

Przegląd piśmiennictwa

1. Ruth A., Cohen J., Stuve O. i wsp. **A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview.** *Mult. Scler.* 2015; 21: 263–281.

Celem systematycznego przeglądu piśmiennictwa było oszacowanie występowania i rozpowszechnienia innych schorzeń u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (SM, *sclerosis multiplex*). Autorzy przeanalizowali prace znajdujące się w bazach *PubMed*, *SCOPUS*, *EMBASE* i *Web Knowledge*, jak również streszczenia konferencyjne oraz wykazy piśmiennictwa w analizowanych pracach. Oceny dokonały dwie niezależne osoby. Zastosowano standardowe metody analizy, do której włączono 249 artykułów. W pracach częściej badano rozpowszechnienie niż występowanie chorób. Autorzy zwrócili uwagę na dużą heterogenność wyników. Podkreślili znaczne różnice ogólnoświatowe w danych epidemiologicznych dotyczących współwystępowania z SM innych schorzeń. Niewiele informacji pochodzi z krajów Centralnej i Południowej Ameryki, Azji i Afryki. Wyniki badań przeprowadzonych w Ameryce Północnej i w Europie są sprzeczne.

2. Ruth A., Reider N., Cohen J. i wsp. **A systematic review of the incidence and prevalence of cancer in multiple sclerosis.** *Mult. Scler.* 2015; 21: 282–293.

Wyniki badań na temat występowania i rozpowszechnienia nowotworów u chorych na stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) są sprzeczne. Autorzy postanowili ocenić występowanie i rozpowszechnienie nowotworów u chorych z SM na podstawie przeglądu prac (metodyka; *patrz streszczenie pracy 1.* — przyp. tłum.). Analizie poddano 38 artykułów. Dane dotyczące występowania i rozpowszechnienia większości nowotworów zasadniczo się różniły. W badaniach populacyjnych najczęściej występowały nowotwory szyi, płuc i przewodu pokarmowego. Ryzyko wystąpienia opniaków i nowotworów układu moczowego było wyższe niż szacowano, natomiast nowotwory trzustki, jajników, gruczołu krokowego i jąder występowały rzadziej. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że problem związany z wyjaśnieniem ryzyka występowania nowotworów u chorych z SM jest związany z niespójnością projektów badań. Wskazują na potrzebę oceny epidemiologicznej występowania nowotworów w SM z uwzględnieniem silnego wpływu wieku chorych.

3. Ruth A., Reider N., Cohen J. i wsp. **A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis.** *Mult. Scler.* 2015; 21: 294–304.

W związku ze wzrostem ryzyka wystąpienia chorób autoimmunizacyjnych w stwardnieniu rozsianym (SM, *sclerosis multiplex*) zwiększa się znaczenie oceny występowania i rozpowszechnienia tych chorób u pacjentów z SM. Autorzy postanowili oszacować występowanie i rozpowszechnienie chorób autoimmunizacyjnych u osób z SM na podstawie przeglądu prac (metodyka; *patrz streszczenie pracy 1.* — przyp. tłum.). Analizie poddano 61 prac. Autorzy stwierdzili znaczącą heterogenność badanych populacji, metod rozpoznawania współwystępujących chorób i opracowania wyników. Z badań populacyjnych wynika, że najbardziej rozpowszechnionymi chorobami autoimmunizacyjnymi współwystępującymi z SM były łuszczyca (7,74%) i choroby tarczycy (6,44%). Autorzy wskazują też na wzrastające ryzyko zapalnych chorób jelita grubego, zapalenia spojówek i pęcherzycy.

4. Ruth A., Reingold S., Cohen J. i wsp. **The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review.** *Mult. Scler.* 2015; 21: 305–317.

Występowanie chorób psychicznych u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM, *sclerosis multiplex*) jest związane z gorszą jakością życia, większym zmęczeniem i mniejszą chęcią modyfikacji leczenia. Autorzy postanowili oszacować występowanie i rozpowszechnienie chorób psychicznych u osób z SM na podstawie przeglądu prac (metodyka; *patrz streszczenie pracy 1.* — przyp. tłum.). Przeanalizowano

118 badań. Rozpowszechnienie lęku wynosiło 21,9%, alkoholizmu — 14,8%, choroby dwubiegunowej — 5,83%, depresji — 23,7%, stosowania używek — 2,5%, a psychoz — 4,3%. We wnioskach autorzy potwierdzają, że występowanie schorzeń psychicznych u osób z SM — zwłaszcza depresji i lęku — jest częste. Problem ten wymaga jednak dalszych badań.

5. Ruth A., Reider N., Cohen J. i wsp. **A systematic review of the incidence and prevalence of cardiac, cerebrovascular, and peripheral vascular disease in multiple sclerosis.** *Mult. Scler.* 2015; 21: 318–331.

