

Doroczne Spotkanie Amerykańskiej Akademii Neurologii, Waszyngton 2015

Amerykańska Akademia Neurologii (AAN, *American Academy of Neurology*) jest naukowym towarzystwem neurologicznym organizującym co roku spotkania o randze kongresów naukowych, które należą do najważniejszych wydarzeń dla neurologów z całego świata. Kto uważnie uczestniczy w tych spotkaniach, może śmiało powiedzieć, że jest na bieżąco z najnowszą wiedzą dotyczącą kluczowych problemów neurologii, zarówno w aspekcie badań podstawowych, klinicznych, jak i zagadnień socjoekonomicznych związanych ze specjalnością neurologiczną. Tegoroczne spotkanie liderów amerykańskiej neurologii oraz gości z całego świata odbywało się w Waszyngtonie, od 18 do 25 kwietnia. Jego podsumowanie nie jest łatwe. Każdy z uczestników mógł znaleźć wiele interesujących tematów, zwykle w liczbie przekraczającej możliwości ich równoległego śledzenia. Przedstawiona poniżej relacja ze spotkania AAN 2015 dotyczy przede wszystkim dwóch najważniejszych wydarzeń plenarnych — Sesji Prezydenckiej oraz Sesji „Neurologia. Przegląd roku”, podczas których omówiono najważniejsze osiągnięcia i trendy w różnych dyscyplinach neurologicznych.

Sesja Prezydencka

Cztery z pięciu wykładów inauguracyjnych Sesji Prezydencką były ściśle związane z zagadnieniami neurologicznymi, natomiast piąty dotyczył skuteczności głębokiej stymulacji mózgu u chorych z depresją oporną na leczenie.

Jako pierwszy wystąpił ustępujący Prezydent AAN — profesor Timothy Pedley z Uniwersytetu Columbia, specjalizujący się w badaniach nad genetycznym podłożem zespołów padaczkowych. Na wstępie profesor Pedley podkreślił, że neurologia przeżywa bujny rozkwit w dziedzinie badań podstawowych, które pogłębiają naszą wiedzę na poziomie genetyczno-molekularnym i pozwalają na wprowadzanie nowych leków do praktyki klinicznej, na przykład w stwardnieniu rozsianym. Stwierdził,

że przed neurologią stoi szereg wyzwań. Pierwsze z nich to brak spójnego, czytelnego systemu pomocy neurologicznej, trudności w dostępie do świadczeń neurologicznych, nawet w tak rozwiniętym i bogatym kraju jak Stany Zjednoczone, w którym ów system znacznie obciąża finansowo budżet krajowy (18% PKB Stanów Zjednoczonych). Profesor Pedley zwrócił uwagę na konieczność opracowania założeń nowej reformy ekonomicznej, która uwzględniałaby jakość uzyskanych efektów w neurologii. Podkreślił, że niezbędne jest w tym celu przygotowanie i prowadzenie szkoleń, które dostarczyłyby wiedzy na temat wczesnej, odpowiednio ukierunkowanej diagnostyki, pozwalającej na zredukowanie niepotrzebnych badań. Takie szkolenia miałyby także na celu ułatwienie wyboru najlepszej terapii oraz dostarczenie wiedzy o optymalnych (mierzalnych) sposobach oceny efektów leczenia, także z uwzględnieniem jakości życia. Prezydent AAN podkreślił, że wraz z poszerzaniem się wiedzy neurologicznej będą się rozwijać podspecjalizacje, gromadzące coraz więcej członków. Zauważył, że reprezentujące je towarzystwa będą, przynajmniej potencjalnie, współzawodniczyły z AAN, dodając jednocześnie, że partnerstwo między stowarzyszeniami należy wspierać i zachęcać do jak największej liczby wspólnych spotkań. Efektem zaproponowanej strategii było powołanie Rady Neurologicznych Towarzystw Podspecjalizacyjnych (*Council of Neurological Subspecialty Societies*). Kolejne wyzwanie, przed którym stoi AAN, to zmniejszenie liczby neurologów. W 2012 roku liczba neurologów zmniejszyła się o 11%, natomiast szacuje się, że w roku 2025 niedobór osiągnie 20%. Powodem tego zjawiska ma być wzrost wymagań wobec neurologów, wynikający między innymi ze starzenia się społeczeństwa i wzrastających obciążeń chorobami neurologicznymi. W końcowej części wystąpienia profesor Pedley zwrócił uwagę na problem wypalenia zawodowego wśród neurologów. Wskaźnik wypalenia zawodowego u neurologów amerykańskich należy do najwyższych wśród ogółu lekarzy. Wynika on

