

# MALATTIA DI PARKINSON E PARKINSONISMI

## **I parkinsonismi nel paziente con demenza avanzata: diagnosi e trattamento**

Giovanni Fabbrini (Roma)

## **Safinamide: un doppio meccanismo nella malattia di Parkinson**

Paolo Barone (Salerno)

## **Il Parkinson dopo la 'deep brain stimulation**

Angelo Antonini (Venezia); Giovanni Fabbrini (Roma)

# Parkinsonismi – demenza: una relazione molto complessa

- Pazienti con malattia di Parkinson che sviluppano demenza
  - ▣ Scenari?
- La demenza nei Parkinsonismi atipici
  - ▣ Criterio diagnostico?
- Il parkinsonismo nei pazienti con demenza primaria

# *Note della moglie di un paziente con malattia di Parkinson..*

- E' apatico nei confronti del contesto che lo circonda, sembra che nulla più lo stimoli;
- Non presta attenzione nei confronti di TV, radio, giornali...
- Frequentemente nel corso della giornata la testa cade in avanti come se si appisolasse, oppure fissa qualcosa sul tavolo con lo sguardo immobile;
- Si dimentica molto spesso di compiere normali attività (chiudere uno sportello, spengere la luce, riporre oggetti...);
- Si accascia con le mani e la testa nel piatto con lo sguardo fisso, nel vuoto;
- In altri momenti torna ad essere lui, attento, ben concentrato, propositivo.

# Sintesi

- Apatia
- Deficit attentivo
- Sonnolenza
- Deficit mnesico
- Fluttuazioni cognitive

# *Telefonata di un figlio di paziente affetto da malattia di Parkinson....*

- Mio padre è in uno stato di grave agitazione;
- Si sente minacciato da qualcosa che non sa descrivere con precisione;
- Non riconosce più la moglie, afferma che c'è un'altra donna che si è inserita nella casa;
- la casa non è più la sua.....
- Cosa dobbiamo fare?..

# SINTESI

---

- Allucinazioni
- Delirio
- Agitazione
- Falsi riconoscimenti

# DEMENZA/PARKINSON/DEMENZA. DUE SCENARI?

## IL PRIMO SCENARIO

- a) Presenza di sintomi motori parkinsoniani di lunga durata
- b) Comparsa di deterioramento cognitivo e quindi demenza (Parkinson Disease Dementia, PDD)

# DEMENZA E PARKINSON

## IL SECONDO S

a) Present  
associa  
parkins

- a) Dementi
- b) Fluctuat  
alertnes
- c) Recurre  
detailed
- d) REM sle  
decline.
- e) One or  
are bradykinesia, rest tremor, or rigidity.



demenza  
ni di  
mentia, LBD)

ons in attention and

ally well formed and

cede cognitive

of parkinsonism: these



# FLUTTUAZIONI COGNITIVE

- **Fluttuazioni possono manifestarsi come:**

Brevi interruzioni dello stato di coscienza

Momenti di aumentata confusione o deficit cognitivi

Episodi di diminuzione dello stato di vigilanza

Periodi di sonno prolungato

- **Mayo Fluctuations Composite Scale:**

- ✓ daytime drowsiness and lethargy

- ✓ daytime sleep lasting for at least 2 h

- ✓ staring into space for long periods

- ✓ episodes of disorganised speech

# DEMENZA/PARKINSON/DEMENZA. DUE SCENARI?

REVIEW

CME

## MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease

Ronald B. Postuma, MD, MSc,<sup>1†\*</sup> Daniela Berg, MD,<sup>2†\*</sup> Matthew Stern, MD,<sup>3</sup> Werner Poewe, MD,<sup>4</sup>  
C. Warren Olanow, MD, FRCPC,<sup>5</sup> Wolfgang Oertel, MD,<sup>6</sup> José Obeso, MD, PhD,<sup>7</sup> Kenneth Marek, MD,<sup>8</sup> Irene Litvan, MD,<sup>9</sup>  
Anthony E. Lang, OC, MD, FRCPC,<sup>10</sup> Glenda Halliday, PhD,<sup>12</sup> Christopher G. Goetz, MD,<sup>13</sup> Thomas Gasser, MD,<sup>2</sup>  
Bruno Dubois, MD, PhD,<sup>14</sup> Piu Chan, MD, PhD,<sup>15</sup> Bastiaan R. Bloem, MD, PhD,<sup>16</sup> Charles H. Adler, MD, PhD,<sup>17</sup>  
and Günther Deuschl, MD<sup>18</sup>

