Germanes Hospitalàries
BENITO MENNI CASM

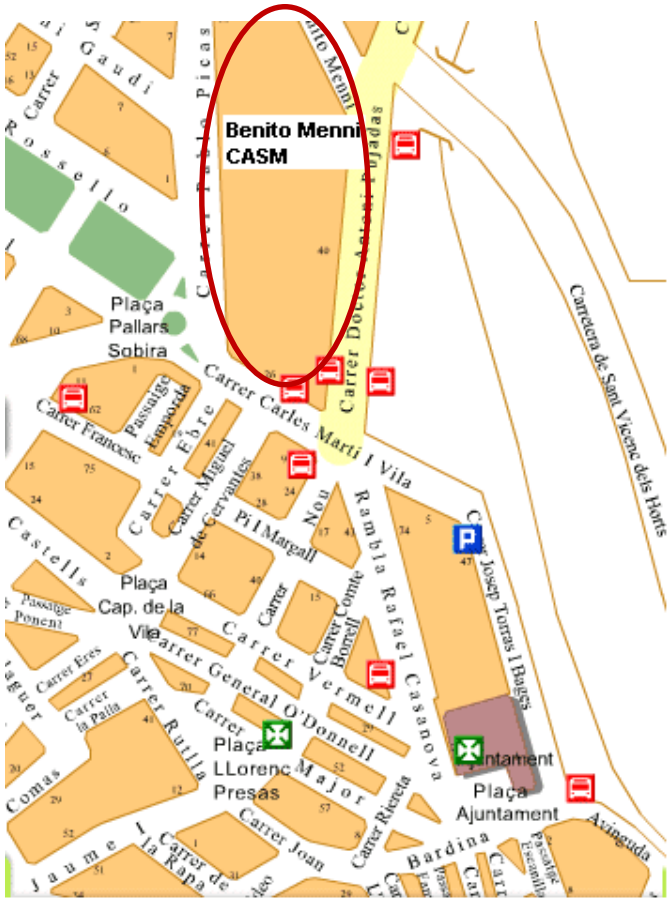
Hallazgos neuropatológicos en una muestra de esquizofrénicos ancianos

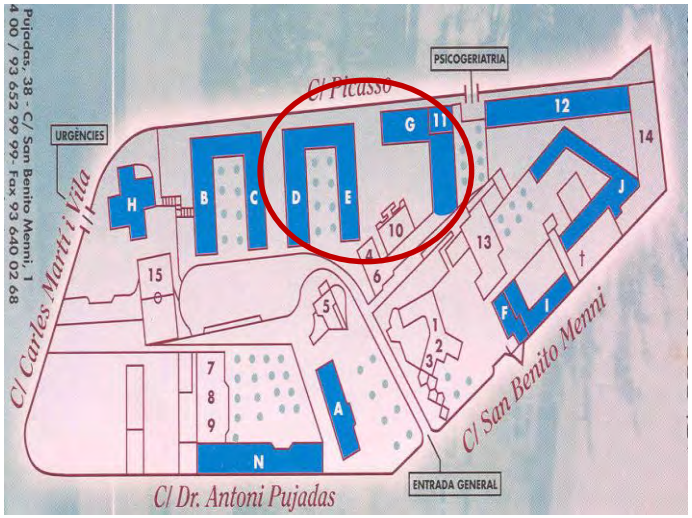
Almenar Monfort C[1], Sanchez Guerra M[1,] Gelpí Mantius E[2,] de Azpiazu Artigas P,[1] Bartomeus Puchulutegui A[1], Catalan Martinez A[1], Regalado Doña P[1].

calmenar@hospitalbenitomenni.org

[1] Area de Psicogeriatria, Benito Menni CASM Sant Boi de Llobregat.Barcelona
[2]Banc de Teixits Neurologics, Biobanc-HC-IDIBAPS. Barcelona

1. Area de Psicogeriatria de Benito Menni CASM
2. Introducció
3. Record neuropatologic de la malaltia d'Alzheimer
4. Presentació de l'estudi





Tres Unitats de 82,82 i 80 llits
(*Infermeria de RRHH*)
Hospital de dia
EAIA Tr.Cognitius i de la conducta

106 LLE
20 ME
118 SM

244 llits

Benito Menni
Complex Assistencial en Salut Mental

Àrea de Psicogeriatria

Activitat Sociosanitària

Llarga Estada: 106 llits
(10 a infermeria germanes)

Mitja Estada: 20 llits

Hospital de dia: 20 places

EAIA Trastorns Cognitius

Activitat Salut Mental

MILLE Psicogeriàtrica:
llits en funció de MILLE

Urgències (PSSJD)

Aguts

Patologia dual

Subaguts

UCA (Unitat Crisi Adolescents)

MILLE (Mitja i llarga Estada psiquiàtrica

PERFIL DE PACIENTS I AREA D'INFLUENCIA

Perfil de pacients SS i SM

SM (>65 anys)

- TMS d'anys d'evolució i llarg temps d'hospitalització
- TMS d'anys d'evolució, que no ha precisat ingrés previ (o puntualment a aguts amb seguiment CSMA).
- TMS d'inici simptomatologia actual

Sant Boi
Barcelones Sud
Sabadell
Valles Oriental
Nou Barris (BCN)
Sant Andreu (BCN)

SS (menys incidència en l'edat)

- Trastorns cognitius, amb greus trastorns de conducta i comorbilitat important, amb diferents graus de dependencia funcional

Castelldefels
Gava
Viladecans
Botigues de Sitges
Sant Boi
Torrelles de Llobregat
Sant Vicens dels Horts

1. Presentació Area de Psicogeriatria de Benito Menni CASM
2. Introducció
3. Record neuropatologic de la malaltia d'Alzheimer
4. Presentació de l'estudi

INTRODUCCION

- En el concepto clasico de psicosis “funcionales”, la esquizofrenia siempre habia sido diferenciada de las psicosis organicas (demencias y delirium), por un compromiso cognitivo limitado.

