

Długoterminowe efekty leczenia zespołu niespokojnych nóg za pomocą rotygotyny

Oertel W, et al. *Long-term safety and efficacy of rotigotine transdermal patch for moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: a 5-year open-label extension study.* *Lancet Neurology* 2011; 10: 710–720.

Dotychczas opublikowane badania wykazały, że krótkoterminowe podawanie rotygotyny może być pomocne w leczeniu zespołu niespokojnych nóg. Autorzy pracy oceniali długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo przezskórne podawania rotygotyny u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg. Do badania włączono 295 pacjentów. Początkowa dawka leku wynosiła 0,5 mg/dobę i była stopniowo zwiększana do dawki 4 mg/dobę. Średnia dawka podtrzymująca leku na końcu badania wynosiła 3,09 mg/dobę. Badanie ukończyło 43% pacjentów. Osiemdziesięcioro dziecięci (30%) chorych przerwało leczenie z powodu objawów niepożądanych, natomiast 31 (11%) pacjentów z powodu nieskuteczności leku. Najczęstszymi objawami niepożądanymi były miejscowe reakcje skórne w miejscu przyklejenia plastra, które wystąpiły u 24% chorych w 1. roku leczenia, u 17% chorych w 2. roku leczenia, u 14% chorych w 3. roku leczenia i u mniej niż 6% chorych w 4. i 5. roku leczenia. Natężenie objawów mierzone w skali opracowanej przez *International Restless Legs Syndrome Study Group* wynosiło $27,7 \pm 6,0$ na początku badania i zmniejszyło się do $9,0 \pm 9,2$ na końcu badania. U 39% pacjentów, którzy ukończyli badanie, nie stwierdzono objawów choroby. Nasilenie objawów stwierdzono u 13% pacjentów. Autorzy pracy wyciągnęli wnioski, że długoterminowe, przezskórne podawanie rotygotyny jest dobrze tolerowane przez pacjentów, a skuteczność leku utrzymuje się przez 5 lat terapii.

Ryzyko postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii u osób po przeszczepieniu narządów

Mateen FJ, et al. *Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients.* *Ann Neurol* 2011; 70: 305–322.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia jest demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego spowodowaną reaktywacją wirusa JC. Autorzy pracy dokonali przeglądu piśmiennictwa w celu określenia ryzyka wystąpienia tej choroby u osób po przeszczepieniu narządów. Zidentyfikowano 69 przypadków tej choroby u biorców narządów litych

(44 przypadki) i osób po przeszczepieniu szpiku (25 przypadków). Mediana czasu pomiędzy przeszczepieniem a wystąpieniem objawów choroby wynosiła 27 miesięcy u biorców narządów litych i 11 miesięcy u biorców szpiku (zakres: < 1 – > 240 miesięcy). Mediana przeżycia od momentu wystąpienia pierwszych objawów choroby wynosiła 6,4 miesiąca u biorców narządów litych i 19,5 miesiąca u biorców szpiku. Śmiertelność wynosiła 84%. Więcej niż rok przeżyło 55,7% pacjentów. Zapadalność na postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię wśród pacjentów po przeszczepie serca lub płuc wynosiła 1,24/1000 osobolat i była porównywalna z zapadalnością na tę chorobę wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych natalizumabem (1/1000 osobolat), ale większa niż u pacjentów zakażonych HIV otrzymujących terapię HAART (0,6/1000 osobolat). Nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy typem przyjmowanych leków immunosupresyjnych a ryzykiem wystąpienia choroby. Wyniki badania wskazują, że u biorców narządów odnotowuje się zwiększone ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, która w większości przypadków prowadzi do śmierci.

Visinin-like protein-1 jako nowy biomarker choroby Alzheimerera

Tarawneh R, et al. *Visinin-like protein-1: diagnostic and prognostic biomarker in Alzheimer disease.* *Ann Neurol* 2011; 70: 274–285.

