

Zmiešaná patológia dementných syndrómov: klinické aspekty

Šutovský Stanislav

Alzheimerova choroba

- nielen ochorenie starnúcej populácie ?

- Ak by človek žil 100 a viac rokov, u každého by sa pravdepodobne vyvinula „alzheimerovská“ patológia
- Prečo ale u niektorých ochorenie začína už v 7., 6., alebo v piatej dekáde života?

Otázky súčasnosti

- Aká je etiológia ochorenia?
- Kedy ochorenie začína na molekulárnej a celulárnej úrovni ? (o koľko predchádza prvé klinické príznaky?)
- Ako hodnotiť demenciu vo veku nad 80 a 85 rokov?
- Ako posudzovať vaskulárnu zložku pri Alzheimerovej chorobe?

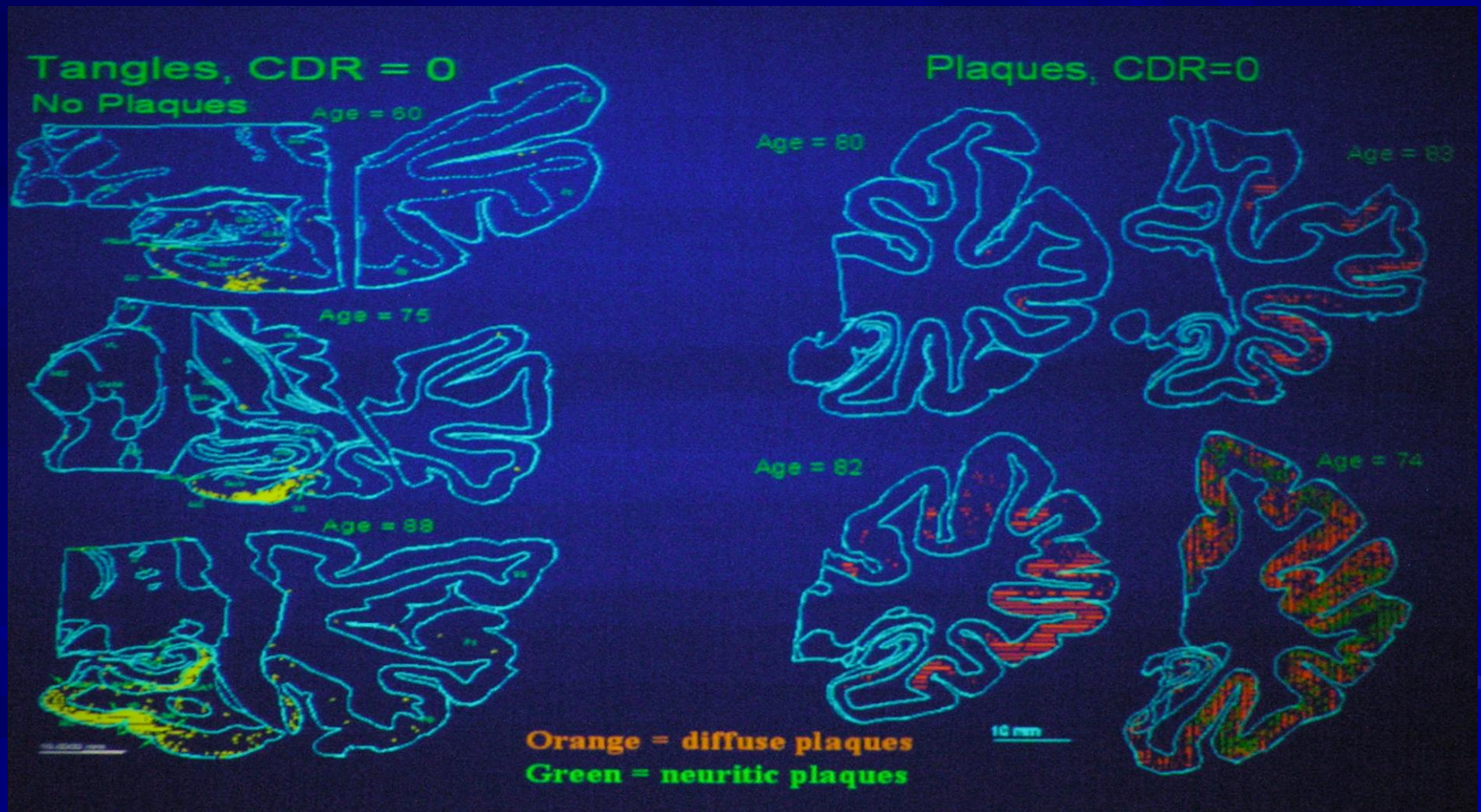
Otázky súčasnosti

- Aká je etiológia ochorenia?
- Kedy ochorenie začína na molekulárnej a celulárnej úrovni ? (o koľko predchádza prvé klinické príznaky?)
- Ako hodnotiť demenciu vo veku nad 80 a 85 rokov?
- Ako posudzovať vaskulárnu zložku pri Alzheimerovej chorobe a zmiešanú patológiu?

