

# ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΑ II

Νόσος Alzheimer

*Το συνεχές από την αμνησιακή Ήπια  
Νοητική Έκπτωση (ΗΝΕ) στα πρώτα  
στάδια της ΝΑ*

# Νόσος Alzheimer (NA)

Βιωματική μνήμη

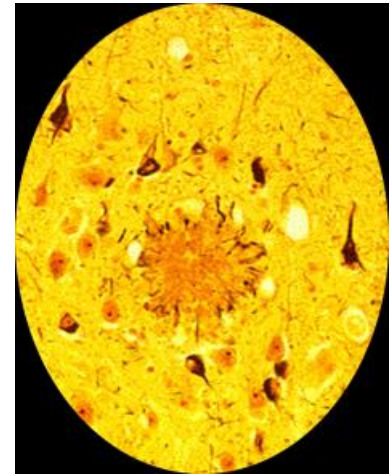
Γνωσιακή μνήμη

Άδηλη μνήμη

Πρωτογενής μνήμη

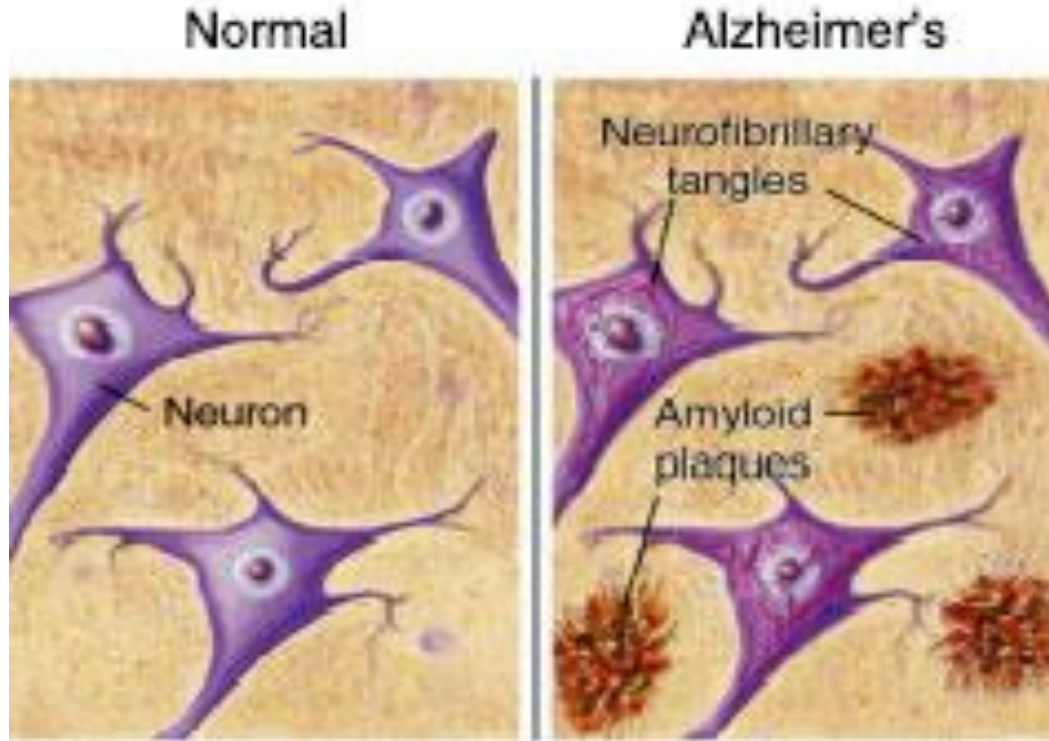
# Παθοφυσιολογία

# Νόσος Alzheimer



*Ο Alois Alzheimer το 1901 περιέγραψε μια γυναίκα 51 ετών (Auguste D) με προοδευτική απώλεια μνήμης, νοητικά ελλείμματα, παραλήρημα. Η γυναίκα πέθανε 5 έτη αργότερα. Παθολογοανατομικά ευρήματα έδειξαν την ύπαρξη **πρωτεϊνικών πλακών** και **νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων**, τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου Alzheimer.*

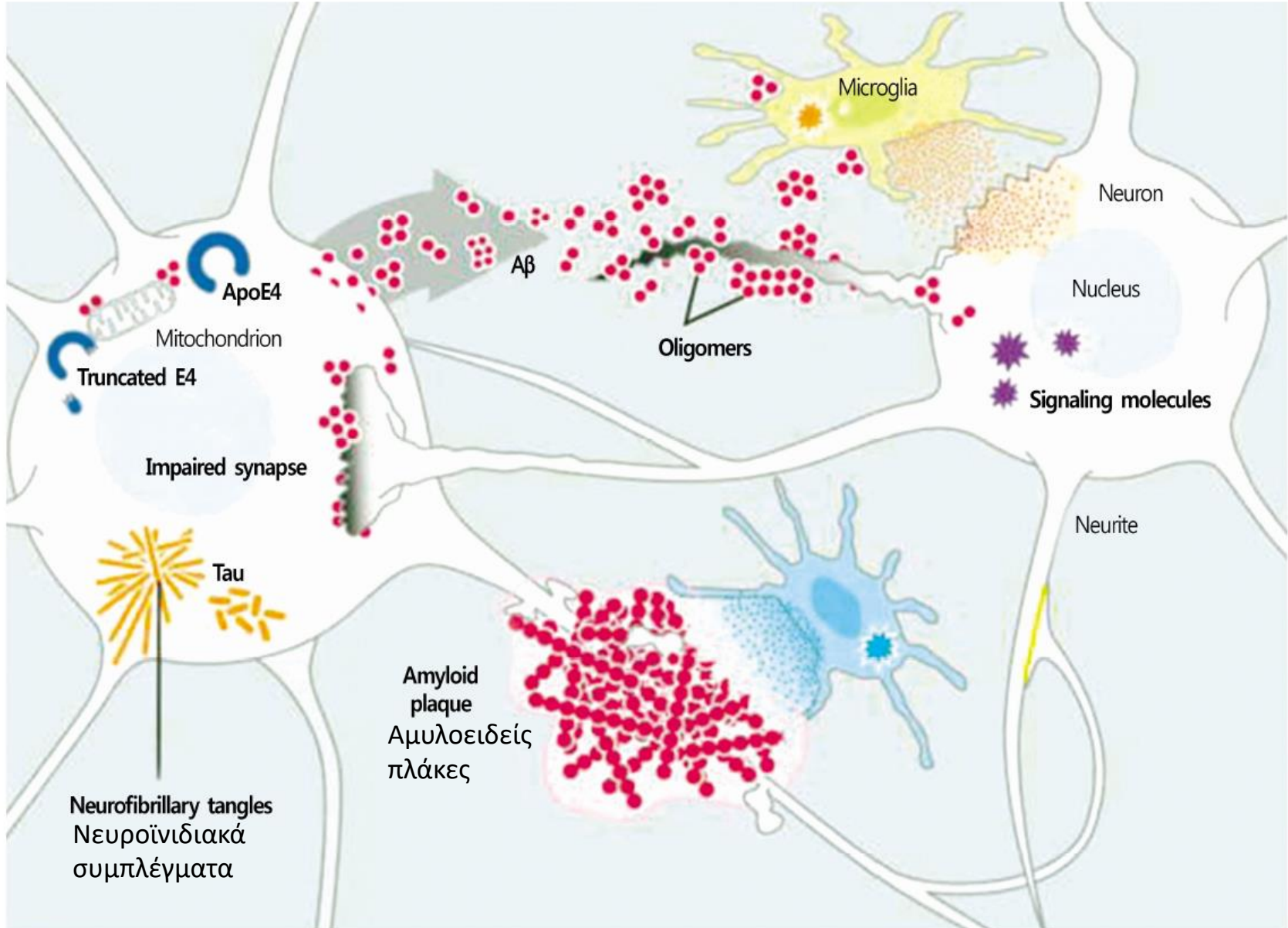
# Νευριτικές πλάκες (β-αμυλοειδές) & νευροϊνιδιακά συμπλέγματα



Νευροϊνιδιακά  
συμπλέγματα

Αμυλοειδείς πλάκες

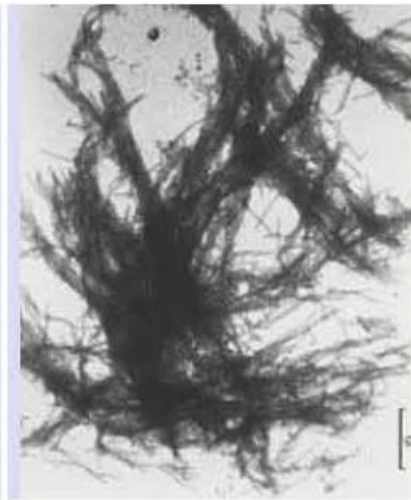
# Νευριτικές πλάκες νευροϊνιδιακά συμπλέγματα



