

Wpływ topiramatu na funkcje poznawcze

Loring DW, et al. *Topiramate dose effects on cognition: a randomized double-blind study*. *Neurology* 2011; 76: 131–137.

Topiramate stosowany jest w leczeniu padaczki u dzieci i dorosłych oraz w profilaktyce migreny. Autorzy pracy oceniali wpływ różnych dawek topiramatu na funkcje poznawcze u osób biorących udział w badaniu nad zastosowaniem topiramatu w leczeniu otyłości. Do badania włączono 385 osób (średnia wieku: 44 lata). Po randomizacji 76 osób otrzymywało lek w dawce docelowej 64 mg/dobę, 78 osób w dawce 96 mg/dobę, 76 osób w dawce 192 mg/dobę, 79 osób w dawce 384 mg/dobę, a 76 osób otrzymywało placebo. Leczenie rozpoczynano od dawki 16 mg/dobę. Komputerowe badanie neuropsychologiczne oceniające pamięć, uwagę, funkcje językowe i wzrokowo-przestrzenne oraz szybkość przetwarzania informacji przeprowadzono na początku badania oraz w 6., 12. i 24. tygodniu badania. Badanie ukończyło 188 osób. Pogorszenie funkcji poznawczych w porównaniu ze stanem przed włączeniem leku stwierdzono u 12% osób otrzymujących topiramate w dawce 64 mg/dobę, u 8% osób otrzymujących topiramate w dawce 96 mg/dobę, u 15% osób otrzymujących topiramate w dawce 192 mg/dobę, u 35% osób otrzymujących topiramate w dawce 384 mg/dobę oraz u 5% osób otrzymujących placebo. Znamienne statystycznie pogorszenie funkcji poznawczych dotyczyło osób stosujących lek w dawce 192 mg/dobę ($P < 0,01$) i 384 mg/dobę ($P < 0,0001$). Stwierdzono znaczącą zależność między stężeniem leku we krwi a wynikiem testów neuropsychologicznych ($R = -0,23$, $P = 0,04$). Nieprawidłowy wynik badania neuropsychologicznego wykonanego w 6. tygodniu był czynnikiem predykcyjnym wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych w 24. tygodniu badania. Wyniki badania sugerują, że niekorzystny wpływ topiramatu na funkcje poznawcze zależy od dawki leku.

Wpływ fluoksetyny na funkcje ruchowe u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu

Chollet F, et al. *Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomized placebo-controlled trial*. *Lancet Neurol* 2011; 10: 123–130.

Badania z użyciem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego sugerują, że fluoksetyna może wpływać korzystnie na reorganizację ośrodków ruchowych u chorych na udar niedokrwienny mózgu. Autorzy pra-

cy przeprowadzili badanie kliniczne z randomizacją i podwójnie ślełą próbą oceniającą wpływ podawania fluoksetyny na poprawę funkcji ruchowych u chorych na zawał mózgu. Do badania włączono osoby, które w skali Fugel-Meyera uzyskały 55 lub mniej punktów. Skala ta ocenia funkcje ruchowe w kończynach górnych i dolnych. Maksymalna liczba punktów w tej skali to 100. Kryteriami wyłączenia z badania były: dużego stopnia deficyt neurologiczny, depresja i ciężka afazja. Po randomizacji fluoksetynę w dawce 20 mg/dobę otrzymywało 57 chorych, a placebo – 56 chorych. Leczenie rozpoczynano 5–10 dni od momentu wystąpienia objawów udaru mózgu i kontynuowano przez 3 miesiące. Wszystkie osoby uczestniczące w badaniu były rehabilitowane ruchowo wg standardowych metod stosowanych w danym ośrodku uczestniczącym w badaniu. W 90. dniu badania stwierdzono większą poprawę funkcji ruchowych ocenianych w skali Fugel-Meyera u pacjentów zażywających fluoksetynę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (poprawa o 34 w porównaniu z 24,3 pkt, $P = 0,003$). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie leczonej fluoksetyną były zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. U 2 pacjentów zażywających fluoksetynę stwierdzono poważne objawy niepożądane (u 1 osoby hiponatremia, u 1 osoby napady padaczkowe). Autorzy pracy stwierdzają, że fluoksetyna może przyczynić się do poprawy funkcji ruchowych u chorych na udar niedokrwienny mózgu.

Obraz kliniczny zespołu nadpobudliwości nerwów

Rubio-Agusti I, et al. *Peripheral nerve hyperexcitability: a clinical and immunological study of 38 patients*. *Neurology* 2011; 76: 172–178.

