

Związek rzutów choroby z niepełnosprawnością u chorych na stwardnienie rozsiane

Scalfari A, et al. *The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability.* Brain 2010; 133: 1914-1929.

W obiegowej opinii niepełnosprawność w przebiegu stwardnienia rozsianego jest rezultatem powtarzających się rzutów choroby. Opinia ta dotąd nie ma solidnych podstaw naukowych. Autorzy pracy oceniali związek pomiędzy rzutami stwardnienia rozsianego a niepełnosprawnością. Do analizy wykorzystano dane kliniczne pochodzące z prospektywnego badania obserwacyjnego prowadzonego w Londynie (Ontario, Kanada) i obejmującego 28 000 osobolat, w tym 806 nowo rozpoznanych przypadków stwardnienia rozsianego. Mediana czasu pomiędzy początkiem objawów a wystąpieniem wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego wynosiła 15 lat. Średnia liczba rzutów choroby w ciągu roku wynosiła 0,93. Większa liczba rzutów w ciągu pierwszych 2 lat choroby wiązała się ze zwiększonym ryzykiem przejścia choroby w fazę wtórnie postępującą (HR: 1,1; $P = 0,003$). Dłuższy odstęp czasu pomiędzy pierwszym a drugim rzutem choroby związany był z mniejszym ryzykiem przejścia choroby w fazę wtórnie postępującą (HR: 0,97; $P = 0,007$). Im większa liczba rzutów choroby w 3. roku i później, tym mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia przewlekłe postępującego stwardnienia rozsianego (HR: 0,45 dla pacjentów z 5 rzutami i 0,85 dla pacjentów z jednym rzutem po drugim roku choroby). Im większa liczba rzutów w ciągu pierwszych 2 lat choroby oraz im krótszy odstęp czasu pomiędzy pierwszym a drugim rzutem choroby, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia problemów z chodzeniem wymagających asysty (EDSS = 6), niemożności chodzenia (EDSS = 8) oraz zgonu (EDSS = 10). Pacjenci z liczbą rzutów ≥ 3 w ciągu 2 pierwszych lat choroby mieli średnio o 7,6 roku krótszy czas wystąpienia znaczących problemów z chodzeniem oraz o 20,3 roku krótszy okres od momentu wystąpienia pierwszych objawów do zgonu w porównaniu z osobami mającymi tylko jeden rzut choroby. Począwszy od 3. roku choroby, liczba rzutów korelowała negatywnie z czasem wystąpienia niepełnosprawności lub zgonu. Wyniki badania sugerują, że liczba rzutów w ciągu pierwszych 2 lat trwania choroby, ale nie później, odgrywa kluczową rolę w powstawaniu niepełnosprawności u chorych na stwardnienie rozsiane.

Dwie fazy narastania niesprawności u chorych na stwardnienie rozsiane

Leray E, et al. *Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis.* Brain 2010; 133: 1900-1913.

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań sugerują, że narastanie niepełnosprawności u chorych na stwardnienie rozsiane może być procesem dwuetapowym. Na początku choroby proces ten jest zależny od miejscowej reakcji zapalnej w mózgu; w okresie późniejszym znaczącą rolę odgrywa proces zwyrodnieniowy, przynajmniej częściowo niezależny od reakcji zapalnej. Autorzy pracy oceniali czynniki wpływające na przebieg dwóch faz niesprawności. Fazę pierwszą definiowano jako okres od pierwszych objawów klinicznych do osiągnięcia umiarkowanej niepełnosprawności (EDSS = 3). Fazę drugą definiowano jako okres od wystąpienia umiarkowanej niepełnosprawności do okresu wystąpienia znaczącej niepełnosprawności (EDSS = 6). Analizę przeprowadzono na danych zgromadzonych w bazie danych kliniki w Rennes obejmujących 2054 chorych na stwardnienie rozsiane (26 273 osobolat). Wykazano, że przebieg fazy drugiej był niezależny od czasu trwania fazy pierwszej. Mediana czasu trwania fazy drugiej wynosiła 6–9 lat niezależnie od tego, jak długo trwała faza pierwsza choroby (< 3, 3–6, 6–10, 10–15, > 15 lat). Podobne zjawisko obserwowano zarówno u chorych z postacią rzutową choroby, jak i u chorych z postacią pierwotnie postępującą. U chorych z postacią rzutową czynnikami decydującymi o krótszym czasie trwania fazy pierwszej były płeć żeńska, starszy wiek na początku zachorowania, obecność rezydualnego deficytu po pierwszym rzucie choroby oraz większa liczba rzutów choroby w ciągu 2 pierwszych lat. Czynniki te nie miały jednak wpływu na czas trwania fazy drugiej. Wyniki badania wskazują, że u chorych na stwardnienie rozsiane istnieją dwie niezależne od siebie fazy narastania niepełnosprawności.

