

Terapie kognitivní dysfunkce u Parkinsonovy nemoci

Irena Rektorová

1.Neurologická klinika LF MU,
FN u sv. Anny
CEITEC, Masarykova univerzita



Rizikové faktory demence u PN

- Vyšší věk, rodinná anamnéza
- Nižší úroveň vzdělání a socio-ekonomického zázemí
- Delší délka trvání nemoci, nerovnováha, porucha chůze s pády,
- MCI v začátku
- Ortostatická hypotenze
- RBD (porucha chování v REM spánku), halucinace
- **Genetické:** *SNCA, mutace v genu pro GBA, tau haplotyp, COMT polymorfismus, APOE4 alelická varianta*
- Přidružená patologie AD (*mozkomíšní mok – triplet*)



Demence u PN

- Prevalence 40% (Cummings, 1988),
31.5% (Aarsland, 2005)
- Incidence: **4 - 6 x častěji** ve srovnání s kontrolami (Hobson, 2004, de Lau 2005, Aarsland 2001)
- Osmiletá kumulativní prevalence **80%** (Aarsland, 2003)

Klinická dg demence u PN

- Demence s postupným počátkem a pomalou progresí
- Postižení **ve více jak 1 kognitivní doméně**
- Zhoršení oproti předchozí úrovni
- Kognitivní deficit interferuje s denními, sociálními, pracovními aktivitami



Klinická dg PN-D

Kognitivní domény

- Pozornost
- Exekutivní funkce
- Zrakově-prostorové funkce
- Paměť (volné vybavení)
- Jazyk!!



Škály pro vyšetření kognice u PN: Kritika a doporučení

- 12 kognitivních škál zařazeno do review a jen 3 byly „doporučeny“:
- **Montreal Cognitive Assessment (MoCA)**
- **Mattis Dementia Rating Scale (DRS-2)**
- **Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS)**

Skorvanek et al., Mov Disord 2018



Klinická diagnostická kritéria pro PND

Asociované příznaky: Behaviorální

- Změny osobnosti a nálady, apatie
- Halucinace
- Bludy
- Zvýšená denní spavost

DLB vs. PND

- Pozdnější začátek, častěji AD patologie, agresivnější průběh
- Demence v počátku nebo „1-roční pravidlo“ (pro studie)
- Parkinsonismus nemusí být přítomen
- Efekt L-dopa jen u části pacientů

Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies

Fourth consensus report of the DLB Consortium

Hlavní symptomy

- Fluktuace kognitivních funkcí a pozornosti
- Porucha chování v REM spánku
- Opakované zrakové halucinace
- Spontánní symptomy parkinsonismu

Indikativní biomarkery

- Úbytek dopaminergních transportérů v BGG dle SPECT/PET
- Snížené vychytávání 123 iodine-MIBG dle kardiálního SPECTu
- Polysomnografie s potvrzením poruchy chování v REM spánku se svalovou atonií

McKeith et al., Neurology 2017



FP-CIT SPECT: DLB vs. AN

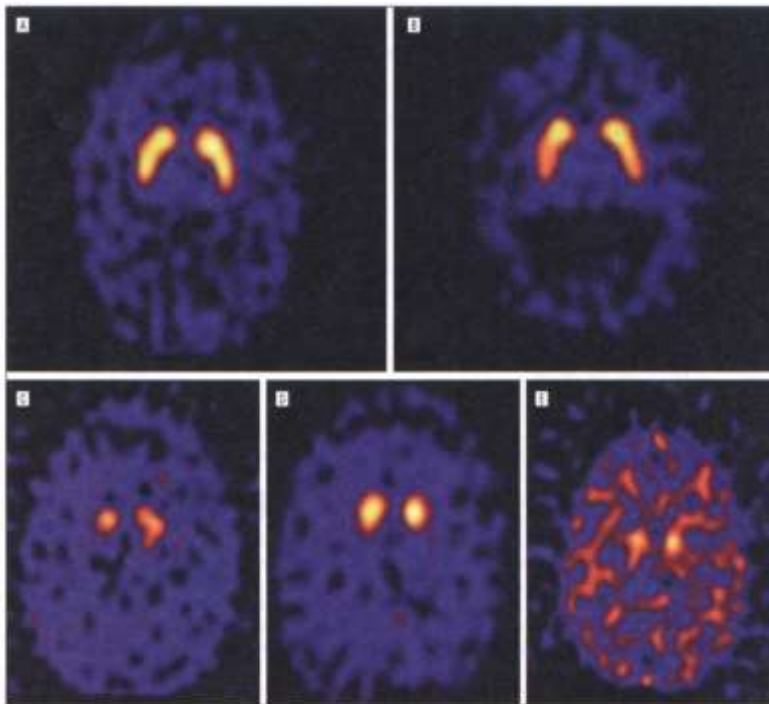


Figure 2. Iodine 123-radiolabelled 3β-carbonethoxy-2β-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane with single-photon emission computed tomographic images. A, A healthy older control subject. B, Subjects with Alzheimer disease. C, Subjects with dementia with Lewy bodies. D, Subjects with Parkinson disease. E, Subjects with Parkinson disease with dementia.

