

ALVÁSZAVAROK ÉS ALZHEIMER KÓR

FALUDI BÉLA
EGYETEMI DOCENS
ALVÁSMEDICÍNA TANSZÉK
NEUROLÓGIAI KLINIKA
KK, PTE, PÉCS

Alzheimer kór

A primer, neurodegeneratív eredetű demencia okok közül a leggyakoribb

Tünetek:

Memóriazavar

Executív funkciók zavara

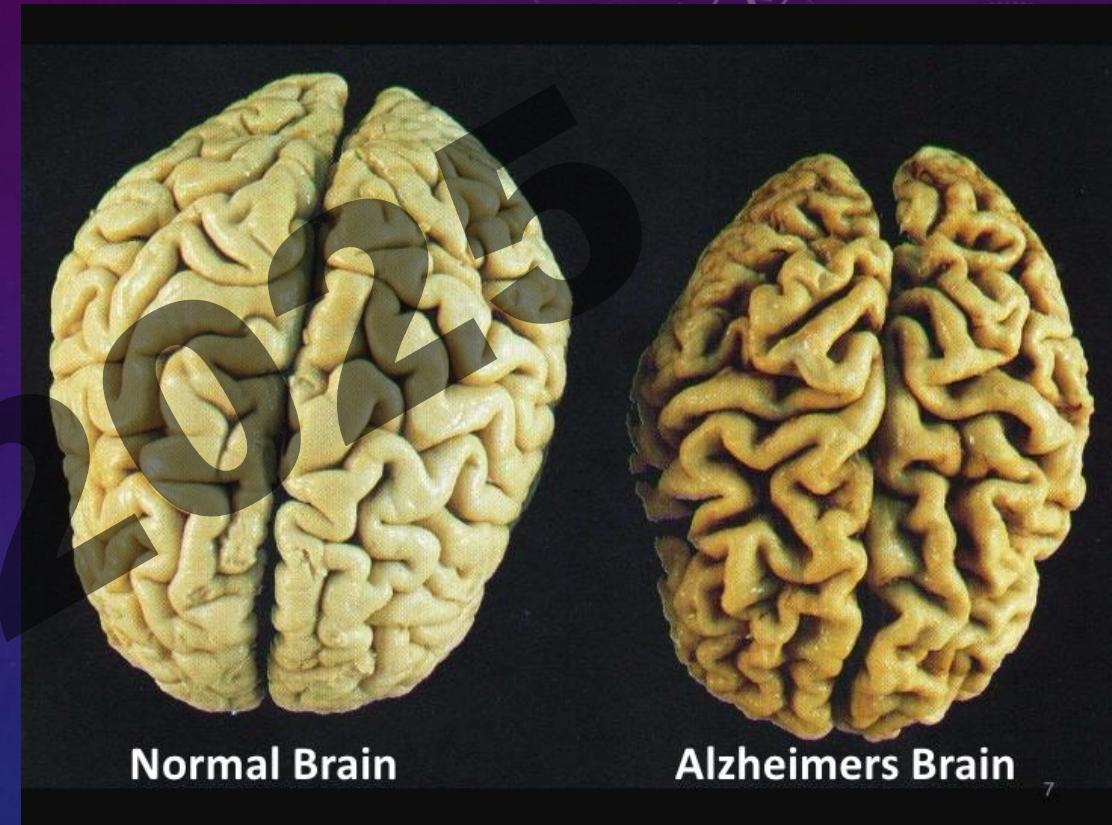
Apraxia, agnozia

Aphasia

Pszichés tünetek: szorongás, depresszió

Indítékszegénység

Alvászavarok (több évvel megelőzik a jellegzetes tüneteket)

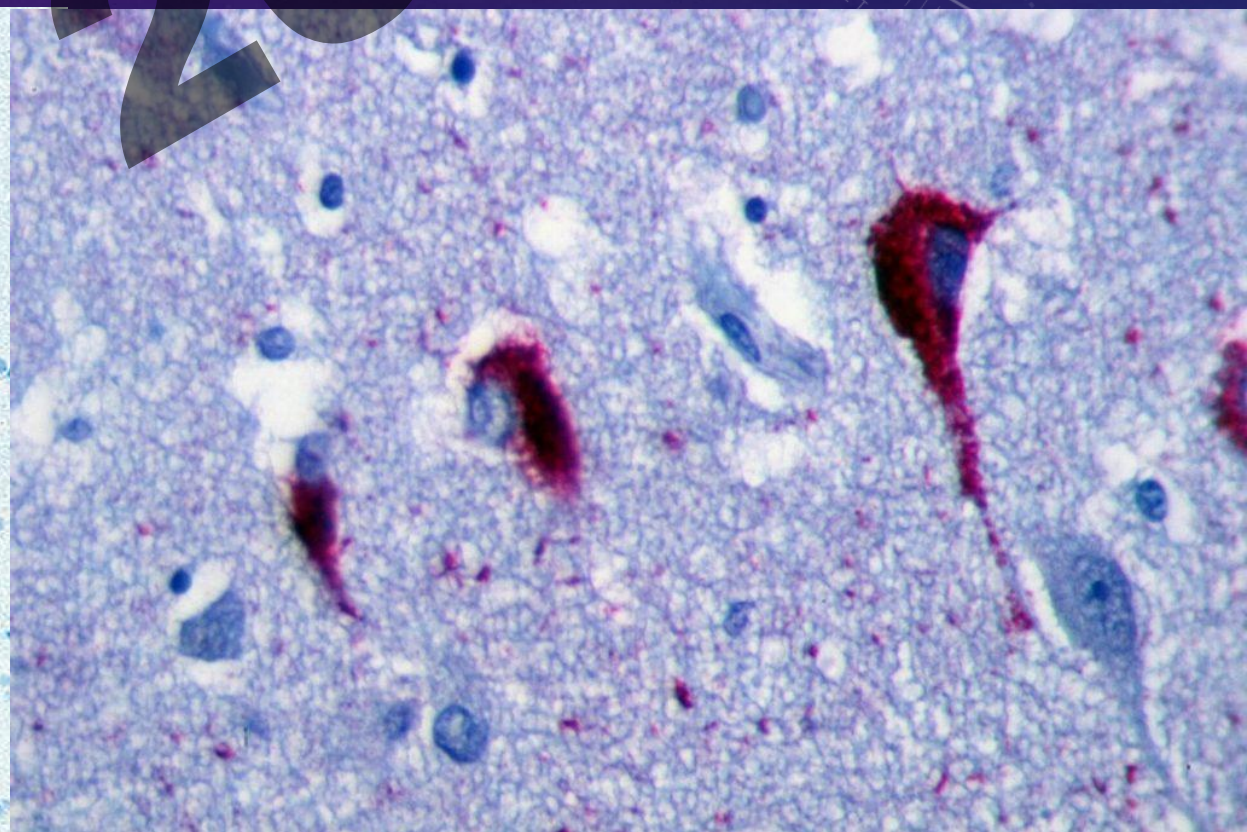


Az Alzheimer kór neuropathológiája

Béta Aamiloid depozítumok



Tau protein – Neurofibrilláris „tangle”



