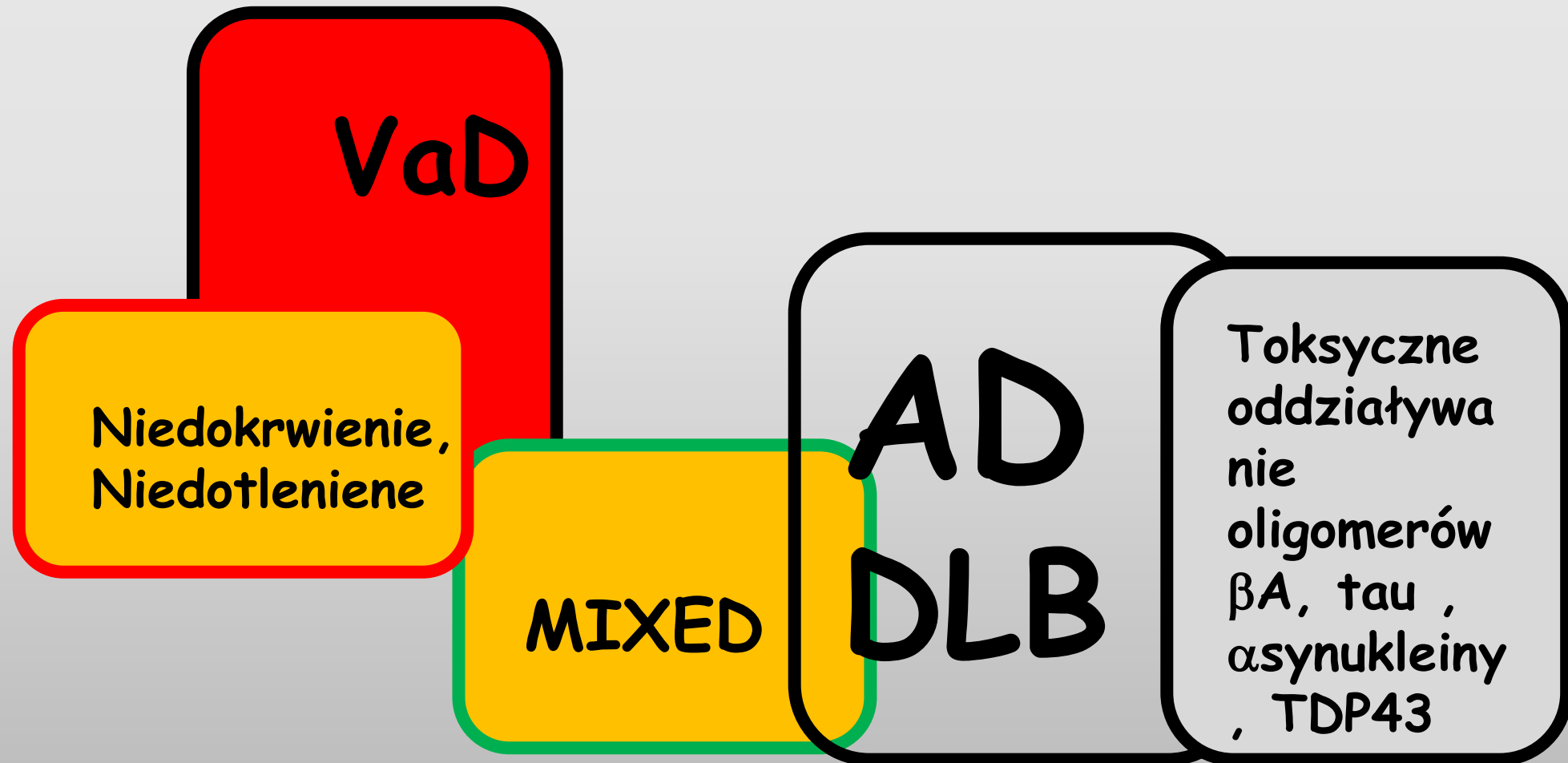


Otępienie naczyniopochodne

Maria Barcikowska,
IMDiK PAN



Przyczyny zaniku neuronów, ich połączeń - wypadanie funkcji



Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study (2016)

Otępienie naczyniopochodne;

1. Łagodne

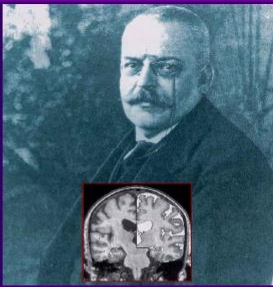
2. Otępienie Duże

- Poudarowe (+AD, DLB, inne),
- Podkorowe,
- Wielozawątowe,
- Mieszane (+AD, DLB, inne)

"Łańcuch patogenetyczny" VAD

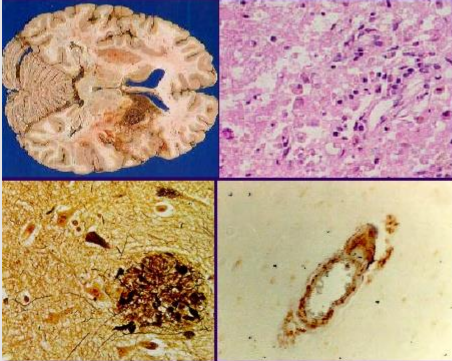
1. Upośledzenie perfuzji
 2. Procesy oksydoredukcyjne i zapalne
 3. Uszkodzenie endothelium
 4. Rozszczelnienie bariery krew-mózg
 5. Zaburzenia immunologiczne i troficzne połączeń naczyniowo- neuronalnych
 6. Wtórne uszkodzenie istoty białej
- (Iadecola 2013, Venkat i wsp. 2015, toth i wsp 2017, Bennet 2017)

Pathology and Pathophysiology of Vascular and Mixed Dementia

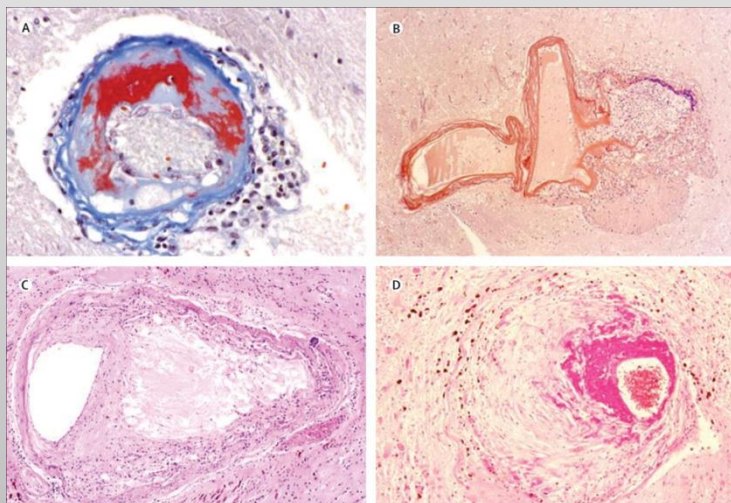
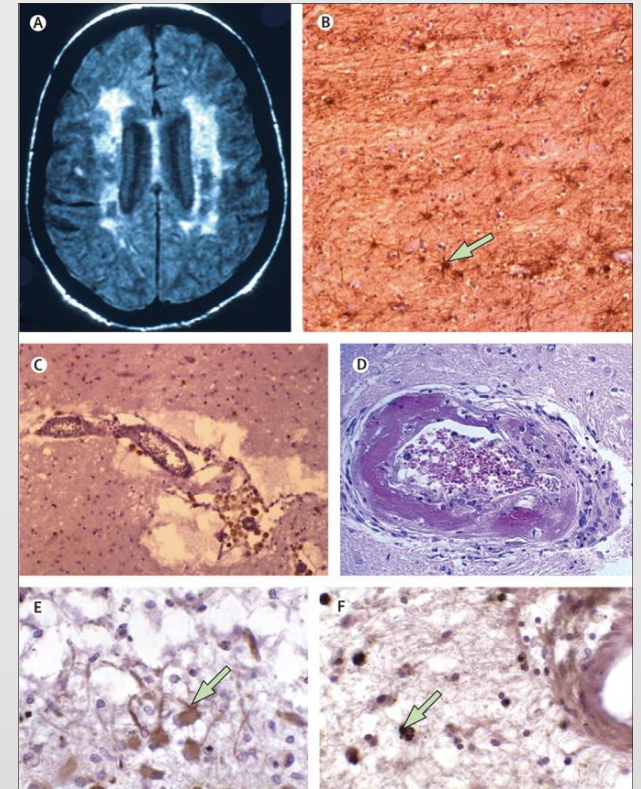


