## Memantyna w leczeniu otępienia w przebiegu choroby Parkinsona i otępienia z ciałami Lewy'ego

Emre M, et al. *Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Neurol 2010; 9: 969-977.

Otępienie w przebiegu choroby Parkinsona oraz otępienie z ciałami Lewy'ego stanowią 15–20% wszystkich przypadków otępienia. Badania eksperymentalne wykazały, że u zwierząt z objawami parkinsonizmu dochodzi do nadmiernej reaktywności neuronów glutaminergicznych zlokalizowanych w prążkowiu. Memantyna blokuje przekaźnictwo glutaminergiczne. Autorzy pracy oceniali wpływ leczenia memantyną na stan kliniczny, funkcje poznawcze, objawy neuropsychiatryczne oraz codzienne funkcjonowanie u pacjentów z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona oraz pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego. W badaniu wzięli udział pacjenci w wieku ≥ 50. roku życia z łagodnym lub umiarkowanym stopniem otępienia (*Mini Mental State Examination*: 10–24), którzy przed włączeniem do badania nie byli leczeni inhibitorami cholinesterazy. Zmiany w stanie klinicznym chorych oceniano za pomocą skali ADCS-CGIC (*Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change*). Objawy neuropsychiatryczne badano z użyciem Inwentarza Neuropsychiatrycznego. Ponadto za pomocą testów neuropsychologicznych oceniano następujące funkcje poznawcze: uwagę, funkcje wykonawcze, pamięć, funkcje językowe i funkcje wzrokowo-przestrzenne. Po randomizacji 34 pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego i 62 pacjentów z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona otrzymywało memantynę w dawce 20 mg/dobę, a 41 pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego i 58 pacjentów z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona otrzymywało placebo. Po 24 tyg. leczenia stwierdzono znamienną statystycznie poprawę stanu klinicznego u chorych z otępieniem z ciałami Lewy'ego leczonych memantyną (średnia zmiana w ADCS-CGIC: 3,3 w porównaniu z 3,9; $P = 0{,}02$). W grupie tej doszło również do poprawy w zakresie objawów neuropsychiatrycznych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (średnia zmiana w Inwentarzu Neuropsychiatrycznym: –4,3 w porównaniu z 1,7; $P = 0{,}04$). Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w zakresie stanu klinicznego i objawów neuropsychiatrycznych u pacjentów z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona leczonych memantyną w stosunku do osób leczonych placebo. Podawanie memantyny nie miało wpływu na oceniane funkcje poznawcze oraz codzienne funkcjonowanie. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły w trakcie leczenia, były: udar mózgu (3 osoby leczone memantyną), upadki (2 osoby leczone memantyną i 1 osoba otrzymująca placebo) oraz pogorszenie objawów otępienia (2 osoby leczone memantyną). Wyniki badania sugerują, że memantyna przynosi poprawę stanu klinicznego chorych z otępieniem z ciałami Lewy'ego głównie poprzez wpływ na objawy neuropsychiatryczne.

## Aktywność fizyczna a markery choroby Alzheimera u osób bez otępienia

Liang KY, et al. *Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults*. Ann Neurol 2010; 68: 311-318.

Badania doświadczalne wykazały, że wysiłek fizyczny może wpływać korzystnie na funkcje poznawcze. Autorzy pracy badali związek pomiędzy stopniem aktywności fizycznej a markerami choroby Alzheimera u starszych osób bez otępienia. W badaniu wzięło udział 69 osób (w tym 52 kobiety) w wieku 55–88 lat. Za pomocą specjalnego kwestionariusza oceniano stopień aktywności fizycznej w ciągu ostatnich 10 lat. Liczbę złogów beta-amyloidu w mózgu oceniano przyżyciowo za pomocą tomografii emisji pozytonowej (PET) z użyciem ligandu PIB (*Pittsburgh compound-B*). Ponadto w płynie mózgowo-rdzeniowym mierzono stężenie uznanych biomarkerów choroby Alzheimera: beta-amyloidu 1-42, białka tau i fosfo-tau$_{(181)}$. Ilość złogów beta-amyloidu w mózgu ($P = 0{,}03$) oraz stężenie białka tau ($P = 0{,}04$) i fosfo-tau ($P = 0{,}04$) były większe u osób z niższą aktywnością fizyczną. Stężenie beta-amyloidu 1-42 w płynie mózgowo-rdzeniowym było mniejsze u osób z niższą aktywnością fizyczną ($P = 0{,}13$). W analizie wieloczynnikowej, po uwzględnieniu wieku, płci, wykształcenia oraz stężenia białka tau, ilość złogów beta-amyloidu w mózgu korelowała negatywnie z intensywnością wysiłku fizycznego. Związek pomiędzy wysiłkiem fizycznym a markerami choroby Alzheimera był szczególnie widoczny u osób niemających allelu epsilon 4 dla apolipoproteiny E. Wyniki badania wskazują, że istnieje związek pomiędzy aktywnością fizyczną a poziomem markerów choroby Alzheimera.