Wyniki badań dotyczących rozpowszechnienia chorób naczyniowych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (SM, *sclerosis multiplex*) są sprzeczne. Autorzy postanowili oszacować występowanie i rozpowszechnienie chorób naczyniowych u osób z SM na podstawie przeglądu prac (metodyka; patrz streszczenie pracy 1. — przyp. tłum.). Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii przekraczało 10% i wzrastało z wiekiem. Rozpowszechnienie choroby niedokrwiennej serca, zastoinowej niewydolności serca i udaru mózgu było łącznie mniejsze niż 5%. Wady zastawkowe serca u chorych na SM występowały rzadziej niż w populacji ogólnej. We wnioskach autorzy podkreślają, że mimo względnie wysokiego rozpowszechnienia schorzeń naczyniowych u pacjentów z SM wiedza na temat epidemiologii tych chorób nadal jest niewystarczająca.

6. Ruth A., Reider N., Stuve O. i wsp. **The incidence and prevalence of comorbid gastrointestinal, musculoskeletal, ocular, pulmonary, and renal disorders in multiple sclerosis: a systematic review.** *Mult. Scler.* 2015; 21: 332–341.

Wprowadzanie nowych terapii wymusza konieczność lepszej znajomości ryzyka występowania innych chorób u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (SM, *sclerosis multiplex*). W pracy autorzy, na podstawie przeglądu piśmiennictwa, oszacowali występowanie i rozpowszechnienie współwystępujących z SM chorób układu pokarmowego, układu kostno-stawowego, a także chorób oczu, płuc i nerek (metodyka; patrz streszczenie pracy 1. — przyp. tłum.). Stwierdzili, że badania były heterogenne pod względem populacji, definicji przypadków i metod rozpoznawania. Doniesień na temat współwystępujących chorób było mało. Zespół jelita drażliwego, fibromialgia, zaćma, jaskra, zapalenie stawów i przewlekłe choroby płuc są częste w populacji z SM i zdaniem autorów występują częściej niż oczekiwano w porównaniu z populacją ogólną.

7. Ruth A., Reider N., Cohen J. i wsp. **A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis.** *Mult. Scler.* 2015; 21: 342–349.

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa oceniono występowanie i rozpowszechnienie chorób napaadowych oraz zaburzeń snu u osób ze stwardnieniem rozsianym (SM, *sclerosis multiplex*) (metodyka; patrz streszczenie pracy 1. — przyp. tłum.). Dokonano przeglądu 32 opracowań dotyczących schorzeń napaadowych. Występowały u 2,28% chorych na SM, natomiast rozpowszechnienie tych schorzeń wynosiło 3,09%. W celu oceny występowania zaburzeń snu przeanalizowano 18 prac; żadna z nich nie była oparta na badaniach populacyjnych. Rozpowszechnienie narkolepsji wahało się w granicach 0–1,6%, zespołu niespokojnych nóg — 14,4–57,5%, zaburzeń fazy REM — 2,22–3,2%, a zespołu bezdechu śródśennego — 7,14–58,1%. Przegląd literatury sugeruje, że schorzenia napaadowe i zaburzenia snu są częste w SM. Jednocześnie dostrzeżono duże różnice ogólnoswiatowe dotyczące epidemiologii tych schorzeń. Poza częścią centralno-zachodnią Europy oraz Ameryką Północną w większości regionów świata konieczne jest przeprowadzenie większej liczby badań.

W streszczeniach do prac 1., 3. i 4. autorzy postulują, by w przyszłych pracach uwzględniano występowanie i rozpowszechnienie chorób z uwzględnieniem wieku, płci czy specyfiki warunków etnicznych, a także standaryzację badań.

8. Campbell G., Worrall J., Mahad D. **The central role of mitochondria in axonal degeneration in multiple sclerosis.** *Mult. Scler.* 2014; 20: 1806–1813.

Proces neurozwyrodnieniowy w stwardnieniu rozsianym (SM, *sclerosis multiplex*) jest związany z zapaleniem i demielinizacją. W ostrych ogniskach SM oraz w doświadczalnym autoimmunologicznym zapaleniu mózgu i rdzenia kręgowego miejscowy proces autoimmunologiczny prowadzi do uszkodzenia mitochondriów i zajęcia aksonów. W postaci postępującej SM uszkodzenie aksonalne występuje w okolicach zdemielinizowanych i na obrzeżu aktywnych, powoli powiększających się ognisk przewlekłych. Nie jest jasne, na jakiej drodze dochodzi do niedoboru energetycznego w postaci postępującej SM. Ostatnio wykazano, że zmielinizowane aksony są zaopatrywane przez oligodendrocyty w mleczany będące substratem metabolicznym dla mitochondriów podczas wytwarzania adenozyntrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*). Pod wpływem demielinizacji proces ten ulega zaburzeniu. Ponadto w postaci postępującej SM zidentyfikowano nieprawidłowości mitochondrialne w ciałach komórek nerwowych prowadzące do zaburzeń kompleksów łańcuchów oddechowych lub funkcji enzymatycznych. Autorzy podsumowują znaczenie zaburzeń mitochondrialnych w neuronach i dyskutują nad mechanizmem nasilenia uszkodzenia aksonów oraz ich zwyrodnienia w obszarze istoty szarej w przewlekłej postępującej postaci SM. Zrozumienie odmiennego udziału mitochondriów w zwyrodnieniu zdemielinizowanych aksonów ma według autorów istotne znaczenie dla opracowania potencjalnych celów terapeutycznych w postępującej postaci SM.

