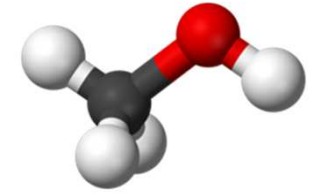




38. Den průmyslové neurologie a neurotoxikologie

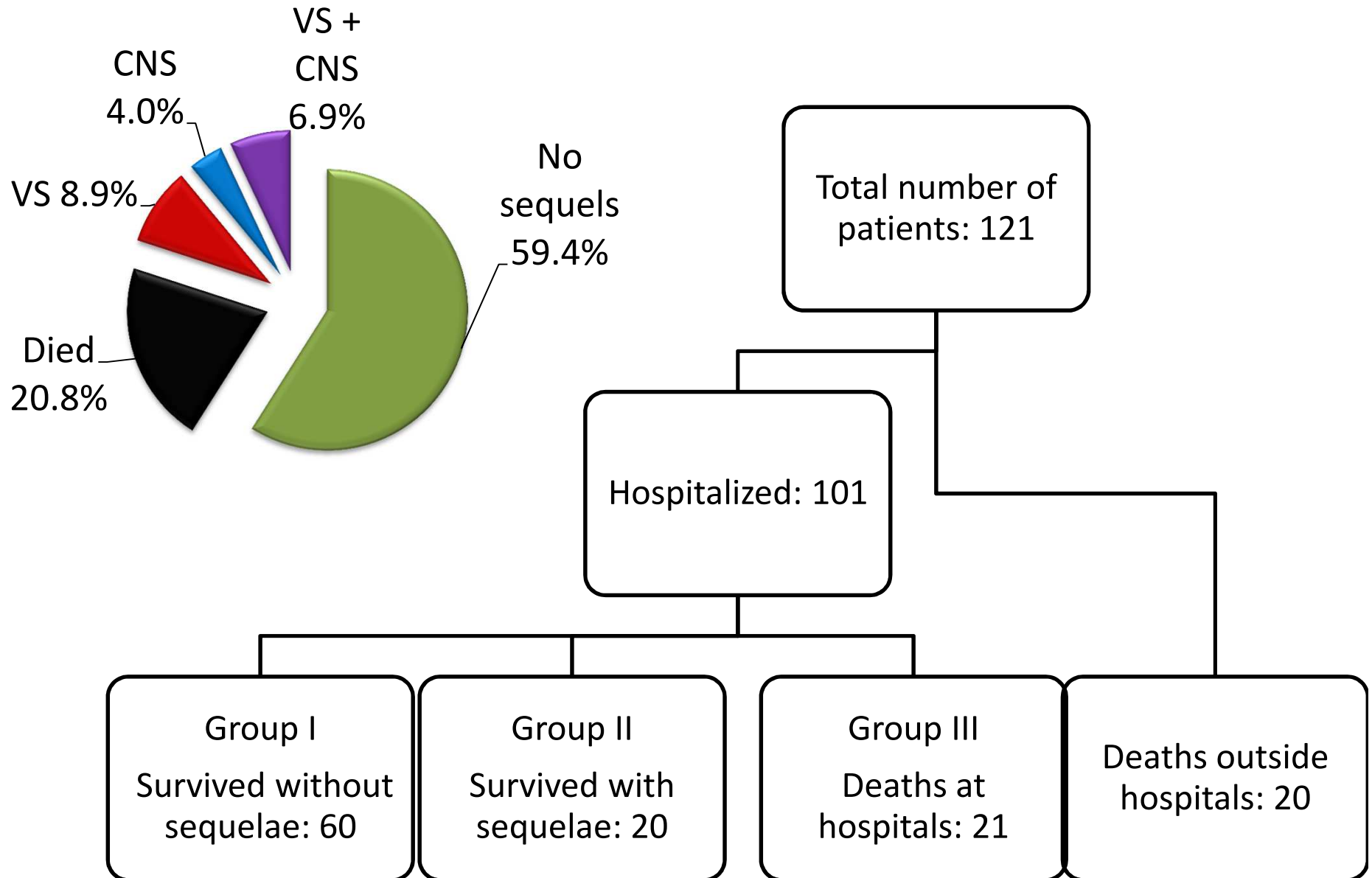


Dynamika neurodegenerativních změn po akutní intoxikaci metanolem: výsledky prospektivní studie



Sergej Zacharov, MD, PhD
Daniela Pelclova, Prof, PhD,
FEAPCCT

Zakharov S et al. Czech Mass Methanol Outbreak 2012: Epidemiology, Challenges and Clinical Features // Clin Toxicol 2014



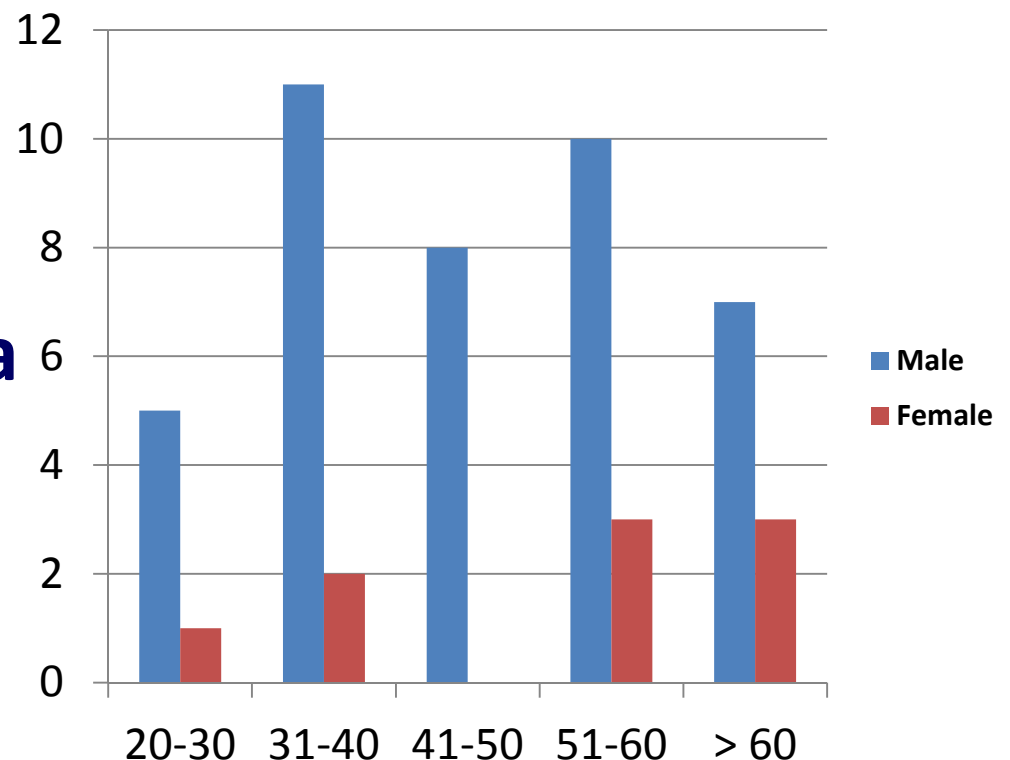
Prospektivní studie VFN a 1 LF UK: dlouhodobé následky otrav metanolem



- Oční vyšetření
- Oční koherenční tomografie (OCT-RNFL)
- Evokované zrkové potenciály (VEP), elektroretinografie (ERG)
- Magneticko-rezonanční vyšetření (MR) mozku
- Neurologické vyšetření, elektromyografie (EMG)
- Neuropsychologické a adiktologické vyšetření
- Toxikologické vyšetření (etyl glukuronid v moči)
- Biochemické vyšetření včetně CDT, vit. B₁, B₁₂
- Genetické vyšetření variant enzymů ADH, ALDH, MEOS
- Vyšetření biomarkerů poškození BBB, myelinu, neuronů v akutní fázi (2015) - VŠCHT

Soubor pacientů - 2013

- 50 osob (9 žen : 41 mužů) – 63 % přeživších otravu
- Při propuštění:
 - 37 „bez následků“ (74%)
 - 13 „s následky“ (26%)
- 7 porucha zraku (14%)
- 6 kombinovaná porucha (zrak, CNS) (12%)



Jak se změnil soubor pacientů za 2 roky?