## Objawy neuropsychiatryczne a ryzyko wystąpienia kolejnych napadów padaczkowych u pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwpadaczkowe

Petrovski S, et al. *Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients*. Neurology 2010; 75: 1015-1021.

U co najmniej 30–40% pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwpadaczkowe, dochodzi do wystąpienia kolejnych napadów. Autorzy pracy oceniali związek pomiędzy występowaniem objawów neuropsychiatrycznych a ryzykiem występowania kolejnych napadów padaczkowych u osób, które rozpoczęły leczenie przeciwpadaczkowe. Do badania włączono 138 osób z świeżo zdiagnozowaną padaczką. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów oceniano funkcje poznawcze oraz objawy neuropsychiatryczne za pomocą skali ABNAS (*A-B Neuropsychological Assessment Scale*). Im większa liczba punktów w tej skali, tym bardziej nasilone są objawy neuropsychiatryczne. Liczba punktów uzyskana w ABNAS koreluje z wynikami uzyskanymi w skalach oceniających pamięć, lęk i depresję. Pacjentów podzielono na 2 grupy: z dużą (≥ 15) i małą (< 15) liczbą punków w skali ABNAS. Podczas 12 miesięcy leczenia, pomimo przyjmowania zalecanych dawek leku, co najmniej jeden niesprowokowany napad padaczkowy wystąpił u 72% osób z dużą liczbą punktów w ABNAS i u 55% osób z dużą liczbą punktów ($P = 0{,}049$). Obie grupy chorych nie różniły się częstością występowania wyładowań padaczkowych w zapisie EEG. Innym czynnikiem zwiększającym ryzyko kolejnych napadów była liczba nieprawidłowości strukturalnych w badaniu RM mózgu. Wyniki badania sugerują, że użycie prostej skali oceniającej objawy neuropsychiatryczne może być pomocne w identyfikacji chorych, u których występuje zwiększone ryzyko pojawienia się kolejnych napadów padaczkowych po wprowadzeniu leczenia przeciwpadaczkowego.

## Endarterektomia w profilaktyce udaru mózgu u pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej

Halliday A, et al. *10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomized trial*. Lancet 2010; 376: 1074-1084.

Bezobjawowe, znaczące (60–90%) zwężenie tętnicy szyjnej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem udaru niedokrwiennego mózgu. Autorzy pracy oceniali znaczenie endarterektomii dla profilaktyki udaru mózgu u osób z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej. W latach 1993–2003 w 126 ośrodkach do badania włączono 3120 pacjentów z bezobjawowym zwężeniem (≥ 60%) tętnicy szyjnej. Zabieg endarterektomii przeprowadzono u 1560 osób. Obydwie grupy otrzymywały podobne leczenie farmakologiczne (leki przeciwpłytkowe, obniżające ciśnienie krwi, statyny). Mediana okresu obserwacji wynosiła 9 lat. Ryzyko udaru mózgu lub zgonu w ciągu 30 dni od momentu przeprowadzenia zabiegu wynosiło 3% (95% CI: 2,4–3,9). Po wykluczeniu osób, które doznały udaru mózgu lub zmarły w ciągu 30 dni po endarterektomii, ryzyko udaru mózgu po 5 (4,1% w porównaniu z 10,0%) i 10 latach obserwacji (10,8% w porównaniu z 16,4%) było mniejsze w grupie poddanej endarterektomii w porównaniu z osobami, które nie były leczone chirurgicznie. Przy uwzględnieniu udarów mózgu i zgonów związanych z zabiegiem endarterektomii ryzyko netto wystąpienia udaru mózgu po 5 (6,9% w porównaniu z 10,9%) i 10 latach obserwacji (13,4% w porównaniu z 17,9%) było mniejsze w grupie leczonej za pomocą endarterektomii. Wyniki badania sugerują, że endarterektomia może zmniejszyć ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu. Korzystny efekt leczenia powinien być brany pod uwagę w szczególności u osób z przewidywanym czasem przeżycia powyżej 10 lat.