Krążące zatory a ryzyko udaru u pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej

Markus HS, et al. *Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study.* Lancet Neurol 2010; 9: 663-671.

Ryzyko udaru mózgu u osób z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej wynosi ok. 2%.

W tej grupie chorych nie rekomenduje się obecnie wykonywania endarterektomii, ponieważ ryzyko okołoperacyjne jest większe niż potencjalne długoterminowe korzyści. Identyfikacja osób obciążonych zwiększonym ryzykiem udaru mózgu wśród pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej ma znaczenie kliniczne. Ultrasonografia przezczaszkowa pozwala w sposób nieinwazyjny wykryć krążący we krwi materiał zatorowy. Autorzy pracy przeprowadzili prospektywne, wielośrodkowe badanie oceniające związek obecności krążącego we krwi materiału zatorowego z ryzykiem udaru mózgu u pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej > 70%. Obecność materiału zatorowego przechodzącego przez tętnicę środkową mózgu znajdującą się po tej samej stronie co zwężona tętnica szyjna oceniano na początku badania oraz po 6, 12 i 18 miesiącach. Punktem końcowym badania było wystąpienie udaru mózgu lub przejściowego niedokrwienia mózgu po stronie zwężonej tętnicy. Okres obserwacji wynosił 2 lata. W badaniu wzięło udział 467 osób. Obecność sygnału z materiału zatorowego w badaniu ultrasonograficznym wykonanym na początku badania stwierdzono u 77 pacjentów. Ryzyko wystąpienia udaru mózgu lub przejściowego niedokrwienia mózgu po stronie zwężonej tętnicy było znacząco większe u pacjentów, u których wykryto materiał zatorowy niż u osób bez materiału zatorowego (HR: 2,54; 95% CI: 1,20–5,36; $P = 0,015$). Bezwzględne roczne ryzyko wystąpienia udaru mózgu lub przejściowego niedokrwienia mózgu po stronie zwężonej tętnicy wynosiło 7,13% w grupie osób, u których wykryto materiał zatorowy, i 3,04% u osób bez materiału zatorowego. Bezwzględne roczne ryzyko wystąpienia udaru mózgu po stronie zwężonej tętnicy wynosiło 3,62% w grupie osób, u których wykryto materiał zatorowy, i 0,70% u osób bez materiału zatorowego. Zależności pomiędzy obecnością materiału zatorowego a ryzykiem udaru mózgu pozostawały istotne statystycznie po uwzględnieniu stopnia zwężenia tętnicy szyjnej oraz stosowanego leczenia przeciwplatekowego. Autorzy pracy przeprowadzili również metaanalizę dotychczas opublikowanych badań i stwierdzili, że obecność krążącego materiału zatorowego znacząco zwiększa ryzyko udaru po stronie zwężonej tętnicy szyjnej (HR: 6,63; 95% CI: 2,85–15,44; $P < 0,0001$). Wyniki badania wskazują, że ultrasonografia przezczaszkowa może być przydatna w identyfikacji osób zagrożonych udarem mózgu wśród pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej.

Stentowanie tętnic szyjnych w porównaniu z endarterektomią u pacjentów z objawowym i bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej

Brott TG, et al. *Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis*. *New Engl J Med* 2010; 363: 11-23.

