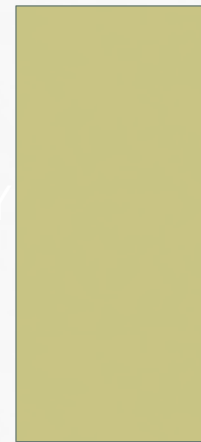


STARZENIE SIĘ MÓZGU I OGRANICZENIA POZNAWCZE

T.PARNOWSKI IPIN
PAŁAC STASZICA 29.6.2015

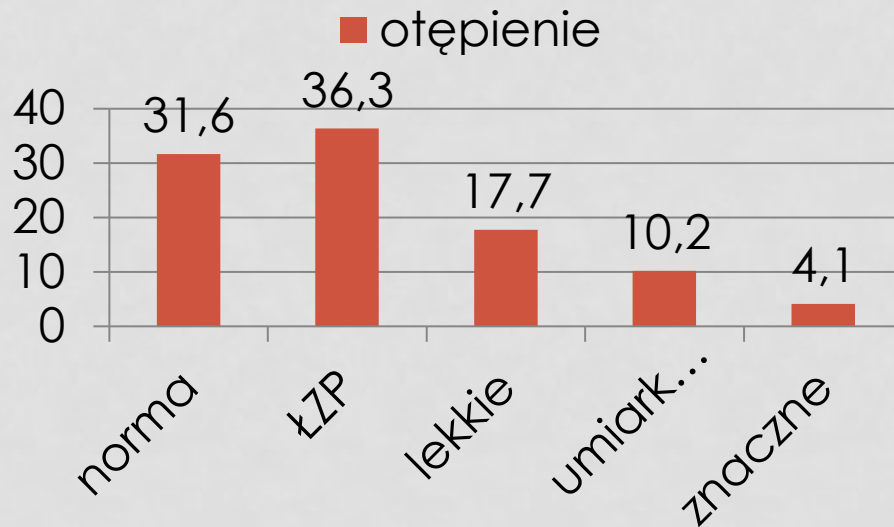
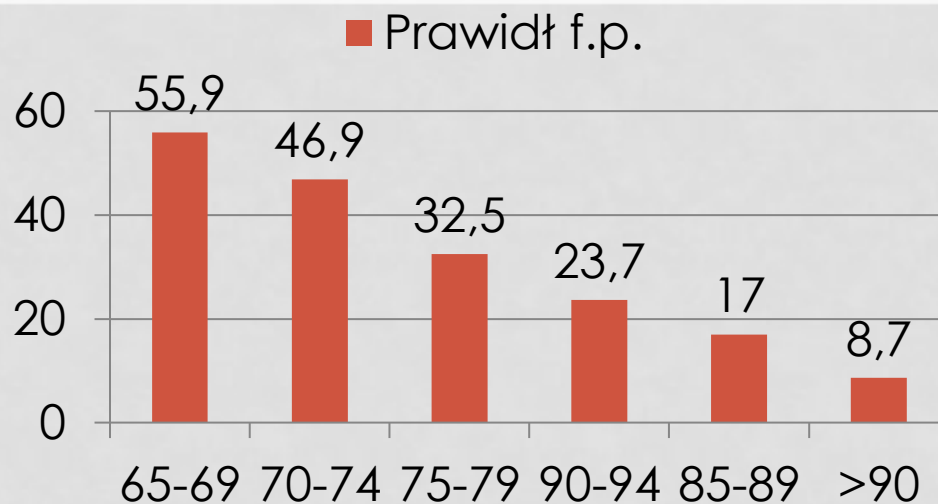


