

KOGNITIVNÍ A EMOČNÍ ZMĚNY U SPINOCEREBELÁRNÍ ATAXIE

MUDr. Jiří Masopust¹, Mgr. Zuzana Říhová¹, MUDr. Ing. Aleš Urban^{1,2}, MUDr. Alena Zumrová³

¹Psychiatrická klinika FN a LF UK, Hradec Králové

²Psychiatrická ambulance, Brandýs nad Labem

³Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Spinocerebelární ataxie jsou heterogenní skupinou neurodegenerativních onemocnění mozečku. Stejně jako jiné cerebelární poruchy bývají spojeny s kognitivními a emočními změnami. Popisujeme případ dvou nemocných, matky a dcery, s autosomálně dominantní spinocerebelární ataxií typu 2. Srovnáváme nálezy psychiatrického a neuropsychologického vyšetření s funkčním zobrazením mozku.

Úvod

Mozeček byl donedávna považován za strukturu podílející se pouze na motorické aktivitě. Neuroanatomické studie však potvrzují klinická pozorování a ukazují, že je spojen i s nemotorickými korovými oblastmi (7). Funkční zobrazovací metody navíc ukazují aktivaci cerebela při kognitivních úlohách. Při mozečkových lézích bylo pozorováno poškození exekutivních funkcí, poruchy pozornosti, perseverace a postižení zrakově-prostorových funkcí včetně tohoto druhu paměti. Objevují se také osobnostní změny s oploštěním emotivity a desinhibovaným nevhodným chováním (5, 8, 12, 13). Tyto změny jsou zahrnovány pod pojem cerebelární kognitivně afektivní syndrom (13).

K významným psychickým změnám vedou neurodegenerativní onemocnění mozečku ze skupiny spinocerebelárních ataxií (SCA). U SCA nacházíme klinické projevy dysfunkce dalších mozkových struktur, zejména frontálních oblastí, i v případech, kdy dostupné zobrazovací metody neukazují žádnou patologii. Společným znakem skupiny SCA je progredující cerebelární syndrom. Jednotlivé choroby se liší sporadickým či familiárním výskytem, věkem klinické manifestace a přítomností přidružených příznaků. Díky možnostem molekulárně genetické diagnostiky v současné době známe již přes 20 typů autosomálně dominantních SCA (AD SCA). U jednotlivých typů dochází k patologické expanzi trinukleotidových sekvencí neboli repeatů CAG (v případě SCA8 je to CTG). Proteinové produkty se u většiny SCA nazývají ataxiny. Patologické proteiny mají prodloužený polyglutaminový řetězec, změněnou sekundární strukturu a vytvářejí v buněčném jádře a v cytoplazmě inkluze působící na neurony toxicky. Toxicita expandovaného polyglutaminového řetězce je jako jedna z obecných příčin neurodegenerace pravděpodobně zodpovědná za podobný klinický obraz jednotlivých typů SCA. Mezi počtem opakování tripletů a závažností fenotypového pro-

jevu existuje silná a prokazatelná souvislost. V České republice je nejčastěji zastoupeným typem AD SCA2. V současné době se jedná asi o 17 pacientů z několika rodin. Normální počet CAG repeatů u SCA2 je mezi 14 a 30. Počet způsobující manifestaci cerebelárního onemocnění při SCA2 je nejčastěji 37–39 CAG opakování (10). Typický je fenomén anticipace. Projevuje se časnější manifestací příznaků a závažnějším průběhem onemocnění v následujících generacích. Anticipace je uváděna + 12–26 let. Progrese je rychlejší, pokud se onemocnění manifestuje před 20. rokem věku. Bylo zjištěno, že intergeneračně vzrůstá velikost expandovaného trinukleotidového úseku a velikost expandované alely koreluje inverzně s věkem manifestace onemocnění.