Zespół nadpobudliwości nerwów cechuje się występowaniem ciągłej, spontanicznej aktywności włókien mięśniowych spowodowanej uszkodzeniem nerwów obwodowych. W części przypadków jest on spowodowany obecnością przeciwciał przeciwko kanałom potasowym znajdujących się na powierzchni błony komórkowej aksonów. Autorzy pracy przedstawili obraz kliniczny tego zespołu na podstawie danych pacjentów diagnozowanych w latach 1999–2009 z powodu kurczów mięśniowych występujących w co najmniej dwóch częściach ciała (twarz, kończyny górne, tułów, kończyny dolne). U wszystkich pacjentów włączonych do badania stwierdzono w badaniu EMG obecność miokimii (40–150 Hz) lub wyładowań neuromiotonicznych (150–300 Hz). Z analizy wyłączono pacjentów z dziecięcymi postaciami zespołu nadpobudliwości ner-

wów (1 rodzina z zespołem Kennedy'ego, 1 rodzina z rdzeniowym zanikiem mięśniowym, 3 rodziny z genetycznie uwarunkowanymi ruchowo-czuciowymi polineuropatiami). Do ostatecznej analizy włączono 38 chorych. U 18 pacjentów ustalono rozpoznanie aksonalnej postaci zespołu nadpobudliwości nerwów. Uszkodzenie aksonów ruchowych rozpoznawano, gdy w badaniu przewodnictwa nerwowego stwierdzono zmniejszoną amplitudę potencjałów mięśniowych po stymulacji co najmniej kilku nerwów lub gdy w badaniu EMG stwierdzono obecność wielofazowych jednostek ruchowych o zwiększonej amplitudzie i wydłużonym czasie trwania (zapis neurogeny) rejestrowanych w różnych grupach mięśniowych. W 6 przypadkach przyczyną postaci aksonalnej zespołu były: choroba neuronu ruchowego, wieloogniskowa neuropatia ruchowa, łagodna gammapatia monoklonalna z obecnością IgM, niedobór miedzi, cukrzyca i choroba Creutzfeldta-Jakoba. U 20 osób rozpoznano izolowaną postać zespołu nadpobudliwości nerwów przebiegającą bez cech uszkodzenia aksonów. W tej grupie pacjentów znalazło się 3 chorych z grasiczakiem i miastenią oraz 1 chory na raka tarczycy (zespół paraneoplastyczny). W obrazie klinicznym dominowały kurcze mięśniowe. Przerost mięśni obserwowano u 8 pacjentów. U chorych z uszkodzeniem aksonów stwierdzono niewielkie osłabienie siły mięśniowej w dystalnych częściach kończyn oraz osłabienie odruchów ścięgnistych. Częstość objawem były również niewielkie zaburzenia czucia w dystalnych częściach kończyn oraz objawy wegetatywne, najczęściej w postaci nadmiernej potliwości, tachykardii, niedociśnienia ortostatycznego i zaburzeń erekcji. Ponadto u ok. 60% pacjentów stwierdzono objawy z ośrodkowego układu nerwowego (zmiany osobowości, zaburzenia snu, zmiany nastroju, drażliwość). Chorzy z zespołem paraneoplastycznym byli starsi od pozostałych pacjentów ($52, 5 \pm 16,6$ w porównaniu z $35 \pm 12,7$ roku) i częściej wykazywali osłabienie mięśni proksymalnych oraz częściej mieli uogólnione miokimie. U 63% pacjentów z izolowanym zespołem nadpobudliwości nerwów bez zespołu paraneoplastycznego stwierdzono obecność chorób autoimmunologicznych (zapalenie tarczycy, łuszczycy, niedokrwistość hemolityczna, zapalenie stawów), a u 75% z nich wykryto obecność układowych nieneuronalnych autooprzeciwciał. U 38% pacjentów stwierdzono zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej we krwi (200–1000 IU/l). Biopsja mięśnia została wykonana u 10 chorych. U 2 chorych stwierdzono cechy zapalenia mięśni; u pozostałych pacjentów stwierdzono obecność niespecyficznych zmian mio-genych. Obecność przeciwciał przeciwko kanałom

potasowym stwierdzono tylko u 2 chorych. Autorzy pracy stwierdzają, że zespół nadpobudliwości nerwów to heterogenna grupa chorób.