9. Kuchling J., Ramien C., Bozin I. i wsp. **Identical lesion morphology in primary progressive and relapsing–remitting MS — an ultrahigh field MRI study.** *Mult. Scler.* 2014; 20: 1866–1871.

Różnice między postacią pierwotnie postępującą (PP, *primary progressive*) i rzutowo-remisyjną (RR, *relapsing-remitting*) stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*) ciągle wzbudzają dyskusje. W badaniu autorzy porównali morfologię zmian i ich rozmieszczenie u chorych z PPSM i RRSM (po 9 osób w każdej grupie), stosując 7-teslowy tomograf rezonansu magnetycznego. Stwierdzili, że zmiany w istocie szarej i białej nie różnią się pod względem cech morfologicznych: lokalizacji okołonaczyniowej ($p = 0,863$), hipointensywnego obrzeża ($p = 0,796$), liczby ognisk korowych ($p = 0,436$). Autorzy sugerują, mimo małej liczby zakwalifikowanych chorych, że w PPSM i RRSM, poza różnicami w obrazie klinicznym — zwłaszcza w przebiegu choroby, morfologia zmian w wysokopolowej tomografii rezonansu magnetycznego jest jednakowa.

10. Smith E., O'Donnell M., Dagenais G. i wsp. **Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait.** *Ann. Neurol.* 2015; 77: 251–261.

Pogorszenie funkcji poznawczych rozpoczyna się około 40. roku życia i może się wiązać z ryzykiem otępienia. Autorzy przeprowadzili badania w celu określenia, czy po 40. roku życia występują związane z wiekiem różnice w prostych testach do oceny funkcji poznawczych oraz testach badania chodu, a także, czy różnice te są związane z „niemą klinicznie” chorobą naczyń mózgu widoczną w obrazach tomografii rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*). W tym celu wykonali badanie MRI i proste testy służące ocenie funkcji poznawczych oraz chodu u 803 uczestników w wieku 40–75 lat zakwalifikowanych do badania *Prospective Urban Rural Epidemiological study* (PURE-MIND). Średni wiek chorych wynosił 58 ± 8 lat. Stwierdzono liniowe pogorszenie funkcji wykonawczych z każdą dekadą życia oceniane za pomocą testów *Montreal Cognitive Assessment*, *Digit Symbol Substitution Test* (DSST) i *Timed Up and Go*. „Nieme” udary mózgu obserwowano u 3% osób w wieku 40–49 lat. Ich rozpowszechnienie zwiększyło się do 18,9% osób w wieku 70 lat. Stwierdzono związek „niemych” udarów mózgu z wydłużeniem czasu chodu i zmniejszeniem objętości nadnamiotowej istoty białej. Większa objętość hiperintensywnej istoty białej w obrazach MRI wiązała się z wydłużeniem czasu chodu i pogorszeniem funkcji wykonawczych w DSST oraz mniejszą objętością nadnamiotowej kory i istoty białej, a także mózdzku. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że „niema klinicznie” choroba naczyń mózgu oraz jej wpływ na funkcje poznawcze, sprawność chodu i zanik mózgu pojawia się skrycie u osób w 5. dekadzie życia.

11. Navi B., Reiner A., Kamel H. i wsp. **Association between incident cancer and subsequent stroke.** *Ann. Neurol.* 2015; 77: 291–300.

Przeprowadzono badania w celu określenia związku między występowaniem nowotworów a ryzykiem udaru mózgu. Autorzy zidentyfikowali chorych z nowo rozpoznany rakiem sutka, jelita grubego, płuc, trzustki oraz gruczołu krokowego, dopasowując ich wiekiem, płcią, rasą i współwystępującymi chorobami do odpowiedniej grupy osób bez nowotworu. Utworzono 327 389 par chorych z rakiem i bez nowotworu. Skumulowane 3-miesięczne ryzyko udaru było generalnie wyższe u chorych z nowotworem. Ryzyko to wynosiło 5,1% u chorych z rakiem płuc (v. 1,2% u osób bez raka; $p < 0,001$), 3,4% u chorych z rakiem trzustki (v. 1,3% osób bez raka; $p < 0,001$), 3,3% u chorych z rakiem jelita grubego (v. 1,3% osób bez raka; $p < 0,001$), 1,5% u chorych z rakiem sutka (v. 1,1% osób bez raka; $p < 0,001$) i 1,2% u chorych z rakiem gruczołu krokowego (v. 1,1% osób bez raka; $p < 0,085$). Wzrost ryzyka z czasem zmniejszał się i nie utrzymywał się dłużej niż rok od rozpoznania nowotworu. Autorzy w podsumowaniu stwierdzają, że wystąpienie nowotworu wiąże się z krótkotrwałym wzrostem ryzyka udaru mózgu. Ryzyko to jest najwyższe w przypadku raka płuca, trzustki i jelita grubego.

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