

## Preladenant w leczeniu choroby Parkinsona

Hauser RA, et al. *Preladenant in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 2, double-blind, randomised trial*. *Lancet Neurol* 2011; 10: 221-229.

Receptor 2A dla adenozyliny zlokalizowany jest w obrębie jąder podstawy. Blokada tego receptora zmniejsza wyładowania w zakresie neuronów prążkowiec. Preladenant jest wybiórczym antagonistą receptora 2A. Podanie tego leku małpom, u których wywołano chorobę Parkinsona (ChP), powoduje poprawę funkcji ruchowych. Autorzy pracy przeprowadzili badanie z randomizacją, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo podawania preladenantu u chorych na ChP. Do badania włączono osoby z rozpoznaną co najmniej 5 lat wcześniej ChP, które przez co najmniej 2 lata leczone były L-dopą i miały co najmniej 2 godziny okresów „off” w ciągu doby. Średnia wieku pacjentów wynosiła 62,4 roku. Po randomizacji 49 pacjentów otrzymywało preladenant w dawce 1 mg dwa razy dziennie, 49 pacjentów – preladenant w dawce 2 mg dwa razy dziennie, 49 pacjentów – preladenant w dawce 5 mg dwa razy dziennie, 57 pacjentów – preladenant w dawce 10 mg dwa razy dziennie, a 49 osób – placebo. Okres podawania leku wynosił 12 tygodni. W porównaniu z okresem przed włączeniem leku, czas trwania okresu „off” uległ skróceniu o godzinę u pacjentów otrzymujących preladenant w dawce 5 mg ( $P = 0,048$ ) i o 1,2 godz. u pacjentów otrzymujących lek w dawce 10 mg ( $P = 0,019$ ). Podawanie leku w dawce 1 lub 2 mg nie wpływało znacząco na czas okresu „off”. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi preladenantu w porównaniu z placebo były: zaostrenie ChP (11% vs 9%), senność (10% vs 6%), dyskinezy (9% vs 13%), nudności (9% vs 11%), zaparcia (8% vs 2%) i bezsenność (8% vs 9%). Wyniki badania sugerują, że podawanie preladenantu w dawce 5 lub 10 mg dwa razy dziennie może skracać okres „off” u chorych na ChP.

## Terapia genowa u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona

LeWitt PA, et al. *AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial*. *Lancet Neurol* 2011; 10: 309-319.

Utrata neuronów dopaminergicznych w przebiegu choroby Parkinsona (ChP) prowadzi wtórnie do zmniejszenia

uwalniania kwasu glutaminowego w zakresie jądra niskowzgórzowego. Efektem tego jest nadmierna aktywność neuronów jądra niskowzgórzowego. Terapia genowa polegająca na wprowadzeniu do jąder niskowzgórzowych genów kodujących enzym, dekarboksylazę kwasu glutaminowego, który jest odpowiedzialny za produkcję kwasu glutaminowego, może stanowić alternatywę dla standardowego leczenia. Autorzy pracy przeprowadzili badania oceniające skuteczność terapii genowej przy użyciu wirusowego wektora zawierającego genom dla dekarboksylazy kwasu glutaminowego u pacjentów w zaawansowanym stadium ChP. Kryteriami włączenia do badania były: (1) wiek 30–75 lat; (2) postępująca, reagująca na leczenie L-dopą ChP z objawami występującymi co najmniej od 5 lat; (3) co najmniej 25 punktów uzyskanych w części ruchowej skali *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) w okresie „off”. Po randomizacji 22 pacjentom wstrzyknięto obustronnie do jąder niskowzgórzowych płyn zawierający wektor wirusowy z materiałem genetycznym kodującym dekarboksylazę kwasu glutaminowego, a 23 pacjentom – sól fizjologiczną (placebo). Po 6 miesiącach od momentu zabiegu stwierdzono poprawę w skali UPDRS o 8,1 pkt u pacjentów, których poddano genoterapii, i o 4,7 pkt u pacjentów, którzy otrzymali placebo ( $P = 0,04$ ). Najczęstszymi objawami niepożądanymi, jakie wystąpiły częściej w grupie poddanej genoterapii niż w grupie otrzymującej placebo, były ból głowy (7 osób vs 2 osoby) i nudności (6 osób vs 2 osoby). Wyniki badania stwarzają nowe perspektywy leczenia ChP za pomocą metod genetycznych.