Movement Disorders 2015

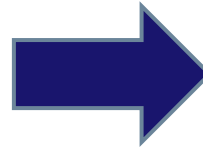
# MDS-PD **absolute** exclusion criteria

- ❑ Cerebellar signs
- ❑ Downward vertical supranuclear gaze palsy or selective slowing
- ❑ **Diagnosis of probable behavioural variant fronto-temporal dementia or primary progressive aphasia**
- ❑ Parkinsonism restricted to lower limbs
- ❑ Possible drug-induced parkinsonism
- ❑ Absence of response to high-dose levodopa despite at least moderate severity of disease
- ❑ **Presence of cortical sensory loss, apraxia or aphasia**
- ❑ Normal functional neuroimaging
- ❑ Alternative condition known to produce parkinsonism

# COSA SUCCEDE ALLA DEFINIZIONE DELLA DEMENZA NELLA PD?

Time to Redefine PD? Introductory Statement of the MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease

Daniela Berg, MD,<sup>1\*</sup> Ronald B. Postuma, MD, MSc,<sup>2†</sup> Bastiaan Bloem, MD, PhD,<sup>3</sup> Piu Chan, MD, PhD,<sup>4</sup> Bruno Dubois, MD, PhD,<sup>5</sup> Thomas Gasser, MD,<sup>1</sup> Christopher G. Goetz, MD,<sup>6</sup> Glenda M. Halliday, PhD,<sup>7</sup> John Hardy, PhD,<sup>8</sup> Anthony E. Lang, MD, FRCP,<sup>9</sup> Irene Litvan, MD,<sup>10</sup> Kenneth Marek, MD,<sup>11</sup> José Obeso, MD, PhD,<sup>12</sup> Wolfgang Oertel, MD,<sup>13</sup> C. Warren Olanow, MD, FRCP,<sup>14</sup> Werner Poewe, MD,<sup>15</sup> Matthew Stern, MD,<sup>16</sup> and Günther Deuschl, MD<sup>17</sup>

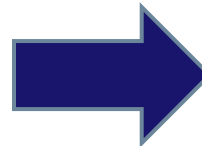


**«PD + Dementia and LBD are on a spectrum; abolish the 1 year rule»**

## VIEWPOINT

Arguing Against the Proposed Definition Changes of PD

Bradley F. Boeve, MD,<sup>1\*</sup> Dennis W. Dickson, MD,<sup>2</sup> John E. Duda, MD,<sup>3</sup> Tanis J. Ferman, PhD,<sup>4</sup> Douglas R. Galasko, MD,<sup>5</sup> James E. Galvin, MD, MPH,<sup>6</sup> Jennifer G. Goldman, MD, MS,<sup>7</sup> John H. Growdon, MD,<sup>8</sup> Howard I. Hurtig, MD,<sup>9</sup> Daniel I. Kaufer, MD,<sup>10</sup> Kejal Kantarci, MD, MS,<sup>11</sup> James B. Leverenz, MD,<sup>12</sup> Carol F. Lippa, MD,<sup>13</sup> Oscar L. Lopez, MD,<sup>14</sup> Ian G. McKeith, F Med Sci,<sup>15</sup> Andrew B. Singleton, PhD,<sup>16</sup> Angela Taylor, BM,<sup>17</sup> Debby Tsuang, MD, MSc,<sup>18</sup> Daniel Weintraub, MD,<sup>19</sup> and Cyrus P. Zabetian, MD, MS<sup>20</sup>