Strategia genetycznej diagnostyki choroby Charcota-Marie'ego-Tootha

Saporta ASD, et al. *Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies*. *Ann Neurol* 2011; 69: 22–33.

Choroba Charcota-Marie'ego-Tootha (CMT) jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą neurologiczną występującą z częstością 1/2500 osób. Choroba ta obejmuje przypadki polineuropatii demielinizacyjnej o autosomalnym dominującym sposobie dziedziczenia (CMT1), polineuropatii aksonalnej o autosomalnym dominującym sposobie dziedziczenia (CMT2), polineuropatii dziedzicznej w sposób autosomalny recesywny (CMT4) oraz postaci związane z chromosomem X (CMTX). Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 30 genów, których mutacje mogą być przyczyną tej choroby. Autorzy pracy przeanalizowali dane 787 pacjentów z chorobą CMT i przedstawili strategię genetycznej diagnostyki tej choroby. W badanej populacji najczęstszymi postaciami choroby CMT były CMT1A (55%), CMT1X (15,2%), wrodzona neuropatia z nadwrażliwością na ucisk (9,1%), CMT1B (8,5%) i CMT2A (4%). W 11 przypadkach badanie genetyczne ujawniło równoczesne występowanie u jednej osoby 2 różnych mutacji prowadzących do choroby CMT. Największą grupę chorych stanowiły osoby z typowym fenotypem (osłabienie siły mięśniowej i zaburzenia czucia w dystalnych częściach kończyn, brak odruchów skokowych, głęboko wydrążone stopy, młotkowate palce stóp), które zaczęły chodzić przed 15. miesiącem życia i miały zwolnioną szybkość przewodzenia w kończynach górnych w zakresie 15–35 m/s. U prawie 90% osób z tej grupy stwierdzono chorobę CMT1A spowodowaną duplikacją genu PMP22. U 10% chorych z CMT1A wywiad rodzinny był negatywny, a przyczyną choroby była mutacja *de novo*. W przypadku, gdy badanie genetyczne w tej grupie chorych nie wykaże obecności duplikacji genu PMP22, autorzy pracy zalecają poszukiwanie mutacji genu GJB1 (CMT1X), a w przypadkach transmisji choroby z ojca na syna – badanie w kierunku mutacji genu MPZ (CMT1B). W przypadku, gdy badanie elektrofizjologiczne wykaże znaczne spowolnienie przewodzenia (≤ 15 m/s) i pacjent nie rozpoczął samodzielnego chodzenia przed 15. miesiącem życia, badanie genetycz-

ne powinno się rozpocząć od poszukiwania duplikacji genu PMP22 (CMT1A) i mutacji genu MPZ (CMT1B). Jeżeli wyniki tych badań są prawidłowe, w dalszej kolejności należy rozważyć możliwość postaci CMT1E i wykonać sekwencjonowanie genu PMP22, a następnie szukać mutacji w zakresie genu SIMPLE (CMT1C) lub EGR2 (CMT1D). Kolejną grupę pacjentów stanowią osoby z pośrednimi szybkościami przewodzenia (35–45 m/s). Jeżeli nie stwierdza się transmisji choroby z ojca na syna, należy wykonać badanie w kierunku mutacji GJB1 (CMT1X). W pozostałych przypadkach lub w razie braku mutacji w genie GJB1 należy poszukiwać mutacji w genie MPZ (CMT1B). Kolejną grupę chorych stanowią pacjenci, u których nie można podczas badania elektrofizjologicznego ocenić szybkości przewodzenia ze względu na znaczne uszkodzenie aksonalne. W tej grupie chorych objawy polineuropatii są najczęściej widoczne we wczesnym dzieciństwie. Ta grupa chorych wymaga w pierwszej kolejności poszukiwania mutacji genu MFN2 (CMT2A). Ostatnią kategorię stanowią pacjenci z prawidłowym wynikiem szybkości przewodzenia w kończynach górnych. W tej grupie najczęstszą przyczyną choroby są mutacja genu MPZ (CMT1B), a u kobiet – GJB1 (CMT1X).

Natalizumab a uszkodzenia aksonów u chorych na stwardnienie rozsiane

Gunnarsson M, et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. *Ann Neurol* 2011; 69: 83–89.