# Νευροϊνιδιακά συμπλέγματα (πρωτεΐνη tau & ουβικουΐτίνη)



**Tau protein**  
aggregates into  
filaments.



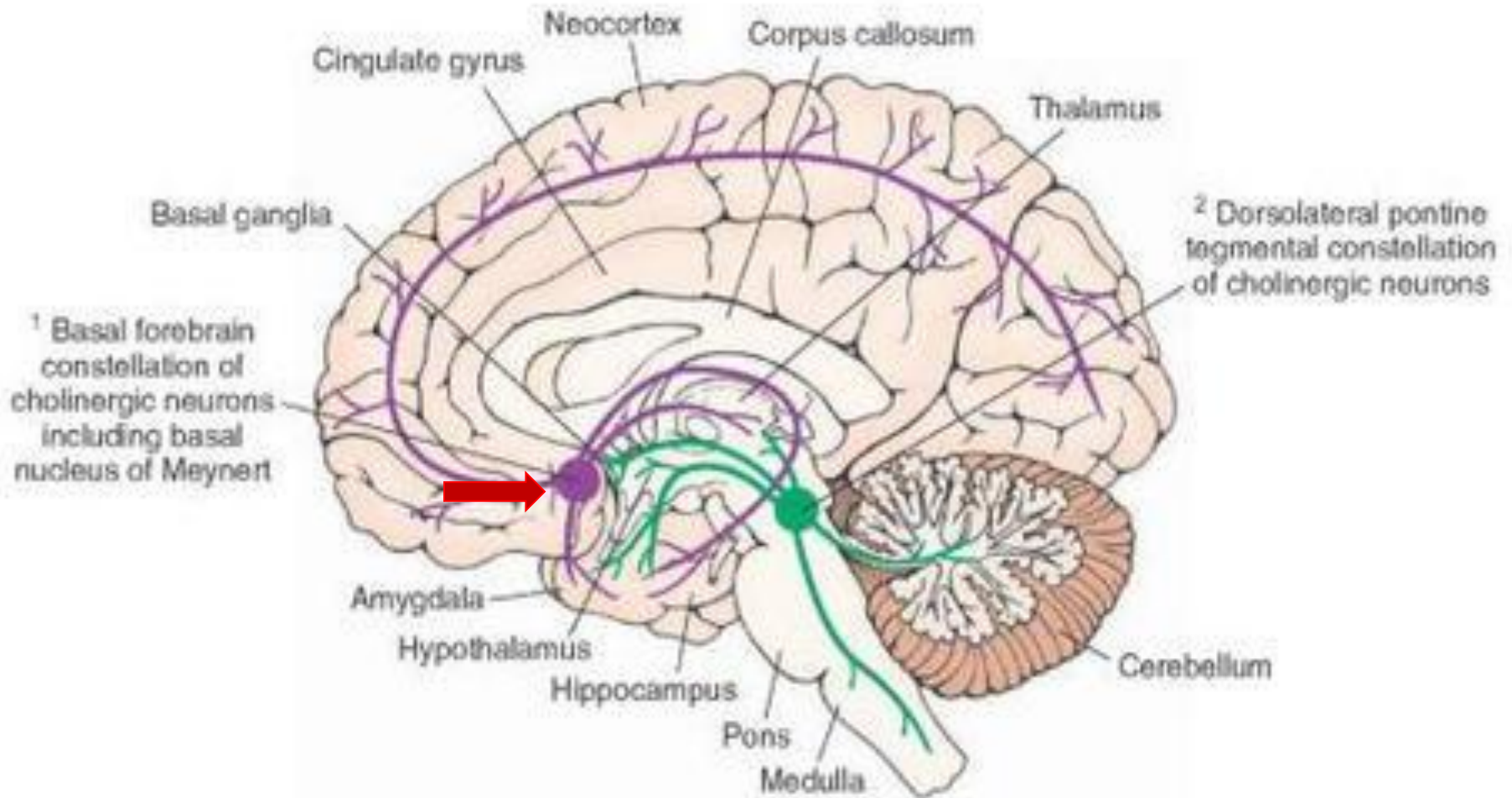
The filaments form  
**tau tangles.**



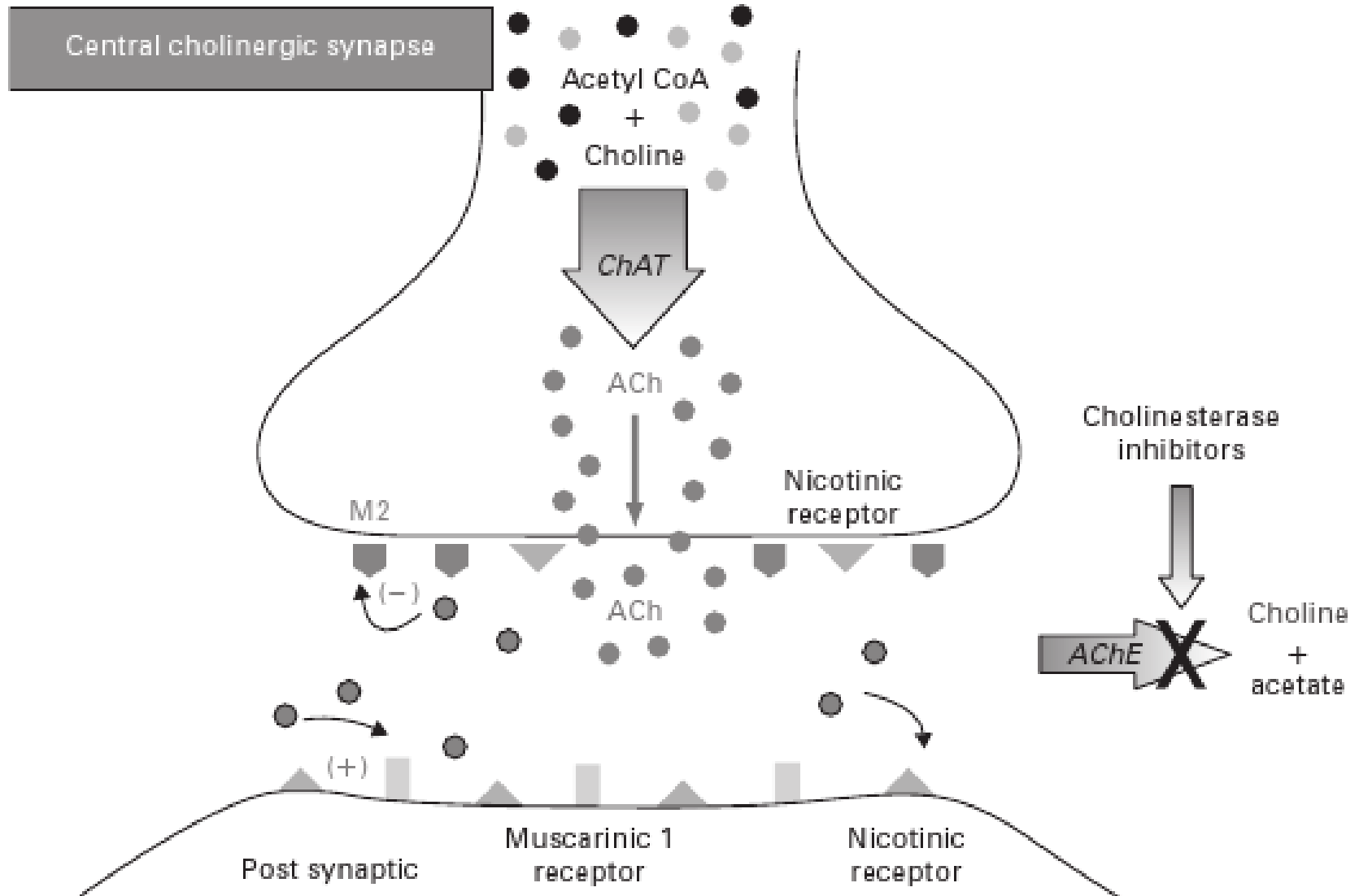
# Νευροδιαβιβαστές -1

- **Μείωση ακετυλοχολίνης (ACh) λόγω νευρωνικής απώλειας στο βασικό πυρήνα Meynert (nucleus basalis of Meynert)**
- Ο πυρήνας παράγει ακετυλομεταφοράση της χολίνης (ChAT), η οποία μεταφέρεται στις συναπτικές απολήξεις και διεγείρει μετασυναπτικούς χολινεργικούς υποδοχείς
- Επακόλουθο έλλειμμα παραγωγής ACh
- Μείωση ιδιαίτερα έντονη στον ιππόκαμπο σε προχωρημένη ΝΑ

# Νευροδιαβιβαστές -2

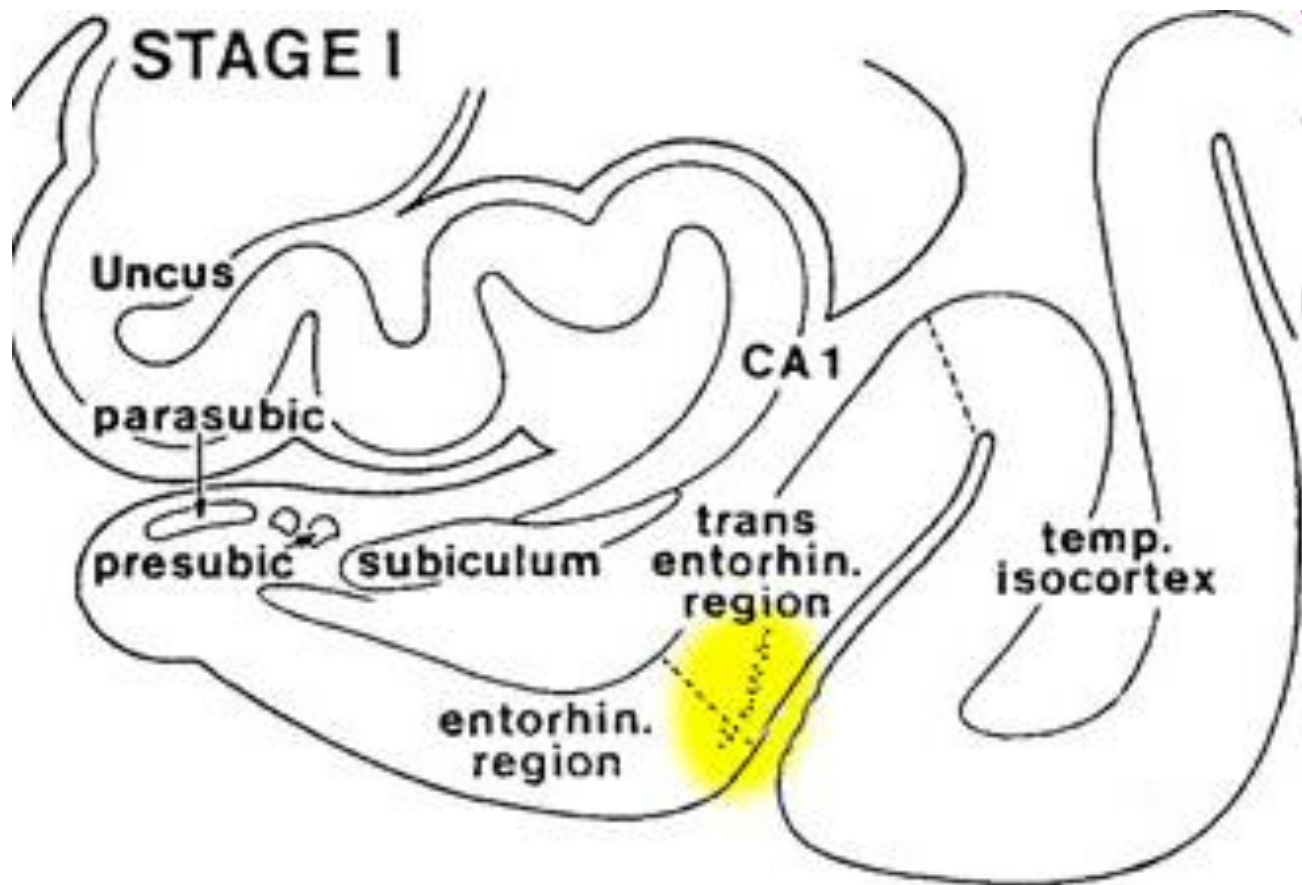


# Νευροδιαβιβαστές -3



# Braak & Braak στάδιο I

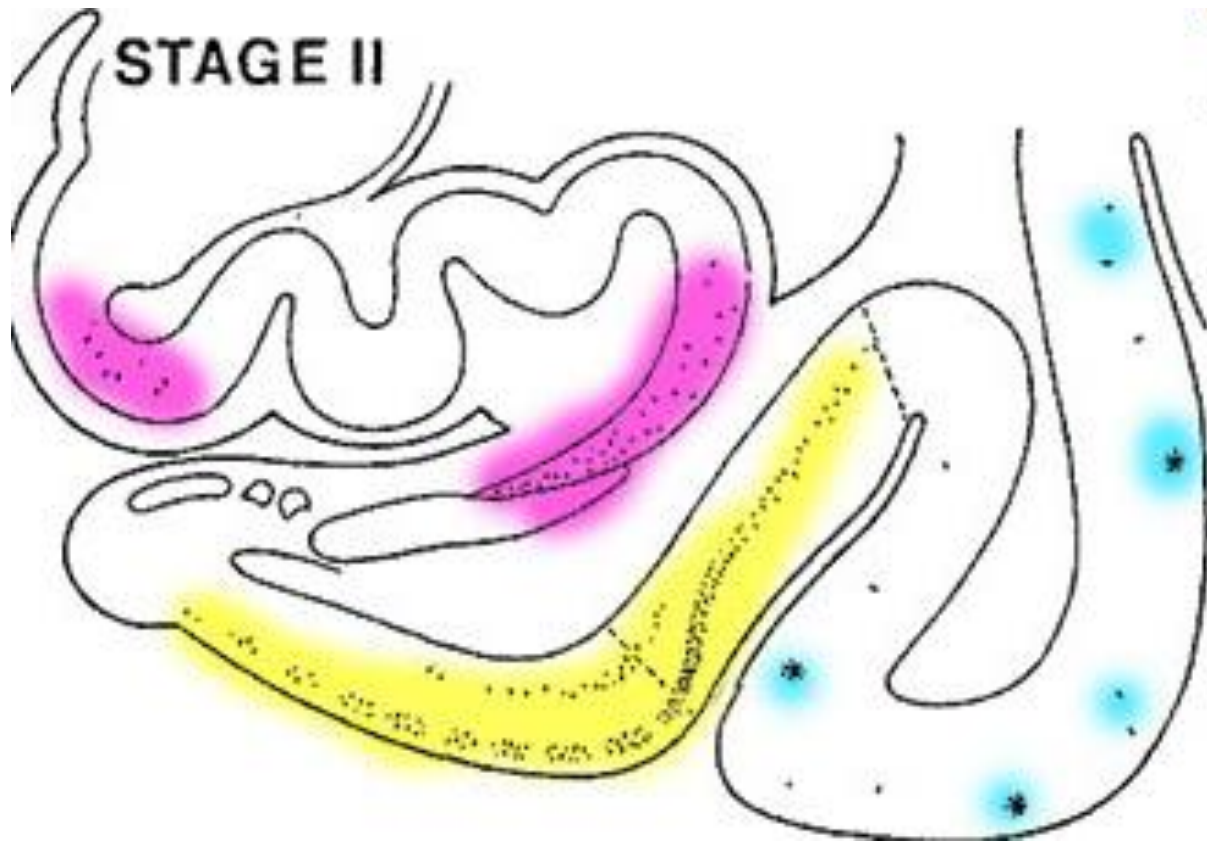
συνάθροιση πρωτεΐνης ταυ στο δια-ενδορινικό φλοιό  
(περιοχή επικοινωνίας μεταιχμιακού συστήματος, φλοιού-  
ιππόκαμπου)



Neuropathological staging of Alzheimer-related changes,  
Braak & Braak, Acta Neuropathol (1991) 82:239-259.

## Braak & Braak στάδιο II

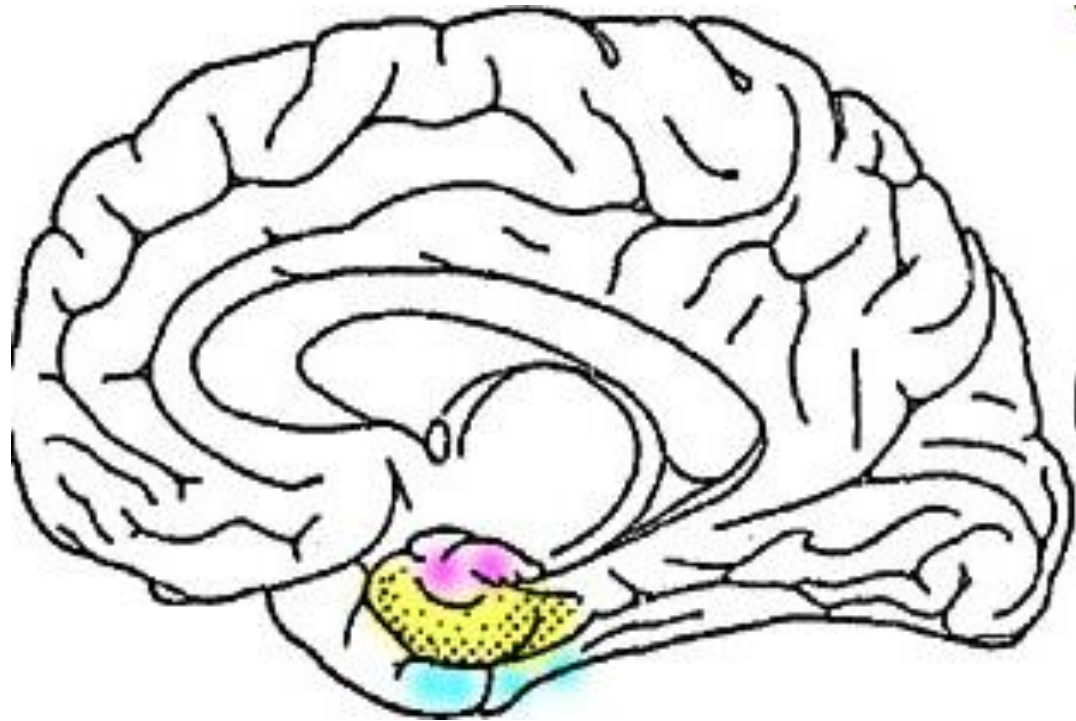
εξάπλωση νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων πρωτεΐνης tau (tau tangles) στο δια-ενδορινικό φλοιό, έναρξη συνάθροισης πρωτεΐνης στον ιππόκαμπο



Neuropathological staging of Alzheimer-related changes,  
Braak & Braak, Acta Neuropathol (1991) 82:239-259.