Visinin-like protein-1 (VILIP-1) jest białkiem neuronalnym, którego stężenie zwiększa się w płynie mózgowo-rdzeniowym i krwi w przebiegu uszkodzenia mózgu o różnej etiologii. W przypadku choroby Alzheimerera odkładanie się amyloidu i białka tau w mózgu rozpoczyna się 10–15 lat przed klinicznym wystąpieniem objawów choroby. Identyfikacja pacjentów w przedklinicznej fazie choroby Alzheimerera ma kluczowe znaczenie dla planowania nowych metod terapii zapobiegających degeneracji neuronów. Autorzy pracy oceniali znaczenie VILIP-1 jako markera diagnostycznego i prognostycznego choroby Alzheimerera. W badaniu wzięło udział 98 pacjentów we wczesnym stadium choroby Alzheimerera, 211 osób bez otępienia oraz 19 pacjentów z otępieniem niealzheimerowskim. Stężenie VILIP-1 oraz stosunek VILIP-1 do amyloidu 42 w płynie mózgowo-rdzeniowym były większe u pacjentów z chorobą Alzheimerera niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 520 ± 171 w porównaniu z 396 ± 149 pg/ml; $P < 0,01$ i $1,55 \pm 0,72$ w porównaniu z $0,74 \pm 0,46$; $P < 0,01$), chociaż wartości stężeń stwierdzane w obu grupach pokrywały się częściowo. Również

stężenie VILIP-1 w osoczu było większe u pacjentów z chorobą Alzheimera niż u osób bez otępienia (102 ± 34 w porównaniu z 90 ± 26 pg/ml; $P = 0,004$). Średnie stężenie VILIP-1 w płynie mózgowo-rdzeniowym było mniejsze u pacjentów z otępieniem niealzheimerowskim niż u pacjentów z chorobą Alzheimera ($P < 0,01$). Zarówno u osób z chorobą Alzheimera, jak i osób z grupy kontrolnej stężenie VILIP-1 w płynie mózgowo-rdzeniowym korelowało ze stężeniem białka tau i fosfo-tau, ale nie z amyloidem 42. Stężenie VILIP-1 w płynie mózgowo-rdzeniowym wykazywało korelację z liczbą złożeń amyloidu w mózgu ocenianą za pomocą techniki PET oraz ujemną korelację z całkowitą objętością mózgu i objętością hipokampa. U osób bez otępienia, u których stwierdzono większe stężenie VILIP-1 i stosunek VILIP-1 do amyloidu 42 w płynie mózgowo-rdzeniowym, odnotowano zwiększone ryzyko wystąpienia otępienia w ciągu kolejnych 2–3 lat obserwacji. U osób ze stężeniem VILIP-1 w płynie mózgowo-rdzeniowym ≥ 535 pg/ml stwierdzono znacznie szybsze tempo pogarszania się funkcji poznawczych niż u osób ze stężeniem < 535 pg/ml. Zdolność predykcyjna VILIP-1 wynosiła 0,892 i była podobna do wartości predykcyjnej białka tau (0,866). Kombinacja stężenia VILIP-1 i tau w płynie mózgowo-rdzeniowym miała wartość predykcyjną 0,904. Wyniki badania sugerują, że pomiar stężenia VILIP-1 w płynie mózgowo-rdzeniowym może być przydatny w diagnostyce wczesnej fazy choroby Alzheimera oraz ryzyka wystąpienia otępienia typu alzheimerowskiego u osób zdrowych.

Progresa objawów u osób z chorobą Parkinsona leczonych za pomocą stymulacji jądra niskowzgórzowego

Merola A, et al. *Parkinson's disease progression at 30 years: a study of subthalamic deep brain-stimulated patients*. *Brain* 2011; 134: 2074–2084.

Autorzy pracy przedstawili wyniki wieloletniej obserwacji przebiegu choroby Parkinsona u pacjentów leczonych za pomocą stymulacji jądra niskowzgórzowego. W badaniu wzięło udział 19 pacjentów, w tym 10 kobiet. Średnia wieku w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby Parkinsona wynosiła $38,6 \pm 6,3$ roku, zaś średnia wieku w momencie rozpoczęcia stymulacji jądra niskowzgórzowego $61,5 \pm 5,7$ roku. Średni okres obserwacji od momentu wystąpienia pierwszych objawów choroby wynosił $30,7 \pm 2,2$ roku. W trakcie obserwacji stwierdzono pogorszenie w zakresie funkcji ruchowych ocenianych w *Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III* (UPDRS-III). Punktacja