Kurt A. Jellinger

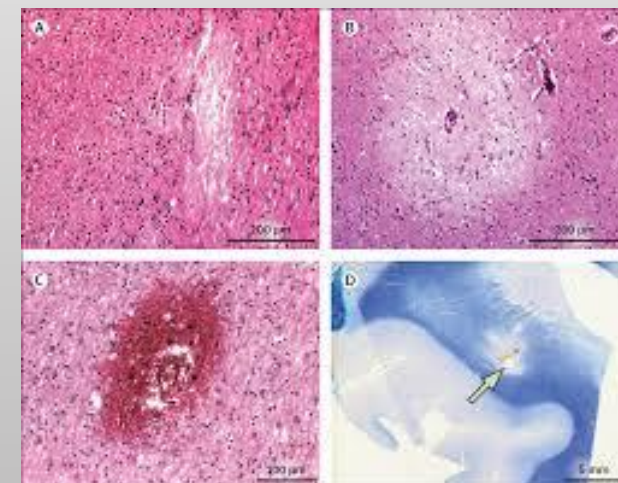
Institute of Clinical Neurobiology,
Vienna, Austria



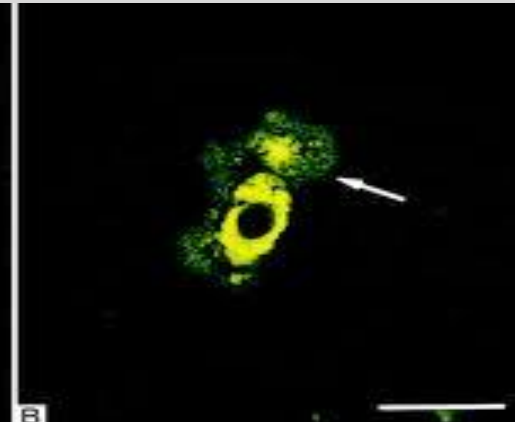
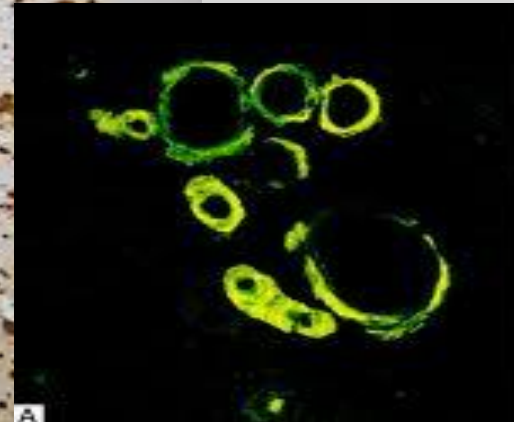
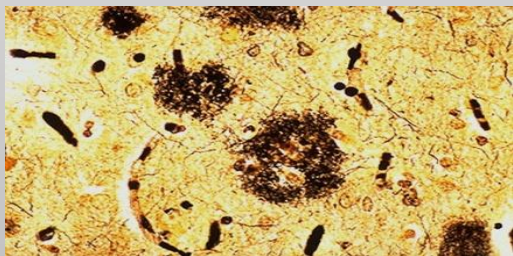
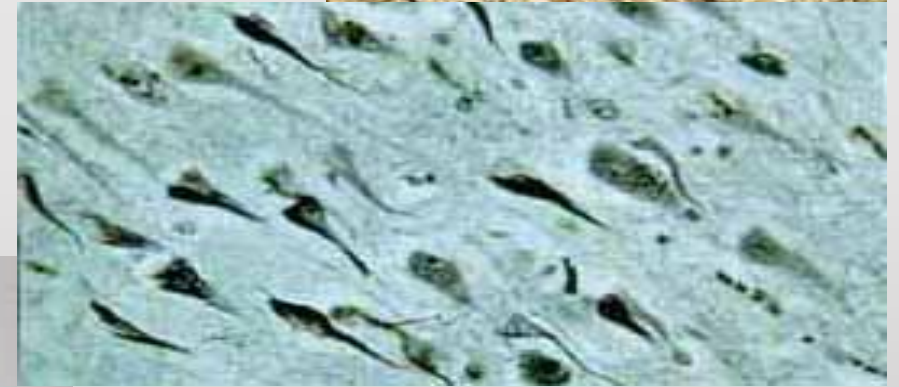
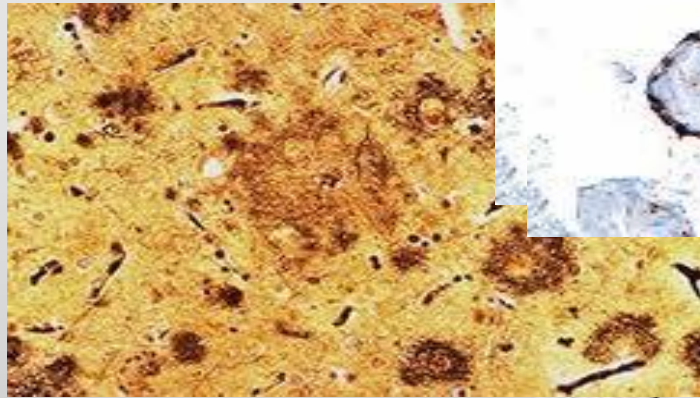
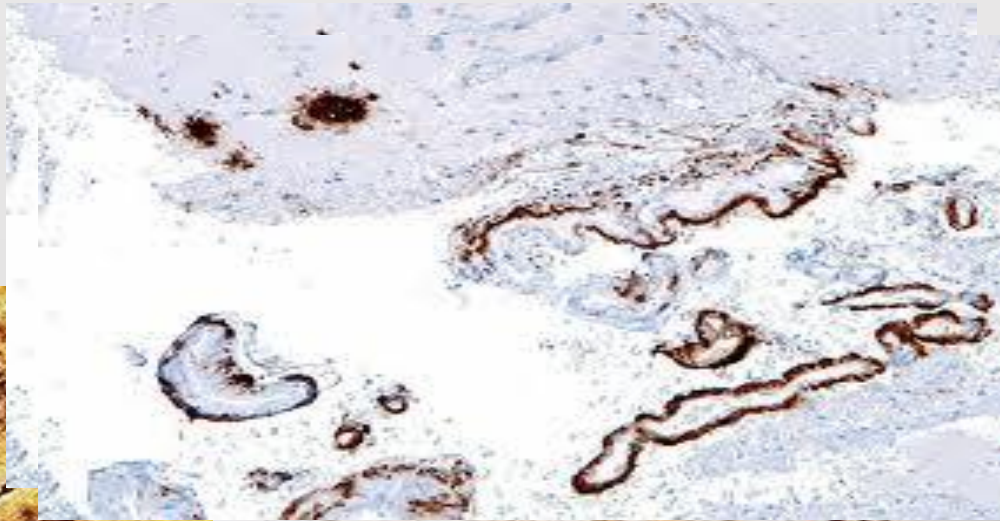
VaD



