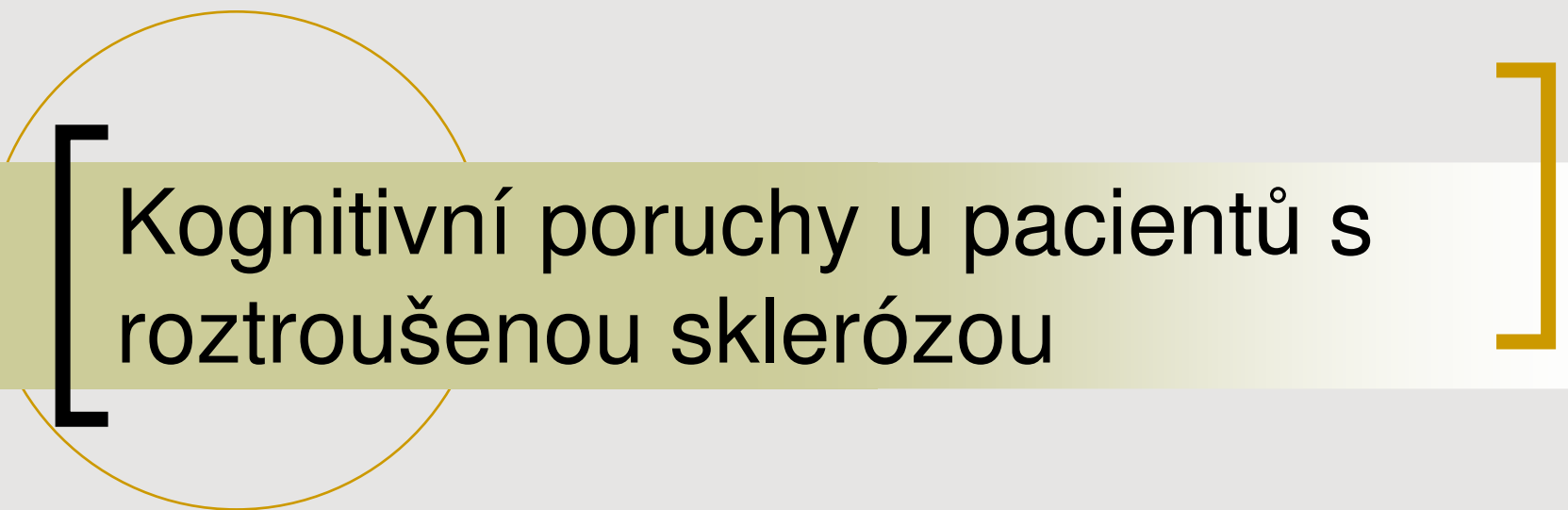




Kognitivní poruchy u pacientů s roztroušenou sklerózou

Michal Dufek

MS centrum

FN u sv. Anny, Brno

Jean – Martin Charcot

* 29.11.1825, Paříž

† 16.8.1893, Montsauche-les-Settons

- Nemoci jater, plic, ledvin
- v r.1876 popsal atrofickou cirhózu jaterní
- Nemoci, nervové, duševní
- v r. 1865 popsal amyotrofickou laterální sklerózu
- v r. 1868 popsal Sclérose en plaques
 - ložiska sklerózy, zánětu
 - atrofie, poruchy paměti
- Mezi jeho žáky patřili: Sigmund Freud, Joseph Babinski, Pierre Janet, Georges Gilles de la Tourette



[RS]