Uszkodzenie aksonalne jest przyczyną niepełnosprawności u chorych na stwardnienie rozsiane (SR). Natalizumab to przeciwciało monoklonalne blokujące przechodzenie limfocytów przez barierę krew-mózg. Autorzy pracy oceniali wpływ leczenia natalizumabem na poziom markerów uszkodzenia aksonalnego w płynie mózgowo-rdzeniowym. Do badania włączono 83 pacjentów z postacią rzutową i 9 pacjentów z postacią wtórnie postępującą SR. Średnia liczba rzutów choroby przed włączeniem natalizumabu wynosiła 1,2/rok. Osiemdziesięciu sześciu chorych przed włączeniem natalizumabu otrzymywało jeden z leków immunomodulujących (86 osób – interferon- β , 4 osoby – octan glatirameru, 8 osób – mitoksantron, 7 osób – inne leki immunomodulujące). W celu oceny uszkodzenia aksonów mierzono w płynie mózgowo-rdzeniowym stężenie lekkich neurofilamentów, białek wchodzących w skład cytoszkieletu aksonów. Przed włączeniem natalizumabu średnie stężenie neurofilamentów w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło 1300 ng/l i było znacząco

większe niż u zdrowych osób (350 ng/l, $P < 0,001$). Po 12 miesiącach leczenia natalizumabem średnie stężenie neurofilamentów zmniejszyło się znacząco do wartości 400 ng/l i nie różniło się istotnie od stężenia neurofilamentów w grupie kontrolnej. Stężenie neurofilamentów w płynie mózgowo-rdzeniowym było znacząco większe w okresie rzutów choroby niż w okresie remisji objawów (2300 w porównaniu z 860 ng/l, $P < 0,038$). W grupie pacjentów z wtórnie postępującą postacią SR stężenie neurofilamentów po leczeniu natalizumabem pozostawało większe niż u pacjentów z postacią rzutową choroby (630 w porównaniu z 380 ng/l, $P < 0,001$), chociaż stężenie neurofilamentów przed włączeniem leczenia było podobne w obu grupach. Wyniki badania sugerują, że podawanie natalizumabu chorym na SR przyczynia się do zmniejszenia uszkodzenia aksonów.

Zażywanie estrogenów a ryzyko otępienia

Whitmer RA, et al. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011; 69: 163–169.

Dotychczas przeprowadzone badania na temat wpływu zażywania estrogenów na ryzyko otępienia przyniosły sprzeczne wyniki. Autorzy pracy wysunęli hipotezę, że czas, w którym kobiety zażywały estrogeny, ma kluczowe znaczenie dla wystąpienia otępienia. W celu weryfikacji tej hipotezy porównywali ryzyko otępienia u kobiet zażywających estrogeny w średnim wieku (średnia wieku: 48,7 roku) i kobiet zażywających estrogeny w starszym wieku (średnia wieku: 76 lat). W badanej populacji 45% kobiet ($N = 2454$) nie zażywało estrogenów, 25% ($N = 1384$) zażywało estrogeny tylko w średnim wieku, 12% ($N = 673$) zażywało estrogeny tylko w starszym wieku, a 18% ($N = 993$) zażywało estrogeny zarówno w średnim, jak i starszym wieku. W trakcie obserwacji rozpoznanie otępienia ustalono u 27% kobiet. W porównaniu z kobietami, które nie zażywały estrogenów, kobiety zażywające estrogeny tylko w średnim wieku miały o 26% mniejsze ryzyko otępienia (HR: 0,74; 95% CI: 0,59–0,94), a kobiety zażywające estrogeny tylko w starszym wieku miały o 48% większe ryzyko otępienia (HR: 1,48; 95% CI: 1,10–1,98). Ryzyko otępienia było porównywalne pomiędzy grupą kobiet niezażywających estrogenów i grupą kobiet zażywających estrogeny zarówno w średnim, jak i starszym wieku (HR: 1,02; 95% CI: 0,78–1,34). Podane wyniki uzyskano po uwzględnieniu w modelu statystycznym innych czynników wpływających na ryzyko otępienia, takich jak wiek, wykształcenie,

rasa, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, wskaźnik masy ciała mierzony w średnim wieku, hipercholesterolemia, udar mózgu i przebyta histerektomia. Wyniki badania sugerują, że przyjmowanie estrogenów tylko w średnim wieku może chronić przed wystąpieniem otępienia.

Stężenie β -amyloidu we krwi a ryzyko otępienia

Yaffe K, et al. *Association of plasma β -amyloid level and cognitive reserve with subsequent cognitive decline*. JAMA 2011; 305: 261–266.