ZABURZENIA FUNKCJI POZNAWCZYCH 65+ W POLSCE

KLICH-RĄCZKA I WSP. POLSENIOR, 2012



n=4979



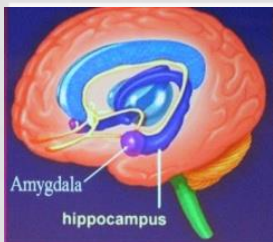
FUNKCJE PAMIĘCI W WIEKU PODESZŁYM

Funkcje pamięci,
które pogarszają się wraz z wiekiem:

1. **Pamięć operacyjna** – utrzymywanie i manipulowanie informacją np.. zmienianie krótkiej listy słów w porządku alfabetycznym; szybkość werbalna i wzrokowo-przestrzenna, pamięć,uczenie się; wiek wpływa na rozpoznawanie wzrokowo-przestrzenne niż na rozpoznawanie słów
2. **Pamięć epizodyczna** – osobiste wydarzenia i przeżycia
3. **Szybkość** przetwarzania informacji
4. **Pamięć prospektywna** –możliwość pamiętania o działaniach w przyszłości ,np.. pamięć o spotkaniu lub przyjęciu leków
5. Pogorszenie związane z wiekiem w **zapamiętywaniu** nowych informacji tekstowych , **tworzenia** nowych informacji tekstowych,dostęp do wiedzy w pamięci długotrwałej i **integracja** wcześniejszej wiedzy z nowymi informacjami tekstowymi
6. Pogorszenie **przypominania**

Funkcje pamięci, które
pozostają względnie
nienaruszone:

1. **Pamięć semantyczna** –fakty i ogólna wiedza o świecie; pozostaje stała, zwłaszcza, gdy informacje są często stosowane. Jednak odtwarzanie poszczególnych informacji specyficznych ,jak nazwiska, pogarszają się
2. **Pamięć proceduralna** – przyjmowanie i odtwarzanie umiejętności /zadań poznawczych i ruchowych



O.U.N. W WIEKU PODESZŁYM

- **Masa mózgu** **10 %**
- **Przestrzenie płynowe** **2-5 x**
- **Istota szara** **15 – 25 %**
- **Kom.piramidowe hipokampa** **4 – 10 % co 10 lat**
- **Liczba neuronów** **do 50 %**
(górną zakręt czołowy,skroniowy,zakręt przedśrodkowy)
- **(VBR) u 70-79 i 80-89 latków różni się o 17-22%.**



- **Noradrenalina (MHPG)**
- **MAOB**
- **Dopamina** **D2/D1** **D1/D2** **10 % co 10 lat**
- **ACTH** **j.podstawne** **75 – 90 %**
- **5HT1,5HT2** **płaty czołowe** **20 – 40 %**