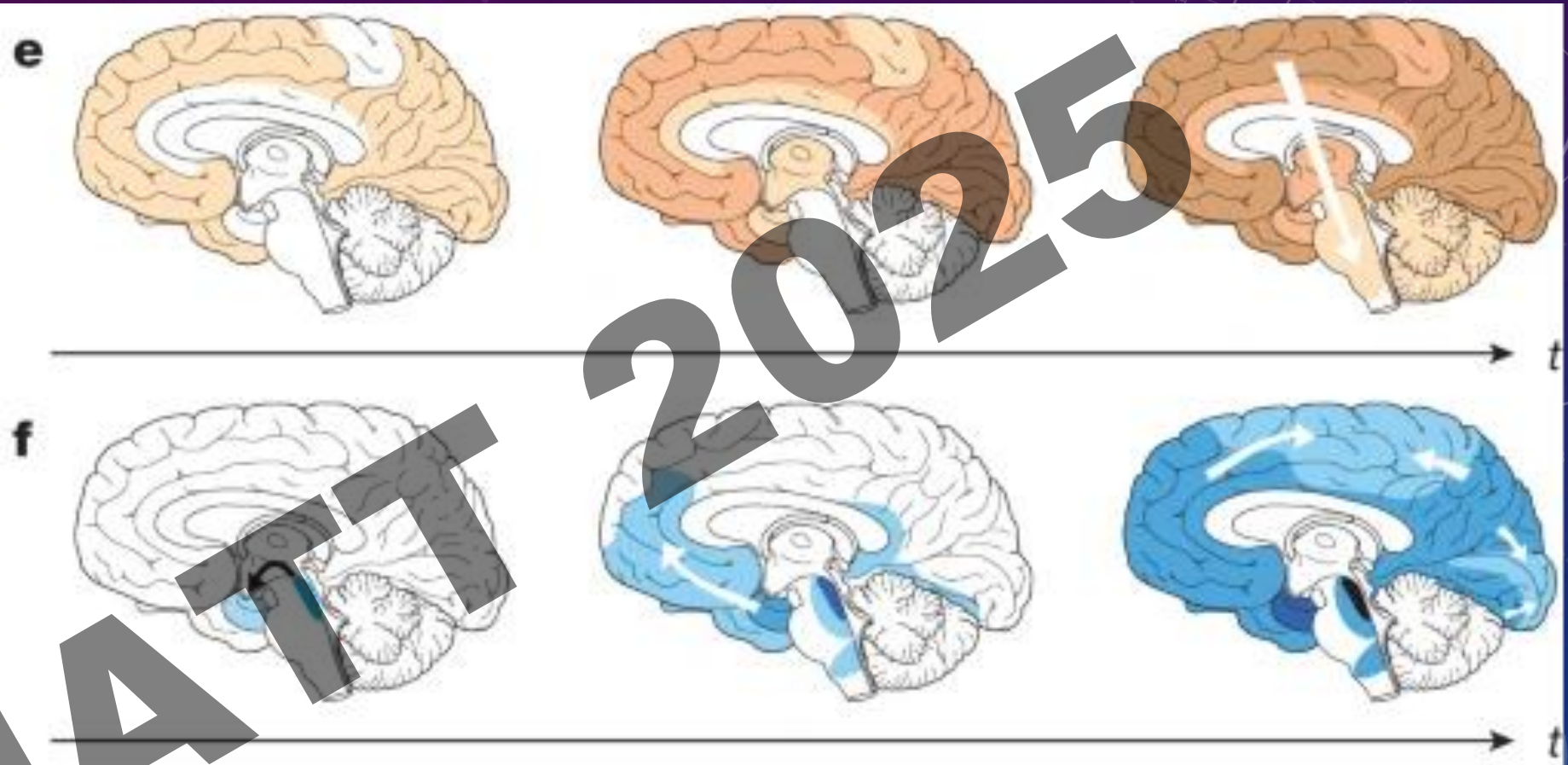
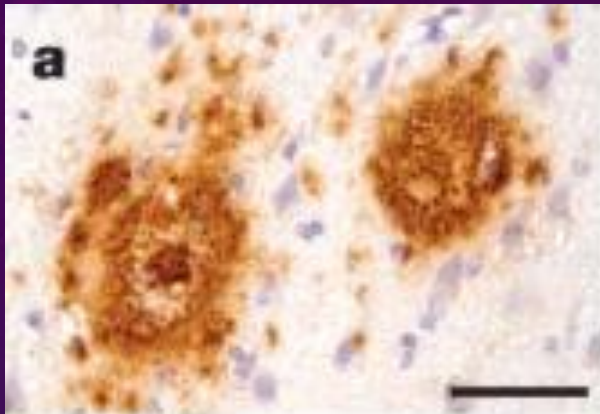
Alvás és ébrenlét ciklus változásai Alzheimer kórban

- Éjszakai agitáltság (delirium szerű állapot)
- Sundowning
- Alvásfragmentáció
- OA, CA jelenléte - alvásfragmentáció
(OSAS AD-ban gyakoribb -APOE)

- Poliszomnográfias jellegzetességek:

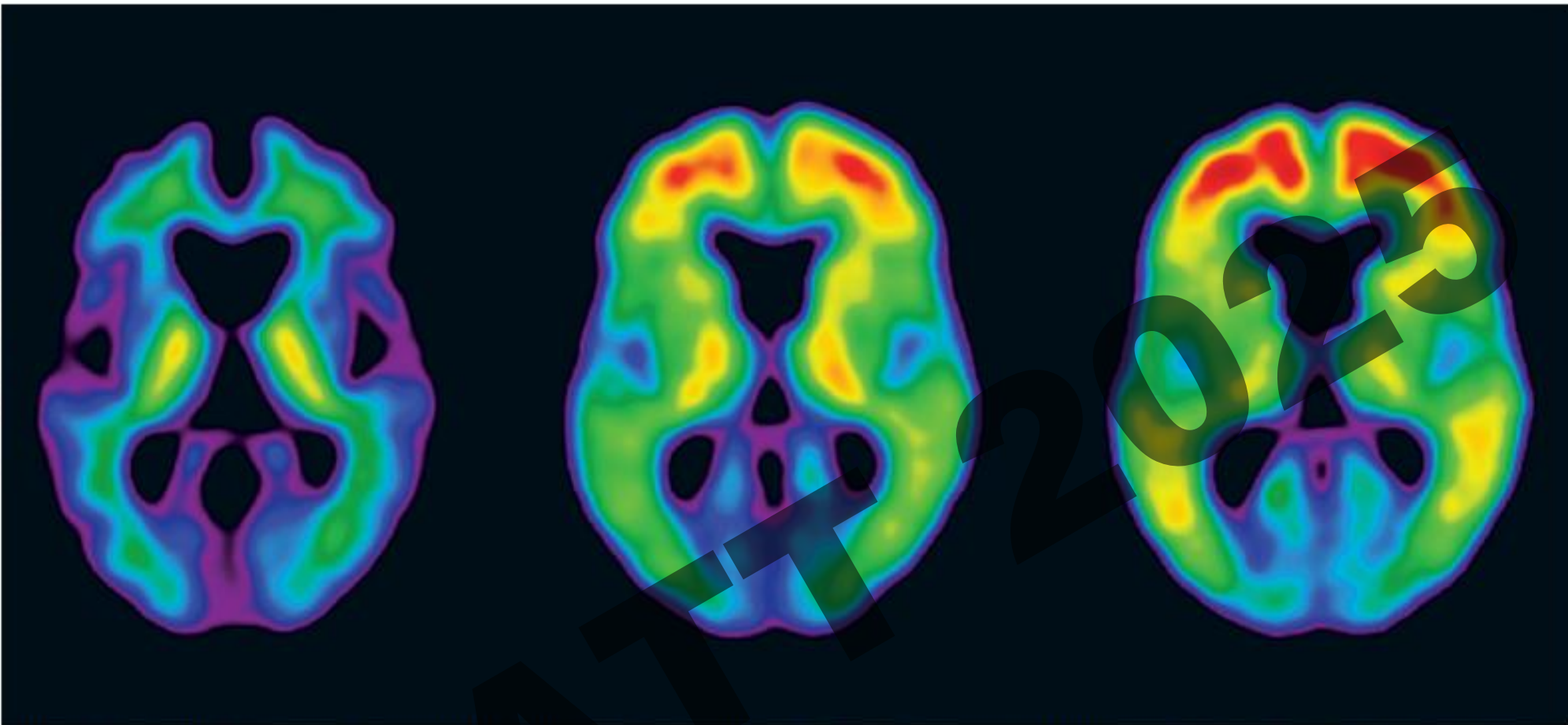
**Alvásstruktúra változások kifejezettebbek, mint a normál
korosodás során**

- Felébredések száma, tartama növekszik
- N1 arány emelkedik
- N3csökkenés
- REM arány csökken (normál öregedésben hosszan
stabil!)
- A cirkadián „amplitúdó” beszűkülése



Nature, 501, 45-51 (2013)

Alvás, béta amiloid és Alzheimer kór



Patients with preclinical (centre) and clinical (right) Alzheimer's disease show a marked increase in amyloid plaques (red and yellow) in the brain.

NEURODEGENERATION

Amyloid awakenings

Sleep disturbances may be an early sign of neurodegenerative diseases — but could sleep deficits cause these conditions in the first place?

Kang: egér, mikrodialízis, solubilis béta amiloid szint cirkadián mintázatot mutat

- éber: magas, alvás: alacsony
- alvásdepriváció: szintje tovább emelkedett
- plakk képződés elősegítése

alvászavar következtében kialakulhat – elősegíti a későbbiekben AD kialakulását

SHARE 14600 páciens, 50+

alvászavarban szenvedő pácienseken AD diagnózis 2-4 éven belül

Alvászavar és AD (neurodegeneráció): circulus vitiosus

- **Abnormális alvás következménye a béta amyloid akkumuláció**
- **A kialakuló strukturális károsodások miatt további alvás-károsodás**

A háttérben lévő alvászavarok kezelése lassíthatja a betegség progresszióját.

β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation

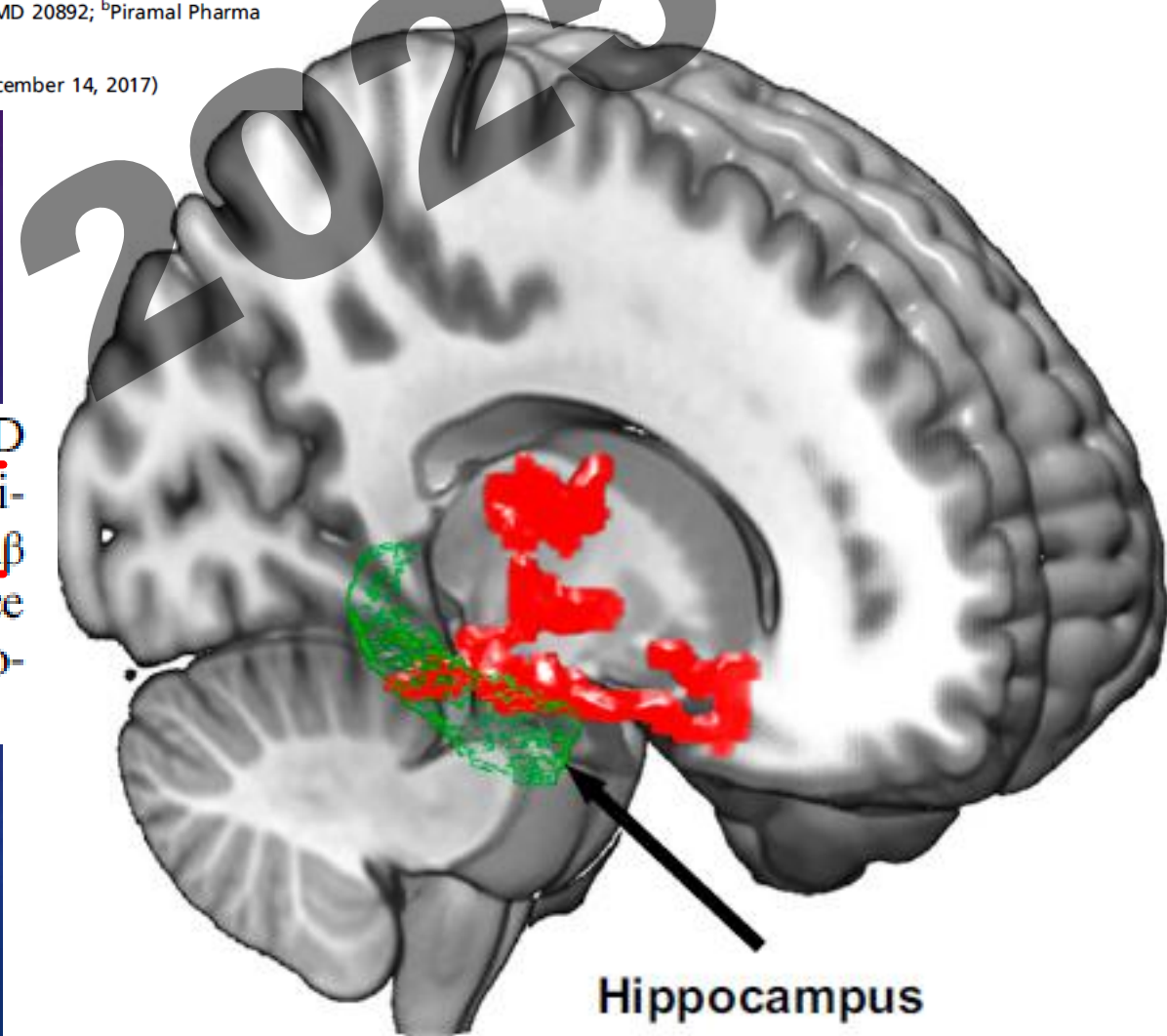
Ehsan Shokri-Kojori^{a,1}, Gene-Jack Wang^{a,1}, Corinde E. Wiers^a, Sukru B. Demiral^a, Min Guo^a, Sung Won Kim^a, Elsa Lindgren^a, Veronica Ramirez^a, Amna Zehra^a, Clara Freeman^a, Gregg Miller^a, Peter Manza^a, Tansha Srivastava^a, Susan De Santi^b, Dardo Tomasi^a, Helene Benveniste^c, and Nora D. Volkow^{a,1}