## Braak & Braak στάδιο II

δια-ενδορινικός φλοιός: ενδιάμεσος σταθμός πριν την τελική αποθήκευση πληροφοριών στο φλοιό

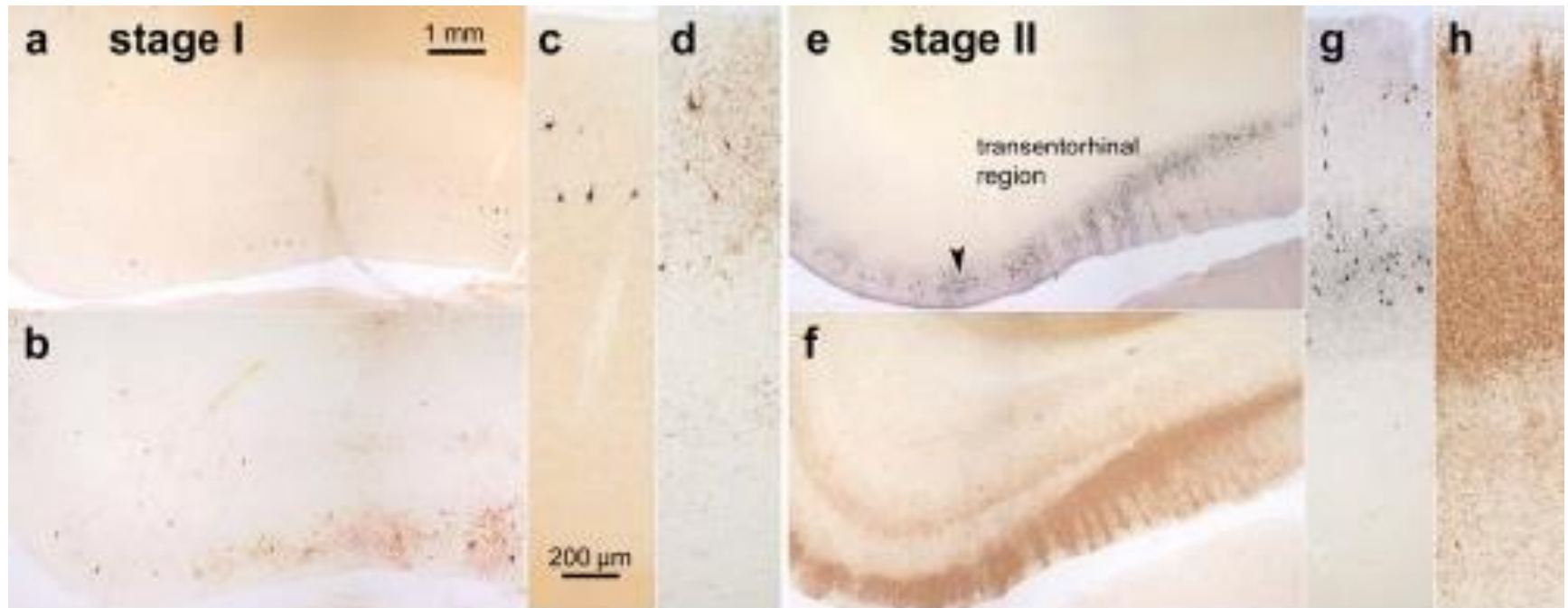
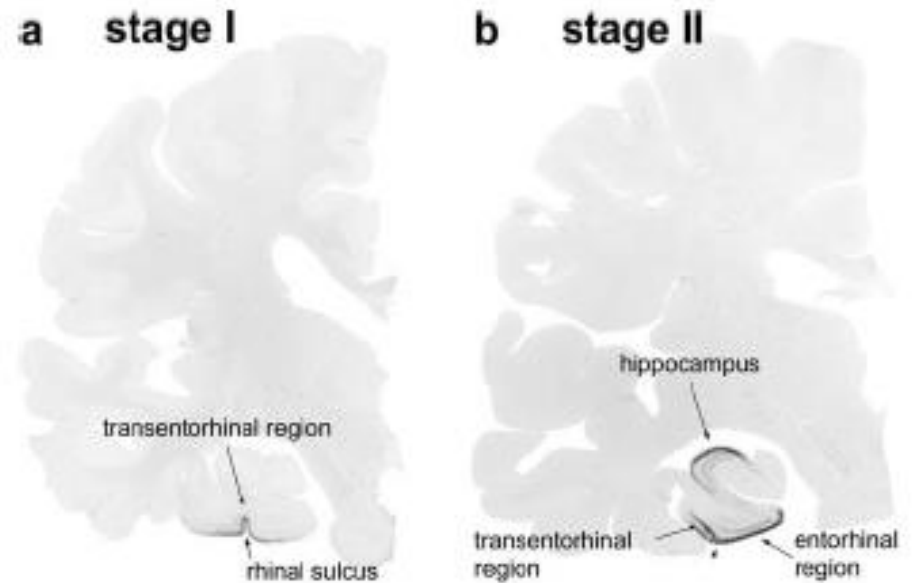


Neuropathological staging of Alzheimer-related changes,  
Braak & Braak, Acta Neuropathol (1991) 82:239-259.



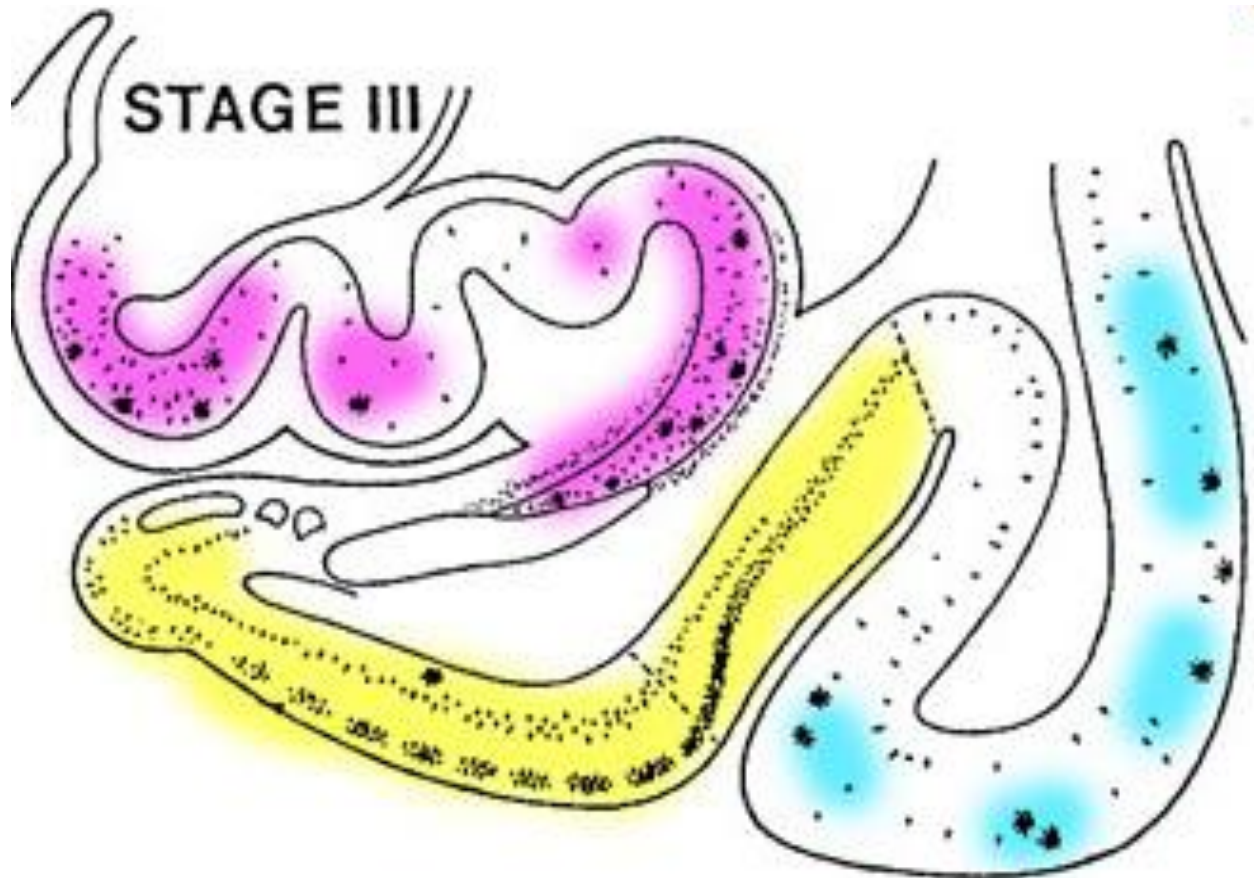
## Στάδια I & II:

NFT (νευροϊνιδιακά συμπλέγματα) περιορισμένα κυρίως στον ενδορινικό φλοιό (transentorhinal region)



## Braak & Braak στάδιο III

εξάπλωση νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων πρωτεΐνης ταυ, εκτενής νευρωνικός θάνατος, εξάπλωση ταυ στον ιππόκαμπο, έναρξη εξάπλωσης στο φλοιό

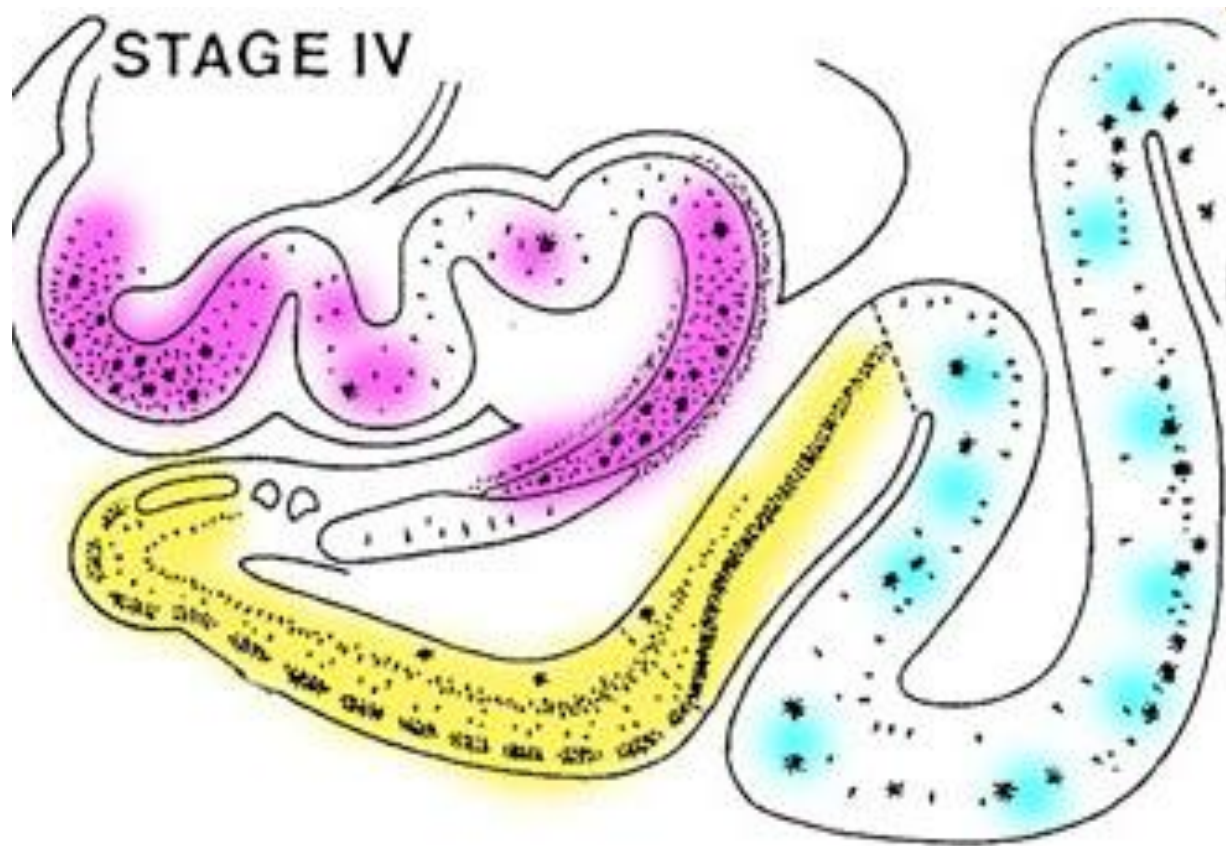


Neuropathological staging of Alzheimer-related changes,  
Braak & Braak, Acta Neuropathol (1991) 82:239-259.



## Braak & Braak στάδιο IV

εκτενής εξάπλωση νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων & νευρωνικός θάνατος σε δια-ενδορινικό φλοιό και ιππόκαμπο, εξάπλωση πρωτεΐνης στο φλοιό

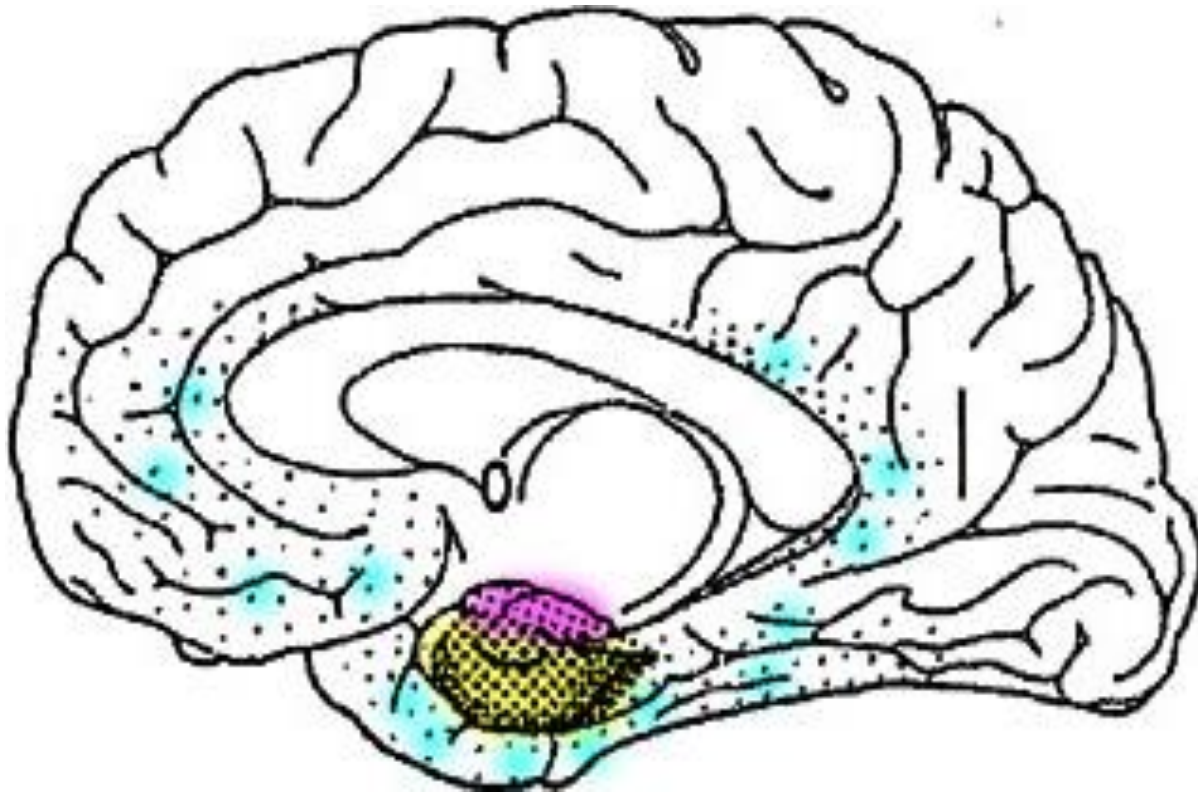


Neuropathological staging of Alzheimer-related changes,  
Braak & Braak, Acta Neuropathol (1991) 82:239-259.

## Braak & Braak στάδιο IV

επίδραση και σε άλλες νοητικές λειτουργίες

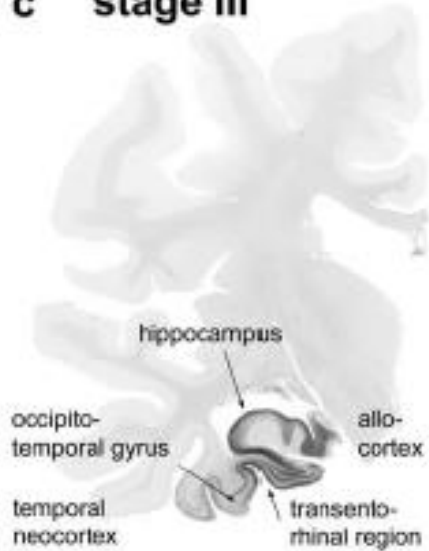
το 70% των ασθενών σε αυτό το στάδιο έχει τη διάγνωση της άνοιας



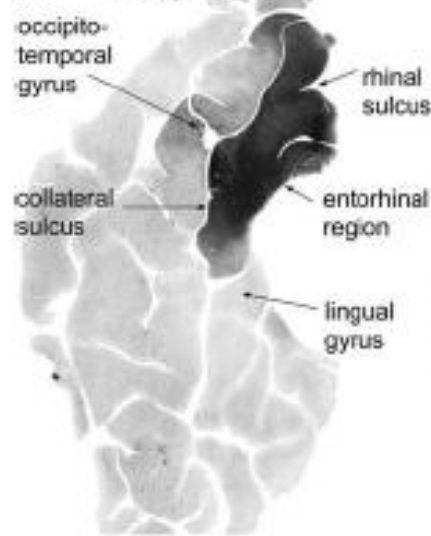
Neuropathological staging of Alzheimer-related changes,  
Braak & Braak, Acta Neuropathol (1991) 82:239-259.