McKeith, 2007
Sensitivita 77.7%
Specifická 90.4%

O'Brien et al., 2004

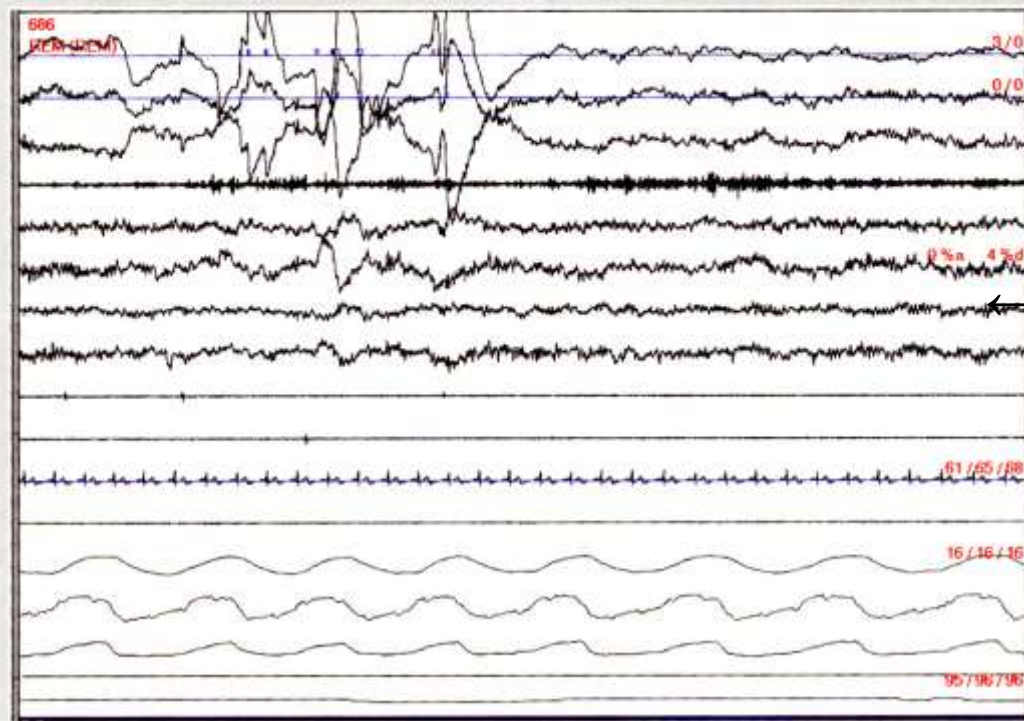
Porucha chování v REM spánku

Obrázek 1. Polysomnografický záznam poruchy svalové atonie v REM spánku při RBD. Svody 1–3: pohyby očí, 4: povrchový EMG mm. mentales, 5: C3–A2, 6: C4–A1, 7: O1–A2, 8: O2–A1, 9 a 10: povrchové EMG tibiales anteriores, 11: EKG, 12: dýchací zvuky – grafický záznam, 13: proud vzduchu před nosem a ústy, 14 a 15: pohyby hrudníku a břicha, 16: pulzní oxymetrie z prstu (nad touto poslední křivkou je pomocná přímková symbolizující saturaci 100%). Trvání zaznamenaného záznamu – 30 s. Na obrázku jsou patrné intenzivní rychlé pohyby očí, kolísavá, ale rozhodně zvýšená aktivita bradových svalů, desynchronizovaná EEG aktivita, svalová atonie mm. tibiales bilaterales a normální kardioventilační křivky

1/3 pacientů s PN
Většina s DLB
90% během 15 let

Postuma et al., 2015

aktivita ve svalu m. mentalis

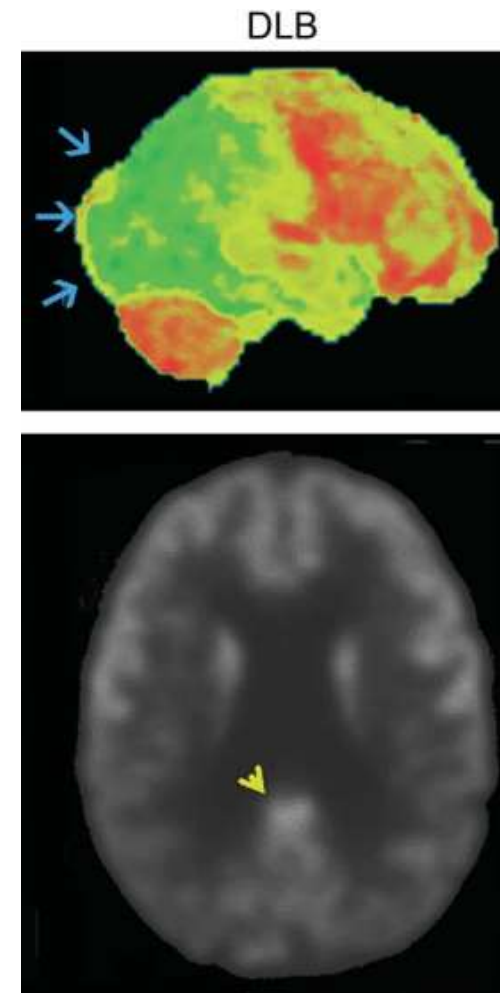


Šonka 2008

Podpůrné biomarkery: MRI a FDG PET



Walker et al., Lancet Neurol 2015
KcKeith et al., 2017





MCI u Parkinsonovy nemoci (Litvan et al., 2012)

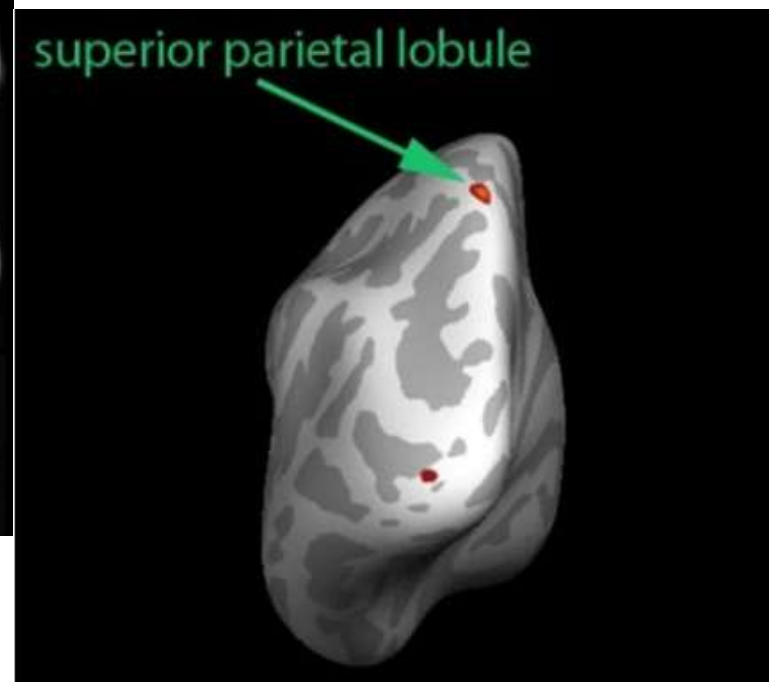
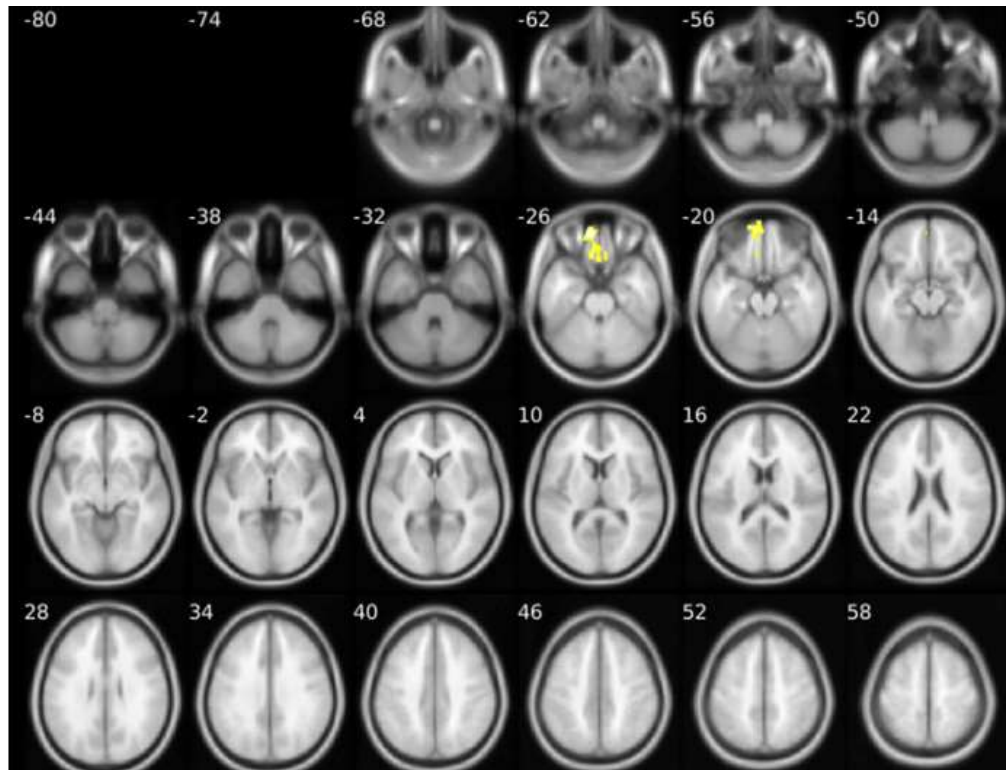
- Kognitivní úbytek referovaný pacientem, pečovatelem nebo lékařem
- Kognitivní výkon 1-2 SD pod střední hodnotou výkonu u věkově vázané populace ve 2 nebo více testech neuropsychologické baterie
- Není jiná příčina deficitu (např. deprese)