z braku satysfakcji z przebiegu kariery zawodowej, a zwłaszcza z poczucia deprecjonowania wartości tego, czym się zajmują. W celu zapobiegania zjawisku wypalenia, została powołana stosowna instytucja (*Neurologist Burnout Task Force*).

W kolejnym wystąpieniu, profesor Daniel Lowenstein z Uniwersytetu Harwarda przedstawił wykład zatytułowany „Osiągnięcia w świecie padaczki. Czy rzeczywiście?”. Oparł się na opisie dwóch projektów: *Epilepsy Phenome/Genome Project* (EPGP) oraz *Gene Discovery in Epilepsy* (Epi4K). W tych projektach uczestniczyli chorzy z napadami uogólnionymi w przebiegu padaczki idiopatycznej, a także z napadami ogniskowymi, napadami wieku dziecięcego, zespołem Lennox-Gastaut i napadami związanymi z malformacjami rozwojowymi kory mózgu. Grupę chorych na padaczkę uzupełniali ich krewni w pierwszej linii. W obu projektach opisano genetyczne podłoże napadów. W podsumowaniu prof. Lowenstein przedstawił pierwsze pozytywne wyniki zastosowania leku działającego na mechanizm genetyczny napadów. Wprowadzenie kwinidyny (leku antyarytmicznego) w ciężkiej postaci autosomalnie dominującej padaczki płatów czołowych u dzieci oraz padaczki dziecięcej z wędrującymi napadami ogniskowymi spowodowało znamiennej redukcję liczby napadów u chorych ze specyficzną mutacją genetyczną. Zdaniem autora prezentacji, zaburzenia genetyczne leżą u podłoża większości typów padaczek.

Trzeci wykład „Od genów do terapii” wygłosił profesor Stefan Pulst z Uniwersytetu w Utah. Był to przykład sprzężenia pomiędzy podstawowymi badaniami genetycznych mechanizmów chorób układu nerwowego a możliwością zastosowania ich wyników w leczeniu tych chorób. Prezentacja dotyczyła genetycznie uwarunkowanej ataksji rdzeniowo-mózdkowej typu SCA2. Profesor Pulst przypomniał, że choroba jest spowodowana nadmierną liczbą powtórzeń tripletów nukleotydowych CAG (więcej niż 32Q) w genie *ATXN2*. Eksperymentalne badania przeprowadzono na myszach transgenicznym z uszkodzonymi komórkami Purkiniego. Zwierzętom podawano związek oparty na cząsteczce ASOs (*antisense oligonucleotides*), działającej na poziomie mRNA genu *ATXN2*, zmniejszającej jego ekspresję. Cząsteczka ta redukowała stopień uszkodzenia komórek Purkiniego i poprawiała funkcje motoryczne u badanych myszy. Uznano, że kolejnym etapem powinny być badania na poziomie klinicznym. W tym celu zastosowano cząsteczkę ASO7 wyka-

zując, że zmniejsza ona ekspresję *ATHN2* zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. Profesor Pulst wyraził nadzieję, że w kolejnych badaniach uda się wykazać skuteczność kliniczną cząsteczki w SCA2, a być może także i w innych chorobach neurodegeneracyjnych, na przykład w chorobie Parkinsona czy stwardnieniu zanikowym bocznym.