w UPDRS-III uzyskana przy wyłączonej stymulacji, ale po zażyciu leków wynosiła 22,8 na początku badania i 39,2 podczas ostatniej wizyty ($P < 0,001$). Punktacja w UPDRS-III uzyskana przy włączonej stymulacji, ale bez zażycia leków wynosiła 30,0 na początku badania i 38,1 podczas ostatniej wizyty ($P = 0,002$). Średni dzienny ekwiwalent L-dopy zmniejszył się w ciągu pierwszych 5 lat stymulacji z 890,3 do 336,5 mg, po czym po 7 latach stosowania stymulacji wzrósł do 435,1 mg. W trakcie obserwacji upadki odnotowano u 64% pacjentów, niestabilność postawy u 100% pacjentów, zastygnięcia niereagujące na leczenie L-dopą u 64%, dysfagię u 86%, nietrzymanie moczu u 57% pacjentów, znaczące niedociśnienie ortostatyczne u 36%, zaś otępienie u 43% pacjentów. Mediana czasu, jaki upłynął od początku choroby do wystąpienia wymienionych powyżej objawów, wynosiła odpowiednio: 26,1 roku dla niestabilności postawy, 29,2 roku dla dyzartrii, 30,2 roku dla upadków, dysfagii i nietrzymania moczu, 30,5 roku dla zastygnięć, 30,8 roku dla zaparć i 33,5 roku dla niedociśnienia ortostatycznego. Badanie neuropsychologiczne wykazało stopniowe pogorszenie w zakresie funkcji wykonawczych, językowych, osądu i pamięci. Mediana czasu od momentu wystąpienia pierwszych objawów choroby Parkinsona do momentu wystąpienia objawów otępienia wynosiła 32 lata, halucynacji – 30,9 roku, zaś objawów depresyjnych – 31,7 roku. Wyniki badania wskazują, że po 30 latach trwania choroby Parkinsona u większości pacjentów występują objawy niereagujące na podawanie L-dopy, podczas gdy stymulacja jądra niskowzgórzowego i farmakoterapia wciąż wykazują korzystny wpływ na objawy osiowe choroby Parkinsona.

Świeże ogniska niedokrwienne u pacjentów z pierwotnym krwotokiem śródmózgowym

Gregoire SM, et al. *Acute ischaemic brain lesions in intracerebral haemorrhage: multicentre cross-sectional magnetic resonance imaging study*. *Brain* 2011; 134: 2376–2386.

Autorzy pracy oceniali obecność ognisk niedokrwienych widocznych w badaniu DWI (*diffusion-weighted images*) u pacjentów z krwotokiem śródmózgowym. Do badania włączono 114 pacjentów z pierwotnym krwotokiem śródmózgowym, w tym 39 pacjentów spełniających kliniczne kryteria rozpoznania mózgowej angiopatii amyloidowej oraz 47 osób tworzących grupę kontrolną. Badanie DWI wykonano w ciągu pierwszych 3 miesięcy od momentu wystąpienia krwotoku mózgowego. Ogniska niedokrwienne

widoczne w badaniu DWI stwierdzono u 13% pacjentów z krwotokiem mózgu i u żadnej osoby z grupy kontrolnej. Częstość ognisk niedokrwiennych była większa u pacjentów z mózgową angiopatią amyloidową w porównaniu z pozostałymi osobami z krwotokiem śródmózgowym (23% w porównaniu z 8%). Ogniska niedokrwienne miały najczęściej lokalizację korowo-podkorową w płacie czołowym i wielkość od 0,25 cm do 1,46 cm. W porównaniu z osobami bez ognisk niedokrwiennych pacjenci, u których stwierdzono obszary niedokrwienia, mieli znacząco większe nasilenie zmian w istocie białej mózgu. Obie grupy nie różniły się pod względem liczby mikrokrwawień. W analizie wieloczynnikowej parametrami związanymi z obecnością ognisk niedokrwiennych były stopień zaawansowania zmian w istocie białej mózgu (OR: 1,14; 95% CI: 1,02–1,28; $P = 0,02$) oraz obecność mikrokrwawień w lokalizacji ściśle płatowej (OR: 3,85; 95% CI: 1,15–12,93; $P = 0,03$). Wyniki badania wskazują, że obecność świeżych, niemych klinicznie ognisk niedokrwiennych stwierdza się często u pacjentów z krwotokiem śródmózgowym, zwłaszcza związanym z obecnością angiopatii amyloidowej. Ponieważ pacjenci, u których w badaniu DWI wykryto ogniska niedokrwienne, mieli bardziej nasilone zmiany w istocie białej oraz płatową lokalizację mikrokrwawień, wysunięto podejrzenie, że stwierdzane ogniska niedokrwienne są wynikiem choroby małych naczyń mózgowych.

Czynniki wyzwalające krwotok podpajęczynówkowy

Vlak MH, et al. *Trigger factors and their attributable risk for rupture of intracranial aneurysms: a case-crossover study.* *Stroke* 2011; 42: 1878–1882.