Nelson iwsp
2015, Raz i
wsp 2016,
Noh i wsp.
2016



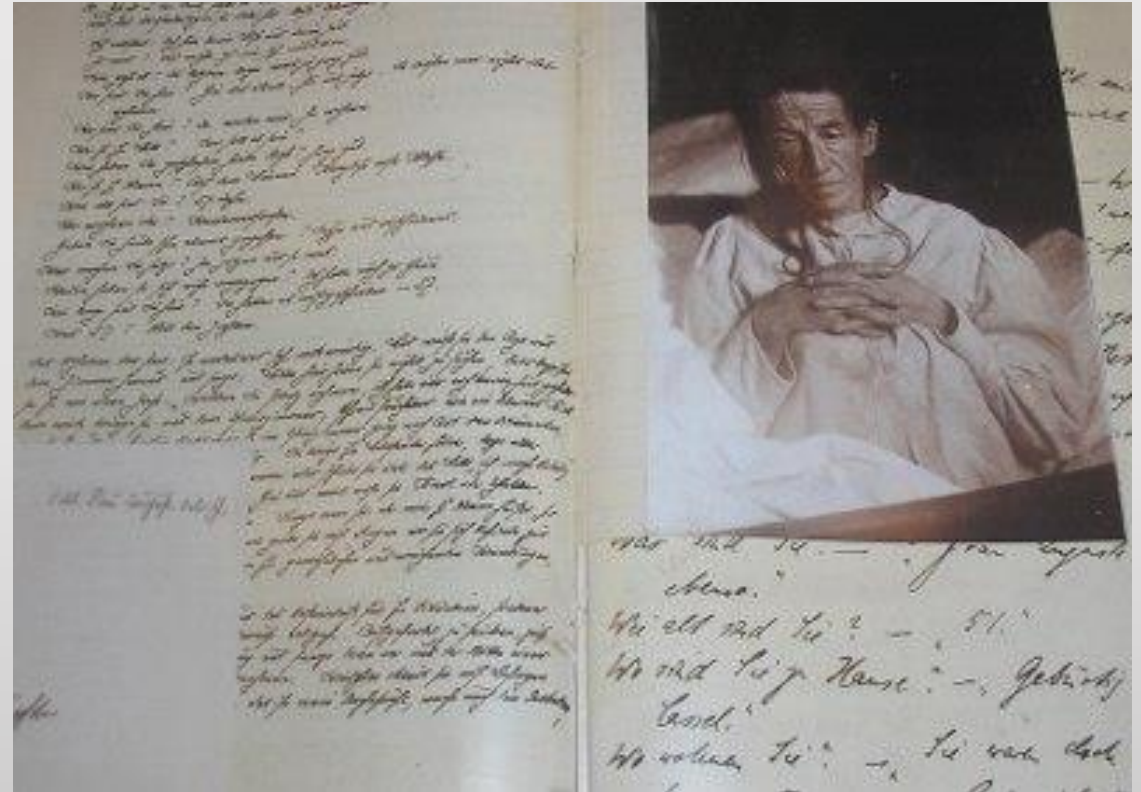
Neuropatologia choroby Alzheimera



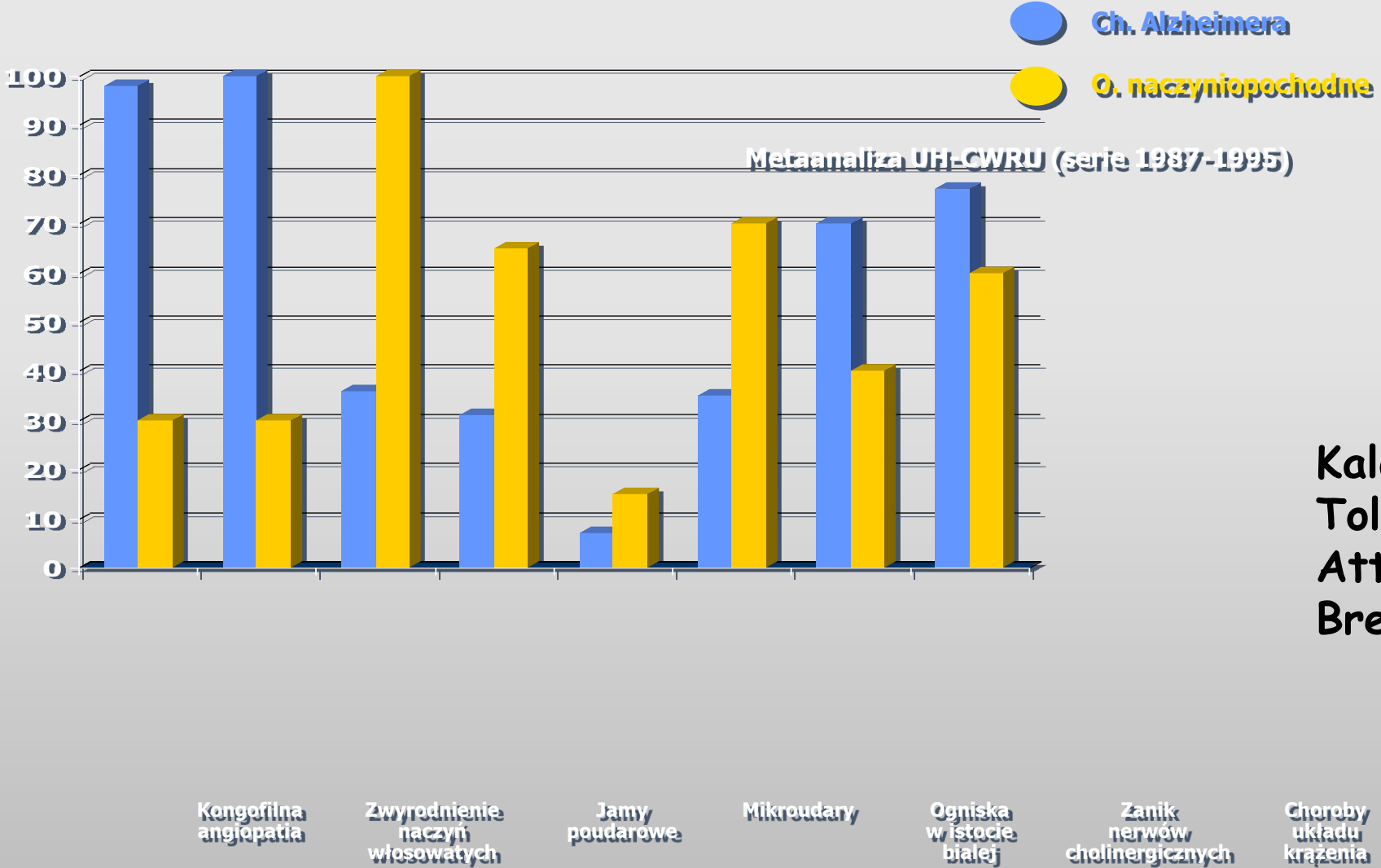
Pierwszy przypadek:

- Zmiany miażdżycowe naczyń mózgowych
- Proliferacja endotelium
- Nowotworzenie naczyń

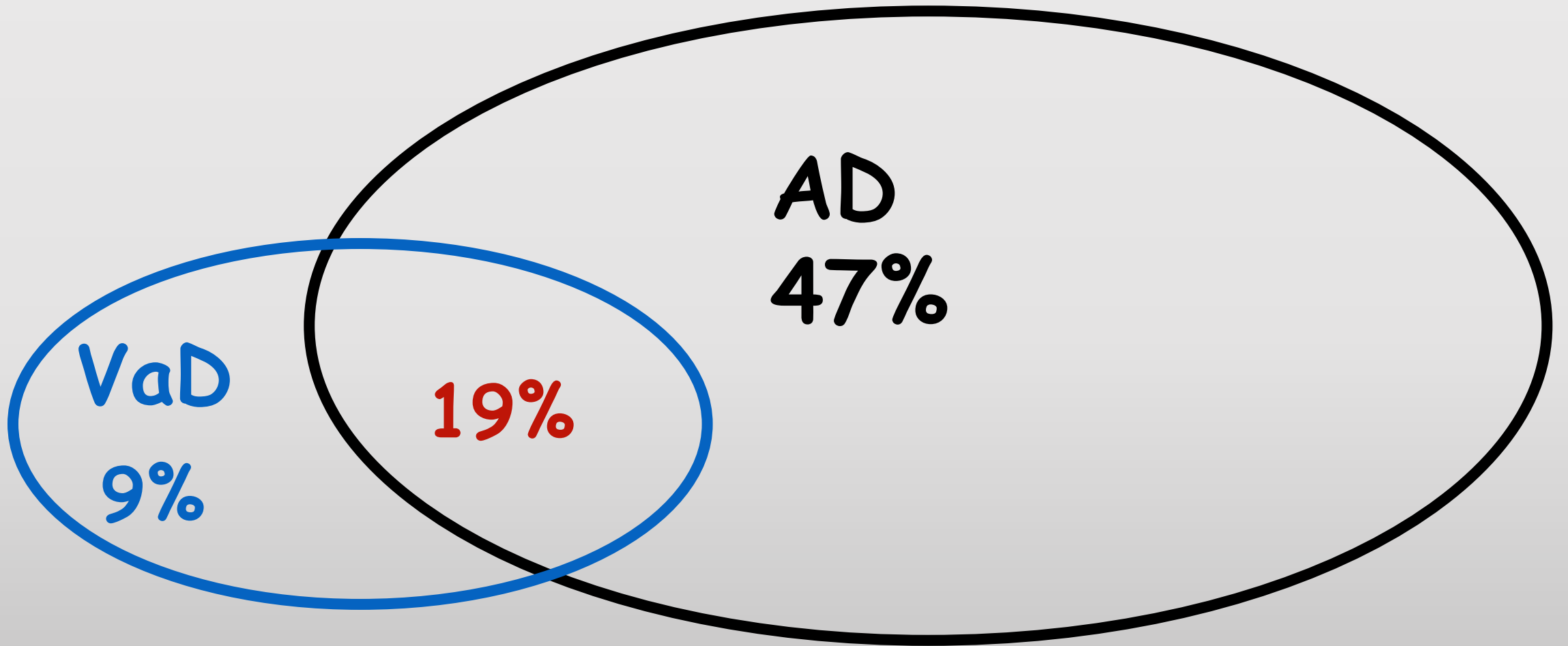
Alzheimer 1906,
Jellinger, 2013,
Tosto i wsp, 2016