W czwartym wykładzie Sesji Prezydenckiej, zatytułowanym „Stwardnienie rozsiane u dzieci”, profesor Brenda Banwell z Uniwersytetu Pensylwania w Filadelfii zadała pytania: czy stwardnienie rozsiane (MS, *multiple sclerosis*) występuje u dzieci, a jeśli tak, czy jest to taka sama choroba jak u dorosłych oraz czy w chwili jej ujawnienia się jest to choroba neurodegeneracyjna, czy też zapalna? Odnośnie pierwszego pytania, odpowiedź brzmi — tak, MS występuje u dzieci. Prawdopodobieństwo jej ujawnienia się u dziecka z ostrym zespołem demielinizacyjnym (poprzedzone zapalenie rdzenia, zapalenie nerwu wzrokowego, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ADEM, *acute disseminated encephalomyelitis*), demielinizacja wieloogniskowa (PD, *polyfocal demyelination*) zależy od rodzaju zmian w obrazach T2-zależnych tomografii rezonansu magnetycznego, wieku dziecka i rozpoznania ADEM jako wyjściowej postaci zespołu demielinizacyjnego. U dzieci bez zmian w obrazach T2-zależnych ryzyko wystąpienia MS wynosi 1–9%, u dzieci w wieku do 11 lat z ADEM — 3,3%, u dzieci w tym samym wieku z inną postacią zespołu demielinizacyjnego ryzyko wzrasta do 28%. U dzieci w wieku powyżej 11 lat ze zmianami T2-zależnymi, bez rozpoznania ostrego zespołu demielinizacyjnego, ryzyko wystąpienia MS wynosi 60,6%. Ryzyko zachorowania na MS wiąże się także z czynnikami środowiskowymi, genetycznymi i immunologicznymi. Pod względem genetycznym MS u dzieci przypomina MS u dorosłych. Stwardnienie rozsiane u dzieci wiąże się z ekspozycją na infekcje wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) i wirus opryszczki typu 1 (HSV1, *herpes simplex virus type 1*) (z tą ostatnią tylko u dzieci HLA-DRB1501-negatywnych). U dzieci z infekcją EBV do rozpoznania MS dochodzi istotnie wcześniej. Profesor Banwell wskazała także na istotnie wyższe ryzyko zachorowania na MS u dzieci z niedoborem witaminy D (ryzyko wystąpienia MS u dzieci z ostrym zespołem demielinizacyjnym suplementowanych witaminą D zmniejsza się o 20%). Immunopatogenetyczne podłoże MS u dzieci jest związane z istotnie mniejszym odsetkiem krążących we krwi limfocytów T naiwnych, zwiększonym mianem

przeciwciał, przy czym układ immunologiczny nie jest w stanie wykazać skuteczności immunosupresyjnej. Profesor Banwell podkreśliła, że MS występujące w wieku dziecięcym opóźnia rozwój mózgowia, a w konsekwencji prowadzi do jego zaniku, co przejawia się upośledzeniem funkcji poznawczych.

Sesja plenarna „Neurologia. Przegląd roku”

Sesja plenarna „Neurologia. Przegląd roku” to stała pozycja programowa ANN i podobnie jak w latach ubiegłych, także i podczas tegorocznego spotkania w Waszyngtonie, stanowiła najważniejsze wydarzenie, podsumowujące aktualne wyniki badań w kilku dziedzinach neurologii.

Profesor Lisa DeAngelis z *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* w Nowym Yorku zapoznała uczestników Sesji z najnowszymi osiągnięciami w zakresie neuroonkologii. W pierwszej części wykładu skupiła się na omówieniu ostatnio opublikowanych wyników badań klinicznych dotyczących nowo rozpoznanego glejaka wielopostaciowego. Zwróciła uwagę na skuteczność stosowania w tej grupie nowotworów przeciwciała monoklonalnego bevacizumab, skierowanego przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), odgrywającego jedną z kluczowych ról w angiogenezie. Zastosowanie bevacizumabu wpłynęło korzystnie na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji objawów guza. Pozytywnego efektu nie zaobserwowano jednak w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia chorych z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym. Jak wykazało kolejne badanie kliniczne, na czas przeżycia nie wpływało dodanie do standardowej terapii przeciwciała skierowanego przeciwko integrynie (cilengityd). Potwierdzono natomiast korzystny wpływ działania bevacizumabu w przypadkach nawrotowego glejaka wielopostaciowego — u ok. 60% chorych uzyskano pozytywną odpowiedź i wysoki wskaźnik remisji. Najkorzystniejszego efektu terapeutycznego należy jednak oczekiwać przy podawaniu bevacizumabu skojarzonego z preparatami nitrozomocznika. Profesor DeAngelis zwróciła uwagę na znaczną heterogenność genetyczną glejaków wielopostaciowych. Przedstawiła wyniki badań jednoznacznie sugerujące, że w przyszłości niezbędne będzie uwzględnienie immunoterapii opartej na podtypach molekularno-genetycznych nowotworu w leczeniu tego typu guzów. W ostatniej części wykładu profesor DeAngelis odniosła się do wyników badań klinicz-