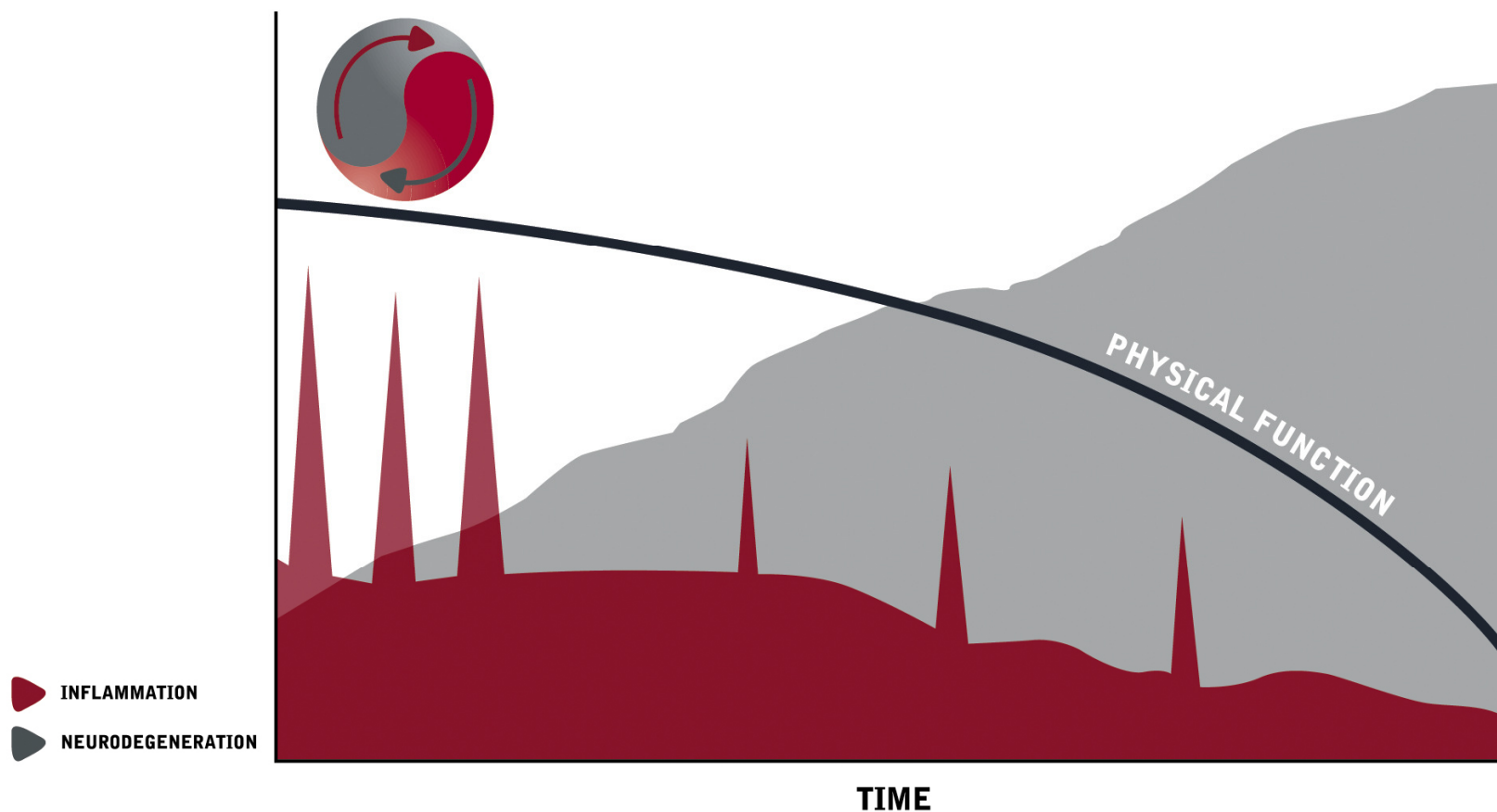
onemocnění CNS charakterizované:

- *zánětem,*
- demyelinizací,
- *neurodegenerací,*
- axonální ztrátou,
- atrofií mozku a míchy

běžné následky RS:

- motorická dysfunkce,
- senzitivní deficit,
- kognitivní a emoční postižení

ZÁNĚT X NEURODEGENERACE DEMYELINIZACE X ATROFIE



[***ATROFIE u RS***]

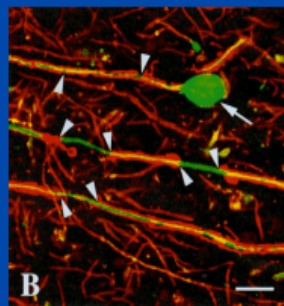
- atrofie CNS je běžná a vyskytuje se časně v průběhu nemoci a je typicky progresivní
- Pokladem atrofie je axonální a neuronální ztráta
- Mozková atrofie postihuje jak šedou tak bílou hmotu
- Šedá hmota - kortikální i subkortikální struktury jsou postiženy atrofii

[NEURODEGENERACE: Kdy?]