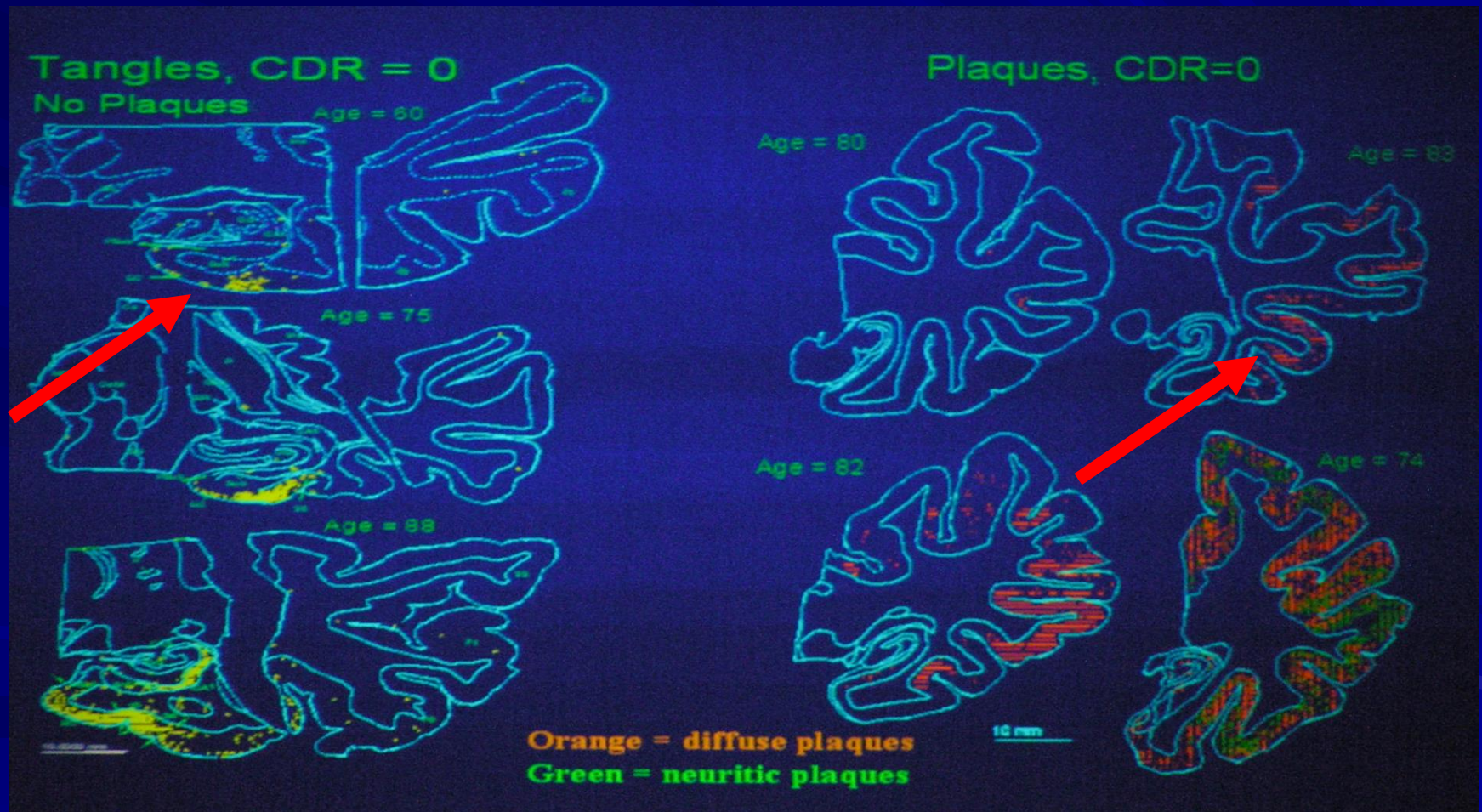
Kedy ochorenie začína na molekulárnej a celulárnej úrovni ? (o koľko predchádza prvé klinické príznaky?)