OBCIĄŻENIE CHOROBA ALZHEIMERA

WHO,FACT SHEET,APRIL 2012

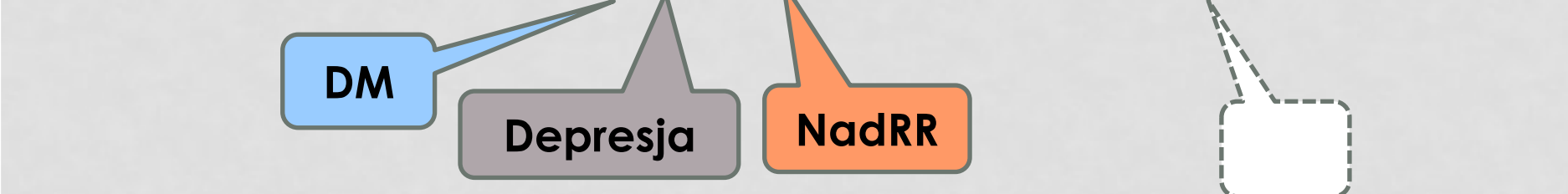
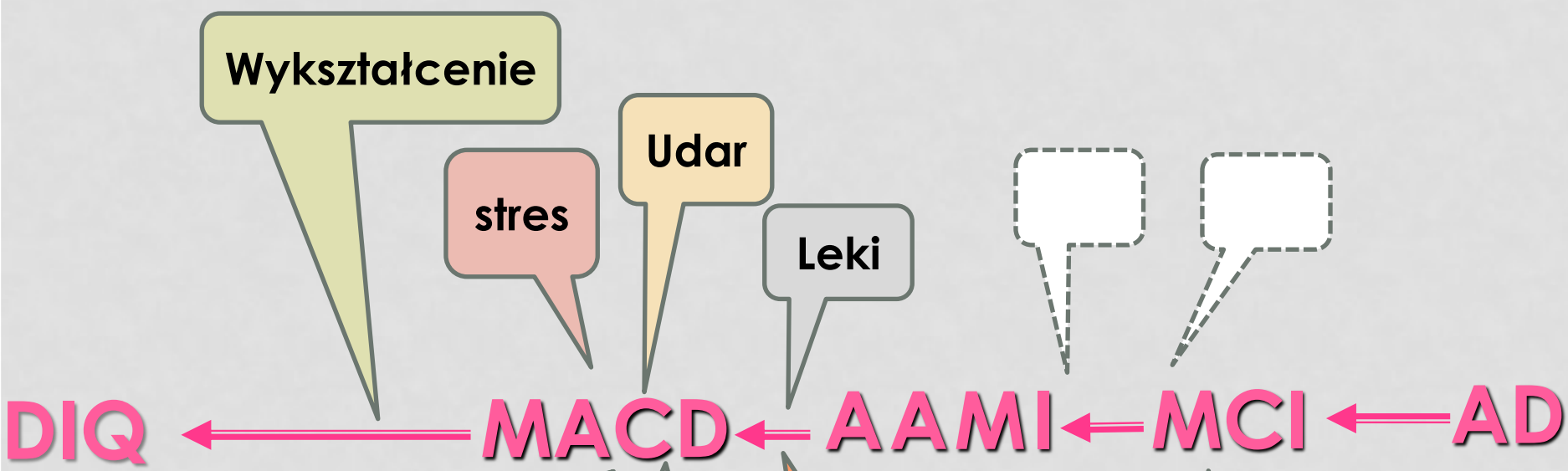
- W wieku podeszłym otępienie jest główną przyczyną inwalidztwa i niesamodzielności;
- Na świecie 35,6 mln osób choruje z powodu otępienia, w roku 2030 liczba ta podwoi się do 65,7 mln, a w roku 2050 zwiększy do 115,4 mln osób;
- Ogólne społeczne koszty bezpośrednie i pośrednie otępienia w 2010 roku wyniosły 604 mld \$;
- Najczęstszą przyczyną otępienia jest choroba Alzheimera , występująca u 60-70% chorych.

NASILENIE OTEPIENIA I BPSD



Zaburzenia zachowania	Zaburzenia zachowania	Zaburzenia zachowania	Zaburzenia zachowania	Zaburzenia zachowania	Zaburzenia zachowania
-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Depresja	Depresja Apatia Drażliwość	Depresja Apatia Lęk Drażliwość pobudzenie	Drażliwość Wybuchowość Labilność Depresja Izolacja Zaburzenia snu	Omamy słuchowe Omamy wzrokowe Urojenia ksbne Urojenia prześladowcze ZBR Zespół Bonnetta	Krzyk Stereotypie mowy i ruchu Pobudzenie Błądzenie Agresja upadki
----------	----------------------------------	--	--	--	---



*Developmental
Intelligence
Quotient*

*Middle
Age
Cognitive
Decline*

*Age
Associated
Memory
Impairment*

*Mild
Cognitive
Impairment*

*Alzheimer's
Disease*

KIEDY ZACZYNA SIĘ AD ??

N Engl J Med.2012,July 11. AAIC,2012

3 lata

- **Po** wystąpieniu objawów
- Zgodność z kryteriami AD

Objawy ?