Určitý stupeň kognitivního postižení a demence se objevuje u 20–40 % SCA2. Otázkou je souvislost závažnosti kognitivního deficitu a některých charakteristik mozečkového onemocnění. Provedené studie převážně ukázaly vztah mezi stupněm kognitivního postižení a délkou trvání onemocnění (3, 4). Kognitivní postižení naopak pravděpodobně nesouvisí se závažností motorického postižení nebo věkem počátku onemocnění. Pokles intelektu nelze zřejmě interpretovat jako sekundární efekt progresivního motorického postižení. Spíše se jedná o důležitou a nezávislou součást fenotypu SCA2. V některých rodinách se kognitivní

postižení může objevit již v časných fázích onemocnění. Při velké expanzi CAG repeatů se může záhy objevit mentální retardace (6).

Popisujeme případ dvou nemocných s SCA2. Jedná se matku a dceru s rozdílnou délkou trvání základního onemocnění a různým stupněm motorického a kognitivního postižení. Pro srozumitelnost a přehlednost pacientky označujeme v textu jednotně jako matku a dceru.

Anamnestická data

Obě pacientky byly přijaty na Psychiatrickou kliniku v Hradci Králové na doporučení neurologa k vyšetření kognitivních a emočních změn při SCA2.

Matka – ročník 1942. V mládí byla úspěšně léčena pro neplodnost, porodila syna a dceru. Po rozvodu se starala o obě děti sama za pomoci babičky. Nemocná dříve pracovala jako učitelka a nyní je dlouhodobě v invalidním důchodu pro neurologické onemocnění. Žije v bytě společně s dcerou a svou 88letou matkou. Ta je vážně nemocná a nesoběstačná, není ale nositelkou mutace pro SCA2. Zdravý syn se s nimi příliš nestýká. U otce pacientky se po 50. roce věku objevily poruchy artikulace, stability a hybnosti. Skončil na invalidním vozíku a zemřel v 68 letech. Podobné projevy rodina pozorovala také u otcova bratra. První obtíže u této pacientky se objevily v roce 1984,

Tabulka 1. Charakteristika nejčastějších typů spinocerebelárních ataxií (podle 2)

Typ SCA	% zastoupení mezi AD SCA	Doba manifestace 1. příznaku (roky)	Rozlišující příznaky spojené s ataxií
SCA1	5–27	4–74	Pozitivní pyramidové jevy, periferní neuropatie
SCA2	13–24	1–65	Pomalé sakadované oční pohyby, periferní neuropatie, hyporeflexie, demence
SCA3	11–36	5–70	Pozitivní pyramidové jevy, extrapyramidový syndrom, retrakce očních víček, nystagmus; amyotrofie, fascikulace, porucha čítí
SCA6	15	30–71	Někdy epizodická ataxie, velmi pomalá progrese
SCA7	5	0–70	Porucha zraku s retinopatií
SCA8	2–5	1–73	Hyperreflexie v kombinaci s poruchou vibračního čítí

tedy v jejích 42 letech. Jednalo se o zhoršení jistoty a stability chůze. Postupně se objevila také dysatrie a zhoršovala se chůze. Od 57 let věku je pacientka upoutána na invalidní vozík. Diagnóza SCA2 byla stanovena až po verifikaci onemocnění u dcery nemocné. Dosud nena-

vštěvovala psychiatra. Praktický lékař podával nemocné zopiklon, bromazepam a dosulepin pro anxiózně – depresivní syndrom a nespavost.

Dcera – ročník 1979. Vystudovala obchodní akademii a úspěšně složila maturitu.

Pracuje u policie. Nemocná má spokojený vztah, plánují s přítelem svatbu a děti. Nikdy vážněji nestonala. Ve svých 20 letech věku začala pociťovat nejistotu při chůzi. K neurologickému vyšetření prvně přišla o čtyři roky později pro každodenní bolesti hlavy. Při zjištěné cerebelární symptomatice a rodinné anamnéze neurologické poruchy bylo doporučeno molekulární genetické vyšetření v Neurogenetickém centru 2. LF UK a FN Motol. Nalezená elongace alel odpovídala nálezům typickým pro SCA2. V minulosti pacientka několikrát navštívila psychologa pro potíže se záměrným zvracením. Psychiatricky léčena nebyla. Užívala amitriptylin v nízké dávce na noc pro pokleslou náladu a občasnou nespavost. Důležité anamnestické údaje shrnuje tabulka 2.

