

CO NOWEGO W NEUROLOGII/WHAT'S NEW IN NEUROLOGY

Farmakokinetyka podawanych dożylnie immunoglobulin a rokowanie u pacjentów z zespołem Guillaina-Barrégo

Kuitwaard K, et al. *Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome*. *Ann Neurol* 2009; 66: 597-603.

Immunoglobuliny są lekami pierwszego wyboru w terapii chorych na zespół Guillaina-Barrégo. Główny składnik decydujący o efektach biologicznych preparatów immunoglobulin podawanych dożylnie to immunoglobuliny klasy G (IgG). Stężenie IgG we krwi osiąga maksymalne wartości w 3. dniu od momentu wlewu preparatu. Półokres trwania IgG we krwi wynosi 18–32 dni. U chorych na zespół Guillaina-Barrégo na podstawie danych empirycznych zaleca się podawanie immunoglobulin w dawce 2 g/kg m.c. Podanie standardowej dawki immunoglobulin może być jednak niewystarczające dla niektórych pacjentów. Autorzy pracy oceniali związek pomiędzy farmakokinetyką immunoglobulin podawanych dożylnie a rokowaniem u chorych na zespół Guillaina-Barrégo. Do badania włączono 174 pacjentów z tym zespołem, którzy otrzymywali standardowe dawki immunoglobulin. W momencie włączenia do badania żaden z badanych nie był w stanie chodzić samodzielnie. Stężenie IgG we krwi mierzono przed podaniem immunoglobulin i 2 tyg. od momentu rozpoczęcia terapii. Zwiększenie stężenia IgG we krwi w 2. tyg. po podaniu immunoglobulin różniło się znacząco pomiędzy pacjentami. Chorzy, u których zwiększenie stężenia IgG było niewielkie, rzadziej byli zdolni do samodzielnego poruszania się po 6 miesiącach w porównaniu z pacjentami, u których stwierdzono duże zwiększenie stężenia IgG we krwi. W analizie wieloczynnikowej niewielkie zwiększenie stężenia IgG we krwi po wlewie immunoglobulin związane było ze złym rokowaniem. Wyniki badania wskazują, że pacjenci, u których ze względu na szybki metabolizm IgG doszło do niewielkiego wzrostu ich stężenia we krwi po podaniu immunoglobulin, mogą wymagać podawania większych dawek preparatów w celu uzyskania korzystnego efektu terapeutycznego.

Wpływ intensywnej rehabilitacji na funkcje motoryczne u pacjentów ze zwyrodnieniowymi chorobami mózdzku

Ilg W, et al. *Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease*. *Neurology* 2009; 73: 1823-1830.

Jak dotąd nie ma skutecznego leku dla chorych na zwyrodnieniowe choroby mózdzku. Autorzy pracy

zachęćeni pojedynczymi doniesieniami klinicznymi przeprowadzili badanie oceniające wpływ intensywnej rehabilitacji ruchowej na funkcje motoryczne u chorych na zwyrodnieniowe choroby mózdzku. Do badania włączono 16 pacjentów; u 10 z nich proces chorobowy obejmował głównie mózdzek (idiopatyczna ataksja mózdzkowa, ataksja rdzeniowo-mózdzkowa typu 2, ataksja rdzeniowo-mózdzkowa typu 6, ataksja mózdzkowa dziedziczna autosomalnie dominująco), a u 6 z nich proces zwyrodnieniowy dotyczył dróg aferentnych mózdzku (choroba Friedreicha, czuciowa neuropatia z ataksją, dyzartrią i oftalmoplegią związana z mutacją genu dla polimerazy gamma, idiopatyczna ataksja mózdzkowa z czuciową neuropatią). W momencie włączenia do badania wszyscy pacjenci byli w stanie przejść 10 metrów samodzielnie lub z pomocą. U pacjentów przez 4 tygodnie prowadzono intensywny trening ruchowy obejmujący równowagę statyczną (np. stanie na jednej nodze), równowagę dynamiczną (np. wchodzenie na krzesło), ruchy całego ciała w celu wyćwiczenia koordynacji pomiędzy tułowiem a kończynami, ćwiczenia uczące, jak zapobiegać upadkom, oraz ćwiczenia zapobiegające przykurczom. Przez kolejne 8 tygodni pacjenci kontynuowali ćwiczenia w domu. W porównaniu ze stanem przed rozpoczęciem rehabilitacji, tuż po zakończeniu treningu i 8 tygodni później stwierdzono znaczącą klinicznie poprawę w zakresie funkcji ruchowych ocenianych za pomocą skal klinicznych oraz ilościowo za pomocą aparatury do oceny chodu. Zaobserwowano większą poprawę funkcji ruchowych u pacjentów z chorobami obejmującymi głównie mózdzek w porównaniu z pacjentami z chorobami obejmującymi aferentne drogi mózdzku. Wyniki badania wskazują, że intensywna rehabilitacja ruchowa może być pomocna w leczeniu chorych na zwyrodnieniowe choroby mózdzku.