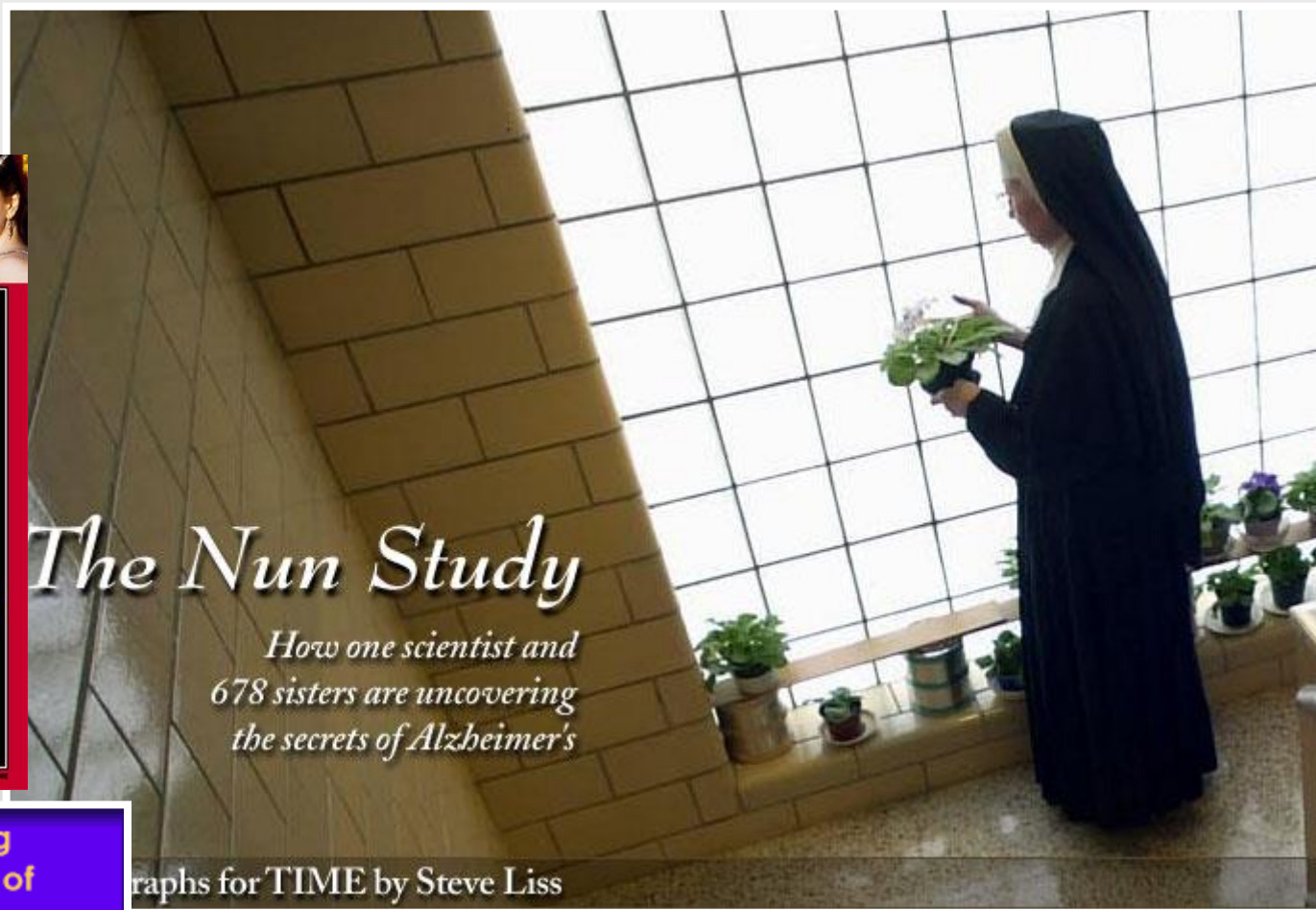


Badanie neuropatologiczne choroba Alzheimera/otępienie naczyniopochodne



Kalaria i wsp. 1998,2016
 Toledo JB i wsp. 2013,
 Attens, Jelinger 2014,
 Brenowitz i wsp. 2016





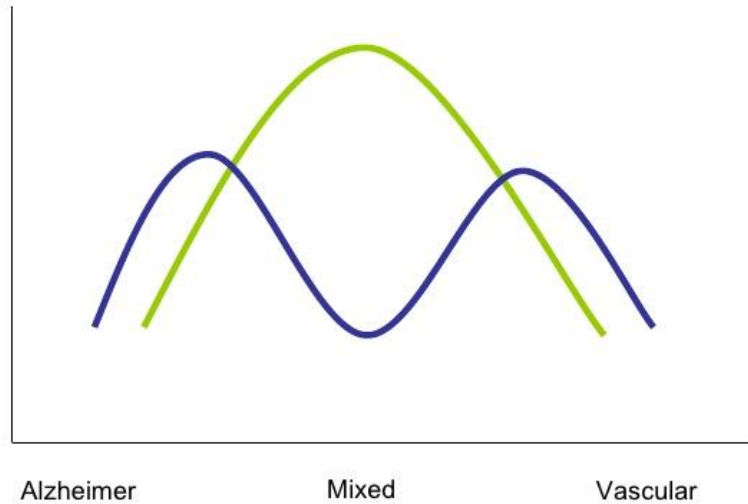
Cognitively Stimulating Activities Reduce Risk of Alzheimer's Disease

- ◆ Wilson, Mendes de Leon, Barnes, Schneider, Bienias, Evans, and Bennett (2002)
- ◆ 801 Catholic nuns, priests, and brothers
- ◆ Followed from 1994 to 2001
- ◆ Ratings of frequency on 7 common activities
- ◆ Ratings of physical activity
- ◆ Neuropsychological testing

...współwystępowanie patologii naczyniopochodnej stymuluje odkładanie się β A.....

Religious Study, Snowdon i wsp. 1997

Alzheimer's v Vascular

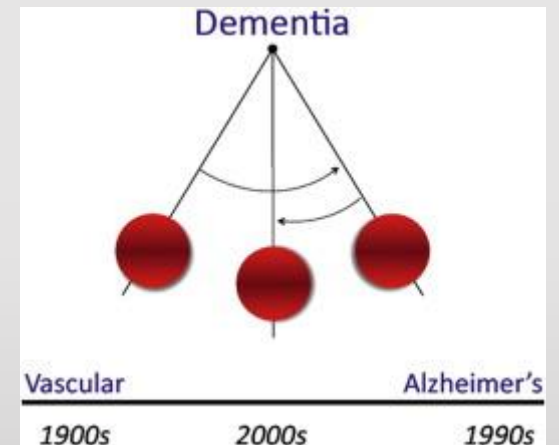


**Alzheimer Disease as a
Vascular Disorder...**

J.C de la Torre, 2016

Rozpoznanie: proces mieszany **MIXED**
Zwyrodnienie alzheimerskie i
patologia naczyniopochodna

Brak obowiązujących kryteriów
klinicznych, tym samym brak
rekomendowanego (FDA, EMA) leczenia



Neuropatologia;

- ❑ Patologia naczyniopochodna współwystępuje przede wszystkim w AD, i w α synukleinopatiach (Toledo JB i wsp. 2013),
- ❑ Zanik hipokampa u chorych z otępieniem podkorowym występuje nawet jeżeli badanie PET-PIB nie wykazuje obecności β amyloidu, ale jest on mniejszy niż u chorych u których β amyloid występuje (Kim i wsp 2015)

Zaburzenia poznawcze w przebiegu zwyrodnienia podkorowego (Yoon i wsp. 2013)