- Prvé patologické zmeny na molekulárnej a celulárnej úrovni sa pravdepodobne vyvíjajú rádovo roky až desaťročia pred nástupom prvých klinických príznakov, (Doody et.al. 2003)
- Histopatológia pacientov ktorý zomreli v štádiu Mierneho kognitívneho deficitu vykazovala obraz Alzheimerovej choroby v skorších štádiách, (Morris et al. 2001)

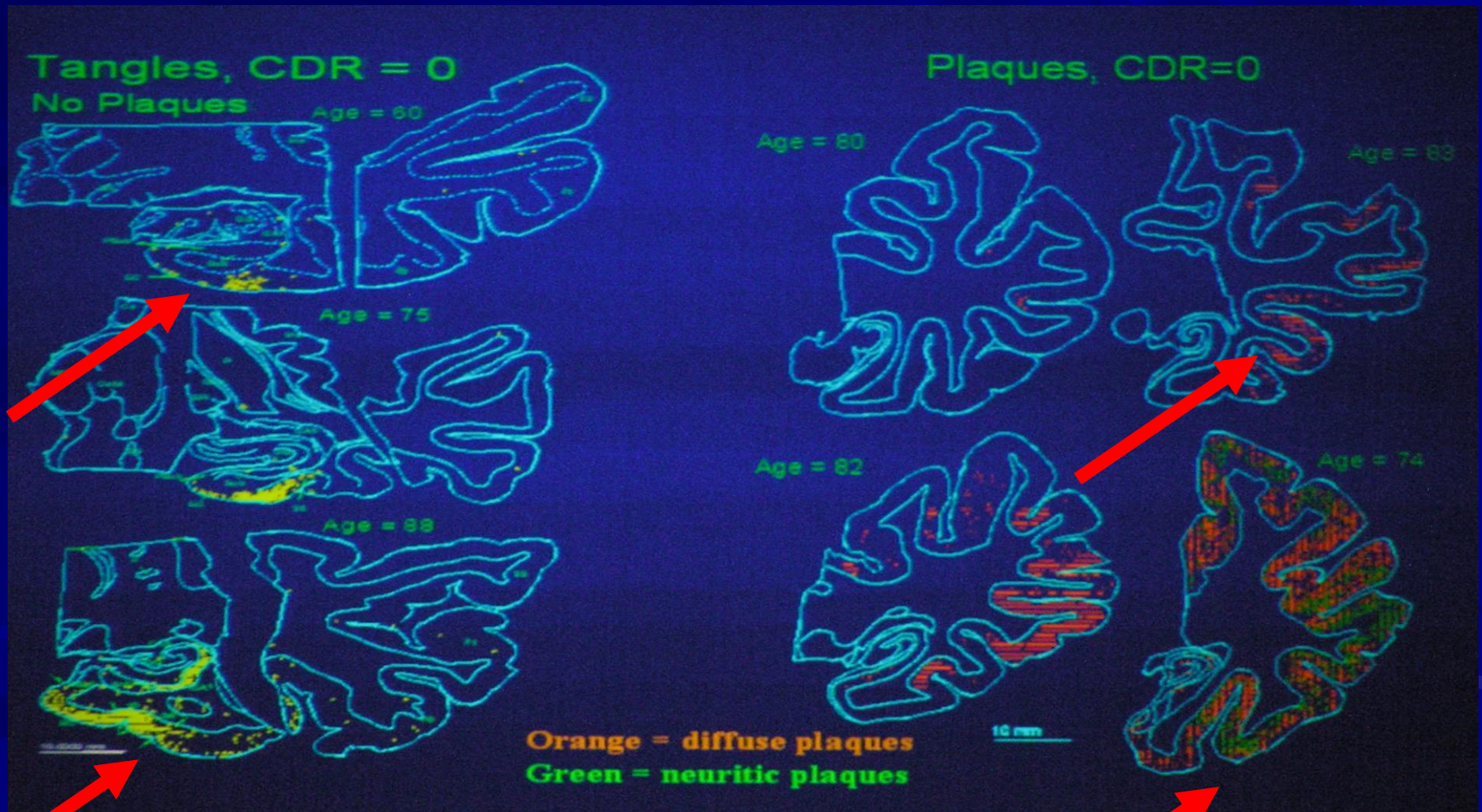
Tau proteínová a Beta amyloidná patológia v mozgu u pacientov s MCI