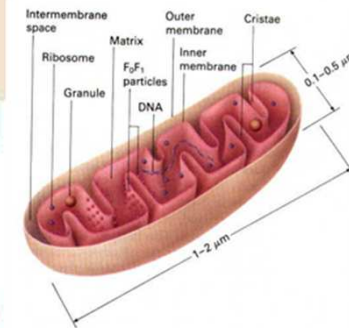
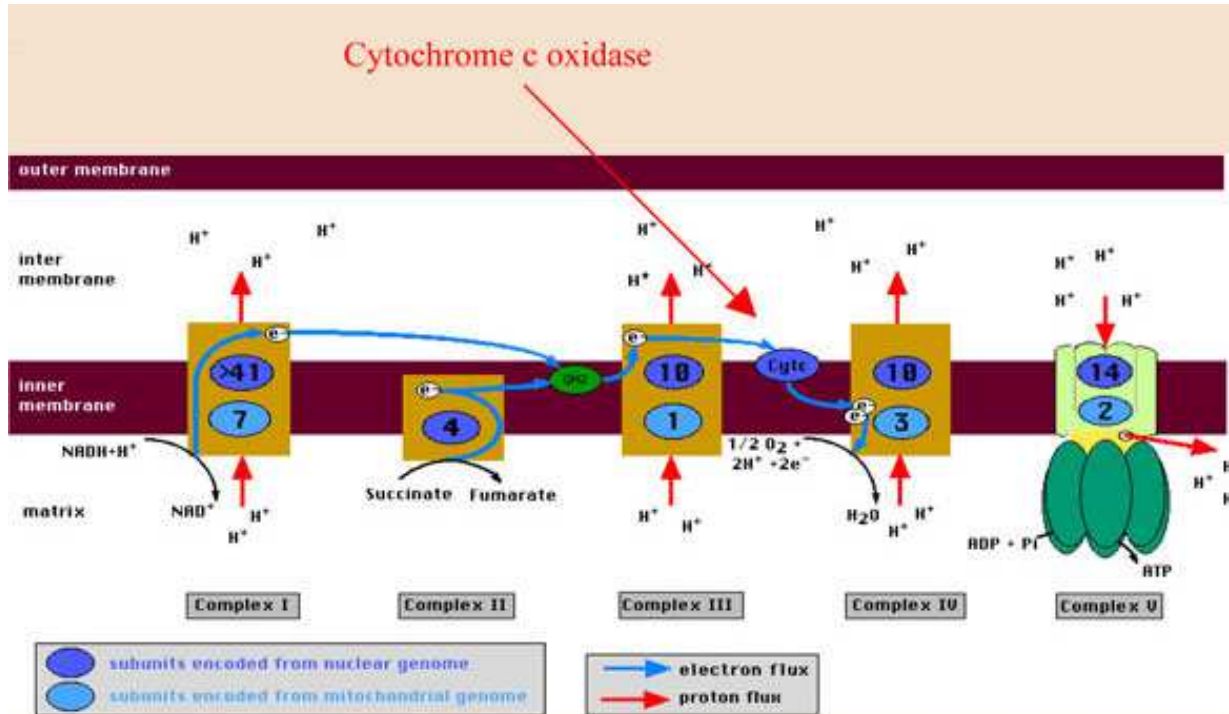
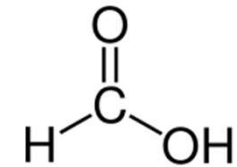
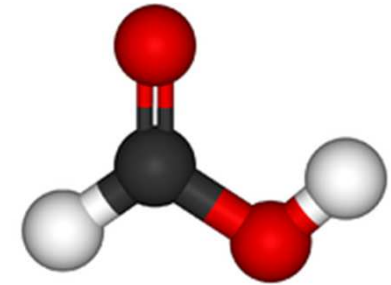
- **Zemřeli:** **3 pacienti**
- **Odmítl další účast na studii:** **1 pacient**
- **Ztracen kontakt:** **1 pacient**

- **Pokračují ve studii:** **45 pacientů**
- **Přidali se k druhému kolu:** **4 pacienti**

- **Celkový soubor druhé kolo vyšetření:**
49 pacientů

I. Demyelinizace

- Mechanismus: inhibice cytochrom c oxidázy



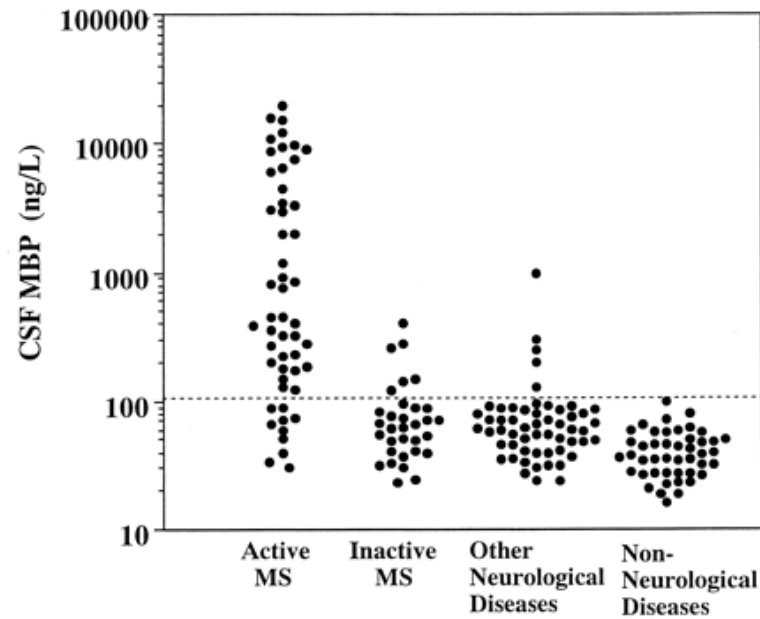
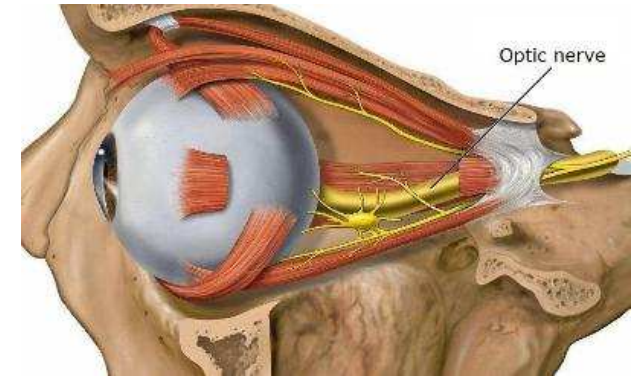
E236
(konzervans;
přísada do
siláže)

(FAO/WHO
JECFA 1998:
Acceptable
human daily
intake up to
3 mg/kg b.w.)

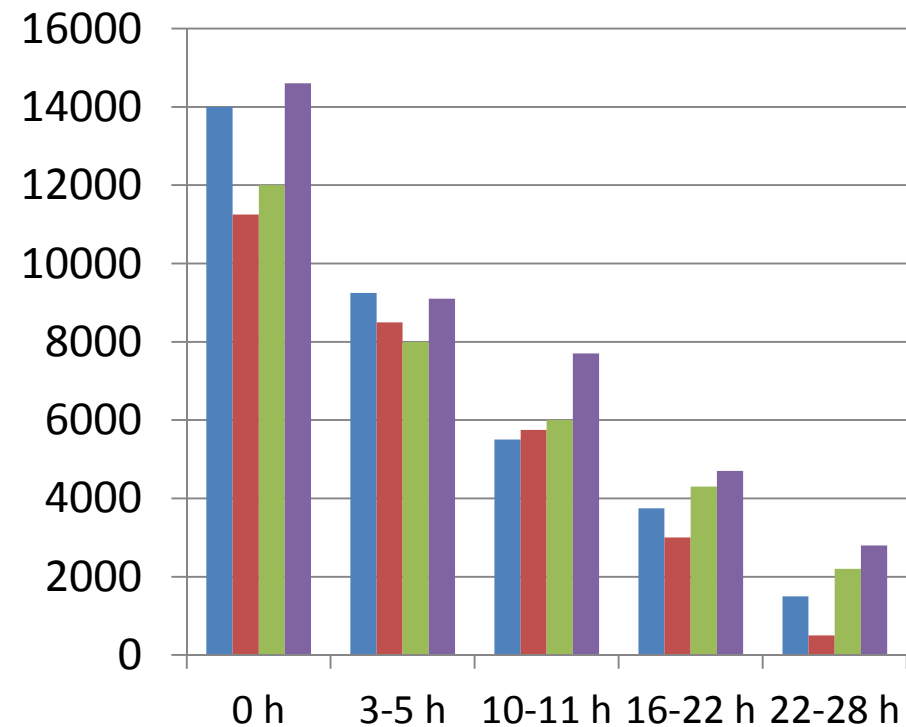
- Blok syntézy ATP ($K_i \sim 6 \text{ mM}$, 280 mg/L)
- Oligodendrocyty obsahují méně mitochondrií než neurony, nižší celková aktivita Cyt c