Poznanie czynników wyzwalających krwotok podpajęczynówkowy może się przyczynić do lepszego poznania patofizjologii tej choroby oraz planowania działań profilaktycznych. Celem badania było zidentyfikowanie czynników wyzwalających krwotok podpajęczynówkowy. W badaniu wzięto udział 250 pacjentów, którzy wypełniali specjalny kwestionariusz dotyczący początku zachorowania. Zidentyfikowano 8 czynników wyzwalających krwotok podpajęczynówkowy: picie kawy (RR: 1,7; 95% CI: 1,2–2,4), picie napojów typu cola (RR: 3,4; 95% CI: 1,5–7,9), gniew (RR: 6,3; 95% CI: 4,6–25), przerażenie (RR: 23,3; 95% CI: 4,2–128), parcie podczas defekacji (RR: 7,3; 95% CI: 2,9–19), stosunek seksualny (RR: 11,2; 95% CI: 5,3–24), przedmuchiwanie nosa (RR: 2,4; 95% CI: 1,3–4,5) i intensywne ćwiczenia fizyczne (RR: 2,4; 95% CI: 1,2–4,2). Najczęściej stwierdzanymi czynnikami wyzwalającymi były picie kawy (10,6%)

i intensywne ćwiczenia fizyczne (7,9%). Wszystkie zidentyfikowane czynniki prowadzą do nagłego i krótkotrwałego wzrostu ciśnienia tętniczego.

Efekty farmakologicznego leczenia depresji u chorych na otępienie

Banerjee S, et al. *Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial.* *Lancet* 2011; 378: 403–411.

Objawy depresji często występują u chorych na otępienie, ale wciąż pozostaje niejasne, na ile leczenie depresji u osób z otępieniem przynosi korzystne efekty. Autorzy pracy porównywali z placebo skuteczność podawania sertraliny i mirtazapiny, leków przeciwdepresyjnych stosowanych często w praktyce klinicznej u pacjentów z otępieniem. Kryteriami włączenia do badania były: prawdopodobna lub możliwa choroba Alzheimera, depresja trwająca co najmniej 4 tygodnie i co najmniej 8 punktów w CSDD (*Cornell scale for depression in dementia*). Po randomizacji 111 pacjentów otrzymywało placebo, 107 – sertralinę w dawce docelowej 150 mg/dobę, zaś 108 osób – mirtazapinę w dawce 45 mg/dobę. Punktem końcowym badania była redukcja objawów depresji oceniana w CSDD w 13. i 39. tygodniu badania. W 13. tygodniu leczenia największą poprawę w CSDD stwierdzono u chorych otrzymujących placebo (średnia: $-5,6 \pm 4,7$) w porównaniu z osobami otrzymującymi sertralinę (średnia: $-3,9 \pm 5,1$) lub mirtazapinę (średnia: $-5,0 \pm 4,9$). Redukcja objawów depresji w 13. tygodniu nie różniła się znacząco pomiędzy pacjentami otrzymującymi placebo a pacjentami zażywającymi sertralinę (średnia różnica: 1,17, $P = 0,10$) lub mirtazapinę (średnia różnica: 0,01; $P = 0,99$). Nie stwierdzono również różnicy pomiędzy chorymi leczonymi sertralina i mirtazapina (średnia różnica: 1,16; $P = 0,11$). Podobne efekty leczenia obserwowano w 39. tygodniu. Objawy niepożądane występowały znacznie rzadziej u pacjentów otrzymujących placebo (26%) w porównaniu z osobami leczonymi sertralina (43%, $P = 0,01$) lub mirtazapina (41%, $P = 0,03$). Najczęstszym objawem niepożądanym w grupie leczonej sertralina były nudności, zaś w grupie leczonej mirtazapina – senność. Śmiertelność w 39. tygodniu obserwacji była podobna w badanych grupach. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy pracy sugerują, że podawanie leków przeciwdepresyjnych u osób z chorobą Alzheimera i objawami depresji nie powinno być traktowane jako postępowanie standardowe.

Czynnik wzrostu fibroblastów 21 jako marker miopatii mitochondrialnych

Suomalainen A, et al. *FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondria respiratory chain deficiencies: a diagnostic study*. *Lancet Neurol* 2011; 10: 806–818.