Tabulka 2. Anamnestické údaje obou pacientek

	Matka	dcera
Věk (roky)	62	25
Diagnóza neurologická	SCA 2	SCA 2
Diagnóza psychiatrická	Mírná kognitivní porucha	Atypická mentální bulimie
Počet CAG repeatů	41	44
Trvání onemocnění (roky)	20	5
Věk manifestace	42	20
Vzdělání (roky)	12	12
Abúzus	NE	NE

Tabulka 3. Vyšetření posuzovacími stupnicemi obou nemocných

posuzovací stupnice	matka	dcera
CF	5	1
MMSE	26	30
GDS	4	1
BAI	10	5
Beck	2	1
MADRS	8	2
Q-LES-Q	219	284

CF (Cerebellar Functions) – subskála z Neurostatus (Standardised Neurological Examination and Assessment of Kurtzke's Functional Systeme and Expanded Disability Status Scale) – skóre závažnosti ataxie 0–5

MMSE (Mini Mental State Examination) – Krátká škála mentálního stavu

GDS (Global Deterioration Scale) – Reisbergova škála kognitivní deteriorace

BAI (Beck Anxiety Inventory) – Beckův inventář úzkosti

Beck (Beck Depression Inventory) – Beckova sebeposuzovací stupnice deprese

MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) – Stupnice Montgomeryho a Asbergově pro posuzování deprese

Q-LES-Q (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire) – Dotazník kvality života

Tabulka 4. Schematické znázornění perfuze v jednotlivých oblastech mozku. Každá oblast je rozdělena – vlevo, vpravo. Vizualní hodnocení pomocí čtyřbodové stupnice provedla MUDr. Elen Urbanová, Oddělení nukleární medicíny LF UK a FN, Hradec Králové

Pacient	Frontal inf.	Frontal sup.	Temporal lat.	Temporal med.	Parietal	Occipital	Cerebellum
matka							
dcera							

normální perfuze hraniční perfuze zřetelná hypoperfuzie výrazná hypoperfuzie

Tabulka 5. Neuropsychologické vyšetření – výkon obou nemocných v jednotlivých testech

	CF	MMSE	IQ	TMT A	TMT B	RO	R ₁	R ₂	LM	CFT	TOH	WCST	NS
M	5	26	101										
D	1	30	108										

normální výkon 1 SD od normy 2 SD od normy

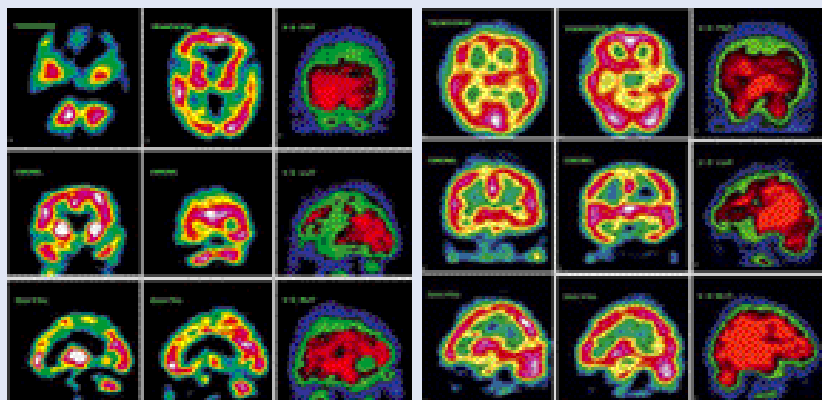
CF (Cerebellar Functions) – subscale of Neurostatus /Standardised Neurological Examination and Assessment of Kurtzke's Functional Systeme and Expanded Disability Status Scale/ – skóre 0 (normální nálezy) – 5 (závažná ataxie); MMSE (Mini Mental State Examination); TMT A (Trail Making Test) – test cesty, část A; TMT B - (Trail Making Test) – test cesty, část B; RO (Rey-Osterrieth Complex Figure) – Rey-Osterriethova komplexní figura (number of copied parts, accuracy of the copy was not scored); R₁ – 3-minutes delayed recall; R₂ – 30-minutes delayed recall; LM (Logical Memory from Wechsler Memory Scale 3 rd edition, WMS III) – Subtest Logická paměť z WMS III; CFT (Category Fluency Test) – Kategořální test slovní plynulosti; TOH (Tower of Hanoi) – Test Hanojské věže; WCST (Wisconsin Card Sorting Test, computer version) – Test třídění wisconsinských karet; NS (Numeric Square) – Test Číselný čtverec