nych u chorych z glejakami o niskim stopniu złośliwości. Wskazują one, że czas przeżycia wolny od progresji nowotworu istotnie wydłuża się po dołączeniu do standardowej radioterapii leczenia chemioterapeutycznego temizolomidem. Są to na razie wstępne wyniki obserwacyjne, które wymagają potwierdzenia w badaniach klinicznych.

Zawroty głowy pochodzenia obwodowego i ośrodkowego były tematem kolejnego wykładu, przedstawionego przez profesora Davida Newman-Tokera z Uniwersytetu Johna Hopkinsa. Zostało omówione nowe podejście do rozpoznawania ostrych, obwodowych (układowych) zawrotów głowy typu *vertigo* i zawrotów określanych w polskim nazewnictwie jako ośrodkowe (nieukładowe), a w piśmiennictwie anglojęzycznym jako zamęt, oszołomienie (*dizziness*). Wykładowca przedstawił najnowsze osiągnięcia w topograficznym różnicowaniu wymienionych typów zawrotów głowy. Podkreślił, że w codziennym różnicowaniu typu zawrotów zbyt często posługujemy się tomografią komputerową, a zbyt rzadko tomografią rezonansu magnetycznego. Okazuje się, że ryzyko udaru mózgu u osób zgłaszających zawroty głowy jest bardzo małe. Na podstawie dużej analizy klinicznej wynosi ono około 0,5% w okresie zawrotów i nie przekracza 1,5% po upływie roku. Profesor Newmann-Toker zwrócił uwagę na znaczenie wideookulografii w różnicowaniu zawrotów związanych z udarem mózgu lub zapaleniem nerwu przedsionkowego. Odsetek prawidłowych rozpoznań przy zastosowaniu tego badania sięga 90%. W podsumowaniu podkreślono, żeby nie lekceważyć izolowanych zawrotów głowy typu *vertigo* i zaburzeń słuchu, które mogą być objawami udaru mózdzku. W razie negatywnego wyniku badania tomografii rezonansu magnetycznego należy zastosować testy indukujące oczopląs (*HINTS*, *Head-Impulse-Nystagmus-Test-of-Skew* lub *HSN*, *Head-Shaking Nystagmus*).

Profesor Michael Okun z Uniwersytetu Floryda zapoznał słuchaczy z istotnymi problemami związanymi z zaburzeniami ruchowymi. W pierwszej kolejności odniósł się do choroby Parkinsona w aspekcie jej wczesnego rozpoznawania, patogenezy, w tym czynników ryzyka, strategii neuroprotektynnych i postępowania objawowego. Prawidłowe rozpoznanie, potwierdzone pośmiertnie badaniem neuropatologicznym, stawiane jest u 26% chorych podczas pierwszej wizyty, u 53% pacjentów w okresie do 5 lat po ujawnieniu się objawów, a u 88% w okresie późniejszym. Na