^aLaboratory of Neuroimaging, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892; ^bPiramal Pharma Inc., Boston, MA 02108; and ^cDepartment of Anesthesiology, Yale School of Medicine, New Haven, CT 06510

Edited by Michael E. Phelps, University of California, Los Angeles, CA, and approved March 13, 2018 (received for review December 14, 2017)

In summary, this study documents an effect of one-night SD on ABB in the hippocampus, thus providing preliminary evidence that sleep, among other factors, could influence A β clearance in the human brain. Our results highlight the relevance of good sleep hygiene for proper brain function and as a potential target for prevention of AD (31, 55).

PET vizsgálat



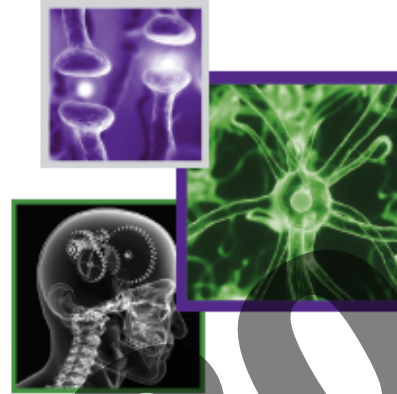
SPECIAL REPORT

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

The sleep–wake cycle and Alzheimer's disease: what do we know?

Miranda M Lim^{*1,2}, Jason R Gerstner^{3,4} & David M Holtzman⁵

Neurodegenerative Disease Management



AD: multifaktoriális eredet, köztük módosítható okok is.

Az alvás ébrenlét ciklus károsodásának szerepe új irányzat

Béta amyloid és Tau protein depozitok érintik az alvásszabályozásban fontos régiókat is (basális előagy, locus coeruleus, hypothalamus)

Az alvás változása megelőzi a kognitív tünetek megjelenését.

Alvás hatása az AD patológiájára:

A „klasszikus” munka: Kang –egér – mikrodialízis – béta amyloid szint változás. Alvásrestrikció – béta amyloid szint emelkedés

Azóta számos vizsgálat alátámasztotta

Humán adat: demencia rizikó emelkedett alvási elégtelenség következtében

Human CSF béta amyloid szint változás alvás-ébrenlét ciklus függő változása hasonló, mint egérben (Kang)

PET-tel igazolt amyloid plakkok mellett beszűkült diurnális variabilitás

A „kapocs”: a glimfatikus rendszer

Alvásváltozás és béta amiloid összefüggés

Mechanizmus: Több hipotézis

**NonREM – csökkent neuronális aktivitás – protektív – alacsony béta amyloid szint
(egér – extracelluláris béta amyloid szint korrelál a neuronok a aktivitásával, éberséggel)**

„Glia-lymphatic” (paravascular) pathway

Astrociták szerepe, Immunrendszer szerepe

Terápiás következmények:

- Megfelelő alváshigiéné**
- Fényterápia**
- Háttérben levő alvászavarok kezelése**
- OSAS - CPAP**

A Glimfatikus rendszer

Az agynak nincs saját nyirokér hálózata

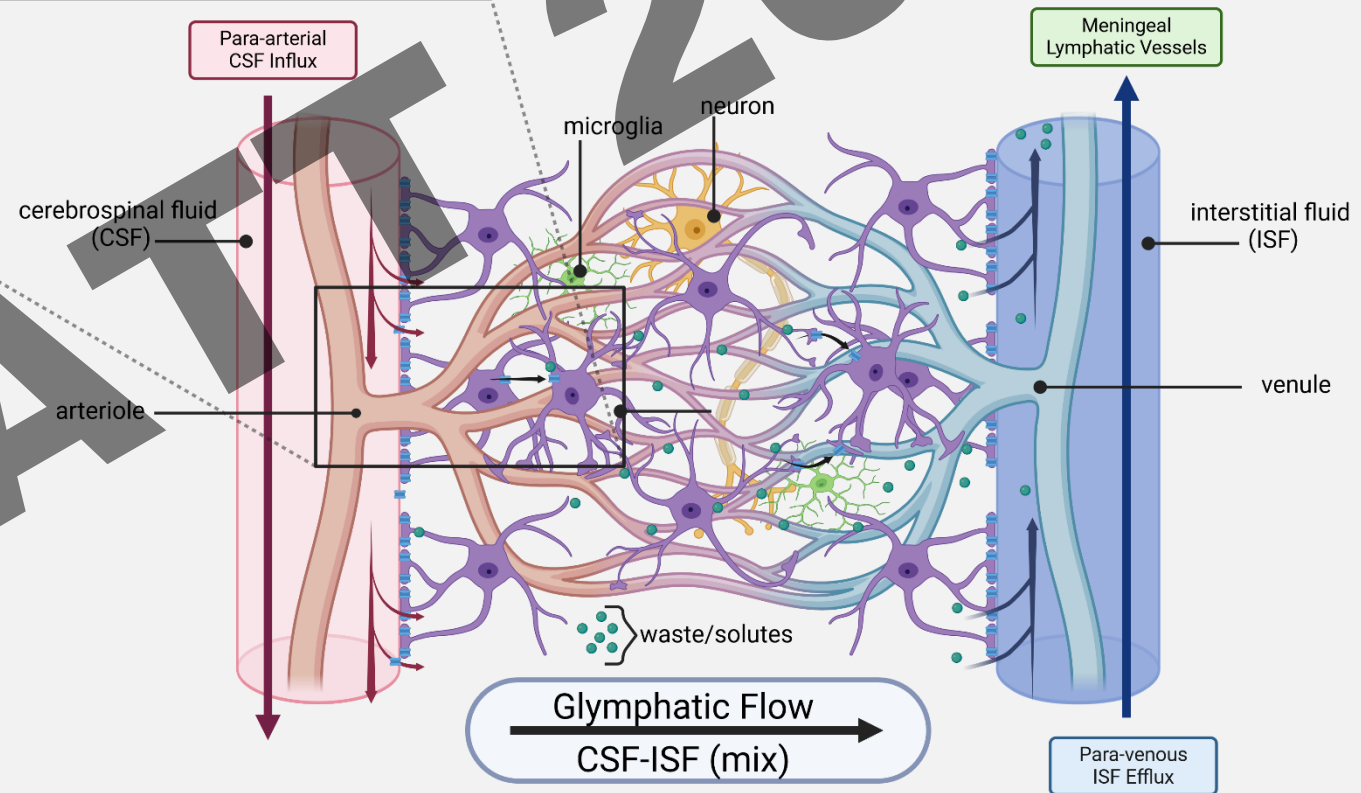
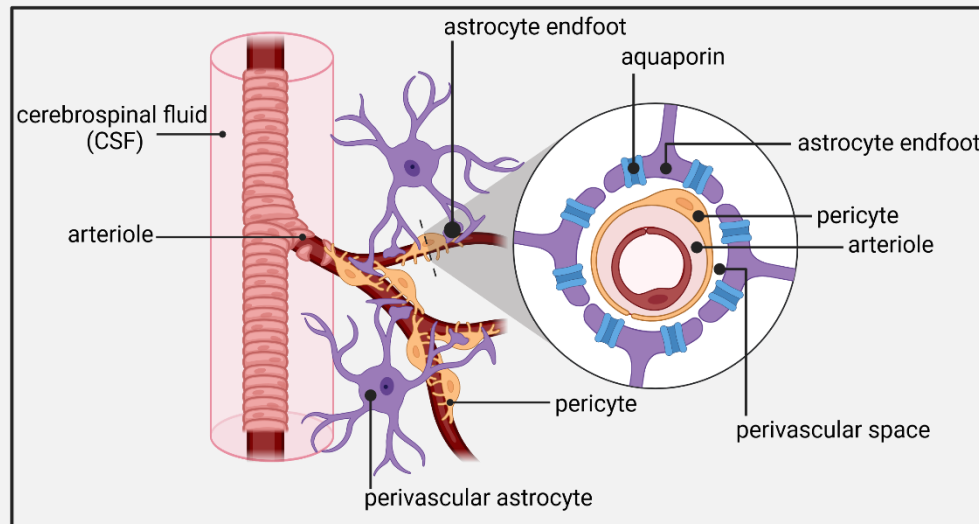
De: Folyadék homeosztázis fenntartás fontos itt is

