

Przegląd piśmiennictwa

1. Grond M., Jauss M., Hamann G. i wsp. **Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke. A prospective multicenter cohort study.** *Stroke* 2013; 44: 3357–3364.

Rozpoznanie migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*), w tym napadowego, stanowi istotną część postępowania w udarze mózgu. Długotrwałe monitorowanie EKG może zwiększyć prawdopodobieństwo wykrycia napadowego, wcześniej nierozpoznanego, AF. Ocenie poddano 72-godzinny zapis EKG metodą Holtera w celu wykrycia nieznanego wcześniej AF u pacjentów z udarem mózgu. Pacjentów bez wcześniej rozpoznanego AF, którzy przeżyli udar mózgu, zakwalifikowano do prospektywnego, wieloośrodkowego badania z wykorzystaniem 72-godzinnego holterowskiego zapisu EKG. Badanie przeprowadzono w latach 2010–2011. Wszystkich pacjentów wyjściowo poddano 72-godzinnemu badaniu EKG metodą Holtera bezpośrednio po przyjęciu do szpitala z powodu udaru. Wszystkie badania analizowali centralnie dwaj niezależni specjaliści. Oceniono częstość nowo wykrytego AF przy użyciu 72-godzinnego holterowskiego zapisu EKG w porównaniu z zapisem 24-godzinnym. Wśród 1135 chorych włączonych do badania (średni wiek 67 lat, 45% kobiet, przejściowy napad niedokrwienny [TIA, *transient ischemic attack*] u 29%) nowo wykryte AF za pomocą 72-godzinnego badania holterowskiego rozpoznano u 49 osób (4,3%). Nowo wykryte AF ujawniono u 29 pacjentów (2,6%) w ciągu pierwszych 24 godzin monitorowania, a u dalszych 20 — w ciągu 72 godzin. Chorzy z nowo rozpoznany AF byli znamienne starsi i wcześniej przeżyli większą liczbę udarów. Odsetek tych chorych był podobny w przypadku różnych kategorii patogenetycznych udaru, ocenianych zgodnie z klasyfikacją *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST). Autorzy doszli do wniosku, że u chorych z udarem lub TIA 72-godzinne monitorowanie EKG (Holter) zwiększa wskaźnik rozpoznania „niemych”, napadowych incydentów AF.

2. Lorenzano S., Ahmed N., Falcou A. i wsp. (on behalf of the SITS Investigators). **Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke? Answers from Safe Implementation of Treatments in Stroke — International Stroke Thrombolysis Register.** *Stroke* 2013; 44: 3401–3406.

Rokowanie po udarze mózgu u kobiet jest zwykle poważniejsze niż u mężczyzn. Niektóre badania sugerują, że kobiety uzyskują mniejsze korzyści z dożylnego trombolizy w leczeniu udaru niedokrwiennego, z kolei w innych badaniach nie wykazano różnic między płcią w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności tego leczenia. Autorzy postanowili ocenić 3-miesięczne rokowanie po dożylnym podaniu tkankowego aktywatora plazminogenu u kobiet i mężczyzn zarejestrowanych w *Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register* (SIST). U 45 079 chorych leczonych trombolitycznie w latach 2002–2011 głównymi czynnikami wpływającymi na rokowanie były: objawowy krwotok śródmózgowy, wynik w zmodyfikowanej skali Rankina (RS, *Rankin Scale*) wynoszący 0–2 i śmiertelność po 3 miesiącach. Wśród 25 777 mężczyzn (57,2%) i 19 302 kobiet (42,8%) nie znaleziono różnicy pod względem odsetka objawowych krwotoków śródmózgowych ($p = 0,13$), zanotowano natomiast istotnie wyższe prawdopodobieństwo niezależności funkcjonalnej w zmodyfikowanej skali Rankina po 3 miesiącach u mężczyzn ($p < 0,0001$) i wyższą śmiertelność u kobiet ($p < 0,00001$). Na podstawie dalszych modeli statystycznych nie wykazano jednak różnic między płcią, uwzględniając wynik w RS (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 1,03; $p = 0,39$), natomiast u mężczyzn odnotowano wyższe ryzyko zgonu (OR 1,19; $p = 0,00003$) i odsetek objawowych krwotoków śródmózgowych (OR, 1,25; $p = 0,02$). Dane pozyskane z rejestru SIST sugerują, że dożylny zastosowanie trombolizy może przynosić więcej korzyści u kobiet.

3. Pérez-Miralles F., Sastre-Garriga J., Tintoré M. i wsp. **Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes.** *Mult. Scler.* 2013; 19: 1878–1886.