Mírná kognitivní porucha (MCI) u Parkinsonovy nemoci

- MCI u **1/4** nedementních pacientů s PN
- Frekvence se zvyšuje s věkem, délkou trvání a tíží nemoci
- **Neamnestická jednodoménová MCI** – nejčastější MCI u PN
- **MCI u PN je rizikovým faktorem pro rozvoj demence u PN**

PD-NC vs. PD-MCI



Kunst et al., Brain Topography 2018

Funkční zobrazení: DaT SCAN

Test Londýnské věže



	p-value	
Putamen to caudate ratio_right	0.0028	—
Putamen to caudate ratio_left	—	0.0011
LN_Disease duration	0.6749	0.7874
Age	0.0020	0.0010

Rektorová et al., Mov Disord 2008

Dementia in Parkinson disease

Functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways

R. Hilker, MD*; A.V. Thomas, MD*; J.C. Klein, MD; S. Weisenbach, MD; E. Kalbe, PhD; L. Burghaus, MD; A.H. Jacobs, MD; K. Herholz, MD; and W.D. Heiss, MD

Abstract—Objective: To assess neurochemical deficits in patients with Parkinson disease (PD) associated dementia (PDD) in vivo. **Methods:** The authors performed combined PET with N -[^{11}C]-methyl-4-piperidyl acetate (MP4A) and ^{18}F -fluorodopa (FDOPA) for evaluation of cholinergic and dopaminergic pathways in 10 patients with PD and 10 patients with PDD. Data were analyzed using voxel-based Statistical Parametric Mapping (SPM99). Results: There were no differences between PD and PDD without differences between controls (29.7%, $p < 0.001$ vs controls) and no parietal MP4A uptake rates than did covariation of striatal FDOPA reduction. Demented patients with Parkinson disease associated dementia (PDD) presented with associated striatal FDOPA and cortical transmitter deficiency syndrome in PD. *NEUROLOGY* 2005;65:1716–1722

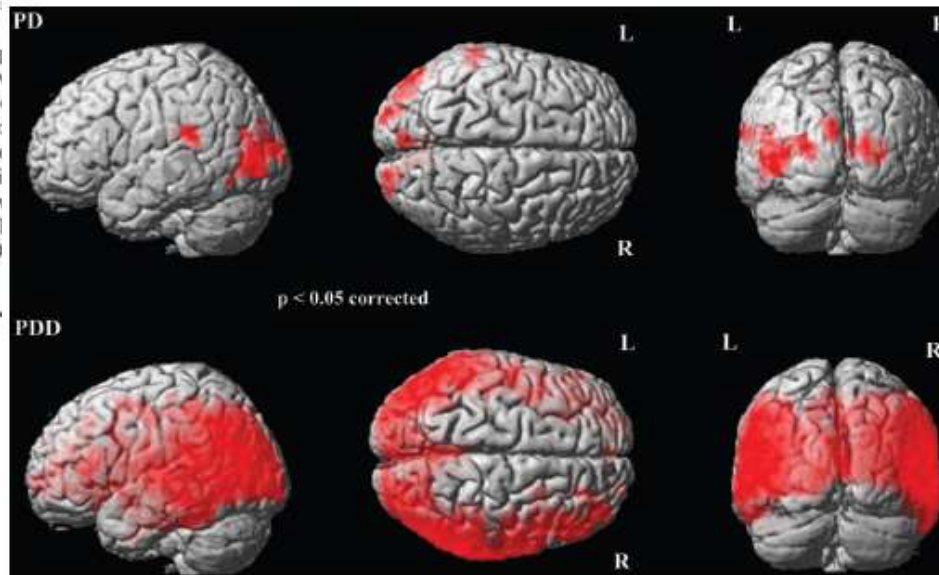
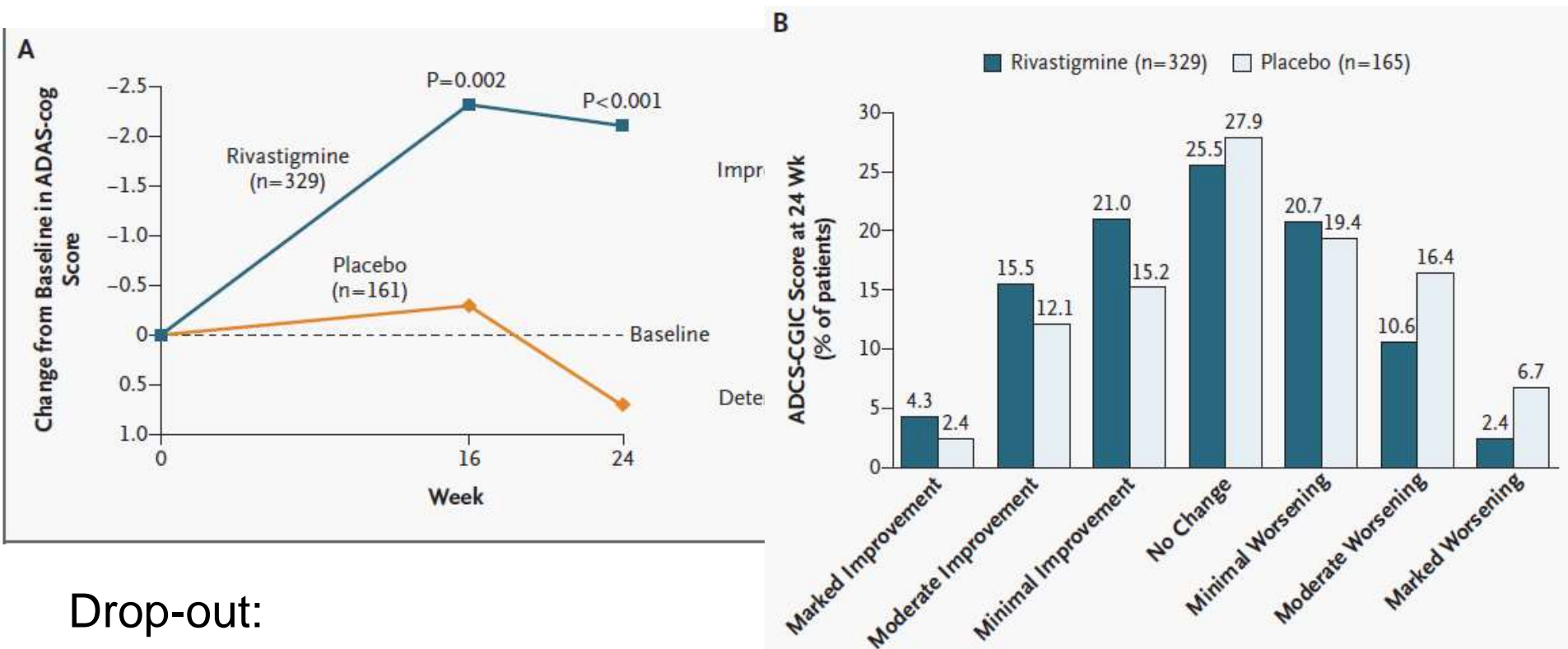