Axonal Loss Begins at Disease Onset

Based on magnetic resonance and morphologic studies:

- Evidence that axonal loss/cerebral atrophy occurs early, at a time when no or only mild disability is present^{1,2}
- Evidence that progressive disability reflects cumulative and irreversible axonal loss^{3,4}
- Suggestion that axonal loss can occur independently of demyelination⁵

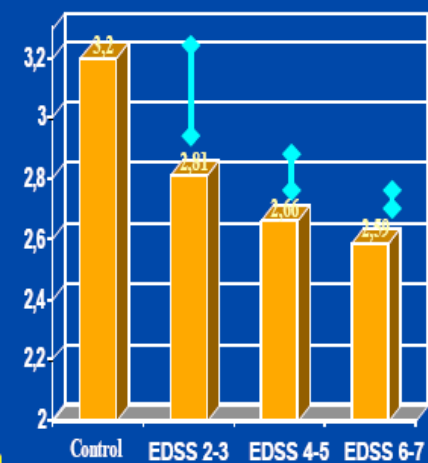
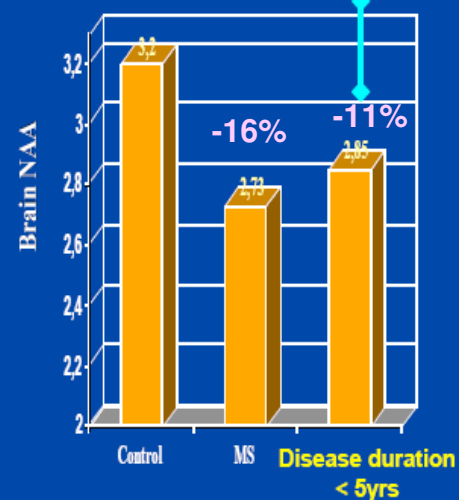


Trapp et al., NEJM 1998; 338: 278

¹De Stefano et al. 2001, ²Simon et al. 1999, ³Bjartmar & Trapp 2001, ⁴Trapp et al. 1998, ⁵Bjartmar et al. 2001

MR Spectroscopy shows early neuronal loss in MS brain

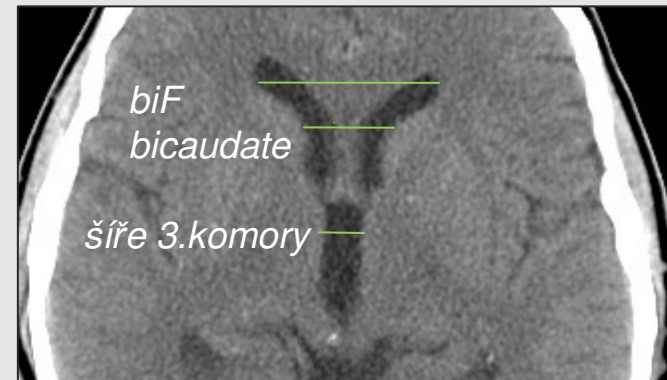
Measurement of brain NAA compared to controls
68 MS-Patients (disease duration 0.5-33yrs)



De Stefano et al. Neurology 1999; 52 (Suppl. 2): A378

[*Atrofie, časné práce*]

- Atrofie a poruchy paměti jsou součástí nemoci (*Charcot, 1868*)
- Časné práce: autoptické nálezy, impregnace solemi stříbra, elektronový mikroskop - prokázaly axonální degeneraci u MS (*Suzuki et al, 1969*)
- CT mozku:
 - 3 lineární měření signifikantně korelovala s kognitivními funkcemi: (*Rao et al, 1985*)
 - BiF vzdálenost
 - Bicaudate ratio
 - Šíře 3.komory
 - Korelace mezi mozkovou atrofií a patologickou euforií u RS pacientů: pacienti s euforií měli signifikantně více mozkových lézí a širší komorový systém (*Rabins et al, 1986*)



[*Kognitivní dysfunkce u RS*]