## Wpływ donepezilu na częstość upadków u osób z chorobą Parkinsona

Chung KA, et al. *Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease*. Neurology 2010; 75: 1263-1269.

Upadki zdarzają się nawet u 2/3 osób z chorobą Parkinsona i prowadzą do urazów w 40% przypadków. Niestabilność postawy jest jedną z przyczyn upadków w tej grupie chorych. Podawanie leków dopaminergicznych oraz leczenie chirurgiczne rzadko prowadzą do znaczącej poprawy w zakresie stabilności postawy. Autorzy pracy wysunęli hipotezę, że podawanie leków zwiększających ilość acetylocholiny w mózgu może mieć korzystny wpływ na stabilność postawy i liczbę upadków u osób z chorobą Parkinsona. Hipotezę tę sformułowano, biorąc pod uwagę następujące przesłanki: (1) podawanie leków antycholinergicznych osobom starszym wiąże się ze zwiększonym ryzykiem upadków; (2) u osób z chorobą Parkinsona dochodzi do utraty

neuronów cholinergicznych w jądrze Meynerta oraz jądrze konarowo-mostowym, biorącym udział w utrzymaniu równowagi; (3) utrata połączeń cholinergicznych może przyczyniać się do powstawania zaburzeń funkcji poznawczych, co może sprzyjać upadkom. Autorzy pracy przeprowadzili badanie pilotażowe oceniające wpływ leczenia donepezilem, inhibitorem acetylocholinesterazy, na liczbę upadków u osób z chorobą Parkinsona. Do badania włączono 23 chorych (w tym 15 mężczyzn), u których występowały co najmniej 2 upadki w ciągu tygodnia. Średnia wieku pacjentów wynosiła 68,3 roku, czas trwania choroby – 10 lat, punktacja w części ruchowej skali UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) – 24,7 pkt, a punktacja w MMSE – 27,6 pkt. Pacjenci otrzymywali przez 3 tyg. donepezil w dawce 10 mg/dobę lub placebo. Osoby zażywające donepezil doznały znacząco mniej upadków niż osoby otrzymujące placebo (0,13 w porównaniu z 0,25 upadku/dzień, $P = 0{,}049$). Leczenie donepezilem nie powodowało istotnych zmian w liczbie punktów uzyskanych w UPDRS i MMSE ani w skalach oceniających równowagę w porównaniu ze stanem przed wprowadzeniem leczenia. Powyższe wyniki uzasadniają przeprowadzenie w przyszłości dużego badania klinicznego oceniającego wpływ inhibitorów acetylocholinesterazy u osób z chorobą Parkinsona.

## Pooperacyjna neuropatia zapalna

Staff NP, et al. *Post-surgical inflammatory neuropathy*. Brain 2010; 133: 2866-2880.

Pooperacyjne neuropatie są zwykle związane z mechanicznym uszkodzeniem nerwów obwodowych spowodowanym uciskiem, rozciąganiem lub przecięciem. Autorzy pracy przedstawili dane kliniczne pochodzące od 33 pacjentów (w tym 20 mężczyzn), u których neuropatia pooperacyjna była spowodowana reakcją zapalną, a nie mechanicznym uszkodzeniem nerwów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 65 lat (zakres: 24–83 lat). U wszystkich pacjentów objawy neuropatii wystąpiły w ciągu 30 dni od zabiegu operacyjnego. W większości przypadków operacje miały charakter ortopedyczny bądź dotyczyły jamy brzusznej lub miednicy. U 12 chorych rozpoznano mononeuropatię, u 14 – neuropatię wieloogniskową, a u 7 – polineuropatię. U osób z mononeuropatią obraz kliniczny przypominał objawy mechanicznego uszkodzenia nerwu (ostry ból i osłabienie siły mięśniowej). W badaniu elektrofizjologicznym stwierdzono cechy uszkodzenia aksonalnego. Badanie RM celowane na sploty, korzenie i nerwy obwodowe wykazało wzmożenie sygnału w obrazach T2-zależnych oraz w większości przypadków powiększenie nerwów obwodowych. U 21 chorych biopsja nerwu ujawniła obecność nacieków limfocytarnych w *epineurium*, u 15 chorych rozpoznano zaś zapalenie drobnych naczyń. Objawy niedokrwienia nerwów stwierdzono w badaniu bioptycznym u 19 osób, a cechy uszkodzenia aksonalnego u 17 osób. Zastosowanie immunoterapii wiązało się z poprawą stanu neurologicznego pacjentów. Autorzy pracy stwierdzają, że nie wszystkie przypadki pooperacyjnego uszkodzenia nerwów są spowodowane przyczynami mechanicznymi; część przypadków ma podłoże zapalne. Badanie RM i biopsja nerwu są pomocne w zidentyfikowaniu chorych na pooperacyjną neuropatię zapalną.