# Στάδια III & IV: λιμβικές περιοχές (ιππόκαμπος)

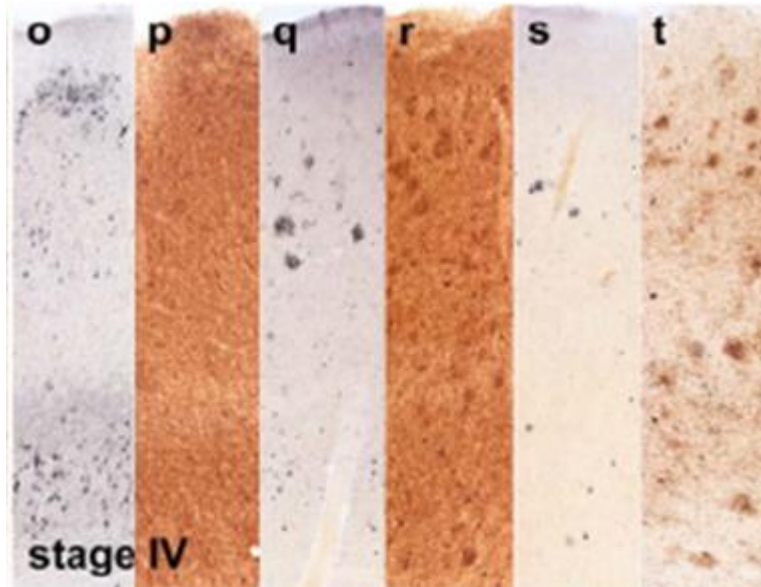
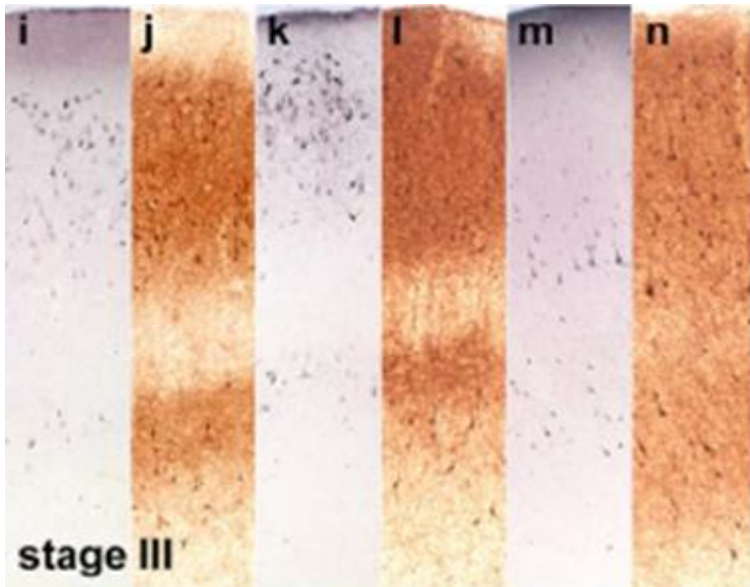
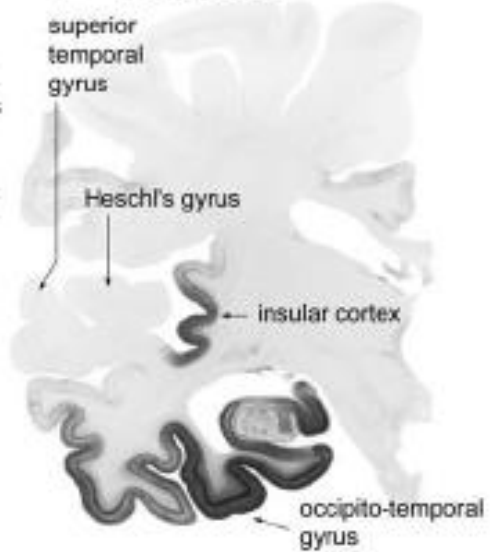
**c stage III**



**d stage III**



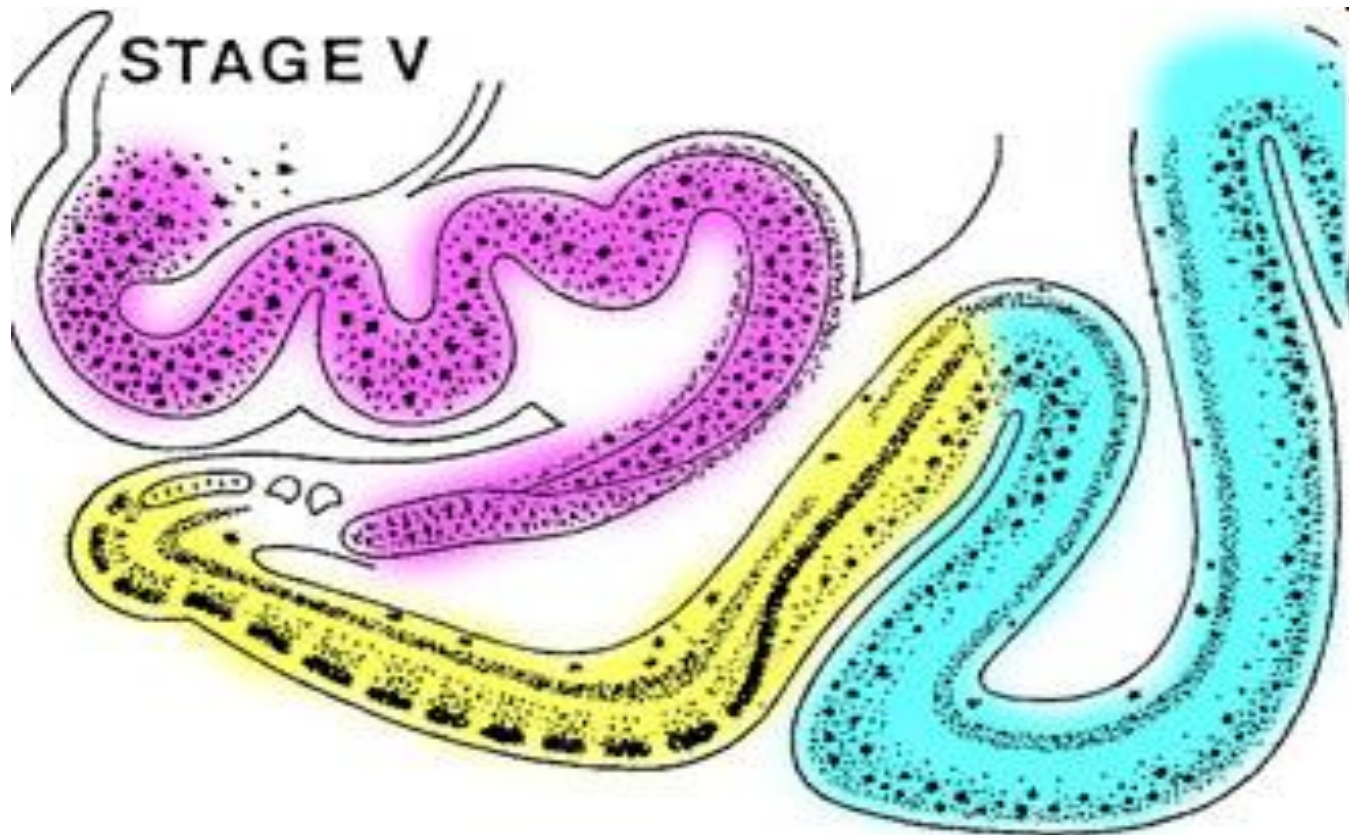
**e stage IV**





## Braak & Braak στάδιο V

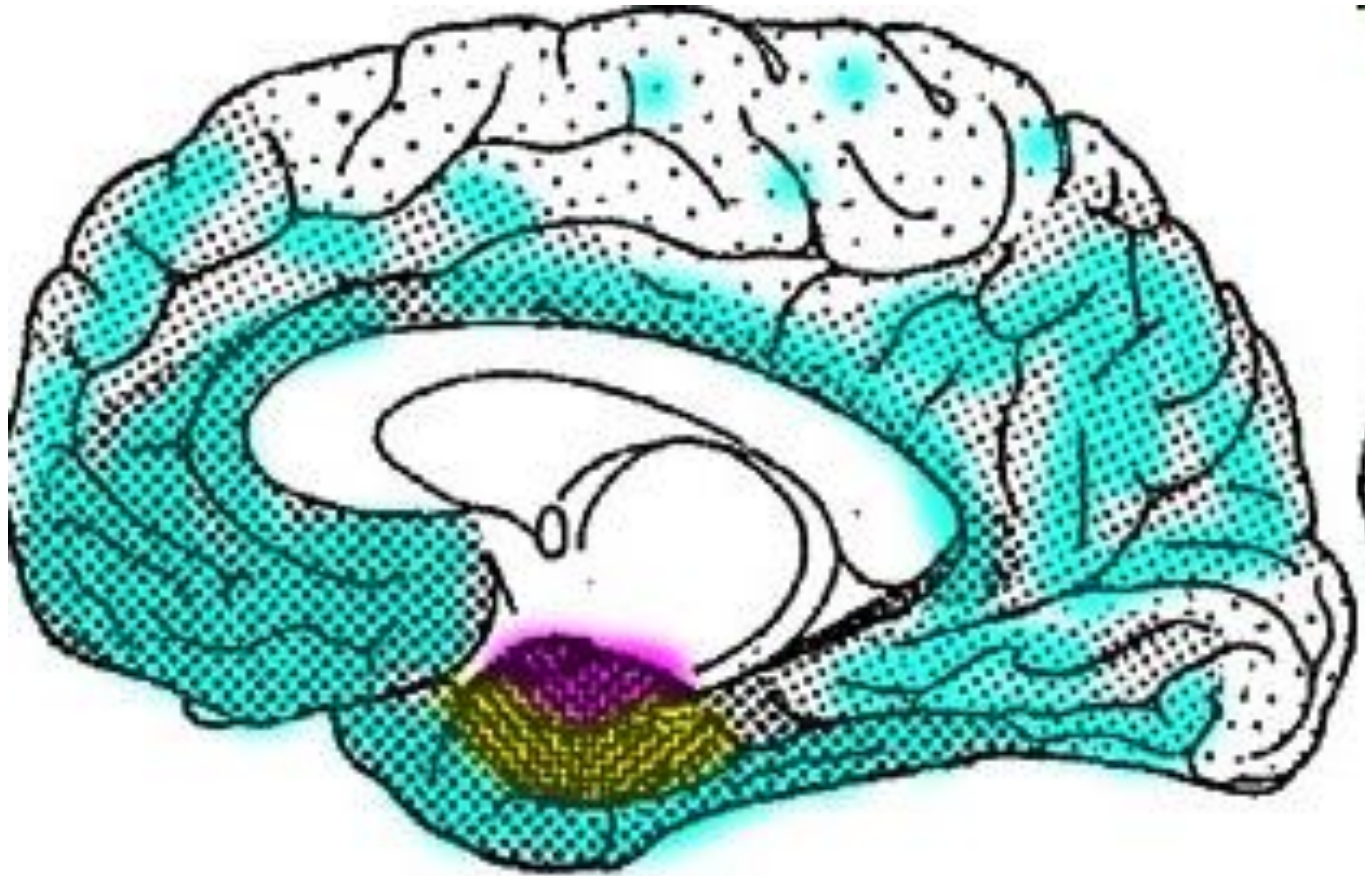
εκτενής εξάπλωση νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων & νευρωνικός θάνατος σε δια-ενδορινικό φλοιό, ιππόκαμπο, & φλοιό



Neuropathological staging of Alzheimer-related changes,  
Braak & Braak, Acta Neuropathol (1991) 82:239-259.

## Braak & Braak στάδιο V

σοβαρή διαταραχή μνήμης και νοητική έκπτωση, το 80% των ασθενών έχει διάγνωση μέτριας-σοβαρής άνοιας

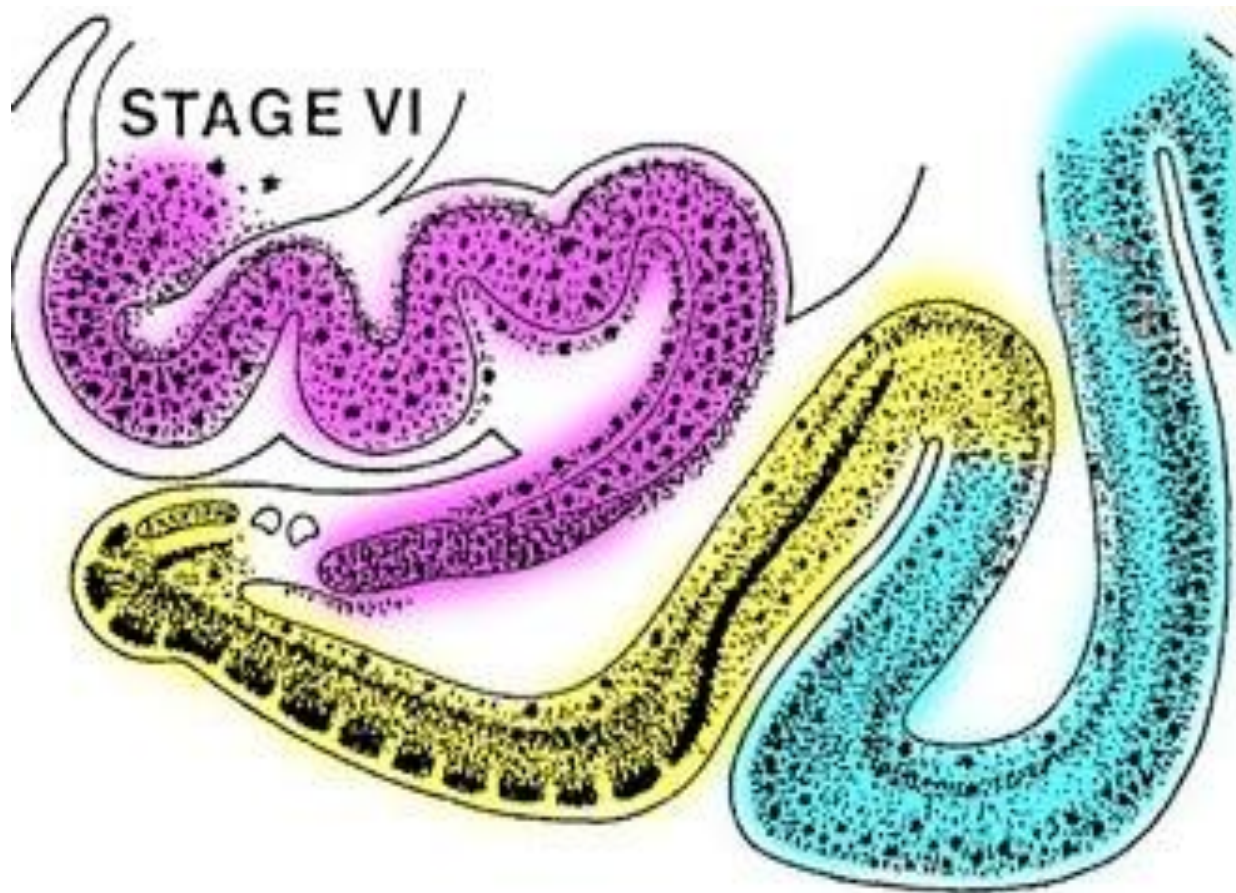


Neuropathological staging of Alzheimer-related changes,  
Braak & Braak, Acta Neuropathol (1991) 82:239-259.