I. Demyelinizace

- Terč: retrolaminární část zrakového nervu, subkortikální bílá hmota
- Morfologie: otok myelinového obalu, dezintegrace myelinu, komprese axonů
- Biochemický náález: vzestup Myelin Basic Protein (MBP) v cerebrospinální tekutině a krevním séru

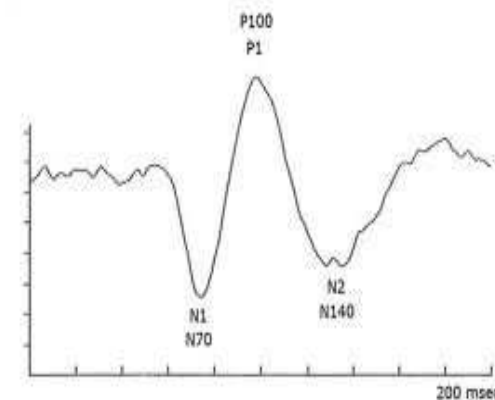
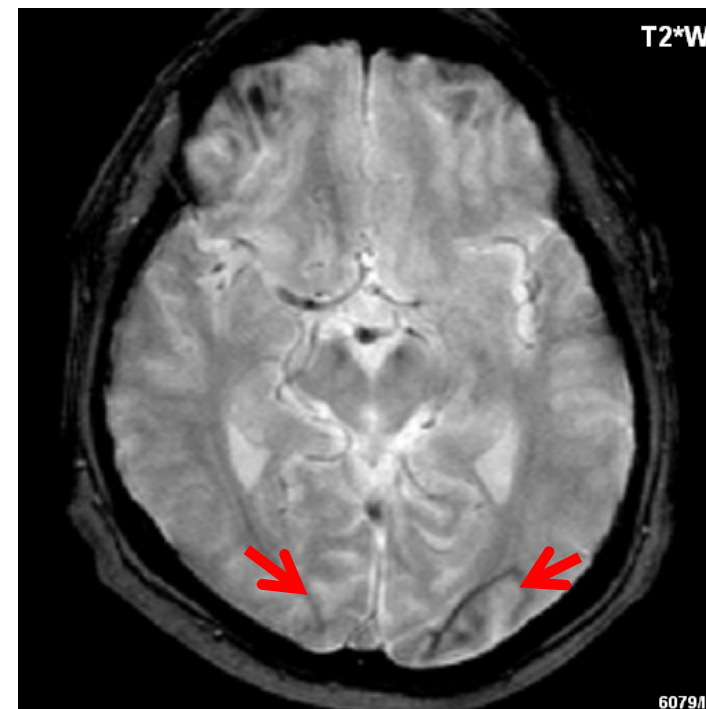


MBP in CSF (Ohta M et al, 2000)



I. Demyelinizace

- MR nále: ložiska subkortikální nekrózy (s hemoragií), nále na ON
- VEP nále: prodloužení latence evokovaného komplexu (P100)
- Prevalence demyelinizačního procesu v CNS u pacientů po otravě MetOH není známa
- Dynamika chronických změn není známa
- Prognostické faktory nejsou známy
- Jestli a čím se liší od jiných demyelinizačních procesů (roztoušená skleróza, vrozené neuropatie)?



Prevalence nálezů (demyelinizace): 2013

- **MR nález:**

- Ložiska subkortikální nekrózy bílé hmoty – 4/46 (9%)

- Poškození nervus opticus – 3/46 (7%)

- **VEP nález:**

- 27/50 (54%) pacientů s abnormální latencí P100 (> 117 ms): bilaterální nález u 21/27 (78%)

- **Korelace latence P100:**

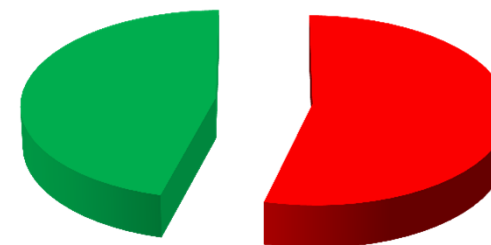
- se závažnosti metabolické acidózy při příjmu (pH arteriální krve, aniontové okno, laktát)

- s koncentrací metanolu

- s koncentrací glukózy (stresová hyperglykémie)



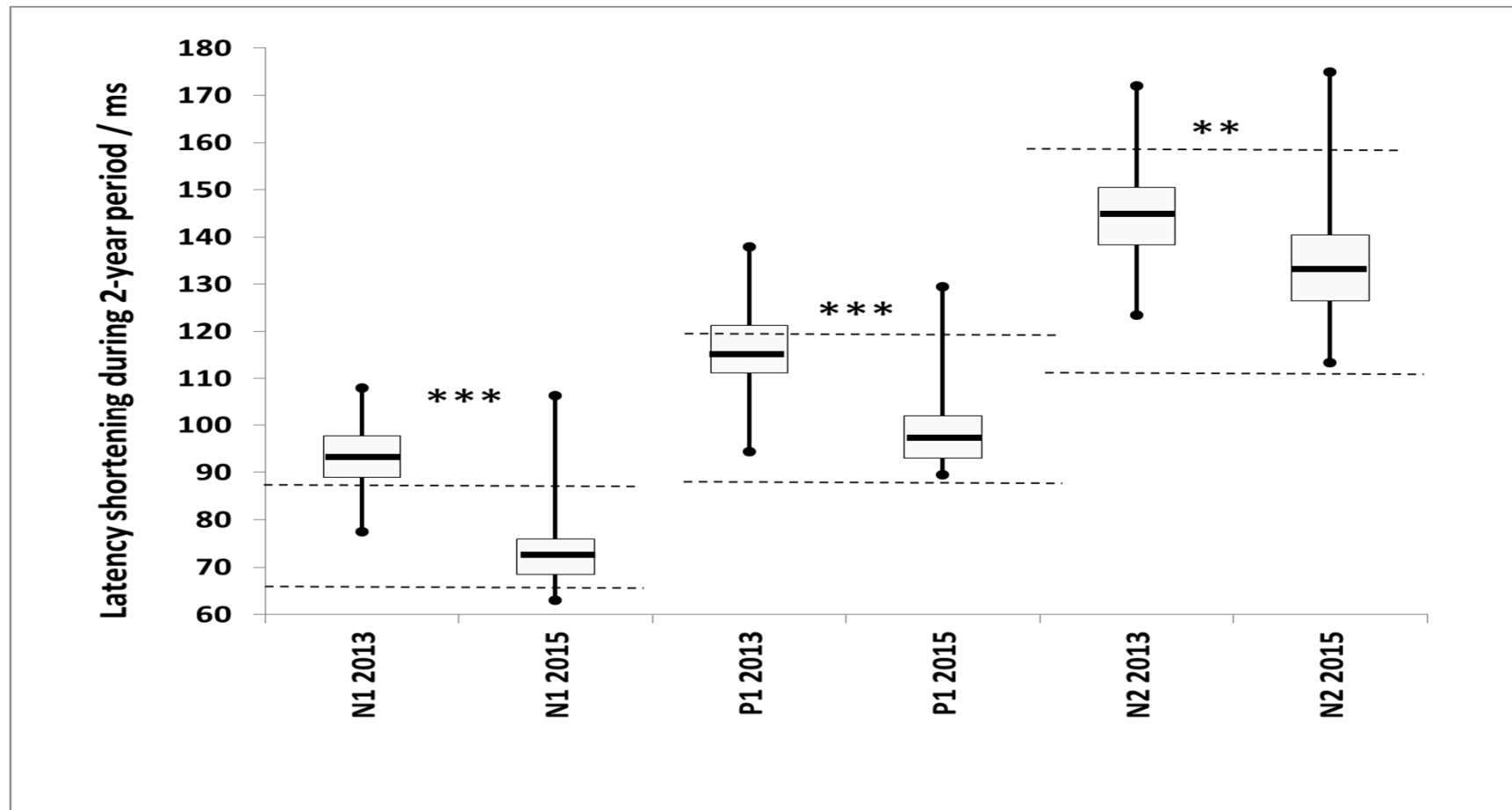
Latence VEP
(n=50)



■ P100 abnormální

■ P100 normální

Co se stalo s latencí za 2 roky?