Figure 3. Regions with significantly decreased cortical MP4A binding vs controls in the Parkinson disease (first row) and the Parkinson disease with dementia group (second row). Sagittal, transversal, and coronal views (from left to right panel) in projection onto a standard MRI as three-dimensional surface projection (SPM99).

- ↓ FDOPA ve striatu v PD i PDD
- ↓ MP4A v zadních kortikálních oblastech u PDD vs. PD

Rivastigmin pro demenci u Parkinsonovy nemoci



Drop-out:

Riv 27.3% vs Pla 17.9%

N Engl J Med 2004;351:2509-18.

MEMANTIN pro demenci u onemocnění s LB

- Recent meta-analyses (*Rolinski et al., 2012, Wang et al. 2005, Meng et al., 2019*): *efficacy of cholinesterase inhibitors in PDD is evidence -based*; rivastigmine (*Emre et al., 2004*) and donepezil (*Dubois et al., 2012*) have a positive impact on global assessment, cognitive functions, behavioral disturbances, and activities of daily living
- Memantine is well tolerated and slightly improved the global impression of change in one study, however, cognitive functions were not much enhanced (*Aarsland et al., 2009*)

Studie pro léčbu kognitivního deficitu u PD-MCI

- Rasagiline: **NEG** (*Weintraub, 2016*)
- Rivastigmine: **NEG** (*Mamikonyan, 2015*)
- Caffeine: **NEG** (*Postuma, 2012*)
- **Atomoxetine**: **NEG** (*Marsh, 2009, Weintraub, 2010, Hinson et al., 2016*)

PD MIND



PD-MIND: Parkinson Disease with Mild cognitive Impairment treated with Nicotinic agonist Drug

List of participants

Participant No * and lead PI	Participant organisation legal name; (acronym)	Country
1. Dag Aarsland (DA; Coordinator)	King's College London (KCL)	UK
2. Kristina Orrling (KO)	Stichting Lygature (Lygature)	NL
3. Keith A. Wesnes (KW)	The University of Exeter (Exeter)	UK
4. Guido Werner Alves (GA)	Helse Stavanger HF (Stavanger)	NO
5. Laura Bonanni (LB)	Università G. D'Annunzio di Chieti-Pescara	IT
6. Heinz Reichmann (HR)	Technische Universitaet Dresden (TUD)	DE
7. Magne Wang Fredriksen (MF)	Norges Parkinsonforbund (NPDA)	NO
8. Irena Rektorova (IR)	Masarykova Univerzita (MU)	CZ
9. David Hayes	AstraZeneca AB (AZ)	SE



Contents lists available at ScienceDirect

Parkinsonism and Related Disorders

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



Metabolic syndrome contributes to cognitive impairment in patients with Parkinson's disease



Zeyan Peng^{a,b}, Shuyang Dong^{a,b}, Yong Tao^a, Yingchao Huo^a, Zhenhua Zhou^c, Wen Huang^d, Hongdang Qu^e, Juan Liu^a, Yang Chen^a, Zhiqiang Xu^a, Yanjiang Wang^a, Huadong Zhou^{a,*}

- 787 PD; Met.S byl signifikantně spojen s PD-MCI (OR: 1.45, 95% CI:1.17–1.72) a s PDD (OR:2.12, 95% CI: 1.57–2.83)
- Léčba Met.S snížila riziko rozvoje PDD dle 5-letého sledování!!!

Improving functional disability and cognition in Parkinson disease

Randomized controlled trial

Pena et al., Neurology 2014

42 PD: REHACOP (kognitivní trénink) nebo kontrolní nekognitivní aktivita

3 měsíce, 3 sezení po 60 min/týden

Signifikantní změny v rychlosti kognitivního tempa, zrakové paměti

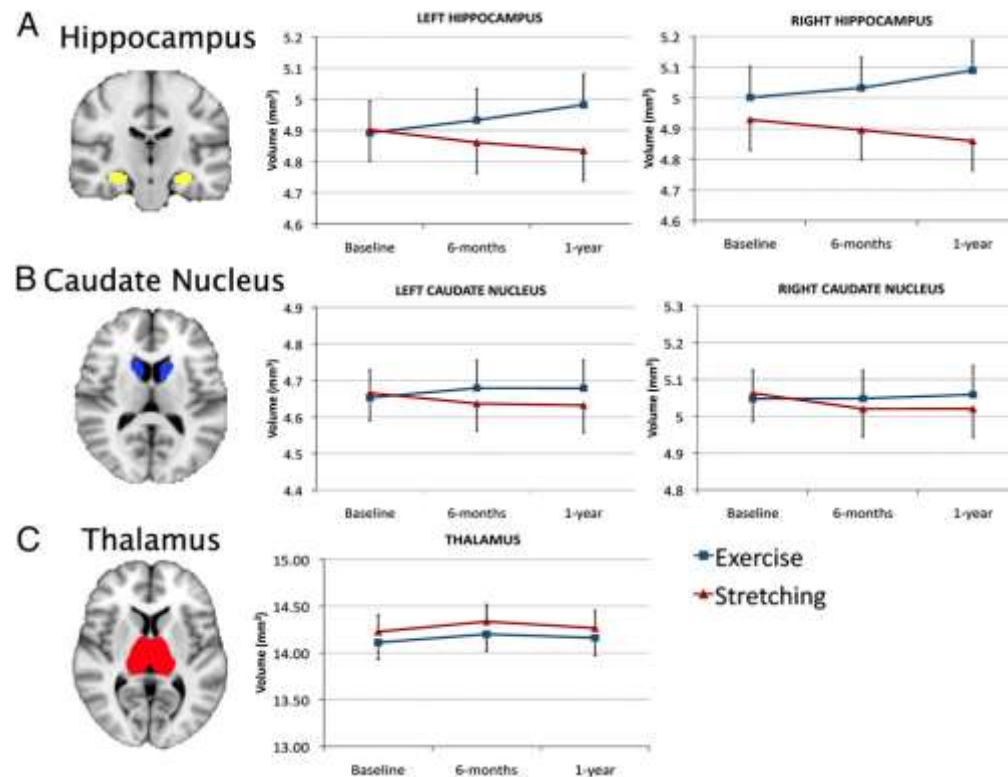
ORIGINAL ARTICLE

Cognitive training in Parkinson's disease reduces cognitive decline in the long term