## Braak & Braak στάδιο VI

εκτενής εξάπλωση νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων & νευρωνικός θάνατος σε δια-ενδορινικό φλοιό, ιππόκαμπο, & φλοιό



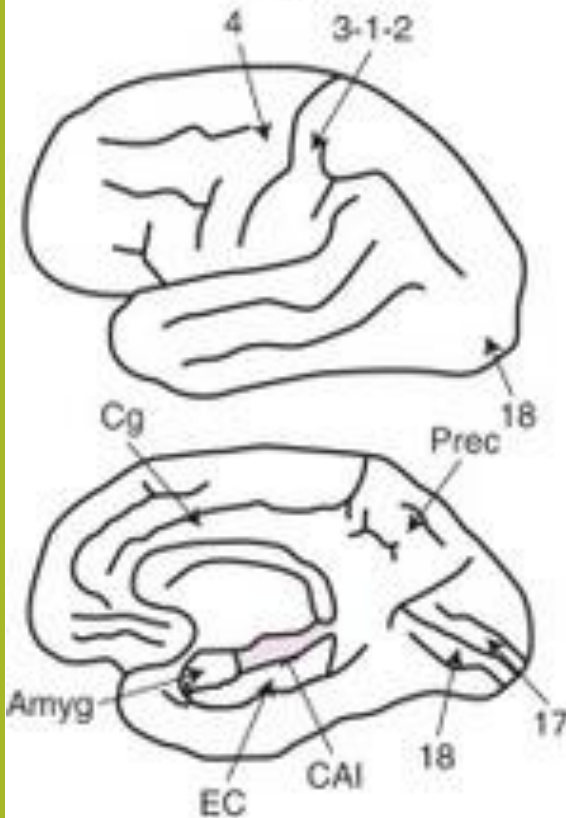
Neuropathological staging of Alzheimer-related changes,  
Braak & Braak, Acta Neuropathol (1991) 82:239-259.

# Braak & Braak στάδιο VI

εκτενής εξάπλωση νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων & νευρωνικός θάνατος στον εγκέφαλο, σοβαρή άνοια, παντελής απώλεια αυτονομίας

Δια-ενδορινικό στάδιο (I-II)

Transentorhinal  
(I-II)



Λιμβικό στάδιο (III-IV)

Limbic  
(III-IV)

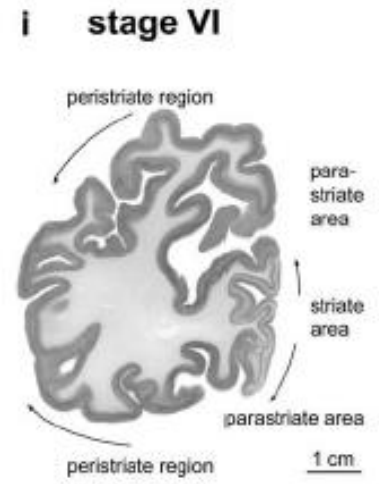
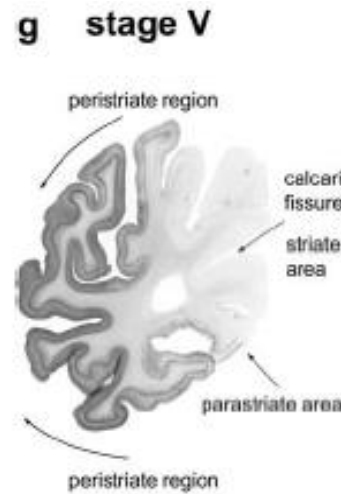
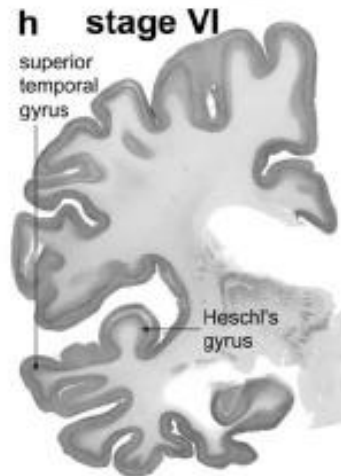
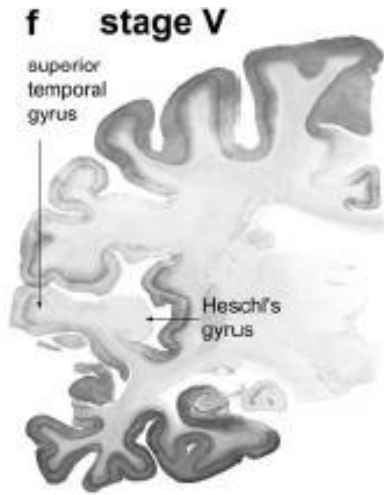


Φλοιικό στάδιο (V-VI)

Isocortical  
(V-VI)

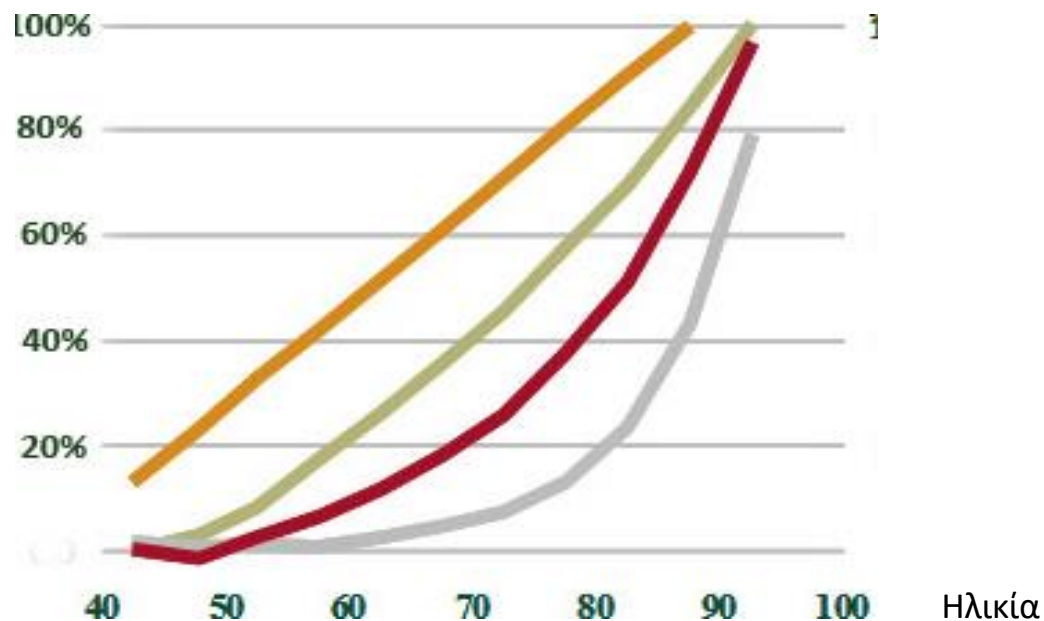


# Στάδια V & VI: εκτενής εξάπλωση στο φλοιό





# Μέσος όρος σταδίου Braak ανά ηλικία



Όχρα: Στάδιο 1 Braak ή υψηλότερο

Πράσινο: Στάδιο 2 Braak ή υψηλότερο

Κόκκινο: Στάδιο 3 Braak stage 3 ή υψηλότερο

Γκρι: Στάδιο 4 Braak stage 4 ή υψηλότερο

# Αμυλοειδείς πλάκες, νευροϊνιδιακά συμπλέγματα

Πρόοδος αμυλοειδών πλακών

## Plaque Progression



Stage A

Stage B

Stage C

Πρόοδος νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων

## NFT Progression

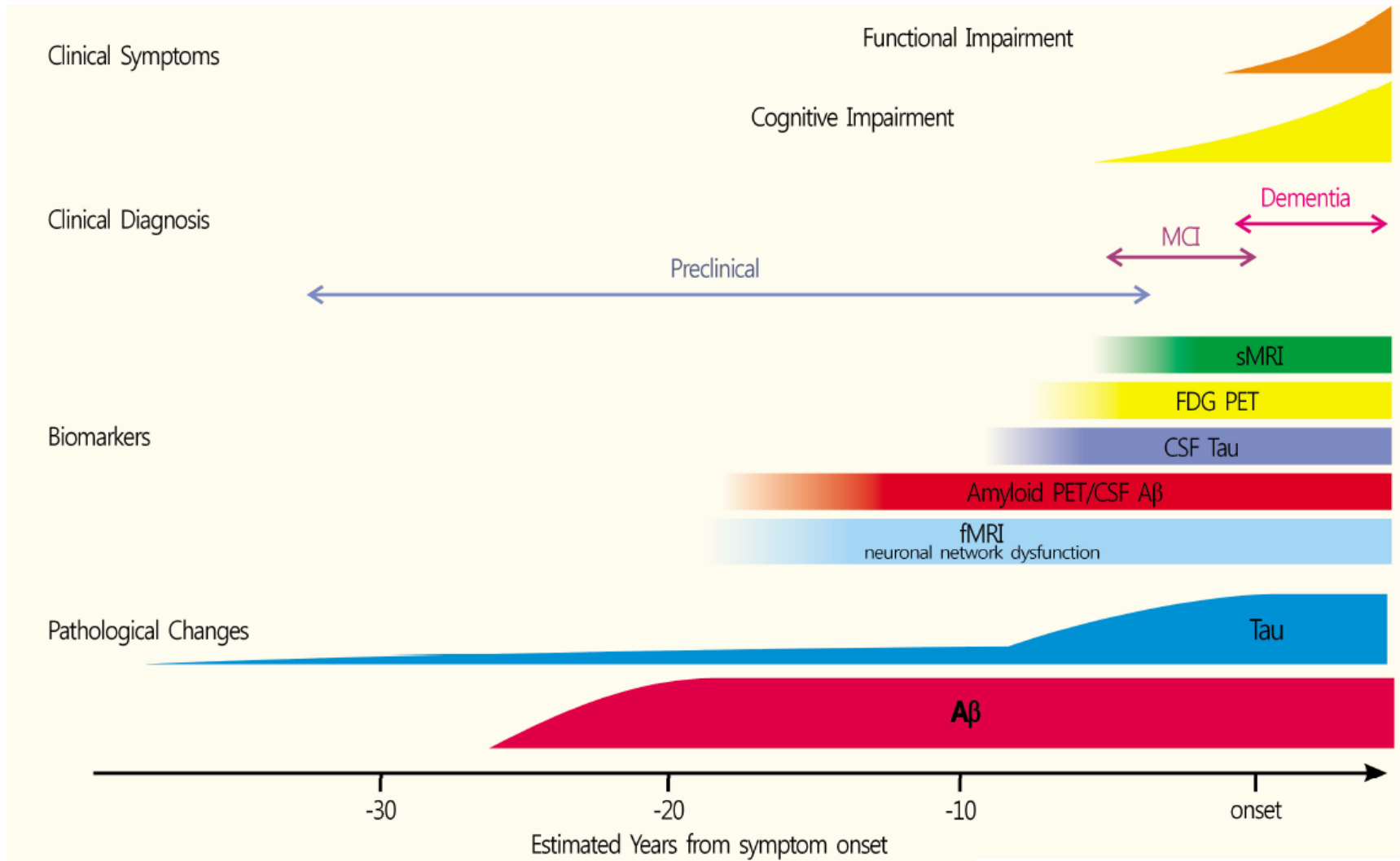


Stage I & II

Stage III & IV

Stage V & VI

# Χρονολογική σειρά εμφάνισης της παθολογίας, των κλινικών συμπτωμάτων και των βιοδεικτών



# Νευροψυχολογική διερεύνηση



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

## Neuropsychologia

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/neuropsychologia](http://www.elsevier.com/locate/neuropsychologia)



### Short-term memory binding is impaired in AD but not in non-AD dementias

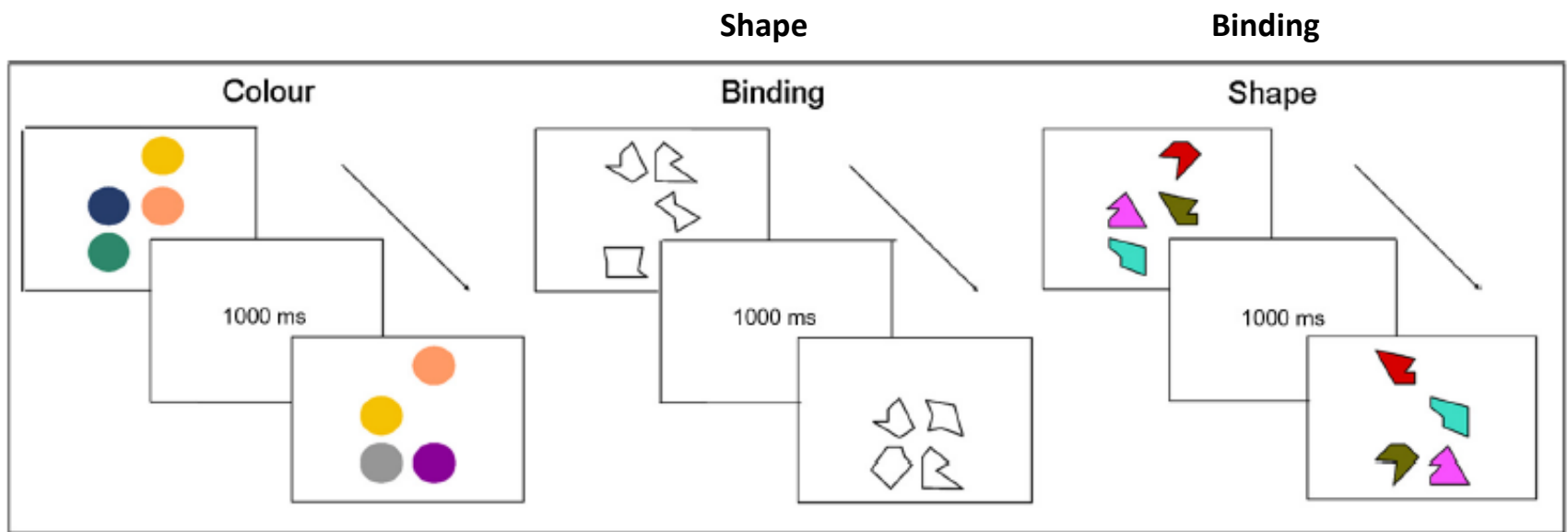
Sergio Della Sala<sup>a,b</sup>, Mario A. Parra<sup>a,b,c,\*</sup>, Katia Fabi<sup>d</sup>, Simona Luzzi<sup>d</sup>, Sharon Abrahams<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Human Cognitive Neuroscience, University of Edinburgh, UK