- Kraepelin resalta que los esquizofrenicos se mantienen sorprendentemente claros, a pesar de sus “violentas exaltaciones”. No obstante en su concepto de Dementia Praecox, la enfermedad incluye el deterioro progresivo de la función cognitiva.

- Las formas esquizofrenicas con predominio de sintomas negativos, mal ajuste premorbido y evolución torpida, se asocian a peor pronostico, y con un deterioro significativo de la autonomia personal; por el contrario las formas de inicio agudo, predominio de sintomas positivos (alucinaciones, delirios) y buen ajuste premorbido, responden favorablemente al tratamiento farmacologico.

- Los estudios realizados en esquizofrenicos ancianos institucionalizados, evidencian disfunción cognitiva, en ocasiones de caracteristicas comparables al de una enfermedad neurodegenerativa. Numerosos estudios posteriores han demostrado la alteración cognitiva severa en esquizofrenicos ancianos, y que esta no es atribuible a falta de motivación, atención o cooperación.

- Alois Alzheimer en sus descripciones iniciales, demostró en cerebros esquizofrenicos la presencia de placas neuriticas y degeneración neurofibrilar, aunque en menor grado que en la enfermedad de Alzheimer (EA).

- Estudios posteriores en muestras amplias de ancianos esquizofrenicos, han ratificado estos hallazgos, observandose patologia relacionada con EA (Alzheimer Related Pathology) “leve”, siempre significativamente menor que en la EA, aunque correlacionando con la severidad del deterioro en vida.

- La posibilidad de una disminución en la reserva cognitiva con menores hallazgos neuropatologicos, o la existencia de otros mecanismos subyacentes, son algunas de las hipotesis planteadas en la literatura.

ORIGINAL ARTICLE

Absence of Neurodegeneration and Neural Injury in the Cerebral Cortex in a Sample of Elderly Patients With Schizophrenia

1998

Steven P. Arnold, MD; John Q. Trojanowski, MD, PhD; Raquel E. Gur, MD, PhD; Peter Blackwell; Li-Ying Han, MS; Catherine Chen

Background: The cognitive and functional deterioration that is observed in many "poor-outcome" patients with schizophrenia suggests a neurodegenerative process extending into late life. Previous diagnostic studies have excluded known neurodegenerative diseases as explanations for this dementia. However, we hypothesized that relatively small accumulations of age-related neurodegenerative lesions occurring in an otherwise abnormal brain could result in deterioration in schizophrenia.

Methods: Postmortem studies were conducted using 23 prospectively accrued elderly persons with chronic schizophrenia for whom clinical ratings had been determined before death, 14 elderly control patients with no neuropsychiatric disease, and 10 control patients with Alzheimer disease. Immunohistochemistry and unbiased stereological counting methods were used to quantify common neurodegenerative lesions (ie, neurofibrillary tangles, amyloid plaques, and Lewy bodies) and cellular reactions to a variety of noxious stimuli (oligodendroglial dystrophic neurites, astrocytosis, and microglial infiltrates) in the ventromedial temporal lobe and the frontal and the calcarine (primary visual) cortices.

Results: No statistically significant differences were found between the patients with schizophrenia and the control patients without neuropsychiatric disease for the densities of any of the markers, while both groups exhibited fewer lesions than did the control group with Alzheimer disease. Correlation analyses in the schizophrenia sample failed to identify significant correlations between cognitive and psychiatric ratings and densities of any of the neuropathologic markers.

Conclusions: No significant evidence of neurodegeneration or ongoing neural injury in the cerebral cortex was found in this sample of elderly persons with schizophrenia. Furthermore, the behavioral and cognitive deterioration observed in late life did not correlate with age-related degenerative phenomena.

Arch Gen Psychiatry. 1998;55:225-232

ARCH GEN PSYCHIATRY/VOL 55, MAR 1998

ORIGINAL ARTICLE

Alzheimer Disease and Related Neurodegenerative Diseases in Elderly Patients With Schizophrenia

A Postmortem Neuropathologic Study of 100 Cases

1998

Dushyant P. Purohit, MD; Daniel P. Perl, MD; Vahram Haroutunian, PhD; Peter Powchik, MD; Michael Davidson, MD; Kenneth L. Davis, MD

Background: Clinical studies suggest that severe cognitive impairment is common among elderly patients with schizophrenia who reside in long-stay psychiatric institutions. However, previous autopsy-based neuropathologic investigations have provided conflicting results about the occurrence of Alzheimer disease (AD) in elderly patients with schizophrenia. We report the results of a comprehensive neuropathologic study performed to identify AD and other dementing neurodegenerative diseases in elderly patients with schizophrenia.

Methods: A neuropathologic examination was performed on 100 consecutive autopsy brain specimens of patients aged 52 to 101 years (mean, 76.5 years). A cognitive assessment of these cases was also done by employing the Clinical Dementia Rating Scale. For comparison, we included 47 patients with nonschizophrenic psychiatric disorders from the same psychiatric hospital and 50 age-matched control subjects.

Results: Although 72% of the patients with schizophrenia showed cognitive impairment, AD was diagnosed in only 9% of the patients and other dementing diseases were diagnosed in only 4% of the patients. The degree of senile plaques or neurofibrillary tangles was not different in the group with schizophrenia compared with the age-matched controls or the group with nonschizophrenic psychiatric disorders. The higher Clinical Dementia Rating Scale scores lacked correlation with neuropathologic evidence of dementing disorders. In the 87 cases lacking a neuropathologic diagnosis of AD or other dementing disorders, the mean (±SD) Clinical Dementia Rating Scale score was 2.21 (±1.14), with 43 of the cases scoring 3 or higher (indicating severe, profound, or terminal cognitive impairment).