Wdychanie tlenu jako metoda leczenia klasterowego bólu głowy

Cohen AS, et al. *High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial*. *JAMA* 2009; 302: 2451-2457.

Klasterowy ból głowy jest jednym z najsilniejszych bólów u człowieka. W badaniach z grupą kontrolną wykazano, że tryptany są skuteczne w leczeniu napadów klasterowego bólu głowy. Wdychanie tlenu stosuje się w celu przerwania klasterowego bólu głowy, ale skuteczność tej metody nigdy nie została udowodniona w badaniach klinicznych z grupą kontrolną. Autorzy pracy przeprowadzili badanie z randomizacją, metodą

podwójnie ślepej próby i z użyciem placebo w celu oceny skuteczności podawania tlenu w leczeniu napadu klastrowego bólu głowy. U każdego pacjenta oceniano odpowiedź na leczenie w trakcie 4 napadów bólu głowy. Podczas napadów każdy pacjent w sposób losowy otrzymywał przez maskę zakładaną na twarz 100-procentowy tlen o przepływie 12 l/min przez 15 min albo placebo (powietrze). W badaniu wzięło udział 57 pacjentów z epizodycznym klastrowym bólem głowy i 19 pacjentów z przewlekłym klastrowym bólem głowy (średnia wieku: 39 lat). Brak bólu głowy w 15. min leczenia stwierdzono u 78% (95% CI: 71–85%) pacjentów otrzymujących tlen i u 20% (95% CI: 14–26%) pacjentów otrzymujących placebo ($P < 0,001$). Tlen okazał się również skuteczniejszy w zmniejszaniu natężenia bólu w 15., 20., 30. i 60. min leczenia. Nie stwierdzono żadnych poważnych działań niepożądanych u osób otrzymujących tlen. Wyniki badania stanowią mocny dowód skuteczności podawania tlenu w leczeniu klastrowego bólu głowy.

Efekty leczenia chirurgicznego padaczki lekoopornej u pacjentów bez zmian w RM głowy

Bien CG, et al. *Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies*. Arch Neurol 2009; 66: 1491-1499.

Autorzy pracy przedstawili charakterystykę kliniczną i rokowanie u leczonych chirurgicznie chorych na padaczkę lekooporną. Do badania włączono chorych na padaczkę lekooporną kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego w klinice uniwersyteckiej w Bonn w latach 2000–2006. Wśród 1200 pacjentów kwalifikowanych do operacji było 190 chorych (16%), u których nie stwierdzono zmian w badaniu RM głowy. Zabieg operacyjny przeprowadzono u 73% pacjentów, u których stwierdzono zmiany w badaniu RM i u 15% pacjentów bez zmian w RM. Całkowity brak napadów padaczkowych w ciągu roku od zabiegu operacyjnego stwierdzono u 66% chorych ze zmianami w RM i u 38% chorych bez zmian w RM ($P = 0,003$). W porównaniu z osobami bez zmian w RM, które nie były operowane, u pacjentów bez zmian w RM, które przeszły zabieg chirurgiczny, częściej doszło do ustąpienia napadów padaczkowych (16% w porównaniu z 38%, $P = 0,008$). U 9 operowanych pacjentów bez zmian w RM w badaniu histopatologicznym stwierdzono nieprawidłowości mogące być przyczyną napadów padaczkowych (stwardnienie hipokampa, lokalna dysplazja korowa, naczyniak jamisty). Powtórna analiza wyników