<sup>b</sup> Centre for Cognitive Ageing and Cognitive Epidemiology, Psychology, University of Edinburgh, UK

<sup>c</sup> Department of Cognitive Sciences and Education, University of Trento, Italy

<sup>d</sup> Clinical Neurology, Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy



**Fig. 1.** Examples of arrays from changing trials from the three conditions of the experimental task.

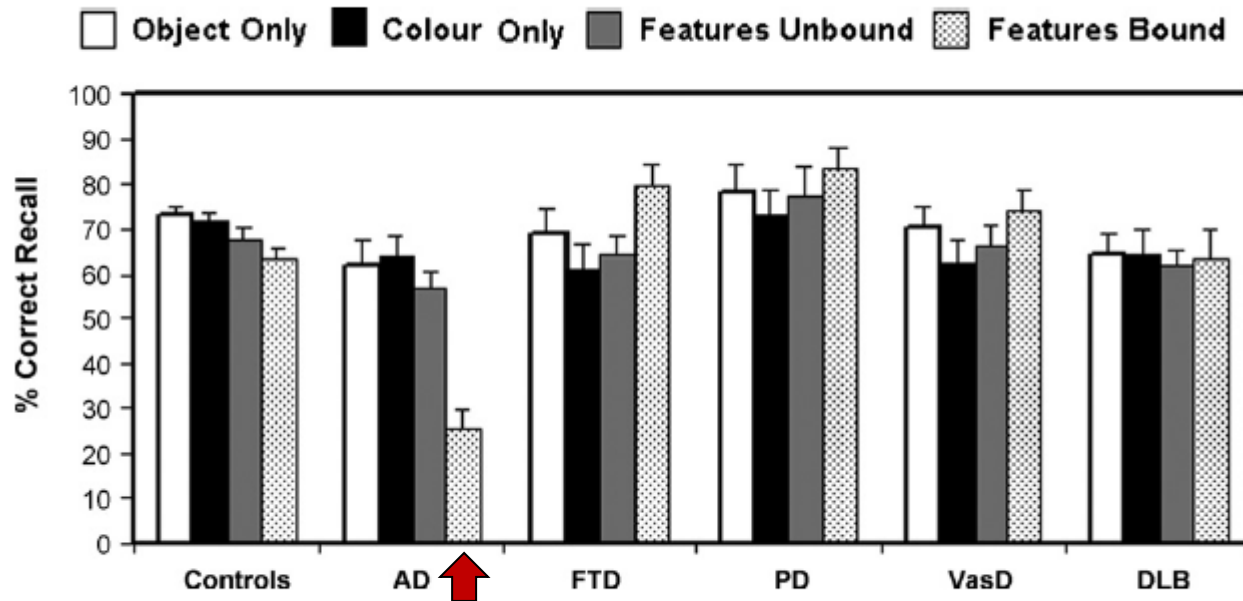


Fig. 1. Mean scores obtained in the six assessed groups with the STM task (error bars represent the standard error of the mean).

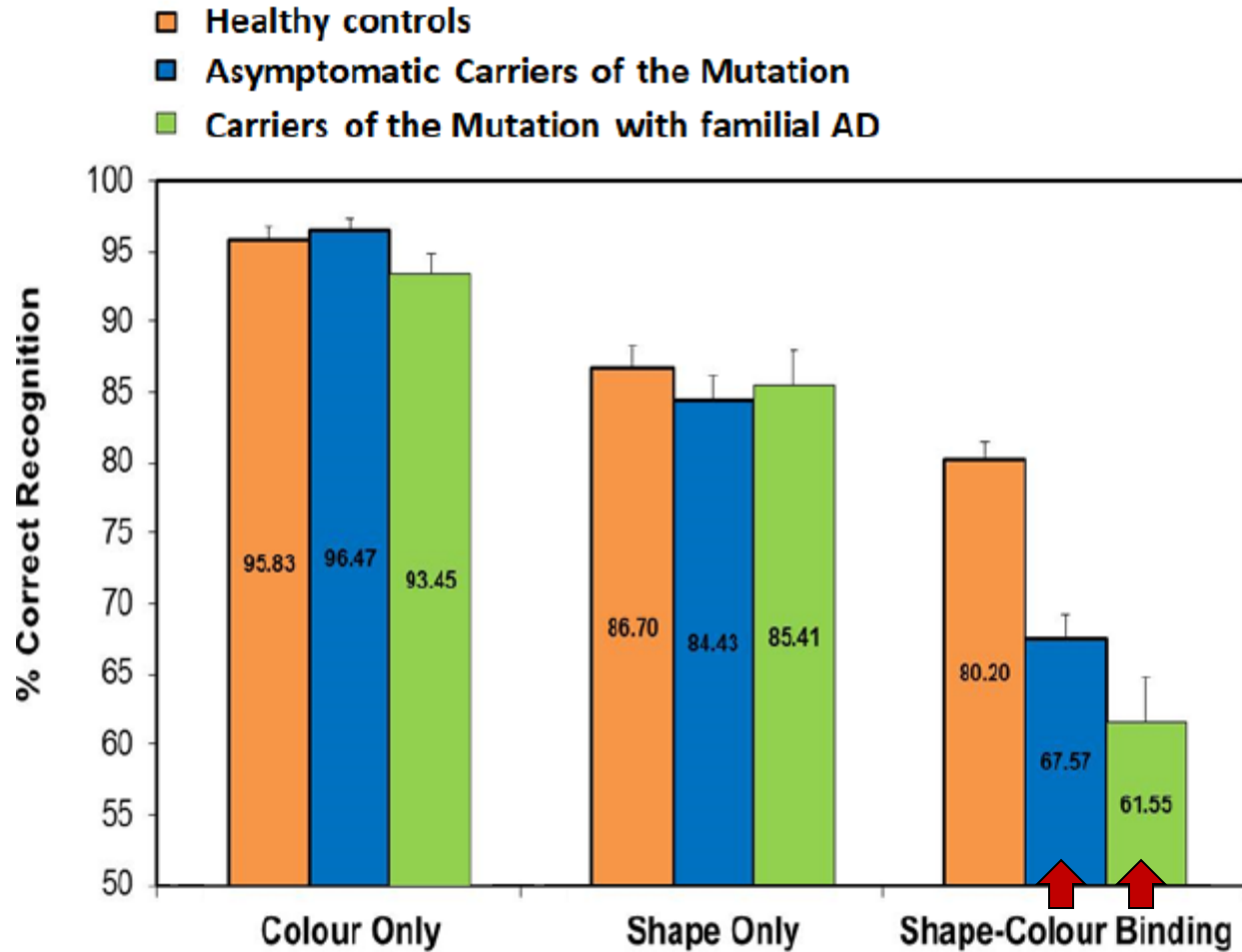
# STM conjunctive (feature) binding

Μειωμένη επίδοση στη ΝΑ μόνο

- Δεν επηρεάζεται από την ηλικία, την κατάθλιψη
- Έσω κροταφικός λοβός (εκτός ιππόκαμπου)
- **Κλινικό εργαλείο για την πολύ πρώιμη αξιολόγηση της ΝΑ**

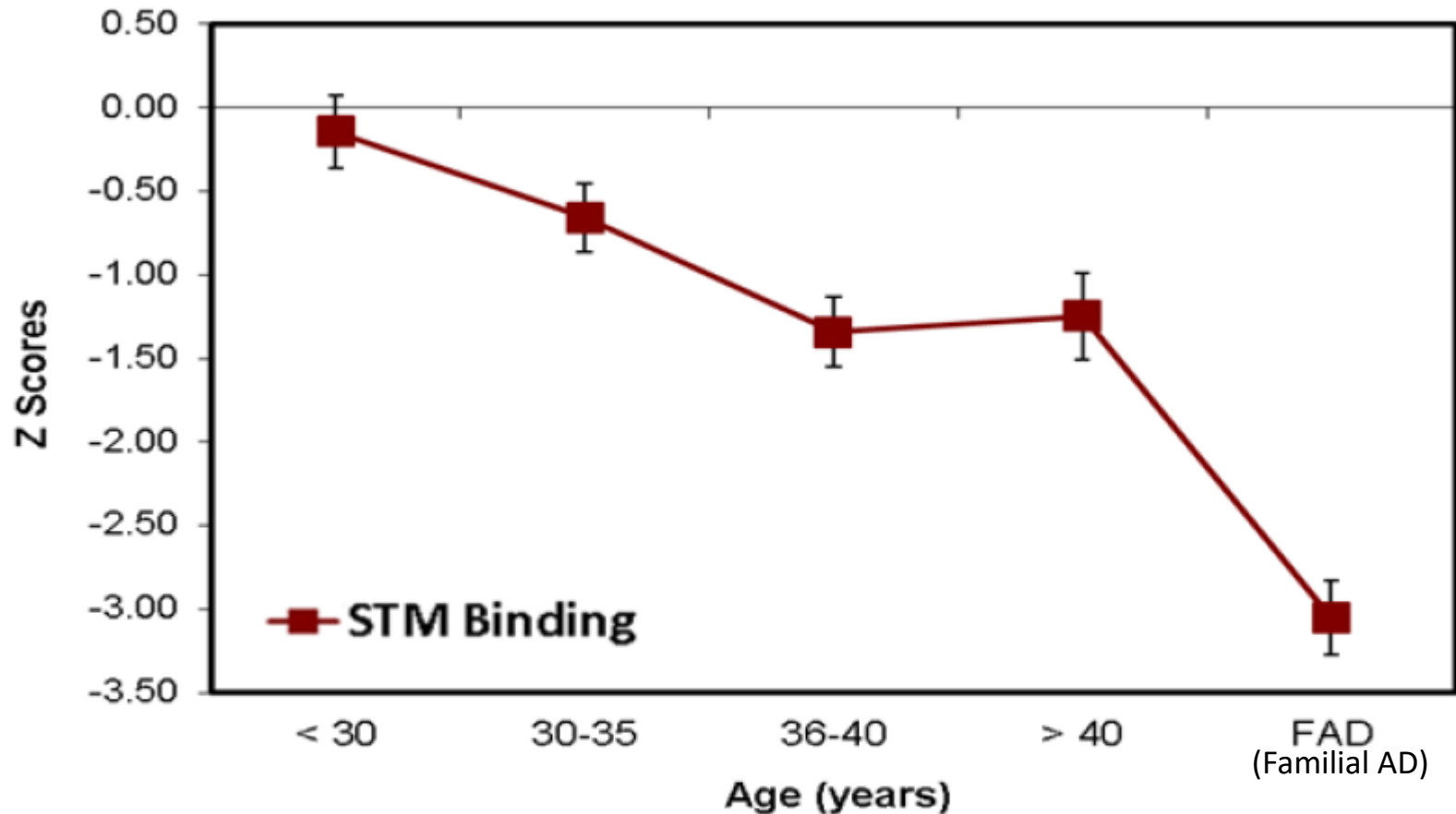


### 3. Novel cognitive assessments



[Group x Condition:  $F = 14.9, p < 0.001$ ]

# STM conjunctive (feature) binding

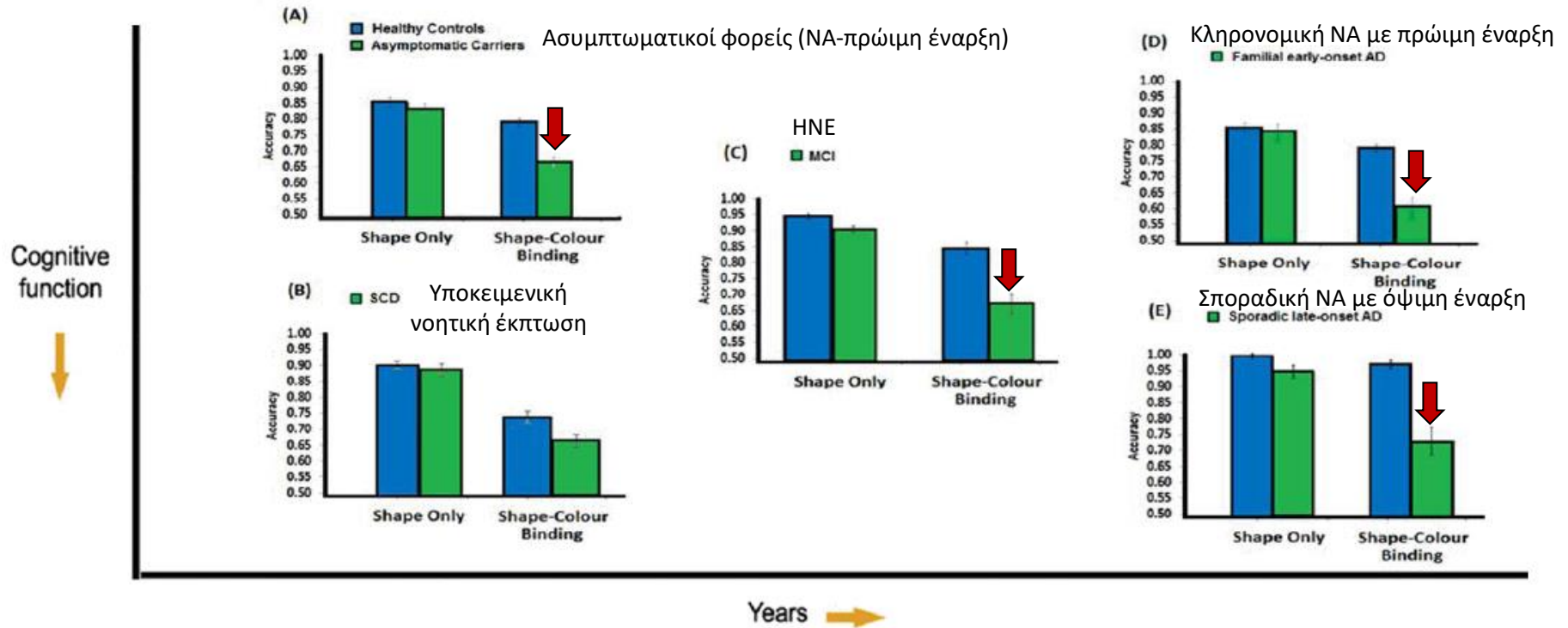


**MMSE** 29.43 (0.92) 29.52 (0.72) 29.09 (1.44) 28.79 (1.69) 23.36 (4.86)

Moreno et al. (2011). *Alzheimer's & Dementia*, 7(4), Supplement, Page S257

# Το συνεχές της νόσου Alzheimer

## The continuum of Alzheimer's disease



(Parra M.A. Research Progress in Alzheimer's Disease and Dementia, Vol 6, 2016)

# Απεικόνιση

# Κλινικοπαθολογικοί υπότυποι ΝΑ

Διαφορές των υποτύπων ως προς την παθολογία, τη γενετική και τα κλινικά χαρακτηριστικά. Τα παραπάνω στάδια αφορούν μόνο την τυπική ΝΑ. Το 25% των περιπτώσεων ΝΑ δεν ακολουθεί την τυπική μορφή εξάπλωσης των νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων.