## Stymulacja wzgórza w leczeniu zespołu Tourette'a

Ackermans L, et al. *Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome*. *Brain* 2011; 134: 832-844.

Zespół Tourette'a charakteryzuje się występowaniem mimowolnych tików ruchowych i wokalnych, którym towarzyszą zaburzenia psychiczne. U większości chorych stwierdza się znaczące samoistne zmniejszanie się nasilenia objawów po 20. roku życia. U ok. 20% pacjentów objawy utrzymują się jednak również w wieku dorosłym, wpływając negatywnie na jakość życia. W 1999 r. opublikowano pierwsze badanie pokazujące, że stymulacja wzgórza może prowadzić do zmniejszenia objawów zespołu Tourette'a. Autorzy pracy przeprowadzili badanie kliniczne z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, oceniające wpływ stymulacji przyśrodkowej części wzgórza na objawy zespołu Tourette'a. Do badania włączono 6 pacjentów w wieku > 25 lat z ciężką postacią

zespołu Tourette'a. Wszyscy pacjenci mieli co najmniej 25 punktów w 50-punktowej *Yale Global Tic Severity Scale*. Im większa liczba punktów w tej skali, tym bardziej nasilone są objawy choroby. Ponadto włączeni do badania pacjenci nie reagowali w sposób satysfakcjonujący na leczenie klasycznymi lekami (haloperidol, klonidyna, rysperydon, olanzapina). W okresie stymulacji natężenie tików oceniane w *Yale Global Tic Severity Scale* było znacząco mniejsze niż w okresie bez stymulacji wzgórza ( $41,1 \pm 5,4$  vs  $25,6 \pm 12,8$ ;  $P = 0,046$ ). Korzystny efekt stymulacji utrzymywał się po roku od momentu operacji i prowadził do poprawy funkcji ruchowych o 49% ( $P = 0,028$ ). Stymulacja wzgórza nie wpływała znacząco na nastrój i zachowanie. Po roku terapii stwierdzono wydłużenie czasu koniecznego do wykonania testu Stroopa, który ocenia uwagę i funkcje czółowe. Najważniejszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stymulacją wzgórza były małe krwawienia w miejscu implantacji elektrody, zakażenie w miejscu założenia generatora impulsów, zaburzenia ruchomości gałek ocznych oraz znaczące ograniczenie codziennej aktywności związane z uczuciem braku energii. W celu oceny stosunku ryzyka do korzyści płynących ze stymulacji wzgórza u pacjentów z zespołem Tourette'a konieczne są dalsze badania kliniczne z grupą kontrolną.

### **Wpływ leków przeciwpadaczkowych na stężenie kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> we krwi**

Linnebank M, et al. *Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum level*. *Ann Neurol* 2011; 69: 352-359.

Zmniejszone stężenie witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego może prowadzić do niedokrwistości, upośledzenia funkcji poznawczych, osteoporozy, chorób układu krążenia, nowotworów i wad wrodzonych. Ponadto zbyt małe stężenie witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego prowadzi do wzrostu stężenia homocysteiny, która poprzez pobudzenie receptora NMDA może obniżyć próg drgawkowy i prowadzić do uszkodzenia neuronów u chorych na padaczkę. Autorzy pracy oceniali wpływ leczenia przeciwpadaczkowego na stężenie witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego we krwi. Do badania włączono 2730 chorych na padaczkę leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, 170 nieleczonych chorych na padaczkę oraz 200 zdrowych osób. Osoby zażywające karbamazepinę, gabapentynę, okskarbazepinę, fenytoinę, prymidon lub kwas walproinowy miały mniejsze średnie stężenie kwasu foliowego we krwi oraz częściej stwierdzano u nich stężenie kwasu foliowego poniżej dolnej granicy normy niż w całej