szybkie rozpoznanie choroby ma wpływ odpowiedź na lewodopę, występowanie fluktuacji i dyskinez oraz upośledzenie węchu i zaburzenia snu. Wzrost ryzyka zachorowania wiąże się z zaawansowanym wiekiem, upośledzeniem węchu, zaburzeniami widzenia barw, subtelnymi zaburzeniami ruchowymi. Łagodne zaburzenia poznawcze, depresja, osobowość parkinsonowska, leczenie klonazepamem lub melatoniną, jak również zaburzenia autonomiczne i płeć nie są czynnikami zapowiadającymi wystąpienie choroby Parkinsona. W części dotyczącej patogenezы choroby Parkinsona, profesor Okun odniósł się do hipotezy, która zakłada, że zmiana konformacji alfa-synukleiny rozpoczyna się w obwodowym układzie nerwowym, a następnie zjawisko to szerzy się na ośrodkowy układ nerwowy. Przytoczył wyniki badań eksperymentalnych na myszach transgeniczných, u których domięśniowe podawanie alfa-synukleiny doprowadziło do powstania zaburzeń ruchowych o fenotypie parkinsonskim. Wyniki ostatnich badań sugerują, że patologia alfa-synukleiny w chorobie Parkinsona jest podobna do zmian konformacyjnych w chorobach prionowych. Odnośnie neuroprotekcji w chorobie Parkinsona zwrócono uwagę na korzystne działanie przeciwciał monoklonalnych, co jest aktualnie przedmiotem badań klinicznych (1. faza). Niepowodzeniem zakończyły się próby stosowania monohydratu kreatyny czy koenzymu Q10 jako środków neuroprotekcyjnych w chorobie Parkinsona. Do leczenia objawowego wprowadzono natomiast preparat droxidopy, przeciwdziałający niedociśnieniu ortostatycznemu oraz preparat lewodopy o przedłużonym działaniu. Trwają również badania nad zastosowaniem pomp, pozwalających na kontrolowane, ciągłe uwalnianie lewodopy, co miałyby zapobiegać fluktuacjom. Na zakończenie wykładu profesor Okun zadał pytanie, czy drżenie samoistne, podobnie jak choroba Parkinsona, jest chorobą neurozwyrodnieniową? Większość danych przemawia za zwyrodnieniem

aksonalnym, ubytkami dendrytów i kolców dendrytycznych oraz uszkodzeniem ciała komórek Purkinjego w drżeniu samoistnym, co pozwala zaliczyć to schorzenie do grupy chorób neurozwyrodnieniowych.

W ostatniej prezentacji omawianej Sesji profesor Jeffrey Cohen z Instytutu Neurologicznego w Cleveland omówił aktualne zagadnienia dotyczące MS. W pierwszej kolejności podkreślił, że ostatnio bardzo dużo uwagi poświęca się aktywnym zmianom zapalnym w obrazie klinicznym choroby (rzuty) oraz neuroobrazowaniu w postaci rzutowej i postępującej MS. Wykładowca zauważył, że celem leczenia jest osiągnięcie stanu, w którym nie obserwuje się klinicznych objawów aktywności choroby (NEDA, *no evidence of disease activity*). Podkreślił, że obecnie badania kliniczne skupiają się na uzyskaniu efektu terapeutycznego w postępującej postaci choroby. W tym kontekście następujące leki są w III fazie badań: fingolimod, natalizumab, masitinib, ocrelizumab, siponimod. Dotychczasowe próby stosowania krwiotwórczych komórek macierzystych w przewlekłej postępującej postaci choroby nie dały satysfakcjonujących wyników. Nie potwierdzono też udziału patologii żyłnej w etiologii MS, negując tym samym sensowność wskazań do angioplastyki naczyń żylnych w tej chorobie. Obiecujące są natomiast wyniki II fazy badań cząsteczki BIIB033 — przeciwciała monoklonalnego, antagonisty LINGO-1, swoistej glikoproteiny hamującej różnicowanie oligodendrocytów i mielinizację, a także fenytoiny — inhibitora napięciowo-zależnych kanałów sodowych, w leczeniu zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego. W podsumowaniu profesor Cohen położył nacisk na potrzebę uzyskania nowych danych, w celu poprawy skuteczności obecnych metod leczenia rzutowej postaci MS i opracowania leków immunomodulujących kolejnej generacji. Istotnym zagadnieniem jest także opracowanie strategii terapeutycznych w postępującej postaci MS.

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