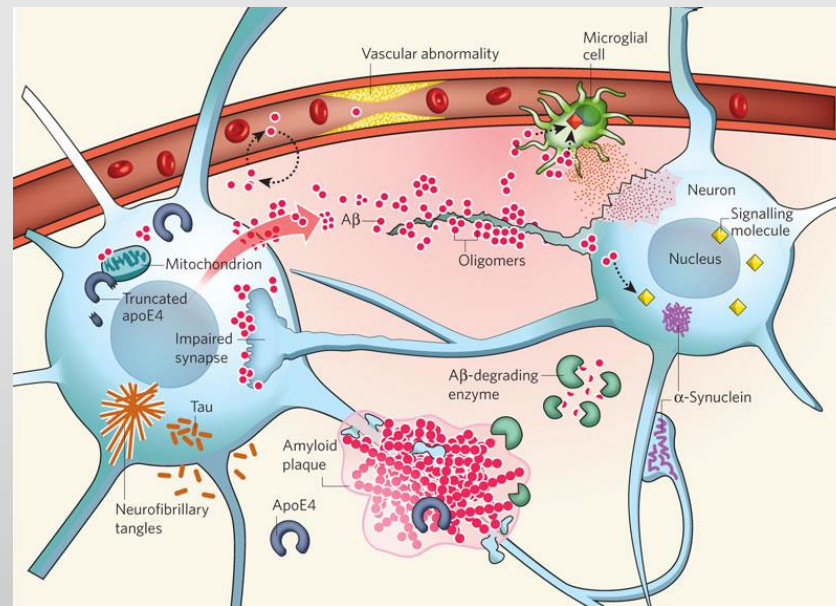
- ❑ Chorzy z otępieniem podkorowym bez cech obecności β amyloidu w PET- PIB cechują się lepszą pamięcią w porównaniu z funkcjami wykonawczymi
- ❑ U chorych z otępieniem podkorowym i obecnością β amyloidu w PET- PIB ; dominują zaburzenia pamięci

Kim i wsp 2013

Czynnik naczyniopochodny w chorobie Alzheimera

„Źródła” beta amyloidu w mózgu

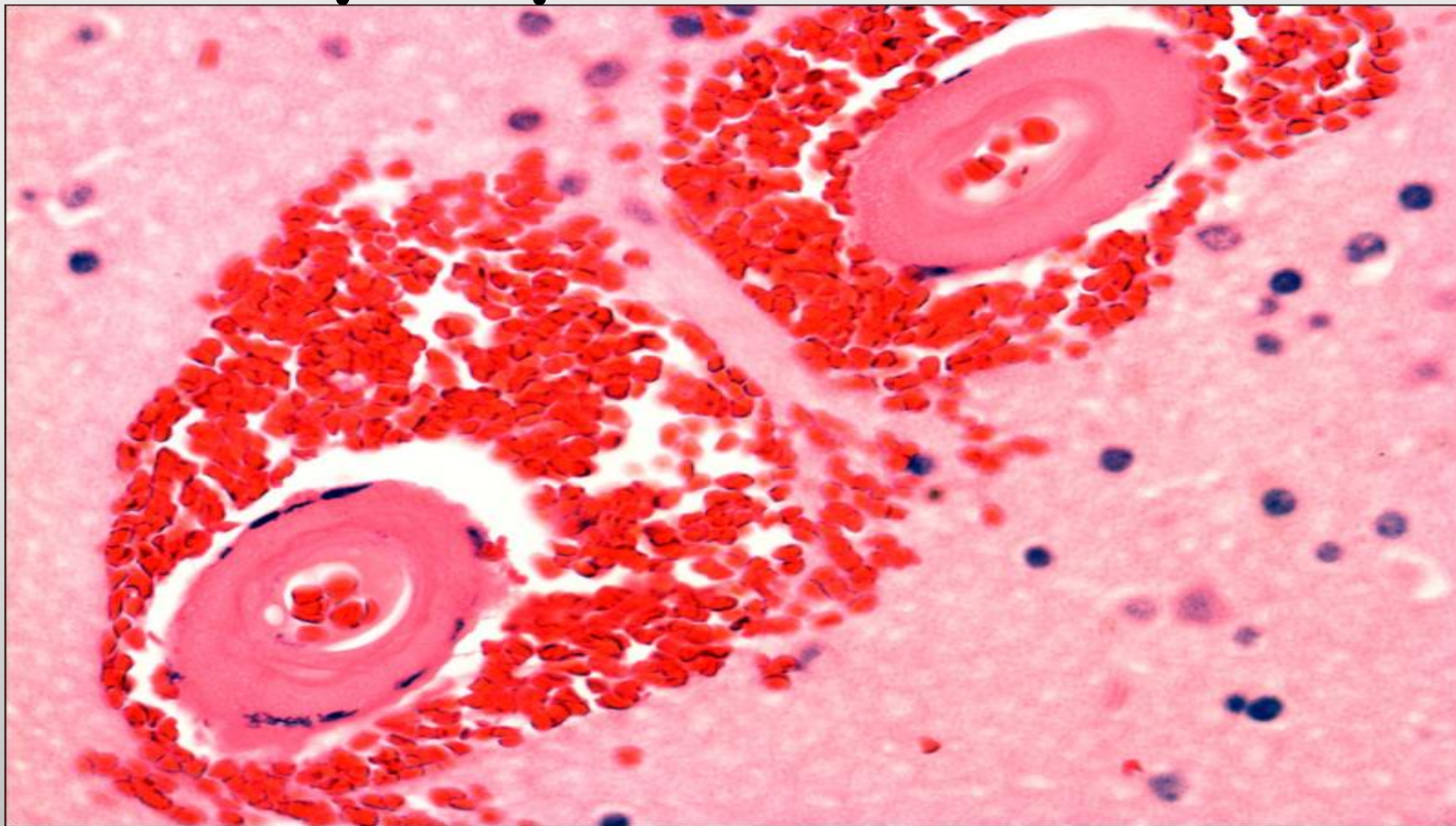
- Neuron
- Pobudzona komórka gleju
- Naczynia mózgowe z rozszczelnioną barierą krew-mózg



ALE: ani Jagust ani de Carli nie uważają, że istnieją wystarczające dowody radiologiczne na to zjawisko (2017)

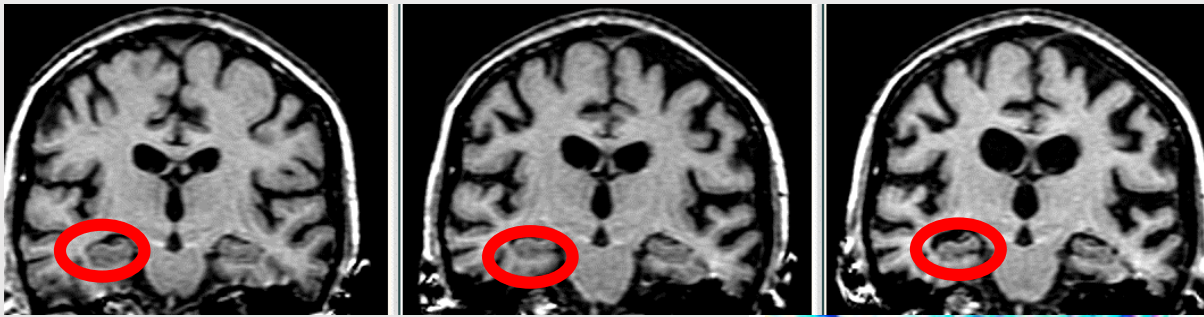
Knopman i wsp. 2009, Ly i wsp. 2010,
Grenner 2013

Mikrowylewy...



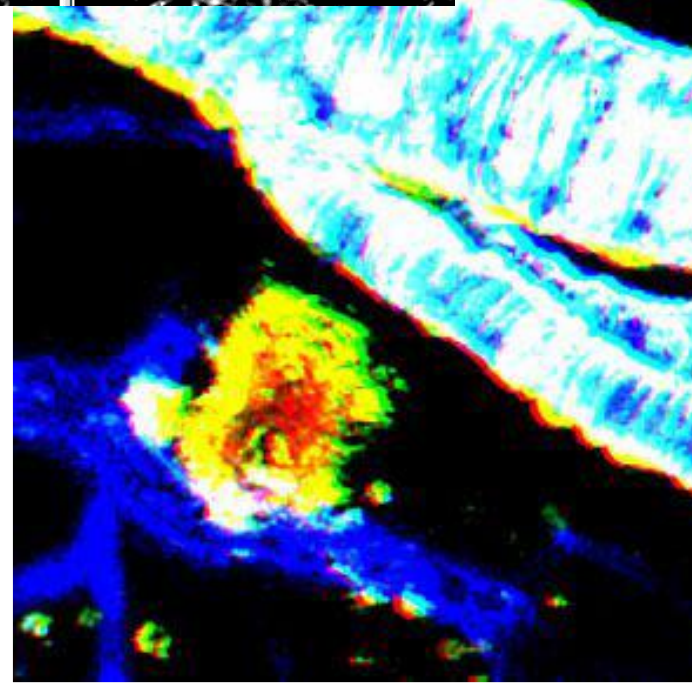
Rola mikrowylewów w patogenezie choroby Alzheimera:

- Spadek stężenia $A\beta$ 1-42 w PMR
- Zależność liczby złogów $A\beta$ i NFT od liczby mikrowylewów?
- Zależność nasilenia zaburzeń poznawczych od liczby mikrowylewów?