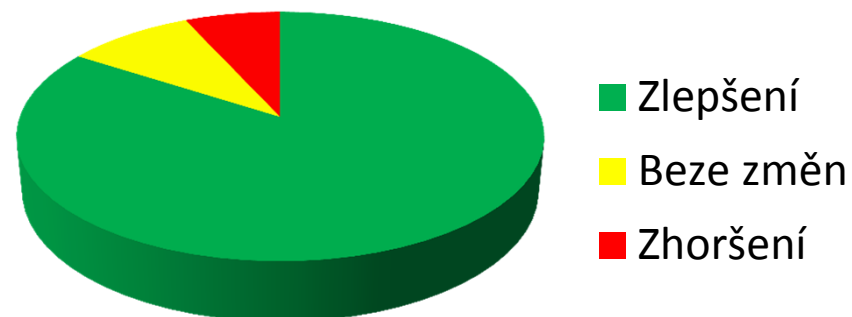
- Průměr P100 OD/OS (2013): $115.3 \pm 2.1 / 117.4 \pm 3.2$ ms
- Průměr P100 OD/OS (2015): $98.3 \pm 2.4 / 102.7 \pm 4.5$ ms
- Zkrácení latence OD/OS: $17 \pm 1.3 / 15.1 \pm 3.1$ ms ($p < 0.001$)

Zlepšila se latence P100 všem pacientům?

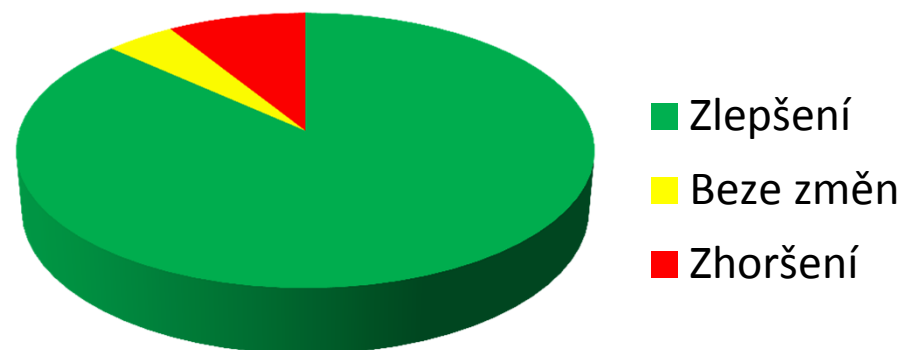
- **Pravé oko (44):**
 - **Zlepšení 37/44 – 84%**
 - **Beze změn 4/44 – 9%**
 - **Zhoršení 3/44 – 7%**

- **Levé oko (45):**
 - **Zlepšení 39/45 – 87%**
 - **Beze změn 2/45 – 4%**
 - **Zhoršení 4/45 – 9%**