przedoperacyjnego RM z zastosowaniem technik morfometrycznych wykonana u 9 chorych, u których w badaniu histopatologicznym stwierdzono nieprawidłowości, ujawniła w badaniu RM obecność patologii u 8 z nich. U 3/5 pacjentów bez zmian w badaniu RM i bez nieprawidłowości w badaniu histopatologicznym zaobserwowano wielomiejscowe lub rozlane ogniska padaczkorodne w śródczaszkowym badaniu EEG. Wyniki badania wskazują, że chorzy na padaczkę lekooporną bez zmian w RM mogą odnieść korzyść z leczenia chirurgicznego.

Stężenie leptyn we krwi a ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera

Lieb W, et al. *Association of plasma leptin levels with incident Alzheimer disease and MRI measures of brain aging*. JAMA 2009; 302: 2565-2572.

Leptyny są peptydami produkowanymi przez tkankę tłuszczową, uczestniczącymi w regulacji łaknienia. Receptory dla leptyn znajdują się w obszarze CA1 hipokampa. U myszy pozbawionych genu dla leptyn stwierdzono występowanie zaburzeń pamięci oraz zmniejszoną plastyczność synaps w obszarze hipokampa. Leptyny ułatwiają ponadto usuwanie β -amyloidu z mózgu. Autorzy pracy oceniali w prospektywnym badaniu populacyjnym związek stężenia leptyn we krwi z ryzykiem wystąpienia otępienia. W badaniu wzięło udział 758 osób (średnia wieku: 79 lat) bez otępienia w momencie włączenia do badania. Obserwacja trwała 8,3 roku. W trakcie obserwacji otępienie zdiagnozowano u 111 osób; u 89 z nich rozpoznano chorobę Alzheimera. Większe stężenie leptyn we krwi wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia otępienia (HR: 0,68, 95% CI: 0,54–0,87) i choroby Alzheimera (HR: 0,60, 95% CI: 0,46–0,79). Ponadto, większe stężenie leptyn we krwi wiązało się z większą całkowitą objętością mózgu. Wyniki badania wskazują, że większe stężenie krążących we krwi leptyn związane jest ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia otępienia oraz zaniku mózgu.

Topiramát w leczeniu zespołu Tourette’a

Jankovic J, et al. *Randomised, double-blind, placebo-controlled study of topiramate in treatment of Tourette syndrome*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81: 70-73.

W leczeniu zespołu Tourette’a tradycyjnie stosowane są leki blokujące receptory dopaminowe. Leki te przynoszą jednak zadowalające efekty jedynie u części

chorych. Ponadto, działania niepożądane tych leków znaczenie ograniczają ich zastosowanie, stąd potrzeba poszukiwania nowych, bezpieczniejszych leków, które mogłyby być użyte do leczenia zespołu Tourette'a. Topiramát jest lekiem przeciwpadaczkowym, który zwiększa stężenie kwasu γ -aminomasłowego w mózgu. Autorzy pracy przeprowadzili badanie kliniczne z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby i z użyciem placebo, oceniające skuteczność podawania topiramatu u chorych na zespół Tourette'a. Pacjenci kwalifikowani do badania musieli mieć umiarkowane lub nasilone natężenie tików (≥ 19 pkt w *Yale Global Tic Severity Scale*), powodujące znaczące upośledzenie funkcjonowania (≥ 4 pkt w skali *Clinical Global Impression*). Z badania wykluczono osoby, które z powodu tików leczone były więcej niż jednym lekiem, a także osoby, u których z powodu zaburzeń zachowania stosowano więcej niż jeden lek. Do badania zakwalifikowano 29 pacjentów (średnia wieku: 16,5 roku), w tym 26 mężczyzn. Po randomizacji 15 pacjentów otrzymywało topiramát, a 14 placebo. Początkowa dawka topiramatu wynosiła 25 mg/dobę. Dawka ta była stopniowo zwiększana w ciągu 6 tyg. do dawki maksymalnej 200 mg/dobę. Średnia tolerowana dawka topiramatu wynosiła 118 mg/dobę. Końcowym punktem badania była zmiana nasilenia tików mierzona w skali *Total Tic Score* (TTS). W 70. dniu badania u pacjentów zażywających topiramát stwierdzono poprawę stanu klinicznego w skali TTS o 14,3 pkt. W grupie leczonej placebo stwierdzono poprawę w skali TTS średnio o 5 pkt ($P = 0,02$). Objawy niepożądane były podobne w obu grupach. Wyniki badania wskazują, że topiramát może być pomocny w leczeniu tików w przebiegu zespołu Tourette'a.