Zastosowanie stentów jako metody równorzędnej w stosunku do endarterektomii wciąż budzi kontrowersje. Wyniki dwóch dużych badań klinicznych przeprowadzonych we Francji i Wielkiej Brytanii wykazały większą śmiertelność wśród pacjentów poddanych zabiegowi angioplastyki i stentowania tętnic szyjnych w porównaniu z pacjentami leczonymi za pomocą endarterektomii. Autorzy pracy przedstawili wyniki wielośrodkowego amerykańskiego badania porównującego skuteczność endarterektomii i stentowania u pacjentów z objawowym i bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej. Do badania włączano pacjentów z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej, u których stopień zwężenia wynosił $\geq 50\%$ w badaniu angiograficznym lub $\geq 70\%$ w badaniu ultrasonograficznym, lub $\geq 70\%$ w angiografii tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, o ile badanie ultrasonograficzne wykazało zwężenie 50–69%. W przypadku bezobjawowego zwężenia tętnicy szyjnej do zabiegu kwalifikowano chorych, u których stopień zwężenia wynosił $\geq 60\%$ w badaniu angiograficznym lub $\geq 70\%$ w badaniu ultrasonograficznym, lub $\geq 80\%$ w angiografii tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, o ile badanie ultrasonograficzne wykazało zwężenie 50–69%. Po randomizacji 1262 pacjentów poddano zabiegowi stentowania, a 1240 pacjentów endarterektomii. Głównym punktem końcowym badania było wystąpienie udaru mózgu, zawału serca lub zgonu związanego z wykonaną procedurą, lub będącego wynikiem udaru mózgu w ciągu 4 lat od randomizacji. Punkt końcowy badania wystąpił u 7,2% osób leczonych za pomocą stentów i u 6,8% osób leczonych za pomocą endarterektomii ($P = 0,51$). Płeć oraz obecność objawowego zwężenia tętnicy szyjnej nie miały istotnego wpływu na rokowanie. W ciągu 4 lat obserwacji udar mózgu lub zgon wystąpił u 6,4% pacjentów leczonych za pomocą stentów oraz u 4,7% osób leczonych za pomocą endarterektomii ($P = 0,03$). Ryzyko udaru mózgu lub zgonu wśród pacjentów z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wynosiło 8% w grupie leczonej za pomocą stentów i 6,4% w grupie leczonej za pomocą endarterektomii ($P = 0,14$),

a wśród pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej – odpowiednio 4,5% i 2,7% ($P = 0,07$). Ryzyko wystąpienia udaru mózgu w okresie okołozabiegowym było większe w grupie leczonej za pomocą stentów (4,1% w porównaniu z 2,3%; $P = 0,01$), ryzyko wystąpienia zawału serca w okresie okołozabiegowym było zaś większe w grupie leczonej za pomocą endarterektomii (1,1% w porównaniu z 2,3%; $P = 0,03$). W późniejszym okresie nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w częstości występowania udaru mózgu po stronie zwężonej tętnicy (2,0% w porównaniu z 2,4%, $P = 0,85$).

Związek pomiędzy lewodopą, kwasem metylomalonowym a obecnością polineuropatii u chorych na chorobę Parkinsona

Toth C, et al. *Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. Ann Neurol* 2010; 67: 28-36.

Autorzy pracy oceniali związek pomiędzy obecnością polineuropatii a dawką lewodopy i stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi u chorych na idiopatyczną chorobę Parkinsona. Do badania włączono 58 chorych na chorobę Parkinsona oraz 58 osób z grupy kontrolnej bez objawów parkinsonowskich, dobranych pod kątem płci i wieku. Średni wiek osób z chorobą Parkinsona wynosił 68,4 roku, a średni czas trwania choroby – 9,4 roku. Na podstawie wyników badania fizykalnego oraz badania przewodnictwa nerwowego obecność czuciowo-ruchowej polineuropatii aksonalnej stwierdzono u 55% osób z chorobą Parkinsona i u 9% osób z grupy kontrolnej. Średnie stężenie homocysteiny i kwasu metylomalonowego było większe u osób z chorobą Parkinsona niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: $13 \pm 3,8$ w porównaniu z $10,5 \pm 3,2 \mu\text{mol/l}$, $P < 0,05$ oraz $0,26 \pm 0,12$ w porównaniu z $0,13 \pm 0,07 \mu\text{mol/l}$, $P < 0,05$), jednakże nie stwierdzono znamiennej różnicy w częstości niedoboru witaminy B₁₂ pomiędzy badanymi grupami (4% w porównaniu z 0%). Osoby z chorobą Parkinsona i polineuropatią były starsze, przyjmowały większe dawki lewodopy, miały bardziej nasilone objawy choroby oraz większe stężenia homocysteiny i kwasu metylomalonowego we krwi niż osoby z chorobą Parkinsona bez polineuropatii. Nasilenie objawów polineuropatii zwiększało się wraz z ilością przyjmowanej lewodopy oraz stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi. Zwiększone stężenie homocysteiny i kwasu metylomalonowego, nawet przy prawidłowym stężeniu kobalaminy (witamina B₁₂), może być przyczyną poli-

neuropatii. Lewodopa może ingerować w szlaki przemian kwasu foliowego i zwiększać stężenie kwasu metylomalonowego. Przyszłe badania powinny odpowiedzieć na pytanie, czy suplementacja kobalaminy wpływa hamująco na rozwój polineuropatii u osób z chorobą Parkinsona leczonych lewodopą.