Nie oceniono w pełni wpływu uogólnionego i morfologicznie specyficznego zaniku mózgu na kształcenie kliniczne izolowanego zespołu (CIS, *clinically isolated syndrome*) w stwardnienie rozsiane (MS, *multiple sclerosis*). Autorzy postanowili zbadać dynamikę zmniejszenia objętości mózgu i znaczenie kliniczne tego zjawiska w 1. roku obserwacji po wystąpieniu CIS. Analizie klinicznej oraz za pomocą konwencjonalnej tomografii rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) w okresie do 3 miesięcy po wystąpieniu objawów poddano 176 chorych z CIS. Kontrolne badania przeprowadzono po upływie roku od początku choroby. Oceniono odsetek zmian wolumetrycznych mózgowia (PBVC, *percentage of brain volume change*), a także frakcje parenchymy mózgowia (BPF, *brain parenchymal*), istoty szarej (GMF, *grey matter*) i istoty białej (WMF, *white matter*). Średni czas obserwacji wynosił 53 miesiące. Drugiego rzutu doznało 76 chorych (43%), 32 (18%) spełniło kryteria rozpoznania MS według McDonalda z 2005 roku w badaniu MR, a u 68 (39%) pozostał CIS. Znamienne zmniejszenie objętości mózgowia w testach wolumetrycznych odnotowano u osób z drugim rzutem choroby (BPF i PBVC); w obu grupach MS (z rozpoznaniem klinicznym i na podstawie MR) obniżyły się parametry w zakresie GMF. Istota biała w badanych grupach nie uległa zmianie. U chorych z drugim rzutem spadek PBVC był większy ($-0,65\%$ v. $+0,059\%$; $p < 0,001$). Zmniejszenie PBVC poniżej $-0,817\%$ było niezależnym czynnikiem predykcyjnym krótszego czasu do drugiego rzutu. Autorzy uważają, że spadek PBVC i GMF w 1. roku po wystąpieniu CIS jest czynnikiem predykcyjnym konwersji CIS do MS.

4. Sreedharan J., Brown R.H. Jr. **Amyotrophic lateral sclerosis: problems and prospects.** *Ann. Neurol.* 2013; 74: 309–316.

Stwardnienie zanikowe boczne (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*) jest śmiertelnym schorzeniem zwyrodnieniowym neuronów ruchowych, które może współwystępować z otępieniem czołowo-skroniowym. Analiza genetyczna około 10% przypadków ALS dziedziczonych dominująco dostarcza nowych spostrzeżeń dotyczących patogenezы tego schorzenia. Dwa z nich mają istotne znaczenie. Zaobserwowano, że zmiana stabilności przestrzennej (konformacji) białek, wynikająca z patologii genu *SOD1*, uwalnia procesy neurotoksyczności. Obserwacja oparta na badaniach genów *TDP43*, *FUS* i *C9orf72* wskazuje, że zaburzenia dotyczące przetwarzania RNA mogą być wysoce niekorzystne dla motoneuronów. Niektórzy badacze podtrzymują koncepcję, że komórki nieneuronalne (mikroglej, oligodendroglej) biorą udział w procesie zwyrodnieniowym w ALS. W wynikach ostatnich badań podkreśla się znaczenie zjawisk molekularnych także w aksonie i dystalnych zakończeniach motoneuronu. Tylko jeden związek — riluzol został zatwierdzony przez *Food and Drug Administration* (FDA) w leczeniu ALS; kilka terapii jest na etapie prób klinicznych, w tym dwie dotyczące mezenchymalnych komórek macierzystych. W kontekście wyzwań terapeutycznych w ALS ważne znaczenie mają nowe kierunki badawcze: opracowanie zestawów do sekwencjonowania DNA w przypadkach sporadycznego i rodzinnego ALS, w celu zdefiniowania genów kandydujących, poszukiwanie dróg ułatwiających badania nad zjawiskami związanymi z epistazą i epigenetyką, stworzenie narzędzi identyfikujących geny kandydujące, w tym opartych na modelingu *in vitro* i *in vivo*, określenie biomarkerów przyspieszających badania kliniczne i wyjaśniających zjawiska molekularne przyczynowo związane z ALS, a w perspektywie także opracowanie metod identyfikujących toksyny środowiskowe. Intensywność badań nad ALS i pojawienie się nowych technologii (szybkich, niedrogich technik sekwencjonowania DNA, uzyskiwania komórek macierzystych ze skórnych fibroblastów, wygaszania nieprawidłowo zmutowanych genów) stwarza nadzieję na odkrycie nowych możliwości terapii ALS.