Kopeptyna jako czynnik rokowniczy w udarze niedokrwiennym mózgu

Katan M, et al. *Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke*. *Ann Neurol* 2009; 66: 799-808.

Opublikowane dotychczas badania kliniczne wykazały, że niedokrwieniu mózgu towarzyszy zwiększone uwalnianie do krwiobiegu hormonu – wazopresyny. Wraz z wazopresyną uwalniany jest z białka prekursorowego inny peptyd – kopeptyna. W odróżnieniu od wazopresyny, która ma krótki okres półtrwania i jest bardzo niestabilna, oznaczenie kopeptyny we krwi nie stwarza większych trudności

technicznych. Autorzy pracy oceniali znaczenie prognostyczne kopeptyny u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. Do badania włączono 362 kolejnych pacjentów z zawałem mózgu, u których stężenie kopeptyny we krwi mierzono w momencie przyjęcia do szpitala. Stężenie kopeptyny we krwi korelowało ze stopniem deficytu neurologicznego przy przyjęciu i zwiększało się wraz ze wzrostem stopnia ciężkości udaru. Niekorzystne rokowanie w 90. dniu od momentu wystąpienia objawów udaru mózgu definiowano jako punktację ≥ 3 w zmodyfikowanej skali Rankina. Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem mieli większe stężenie kopeptyny przy przyjęciu niż osoby z dobrym rokowaniem (mediana: 19,4 w porównaniu z 8,2 pmol/l, $P < 0,01$). Po uwzględnieniu wieku, stopnia ciężkości udaru oraz wielkości ogniska niedokrwiennego w RM, stężenie kopeptyny we krwi okazało się być niezależnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia niesprawności (OR: 2,53, 95% CI: 1,26–5,07) i zgonu (OR: 4,23, 95% CI: 1,60–11,1) po 3 miesiącach od wystąpienia udaru mózgu. Stężenie kopeptyny było lepszym czynnikiem prognostycznym niż stężenie glukozy i białka C-reaktywnego we krwi. Wyniki badania wskazują, że stężenie kopeptyny we krwi jest niezależnym czynnikiem rokowniczym u chorych na udar niedokrwienny mózgu.

Ryzyko udaru mózgu u pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej

Marquardt L, et al. *Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study*. *Stroke* 2010; 41: e11-e17.

Autorzy pracy przeprowadzili prospektywne, populacyjne badanie oceniające ryzyko wystąpienia udaru mózgu u pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej $\geq 50\%$. W latach 2002–2009 bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej $\geq 50\%$ rozpoznano u 101 z 1153 (8,8%) osób hospitalizowanych z powodu udaru mózgu lub przejściowego niedokrwienia mózgu. Podczas pobytu w szpitalu, w ramach profilaktyki wtórnej udaru, u wszystkich pacjentów rozpoczęto terapię lekami przeciwplatekowymi oraz statyną. Ponadto wdrożono lub odpowiednio zmodyfikowano leczenie nadciśnienia tętniczego i migotania przedsionków oraz udzielono pacjentom informacji dotyczących właściwego stylu życia. Podczas 3-letniej obserwacji w obszarze zaopatrywanym przez zwężoną tętnicę szyjną u 5 pacjentów doszło do

