and 10 patients with PDD. Data were analyzed using voxel-based Statistical Parametric Mapping (SPM99). **Results:** PD and PDD without differences between (29.7%, $p < 0.001$ vs controls) and more parietal MP4A uptake rates than did controls. Covariance of striatal FDOPA reduction in PDD patients with Parkinson disease associated dementia (PDD) presented a significant striatal FDOPA and cortical transmitter deficiency syndrome in PD. **Conclusions:** The results suggest a significant reduction of striatal FDOPA and cortical transmitter deficiency syndrome in PD. **NEUROLOGY** 2005;65:1716–1722

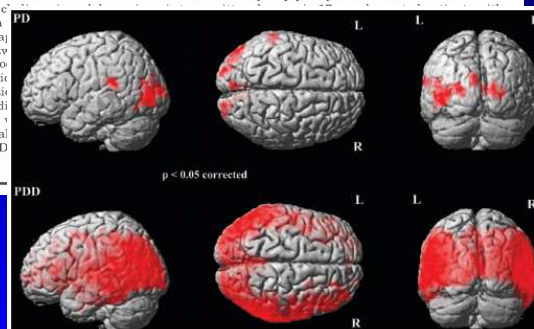
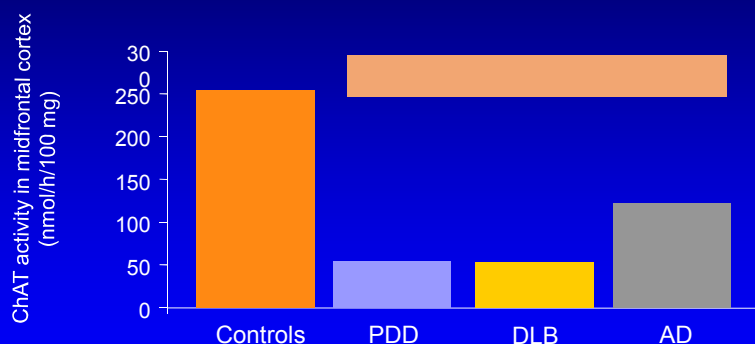


Figure 3. Regions with significantly decreased cortical MP4A binding vs controls in the Parkinson disease (first row) and the Parkinson disease with dementia group (second row). Sagittal, transversal, and coronal views (from left to right panel) in projection onto a standard MRI as three-dimensional surface projection (SPM99).

- ↓ FDOPA ve striatu v PD i PDD
- ↓ MP4A v zadních kortikálních oblastech u PDD vs. PD

Hilker, 2005

Deficit v cholinergním systému a demence



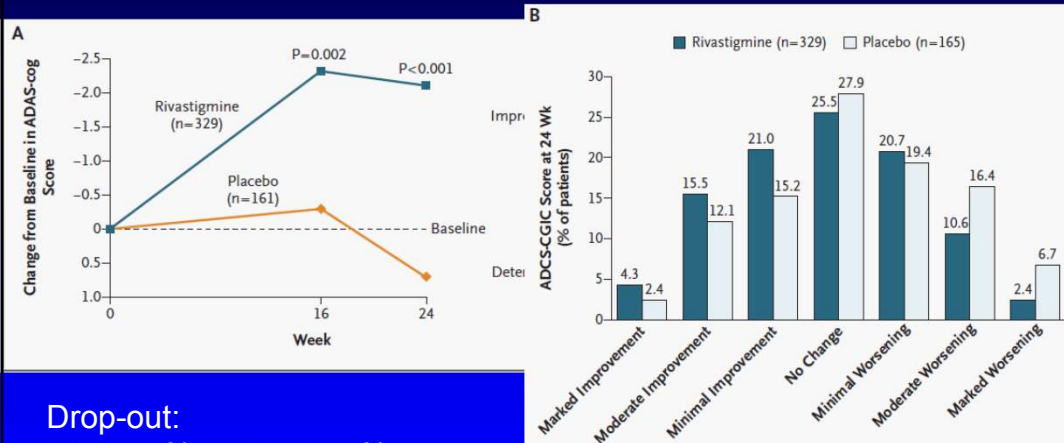
Tiraboschi, 2000

Léky, které mohou zhoršovat nebo navodit kognitivní deficit

- Anticholinergika
- Amantadine
- TCA
- Poruchy paměti, pozornosti, exekutivních funkcí