grupie chorych zażywających leki przeciwpadaczkowe, osób z nieleczoną padaczką oraz osób z grupy kontrolnej. Osoby zażywające fenobarbital, pregabalinę, prymidon lub topiramát miały mniejsze średnie stężenie witaminy B<sub>12</sub> w porównaniu z całą grupą chorych zażywających leki przeciwpadaczkowe. Stężenie witaminy B<sub>12</sub> było większe u osób leczonych kwasem walproinowym w porównaniu z grupą pacjentów zażywających leki przeciwpadaczkowe, osób z nieleczoną padaczką oraz osób z grupy kontrolnej. U osób, u których stężenia kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> były poniżej dolnej wartości normy, stwierdzono zwiększenie średniej objętości erytrocytów oraz zwiększone stężenie homocysteiny. Substytucja witamin prowadzona przez 3 miesiące u 141 pacjentów prowadziła do normalizacji stężenia witaminy B<sub>12</sub>, kwasu foliowego i homocysteiny u 95% chorych. Wyniki badania sugerują, że zażywanie większości leków przeciwpadaczkowych wiąże się ze zmniejszeniem stężenia witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego oraz zwiększeniem stężenia homocysteiny we krwi.

### **Odwracalne uszkodzenie aksonów w przebiegu stwardnienia rozsianego**

Nikić I, et al. *A reversible form of axonal damage in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis*. *Nature Med* 2011; 17: 495-499.

Uszkodzenie aksonów następuje już na wczesnym etapie stwardnienia rozsianego. Zanik aksonów prowadzi do trwałej niepełnosprawności. Niejasne pozostaje, czy uszkodzenie aksonów w przebiegu stwardnienia rozsianego jest procesem nieodwracalnym, czy też w niektórych przypadkach może dojść do regeneracji uszkodzonych aksonów. Autorzy pracy wykorzystali technikę mikroskopii wielofotonowej w celu przyżyciowego zobrażenia zmian, jakie zachodzą w aksonach u myszy z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu i rdzenia wywołanym immunizacją z użyciem składnika mielin – MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*). Eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia służy jako zwierzęcy model stwardnienia rozsianego. W drugim i trzecim dniu od momentu immunizacji stwierdzono miejscowe poszerzenie („obrzęk”) aksonów. W niektórych aksonach miejscowe poszerzenie utrzymywało się przez kilka dni. W części aksonów miejscowy obrzęk poprzedzał fragmentację aksonu. W niektórych aksonach miejscowe poszerzenie cofało się jednak, nie dając trwałych zmian w morfologii aksonów. Aksony, które uległy fragmentacji, były zmielinizowane, ale zawierały uszkodzone mitochondria o nieprawidłowym wyglądzie.

W kolejnych eksperymentach wykazano, że reaktywne związki tlenu i azotu produkowane przez makrofagi są w stanie uszkodzić znajdujące się w aksonach mitochondria i w efekcie doprowadzić do obrzęku aksonów. Badania na modelu zwierzęcym zostały uzupełnione doświadczeniami przeprowadzonymi na materiale ludzkim. W materiale biopsyjnym uzyskanym od chorych na stwardnienie rozsiane w obrębie ognisk demielinizacji stwierdzono obecność miejscowo poszerzonych aksonów. Wyniki badania dostarczają dwóch istotnych wiadomości dotyczących patogenezy stwardnienia rozsianego. Po pierwsze, wbrew dotychczasowym opiniom stwierdzono, że demielinizacja nie jest czynnikiem koniecznym do tego, aby doszło do uszkodzenia aksonów. Po drugie, wykazanie, że część uszkodzonych aksonów ulega regeneracji, daje nadzieję, że odpowiednia interwencja terapeutyczna ma szansę powstrzymać proces zwyrodnieniowy towarzyszący stwardnieniu rozsianemu.