Tau proteínová a Beta amyloidná patológia v mozgu u pacientov s MCI



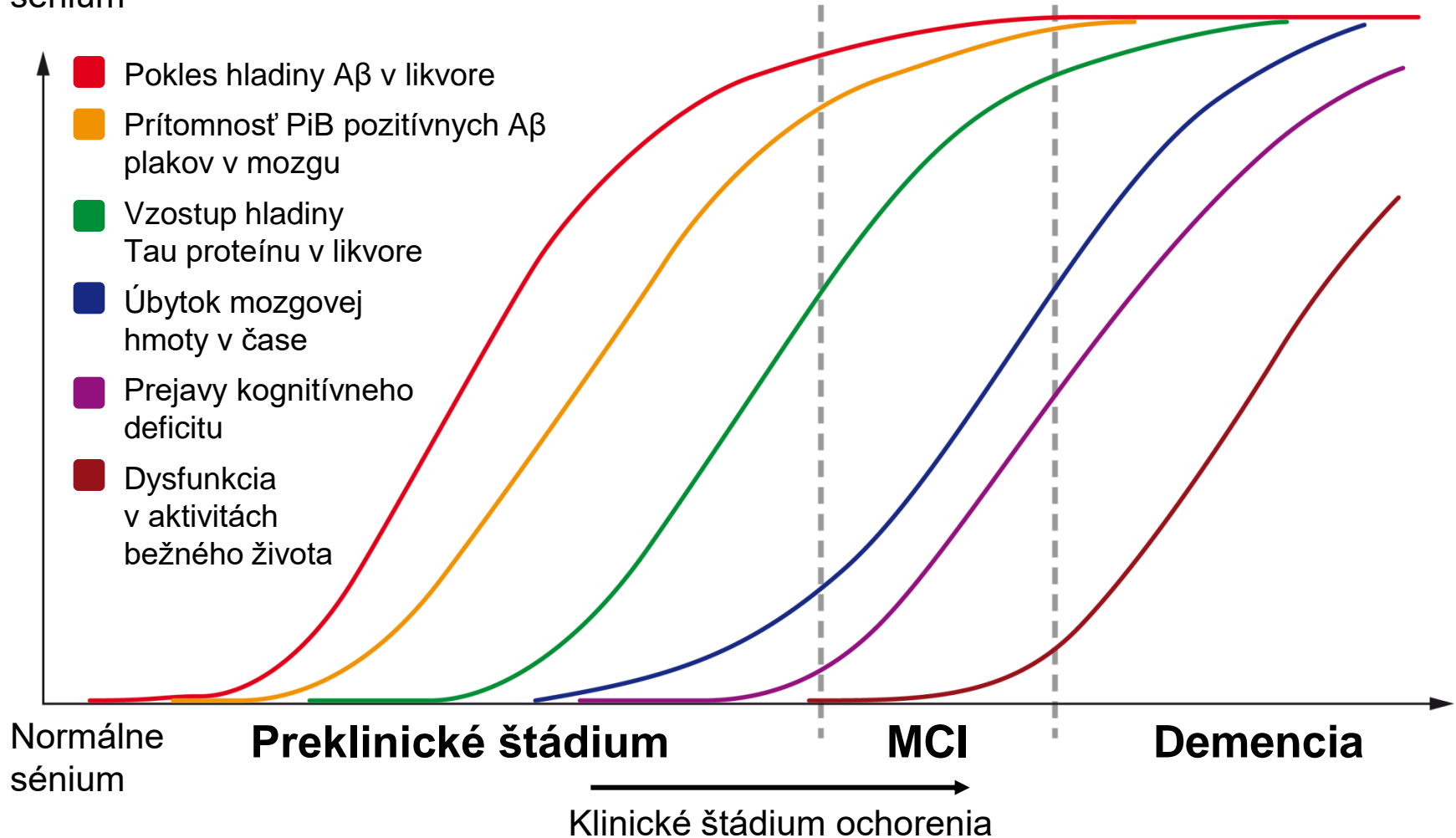
Tau proteínová a Beta amyloidná patológia v mozgu u pacientov s MCI



Price and Morris, Ann Neurol 1999; 45:358-368

Časový sled udalostí

Abnormálne
sénium



Meniaci sa koncept Alzheimerovej choroby

- Postupné opúšťanie amyloidovej teórie ako terapeutického targetu
- Pretrvávajúce tau proteínovej teórie
- Hľadanie nových terapeutických cieľov

Príčiny zlyhania doteraz realizovaných klinických skúšok

- Skúšaná molekula nedokázala zasiahnuť správny target (Rosiglitazon)
- Zasiahnutý terapeutický target neovplyvnil progresiu ochorenia (monoklonálne protilátky proti Amyloidu beta (Bapinezumab))
- Suboptimálny výber pacientov (~20% nemalo AD, ~20% malo pokročilejšiu AD...)
- Prítomnosť zmiešanej patológie (~30%)

Otázky súčasnosti

- Aká je etiológia ochorenia?
- Kedy ochorenie začína na molekulárnej a celulárnej úrovni ? (o koľko predchádza prvé klinické príznaky?)
- Ako hodnotiť demenciu vo veku nad 80 a 85 rokov?
- Ako posudzovať vaskulárnu zložku pri Alzheimerovej chorobe a zmiešanú patológiu?