A. Petrelli^{a,b}, S. Kaesberg^{a,b,c}, M. T. Barbe^{b,c}, L. Timmermann^b, J. B. Rosen^a, G. R. Fink^{b,c},
J. Kessler^b and E. Kalbe^{a,b}

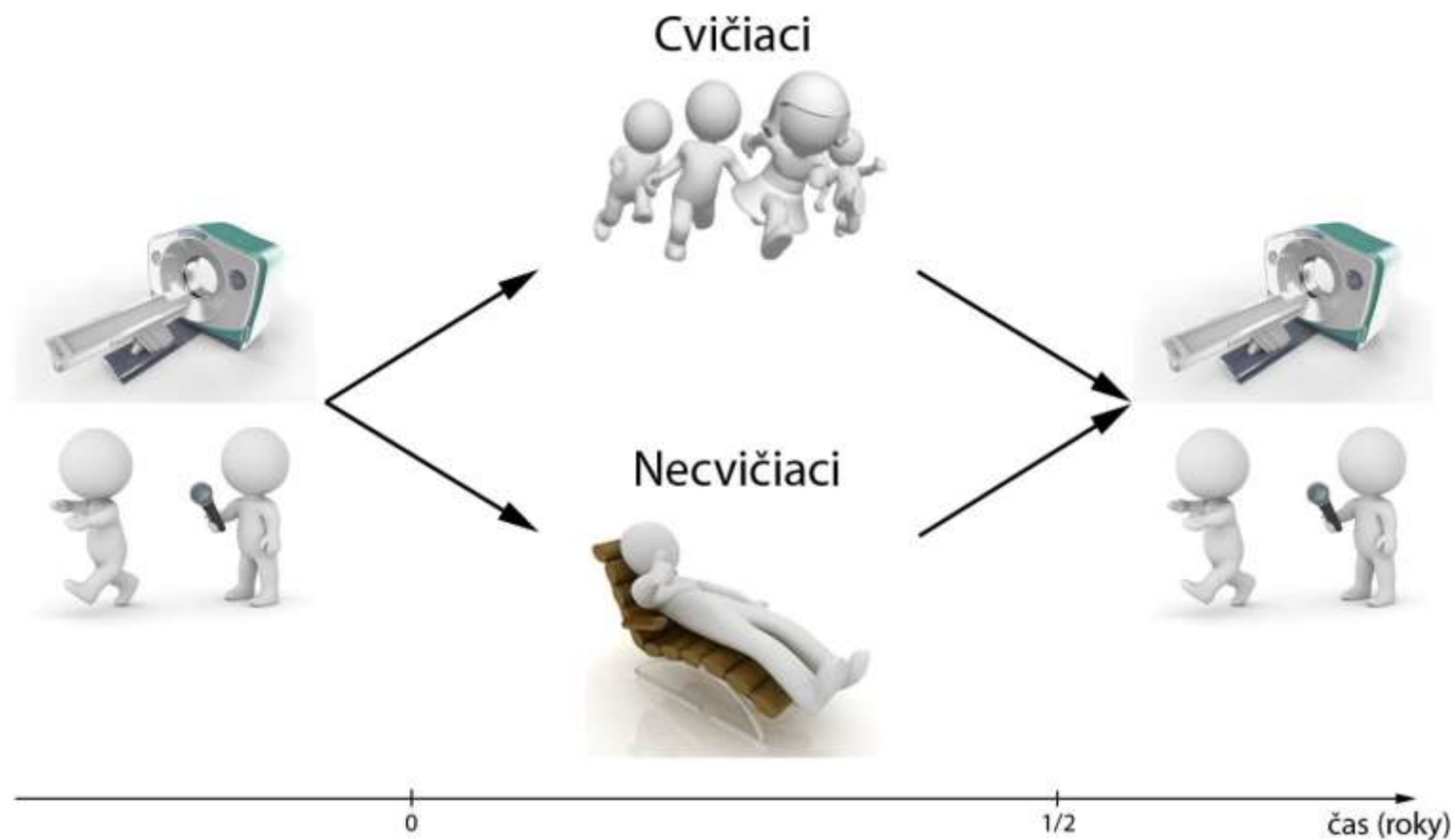
^a*Institute of Gerontology, Psychological Gerontology and Center for Neuropsychological Diagnostics and Intervention CeNDI, University of Vechta, Vechta, Germany;* ^b*Department of Neurology, University Hospital Cologne, Cologne, Germany;* and ^c*Cognitive Neuroscience, Institute of Neuroscience and Medicine INM-3, Research Center Jülich, Jülich, Germany*

Efekt aerobního cvičení na objem hipokampu



Ericson et al., 2011

Tanečně-pohybová intervence u zdravých seniorů a pacientů s MCI

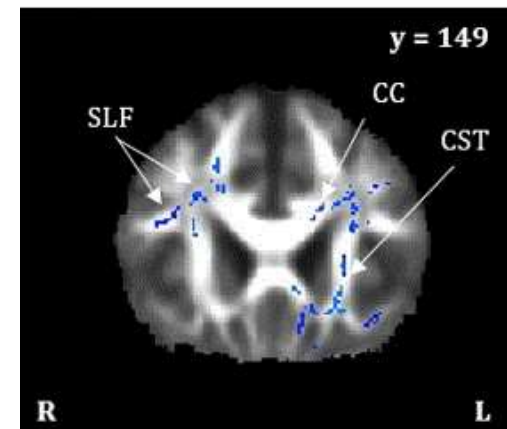
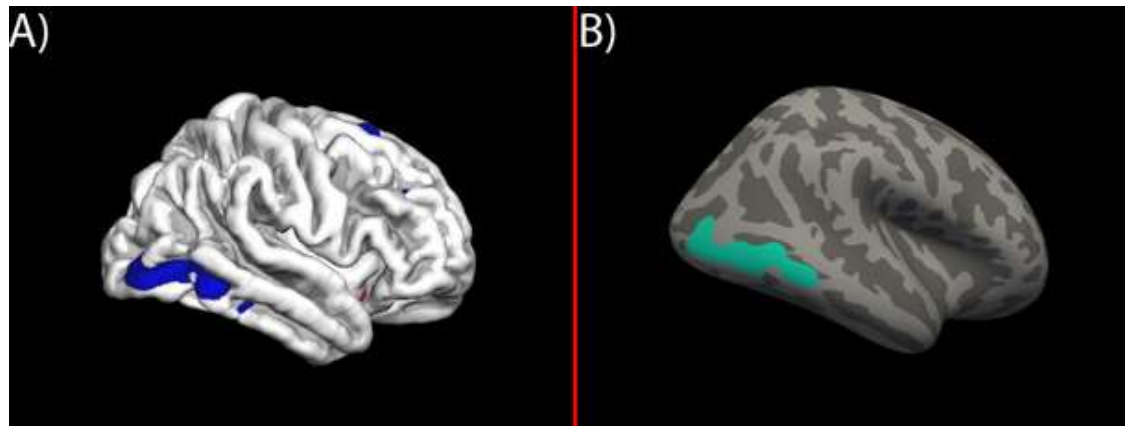


Aerobní trénink, tanec

Mov Disord. 2016 January ; 31(1): 23–38. doi:10.1002/mds.26484.