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują, że stężenie β -amyloidu w surowicy może służyć jako obiecujący wskaźnik oceny ryzyka otępienia. Autorzy pracy oceniali związek stężenia β -amyloidu we krwi z ryzykiem pogorszenia funkcji poznawczych. W badaniu populacyjnym uczestniczyło 997 starszych osób (średnia wieku w momencie włączenia do badania: 74 lata), w tym 55,2% kobiet. Okres obserwacji wynosił 10 lat. Funkcje poznawcze oceniano za pomocą *Modified Mini-Mental State Examination* (MMMSE). Mały stosunek β -amyloidu-42 do β -amyloidu-40 we krwi związany był ze zwiększonym ryzykiem pogorszenia funkcji poznawczych po 9 latach obserwacji. Średnie pogorszenie w skali MMMSE wynosiło $-6,59$ pkt u osób ze stosunkiem β -amyloidu-42 do amyloidu-40 poniżej $0,16$, $-6,16$ pkt u osób ze stosunkiem β -amyloidu-42 do amyloidu-40 pomiędzy $0,16$ a $0,19$ i $-3,60$ pkt u osób ze stosunkiem β -amyloidu-42 do amyloidu-40 powyżej $0,19$. Różnice te pozostawały znamienne statystycznie po uwzględnieniu wieku, płci, rasy, wykształcenia, cukrzycy, palenia papierosów oraz genotypu apolipoproteiny E. U osób z wyższym wykształceniem, niebędących nosicielami allelu $\epsilon 4$ dla apolipoproteiny E (wyższa rezerwa mózgowa), stwierdzono słabszy niż u innych osób związek pomiędzy stężeniem β -amyloidu a ryzykiem pogorszenia funkcji poznawczych. Wyniki badania potwierdzają wcześniejsze obserwacje, że mały stosunek β -amyloidu-42 do β -amyloidu-40 w surowicy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem upośledzenia funkcji poznawczych, a związek ten jest szczególnie wyraźny u osób z niską rezerwą mózgową.

Klirens β -amyloidu u chorych na chorobę Alzheimera

Mawuenyega KG, et al. *Decreased clearance of CNS β -amyloid in Alzheimer's disease*. Science 2010; 330: 1774.

U chorych na chorobę Alzheimera dochodzi do odkładania w mózgu złogów β -amyloidu. Hipoteza kaskady amyloidowej zakłada, że duże stężenie β -amyloidu inicjuje łańcuch zdarzeń prowadzących do uszkodzenia i śmierci neuronów. Duże stężenie β -amyloidu może być wynikiem zwiększonej syntezy lub upośledzonego usuwania tego białka z mózgu. Autorzy pracy opracowali nową metodę pozwalającą przyżyciowo ocenić produkcję i usuwanie β -amyloidu z mózgu poprzez pomiar znakowanego izotopowo β -amyloidu we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym. W badaniu wzięło udział 12 pacjentów we wczesnej fazie choroby Alzheimera oraz 12 zdrowych osób. Średnia produkcja β -amyloidu-42 ($6,7\%/godz.$ w porównaniu z $6,6\%/godz.$, $P = 0,96$) i β -amyloidu-40 ($6,8\%/godz.$ w porównaniu z $6,8\%/godz.$, $P = 0,98$) nie różniła się znacząco pomiędzy grupami. Tempo usuwania (klirens) β -amyloidu-42 ($5,3\%/godz.$ w porównaniu z $7,6\%/godz.$, $P = 0,03$) i β -amyloidu-40 ($5,2\%/godz.$ w porównaniu z $7\%/godz.$, $P = 0,01$) było znacząco wolniejsze u pacjentów z chorobą Alzheimera niż u osób zdrowych. Wyniki badania sugerują, że u chorych na chorobę Alzheimera o późnym początku klirens β -amyloidu jest upośledzony o ok. 30% w porównaniu z osobami zdrowymi.

Ostatnio opublikowane wytyczne

Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke 2011; 42: 227-276.

Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA;

on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research; Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke* 2011; 42: 517-584.

Burgunder JM, Schöls L, Baets J, Andersen P, Gasser T, Szolnoki Z, Fontaine B, Van Broeckhoven C, Di Donato S, De Jonghe P, Lynch T, Mariotti C, Spinazzola A, Tabrizi SJ, Tallaksen C, Zeviani M, Harbo HF, Finsterer J. *EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders*. *Eur J Neurol* 2011; 18: 207-217.

Opracował: dr med. Tomasz Dziejczak