Helyette: Glimfatikus rendszer (Ilyff és mtsai, 2012)

Perivascularis tér

- Kialakításában az asztrociták végfalai vesznek részt az erek mentén kialakítva ezt a teret
- Rajtuk Aquaporin-4 csatornák
- Bennük CSF kering
Folyamatosan keveredik az intersticiális folyadékkal
Aquaporin-4 csatornákon keresztül
- periarteriális, pericapillaris és perivenuláris rész

Szabályozás pillérei: Artériás pulzáció
 Légzés (effort)
 Autoreguláció



Működése mély NonREM-hez kötött (N3)

De: Alvásfragmentáció hatása

neurodegeneratív eredet
alvásbetegségek

Funkció: Káros anyagok eltávolítása

Az alvás teremti meg a téri és idői hátteret a glimfatikus rendszer megfelelő működéséhez

Téri: Alvás alatt a perivascularis tér és intersticiális tér 60%-kal növekszik

Idői: Cirkadián optimalizáció

Nem specifikus Alzheimer kórra

Feltehetően általánosságban neurodegeneratív folyamatokban, traumás agysérülés esetén is szerepet játszik

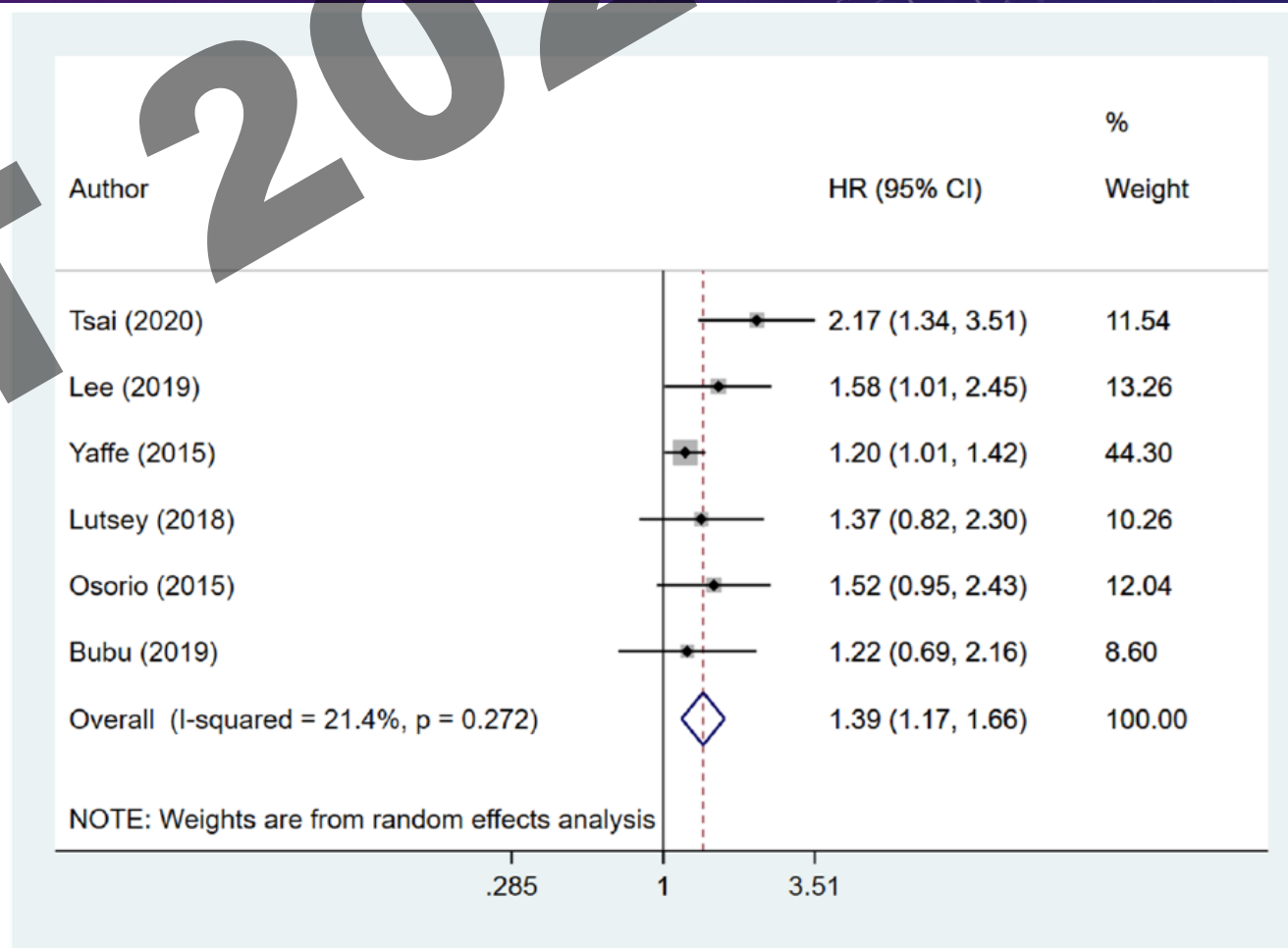
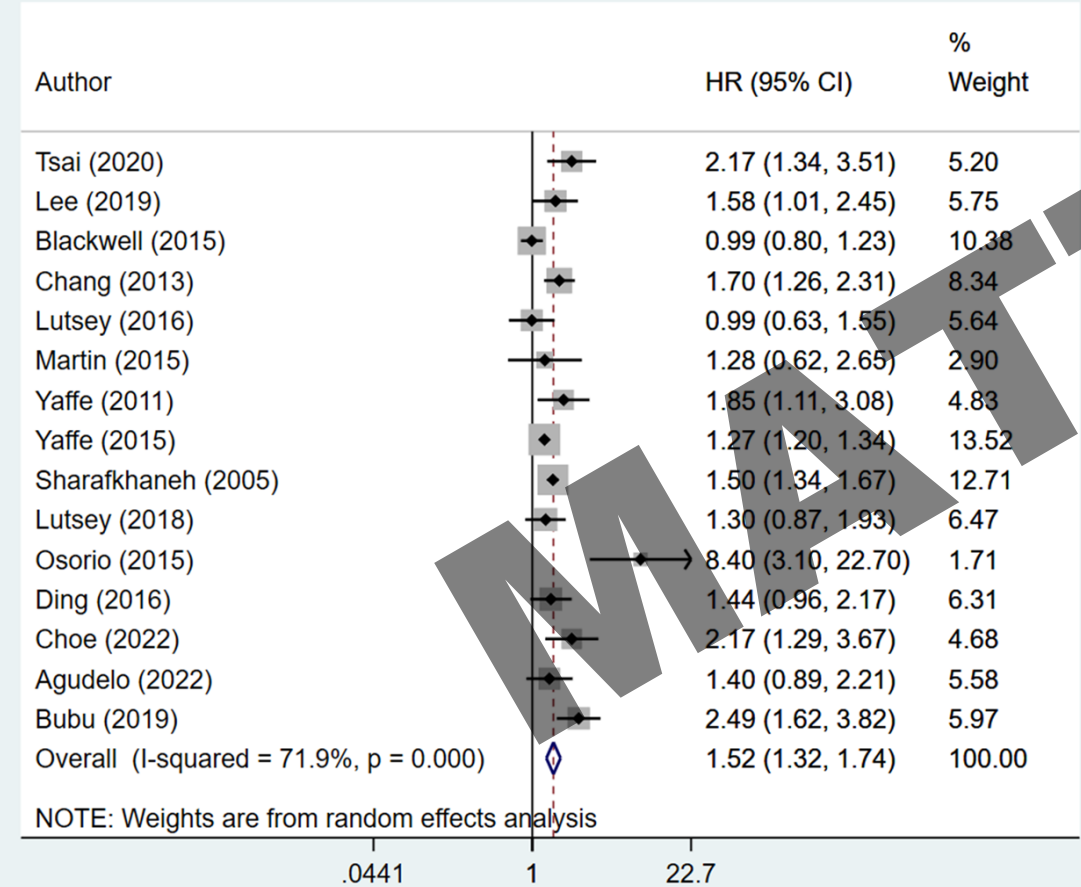
OSAS és Alzheimer kór

Association between sleep apnoea and risk of cognitive impairment and Alzheimer’s disease: a meta-analysis of cohort-based studies

Qianqian Tian¹ · Jiadong Sun¹ · Xuemei Li¹ · Junling Liu¹ · Hao Zhou¹ · Jian Deng¹ · Jie Li¹