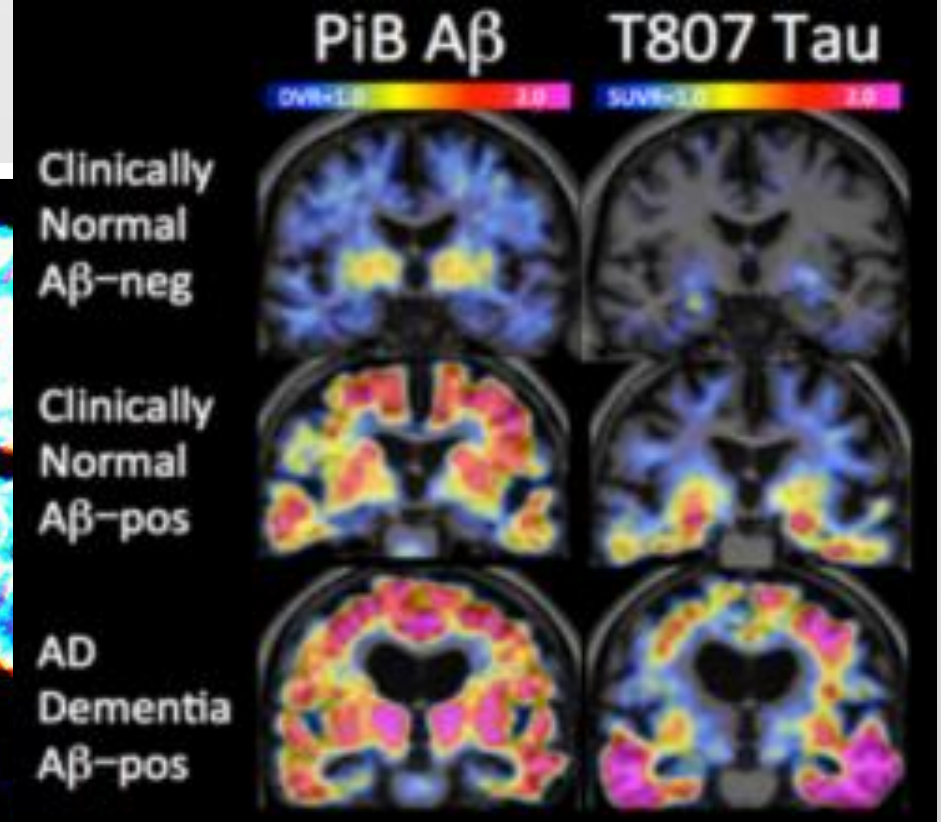


PET FDG
(FLUORODEOXY
GLUKOZA)

**MRS,
SPECT**

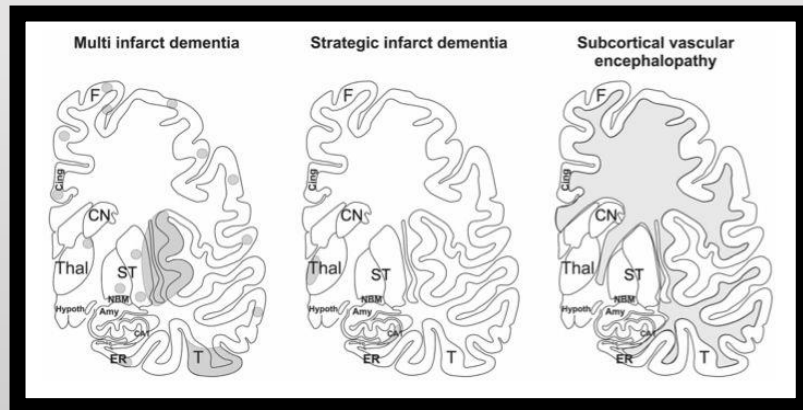
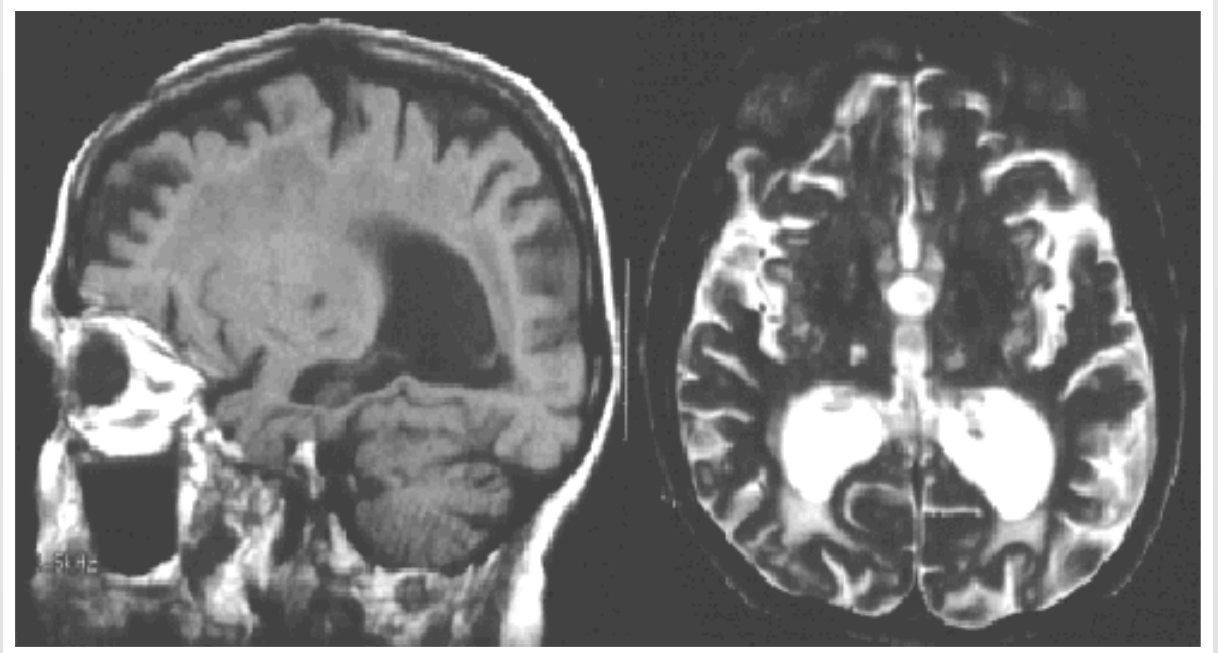