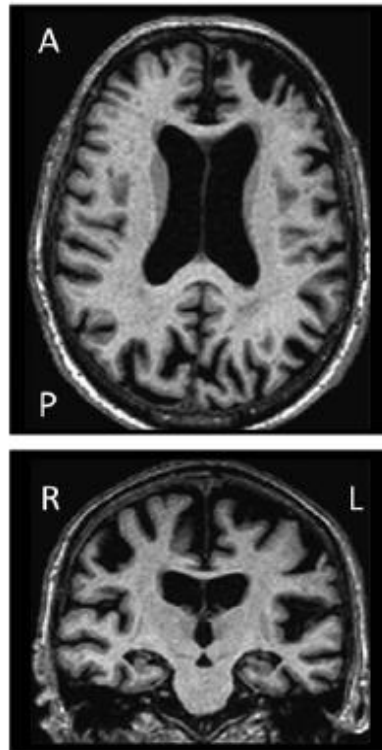
**Τυπικός – 75%**

**Κυρίως λιμβικός – 14%**

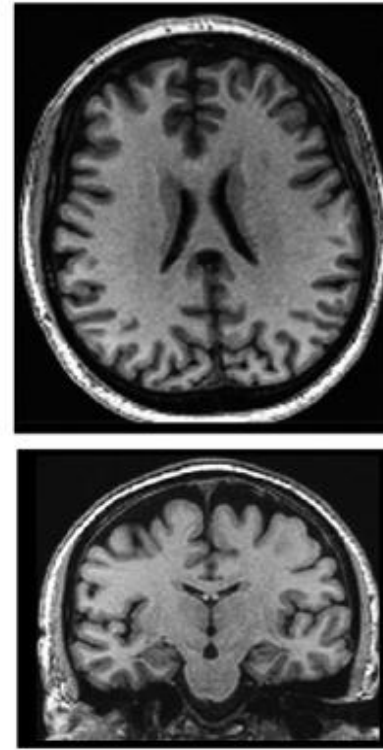
**Διατήρηση ιππόκαμπου – 11%**

# Κλινικοπαθολογικοί υπότυποι ΝΑ

Typical AD



Healthy controls



Ατροφία:

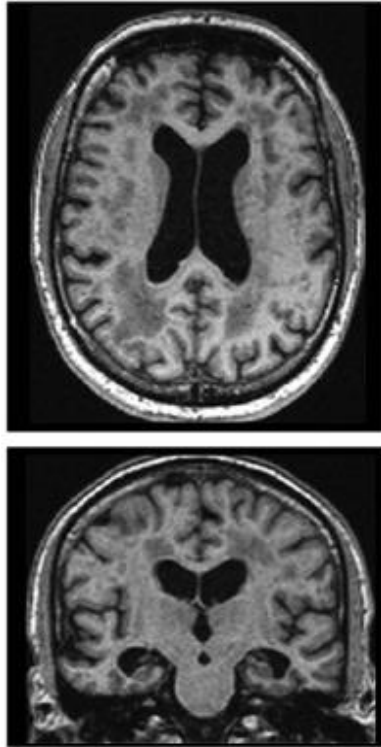
Έσω κροταφικός λοβός (MTA)

Οπίσθια ατροφία (PA)

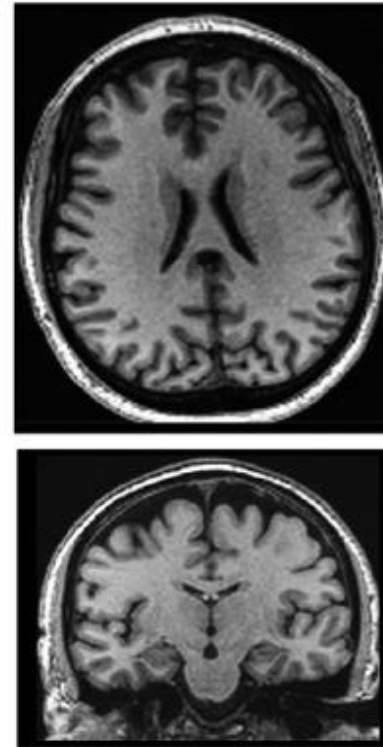
Μετωπιαία ατροφία (GCA-F)

# Κλινικοπαθολογικοί υπότυποι ΝΑ

Limbic-  
predominant



Healthy  
controls



Ατροφία:

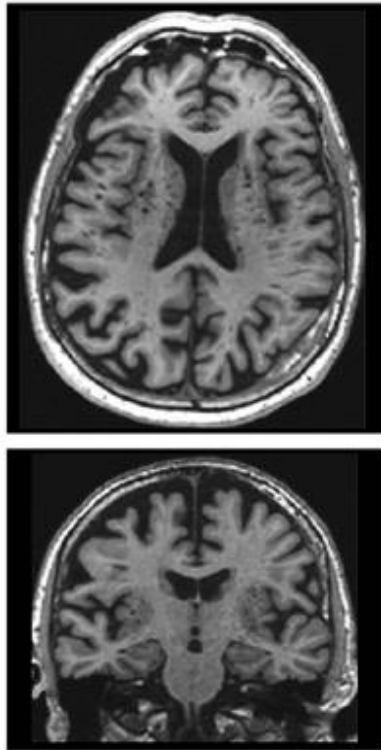
Έσω κροταφικός λοβός (MTA)

Οπίσθια ατροφία (PA)

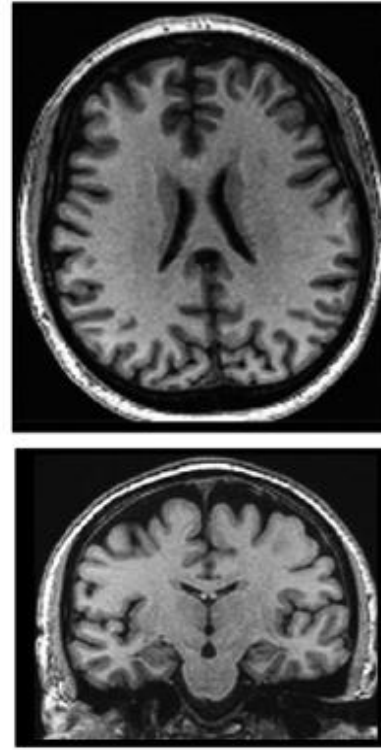
Μετωπιαία ατροφία (GCA-F)

# Κλινικοπαθολογικοί υπότυποι ΝΑ

Hippocampal-  
sparing



Healthy  
controls



Ατροφία:

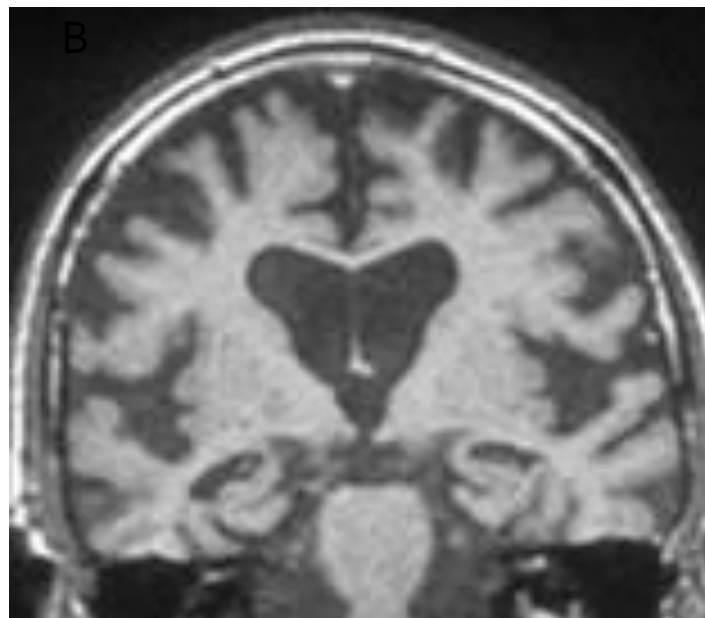
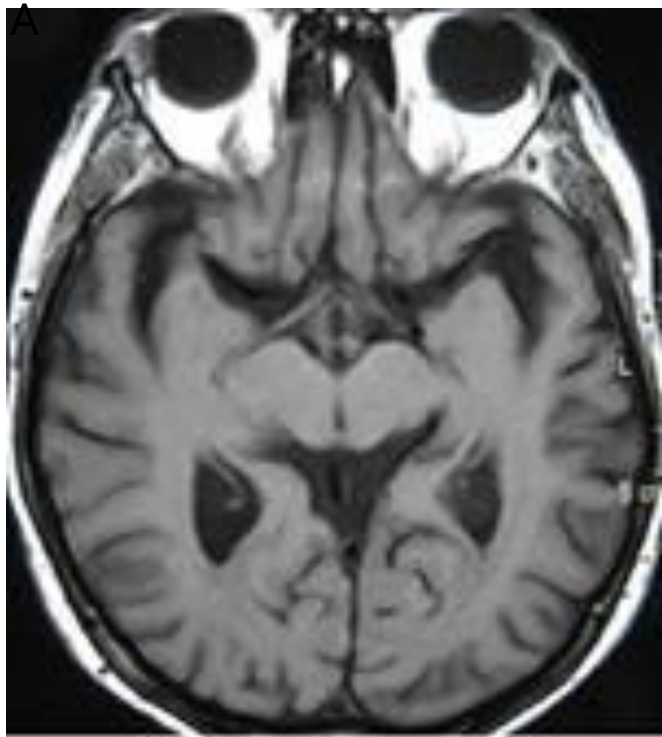
Έσω κροταφικός λοβός (MTA)

Οπίσθια ατροφία (PA)

Μετωπιαία ατροφία (GCA-F)



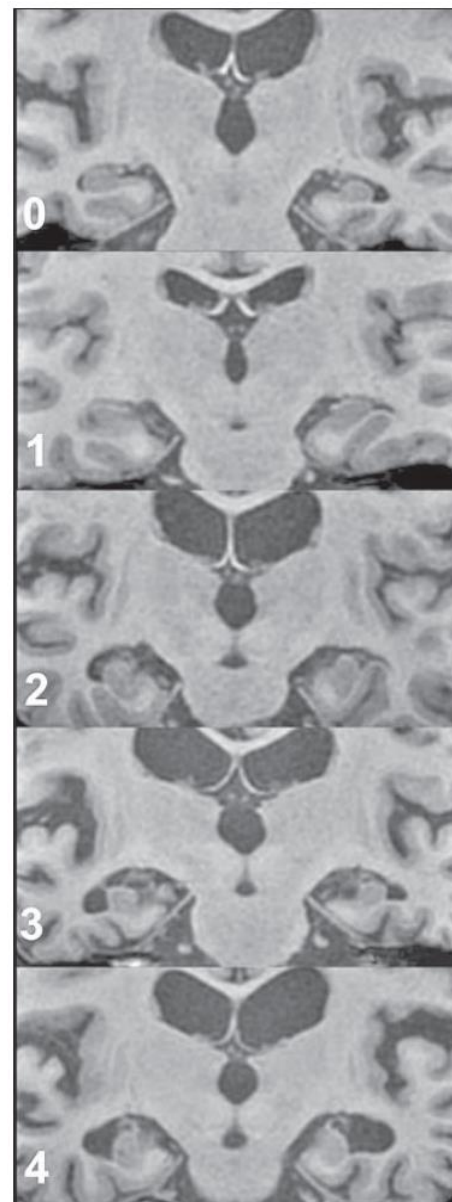
# Νόσος Alzheimer (NA)



- A) Εγκάρσια τομή MRI σε ακολουθία T1 προσανατολισμού, η οποία δείχνει αμφοτερόπλευρη ατροφία του κροταφικού λοβού (ιππόκαμπος, νεοφλοιός), διεύρυνση αυλάκων (& πλάγιας αύλακας)
- B) Στεφανιαία τομή MRI σε ακολουθία T1 προσανατολισμού, η οποία δείχνει ήπια διάχυτη ατροφία του μετωπιαίου & κροταφικού φλοιού

Σ. Γ. Παπαγεωργίου

## Diagnostic Efficacy of Structural MRI in Patients With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: Automated Volumetric Assessment Versus Visual Assessment



**Fig. 2**—Coronal T1-weighted MR images show examples of appearance at the five Scheltens scale scores, which are based on visual estimation of choroidal fissure, width of temporal horn, and height of hippocampal formation. 0 = no atrophy, 4 = severe atrophy.