Kognitív
károsodás

AD



Chronic Intermittent Hypoxia/Reoxygenation Facilitate Amyloid- β Generation in Mice

OSAS: krónikus intermittáló hipoxia!

Satomi Shiota^{a,1,*}, Hidenori Takekawa^{a,1}, Shin-ei Matsumoto^{b,c}, Kazuya Takeda^{c,d}, Fariz Nurwidya^a, Yasuko Yoshioka^a, Fumiyuki Takahashi^a, Nobutaka Hattori^c, Takeshi Tabira^{b,c}, Hideki Mochizuki^{e,*} and Kazuhisa Takahashi^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

^bDepartment of Diagnosis, Prevention and Treatment of Dementia, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

^cDepartment of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

^dDepartment of Immunology, Kanazawa Medical University, Kanazawa, Japan

^eDepartment of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

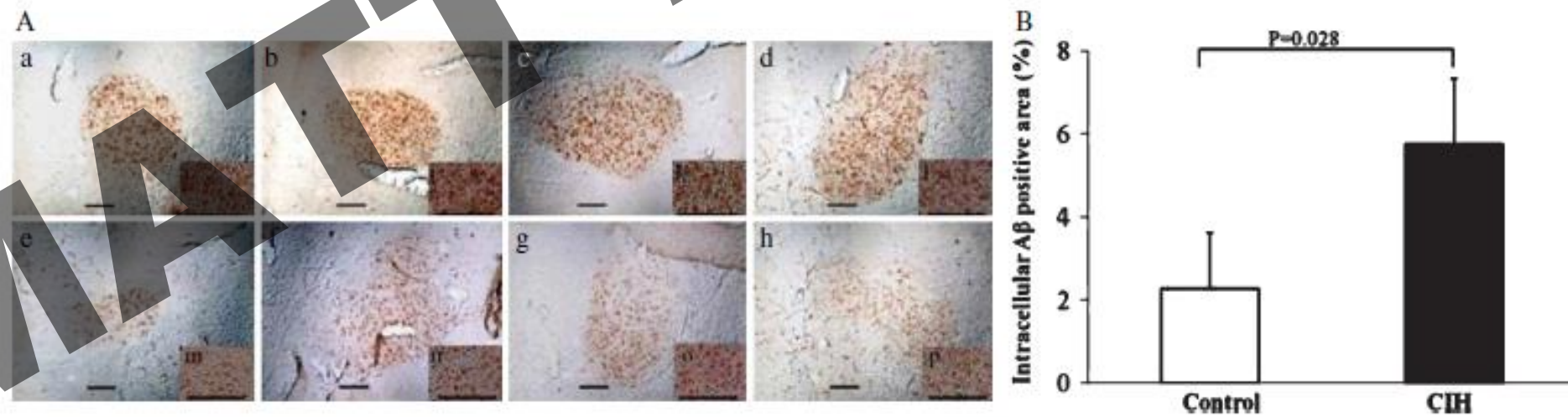


Fig. 4. Immunohistochemical staining of intracellular A β in the brain cortex of chronic intermittent hypoxia (CIH) group (A, a–d) and control group (A, e–h). Higher magnification photomicrographs of (a–d, e–h), respectively (i–l, m–p). Scale bars: 200 μ m. A quantitative analysis of the area of intracellular A β -positive cells shows a significant increase in the CIH group compared to the control group (B).