Klinický obraz a provedená vyšetření

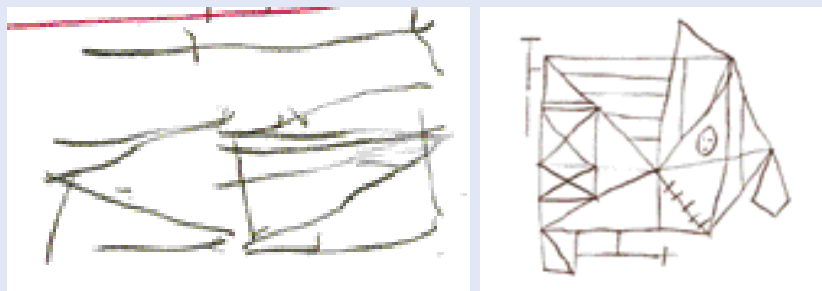
V případě matky objektivnímu psychiatrickému nálezu dominovala emoční labilita a pokleslá náladu s úzkostí a pláčivostí. Narušena byla krátkodobá paměť a nemocná popisovala sníženou schopnost se soustředit. Výsledek vyšetření škálou MMSE byl 26 bodů, tedy hraničně normální. Byla stanovena diagnóza F 06.7 Mírná kognitivní porucha a F 06.6 Organická emoční labilita podle MKN-10. Při neurologickém vyšetření jsme pozorovali mírný třes hlavy, mozečkovou dysarthrii, třes, ataxii a dysdiadochokinezu horních i dolních končetin. Chůze byla o široké bazi, nejistá a možná byla pouze s výraznou pomocí.

Dcera měla pokleslou náladu v souvislosti s nelehkou situací a velkou zátěží. Svěřila se s tím, že již devět let se snaží držet diety a po jídle často zvrací ve snaze zhubnout nebo udržet stávající tělesnou hmotnost. Byla splněna diagnostická kritéria pro atypickou mentální bulimii (F 50.3). Tato duševní porucha zřejmě nesouvisí se základním neurodegenerativním onemocněním. Z cerebelárních příznaků byla zjištěna mírná ataxie horních i dolních končetin, nejistá chůze a Rhombegův stoj.