The Therapeutic Potential of Exercise to Improve Mood, Cognition, and Sleep in Parkinson's Disease

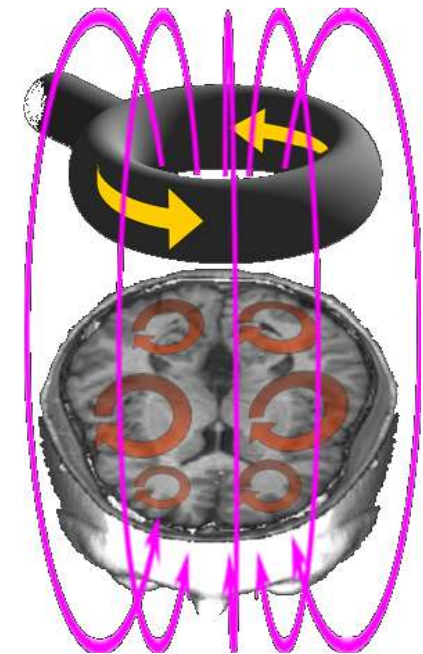
Gretchen O. Reynolds, M.A.¹, Michael W. Otto, Ph.D.¹, Terry D. Ellis, Ph.D.², and Alice Cronin-Golomb, Ph.D.¹



Angiogeneze, synaptická plasticita: BDNF, IGF-1,...

Rektorova et al., 2019

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace



Rektorova and Anderkova, International Review of Neurobiology 2017
 Pupíková and Rektorová, J Neural Transm 2020

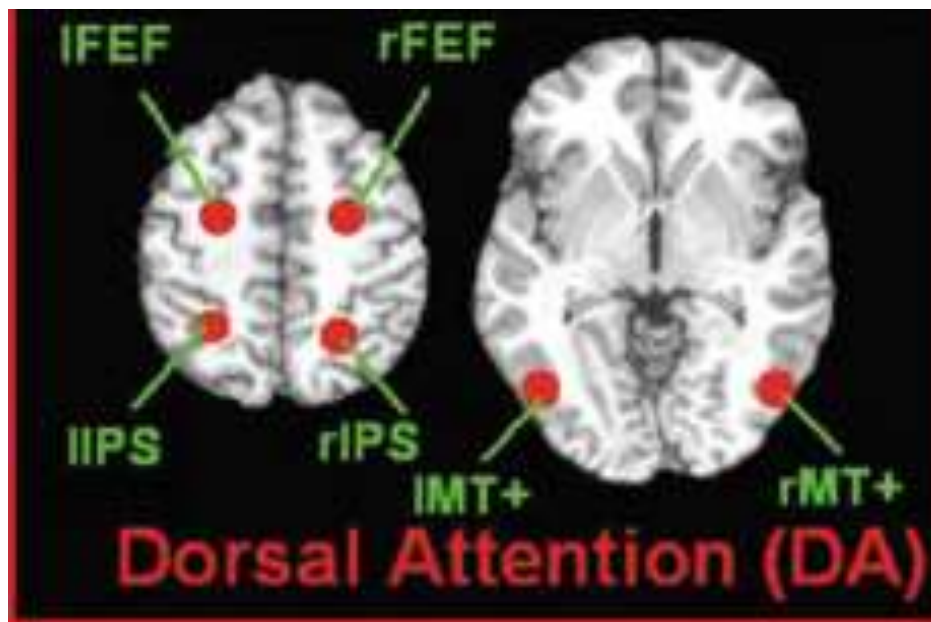


↓ RT Stroopova test po stimulaci **levého lobulus
parietalis superior**

20 zdravých mladých dobrovolníků

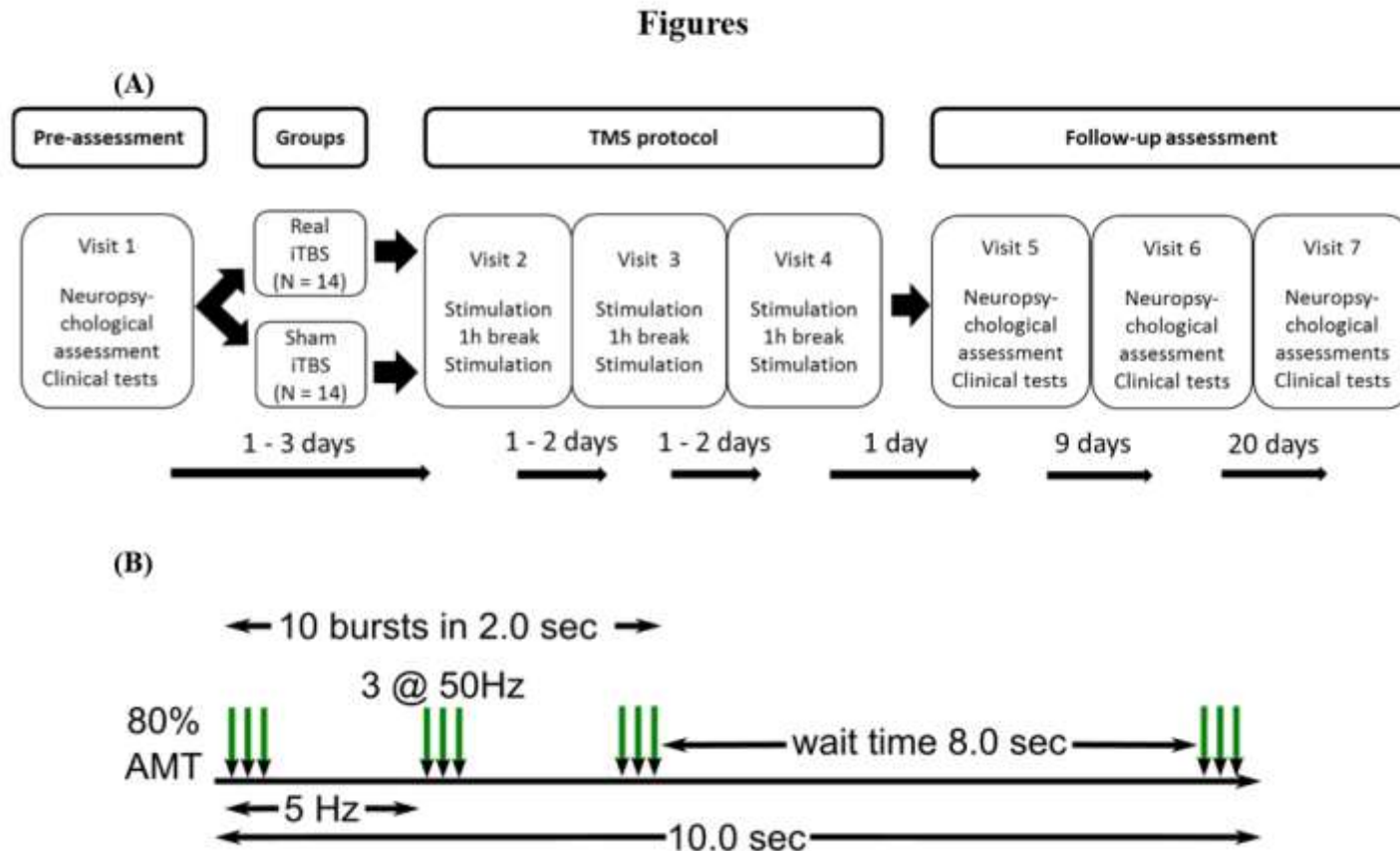
↑ klidové funkční konektivity v zadní pozornostní
síti (DAN)