- Kognitivní dysfunkce byla dlouho považovaná za možný, ale raritní důsledek RS.
- Dlouho referovaná „*euforie*“ jako typický příznak RS
- Posledních 20 let se kognitivní deficit více studuje, a dnes je jisté že se vyskytuje asi u **50%** pacientů s RS
- *Prevalence nebyla stanovena v prospektivní studii.*

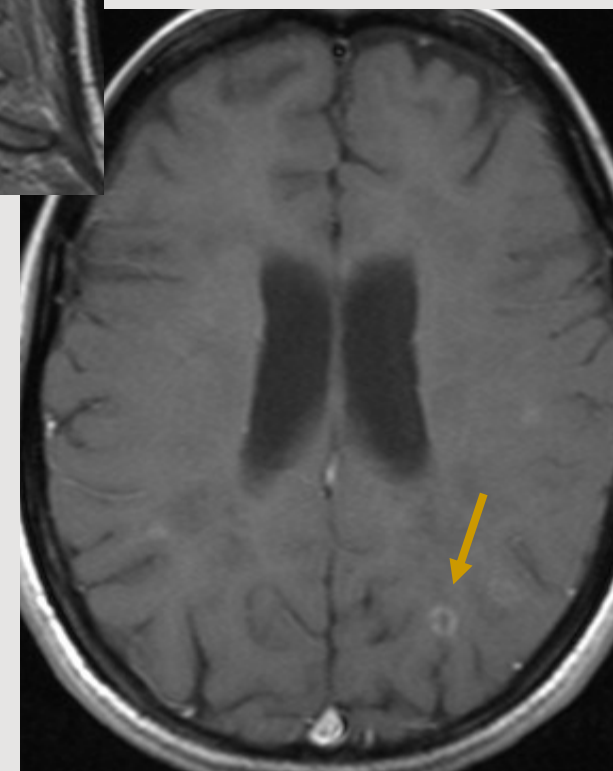
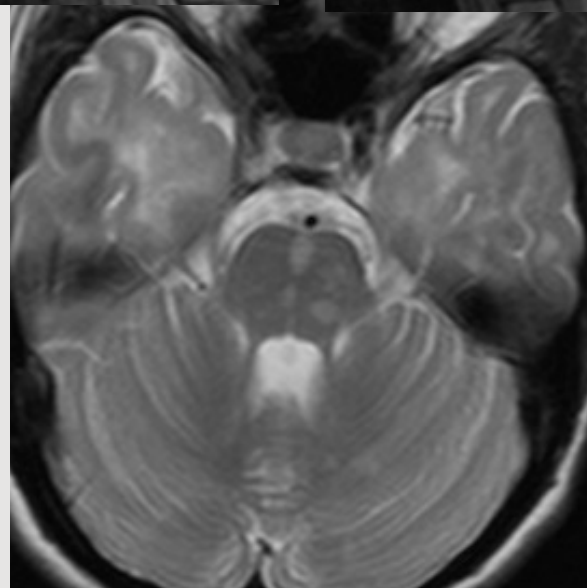
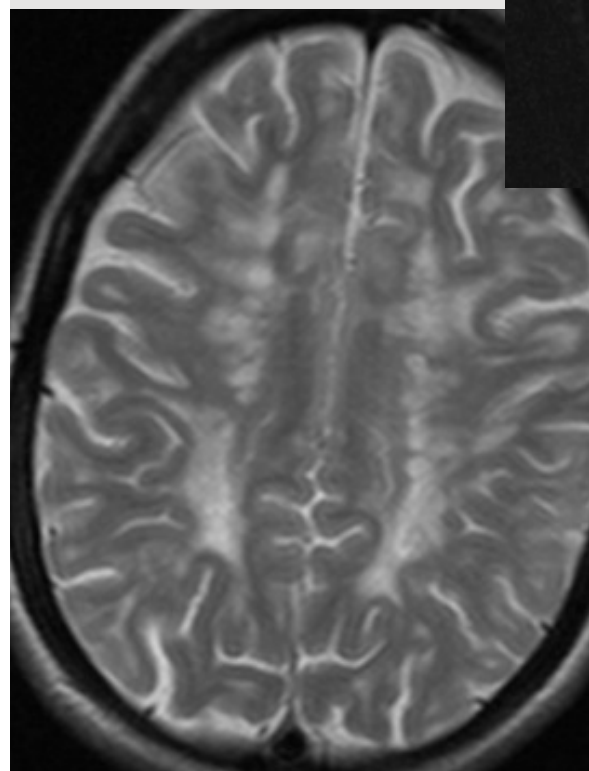
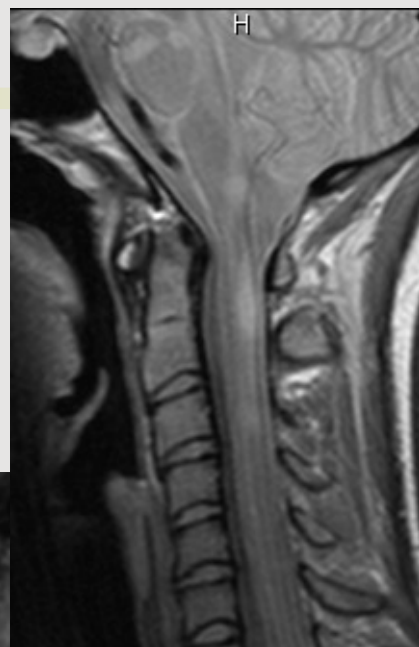
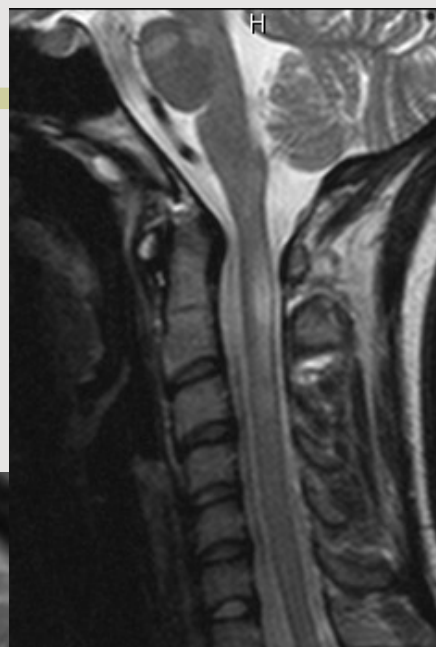
[Kognitivní dysfunkce u RS]