Obraz kliniczny hemikranii ciągłej

Cittadini E, Goadsby PJ. *Hemicrania continua: a clinical study of 39 patients with diagnostic implications. Brain* 2010; 133: 1973-1986.

Hemikrania ciągła jest rzadkim pierwotnym bólem głowy, którego cechą charakterystyczną jest jednostronna lokalizacja bólu, obecność objawów autonomicznych oraz ustępowanie bólu po podaniu indometacyny. Autorzy pracy przedstawili obraz kliniczny choroby na podstawie analizy 39 przypadków. U 92% chorych ból był zlokalizowany zawsze po tej samej stronie głowy. U 82% pacjentów miał charakter ciągły. Średnie natężenie bólu w skali 1–10 wynosiło 6,5 (zakres: 1–10). U 97% chorych występowały zaostrzenia bólu z intensywnością 6,5–10. U 97% pacjentów występował przynajmniej jeden objaw autonomiczny. U 73% osób obserwowano łzawienie, u 51% niedrożność nosa, u 46% nastrzyknięcie spojówek, a u 40% opadanie powieki i zaczerwienienie twarzy. Innymi, rzadziej występującymi objawami autonomicznymi były: wyciek z nosa, pocenie w obrębie czoła lub całej twarzy, świąd oczu, obrzęk powiek, uczucie zatkania ucha lub obrzęk wokół ucha, zwężenie lub poszerzenie źrenicy oraz obrzęk twarzy. U 79% chorych występowała fonofobia, u 74% fotofobia, 69% pacjentów miało zaś uczucie ruchu. W prawie połowie przypadków fonofobia i fotofobia były jednostronne. Dwie trzecie pacjentów wykazywało w trakcie bólu niepokój i pobudzenie; jedna czwarta pacjentów przejawiała zachowania agresywne. U wszystkich pacjentów stwierdzono poprawę po domięśniowym lub doustnym podaniu indometacyny w dawce 100–200 mg. Autorzy pracy rekomendują, aby u wszystkich pacjentów z jednostronnym bólem głowy, z objawami autonomicznymi lub bez nich, wykonać test z indometacyną.

Mikrokrwawienia jako czynnik ryzyka krwotoku śródmózgowego związanego z zażywaniem leków przeciwplatektykowych

Gregoire SM, et al. *Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral*

haemorrhage: hospital-based, case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 679-684.

Krwotok śródmózgowy mózgu jest rzadkim (0,1–0,2%/rok), ale poważnym powikłaniem zażywania leków przeciwplatek. Widoczne podczas badania RM w opcji echo-gradient mikrokrwawienia są wskaźnikami skłonności naczyń mózgowych do krwawienia. Autorzy pracy badali, czy obecność mikrokrwawień jest czynnikiem ryzyka wystąpienia krwotoku śródmózgowego u pacjentów stosujących leki przeciwplatekowe. W bazie danych zidentyfikowano 16 pacjentów z krwotokiem śródmózgowym spowodowanym najprawdopodobniej przyjmowaniem leków przeciwplatekowych i do każdego dopasowano z nich 2 osoby tworzące grupę kontrolną (osoby zażywające leki przeciwplatekowe bez krwotoku śródmózgowego) dobrane pod względem wieku, płci i obecności nadciśnienia tętniczego. Mikrokrwawienia występowały znacznie częściej u osób z krwotokiem śródmózgowym zażywających leki przeciwplatekowe niż u osób bez krwotoku śródmózgowego zażywających leki przeciwplatekowe (81% w porównaniu z 19%, $P = 0,004$) oraz w porównaniu z innymi pacjentami z krwotokiem śródmózgowym (81% w porównaniu z 45%, $P = 0,03$). Częstość mikrokrwawień zlokalizowanych w płatach mózgu była większa u pacjentów z krwotokiem śródmózgowym zażywających leki przeciwplatekowe niż u pacjentów z krwotokiem śródmózgowym niezażywających leków przeciwplatekowych (69% w porównaniu z 33%, $P = 0,03$). Liczba mikrokrwawień była związana z ryzykiem wystąpienia krwotoku śródmózgowego u osób zażywających leki przeciwplatekowe (OR: 1,33; 95% CI: 1,06–1,66; $P = 0,01$). Autorzy badania stwierdzają, że ryzyko krwotoku śródmózgowego może przewyższać korzyści płynące z zażywania leków przeciwplatekowych u osób z dużą liczbą mikrokrwawień płatowych.