## Blok przewodzenia u pacjentów z aksonalną postacią zespołu Guillaina-Barrégo

Kokubun N, et al. *Conduction block in acute motor axonal neuropathy*. Brain 2010; 133: 2897-2908.

Wyróżnia się dwie główne postacie zespołu Guillaina-Barrégo: ostrą zapalną polineuropatię demielinizacyjną oraz ostrą ruchową polineuropatię typu aksonalnego. Cechą charakterystyczną ostrej ruchowej polineuropatii aksonalnej jest zmniejszenie lub brak amplitudy mięśniowych potencjałów czynnościowych. Badania patomorfologiczne wykazały odkładanie się złogów komplementu oraz destrukcję mieliny w okolicy przewężeń Ranviera we wczesnej fazie ostrej ruchowej polineuropatii aksonalnej, zanim dojdzie do zwyrodnienia aksonu. Zmiany morfologiczne w okolicy przewężeń Ranviera mogą prowadzić do upośledzenia przewodzenia impulsów elektrycznych wzdłuż aksonu, prowadząc do powstania bloku przewodzenia. Autorzy pracy oceniali częstość występowania bloku przewodzenia u 18 chorych z ostrą ruchową polineuropatią typu aksonalnego. Pewny blok przewodzenia definiowano jako spadek amplitudy mięśniowych potencjałów czynnościowych o więcej niż 50%, podczas gdy dyspersja czasowa potencjałów była mniejsza niż 30%. Prawdopodobny blok przewodzenia definiowano jako spadek amplitudy mięśniowych potencjałów czynnościowych o 40–49%, podczas gdy dyspersja czasowa potencjałów była mniejsza niż 30%. Pewny lub prawdopodobny blok przewodzenia stwierdzono u 67% badanych pacjentów w pierwszym tygodniu choroby. Blok przewodzenia był odwracalny u 7 z 12 pacjentów. W ciągu 3 kolejnych tygodni choroby obserwowano zniknięcie lub zmniejszenie natężenia bloków przewodzenia, bez stwierdzenia elektrofizjologicznych cech reinerwacji. Obraz kliniczny oraz miano

przeciwciał przeciwko gangliozydom były podobne u pacjentów z blokiem przewodzenia oraz pacjentów bez bloku przewodzenia. Autorzy pracy zwracają uwagę, że blok przewodzenia może towarzyszyć nie tylko demielinizacyjnej, ale również aksonalnej postaci zespołu Guillaina-Barrégo.

## Obraz kliniczny ostrej neuropatii czuciowo-autonomicznej

Koike H, et al. *Clinicopathological features of acute autonomic and sensory neuropathy*. Brain 2010; 133: 2881-2896.