- Kognitivní deficit je přítomen často (54-65%)
- Ve vysokém procentu (dle některých studií až 50%) je určitý stupeň poruchy přítomný od začátku nemoci
 - (studie u CIS: 15 pac. a 15 kontrol vyšetřeno neuropsychologicky: 53% u CIS a 0% u kontrol měl kognitivní deficit-20% exekutivní funkce, 46% úkoly vyžadující pozornost, 33% paměťové fce , 20% učení)
- Manifestace RS kognitivní dysfunkcí
 - Retrospektivní studie se 71 RS pacienty s těžkým kognit.deficitem v prvních 10 letech nemoci, u 15 z nich byl kognitivní deficit jako první symptom.(prům. věk 43let, 11 žen,4 muži),v dalším průběhu kognit.deficit dominoval, fyzické postižení bylo mírné.

[Kazuistika: P.P., žena, 1983]

- V 2000 2x epileptický záchvat, situačně vázané, v medikaci valproát, EEG specifické
- Prospěch na ZŠ dobrý – vyznamenání, na gymnáziu během 2 let zhoršení prospěchu, gymnázium nedokončila, vyučena
- Prodavačka – několikrát měnila zaměstnání - nezvládala práci ve specializovaných typech obchodů
- MRI – rozsáhlá demyelinizace
- Likvor – 20 OCB
- Vyloučeno systémové onemocnění, JCV z likvoru negativní, neuroviry, borrelie negativní, HIV negativní

[P.P., žena, 1983 - MRI]



[P.P., žena, 1983 - psychologie]

- 21-letá pacientka s **nerovnoměrnou deteriorací kognitivních funkcí**, v popředí oslabení vizuální analýzy a syntézy, prostorové paměti, orientace v prostoru a exekutivních funkcí (výkonové psychomotorické tempo, tenacita pozornosti, flexibilita myšlení, schopnost plánování a vytváření si pracovních strategií). **Intelektové nadání se pohybuje v pásmu populačního podprůměru**. Relativně zachovalá je kvalita paměti (průměr) a logické pojmové myšlení (mírný nadprůměr). Cílená verbální fluence je ve složce sémantické i lexikální průměrná.