Conclusions: This study provides evidence that elderly patients with schizophrenia are not inordinately prone to the development of AD or to increased senile plaques or neurofibrillary tangle formation in the brain. Other dementing neurodegenerative disorders are also uncommon. The cognitive impairment in elderly patients with schizophrenia must, therefore, be related to some alternative mechanisms.

Arch Gen Psychiatry. 1998;55:205-211

ARCH GEN PSYCHIATRY/VOL 55, MAR 1998

- 23 cerebros esquizofrenicos (79.8 a) vs 14 controles vs 10 EA
- Sin diferencias neuropatologicas significativas esquizofrenicos vs control
- Sin correlación clinica (CDR en vida) neuropatologica en esquizofrenicos.

En el deterioro cognitivo en la esquizofrenia no existe evidencia de neurodegeneración

- 100 cerebros de esquizofrenicos vs 47 no esquizofrenicos vs 50 controles.
- Hospital Psiquiatrico 52-101 años.
- **72% de los esquizofrenicos con deterioro cognitivo: 9% EA+4% otras demencias.**

La alteración cognitiva de la esquizofrenia debe estar relacionada con otros mecanismos subyacentes

Senile Degeneration and Cognitive Impairment in Chronic Schizophrenia

•66 esquizofrenicos (78.3 a) vs 26MD vs36 demencia vs 17 otros trast.psiquiatricos v
•En esquizofrenicos 68% deterioro cognitivo: 8% criterios neuropatologicos EA.
•En esquizofrenicos con deterioro mayor cantidad de placas y ovillos neurofibrilares,

El deterioro cognitivo de los esquizofrenicos no puede atribuirse a EA. Se postula relacionad minución de la res

La ausencia de neuropatologia de EA en el deterioro cognitivo de sujetos con esquizofrenia "pura" (sin neuropatologia de EA), sugiere una causa diferente .*Religa D et al ,2003*

Haloperidol, puede actuar como inhibidor de proteinasas.

En el estudio se examina y demuestra, la habilidad del haloperidol en inhibir la formación de Aβ en cultivo celular. Los resultados podrian explicar la reducción en cambios neuropatologicos de los cerebros esquizofrenicos.
Higaki et al, 1997

Cort ampal Neu
Tan erity in Elde

Basado en el modelo de disminución de reserva cognitiva+menor neuropatologia deterioro cognitivo de ancianos esquizofrenicos.

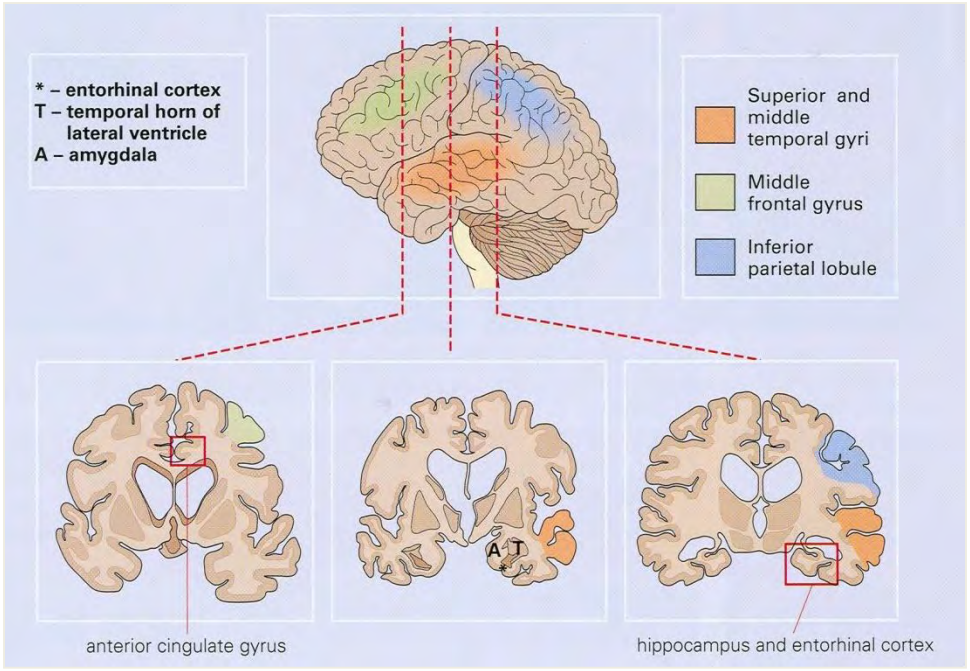
•N=196 cerebros de esquizofrenicos, de los que se excluyen todos los que neuropa de otra causa de demencia: N=110 (79.2 años).
•De estos: 60 sin patologia, 35 enfermedad isquemica cerebrovascular , 16 otras pa