Autorzy pracy przedstawili dane kliniczne i neuropatologiczne pochodzące od 21 chorych na ostrą neuropatię czuciowo-autonomiczną (w tym 15 kobiet). Średnia wieku pacjentów wynosiła 29 lat. U 13 pacjentów wystąpienie objawów ostrej neuropatii poprzedzone było objawami zakażenia górnych dróg oddechowych (kaszel, ból gardła, gorączka) lub przewodu pokarmowego (biegunka). Najwcześniejszym objawem było zdrętwienie lub ból w zakresie tułowia lub kończyn oraz objawy wegetatywne. W początkowym okresie zaburzenia czucia dotyczyły głównie czucia powierzchniowego; później u części chorych pojawiły się zaburzenia czucia głębokiego z towarzyszącą ataksją czuciową. Objawy autonomiczne miały zwykle duże nasilenie i objawiły się zarówno dysfunkcjami układu współczulnego, jak i przywspółczulnego. U 9 pacjentów w przebiegu objawów wegetatywnych doszło do porażenia jelit. U 17 chorych konieczne było cewnikowanie pęcherza moczowego. Niedociśnienie ortostatyczne stwierdzono u 17 pacjentów. Poszerzenie źrenic obserwowano u 15 chorych, a zaburzenia wydzielania potu na całej powierzchni ciała u 18 chorych. Zaburzenia czucia dotyczyły proksymalnych części kończyn, tułowia, twarzy oraz czaszki i miały charakter odcinkowy i asymetryczny. Dodatkowo u części pacjentów występowały napady kaszlu, zachłystowe zapalenie płuc, bezdech senny oraz zaburzenia psychiatryczne. Badanie przewodnictwa nerwowego wykazało zmniejszenie amplitudy potencjałów czuciowych przy zachowanej prawidłowej szybkości przewodzenia. W badaniu RM rdzenia kręgowego obserwowano w obrazach T2-zależnych wzmożenie sygnału w zakresie sznurów tylnych. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono zwiększone stężenie białka przy prawidłowej liczbie komórek. Biopsja nerwu łydkowego wykazała obecność uszkodzenia aksonów bez cech demielinizacji. Ponadto stwierdzono zanik drobnych włókien nerwowych. Badanie pośmiertne przeprowadzone u jednego pacjenta wykazało ubytek zmielinizowanych włókien w obrębie korzeni grzbietowych oraz sznurów tylnych. Ponadto stwierdzono zmniejszenie liczby komórek nerwowych w zakresie piersiowych zwojów współczulnych oraz w przywspółczulnym splocie Auerbacha. W leczeniu stosowano dożylnie podawane immunoglobuliny, plazmaferezę oraz kortykosteroidy. Trzech chorych zmarło w ciągu 3 lat z powodu posocznicy. U innych chorych objawy autonomiczne zmniejszyły się, ale objawy czuciowe, a w szczególności dolegliwości bólowe, utrzymywały się długo, znacząco wpływając na codzienne funkcjonowanie pacjentów.

## Udar ostatniej łąki jako czynnik ryzyka napadów padaczkowych

Denier C, et al. *Watershed infarctions are more prone than other cortical infarct to cause early-onset seizures*. Arch Neurol 2010; 67: 1219-1223.

Wczesne napady padaczkowe, tzn. napady występujące do 2 tyg. od momentu udaru mózgu, stwierdza się u 2–6% chorych. Autorzy pracy próbowali zidentyfikować czynniki ryzyka związane z występowaniem wczesnych napadów padaczkowych u chorych na zawał mózgu. Badanie miało charakter prospektywny i obejmowało 661 kolejnych pacjentów hospitalizowanych z powodu udaru mózgu. Badanie RM mózgu zostało wykonane w ciągu 48 godz. od momentu przyjęcia do szpitala. Na podstawie wyniku RM zawał mózgu rozpoznano u 328 chorych. U 178 pacjentów zdiagnozowano zawał mózgu zlokalizowany w obrębie kory. Wczesne napady padaczkowe wystąpiły u 4,3% pacjentów. We wszystkich przypadkach były to napady częściowe, z uogólnieniem lub bez niego. Wśród chorych z zawałami korowymi, wczesne napady padaczkowe występowały częściej u osób z zawałem ostatniej łąki (zawał zlokalizowany na pograniczu unaczynienia tętnicy przedniej i środkowej mózgu lub tylnej i środkowej mózgu) niż u osób z zawałem w innej lokalizacji korowej (23,1% w porównaniu z 5,3%, $P = 0{,}007$). Po uwzględnieniu wieku, płci, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, stopnia deficytu neurologicznego przy przyjęciu oraz zawałów o etiologii zatorowej zawał ostatniej łąki pozostał niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia wczesnych napadów padaczkowych (OR: 4,7; 95% CI: 1,5–15,4; $P = 0{,}01$).

**Ostatnio opublikowane wytyczne:**

Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, Greenberg SM, Huang JN, MacDonald RL, Messé SR, Mitchell PH, Selim M, Tamargo RJ; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. *Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke 2010; 41: 2108-2129.

Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, Sorbi S, Scheltens P; EFNS Scientist Panel on Dementia. *EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease*. Eur J Neurol 2010; 17: 1236-1248.

Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Frénay M, Grisold W, Grant R, Graus F, Hoang-Xuan K, Klein M, Melin B, Rees J, Siegal T, Smits A, Stupp R, Wick W. *Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force*. Eur J Neurol 2010; 17: 1124-1133.

Opracował: dr med. Tomasz Dziedzic