[P.P., žena, 1983]

- 1.ataka II/2006 (paraparesa dkk)
- 2.ataka VI/2006 (hypestezie PHK)
- V medikaci Copaxone X/06-VIII/07
- Nyní gravidita
- EDSS: 2,5

[Kognitivní dysfunkce u RS]

- Většina pacientů má kognitivní postižení mírné
- Může být zlepšování kognitivní dysfke v remisi onemocnění
- Nejtěžší postižení v sekundární CHP fázi onemocnění
- Vzácnější je kognitivní dysfunkce u primárně progresivní formy
- Není zahrnuta v EDSS skóre
- Běžně se v rutinní praxi nevyšetřuje
- Příčina disability
- Příčina ztráty pracovní schopnosti (chůze o 1 holi nemusí být důvodem pro ztrátu zaměstnání, ale neschopnost kognitivního výkonu ano)

[Kognitivní dysfunkce]

- Nejčastěji postiženo:

- **Učení / Paměť** tj: kódování, uchování, manipulace, vybavení informací, zejm. z krátkodobé paměti. Postižena asi 20-44%
- **Verbální fluence**
- **Rychlost zpracování informací**
- Pracovní paměť – přesouvání pozornosti mezi dvěma stimuly (**kognitivní flexibilita**) a celková pozornost k vícečetným souběžným stimulům
- **Exekutivní funkce - schopnost vykonání volní cílevědomé aktivity** (naplánování, iniciace, zaměření a udržení pozornosti, monitorování provádění úkolu za účelem dosažení určitého specifického cíle). Asi u 40%.
- **Demence** - vzácná, výskyt: 3-10%, jen v pokročilých stádiích

MRI nálezy a kognitivní dysfunkce

Silný vztah mezi kognitivním stavem a nálezy na MRI mozku demonstrují že kognitivní problémy jsou způsobeny zobrazitelným mozkovým postižením.

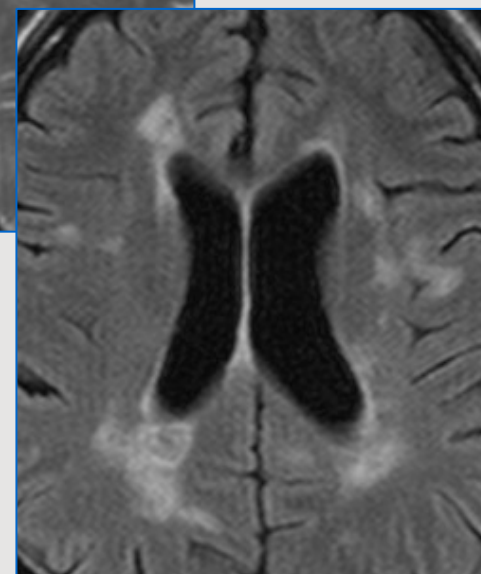
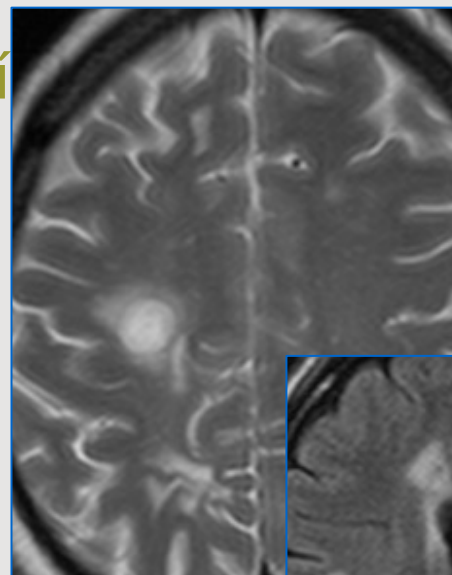
- Mnoho studií prokázalo že **objem lézí** koreluje s kognitivní dysfunkcí u RS, lokalizace lézí méně