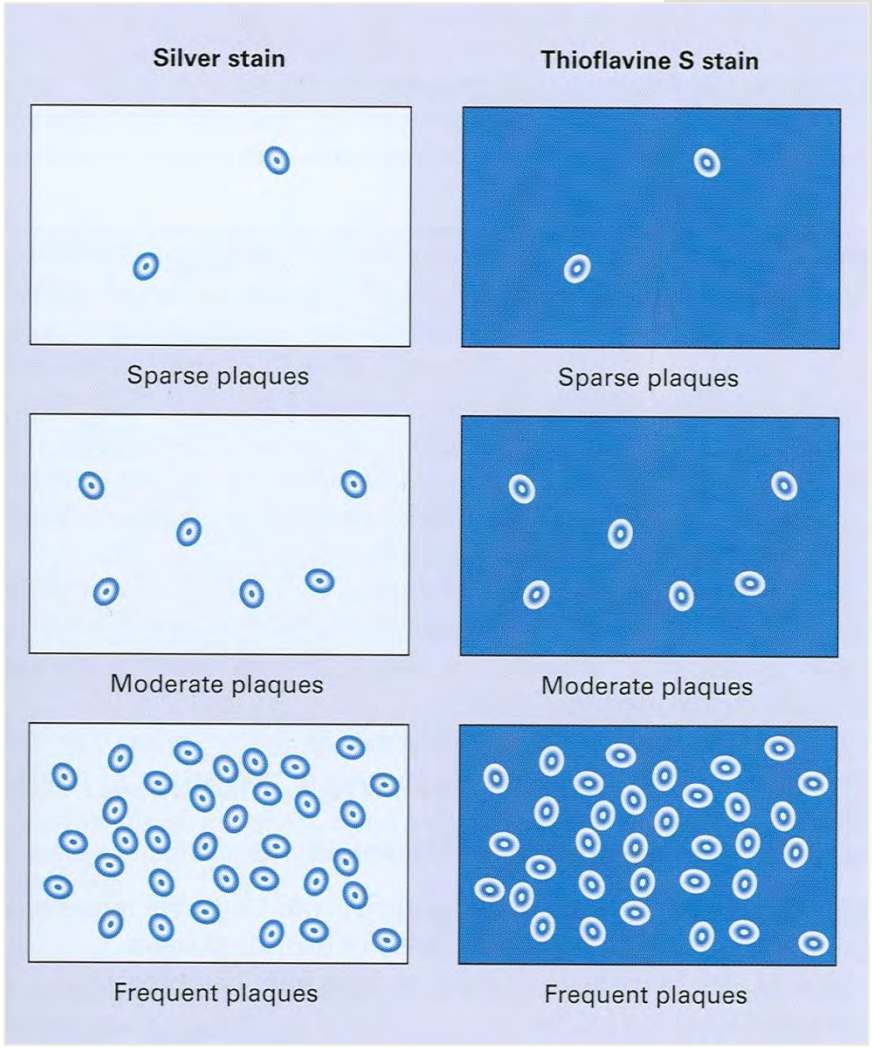
La severidad de la neuropatologia relacionada con EA, es significativamente m correlaciona significativamente con la severidad de la demencia. ...bajos nivel una de las causas del deterioro posiblemente relacionado con la disminución de la reserva cognitiva

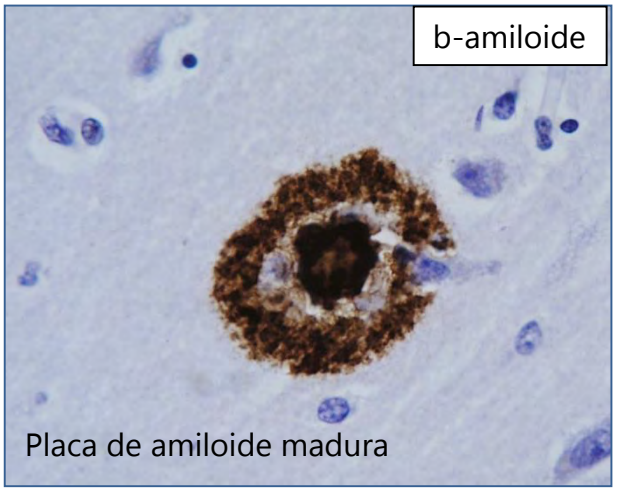
1. Presentació Area de Psicogeriatria de Benito Menni CASM
2. Introducció
3. Record neuropatologic de la malaltia d'Alzheimer
4. Presentació de l'estudi

CERAD: The Consortium for Establishing a Registry for Alzheimer's Disease, 1991

Placas de amiloide / placas neuríticas







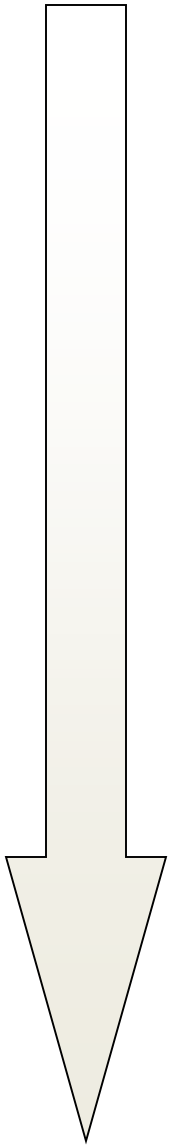
Patologia asociada a la enfermedad de Alzheimer: estadiaje

B From CERAD / Mirra SS et al Neurology 1991; 41:479–486

NP/100 × microscopic field density given in figures		Age-related plaque score			Age-related plaque score	Neuropathological diagnosis	
0	none	0	0	0	C	possible ADb	definite AD
<3	sparse	C	B	A	B	possible ADb	probable AD
3–6	moderate	C	C	B	A	normal b	possible ADa
>6	frequent	C	C	C	0	normal a	normal c
Age at death		<50	50–75	>75	Signs of dementia	not present	present

Note, NP = neocortical senile plaques of neuritic type, that is, those with thickened silver positive neurites; a = no histological evidence of AD, b = plaques seen but no clinical history of dementia, c = history of dementia but there are no causative AD lesions; CERAD, the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease.