**«PD + Dementia and DLB are different disorders. mantain the 1 year rule»**

## Abolishing the 1-Year Rule: How Much Evidence Will Be Enough?

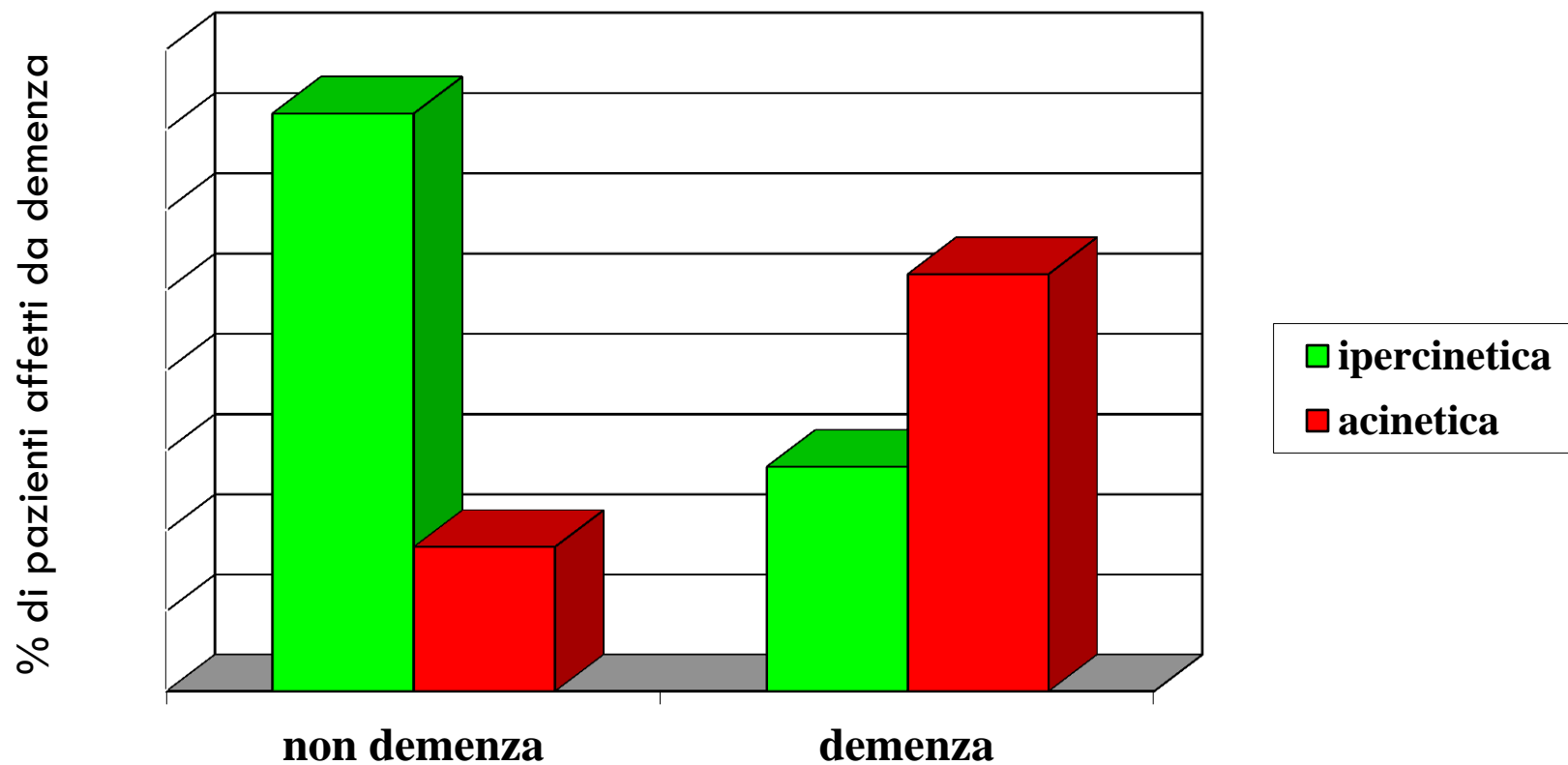
Ronald B. Postuma, MD, MSc,<sup>1\*</sup> Daniela Berg, MD,<sup>2\*</sup> Matthew Stem, MD,<sup>3</sup> Werner Poewe, MD,<sup>4</sup>  
C. Warren Olanow, MD, FRCPC,<sup>5</sup> Wolfgang Oertel, MD,<sup>6</sup> Kenneth Marek, MD,<sup>7</sup> Irene Litvan, MD,<sup>8</sup>  
Anthony E. Lang, OC, MD, FRCPC,<sup>9</sup> Glenda Halliday, PhD,<sup>10</sup> Christopher G. Goetz, MD,<sup>11</sup> Thomas Gasser, MD,<sup>2</sup>  
Bruno Dubois, MD, PhD,<sup>12</sup> Piu Chan, MD, PhD,<sup>13</sup> Bastiaan R. Bloem, MD, PhD,<sup>14</sup> Charles H. Adler, MD, PhD,<sup>15</sup> and  
Günther Deuschl, MD<sup>16</sup>