Dynamika OD P100

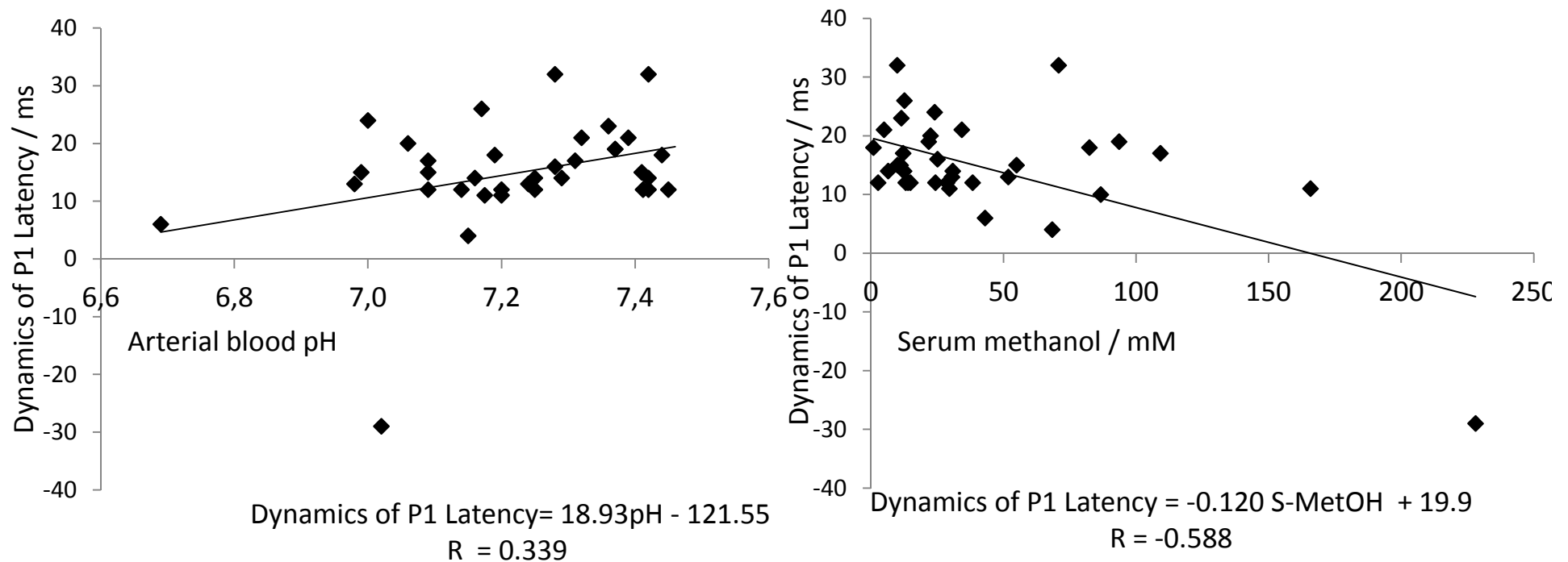


Dynamika OS P100

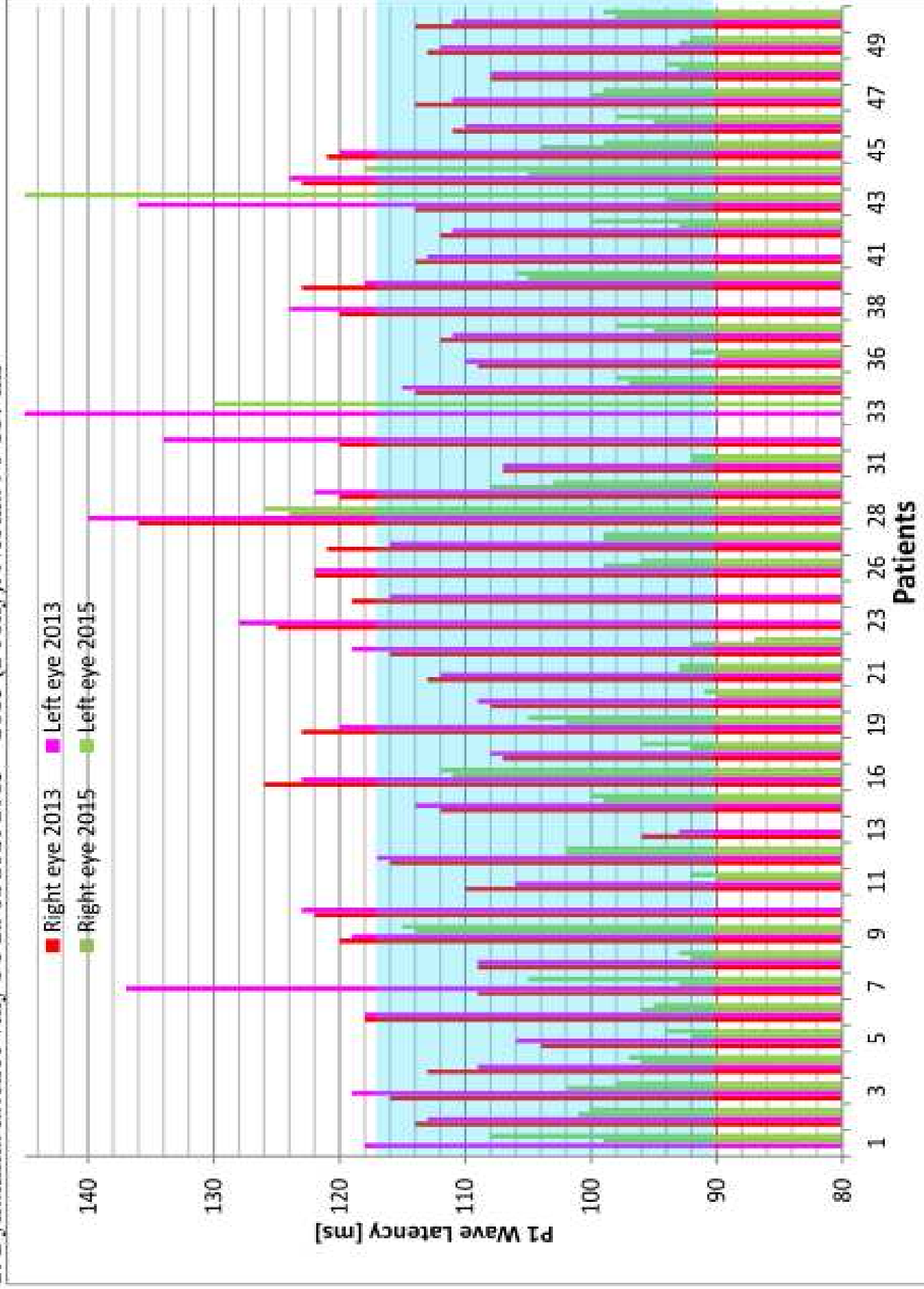


Jaké faktory měly vliv na proces remyelinizace?

- Závažnost primárního poškození myelinu (P100 – 2013)
- Přítomnost axonální ztráty (amplituda N1P1)
- Závažnost metabolické acidózy (pH, bikarbonát, laktát)
- Koncentrace metanolu v krevním séru
- Chronický **abusus alkoholu po otravě (CDT)**



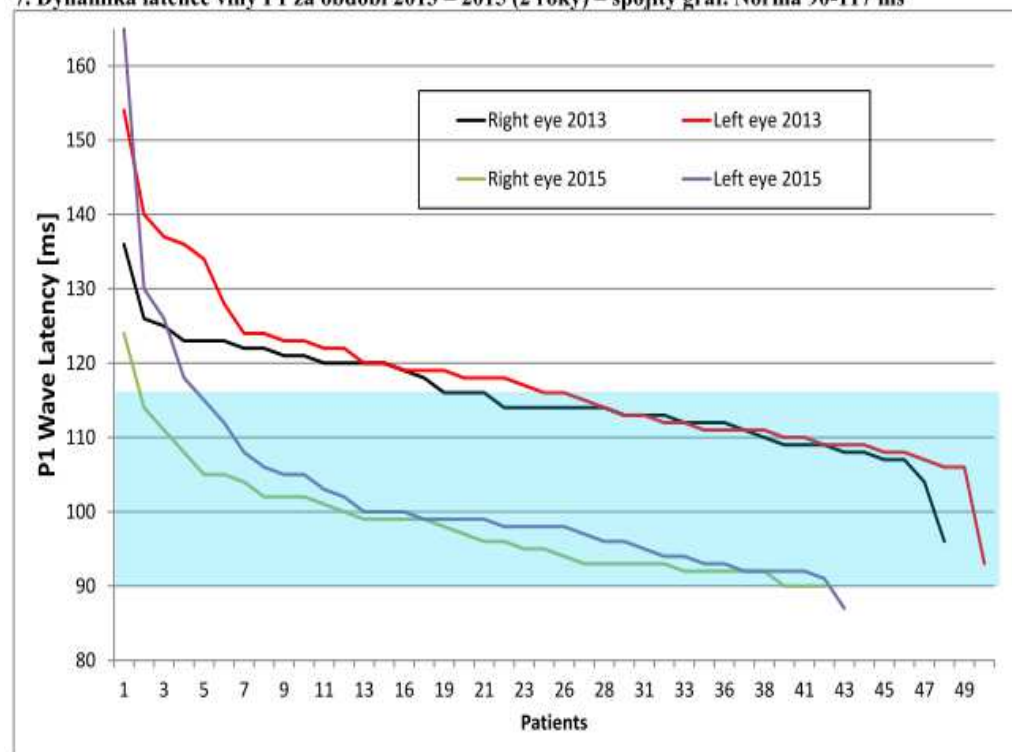
2. Dynamika latence vlny P1 za období 2013 – 2015 (2 roky). Norma 90-117 ms



Dynamika remyelinizace: závěry

- Rychlost zkrácení latence P100 za 2 roky OD/OS: průměr $17 \pm 1.3 / 15.1 \pm 3.1$ ms (median 17/14, rozmezí 6-32 ms)
- Remyelinizace po akutní optické neuritidě u MS za 2 roky: průměr 10-11 ms, 2/3 během prvních 6 měsíců (*Brusa et al, 2001*)

7. Dynamika latence vlny P1 za období 2013 – 2015 (2 roky) – spojitý graf. Norma 90-117 ms



- Větší rychlost remyelinizace po toxické neuropatii. Menší role imunologických faktorů („cell-mediated damage“)?
- Jde o *restitutio ad integrum* nebo „defektní“ myelin (MS)?
- Je nález stabilní nebo je možná imunologická reakce proti „defektnímu“ myelinu?

II. Neuronální degenerace

- **Mechanismus:**

- A. Přímý cytotoxický účinek kyseliny mravenčí:**

- Inhibice oxidativní fosforylace v mitochondriích
- Deplece ATP a glutationu (GSH) v neuronech a astrocytech
- Oxidační stres (Reactive Oxygen Species)
- Pokles aktivity Na-K ATPázové pumpy, celulární edém
- Stáze axoplazmy, porucha axonálního transportu

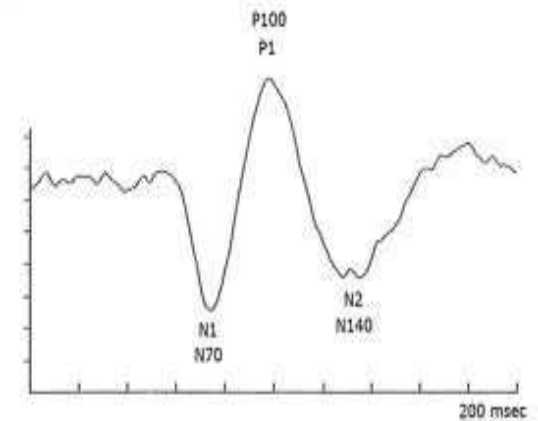
- B. Nepřímý účinek:**

- Komprese axonů edématozním myelinovým obalem, porucha axonálního transportu

Neuronální degenerace: 1. vyšetření (2013)

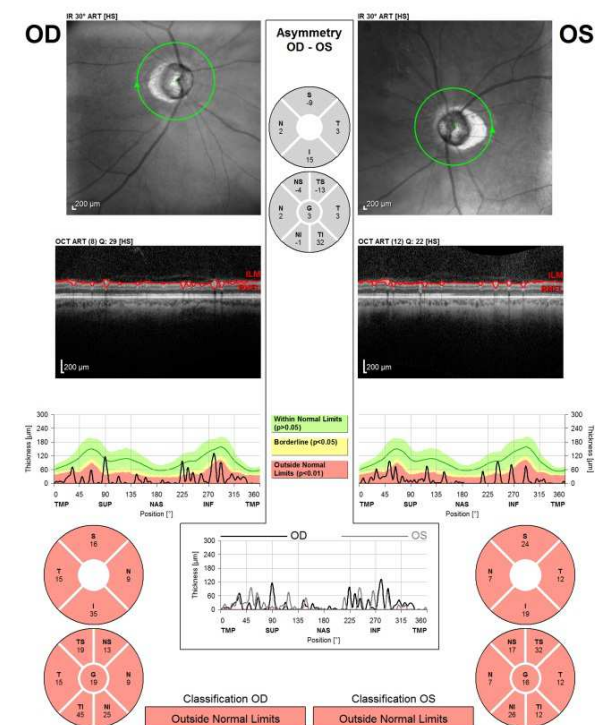
- **Zrakový nerv:**

- Pokles amplitudy N1P1 $< 2.6 \mu\text{V}$:
- Absence evokovaného komplexu
- Abnormální nález: 13/50 pacientů (26%)