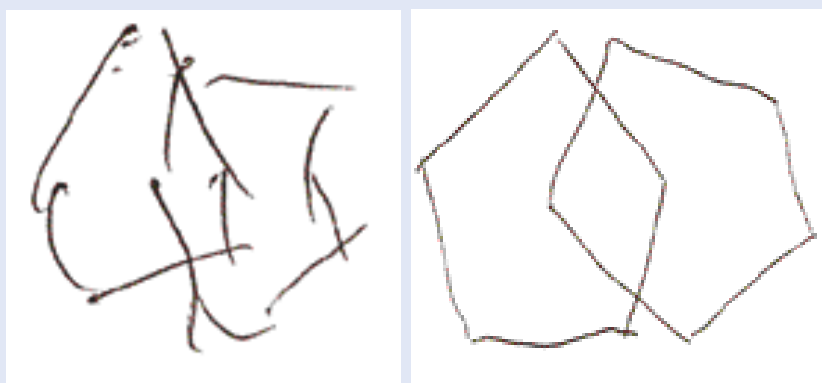
Obrázek 1. SPECT mozku. Transversální, koronární a sagitální řezy a trojrozměrná rekonstrukce. U matky (levý obrázek) je patrná výrazná hypoperfúze mozečku oboustranně a mírná hypoperfúze frontálně vlevo. Dcera (pravý obrázek) je bez patologického nálezu v oblasti cerebella a hraniční perfúze frontálně vlevo. Snímky zhotovila MUDr. Elen Urbanová, Oddělení nukleární medicíny LF UK a FN, Hradec Králové



Obrázek 2. Rey-Osterriethova figura. Vlevo: kopie Rey-Osterriethovy figury provedená matkou. Zřetelné jsou grafomotorické obtíže, které znemožňují zakreslení figury. Protože jsme však test použili v první řadě jako zkoušku vizuální paměti, dovolili jsme pacientce, aby předlohu reprodukovala tak, že ji verbálně popíše. V tomto přístupu byla pacientka úspěšná. Vpravo: kopie totožné předlohy nečinila dceři potíže – kresba je systematická, jednotlivé prvky na sebe dobře navazují, žádný z detailů není opomenut



Obrázek 3. Obkreslování pětiúhelníků z MMSE. Výkon matky (vlevo) je znatelně horší než dcery (vpravo). Svědčí pro narušení konstrukčních schopností



Výsledky použitých posuzovacích stupnic jsou uvedeny v tabulce 3. Nález vyšetření jednofotonovou emisní tomografií (SPECT) mozku je dokumentován na obrázku 1. V tabulce 4 je graficky znázorněna perfúze jednotlivých oblastí mozku. Vychází z vizuálního hodnocení pomocí čtyřbodové stupnice.

Obě nemocné byly vyšetřeny neuropsychologem. Srovnání jejich výkonu v jednotlivých testech ukazuje tabulka 5.

U matky byla zjištěna pravděpodobná deteriorace intelektu, IQ dosahovalo průměrných

hodnot a kolísání výkonu v jednotlivých intelektových schopnostech bylo výrazné. Zřetelná byla porucha rozdělené pozornosti, snížená kapacita krátkodobé vizuální paměti, porucha zrakově-prostorových funkcí a nízká verbální fluence. V oblasti exekutivních funkcí byly zaznamenány problémy ve schopnosti měnit strategii vedoucí k dosažení určitého cíle a zvýšená pohotovost k perseverativním odpovědím, schopnost tvorby konceptu však zůstala zachována. Zjistili jsme také poruchu vizuomotorické koordinace a hrubé poškození jemné i hrubé motoriky a řeči.

Dcera měla průměrné IQ a deficit v oblasti zaměřené pozornosti a vizuomotorické koordinace a učení. Výkon v ostatních kognitivních doménách odpovídal normě. Kvalita jednotlivých intelektových schopností byla značně variabilní, rozdíl mezi úrovní verbálního a názorového IQ však nebyl významný. Klinicky byla patrná lehká artikulační neobratnost a nepřesnost jemných motorických pohybů. Zjištěná porucha zaměřené pozornosti koreluje s hraničním hypoperfúzi ve frontální oblasti vlevo zjištěné vyšetření SPECT.

Průběh a terapie

Při krátké hospitalizaci na otevřeném koe-dukovaném oddělení byla oběma pacientkám poskytnuta podpůrná psychoterapie. Matce byl vysazen benzodiazepin a dosulepin byl nahrazen amisulpridem v dávce 50 mg na noc. Dcera dostala fluvoxamin 100 mg na noc na místo amitriptylinu. Antidepressivum SSRI bylo vhodné pro projasnění nálady a ovlivnění zvýšené impulzivity projevující se nutkavým zvracením po jídle. Obě nemocné popisovaly emoční úlevu. Byla jim doporučena ambulantní psychiatrická péče.