Spożycie antyoksydantów a ryzyko otępienia

Devore EE, et al. Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol* 2010; 67: 819-825.

Stres oksydacyjny odgrywa ważną rolę w patogenezie choroby Alzheimera. Antyoksydanty mogą wykazywać działanie ochronne w przebiegu chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego. Autorzy pracy w prospektywnym badaniu populacyjnym oceniali związek spożycia antyoksydantów z ryzykiem wystąpienia otępienia. W badaniu wzięło udział 5395 osób w wieku ≥ 55 lat, którzy w momencie rozpoczęcia

badania nie mieli otępienia. W trakcie średniego okresu obserwacji wynoszącego 9,6 roku rozpoznano 465 przypadków otępienia, w tym 365 przypadków choroby Alzheimera. Spożycie antyoksydantów oceniano na podstawie dzienników dietetycznych. W analizie wieloczynnikowej po uwzględnieniu wieku, wykształcenia, genotypu apoE, wskaźnika masy ciała, ilości przyjmowanych kalorii, palenia papierosów oraz ilości spożywanego alkoholu stwierdzono, że większe spożycie pokarmów zawierających witaminę E zmniejszyło ryzyko wystąpienia otępienia. W porównaniu z osobami mieszczącymi się w najniższym tercylu spożycia witaminy E, osoby mieszczące się w najwyższym tercylu miały o 25% mniejsze ryzyko wystąpienia otępienia (HR: 0,75; 95% CI: 0,59–0,95). Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku ilości spożywanego pokarmów zawierających witaminę C, beta-karoten i flawonoidy z ryzykiem otępienia. Wyniki badania sugerują, że zwiększone spożycie pokarmów bogatych w witaminę E może, choć w niewielkim stopniu, zapobiegać wystąpieniu choroby Alzheimera.

Odpowiedź na leczenie immunoglobulinami u pacjentów z przewlekłą zapalną demielinizacyjną polineuropatią

Latov N, et al. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 2010; 67: 802-807.

Podawane dożylnie immunoglobuliny to jedna z form leczenia przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Autorzy pracy oceniali odpowiedź na leczenie immunoglobulinami u 59 chorych z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną. Chorzy otrzymywali najpierw immunoglobuliny w dawce 2 g/kg m.c., a następnie przez 24 tygodnie dawkę 1 g/kg m.c. co 3 tygodnie. Badanie neurologiczne przeprowadzono 16 dni po podaniu leku, a następnie co 3 tygodnie. Pozytywną odpowiedź na leczenie definiowano jako poprawę o co najmniej 1 punkt w skali *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment* (INCAT). Pozytywną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 54% pacjentów. U 47% pacjentów poprawa była widoczna w 3. tygodniu, a u 53% pacjentów w 6. tygodniu, po podaniu drugiej dawki leku. Pacjenci, u których stwierdzono poprawę w 3. tygodniu, mieli większy deficyt neurologiczny przed leczeniem niż pacjenci, u których poprawę stwierdzono w 6. tygodniu. Liczba pacjentów, którzy uzyskali maksymalną poprawę,

zwiększała się w ciągu 24 tygodni leczenia podtrzymującego. Autorzy badania stwierdzają, że u większości chorych w celu uzyskania poprawy potrzebne jest podanie 2 dawek immunoglobulin w odstępach trzytygodniowych, a w celu uzyskania maksymalnej poprawy dalsze kontynuowanie leczenia.

Ostatnio opublikowane wytyczne:

Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, Kennedy PG. *Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management*. Eur J Neurol 2010; 17: 999-e57.

Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jensen TS, Serra J, Treede RD. *EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009*. Eur J Neurol 2010; 17: 1010-1018.

Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, Du Pasquier RA, Polman CH, Sorensen PS, Hemmer B. *EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica*. Eur J Neurol 2010; 17: 1019-1032.

Opracował: dr med. Tomasz Dzedzic