Zánět

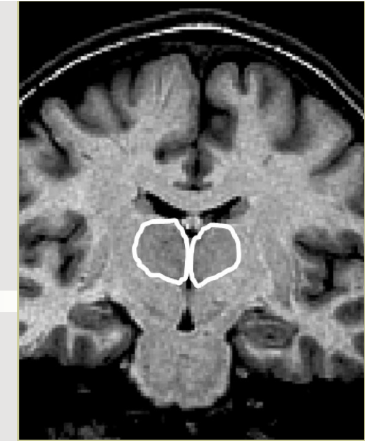
X

Atrofie

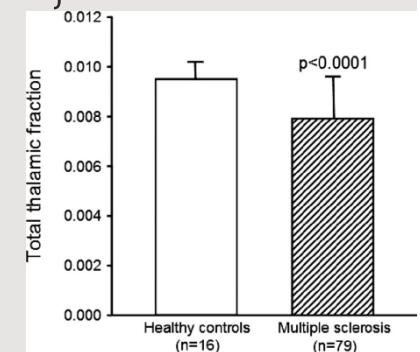
- Silnější korelace je u **měření mozkové atrofie** – kognitivní deteriorace závisí více na mozkové atrofii než rozsahu T2 hyperintenzních lézí v mozku.



[THALAMUS

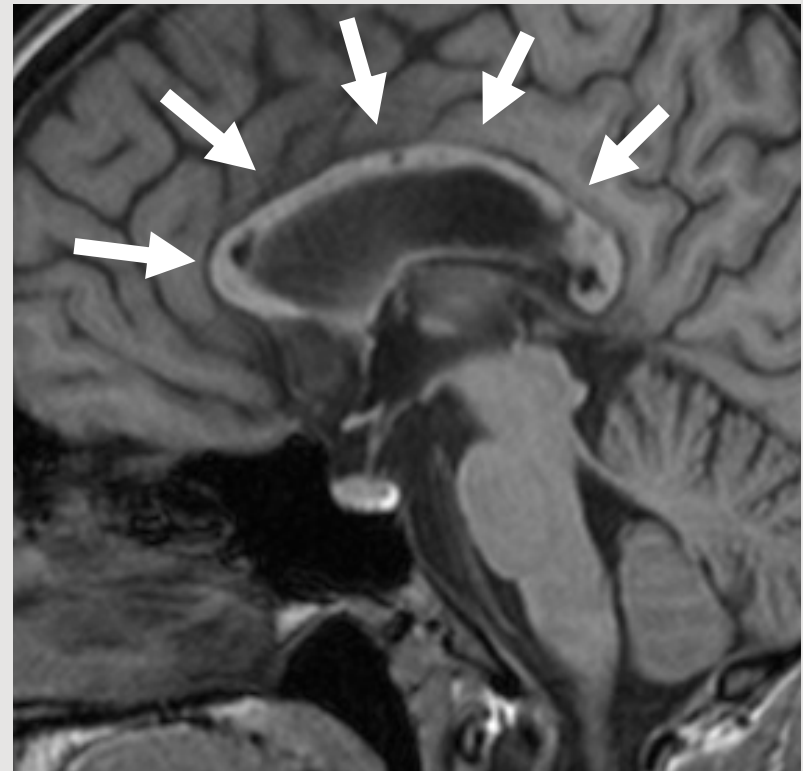


- Řada studií ukazuje postižení thalamu u RS:
 - MRI léze, hypometabolismus, snížení magnetization transfer ratio, snížení neuronální integrity a ztráta neuronů, makroskopická atrofie.
- Rozšíření 3 komory - silná korelace s kognitivním postižením Blízkost thalamu a 3. komory a korelace mezi objemem thalamu a 3.komorou ukazuje na roli thalamu u kognitivního postižení u RS
- Houtchens et al.2007,
 - Měření objemu thalamu u 79 RS pac.a 16 kontrol., objem thalamu o 16,8% menší u RS než u kontrol., silná korelace kognitivního deficitu a atrofie thalamu u RS, malá korelace atrofie thalamu a fyzického postižení.
- Dysfunkce thalamu vede ke kognitivnímu postižení, korelace i s únavovým syndromem u pacientů s RS



[Corpus callosum]

- atrofie corpus callosum pozitivně korelovala s kognitivní poruchou
- Další studie na začátku 90.let potvrdily prediktivní hodnotu atrofie corpus callosum ve vztahu ke kognici
- *Edwards et al* našel signifikantní korelaci mezi kognitivními funkcemi a atrofií corpus callosum, ale ne s atrofií kůry → **subkortikální axonální ztráta je důležitý prediktor kognitivního postižení** u RS pacientů.