zelená červená modrá zelená červená červená



28 PD-MCI

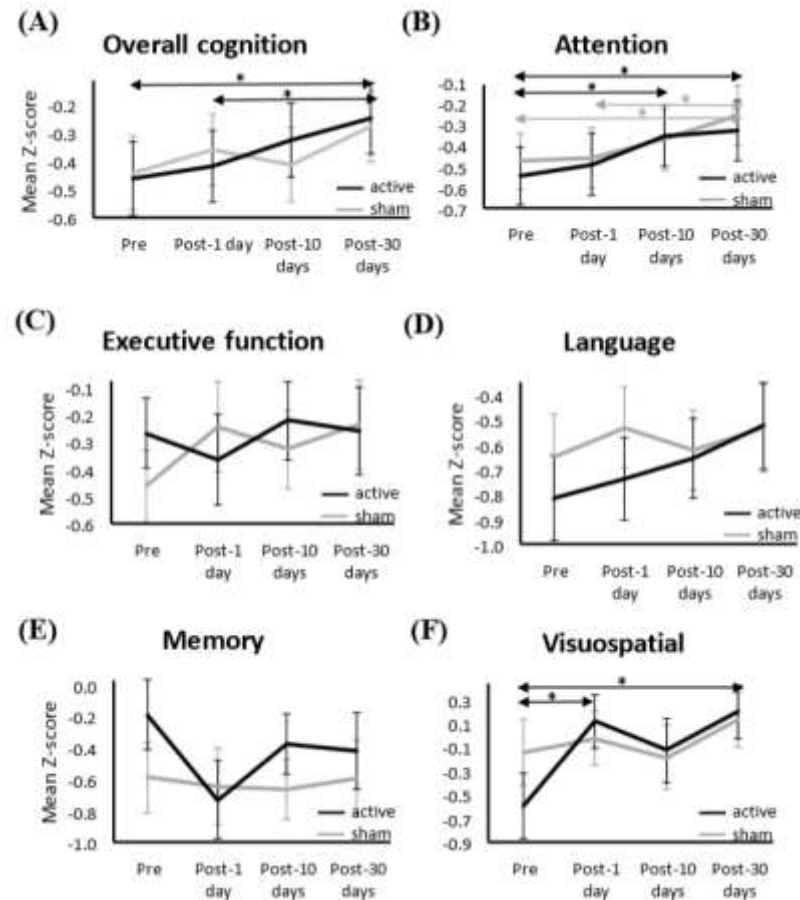
iTBS aktivní vs sham nad levým DLPFC, 6 sezení





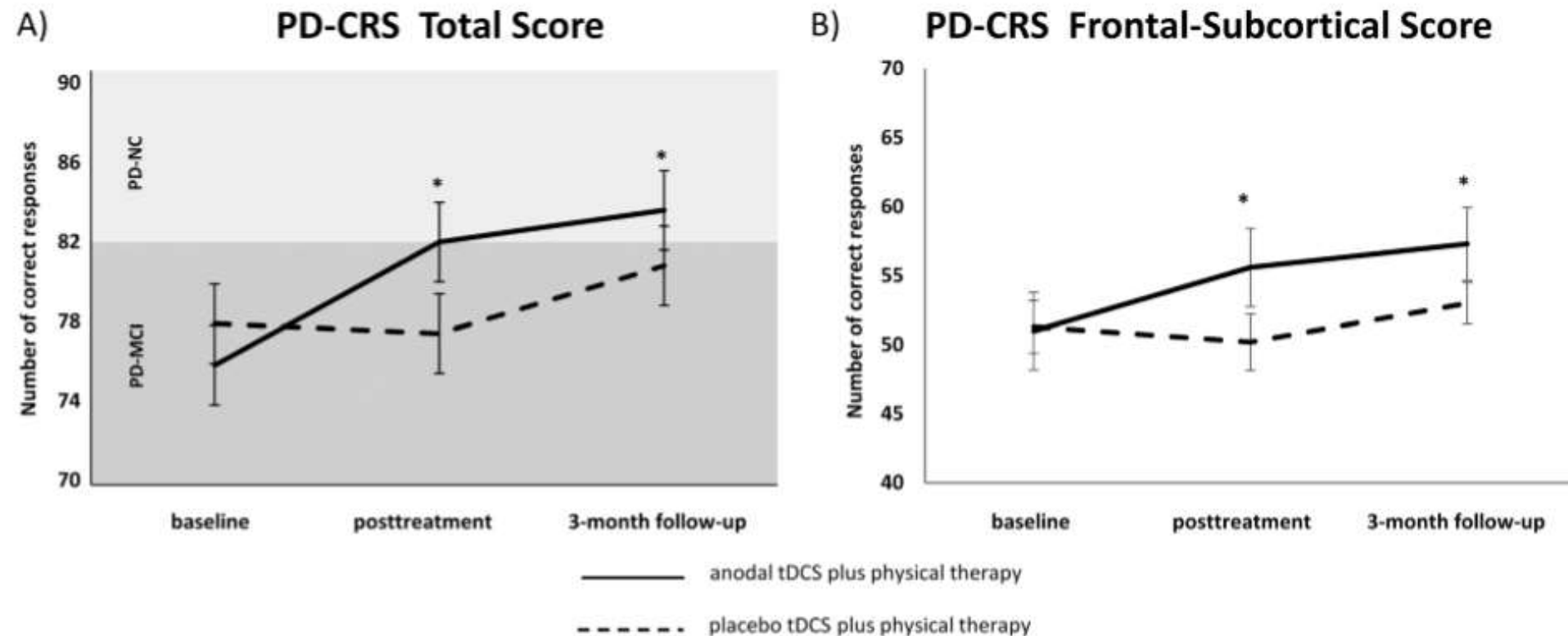
28 PD-MCI

iTBS aktivní vs sham nad levým DLPFC



Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease Is Improved by Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Physical Therapy