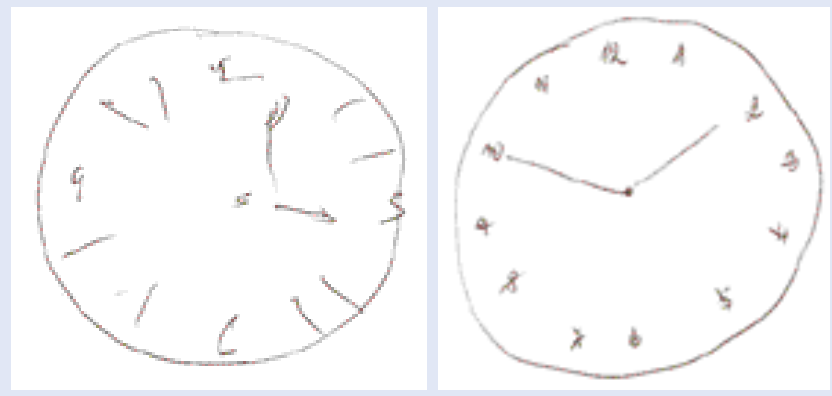
Diskuze a závěr

U popsanych příbuzných jsme zjistili anticipaci onemocnění +22 let. Projevy počínajícího onemocnění byly u matky zjištěny ve 42 letech věku, dcera pozorovala první příznaky již ve 20 letech. Počet CAG repeatů byl 41, respektive 44. V souladu s literaturou jsme tedy pozorovali inverzní vztah mezi začátkem věku onemocnění a délkou expandovaných polyglutaminových řetězců.

Ačkoli je zřejmé, že narušení motoriky mělo výrazný vliv na projevy kognitivního výkonu ve většině testů, ukazuje se, že některý typ deficitu může být na motorice nezávislý. Zajímavé jsou například výsledky testů exekutivních funkcí u matky. Navzdory větší motorické náročnosti Hanojské věže zvládla pacientka tento test daleko lépe než WCST, který je motoricky nenáročný. Právě díky minimálnímu motorickému zapojení lze selhání ve WCST považovat za projev kognitivní dysfunkce.

Nález při vyšetření SPECT mozku se lišil v oblasti mozečku. Podle očekávání se zobrazila výrazná hypoperfúze u matky. Obě nemocné měly hraniční perfúzi frontálně vlevo. Stejný obraz jsme zjistili u 5 ze 6 vyšetřených pacientů s SCA2 (9). V literatuře není popsána tak častá patologie ve frontální oblasti. V tomto případě se zatím jedná o malý soubor nemocných. Posouzení nálezu je navíc pouze vizuální. Předpokládáme, že po osvojení přesnějších kvantitativních metod budeme ve spolupráci s Oddělením nukleární medicíny FN v Hradci Králové schopni nálezu objektivněji hodnotit.

Obrázek 4. Test hodin. Konstrukční dyspraxie a narušení zrakově-prostorových schopností u matky (vlevo). Vpravo je kresba dcery bez výrazné patologie



Zajímavé je srovnání morfologického a funkčního zobrazení mozku. Dříve provedené vyšetření magnetickou rezonancí (MR) na jiném pracovišti ukázalo atrofii mozečku a kmen u dcery. Matka nebyla schopna vyšetření MR absolvovat.