[Léze X Atrofie a kognitivní postižení]

Silný vztah mezi kognitivním stavem a nálezy na MRI mozku ukazují že kognitivní problémy jsou způsobeny zobrazitelným mozkovým postižením.

- Mnoho studií prokázalo že **objem lézí** koreluje s kognitivní dysfunkcí u RS
- Silnější korelace je u **mozkové atrofie** – kognitivní deteriorace závisí více na mozkové atrofii než rozsahu T2 hyperintenzních lézí v mozku

Cíl budoucího výzkumu je identifikovat spolehlivou metodu zobrazení, která by se dala použít k identifikaci pacientů s velkým rizikem kognitivního postižení

[Dopad kognitivních poruch]

- Pacienti s kognitivními problémy mají větší problémy v práci
- Kognitivní dysfunkce, a ne fyzické postižení, je nejčastější důvod odchodu ze zaměstnání
- Pacienti se středním až těžším kognitivním postižením mohou mít potíže s aktivitami denního života, mohou vyžadovat osobní asistenci, a mohou mít sociální problémy
- Dopad kognitivního postižení rovněž i na rodinu, rodinné vztahy...
- ...a na řízení motorových vozidel
- Důležité je vyšetření/screening, odlišení deprese (pseudodementia)
- Adherence k medikaci či léčebným režimům může být postiženo při kognitivní poruše; např. osvojení si aplikací injekčních preparátů může být problematické

Korelace mezi kognitivní dysfunkcí a jiným RS postižením

- Dle několika studií fyzické postižení nekoreluje nebo jen minimálně s kognitivní dysfunkcí
- Může být značná porucha kognitivních funkcí u pacientů s minimální disabilitou
- Deprese může snižovat kapacitu pracovní paměti
- Korelace mezi kognitivní dysfunkcí a únavou byla pozorována v několika studiích
- Některé studie prokázaly korelaci mezi trváním nemoci a stavem kognice, jiné ne.

Je možná léčba kognitivního postižení ?

- Léčba kognitivního postižení
 - Ebixa, Exelon, Aricept – probíhají studie
 - Neuroprotektiva - piracetam
- Prevence (DMD s neuroprotektivní schopností)

[Prevence kognitivních poruch]

- Alternativní cesta je **předejít** kognitivním poruchám u RS pacientů
- Pacienti s **velkým počtem lézí** jsou více ohroženi kognitivními problémy...
- ...a pacienti, kteří **vyvinou nové léze** mají tendenci k horšení jejich kognitivních poruch
- Léky které působí prevenci nebo zpomalují vývoj nových lézí by mohly zároveň zpomalovat progresi kognitivní dysfunkce

[Evidence-based terapie RS]

- Léky 1. volby:
 - INFbeta 1-a: *Avonex, Rebif22, Rebif44,*
 - INFbeta 1-b: *Betaferon/Betaseron*
 - Glatiramer acetát: *Copaxone*
- Lék 2.volby:
 - Natalizumab: *Tysabri*
- Maligní RS:
 - Mitoxantron: *Refador/Novantron*

[Souhrn]

- Asi polovina pacientů s RS má nějakou formu kognitivního postižení, zejm. v oblasti pozornosti, paměti, a řešení úkolů.
- Primární příčina kognitivního postižení je mozková patologie – atrofie, méně nárůst lézí
- U většiny pacientů jsou kognitivní problémy malé a mohou být kompenzovány určitým přizpůsobením v rodině či práci a okolí
- Kognitivní dysfunkce se může vyskytovat časně v průběhu nemoci, ale není fatální.
- Schválená léčba kognitivní dysfunkce medikamenty není tč dostupná, ale studie probíhají
- Prevence kognitivních poruch může být díky zabránění vzniku nových lézí prostřednictvím DMD léků.

[

]

Děkuji za pozornost