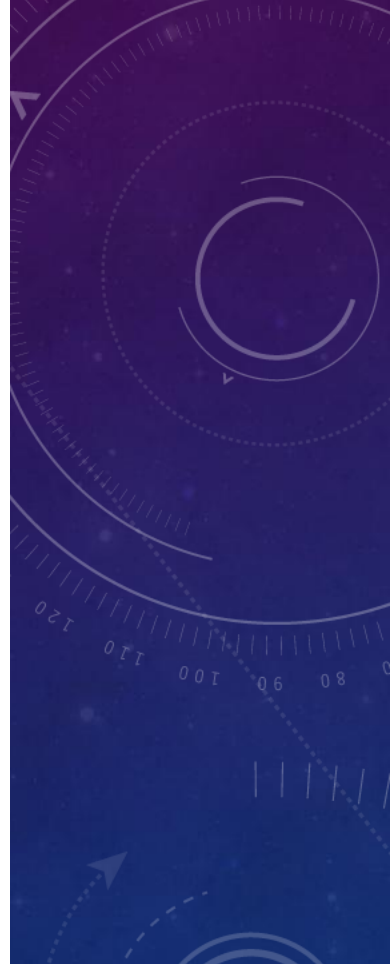
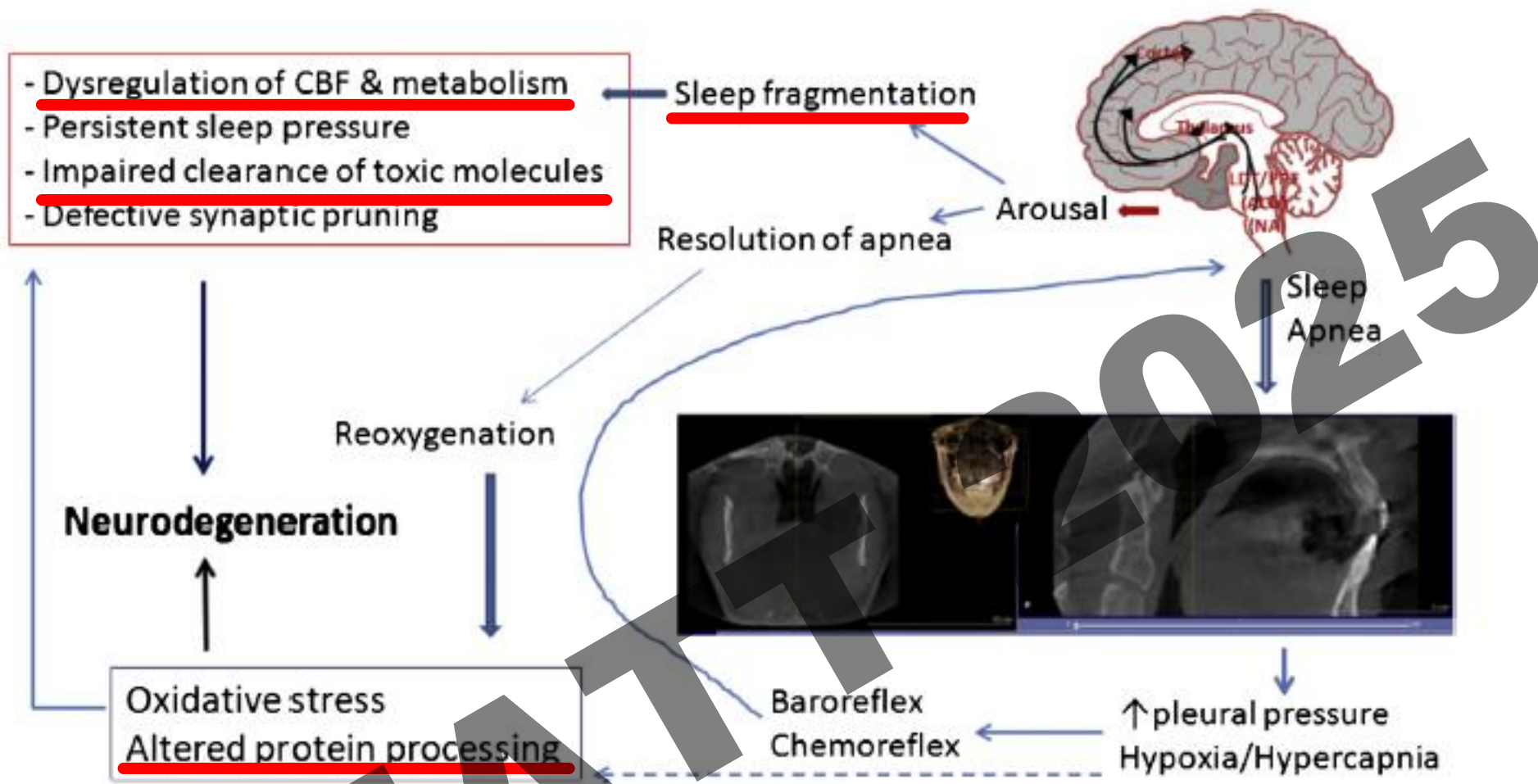


Fig. 1. A working model of how OSA results in neurodegeneration. The dental images of a pal oblique mid-sagittal view of focal obstruction while awake in an upright inhaling position (ri). As a result of structural and functional obstruction in the upper airway, sleep apnea increases baroreflexes and chemoreflexes. The afferent input through dorsal vagal and cranial nerves acti and associated pathways. Modulation of respiratory patterns and cessation of apnea also induce o sleep fragmentation and oxidative stress alters cellular functions and CNS connectivity.

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Neuroscience and Biobehavioral Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neubiorev

Review

Can sleep apnea cause Alzheimer's disease?

Weihong Pan^{a,b,*}, Abba J. Kastin^a

^a Blood-Brain Barrier Group, LSU-Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, LA 70808, USA

^b Biopotentials, L.L.C., Baton Rouge, LA 70808, USA

ORIGINAL ARTICLE

Obstructive Sleep Apnea is Associated With Early but Possibly Modifiable Alzheimer's Disease Biomarkers Changes

Claudio Liguori, MD¹; Nicola Biagio Mercuri, MD^{1,2,3}; Francesca Izzi, PhD¹; Andrea Romigi, PhD⁴; Alberto Cordella, MD²; Giuseppe Sancesario, MD³; Fabio Placidi, PhD¹

¹Sleep Medicine Centre, Neurophysiopathology Unit, Department of Systems Medicine, University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy; ²Fondazione Santa Lucia IRCCS, Rome, Italy; ³Neurology Unit, Department of Systems Medicine, University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy; ⁴Neurology Unit, San Giovanni Addolorata Hospital, Rome, Italy

-CPAP kezelés befolyásolhatja a kórlefelvét

CPAP compliance és demencia?