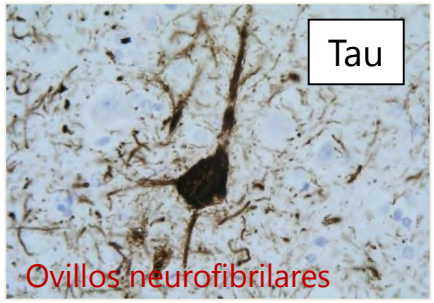
Abeta phases Thal et al

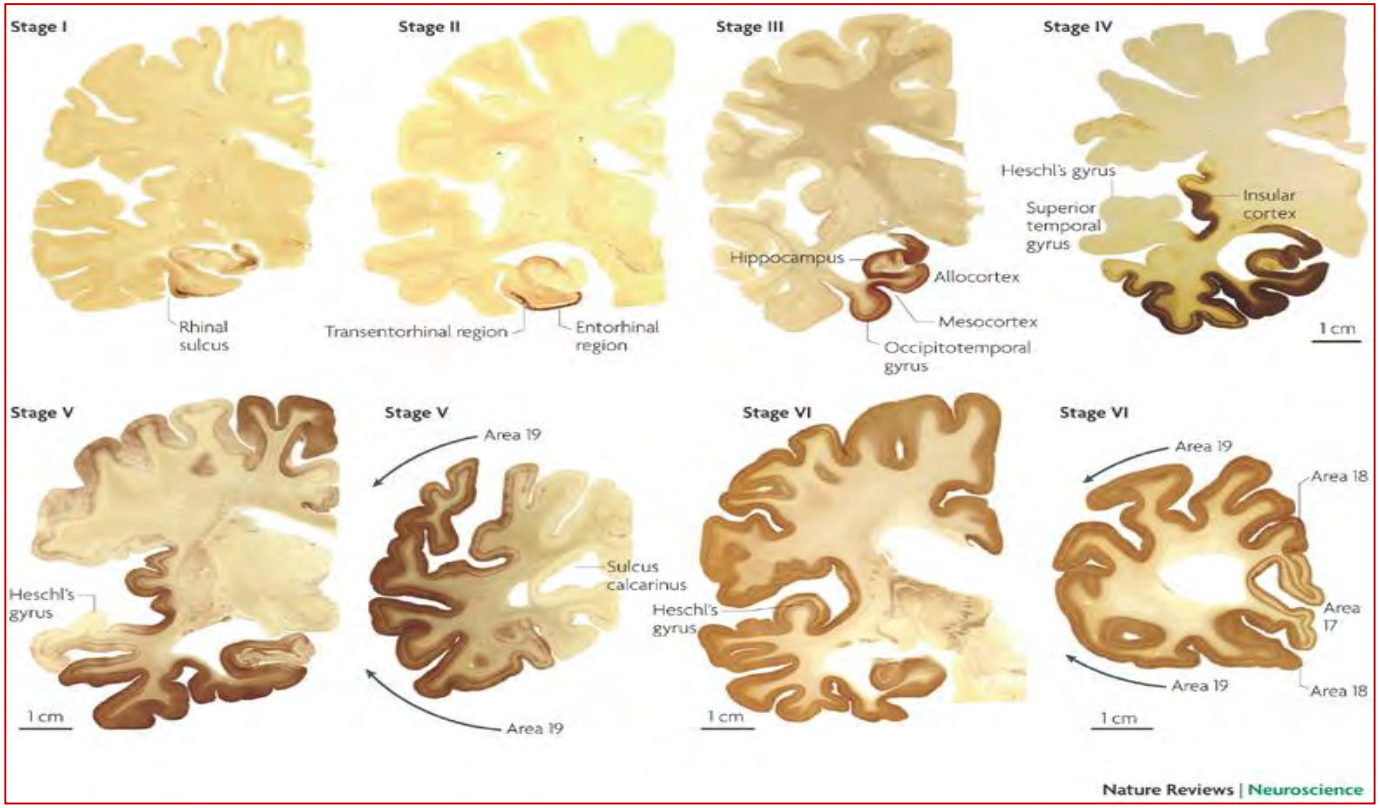


Block	Region	Phase of Aβ aggregation				
		1	2	3	4	5
Frontal cortex	Grey/white matter	**One or more regions with Aβ**	One or more regions with Aβ	+	+	+
Temporal cortex	Grey/white matter			+	+	+
Parietal cortex	Grey/white matter			+	+	+
Occipital cortex	Grey/white matter			+	+	+
Hippocampus	Adjacent temporal cx grey/white matter			+	+	+
	Molecular layer of the dentate gyrus	–	**One or more regions with Aβ**	+/–	+	+
	CA4	–		+/–	+/–	+
	CA1	–		+	+	+
	Remnants of entorhinal area	–		+	+	+
Gyrus cinguli	Grey/white matter	–		+	+	+
Basal forebrain	Hypothalamus	–	–	**One or more regions with Aβ**	+	+
	Amygdaloid nuclei	–	–		+	+
	Nucleus basalis of Meynert	–	–		+	+
Striatum	Putamen	–	–		+	+
	Caudate nucleus	–	–		+	+
	Insular cortex grey/white matter	–	+/–	+	+	+
Midbrain	Central grey	–	–	–	**One or more regions with Aβ**	One or more regions with Aβ
	Substantia nigra	–	–	–		
Cerebellum						**One or more regions with Aβ**

Thal et al, 2006
Alafuzoff et al

Enfermedad de Alzheimer: estadios evolutivos de Braak





Kretzschmar HA, Nature Reviews 2009 / Braak et al, 2006

ELSEVIER

Alzheimer's & Dementia 8 (2012) 1–13

Alzheimer's & Dementia

Featured Articles

National Institute on Aging–Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease

Bradley T. Hyman[a], Cr... H. Bigio[d], Nigel J. Cairns[e,f], Mari... P. Frosch[j], ...o,p,q

Alzheimer Related Pathology (ARP)

DOI ...