**.....regardless of whether any of the various non-motor manifestations (including dementia) occur before or after motor changes, Parkinson's disease is Parkinson's disease.....**

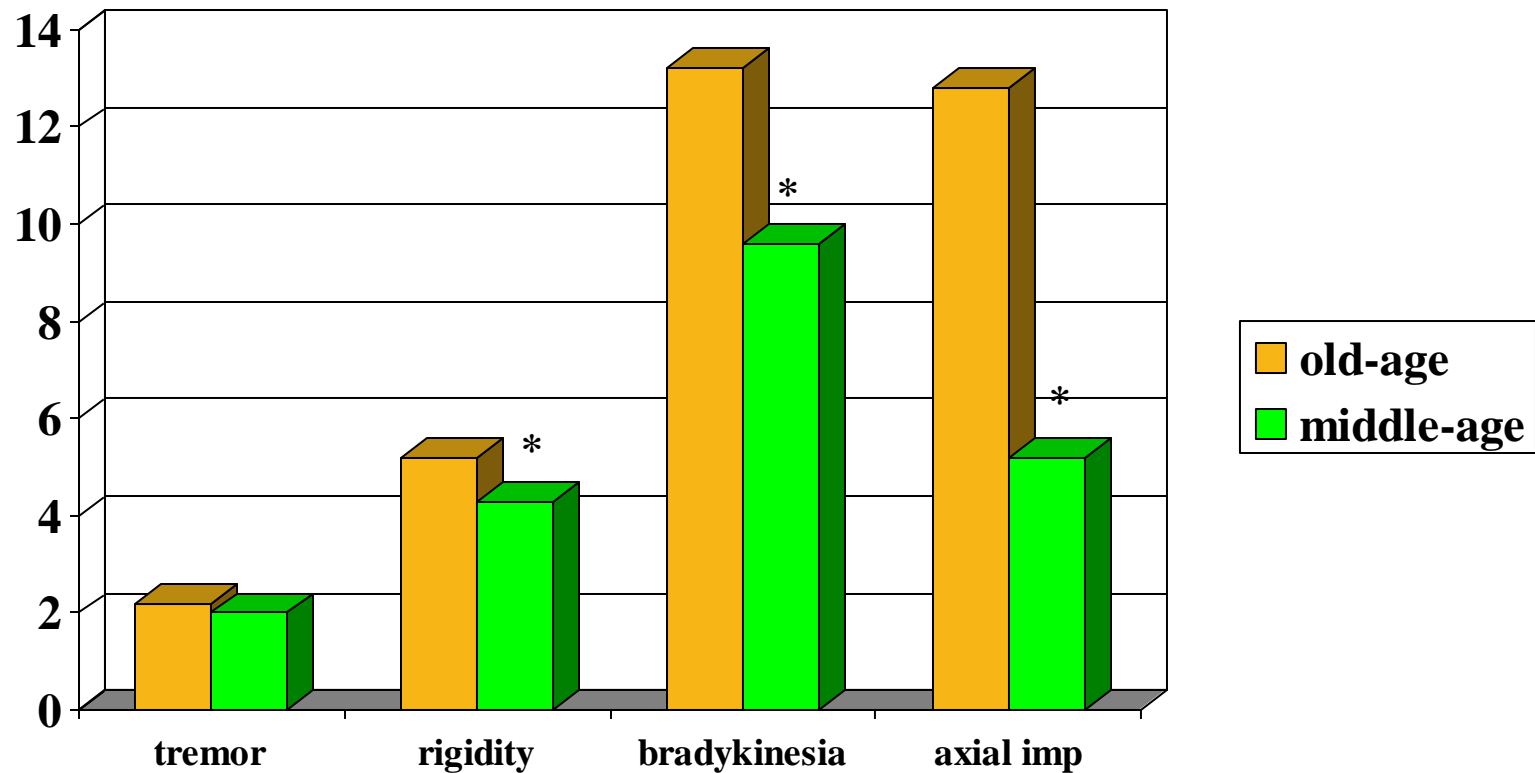
# Parkinson e demenza/fenotipo motorio?