Choroby mitochondrialne to grupa chorób metabolicznych występujących we wszystkich grupach wiekowych. W chwili obecnej standardem odniesienia w diagnostyce tych chorób pozostaje biopsja mięśniowa z histologiczną i biochemiczną oceną struktury i funkcji mitochondriów oraz badaniem genetycznym mitochondrialnego DNA. Czynnikiem wzrostu fibroblastów 21 (*fibroblast growth factor 21* – FGF-21) uczestniczy w regulacji metabolizmu lipidów. Stężenie tego czynnika w mięśniach szkieletowych i osoczu jest zwiększone u myszy z defektem łańcucha oddechowego mitochondriów. Autorzy pracy zmierzili stężenie FGF-21 w surowicy lub osoczu u 67 pacjentów z chorobami mitochondrialnymi (41 dorosłych, 26 dzieci), 34 pacjentów z innymi chorobami neurologicznymi zajmującymi mięśnie (np. dystrofia miotoniczna, dystrofia Beckera, choroba ciał wtrętowych, rdzeniowy zanik mięśni) oraz 74 zdrowych osób. Średnie stężenie FGF-21 w surowicy wynosiło 70 pg/ml (zakres: 15–309) u zdrowych dorosłych, 114 pg/ml (zakres: 42–244) u zdrowych dzieci i 77 pg/ml (zakres: 47–329) u dzieci z chorobami neurologicznymi innymi niż choroby mitochondrialne. Średnie stężenie FGF-21 w surowicy osób z chorobami mitochondrialnymi zajmującymi mięśnie było znacząco większe niż u osób zdrowych i wynosiło 820 ± 1151 pg/ml ($P < 0,0001$). Nieprawidłowe stężenie FGF-21 we krwi mierzone metodą ELISA definiowano jako stężenie > 200 pg/ml. U osób z nieprawidłowym stężeniem FGF-21 we krwi stwierdzono 132-krotnie większe ryzyko względne wystąpienia miopatii mitochondrialnej niż u osób z prawidłowym stężeniem tego białka. Czułość i swoistość pomiaru FGF-21 w celu identyfikacji chorób mitochondrialnych wynosiły odpowiednio 92,3% (95% CI: 81,5–97,9) i 91,7% (95% CI: 84,8–96,1), natomiast wartość predykcyjna wyniku dodatniego i ujemnego – 84,2% (95% CI: 72,1–92,5) i 96,1% (95% CI: 90,4–98,9). Zdolność predykcyjna FGF-21 była większa niż dotychczas używanych biomarkerów (kwas mlekowy, pirogronian, kinaza kreatynowa). Wyniki badania sugerują, że pomiar FGF-21 we krwi może być przydatny w diagnostyce pacjentów z miopatiami mitochondrialnymi i zastąpić biopsję mięśniową.

Terapia genetyczna chorych na dystrofię Duchenne'a

Cirak S, et al. *Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study*. *Lancet* 2011; 378: 595–605.

U pacjentów z dystrofią Duchenne'a otwarta ramka odczytu sprzężonego z chromosomem X genu dla dystrofiny jest zaburzona z powodu delecji (65%), duplikacji lub mutacji punktowych. Brak dystrofiny prowadzi do degeneracji mięśni, procesu zapalnego i zastąpienia mięśni przez tkankę łączną. „Naprawa” ramki odczytu jest możliwa poprzez podanie oligomerów zawierających 20–30 nukleotydów komplementarnych do sekwencji eksonu genu dystrofiny. Autorzy pracy oceniali efekt biologiczny dożylnego podania preparatu AVI-4658 zawierającego oligomery komplementarne do genu dystrofiny u 19 osób z chorobą Duchenne'a spowodowaną delecją genu. Biopsję mięśniową wykonano przed podaniem i 12 tygodni po podaniu preparatu. U 7 pacjentów stwierdzono znaczący wzrost ekspresji dystrofiny w mięśniach. W sarkolemie obserwowano też towarzyszący wzrost ekspresji białek związanych z dystrofinami – α -sarkoglikanu i neuronalnej syntetazy tlenu azotu. U pacjentów, u których udało się przywrócić ekspresję dystrofiny, stwierdzono zmniejszenie ilości limfocytów T cytotoksycznych w mięśniach. Wyniki badania dają nadzieję na opracowanie nowych, skutecznych metod terapii genowej u pacjentów z dystrofią Duchenne'a.

Ostatnio opublikowane wytyczne

Evers S, Jensen R. *Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel*. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1115–1121.

Opracował: dr med. Tomasz Dziedzic