Dubois et al., 1987; Cooper et al., 1992

Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's Disease



Drop-out:
Riv 27.3% vs Pla 17.9%

N Engl J Med 2004;351:2509-18.

Terapie PND: iAChE

- Prokázána účinnost **rivastigminu** na kognitivní funkce vč. exekutivních funkcí a na behaviorální projevy PND (541 pacientů, randomizace 2:1, 6 měs.)
- Míra efektu u PND srovnatelná s efektem rivastigminu u AN (ADAS-cog, ADCS-CGIC)
- N.ú. také srovnatelé, zhoršení třesu

Emre et al., 2004

Nežádoucí účinky

Table 3. Most Frequently Reported Adverse Events.*

Adverse Event	Rivastigmine Group (N=362)	Placebo Group (N=179)	P Value
	no. (%)		
Any	303 (83.7)	127 (70.9)	<0.001
Nausea	105 (29.0)	20 (11.2)	<0.001
Vomiting	60 (16.6)	3 (1.7)	<0.001
Tremor	37 (10.2)	7 (3.9)	0.01
Diarrhea	26 (7.2)	8 (4.5)	0.26
Anorexia	22 (6.1)	5 (2.8)	0.14
Falls	21 (5.8)	11 (6.1)	0.85
Dizziness	21 (5.8)	2 (1.1)	0.01
Hypotension	19 (5.2)	14 (7.8)	0.25
Constipation	17 (4.7)	12 (6.7)	0.32
Hallucinations	17 (4.7)	17 (9.5)	0.04
Confusion	13 (3.6)	10 (5.6)	0.36
Orthostatic hypotension	6 (1.7)	9 (5.0)	0.05

Emre et al., 2004

Memantin u PND?? - RCT

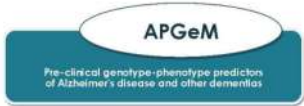
- Aarsland et, 2009: pacienti s PND nebo DLB (demence s Lewyho tělísky)
- V týdnu 24 pacienti na memantinu signifikantně lepší skóre v **CGIC (globální změna hodnocená lékařem)** ve srovnání s placebem
- Zlepšení pozornosti ve skupině s memantinem (oproti skupině na placebo)
- Emre et al., 2010: efekt (CGIC, NPI) jen u pacientů s **DLB!**

Léčba PN s demencí (PND): Závěry

- L-dopa ($\pm$ iCOMT)
- **Možná indikace infusní dopaminergní léčby u PN s kognitivním deficitem** (L-dopa, apomorfín) (Konsensus: Trenkwalder et al., Odin et al., Park Rel Dis 2015)
- **Neindikovat DBS!**
- **iAChE** (rivastigmin, dle studií také donepezil!)
- Memantin: efekt $\pm$, je dobře tolerovaný
- Léky modifikující průběh nemoci nutné!

 **CEITEC**


UNIVERSITAS
MASARYKIANA BRUNENSIS


APGeM
Pre-clinical genotype-phenotype prediction
of Alzheimer's disease and other dementias


FAKULTNÍ
NEMOCNICE
U SV. ANNY
V BRNĚ



Ilona Eliášová
Lenka Krajčovičová
Nela Elfmarková
Lubomíra Anderková
Milena Košťálová
Dáša Beránková
Luboš Brabenec
Jiří Mekyska
Lucia Masárová
Monika Pupíková
Patrik Šimko
Zuzana Balážová
Alžběta Minsterová

Děkuji za pozornost