Matka měla vyšší skóre ve škálách deprese a úzkosti. Dcera měla lepší výsledek ve všech subškálách stupnice kvality života (Q-LES-Q) kromě položky „volný čas“. V té dosáhla pouze 13 bodů. To odpovídá hodnotám zjištěným u nemocných s těžkou depresí. Nemocná pracuje a navíc se stará o nemocnou matku a babičku. Bratr se s nimi příliš nestýká a nepomáhá jim. Otec rodinu opustil již v dětství nemocné. Je zřejmé, že progredující neurodegenerativní onemocnění mozečku znamená velkou zátěž a sníženou kvalitu života jak pro nemocné, tak pro jejich rodiny.

Role mozečku v modulaci kognitivních funkcí a emotivity musí být dále studována. Stále přesně nevíme, jaký je vztah mezi patologií v ohraničených mozečkových oblastech a specifickými charakteristikami kognitivního deficitu. Nedostatečně je prozkoumána organizace „nemotorických“ funkcí v cerebelu

(5, 14). Zodpovězení těchto a dalších otázek bude vyžadovat neuropsychologické studie, hlubší poznání topografie cerebrocerebelárních spojení a neurovizuální studie ověřující funkční hypotézy. O mozeček se začínají zajímat i psychiatři. Výskyt psychických obtíží

u nemocných s „neurologickým“ cerebelárním postižením je jen jedním z důvodů. Abnormity mozečku byly nalezeny u psychiatrických onemocnění, jako je schizofrenie, afektivní poruchy, autismus nebo demence (1, 11).

U pacientů s degenerativním mozečkovým onemocněním se v klinické praxi málo myslí na možné kognitivní a emoční změny. Ačkoliv je základní porucha kauzálně neléčitelná, lze symptomaticky ovlivnit časté depresivní, úzkostné, ale i kognitivní příznaky. Při péči o tyto nemocné je vhodná spolupráce neurologa, psychiatra, psychologa a sociálního pracovníka. Psychiatrická intervence, edukace, farmakoterapie, podpůrná psychoterapie a práce s rodinou mohou zlepšit kvalitu života nemocného i jeho blízkých.

Podpořeno výzkumným záměrem
FNM MZO 0064 203-6505
a grantem IGA IZ CR NM / 7405-3

Literatura

1. Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 908–920.
2. Bird TD. Hereditary ataxia overview. *Gene Reviews* [on line]. Seattle: University of Washington 2004. Dostupný z [www: http://www.genetests.org](http://www.genetests.org)
3. Bürk K, Globas C, Bösch S, Gräber S, Abele M, Brice A, et al. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia 2. *Brain* 1999; 122: 769–777.
4. Cancel G, Dürr A, Didierjean O, Imbert G, Bürk K, Lezin A et al. Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia 2: a study of 32 families. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 709–715.
5. Dolan RJ. A cognitive affective role for the cerebellum (editorial). *Brain* 1998; 121.
6. Geschwind DH, Perlman S, Figueroa CP, Treiman LJ, Pulst SM. The prevalence and wide clinical spektrum of the spinocerebellar ataxia type 2 trinucleotide repeat in patients with autosomal dominant cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 842–850.
7. Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. The underestimated cerebellum. *Hum Brain Mapp* 1995; 2: 244–254.
8. Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a pediatric population. *Brain* 2000; 123: 1041–1050.
9. Masopust J, Urban A, Říhová Z, Urbanová E, Kremláček J, Zumrová A. Association of functional examination methods and cognitive deficit in patients with autonomic dominant spinocerebellar ataxia – a pilot study (abstract). *The World Journal of Biological Psychiatry* 2005; 6 (Suppl 1): 338.
10. Pulst SM. Spinocerebellar ataxia type 2. *Gene Reviews* [on line]. Seattle: University of Washington 2003. Dostupný z [www: http://www.genetests.org](http://www.genetests.org).
11. Rapoport M. The cerebellum in psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry* 2001; 13: 295–301.
12. Riva D, Giorgi C. The cerebellum contributes to higher functions during development. Evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain* 2000; 123: 1051–1061.
13. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; 121: 561–579.
14. Schmahmann JD. Cognition and cerebellum. *Neurology* 2004; 63: 1991.