# A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers

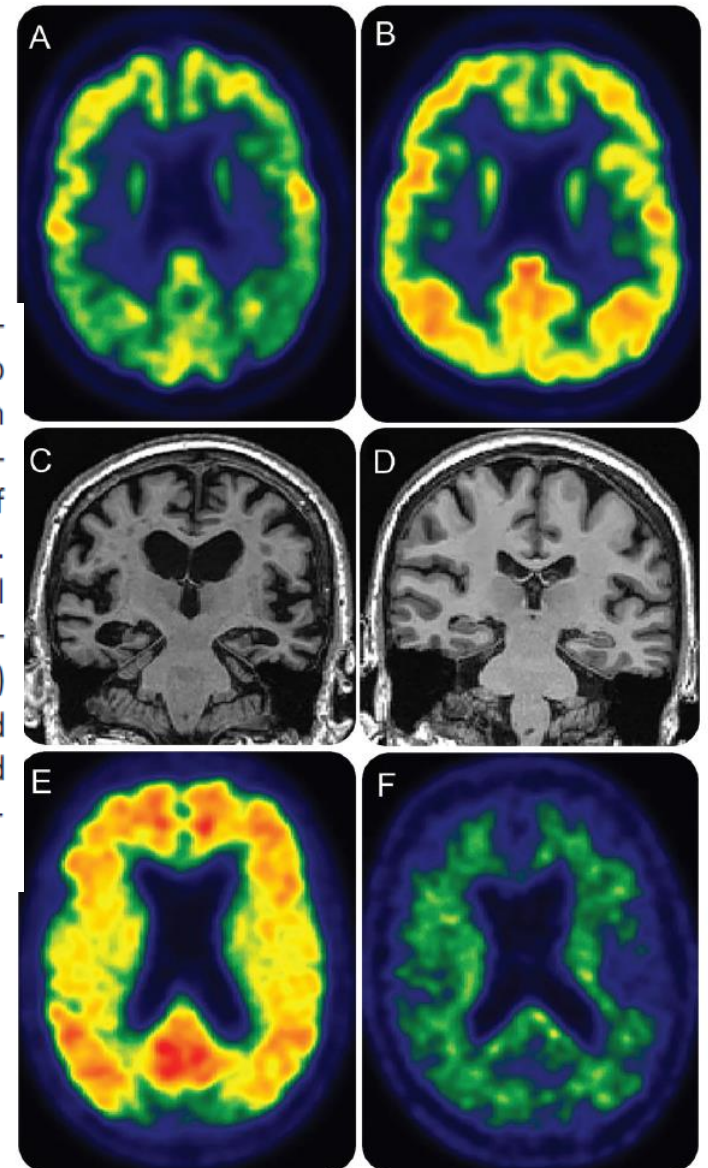
Individuals with AD dementia are clinically diagnosed participants in Mayo Alzheimer's Disease Research Center study while clinically normal individuals are participants in the Mayo Clinic Study of Aging. (A) FDG-PET of 75-year-old man with AD dementia. Hypometabolism in medial parietal and lateral temporal-parietal isocortex with relative preservation of frontal metabolism, which is characteristic of typical (multidomain amnesic) AD. (B) FDG-PET of clinically normal 71-year-old man. Uniform FDG uptake is present throughout the isocortex. (C) MRI of 71-year-old man with AD dementia. Atrophy is present in the medial temporal allocortex and the basal-lateral temporal isocortex, which is characteristic of typical (multidomain amnesic) AD. (D) MRI of clinically normal 71-year-old woman without atrophy. (E) Amyloid PET with Pittsburgh compound B of 71-year-old woman with AD dementia. Ligand uptake is seen throughout the isocortex. (F) Amyloid PET of clinically normal 93-year-old man showing no ligand uptake in the isocortex. AD = Alzheimer disease; FDG = [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose.

**FDG PET:** μεταβολισμός εγκεφάλου  
(fluorodeoxyglucose)

**Amyloid PET:** ανιχνεύει Αβ

Ραδιοσημασμένες ουσίες (π.χ. C-PiB) διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και συσσωρεύονται σε περιοχές με Αβ

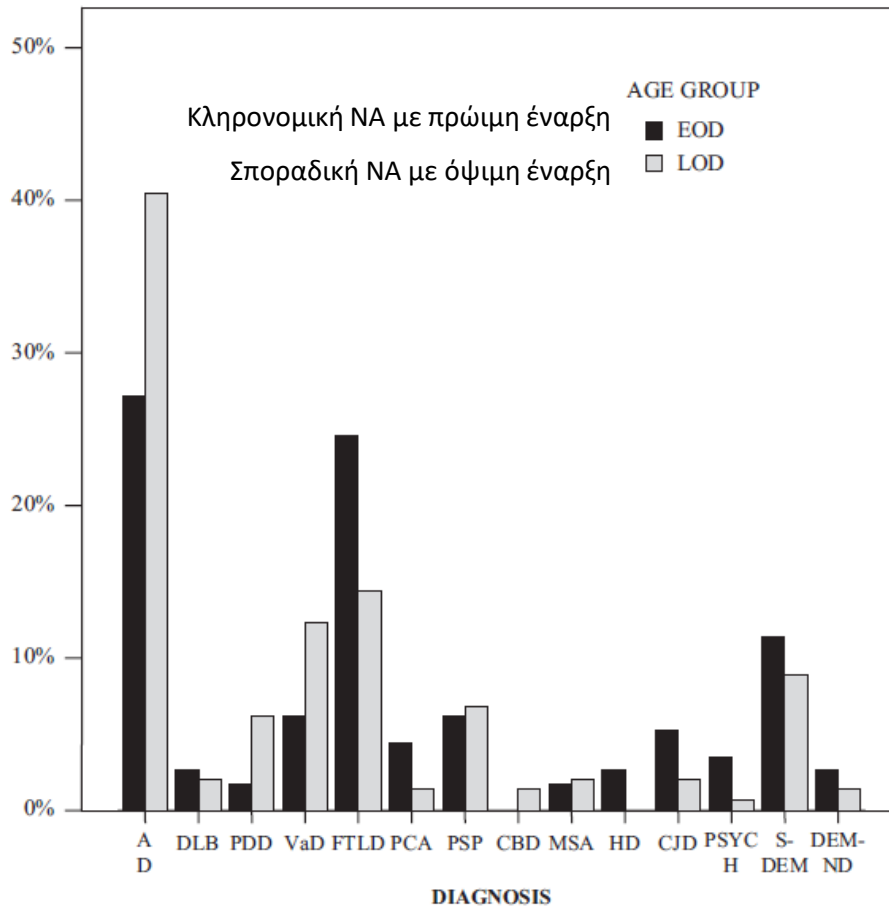
Figure 1 Images of clinically normal individuals and participants with AD



# Επιπολασμός, δημογραφικά

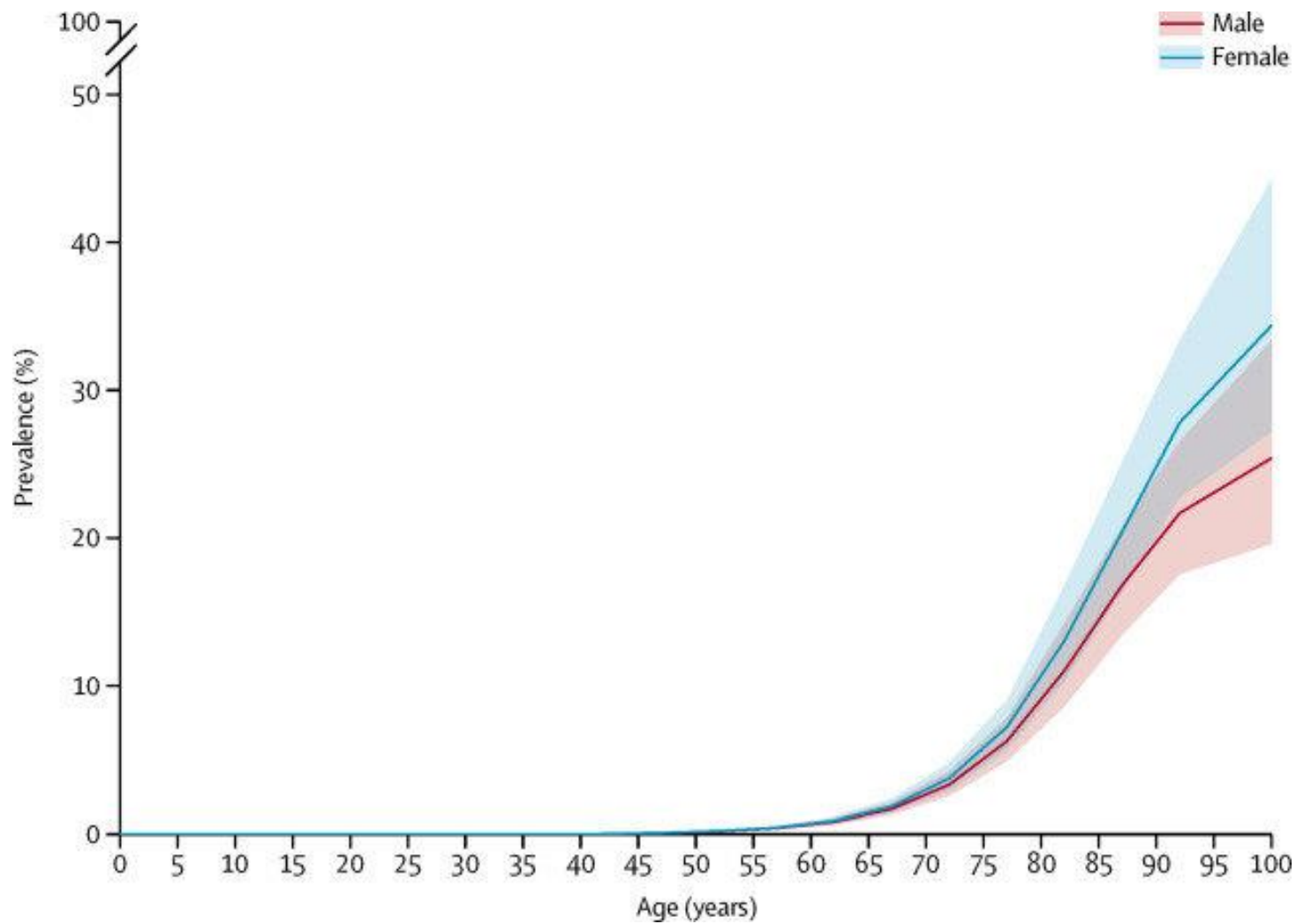
## Frequency and Causes of Early-onset Dementia in a Tertiary Referral Center in Athens

Sokratis G. Papageorgiou, MD, Theodoros Kontaxis, MD, Anastasios Bonakis, MD, Nikolaos Kalfakis, MD, and Demetrios Vassilopoulos, MD, PhD



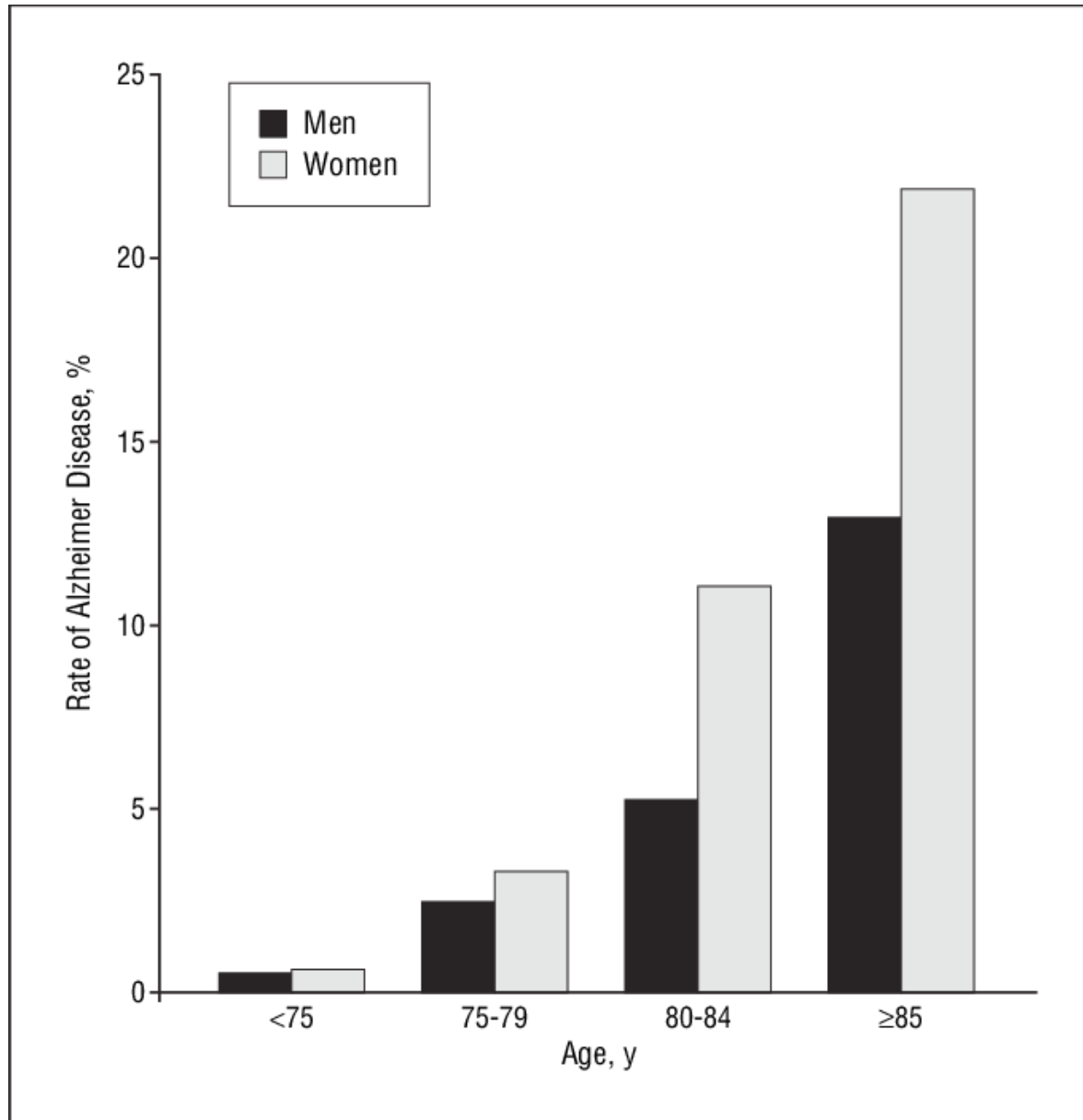
**FIGURE 1.** The rate of causes of dementia in EOD and LOD groups. AD indicates Alzheimer disease; CBD, corticobasal degeneration; CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; DEM-ND, dementia of undefined cause; DLB, dementia with Lewy bodies; EOD, early-onset dementia; FTL, frontotemporal lobar degeneration; HD, Huntington disease; LOD, late-onset dementia; MSA, multiple system atrophy; PCA, posterior cortical atrophy; PDD, Parkinson disease dementia; PSP, progressive supranuclear palsy; PSYCH, dementia due to psychiatric disease; S-DEM, secondary dementia; VaD, vascular dementia.

# Επιπολασμός, φύλο





# Επιπολασμός, φύλο



# Αιτίες διαφοράς ως προς το φύλο

**Οι γυναίκες ζουν περισσότερα χρόνια από τους άνδρες**

*Άλλες αιτίες; Ασαφή ευρήματα*

Οι γυναίκες έχουν μικρότερη εκπαίδευση (παράγων κινδύνου για εμφάνιση ΝΑ)

Οι γυναίκες έχουν αυξημένη γενετική προδιάθεση

*Αλλά: απουσία σχέσης APOE e4 γονότυπου και φύλου*

Μεγαλύτερη επίδραση Aβ και tau στις γυναίκες;

# Συμπεράσματα

- Συσχέτιση σταδίου Braak & Braak με νοητικά ελλείμματα, λειτουργικότητα
- Συσχέτιση νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων με ηλικία
- Κλινικοπαθολογικοί υπότυποι ΝΑ
- Νευροψυχολογική διερεύνηση-ευαίσθητοι δείκτες;
- Βιοδείκτες-πιο πρώιμοι;
- Απεικόνιση
- Επιπολασμός και δημογραφικά χαρακτηριστικά