- Fenotipi a maggior rischio di demenza?
- Fattore età e fenotipo
- I sottotipi della malattia di Parkinson

# Caratteristiche cliniche dei parkinsoniani senza e con demenza



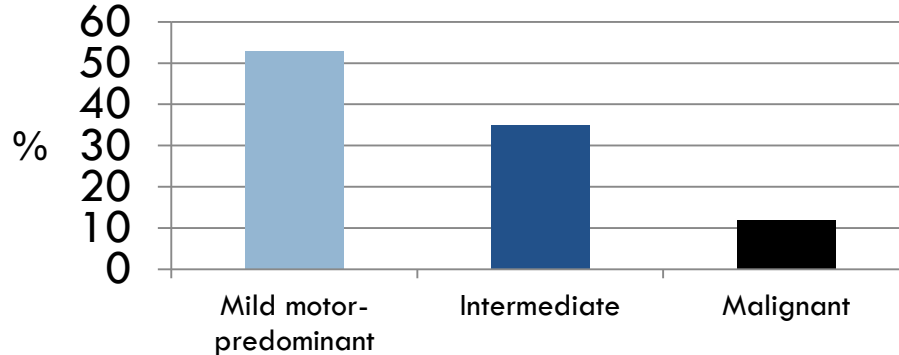
# Punteggi UPDRS in pazienti parkinsoniani con esordio nell'età adulta e nella senilità (stessa durata di malattia)