### **Skurcz naczyniowy a ryzyko zawału mózgu u pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym**

**Crowley RW, et al. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. Stroke 2011; 42: 919-923.**

Wystąpienie skurczu naczyniowego u pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu i niepełnosprawności. Autorzy pracy oceniali związek pomiędzy skurczem naczyniowym stwierdzonym w badaniu angiograficznym a ryzykiem udaru niedokrwienego mózgu u chorych na krwotok podpajęczynówkowy. Do analizy włączono dane 381 chorych. U wszystkich pacjentów wykonano angiografię naczyń mózgowych w ciągu pierwszych 48 godz. od momentu wystąpienia objawów krwotoku oraz powtórnie po 9 dniach od momentu wystąpienia objawów. TK głowy wykonano przed interwencją (klipsowanie lub embolizacja) i po niej oraz po 6 tygodniach od momentu zachorowania. Skurcz naczyniowy definiowano jako niewielki, jeżeli zwężenie naczynia w powtórnym badaniu angiograficznym wynosiło 0–33%, umiarkowany – jeżeli zwężenie naczynia wynosiło 34–66%, i nasilony – jeżeli zwężenie naczynia wynosiło  $\geq 67\%$ . Niewielki skurcz naczyniowy stwierdzono u 55% pacjentów, umiarkowany – u 31% i nasilony – u 14% pacjentów. Zawał mózgu widoczny w badaniu TK wystąpił u 3% pacjentów z niewielkim skurczem naczyniowym, u 10% pacjentów z umiarkowanym skurczem naczyniowym i u 46% pacjentów z nasilonym skurczem naczyniowym. W analizie wieloczynnikowej, po uwzględnieniu wielkości tętniaka i stopnia deficytu

neurologicznego przy przyjęciu, obecność skurczu naczyniowego widocznego w angiografii naczyń mózgowych związana była ze zwiększonym ryzykiem niedokrwienia mózgu (OR: 9,3; 95% CI: 3,7–23,4). Sposób zaopatrzenia tętniaka nie wpływał istotnie na ryzyko wystąpienia zawału mózgu. Wyniki badania sugerują, że zmniejszenie skurczu naczyniowego może przyczynić się do redukcji ryzyka powikłań niedokrwienych u chorych na krwotok podpajęczynówkowy.

### **Ryzyko powtórnego zwężenia tętnicy szyjnej po endarterektomii i angioplastyce**

**Arquizan C, et al. Restenosis is more frequent after carotid stenting than after endarterectomy. Stroke 2011; 42: 1015-1020.**

Autorzy pracy porównywali ryzyko powtórnego zwężenia tętnicy szyjnej wewnętrznej u pacjentów po udarze mózgu leczonych za pomocą endarterektomii i u pacjentów leczonych za pomocą angioplastyki. Do badania włączono 242 chorych, u których wykonano endarterektomię, i 265 chorych, u których wykonano angioplastykę tętnicy szyjnej. Średni okres obserwacji wynosił 2 lata. Powtórne zwężenie tętnicy  $\geq 50\%$  zdiagnozowano w badaniu ultrasonograficznym u 5,0% pacjentów poddanych endarterektomii i u 12,5% chorych poddanych angioplastyce ( $P = 0,02$ ). Nie stwierdzono znaczącej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami w częstości występowania powtórnego zwężenia tętnicy szyjnej  $\geq 70\%$  (3,3% vs 2,8%). Jedyнным czynnikiem ryzyka powtórnego zwężenia był wiek. Wyniki badania sugerują, że angioplastyka tętnicy szyjnej w porównaniu z endarterektomią wiąże się z większym ryzykiem ponownego zwężenia tej tętnicy szyjnej.