przejściowego niedokrwienia mózgu, a u 1 pacjenta wystąpił zawał mózgu nieprowadzący do nieśprawności. Tak więc u pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej otrzymujących właściwe leczenie farmakologiczne w ramach profilaktyki wtórnej roczne ryzyko wystąpienia incydentu niedokrwinnego w obszarze zaopatrywanym przez zwężoną tętnicę szyjną wynosiło 0,34% (95% CI: 0,01–1,87), ryzyko udaru niedokrwinnego mózgu prowadzącego do nieśprawności – 0% (95% CI: 0,00–0,99), a ryzyko przejściowego niedokrwienia mózgu – 1,78% (95% CI: 0,58–4,16). Autorzy pracy stwierdzają, że u osób z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej otrzymujących odpowiednie leczenie, ryzyko wystąpienia udaru mózgu w obszarze unaczynienia zwężonej tętnicy jest małe. Wyniki badania stanowią argument przeciwko rutynowemu stosowaniu endarterektomii lub angioplastyki u pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej.

Rokowanie u pacjentów z napadami rzekomopadaczkowymi

McKenzie P, et al. *Early outcomes and predictors in 260 patients with psychogenic nonepileptic attacks*. *Neurology* 2010; 74: 64-69.

Autorzy pracy przeprowadzili retrospektywne badanie oceniające krótkoterminowe rokowanie u pacjentów z napadami rzekomopadaczkowymi. Do badania włączono 260 kolejnych pacjentów, u których rozpoznano psychogenne napady rzekomopadaczkowe. Kobiety stanowiły 75,4% badanych osób. Średnia wieku w momencie wystąpienia pierwszych objawów wynosiła 30,8 roku. U większości pacjentów rozpoznanie postawiono na podstawie wyniku badania wideo-EEG. Wszyscy pacjenci zostali poinformowani o istocie prezentowanych przez nich objawów. Obserwacja trwała 6–12 miesięcy. W trakcie tego okresu brak napadów rzekomopadaczkowych stwierdzono u 38% pacjentów, a u 18,7% pacjentów obserwowano wyraźne zwiększenie liczby napadów rzekomopadaczkowych. Pacjenci z objawami lęku lub depresji mieli 2,32 razy większe ryzyko wystąpienia co najmniej 1 napadu rzekomopadaczkowego w okresie obserwacji ($P = 0,01$). Ryzyko to było również znamienne większe u osób, które próbowały otrzymać świadczenia socjalne ($P = 0,01$). U mężczyzn zaobserwowano średnio 2,46 razy mniejsze ryzyko wystąpienia kolejnych napadów rzekomopadaczkowych niż u kobiet ($P = 0,02$). O ile w momencie włączenia do badania 49,7% osób zgłaszało się z napadami rzekomopadaczkowymi na

oddziały ratunkowe, to w ciągu następnych 6–12 miesięcy tylko 15,5% osób szukało pomocy na tego typu oddziałach. Wyniki badania wskazują, że napady rzekomopadaczkowe utrzymują się u większości pacjentów, u których ustalono rozpoznanie psychogennego tła napadów.

Stymulacja jądra konarowo-mostowego w zapobieganiu upadkom u chorych na chorobę Parkinsona

Moro E, et al. *Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease*. *Brain* 2010; 133: 215-224.

Niestabilność postawy oraz upadki są jedną z ważniejszych przyczyn niepełnosprawności u chorych na chorobę Parkinsona. Liczne obserwacje sugerują, że jądro konarowo-mostowe i przylegające do niego obszary pnia mózgu odgrywają ważną rolę w kontroli chodu i postawy ciała. Autorzy pracy przeprowadzili badanie pilotażowe metodą podwójnie ślepej próby oceniającej wpływ stymulacji jądra konarowo-mostowego na upadki. W badaniu wzięło udział 6 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy mieli znaczącą niestabilność postawy oraz wyraźne problemy z chodzeniem. Po 3 i 12 miesiącach obserwacji nie stwierdzono znaczącej różnicy w części ruchowej skali *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* pomiędzy osobami, u których prowadzono ciągłą stymulację jądra konarowo-mostowego, i u osób bez stymulacji. Zaobserwowano jednakże znaczącą poprawę w zakresie liczby upadków. Wyniki badania uzasadniają przeprowadzenie kolejnych prób klinicznych oceniających wpływ stymulacji jądra konarowo-mostowego na chód i postawę u chorych na chorobę Parkinsona.

Opracował: dr med. Tomasz Dziędzic