# Main results of subtyping PD

## Frequency of different subtypes



## Critical non motor features of the malignant subtype

- MCI
- RBD
- Orthostatic hypotension

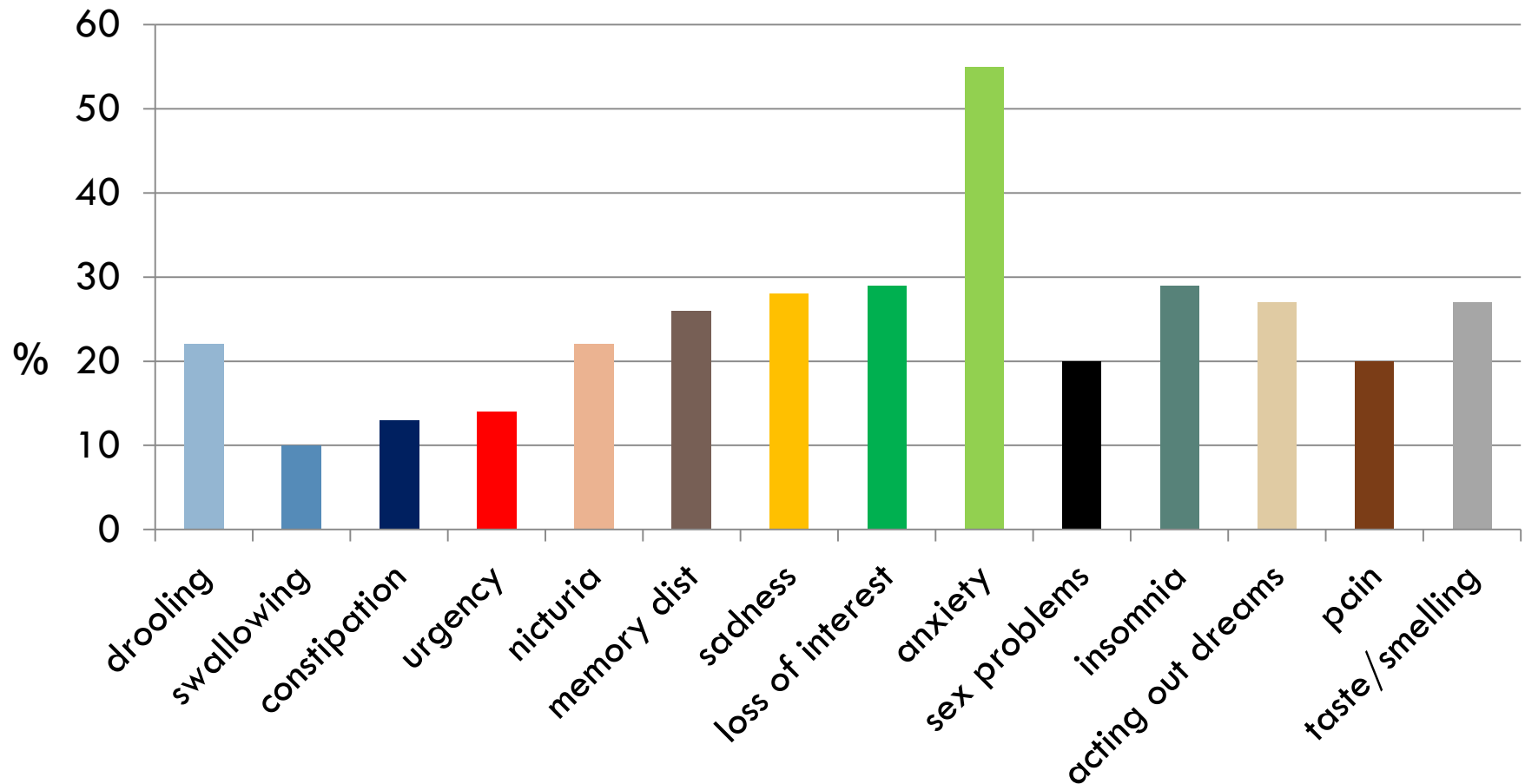
## CSF results

	Mild	Malignant
$\beta$ -amyloid	$329 \pm 96$	$378 \pm 97$
$\beta$ -amyloid/Tau	$8.2 \pm 3.0$	$9.5 \pm 3.1$

## SPECT results

	Mild	Malignant
caudate	$2.1 \pm 0.5$	$1.7 \pm 0.7$
putamen	$0.2 \pm 0.8$	$0.19 \pm 0.2$

# Non-motor symptoms in early PD



**Modified from Erro et al, JNNP 2012: only symptoms present in at least 10% of patients are reported**

# Parkinson/demenza: approccio terapeutico

- I sintomi motori principali in questi pazienti sono i disturbi *assiali*
  - *Parola*
  - *Deglutizione*
  - *Postura*
  - *Deambulazione*
  - *Equilibrio*
- I disturbi assiali sono i meno responsivi ai farmaci dopaminergici

# Parkinson/demenza: approccio terapeutico

- I pazienti presentano spesso disturbi del comportamento, allucinazioni, psicosi
- I farmaci antiparkinsoniani vanno ridotti in questi pazienti:

anticholinergics

selegiline

amantadine

dopamine agonists

COMT inhibitor



## Review article

# Antipsychotics for the management of psychosis in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis

Ketan Dipak Jethwa and Oluwademilade A. Onalaja

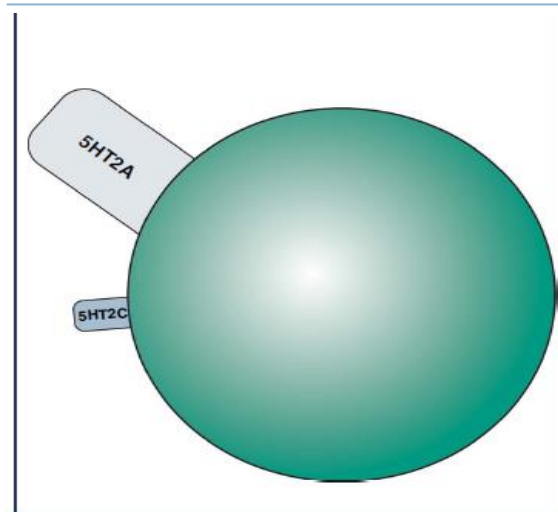
# Eventi avversi e efficacia degli antipsicotici atipici nella PD