5. Youssov K., Dolbeau G., Maison P. i wsp. **Unified Huntington's disease rating scale for advanced patients: validation and follow-up study.** *Mov. Disord.* 2013; 28: 1717–1723.

Ujednolicona Skala Oceny Choroby Huntingtona (UHDRS, *The Unified Huntington's Disease Rating Scale*) umożliwia prawidłową ocenę postępu choroby Huntingtona (HD, *Huntington disease*) we wczesnym i umiarkowanym stadium jej zaawansowania. U osób w zaawansowanym stadium choroby ocena jest utrudniona, co zmusza do poszukiwania skali skorygowanej. Autorzy zaproponowali taką skalę (UHDRS-FAP, *UHDRS-For Advanced Patients*) w celu poprawy długoterminowej oceny stanu pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. Do badania włączono 69 chorych z punktacją w Skali Całkowitej Sprawności (TFC, *total functional capacity*) mniejszą lub równą 5. Spośród nich badanie długoterminowe przeprowadzono u 45 osób (średnio $1,6 \pm 1,2$ roku), posługując się skalą UHDRS-FAP. Ponadto 30 chorych oceniano także za pomocą UHDRS. Badanie ujawniło wyższą czułość UHDRS-FAP w ocenie postępu choroby w porównaniu z UHDRS. Dotyczyło to w większym stopniu punktacji odnoszącej się do zaburzeń ruchowych i poznawczych niż somatycznych i zachowania (behawioralnej), odpowiednio: 0,84; 0,91; 0,70 i 0,49. Bardziej czuła okazała się UHDRS-FAP, a ponadto była jedyną skalą, która umożliwiała stwierdzenie pogorszenia stanu pacjentów z punktacją w TFC mniejszą lub równą 1. Żadna ze skal nie ujawniła istotnego pogorszenia w punktacji dotyczącej zaburzeń zachowania. Skala UHDRS-FAP jest niezawodna i bardziej czuła w ocenie zmian poznawczych i motorycznych niż oryginalna UHDRS. To użyteczne narzędzie w odpowiednim programowaniu codziennej opieki.

6. Runia T.F., Jafari N., Hintzen R.Q. **Application of the 2010 revised criteria for the diagnosis of multiple sclerosis to patients with clinically isolated syndromes.** *Eur. J. Neurol.* 2013; 20: 1510–1516.

Kryteria diagnostyczne Mc Donalda dotyczące stwardnienia rozsianego (MS, *multiple sclerosis*) ostatnio zmodyfikowano, by umożliwić wcześniejsze ustalenie rozpoznania choroby, a zarazem uprościć zasady stosowania tomografii rezonansu magnetycznego. Zrewidowane kryteria z 2010 roku zastosowano w grupie 178 chorych z klinicznie izolowanym zespołem (CIS, *clinically isolated syndrome*). Pacjentów obserwowano od momentu wystąpienia objawów. Poddano ich ocenie po 1, 3 i 5 latach, uwzględniając kryteria z 2005 roku i zrewidowane kryteria z roku 2010. Dowody kliniczne na rozsianie w przestrzeni i czasie były „złotym standardem” w klinicznie zdefiniowanym MS (CDMS, *clinically definite multiple sclerosis*). Podczas obserwacji u 76 chorych nastąpiła konwersja do CDMS, w średnim czasie 23,9 miesiąca. Po roku swoistość i dokładność kryteriów z 2005 roku były nieco wyższe niż według kryteriów z 2010 roku (98,0% i 98,4% v. 86,3% i 88,5%). Tym niemniej po 5 latach różnice te uległy zupełnemu zatarciu (specyficzność 85,7%, a dokładność 93,3% dla obu kryteriów). Rozpoznanie MS mogło być ustalone znamiennie szybciej w przypadku użycia kryteriów z 2010 roku ($p = 0,007$). Z ich wykorzystaniem u 19% chorych rozpoznanie mogło być ustalone w chwili wystąpienia objawów. Autorzy konkludują, że zastosowanie zrewidowanych kryteriów z 2010 roku pozwala na wcześniejsze rozpoznanie MS, natomiast przewidywanie postępu choroby nadal pozostaje problemem. Ocena za pomocą kryteriów z 2010 roku stwarza lepsze możliwości podjęcia decyzji terapeutycznych i poradnictwa.

prof. dr hab. n. med. Przemysław Nowacki
Katedra i Klinika Neurologii PUM w Szczecinie