Zmiešaná patológia dementných syndrómov

- Alzheimerovská patológia
- Cerebrovaskulárna patológia
- Lewy body patológia
- TDP-43 patológia

Zmiešaná patológia dementných syndrómov

- Približne 1/3 všetkých prípadov demencie Alzheimerovského typu má zmiešanú patológiu
- V klinických skúškach predstavuje jeden z kritických aspektov prečo liečba na AD nefunguje
- V súčasnosti nemáme dostatok diagnostických prostriedkov na jej potvrdenie alebo vizualizáciu

Kombinácia Alzheimerovskej a cerebrovaskulárnej patológie

Predpokladaná patofyziológia Alzheimerovej choroby

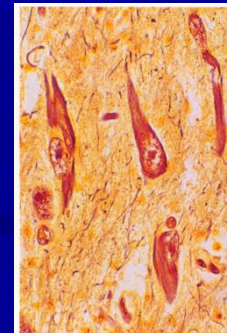
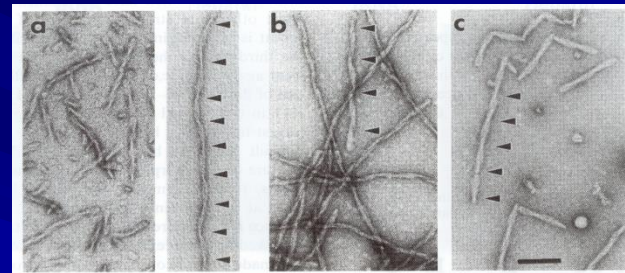
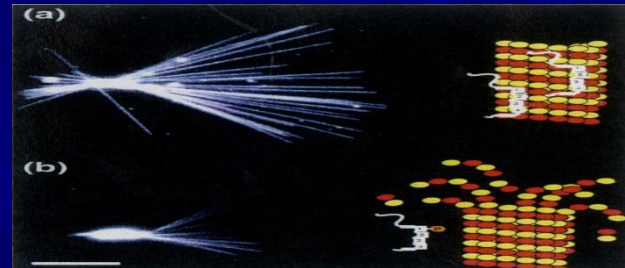
Poškodenie (hyperfosforylácia)
tau proteínu

Vytváranie párových
špirálových vlákien
(PHF)

Agregácia PHF do
neurofibrilárnych klobiek
(NFT)

Zánik buniek

Klinické prejavy kognitívneho
deficitu



Predpokladaná patofyziológia vaskulárnej demencie

Kardiovaskulárne rizikové faktory

Hypertenzia Diabetes Fajčenie Hypercholesterolémia Ochorenia srdca Genetika

↓
Obmedzenie krvného prietoku mozgom

(spoločný menovateľ)

↓
Rozvoj vaskulárnych obliterujúcich procesov

Infarkty z oklúzie veľkých ciev

Infarkty z oklúzie malých ciev

Hemorágie Hypoperfúzia

↓
Spoločná finálna dráha
(Final common pathway)

Poškodenie strategických kortikálnych a subkortikálnych štruktúr a okruhov

↓
Demencia

Predpokladaná patofyziológia vaskulárnej demencie

Kardiovaskulárne rizikové faktory

Hypertenzia Diabetes Fajčenie Hypercholesterolémia Ochorenia srdca Genetika

↓
Obmedzenie krvného prietoku mozgom

(spoločný menovateľ)

↓
Rozvoj vaskulárnych obliterujúcich procesov

Infarkty z oklúzie veľkých ciev Infarkty z oklúzie malých ciev Hemorágie Hypoperfúzia

↓
Spoločná finálna dráha
(Final common pathway)

Poškodenie strategických kortikálnych a subkortikálnych štruktúr a okruhov

↓
Demencia

Alzheimerova
choroba

Zmiešaná demencia

Vaskulárna
demencia



neurodegeneratívna
patológia

cerebrovaskulárna
patológia

Cerebro
vaskulárna
patológia

Alzheimerova
choroba

Zmiešaná demencia

Vaskulárna
demencia



Zmiešaná demencia v aktuálnej odbornej literatúre



Journal of the Neurological Sciences 257 (2007) 80–87

Journal of the
**Neurological
Sciences**
www.elsevier.com/locate/jns

Neuropathological evaluation of mixed dementia

K.A. Jellinger ^{a,*}, J. Attems ^b

^a *Institute of Clinical Neurobiology, 18, Kenyongasse, A-1070 Vienna, Austria*

^b *Institute of Pathology, Otto Wagner-Hospital, A-1140 Vienna, Austria*

Available online 26 February 2007

doi:10.1093/brain/awm228

Brain (2007), **130**, 2830–2836

Identification of Alzheimer and vascular lesion thresholds for mixed dementia


Gabriel Gold,^{1,*} Panteleimon Giannakopoulos,^{2,3,*} François R Herrmann,¹ Constantin Bouras² and Enikő Kövari²