**PIB,
FDDNP**

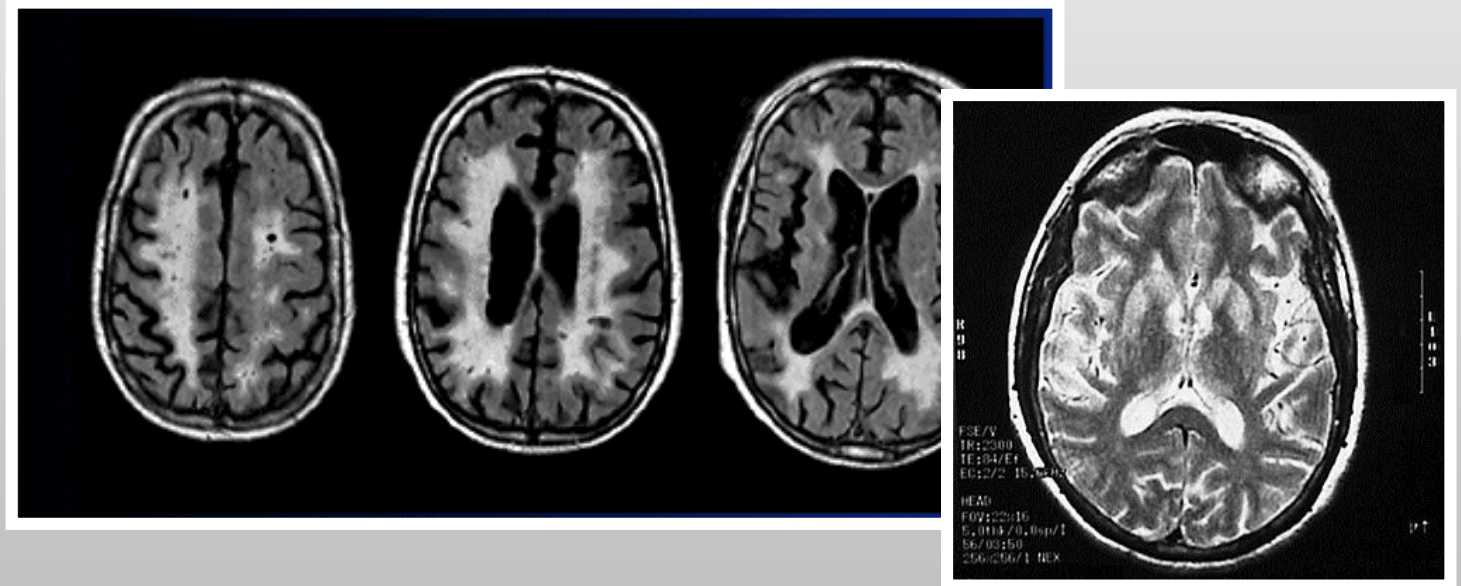


Klunk i wsp. 2004,
Rabinovici i wsp. 2007,
Craig-Schapiro i wsp.
2009

Badania neuro obrazowe- (strukturalne)



Heiss i wsp. 2016,
dichgans ,Leys 2017

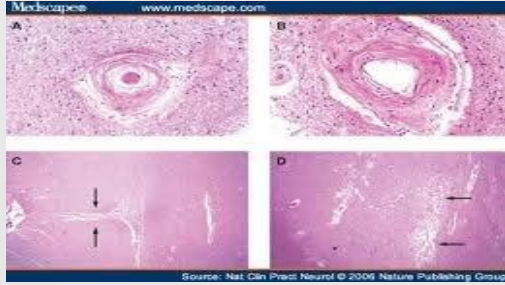


De Reuck i wsp. 2017 7tesli

Neuroobrazowanie zmian prowadzących do ołępienia

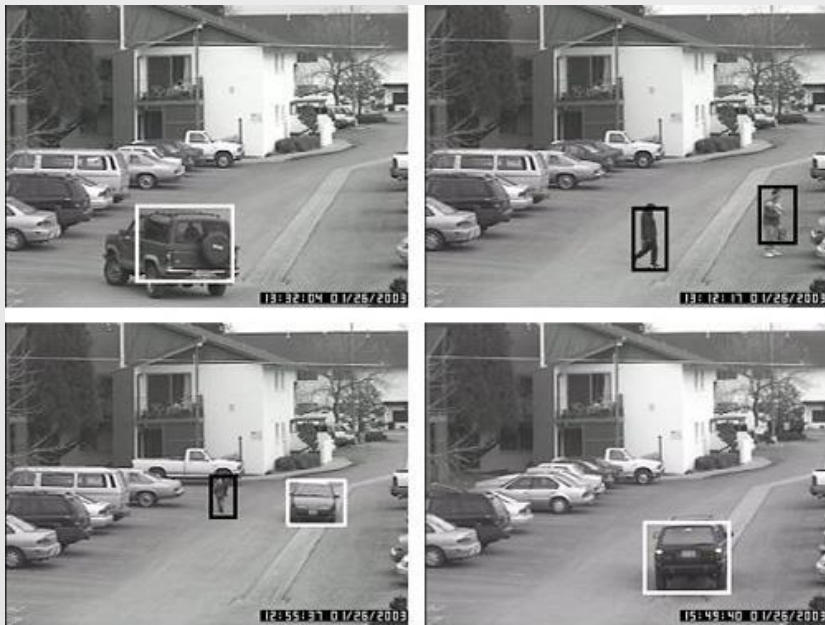
- Zawały mózgowe: korowe i podkorowe, (nieme)
- Mikroudary >1-3 średnicy
- Uszkodzenie istoty białej: LA i rozlane
- Mikrokrwawienia i powierzchowna syderoza

Knopman i wsp. 2014, Zheng i
wsp. 2015



Leukoencefalopatia

- W równym stopniu może być spowodowana procesem naczyniopochodnym co toczącym się procesem pierwotnie zwyrodnieniowym w mózgu.
- Badanie LADIES wykazało że obecność LA przyspiesza śmierć i pogłębia patologię poznawczą.



Stężenie w płynie PMR:

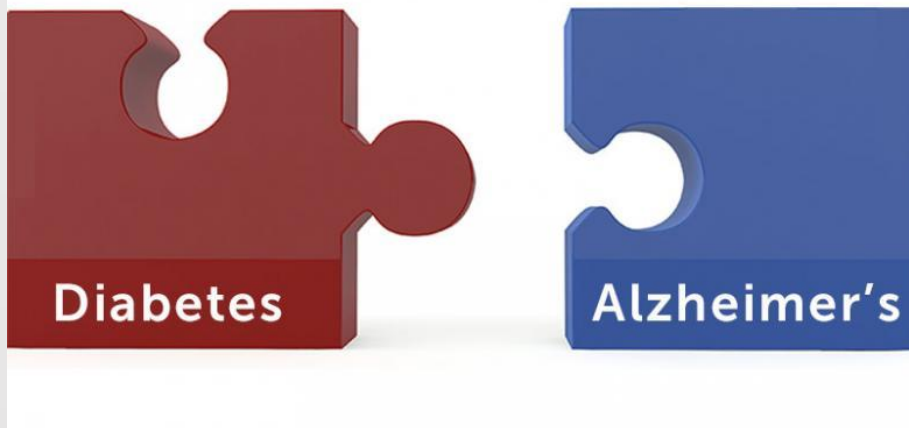
- ❑ Beta amyloidu: 1-42/1-40
- ❑ Oznaczenie białka tau ufosforylowanego i nie...

Jedynym uznanym
genetycznym czynnikiem
ryzyka zachorowania na
sporadyczną chorobę
Alzheimera (i VaD?)
jest: polimorfizm
Apoliproteiny E ϵ 4

Wspólne czynniki ryzyka: nieodwracalne i odwracalne

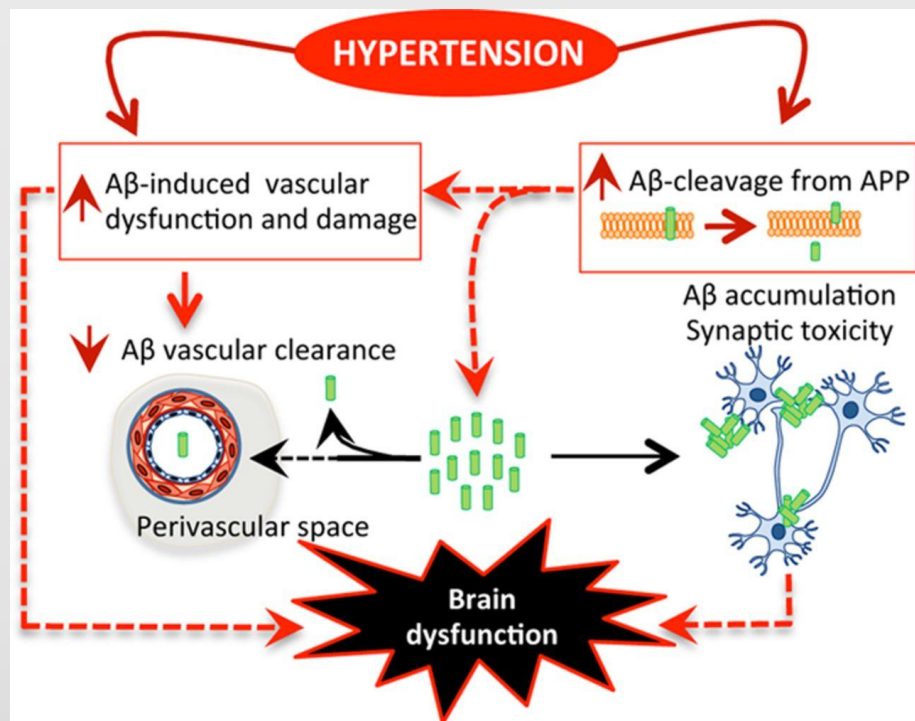
- Wiek
- Allel APOε4? (Rohn 2014)
- Inny przypadek w rodzinie
- Czynniki „naczyniopochodne”
- Choroby przyzębia
- Niskie wykształcenie
- Uboga aktywność ruchowa
- Samotne życie, brak kontaktów towarzyskich