Sleep and Breathing (2024) 28:1165–1172
<https://doi.org/10.1007/s11325-024-02995-5>

SLEEP BREATHING PHYSIOLOGY AND DISORDERS • ORIGINAL ARTICLE



Continuous positive airway pressure compliance in patients with mild cognitive impairment

Raphaël Briand¹ · Thibaud Lebouvier² · Lise Lanvin³ · Na
Mélanie Leroy² · Cécile Chenivresse^{1,5} · Stéphanie Fry^{1,5}

MCI esetén jó a CPAP compliance

Variables units), (total effective)	Effectives/Values	
	Characteristics at T1	Characteristics at T2
Mean CPAP usage time (h)	5.3 ± 2.4 (n = 55)	5.0 ± 2.5 (n = 47)
Compliance to CPAP,		
• average use ≥ 4 h	38 (69.1%) (n = 55)	34 (66.7%) (n = 41)
• average use ≥ 4 h, ≥ 70% of nights	36 (65.5%) (n = 53)	26 (56.5%) (n = 41)
AHI (events/h)	4 ± 5.3 (n = 55)	3.5 ± 4.0 (n = 37)
P95e *	10.1 ± 2.5 (n = 52)	
Major leaks*, (n = 52)	18 (34.6%)	
CPAP Tolerance*, (n = 50)		
• Good	33 (66%)	
• Medium	9 (18%)	
• Poor	8 (16%)	

Results are shown as mean ± standard deviation, or in number (percentage), CPAP: Continuous positive airway pressure, AHI: Apnoea Hypopnoea Index. P95: average 95th percentile pressure delivered by CPAP, *P95th and major leaks and tolerance at T2 are not included in the table due to too many missing data

Csak az OSAS?



Sleep characteristics and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies

Shichan Wang¹ · Xiaoting Zheng¹ · Jingxuan Huang¹ · Jiyong Liu¹ · Chunyu Li¹ · Huifang Shang¹

Inszomnia

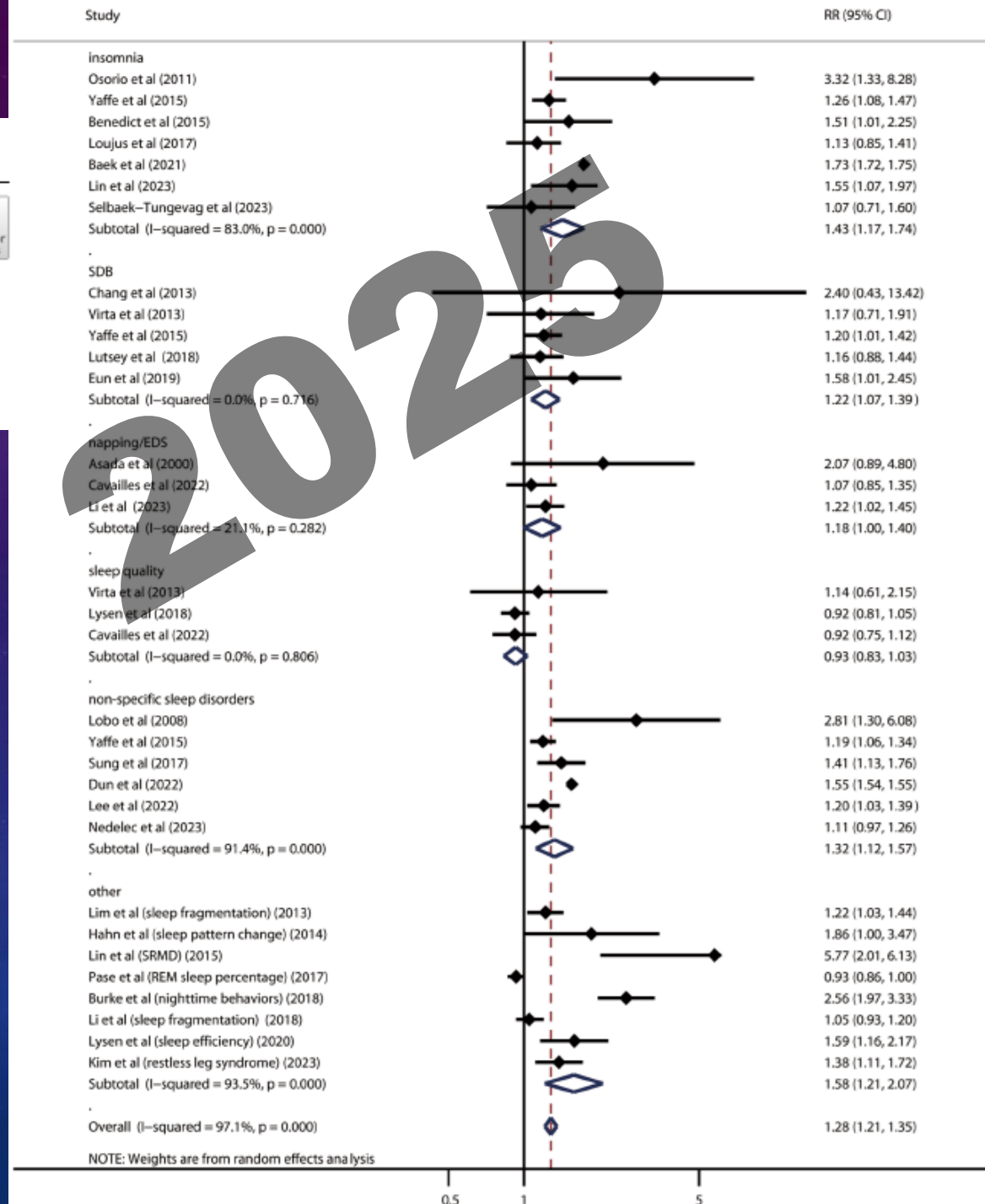
SDB

Napping

Egyéb

RLS

Alvásfragmentáció



- Alvásfragmentáció hatására AD-ben protein akkumuláció
- OSAS-ban az alvásfragmetációs és a hipoxia is
- Akut alvásmegvonás – mikrodialízis – intersticiális béta amiloid emelkedés
- OSAS – inermittent hipoxia , béta amyloid szint emelkedés
- Hypoxia-reoxigenáció OSAS-ban – oxidatív stressz – endothel károsodás – vaszkuláris komponens is
- Alvás alatt egy „detox” rendszer aktiválódik (Glimfatikus rendszer)
- Alvásfragmetáció esetén a detox rendszer elégtelenül működik
- Az alvászavarok megoldása j víthatja a kognitív funkciókat

CNS „intersticial fluidopathy”

(Taoka és Naganawa, 2021)