5 lat

- **Przed** objawami
- Zaburzenia pamięci (MCI), MMSE, CDR

Objawy ?

10 lat

- **Przed** objawami
- Zab. Pamięci epizodycznej (SMI), hypometabolizm mózgu ↓

15 lat

- Depozyty A β 42 ↓, stężenie p-Tau w CSF ↑ , PET+PIB ↑

25 lat

- nosiciele mutacji autosomalno-dominującej - CSF, depozyty A β 42, metabolizm – DIAN

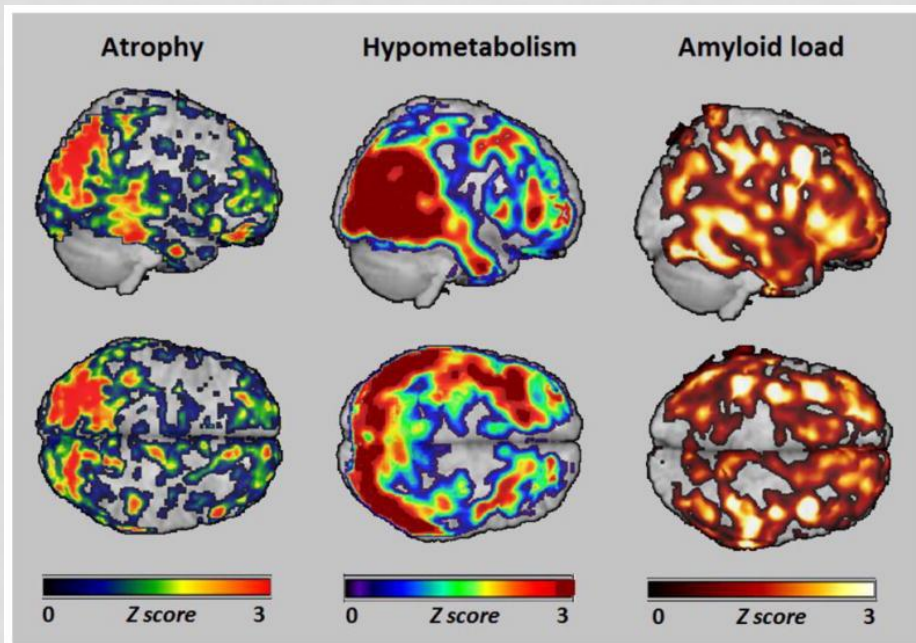
IDEALNY BIOMARKER W AD

CONSENSUS REPORT. NEUROBIOL AGING, 1998;19(2):109-116

- Odzwierciedla neuropatologię choroby
 - Charakteryzuje się wysoką czułością (>85%) w rozpoznawaniu AD
- charakteryzuje się wysoką specyficznością (>75%) w rozróżnianiu AD od innych otępień
- Zmienia się wraz z przebiegiem choroby
 - Jest dostępny, łatwy w użyciu, tani

OBECNIE STOSOWANE BIOMARKERY W AD

- **Specyficzne dla patologii AD**
- Płyn m-r: $A\beta_{42}$, całkowite τ , p- τ 181, α -synukleina
- Depozyty β -A w PET z zastosowaniem PiB, Florbetapir
- DaTSCAN



Niespecyficzne dla patologii AD:

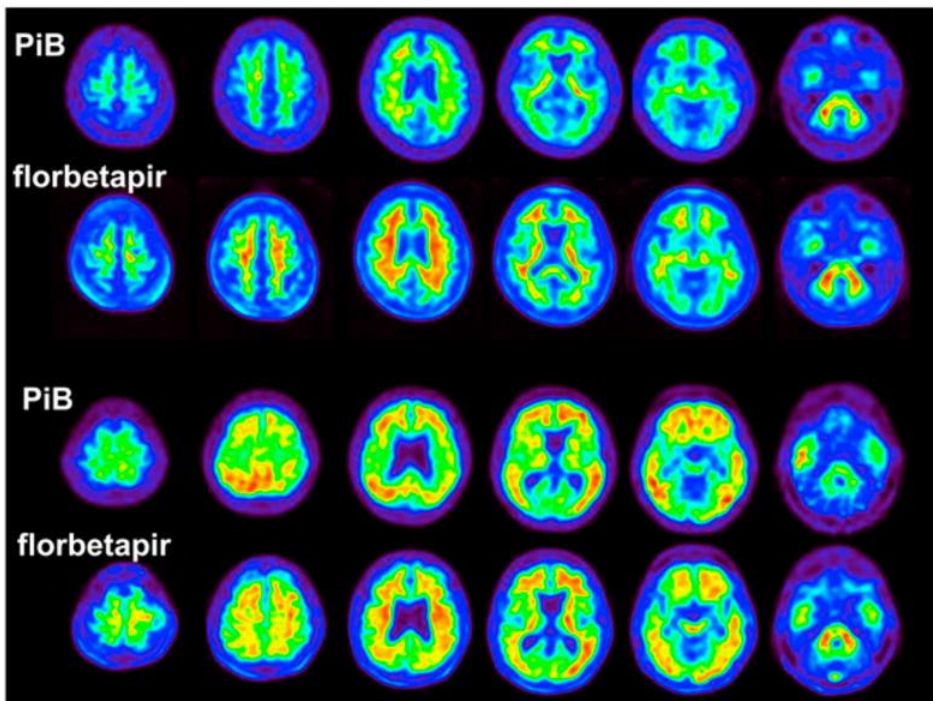
Volumetryczny MRI

EEG/MEG

(elektroencefalogram/
magnetoencefalogram)

FDG PET (flurodezoksyglukoza)

Neuropsychologia



BIOMARKERY W PŁYNIE M-R:SKUTECZNOŚĆ DIAGNOSTYCZNA ODRÓŻNIANIA AD

DUTTS I WSP.ALZHEIMERS DEMENT.2014,APRIL 7

AD vs kontrola

	ROC-AUC	Czułość	specyficzność	Positive PV	Negative PV
A β 42	0.91	82%	87%	94%	66%
Tau	0.88	82%	81%	92%	65%
Tau/A β 42	0.93	93%	83%	93%	83%
Regresja	0.93	93%	83%	93%	84%

AD vs inne otępienia

	ROC-AUC	Specyficzność	Negative Predictive Value	Positive Predictive Value
A β 42	0.80	72%	87%	63%
Tau	0.79	63%	84%	60%
Tau/A β 42	0.86	66%	86%	80%
regresja	0.85	65%	86%	81%