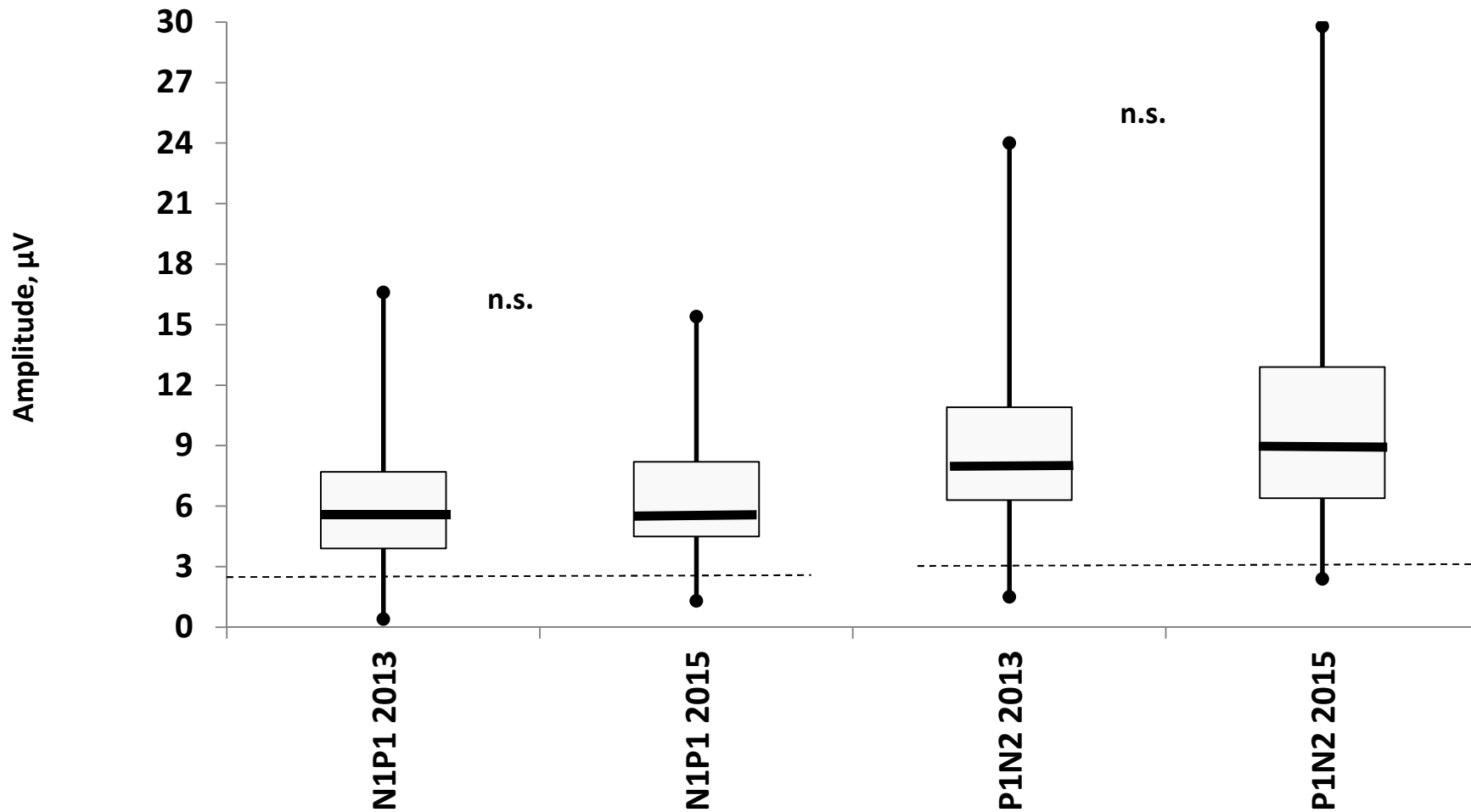


- **RNFL (vrstva nervových vláken sítnice):**

- Abnormální vrstva (pokles) OP12/45 (27%)
- Abnormální vrstva (pokles) OL 14/45 (31%)
- Hraniční pokles 3/45 (7%)



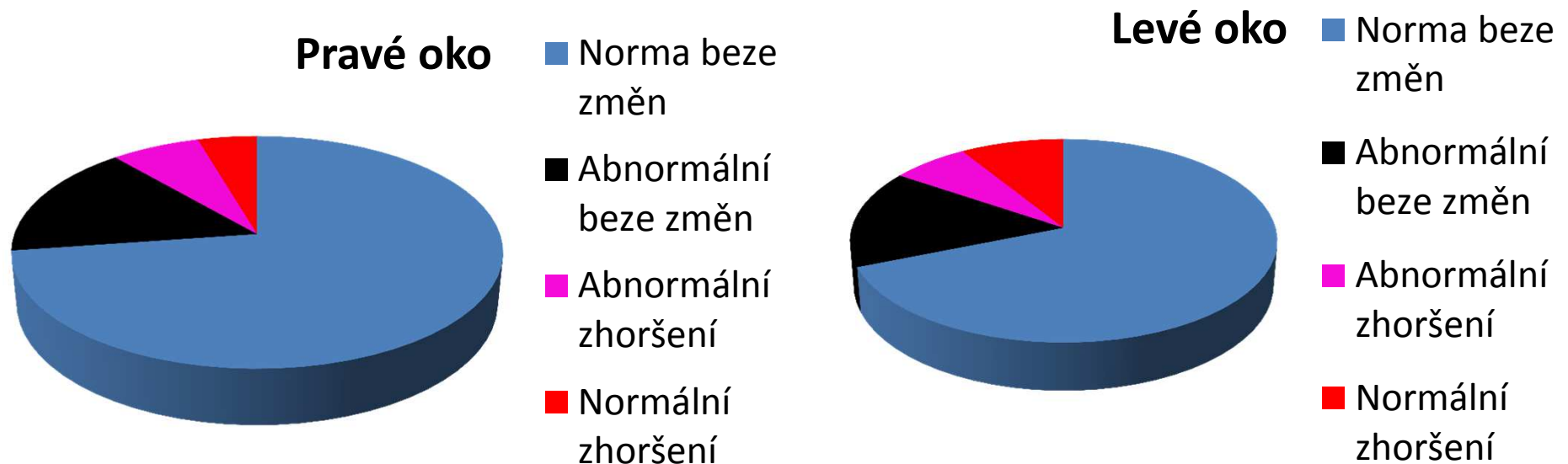
Co se stalo s amplitudou VEP za 2 roky?



- Průměr N1P1 OD/OS (2013): $6.30 \pm 1.10 / 6.56 \pm 1.00$ ms
- Průměr N1P1 OD/OS (2015): $6.50 \pm 1.10 / 6.40 \pm 1.10$ ms
- Dynamika N1P1 OD/OS: $0.08 \pm 0.59 / 0.49 \pm 0.61$ ms ($p=0.34$)