CONSENSUS PA...

National Institute on Aging–Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach

Thomas J. Montine · Creighton H. Phelps · Thomas G. Beach · Eileen H. Bigio · Nigel J. Cairns · Dennis W. Dickson · Charles Duyckaerts · Matthew P. Frosch · Eliezer Masliah · Suzanne S. Mirra · Peter T. Nelson · Julie A. Schneider · Dietmar Rudolf Thal · John Q. Trojanowski · Harry V. Vinters · Bradley T. Hyman

The ABC score

Table 2 "ABC" score for AD neuropathologic change

"A"	Thal Phase for Aβ plaques [57]	"B"	Braak and Braak NFT stage [14,15]	"C"	CERAD neuritic plaque score [41]
0	0	0	None	0	None
1	1 or 2	1	I or II	1	Sparse
2	3	2	III or IV	2	Moderate
3	4 or 5	3	V or VI	3	Frequent

Transformación de la puntuación ABC , en nivel de cambios neuropatologicos

AD neuropathologic change		B[a]		
A[b]	C[c]	0 or 1	2	3
0	0	Not[d]	Not[d]	Not[d]
1	0 or 1	Low	Low	Low[e]
	2 or 3[f]	Low	Intermediate	Intermediate[e]
2	Any C	Low[g]	Intermediate	Intermediate[e]
3	0 or 1	Low[g]	Intermediate	Intermediate[e]
	2 or 3	Low[g]	Intermediate	High

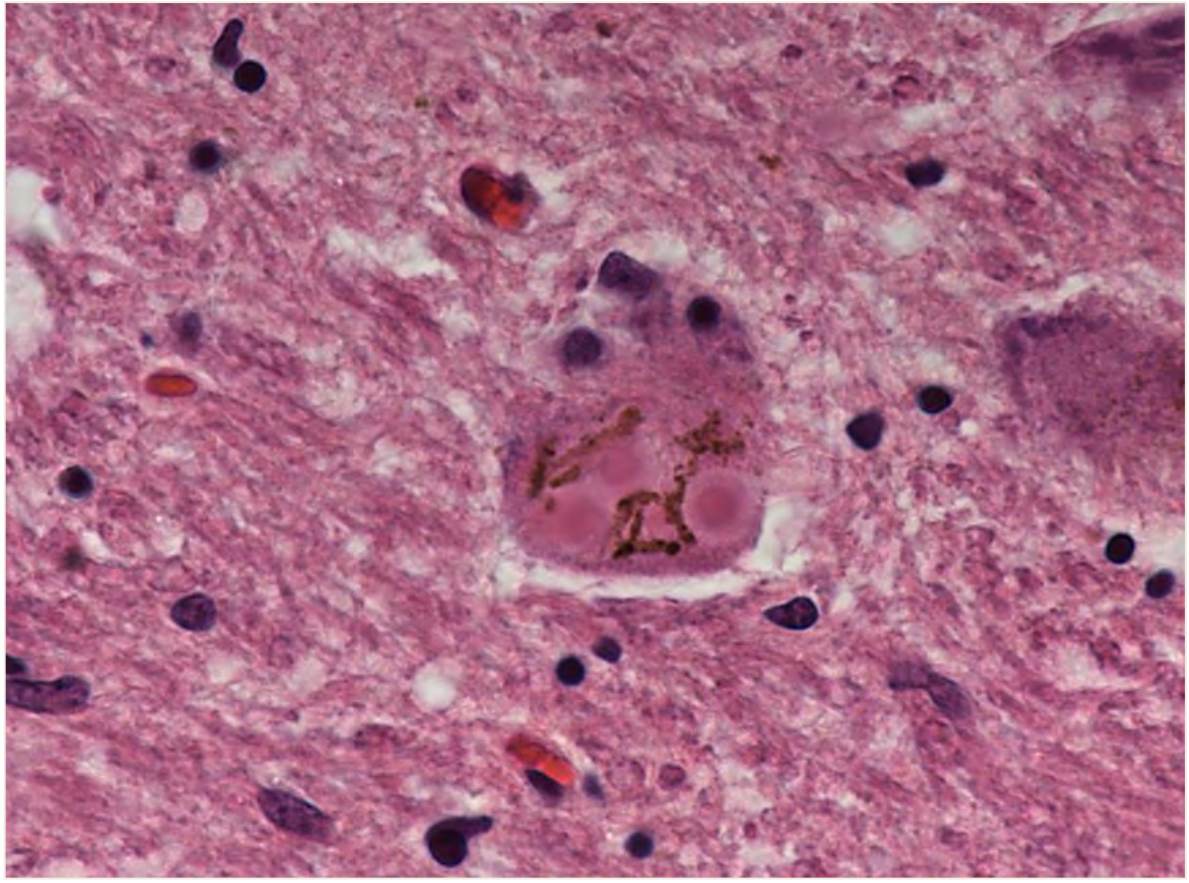
Clinico-pathologic correlation

Table 3 "ABC" score for level of AD neuropathologic change

AD neuropathologic change		B[a]		
A[b]	C[c]	0 or 1	2	3
0	0	Not[d]	Not[d]	Not[d]
1	0 or 1	Low	Low	Low[e]
	2 or 3[f]	Low	Intermediate	Intermediate[e]
2	Any C	Low[g]	Intermediate	Intermediate[e]
3	0 or 1	Low[g]	Intermediate	Intermediate[e]
	2 or 3	Low[g]	Intermediate	High