FLORBETAPIR F18 W DIAGNOSTYCE AD

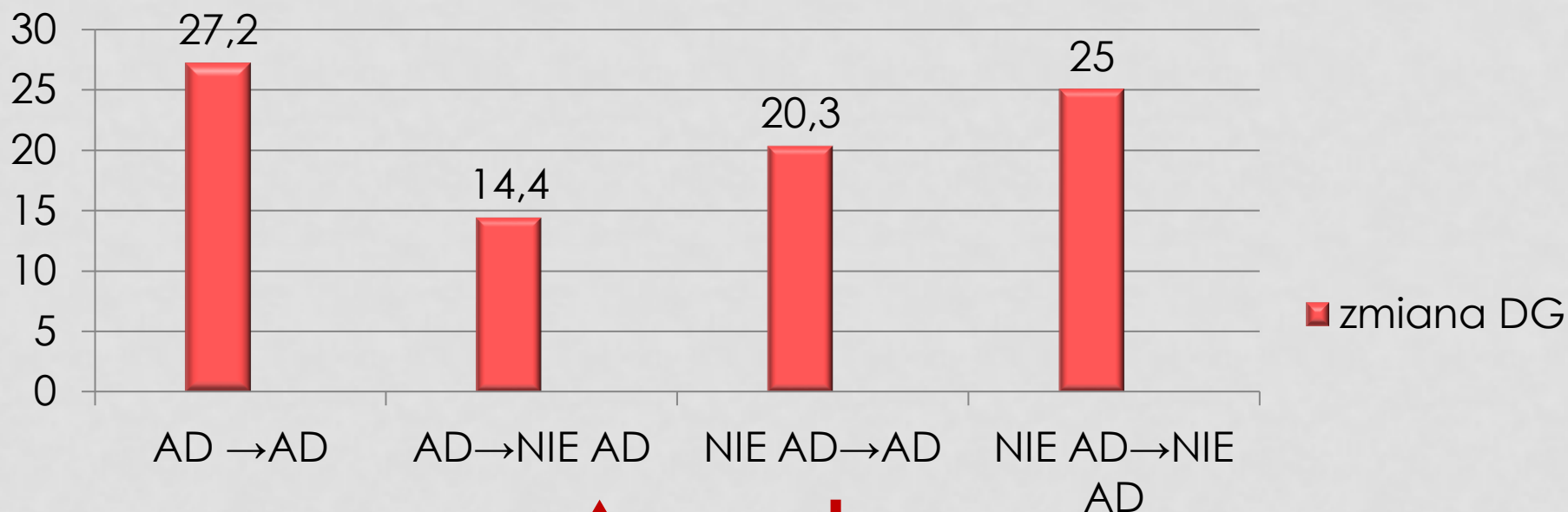
GRUNDMAN I WSP. ALZHEIMER DIS ASSOC DISORD, 2013; 27(1): 4-15

N = 229; Wiek = 74,1; Otępienie = 36%; zab. poznawcze = 64%

DG kliniczna: AD=37,6% [40,7 MCI; 34,9% otępienie]; NIE-AD=9,2%; MCI = 52,5%; zab. pamięci = 29,5%; Otępienie BNO = 18% [VD=33,3%; FTD=23,8%]

PET SCAN dodatni = 49%; negatywny = 51%

zmiana DG %



EFEKT: IACHE/MEM -17.7% ↑ 23.3%- ↓

WNIOSKI

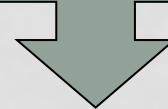
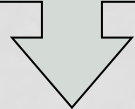
- **Użyteczność biomarkerów w AD-przydatne?**
- Niezupełnie
- **Czy powinniśmy wprowadzić je do praktyki klinicznej?**
- NMR-TAK
- Płyn m-r i PET- NIE
- **Jakie są największe wyzwania?**
- Standaryzacja, dostępność, koszt, zdefiniowanie populacji, optymalne wskazania do stosowania, interpretacja wyników
- **Jakie jest najlepsze zastosowanie biomarkerów aktualnie?**
- Wykluczenie AD

Cechy:
Wysoki neurotyzm
+ niska
ekstrawersja ??
Izolacja społeczna

FMD
MMP3/9
IL-1, 6
?

SMI
GSK3 β
BDNF
?

CSF
Tau/A β 1-42
VF,DM,APOE



*Developmental
Ability
Quotient*

*Middle Age
Cognitive
Decline*

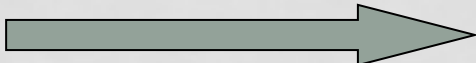
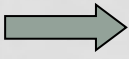
*Age
Associated
Memory
Impairment*

*Mild
Cognitive
Impairment*

*Alzheimer's
Disease*

Osobowość ? Wang,Neurology,2009;72:253
Skłonność do dystresu, potrzeba
osiągnięć, perfekcjonizm pamięci,
nadmierny krytycyzm Schmitdke ,2008

JAKIE SĄ CHARAKTERYSTYCZNE CECHY OSOBOWOŚCI CHORYCH Z CHA ?