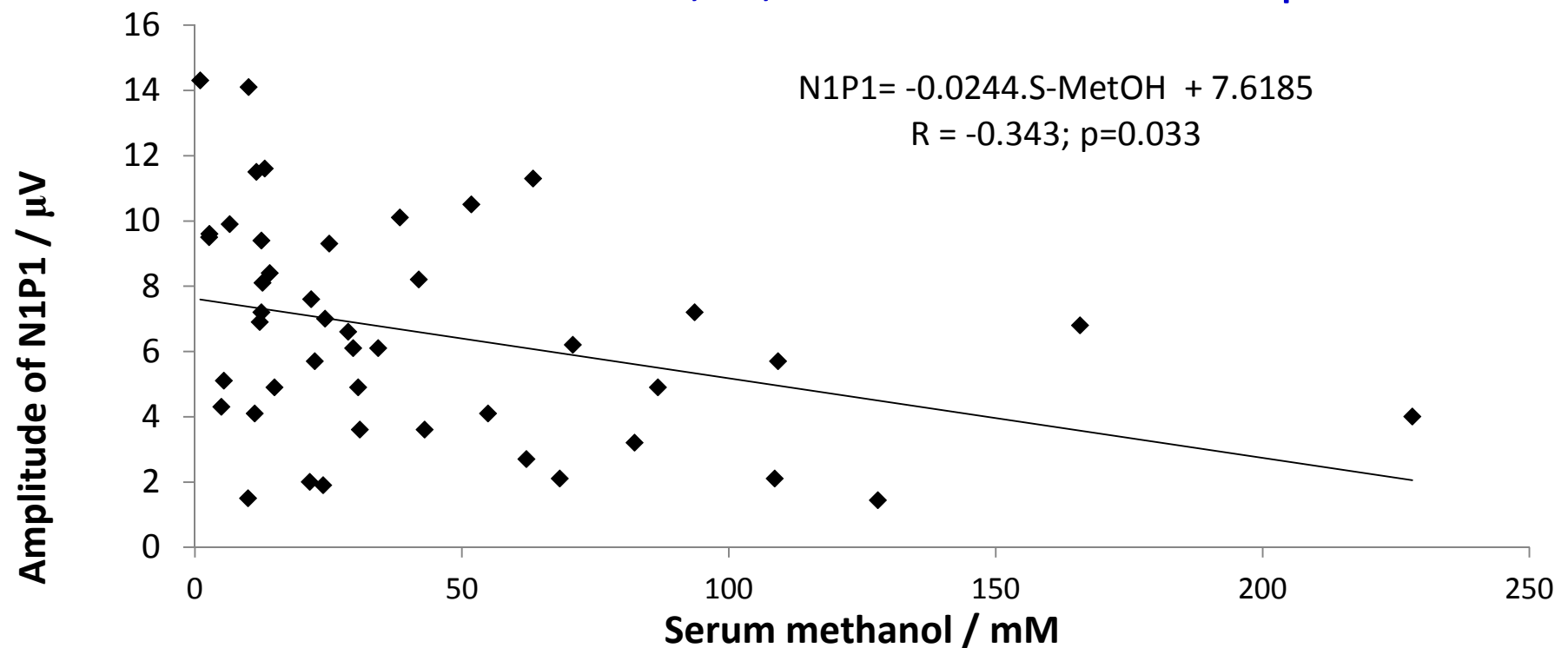
Zlepšila se amplituda N1P1 u někoho?

- **Dynamika amplitudy (OD n=44 / OS n=45):**
 - 32 (73%) / 31 (69%) normální amplituda zůstala normální
 - 7 (16%) / 7 (15%) abnormální amplituda zůstala beze změn
 - 3 (7%) / 3 (7%) abnormální amplituda se stala neměřitelnou (absence evokovaného komplexu)
 - 2 (5%) / 4 (9%) normální (!) amplituda se stala abnormální
 - Rizikové pásmo normální amplitudy 3.6-5.6 μV



Co mělo vliv na dynamiku amplitudy VEP za 2 roky?

- Koncentrace laktátu v séru ($p < 0.001$)
- Koncentrace mravenčanu v séru ($p = 0.04$)
- Koncentrace glukózy v séru ($p = 0.005$)
- Koncentrace metanolu v séru ($p = 0.033$)
- Není korelace s hladinou B₁₂, B₁, TSH v době follow-up



Co se stalo s tloušťkou vrstvy nervových vláken sítnice (RNFL) za 2 roky?

- **Dynamika RNFL (OD n=44 / OS n=45):**

A. Bez signifikantních změn:

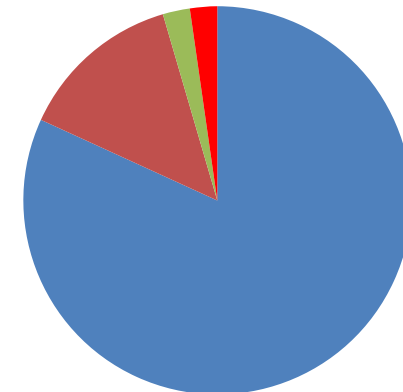
36 (82%) / 36 (80%)

B. Signifikantní pokles:

8 (18%) / 9 (20%):

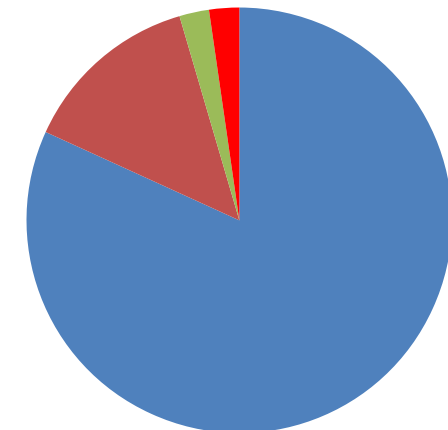
- Abnormální nález 2013: 6/12 6/14
- Hraniční nález 2013: 1/3 1/3
- Normální nález 2013: 1/29 2/28

RNFL OD



■ Beze změn ■ Abnormální pokles
■ Hraniční pokles ■ Normální pokles

RNFL OS



■ Beze změn ■ Abnormální pokles
■ Hraniční pokles ■ Normální pokles

RNFL Change Report with FoDi™, Recent Follow-Ups
 SPECTRALIS® Tracking Laser Tomography

OS

M

Sex:

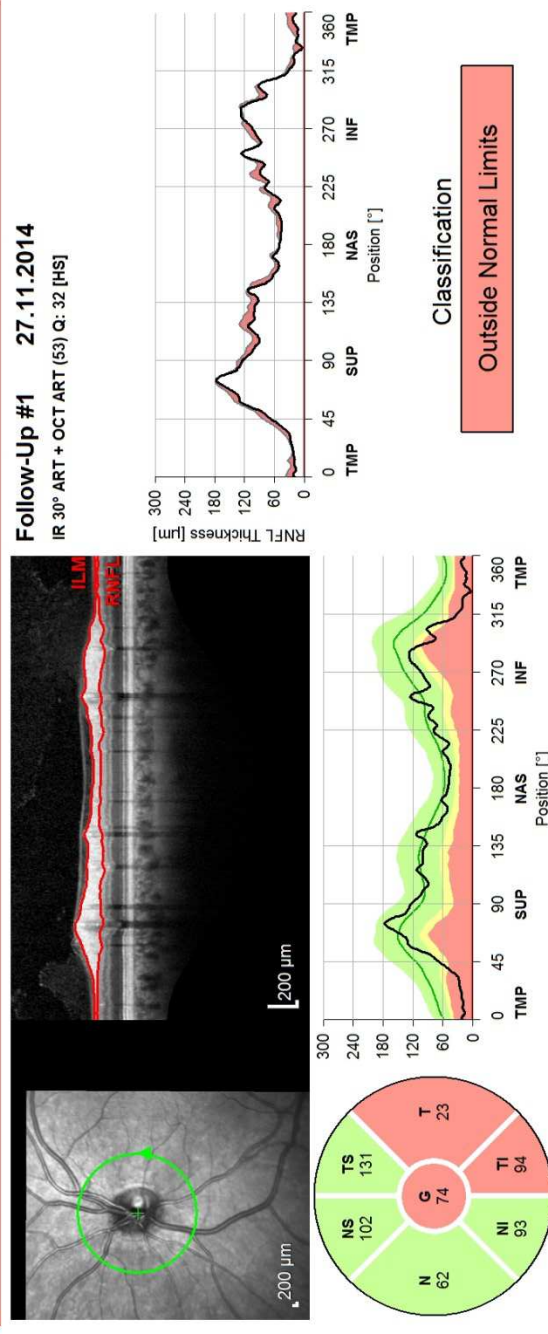
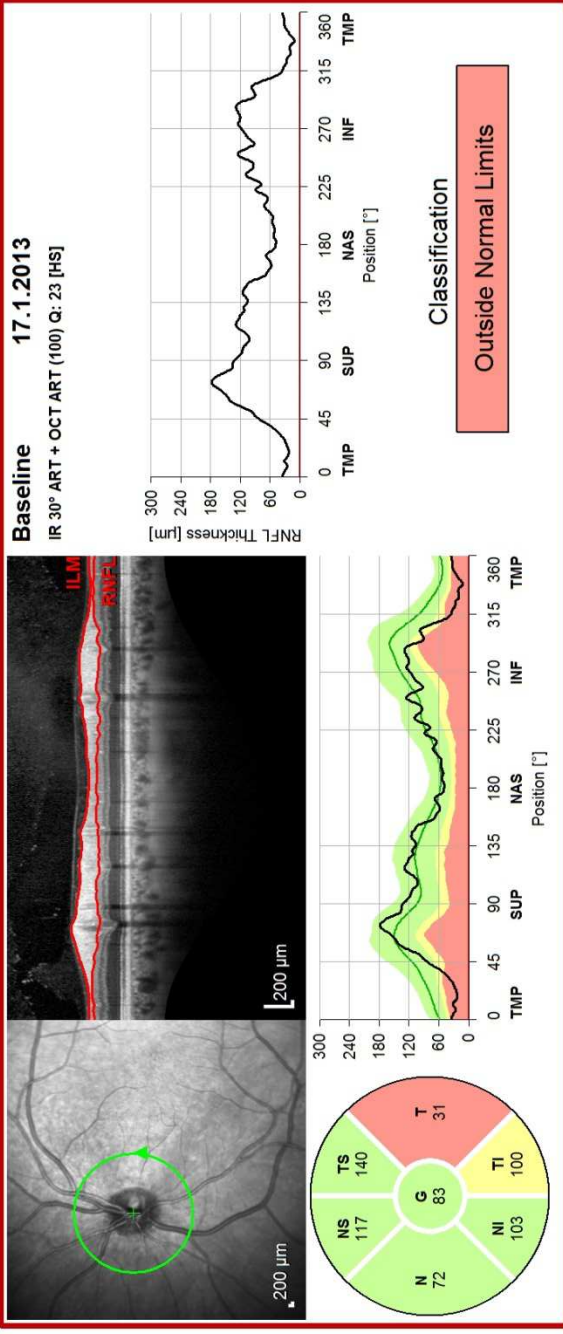
DOB: 10.1.1966