Departments of ¹Geriatrics and ²Psychiatry, University of Geneva School of Medicine, Geneva and ³Division of Old Age Psychiatry, University of Lausanne School of Medicine, Lausanne, Switzerland

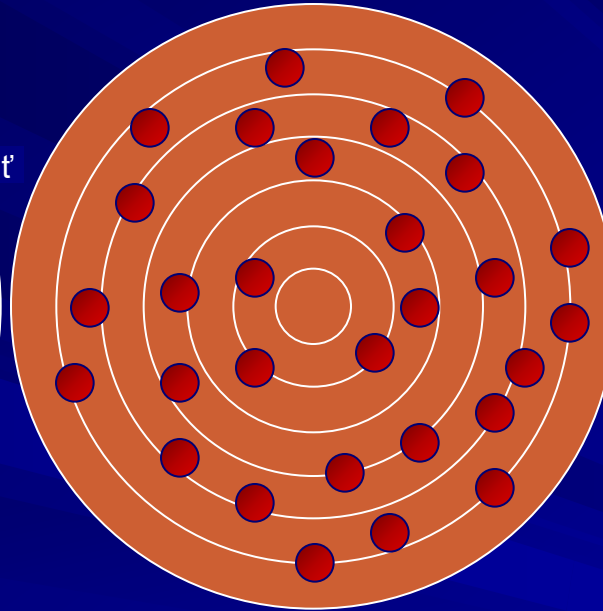
Zmiešaná demencia v aktuálnej odbornej literatúre

- Zastúpenie vaskulárnej a neurodegeneratívnej komponenty by malo byť viac menej **ekválne**
- Klinická expresia vaskulárnej komponenty v zmiešaných prípadoch je výrazne závislá od **typu lézie** a **jej lokalizácie**
- Najvýraznejší vplyv na progresiu kognitívneho deficitu majú lézie **v strategických regiónoch** (thalamus, bazálne gangliá, cortex, hippocampálna formácia)
- Menej výrazný vplyv majú lakúny bielej hmoty, periventrikulárne a difúzne demyelinizácie
- Inhibítory acetylcholinesterázy sú indikované na liečbu Alzheimerovej choroby a zmiešanej demencie,

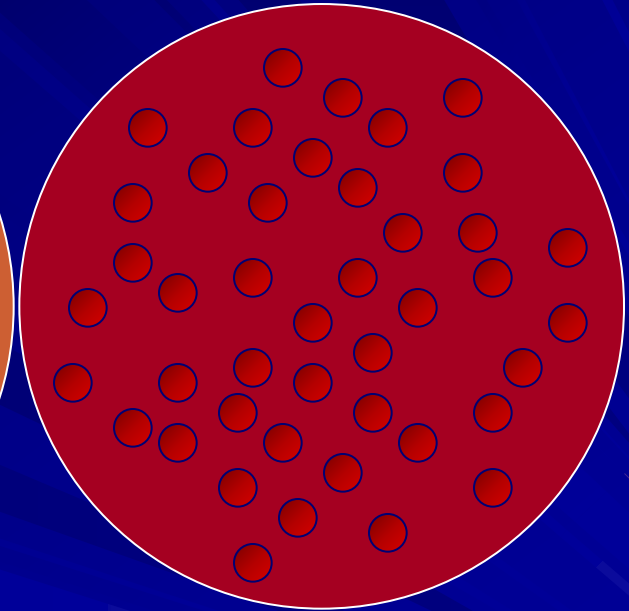
Alzheimerova choroba

- 
- A diagram of a brain cross-section represented by concentric circles. The circles are yellow, with the outermost being the largest and the innermost being the smallest. The circles are labeled from the outermost to the innermost: novopamäť, časová orientácia, priestorová orientácia, stredne dlhodobá pamäť, staropamäť, bazálna staropamäť, and autoidentifikácia.
- novopamäť
 - časová orientácia
 - priestorová orientácia
 - stredne dlhodobá pamäť
 - staropamäť
 - bazálna staropamäť
 - autoidentifikácia