Rosa Manenti, PhD,¹ Michela Brambilla, MSc,¹ Alberto Benussi, MD,² Sandra Rosini, MSc,¹ Chiara Cobelli, MSc,¹ Clarissa Ferrari, PhD,³ Michela Petesi, MSc,¹ Italo Orizio, MSc,¹ Alessandro Padovani, MD PhD,² Barbara Borroni, MD,² and Maria Cotelli, PhD^{1*}



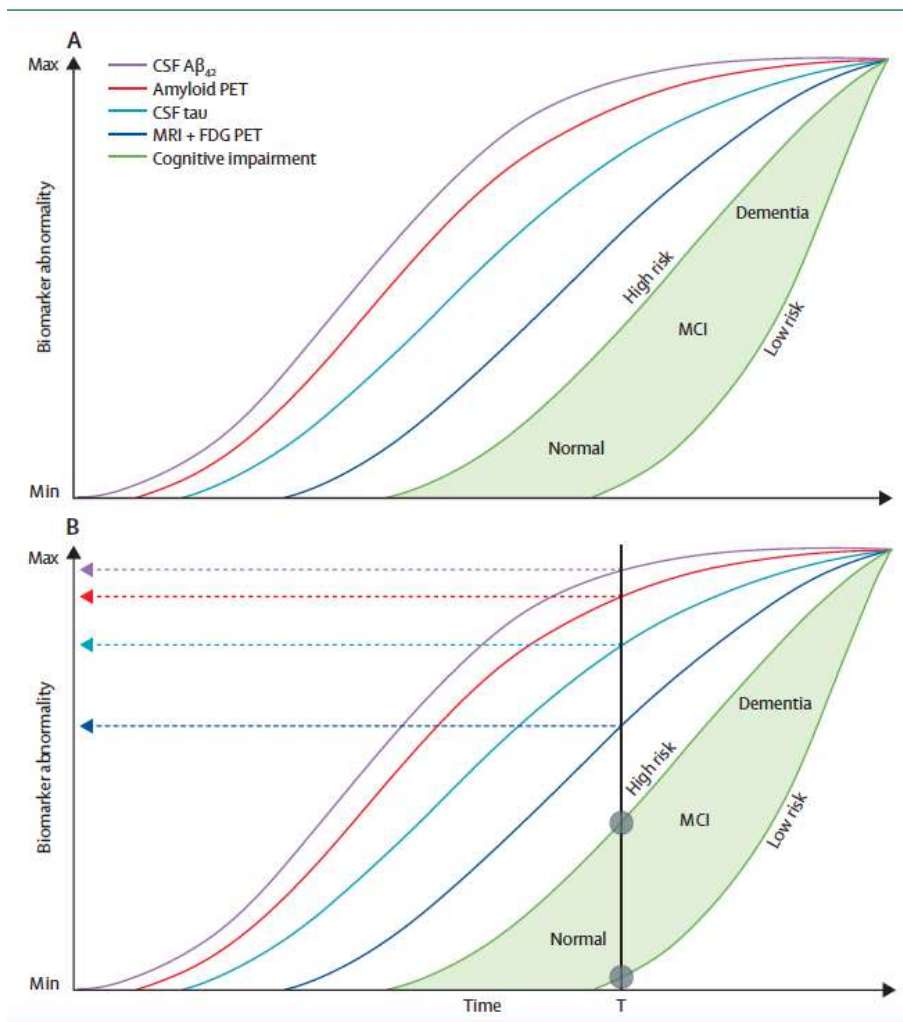
Pacienti s PN a kognitivní poruchou

- Možná indikace pump s dopaminergní terapií

(L-dopa, apomorfin)

(Consensus: Trenkwalder et al., Odin et al., Park Rel Dis 2015)

Kontraindikace STN DBS (MDRS cut-off)



Jack et al., 2012

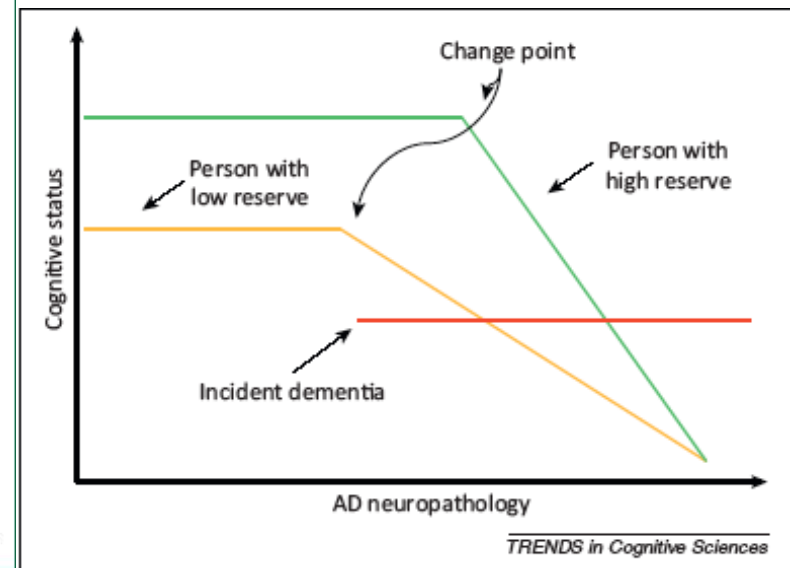
Kognitivní rezerva

Genetika

Vzdělání

Životní styl/ zevní prostředí

Kardiovaskulární rizikové faktory



Barulli & Stern, 2013



Preventivní opatření

- Dostatek spánku a odpočinku
- Kognitivní trénink a dostatečná psychická aktivita během celého života
- Mediteránský typ stravy s dostatečným množstvím vitamínů a ω -3 nenasycených kyselin, jablečně-ananasová šťáva, kurkumín...
- Kalorická restrikce
- Dostatečná fyzická aktivita během celého života



Take home messages

- Kognitivní a behaviorální porucha predikuje klinickou progresi a subtyp degenerativního onemocnění
- Maligní/difusní subtyp PD má kognitivní deficit v počátku onemocnění, spolu s přítomností ortostatické hypotenze a RBD, výraznější patologií AD („DLB subtyp“)

Léčba kognitivní dysfunkce u PN

- iAChE (rivastigmin, donepezil)
- Memantin: možný efekt, dobře tolerován
- Nefarmakologické přístupy k PD-MCI
- Léčba metabolického syndromu a cévních rizikových faktorů
- Léky modifikující průběh onemocnění!!

TA - SERVICE s.r.o. pořádá

Kognitivní poruchy a demence XVII

výukový seminář

1. - 2. října 2020 Univerzitní kino Scala, Moravské náměstí 3/127, Brno

[Základní informace](#)

[Registrace](#)

[Program](#)

[Ubytování](#)

[Partneři](#)

[Kontakty](#)

Základní informace

Záštita

Centrum pro kognitivní poruchy
Centrum pro abnormální pohyby a parkinsonismus
Neurologická klinika LF MU ve FN u sv. Anny
Akademické centrum pro neurovědy LF MU v Brně
Česká neurologická společnost
Asociace klinických logopedů České republiky
Asociace klinických psychologů České republiky

Garant výukového semináře

prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

Děkuji za pozornost