- Individuals *without cognitive impairment*: it is possible for AD neuropatholgic change to predate onset of symptoms by years
- **Individuals *with cognitive impairment*: "intemediate" or "High" level of AD neuropathologic change should be considered adequate explanation of cognitive impairment or dementia and should be reported with a final diagnosis of Alzheimer's disease**
- **"Low" level is not considered adequate explanation for cognitive impairment or dementia**
- **In all cases with cognitive impairment, regardless of the extent of AD neuropathologic change, it is essential to determine the presence or absence, as well as extent, of other disease(s) that might have contributed to the clinical deficits**
- For cases with *incomplete clinical history*, higher levels of AD neuropathologic change typically are correlated with greater likelihood of cognitive impairment

Cuerpos de Lewy



Inclusiones esféricas citoplasmáticas
8-30 mm de diámetro
Centro hialino eosinofílico
Bandas concéntricas lameladas
Pequeño halo pálido

Cuerpos de Lewy ⟺ Patología Alzheimer

- **aprox 60% de la EA cumple los criterios de DCLewy**
  - Variante de cuerpos de Lewy de la EA
  - Hasta un 50% de la DCLewy cumple los criterios CERAD de una EA (menos patología neurofibrilar)
  - "Forma Común" de DCLewy: abundantes placas seniles neuríticas y tangles en cortex temporal medial
  - "Forma Pura" de DCLewy: discreta patología tipo Alzheimer
- **Cuerpos de Lewy incidentales y coincidentales: 2-10%**

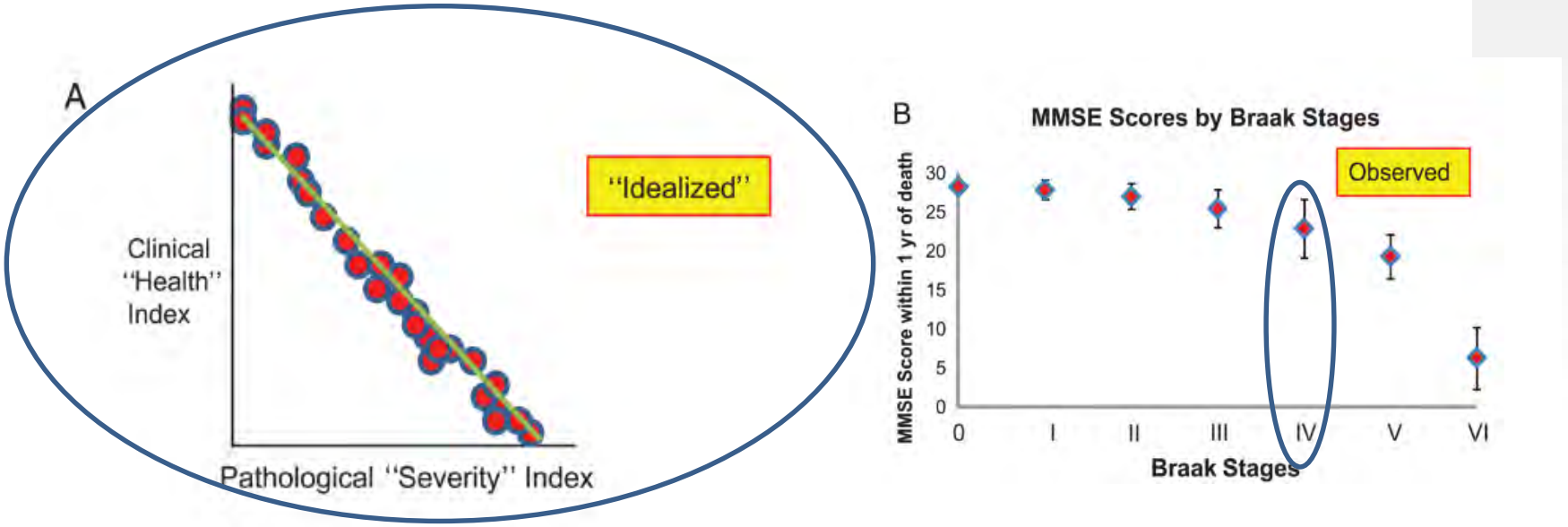
Published in final edited form as:
J Neuropathol Exp Neurol. 2009 January ; 68(1): 1–14. doi:10.1097/NEN.0b013e3181919a48.

Neuropathology and Cognitive Impairment in Alzheimer Disease: A Complex but Coherent Relationship

Peter T. Nelson, MD, PhD, Heiko Braak, MD, and **William R Markesbery, MD**
From the Department of Pathology and Division of Neuropathology, University of Kentucky Medical Center, Sanders-Brown Center on Aging (PTN, WRM); and Alzheimer's Disease Center, University of Kentucky, Lexington, Kentucky (PTN, WRM); and Institute for Clinical Neuroanatomy, Goethe University Frankfort, Frankfurt am Main, Germany (HB).

- Estudios clinico-patológicos: importantes para poder valorar la repercusión de estas alteraciones sobre la función cognitiva - importancia clínica y biológica

- En principio, la severidad de la patología debería correlacionar con la severidad de síntomas: ideal sería una correlación lineal:



Nelson, Braak, Markesbery, JNEN 2009

✓Existen dos importantes subtipos de cambios neuropatologicos en EA (placas y ovillos) que se desarrollan según diferentes patrones en EA.

✓La evidencia de estudios de correlación, apoya la existencia de una prevalente y especifica enfermedad, definida por demencia, placas amiloides y ovillos neurofibrilares en el neocortex.

✓Es extraordinariamente raro el caso con extensas y densas lesiones tipo EA, en el que no conste deterioro cognitivo en vida.