### **Biopsja skóry w diagnostyce choroby wewnątrzkręgowych ciał wtrętowych**

**Sone J, et al. Skin biopsy is useful for the antemortem diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease. Neurology 2011; 76: 1372-1376.**

Choroba wewnątrzkręgowych ciał wtrętowych jest postępującą chorobą zwyrodnieniową układu nerwowego. Objawy kliniczne tej choroby są bardzo różnorodne i obejmują objawy piramidowe i pozapiramidowe, objawy mózdkowe, otępienie, napady padaczkowe, neuropatie oraz objawy uszkodzenia układu autonomicznego. Choroba może mieć wczesny początek w okresie niemowlęcym lub późny w wieku dorosłym. Może występować rodzinnie lub spora-

dycznie. W większości przypadków diagnoza stawiana jest pośmiertnie. W badaniu histopatologicznym stwierdza się obecność eozynofilowych ciał wtrętowych zlokalizowanych w jądrach neuronów. Autorzy pracy wykazali, że typowe zmiany patomorfologiczne występują także w komórkach skóry. U 7 pacjentów z rodzinną postacią choroby badanie histopatologiczne skóry wykazało obecność eozynofilowych, nieobłonionych wtrętów wewnątrzdrogowych zlokalizowanych w adipocytach, fibroblastach oraz komórkach gruczołów potowych skóry. Wtręty te były lepiej widoczne w barwieniu immunohistochemicznym z użyciem przeciwciała przeciwko ubikwitynie niż w klasycznym barwieniu hematoksylina-eozyną. Autorzy pracy stwierdzają, że biopsja skóry może być przydatna w przyżyciowej diagnostyce choroby wewnątrzdrogowych ciał wtrętowych.

### **Radiologiczne biomarkery ryzyka choroby Alzheimera u osób bez zaburzeń funkcji poznawczych**

Dickerson BC, et al. *Alzheimer-signature MRI biomarker predicts AD dementia in cognitively normal adults*. *Neurology* 2011; 76: 1395-1402.

Dyskretne zaburzenia funkcji poznawczych wykrywane w badaniu neuropsychologicznym wyprzedzają o ok. 5–10 lat wystąpienie klinicznych objawów choroby Alzheimera. Autorzy pracy wysunęli hipotezę, że zmiany anatomiczne widoczne w badaniu RM u pacjentów w bardzo wczesnym stadium choroby Alzheimera mogą być obecne także u osób zdrowych, u których w przyszłości rozwinie się choroba Alzheimera. W celu weryfikacji tej hipotezy autorzy przebadali dwie grupy osób bez zaburzeń funkcji poznawczych, u których wykonano badanie RM mózgu i zmierzono grubość kory mózgu w miejscach, w których dochodzi do zaniku kory w przebiegu choroby Alzheimera (przyśrodkowa część płata skroniowego, biegun płata skroniowego, zakręt czołowy górny i środkowy, płacik ciemieniowy dolny). Okres obserwacji wynosił średnio 11 lat. Podczas obserwacji chorobę Alzheimera rozpoznano u 55% z 11 osób, u których na początku badania stwierdzono scieżnienie kory mózgu (osoby z grubością kory poniżej 1 odchylenia standardowego od średniej) i u żadnej z 9 osób, u których grubość kory mózgu była powyżej 1 odchylenia standardowego od średniej. W praktyce scieżnienie kory mózgu o 0,2 mm wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia otępienia. Wyniki badania wskazują, że dyskretne scieżnienie kory w określonych rejonach mózgu widoczne jest u osób bez zaburzeń funkcji poznawczych, które są zagrożone wystąpieniem choroby Alzheimera w przyszłości.

### **Ostatnio opublikowane wytyczne**

Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, Devereux G, Ferro JM, Tsai FY; on behalf of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. *Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke* 2011; 42: 1158-1192.

Opracował: dr med. Tomasz Dziedzic