Zmiešaná demencia



Vaskulárna demencia



Kombinácia Alzheimerovskej a parkinsonskej patológie

Kombinácia Alzheimerovskej a parkinsonskej patológie

- V určitom štádiu ochorenia rozvoj niektorého alebo viacerých symptómov parkinsonizmu (AD + PD)
- Príznaky korešpondujú s parkinsonskou patológiou v mozgu
- V určitom štádiu ochorenia rozvoj porúch správania, RBD alebo depresie (AD + LBD)

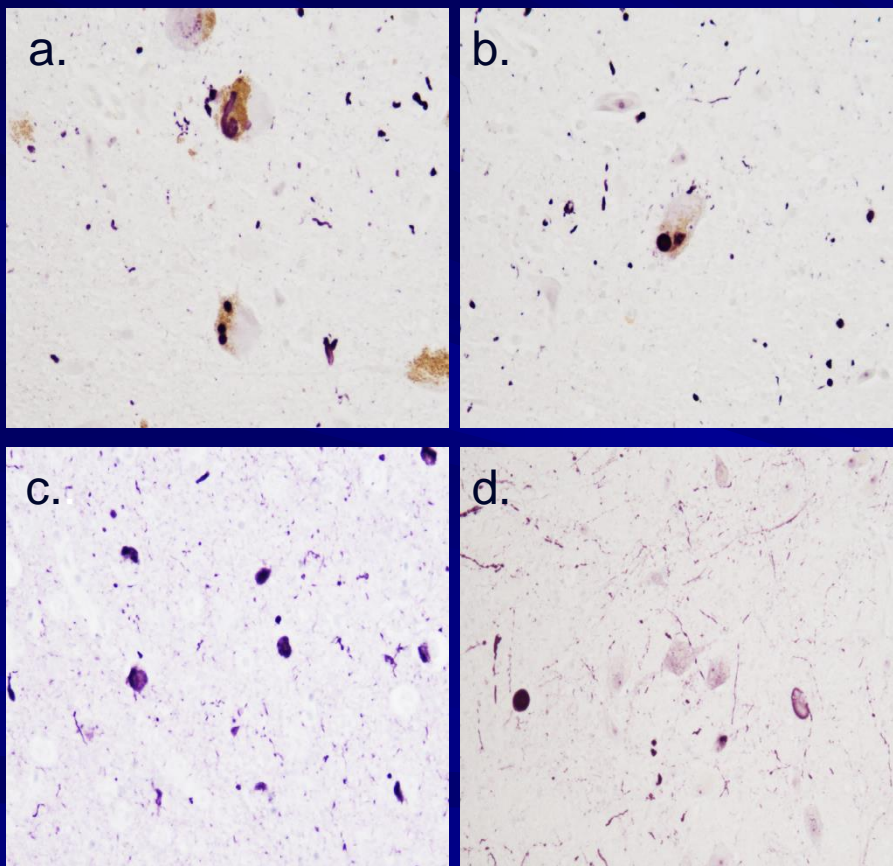
Kazuistika 1

- 74 ročný pacient, spisovateľ, intelektuál
- 2 roky sa rozvíjajúci kognitívny deficit
- Premorbídne celý život skôr depresívna osobnosť
- V roku 23.5.2019 spáchal samovraždu vyskočením z okna

Imunohistochémia

Klinická diagnóza:

G301 Alzheimerova choroba s neskorým začiatkom



- alfa-synukleinové lézie sa vyskytujú v mozgovom kmeni, predovšetkým v substantia nigra a vo Varolovom moste, sú prítomné aj v kôrových oblastiach a amygdale
- tau patológia sa nachádza, v hipokampe a entorinálnej kôre a v primárnej vizuálnej kôre
- amyloidová patológia sa nachádza vo všetkých sledovaných oblastiach kôry