- niższy IQ  gorsze uczenie ?
- mniej wysiłku intelektualnego ?
- postawa odtwórcza
- mniejsza plastyczność  wycofywanie, unikanie
- mniejsza otwartość, częstsze zaburzenia nastroju
- gorsze rozumienie postaw prozdrowotnych – ćwiczeń, diety
- gorsza (niezdrowa) praca.

Czy możemy na podstawie tych cech wyróżnić „osobowość skłoną do choroby Alzheimera” ??

AKTUALNE LECZENIE PROKOGNITYWNE

MMSE 21-26

lekkie

MMSE 10-20

umiarkowane

MMSE <10

znaczne

Standardowe dawki IAChE
Donepezyl(5-10 mg),
riwastygmina(6-12 mg),
galantamina(16-24 mg)

Memantyna(10-20 mg)
Wyższe dawki donepezylu(23
mg),riwastygminy(13,3 mg/24 g)

IAChE: zwiększają stężenia acetylocholino, zmniejszają objawy związane z progresywną utratą funkcjonowania cholinergicznego w AD

Memantyna: niekompetytywnie wiąże się z receptorem NMDA, stabilizuje prawidłowe sygnały glutaminianów, zmniejsza neuronalną ekscytotoksyczność spowodowaną glutaminianami

Przerwanie leczenia: 52% z powodu progresji choroby i objawów niepożądanych !

LECZENIE PRZYCZYNOWE ?

INHIBITORY PROTEAZ I PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE

Nazwa	Mechanizm	Faza	Ocena	Co dalej
Semagacestat (LY450139)	Inh γ sekr	III	2600 ptów	↓ stop
Etazolat (EHT0202)	Agon α sekr; GABAA,PDE-4	II	159 ptów;80-160 mg	++ ?
PBT-2	Inh $A\beta$;Cu/Zn mediatory oligomeryzacji	II	78 ptów;250 mg; 12 tyg	++ ?
Solanezumab (LY2062430)	Rozp.epitopów końca N	II/III 3 bad	1000 ptów,IV 80 tyg	+ ?
Ponezumab (PF-94360365)	inh $A\beta$;A β 33-40 koniec C	II 4 bad	198 ptów,IV	?
Gantenerumab (R1450)	Inh.A β ;Koniec N	I/II 2 bad	360 ptów, I.V.,I.Sc.	?
Crenezumab (MABT5102A)	Wiązanie monomerów i oligomerów	II 2 bad	372 ptów, I.V.	?
GSK933776A	Inh.A β ;koniec N	I 1	50 ptów. I.V.	?

LECZENIE PRZYCZYNOWE AD ??

SALLOWAY I WSP.; A PHASE 2 MULTIPLE ASCENDING DOSE TRIAL OF BAPINEUZUMAB IN MILD TO MODERATE ALZHEIMER DISEASE.. NEUROLOGY, 2009 15; 73(24):2061-70.

- **Bapineuzumab – p/ciało monoklonalne anty –A β**
- **FAZA II(bad.301) - N = 234 vs PL; 6 infuzji, 13 tyg.**
- **Objawy niepożądane: obrzęki wazogenne**
- **Wynik: brak efektu**
- **FAZA III (bad.302) – N = 110 AD lekka/umiarkowana z ApoE4**
- **Wnioski: brak efektu. Za późna immunizacja?**

Dominantly Inherited Alzheimer's Network (DIAN)

- **Zmiany w płynie M-R – 25 lat przed objawami**
- **N = 300 +24 z PS1 E280A; wiek:30+**
- **AD o wczesnym początku**
- **Brak objawów klinicznych**
- **Crenezumab vs PL przez 5 lat**

Anti-Amyloid Treatment of Asymptomatic AD (A4)

- **Dodatnie markery**
- **N = 1000 70+**
- **Testy neuropsychologiczne - prawidłowe**

WNIOSKI

PROBLEM WYMAGA DALSZYCH BADAŃ