Glodzik i wsp 2016, Goerlick i wsp. 2016



Przyczyną zwiększonego ryzyka otępienia u osób chorujących na cukrzycę są zmiany wtórne do naczyńiopochodnych, a nie wpływ bezpośredni na odkładanie się amyloidu w mózgu

Abner i wsp. 2016



□Nadciśnienie tętnicze w wieku średnim jest czynnikiem ryzyka rozwoju otępienia

□Prewencja otępienia poprzez efektywne leczenie nadciśnienia nie zostało udowodnione, ale jest wskazane

□Są tylko słabe dowody na to, że leki przeciw nadciśnieniu poprawiają istotnie zaburzenia poznawcze ale powinno być stosowane (Cochrane, 2016)

(Guigelines JSH 2014, Emdin i wsp 2016)

Badania epidemiologiczne 15 744 osób z czego u 1516 rozpoznano otępienie potwierdziły, że tylko występowanie naczyniopochodnych czynników ryzyka w wieku średnim (45-64lat) przyspiesza rozwój otępienia (Gottesman i wsp 2017)

Wpływ lat formalnego wykształcenia
na rozwinięcie otępienia u młodych
osób z udarem niedokrwiennym; **słaby!**

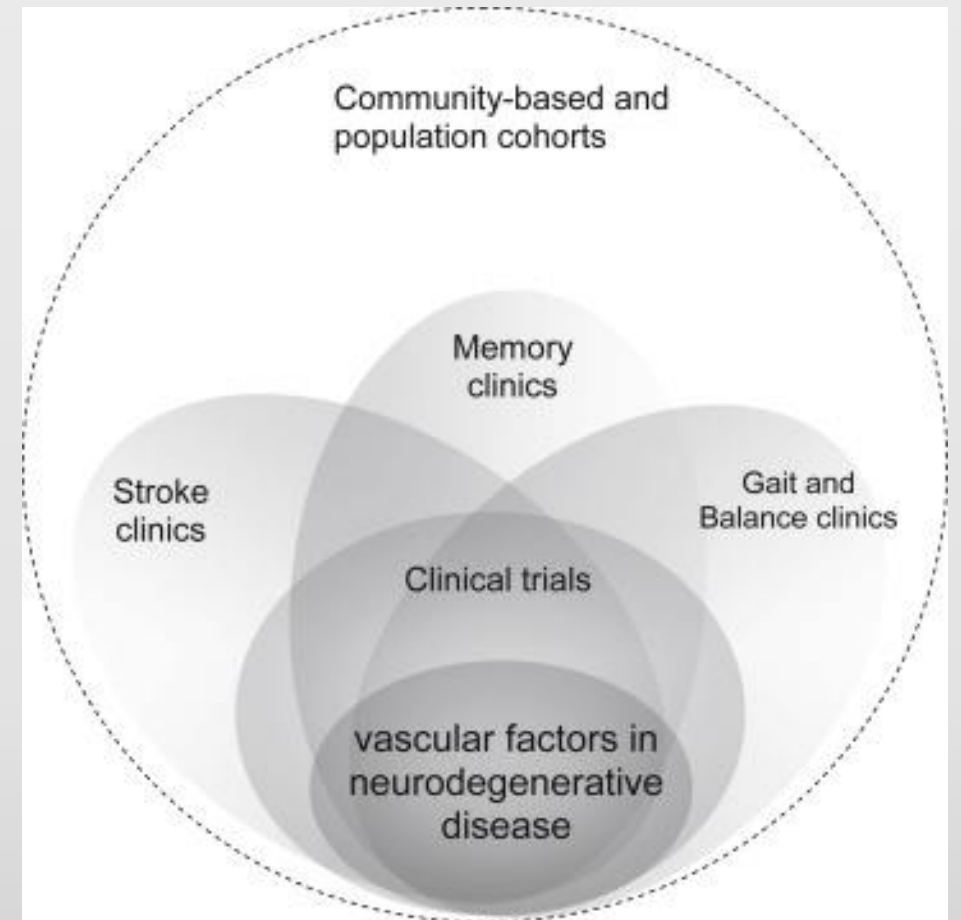
Kessels i wsp 2017, Metaanaliza 21,
7770 chorych (50.9 lat) w latach :
1983-2016

METACOHORTS-

Joint Programme

for

Neurodegenerative Research



Leczenie prokognitywne

Choroba Alzheimera

FDA,EMA

- Inhibitor esteraazy acetylocholinowej (MMSE 24-10) , Memantyna- agonista receptora NMDA
- (MMSE <20) ,

Otępienie naczyniopochodne i MIXED

FDA,EMA

- Brak leczenia rekomendowanego

CZYNNIK	LECZENIE	SIŁA DOWODU
NADCIŚNIENIE TĘTNICZE	WIEK ŚREDNI I MŁODY- POMAGA W WIEKU PÓŹNYM	IIA/B
	WIEK > 80 LAT: NIE WIADOMO	IIB/B
CUKRZYCA	NIE WIADOMO	IIB/C
HIPERLIPIDEMIA	NIEPEWNE	IIB/C
STYL ŻYCIA	DIETA SRÓDZIEMNOMORSKA SUPLEMENTACJA WITAMIN AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA JAKO STYMULACJA POZNAWCZA	IIB/B IIB/B IIB/B,
ANTYPLYTKOWE	NIE PEWNE	IIB/B
INHIBITORY ESTERAZY ACETYLOCHOLINOWEJ	POZYTYWNE DANE DLA DONEPEZILU DANE DLA RIVASTYGMINY NIE USTALONE	IIA/A
MEMANTYNA	DANE DLA MEMANTYNY NIE USTALONE	IIB/A

LECZENIE VAD (REKOMENDACJE AHA/ASA)

WRIGHT, FLORES
2015

Metaanalizy Cochrane

- ❑ **Vinpocetyna**; nie ma dowodów pozwalających na leczenie kliniczne 2003
- ❑ **Donepezil**; są dowody na poprawę możliwości poznawczych 2004
- ❑ **Terapia hiperbaryczna tlenem** : nie ma dowodów na pozytywne oddziaływanie 2012
- ❑ **Rywastigmnia**; są pewne dowody, 2013
- ❑ **Cerebrolizyna**; są dowody na pozytywne oddziaływanie- ale za słabe jako rekomendacja do leczenia rutynowego 2013
- ❑ **Przerwanie terapii nadciśnienia**; nie ma dowodów na przyspieszenie wystąpienia VaD-2016
- ❑ **Statyny**; mocne dowody, że nie wpływają na VaD , 2016

Leczenie otępienia naczyniopochodnego;

PRISM II, otwarte badanie kliniczne, 367
uczestników,

Są dowody na pozytywne oddziaływanie
dextrometorphan/guanidyny (**NUEDEXTA**) w
zespole rzekomoopuszczkowym w otępieniu

Leczenie otępienia naczyniopochodnego:

Everolimus, wpływ na mikroglej poprzez szlak mTOR (eksperyment: myszy)

Tetrandrine, aktywna substancja z Minispermaceae *Stephania tetrandra* S Moore (eksperyment: szczur)



Prewencja

- Systematyczne leczenie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zaburzeń rytmu począwszy od wieku średniego
- Utrzymywanie aktywności intelektualnej, wyższe i ustawiczne kształcenie
- Aktywność fizyczna: długie, szybkie i codzienne marsze, bogate życie towarzyskie
- Dieta śródziemnomorska



Zakharow, Yakhno 2008

Podsumowanie 1

- ❑ Toksyczny wpływ beta-amyloidu na naczynia włosowate od początku procesu stymuluje zaburzenia naczyniopochodne (Sagare i wsp. 2012, Love, Miners 2016, Toth i wsp 2016)
- ❑ Patologia naczyniopochodna stymuluje rozwój patologii alzheimerowskiej (Wiesmann i wsp 2013, Dodge i wsp. 2016)

Podsumowanie 2

- ❑ Uszkodzenie BBB jako efekt obecności czynników naczyniopochodnych ; dodatkowe źródło β amyloidu w mózgu, a także jako wynik toksycznej obecności β amyloidu (Burgmans i wsp. 2013)
- ❑ Patologia istoty białej; wtórna do czynników naczyniopochodnych ale także zwyrodnienie wallerowskie w AD (Wang i wsp. 2017)!
- ❑ Kongofilna angiopatia (CAA) jest głównym powodem patologii naczyniopochodnej w mózgu chorego z zaawansowaną chorobą Alzheimera