✓Con algunas excepciones (esquizofrenicos ancianos, abuso de sustancias..), son pocos los sujetos con deterioro cognitivo, en los que no existe un correlato neuropatologico.

✓En más de 1/3 de pacientes ancianos, hay una comorbilidad que incluye enfermedad cerebrovascular, sinucleinopatias, taupatias, y degeneración lobar frontotemporal.

✓Los estudios de correlación, deben considerar la fase prodromica de la EA, en la que la neuropatologia se vá acumulando, péro aun no hay una franca alteración cognitiva.

abuse)
>Cohort effects

>Use of biomarkers

>Use of semiquantitative or ordinal variables

other terms
>Interval between final clinic evaluation and death

>Biostatistical methodology

>Accentuation nonhallmark lesions (acetylcholine, synapses)

>Quantitative or ordinal variables

1. Presentació Area de Psicogeriatria de Benito Menni CASM
2. Introducció
3. Record neuropatologic de la malaltia d'Alzheimer
4. Presentació de l'estudi

OBJETIVOS

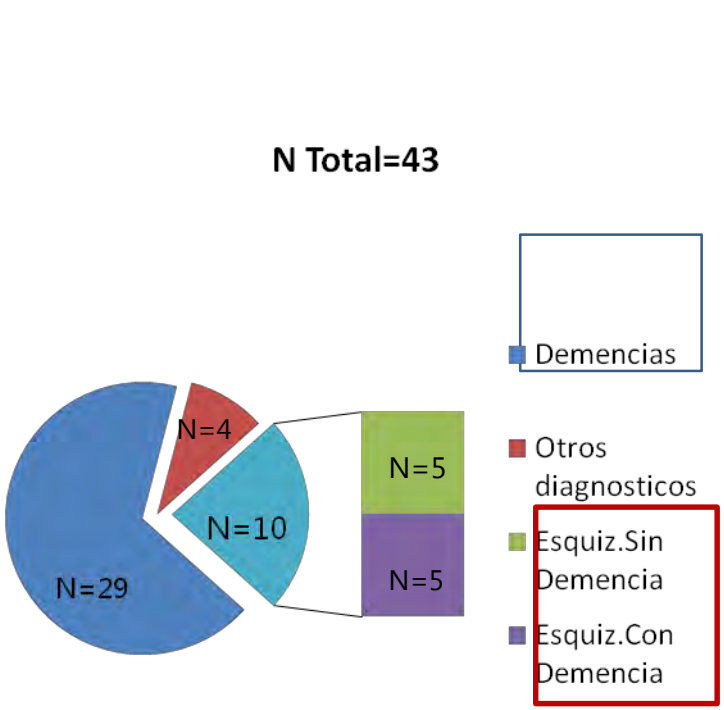
1. Analizar los hallazgos neuropatológicos de los donantes de cerebro ingresados en el area de Psicogeriatria.
2. Analizar los resultados en sujetos con diagnóstico de esquizofrenia

MATERIAL Y METODOS

- **Cerebros de donantes ingresados en area de Psicogeriatria de Benito Menni CASM. Estudio retrospectivo con revisión documentación clinica y resultados estudios postmortem.**

  - Período 2005-2013: 43 estudios neuropatólogicos
    - 67.4% diagnóstico clínico de demencia degenerativa primaria
    - 23.2% diagnóstico clínico esquizofrenia (DSM IV)
    - 9.3% otros trastornos mentales (***quedan excluidos de los dos grupos de estudio***)
  - **Grupo diagnóstico de demencia degenerativa primaria** (n=29):
    - ocho varones y 21 mujeres, con edad media de 79.9 años.
  - **Grupo diagnóstico esquizofrenia** (n=10):
    - revisión retrospectiva de documentación clínica y resultados neuropatológicos postmortem
    - división en dos subrupos según la presencia (grupo D), o no (grupo ND) de demencia
    - 100% mujeres (historico de la Institución), edad media de 88.8 años (grupo ND: 91,8a ,88-96, grupo D: 86a, 79-96).
    - tratamiento a lo largo del periodo de ingreso: antipsicoticos tipicos y/o atipicos en ambos subgrupos
    - grupo D: además dos pacientes recibieron en algun momento de la evolución, terapia electroconvulsiva (TEC)
    - 3/10 con factores de riesgo vascular (2 en subgrupo ND), ninguno habia presentado eventos agudos

RESULTADOS



8 varones y 21 mujeres
Edad media=79.9
Diagnosticos:
EA=13
DV=4
DM=6
ECJ=1

Pdtes 5 resultados

Esquizofrenicos ND	**Esquizofrenicos D**
3 sujetos con patologia de pequeño vaso intracerebral (2 con infartos lacunares)	3 sujetos con patologia de pequeño vaso intracerebral (2 con infartos lacunares y 1 de ellos además cerebeloso)
Patologia relacionada con EA en todos, péro “leve”	Patologia relacionada con EA en todos, péro “leve”
1 con enfermedad por granulos argirofilos grado III	**Cuerpos de Lewy en 4 de ellos**

CONCLUSIONES

- **Muestra reducida y sin seguimiento neuropsicologico**

1. Cerebros de esquizofrenicos con edades próximas a los 90 años.
2. En ambos grupos (D y ND) se observa patología relacionada con EA “leve”.
3. Presencia de cuerpos de Lewy en 80% del grupo D.
4. Los hallazgos neuropatologicos no permiten diferenciar la sospecha clínica de demencia.
5. El estudio ratifica los resultados previos publicados en muestras más amplias.
6. **El deterioro cognitivo en los esquizofrénicos ancianos ,no parece estar relacionado con la neuropatología de la EA; es probable que intervengan otros mecanismos subyacentes.**