**Table 2** Safety profile: adverse events precipitating patient withdrawals in treatment groups

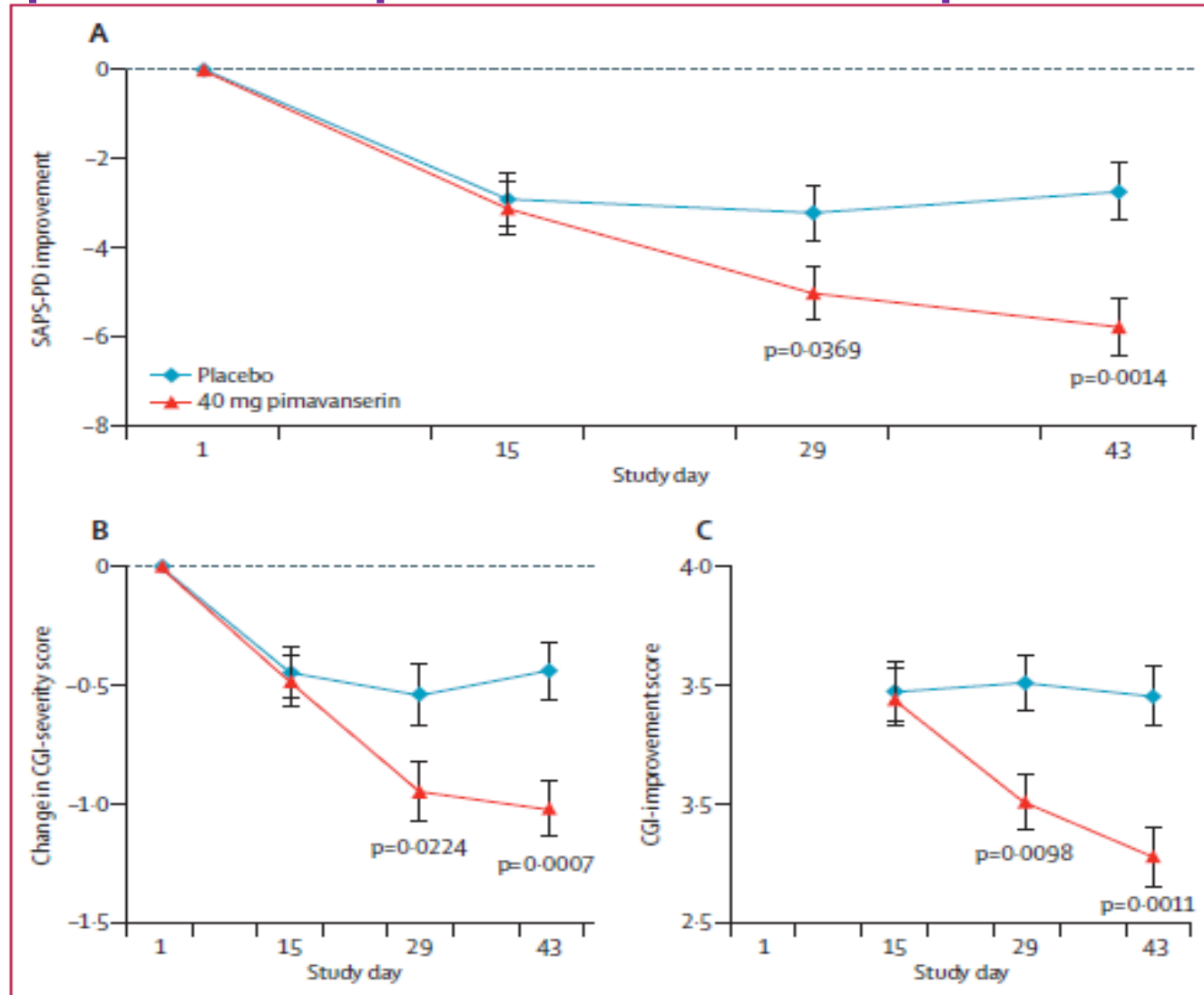
	Fernandez	Rabey	Shotbolt	Ondo	Pollak	Friedman	Breier	Ondo	Nichols	Cummings
Drug	QTP	QTP	QTP	QTP	CLZ	CLZ	OLZ	OLZ	OLZ	PIM
Adverse event	Lack of efficacy, sedation	Lack of efficacy, sedation, orthostatic hypotension	Sedation	Lack of efficacy	Lack of efficacy, neutropenia	Sedation, leukopenia, myocardial infarction	Parkinsonism, lack of efficacy, excess salivation	Lack of efficacy	Parkinsonism, delirium	Lack of efficacy
Attrition rate (%)	50	50	64	19	16	10	Unable to calculate	11	50	11

# Pimavanserina: un agonista inverso dei recettori 5-HT<sub>2A</sub>

- Cosa è un agonista inverso?
  - Un farmaco che agisce sullo stesso recettore del farmaco agonista ma con effetto opposto
  - Rispetto a un farmaco antagonista, l'agonista inverso funziona di per sè anche in assenza dell'agonista (differentemente dal farmaco antagonista)



# Pimavanserina, il primo farmaco approvato specificamente per il trattamento della psicosi nel PD



**Figure 2: Treatment effects on psychosis severity reduction in the 6 week study period in the full analysis set**  
The full analysis set includes all patients who received  $\geq 1$  dose and had a SAPS assessment at baseline and at least one afterwards. Datapoints show least squares means (standard error). (A) SAPS-PD improvement. (B) Change in CGI-severity score. (C) CGI-improvement scores. SAPS=scale for assessment of positive symptoms. CGI=clinical global impression.