Comment: ---

Patient: [Redacted]

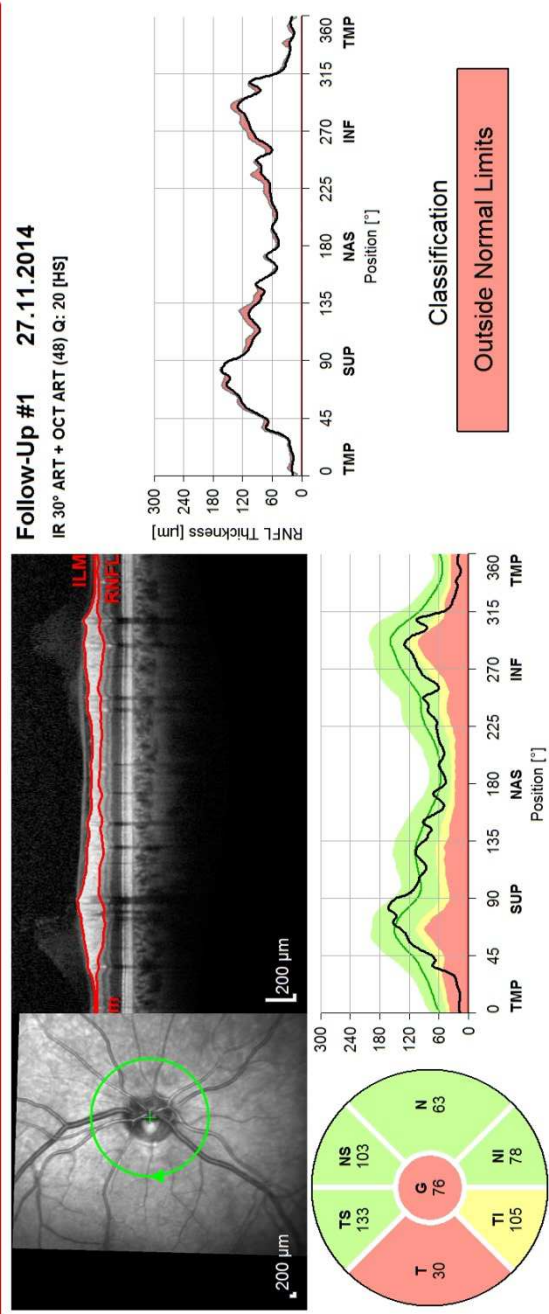
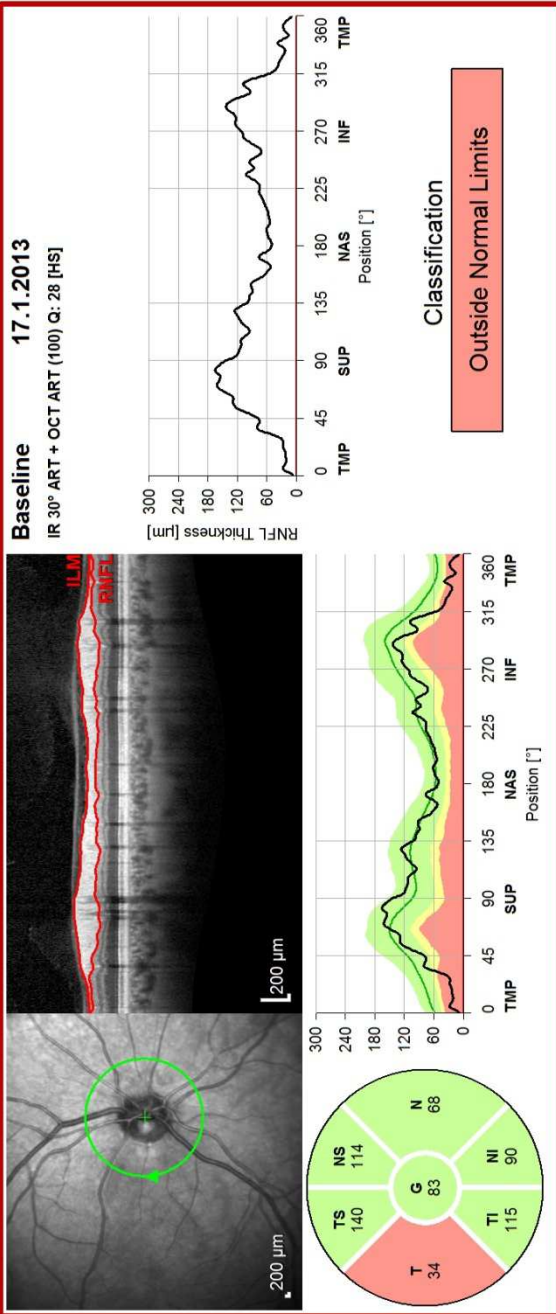
Patient ID: ---

Diagnosis: ---



RNFL Change Report with FoDi™, Recent Follow-Ups
SPECTRALIS® Tracking Laser Tomography

Patient: [Redacted] DOB: 10.1.1966 Sex: M **OD**
 Patient ID: --- Comment: ---
 Diagnosis: ---



Závěry (I):

- Akutní demyelinizace zrakového nervu po expozici metanolu je následována chronickou remyelinizací v letech následujících po otravě
- Dynamika remyelinizace koreluje se závažností otravy, u chronických alkoholiků je pomalejší
- V 13-16% případů s těžkou otravou a známkami akutního neuronálního poškození nedochází ke zlepšení konduktivity zrakového nervu
- V 7-9% případů jsou přítomny známky zhoršení konduktivity za 2 roky po otravě, tedy progresse demyelinizace

Závěry (II):

- Proces neuronální degenerace po akutní expozici metanolu může mít chronický charakter, o čemž svědčí progredující pokles RNFL a snížení amplitudy VEP zrakového nervu
- Čtvrtina pacientů má 2 roky po akutní intoxikaci metanolem známky neuronální degenerace n. opticus
- Dynamika neurodegenerativních změn koreluje se závažností otravy (koncentrací mravenčanu, laktátu, glukózy) a stupněm metabolické acidózy při příjmu

Závěry (III):

- Jak dynamika změn zrakového nervu a sítnice odráží změny v bazálních gangliích?
- Biochemické parametry stupně akutního poškození myelinu mají prognostický význam?
- Biochemické parametry oxidačního stresu v akutní fázi mají prognostický význam?
- Další vývoj chronických změn?



Děkuji za pozornost



sergey.zakharov@vfn.cz