c. Štádium tau patológie podľa Braaka
III. štádium

d. Štádium amyloidovej patológie podľa Thala
III. štádium

Demencia s Lewyho telieskami

Kombinácia Alzheimerovskej a TDP-43 patológie

Kombinácia Alzheimerovskej a TDP-43 patológie

Symptomatika

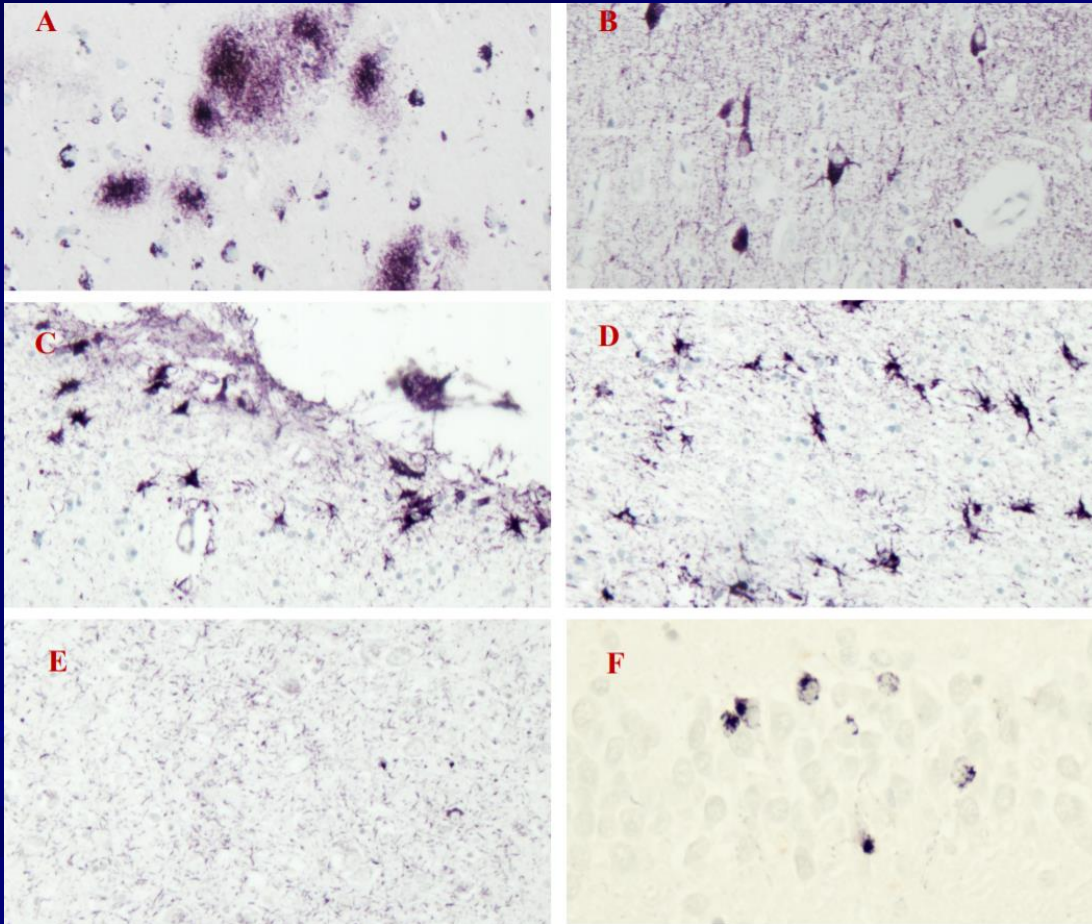
- V určitom štádiu ochorenia rozvoj porúch správania charakteru prefrontálneho syndrómu (AD + FTD)
- Akcentácia paranoidity, agresivity, neodkloniteľnosti, prípadne abnormálneho sexuálneho správania
- Vo veku nad 80 alebo 85 rokov (AD + LATE)

Kazuistika 2

- 72 ročná pacientka, od roku 2015 (tri roky) sa rozvíja kognitívny deficit, v popredí porucha novopamäte a exekutívnych funkcií,
- od januára 2018 začalo odhaľovanie sa na verejnosti, prestávala rozprávať
- Video nahrané 12.8. 2018



Imunohistochemia



Amyloidová patológia je prítomná predovšetkým v kôrových oblastiach (A, čelová kôra), tau patológia dominuje hlavne v hipokampe (B). V hipokampe v bielej hmote pozorujeme astrogliovú tau patológiu (tuft-shaped astrocytes) (C), podobné lézie sa nachádzajú aj v talame (D). Najviac je zastúpená TDP-43 patológia. V hipokampe nachádzame veľké množstvo krátkych dystrofických neuritov (E). Charakteristickou črtou je prítomnosť neurónových cytoplazmatických inklúzií v dentálnom závite hipokampu (F). V kôre sú TDP-43 lézie distribuované predovšetkým v II. vrstve (G, čelová kôra) a tiež v V-VI vrstve. V talame sa vyskytuje podobne ako v hipokampe veľké množstvo krátkych dystrofických neuritov (H).

Zmiešaná patológia demetných syndrómv

Záver

- Je prirodzeným evolučným procesom starnutia mozgu
- Vyskytuje sa minimálne v jednej tretine všetkých demencií
- Predstavuje zásadný problém pri zaradovaní pacientov do klinických skúšok
- Na jej exaktnú diagnostiku je potrebná vizualizácia patologického procesu in vivo



Ďakujem za pozornosť