

## Przegląd piśmiennictwa

1. Galvin J.E. **Improving the clinical detection of Lewy body dementia with the Lewy Body Composite Risk Score.** *Alzheimers Dement. (Amst.)* 2015; 1: 316–324.

Rozpoznanie otępienia z ciałami Lewy'ego (DLB, *dementia with Lewy bodies*) jest wyzwaniem diagnostycznym nawet dla doświadczonych neurologów. Często do ustalenia właściwego rozpoznania dochodzi późno, co wpływa na jakość życia zarówno chorych, jak i ich opiekunów. Przyjęte powszechnie kryteria diagnostyczne charakteryzują się wysoką swoistością, lecz wciąż brakuje wystandaryzowanej metody o dużej czułości. Autorzy opracowali skalę ryzyka otępienia z ciałami Lewy'ego (LBCRS, *Lewy Body Composite Risk Score*) na podstawie badań chorych, u których rozpoznanie potwierdzono autopsyjnie. Skala LBCRS została przetestowana w grupie 256 chorych i porównana z kliniczną oceną otępienia oraz przyjętymi standardami badania funkcji poznawczych, objawów ruchowych i zachowania. Analizowano przydatność LBCRS w diagnostyce różnicowej: 1) DLB i choroby Alzheimer'a (AD, *Alzheimer's disease*), 2) DLB i zespołów otępiennych oraz 3) łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI, *mild cognitive impairment*) w przebiegu DLB oraz MCI w przebiegu AD. Badanie za pomocą skali LBCRS zostało przeprowadzone niezależnie od oceny klinicznej. Średnie wyniki różniły się w sposób znaczący między DLB i AD ( $6,1 \pm 2,0$  v.  $2,4 \pm 1,3$ ) oraz między MCI-DLB a MCI-AD ( $3,2 \pm 0,9$  v.  $1,0 \pm 0,8$ ). Skala ryzyka otępienia z ciałami Lewy'ego pozwala na odróżnienie DLB od innych schorzeń przebiegających z otępieniem. Zwiększa ona możliwość wykazania udziału patologii ciał Lewy'ego w zespole otępiennym.

2. Neeb L., Hoekstra J., Endres M., Siegerink B., Siebert E., Liman T.G. **Spectrum of cerebral spinal fluid findings in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome.** *J. Neurol.* 2015 Oct 17 [złożone do druku].

Celem badania było scharakteryzowanie zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF, *cerebrospinal fluid*) u chorych z zespołem odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*) oraz określenie ich związku z nasileniem obrzęku mózgu w przebiegu tej choroby. Autorzy zgromadzili doniesienia o 81 pacjentach z rozpoznaniem PRES z lat 1999–2015 oraz dane kliniczne i wyniki badań pomocniczych czasowo najbliższe zachorowaniu. Wyniki badań neuroobrazowych zostały podzielone zależnie od obecności obrzęku naczyniopochodnego, obrzęku cytotoksycznego oraz wzmocnienia kontrastowego. Średnie stężenie białka w CSF wynosiło  $793 \pm 929$  mg/l. Mediana liczby komórek w płynie wynosiła 2 komórki/ $\mu$ l (1–4). U 8 pacjentów stwierdzano pleocytozę przekraczającą 6 komórek/ $\mu$ l (maks. 41/ $\mu$ l). U 31 chorych, u których wykonano poszerzoną analizę CSF, średni wskaźnik albuminowy (QAlb = Alb w CSF/Alb w surowicy) wyniósł 10,1 (6–17,3). Podwyższony QAlb (w odniesieniu do wieku) występował u 74% badanych. Pacjentów z PRES oraz nasilonym obrzękiem cechowało wyższe średnie stężenie białka w CSF w porównaniu z chorymi bez znacznego obrzęku (średnia różnica wynosiła 407 mg/dl). Wykazano korelacje z nasileniem obrzęku zarówno w odniesieniu do stężenia białka w CSF, jak i w odniesieniu do wskaźnika albuminowego. Zwiększona pleocytoza była w tej grupie zjawiskiem rzadkim. Zdaniem autorów uzyskane wyniki dowodzą, że w patogenezie PRES odgrywa rolę między innymi dysfunkcja bariery krew–mózg.

3. Loewenbrück K.F., Liesenberg J., Dittrich M. i wsp. **Nerve ultrasound in the differentiation of multifocal motor neuropathy (MMN) and amyotrophic lateral sclerosis with predominant lower motor neuron disease (ALS/LMND).** *J. Neurol.* 2015 Oct 17 [złożone do druku].

Celem badania było porównanie ultrasonograficznego badania nerwu (US, *nerve ultrasound*) z badaniem elektroneurograficznym (NCS, *nerve conduction studies*) w celu określenia ich przydatności w diagnostyce różnicowej stwardnienia zanikowego bocznego z zajęciem głównie dolnego motoneuronu

(ALS/LMND, *amyotrophic lateral sclerosis with predominant lower motor neuron disease*) i wieloogniskowej neuropatii ruchowej (MMN, *multifocal motor neuropathy*). Przeprowadzono badanie metodą podwójnie ślepej próby próbę z udziałem 2 kohort. Kohorta 1. składała się z pacjentów z rozpoznaniem ALS/LMND lub MMN (spełnione podstawowe kryteria diagnostyczne: możliwe ALS wg kryteriów *El Escorial* lub możliwa MMN zgodnie z wytycznymi Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych [EFNS, *European Federation of Neurological Societies*]). Kohortę 2. tworzyli pacjenci z podejrzeniem ALS/LMND lub MMN. Modele diagnostyczne US oraz NCS oparto na pomiarach odpowiednio 28 i 32 różnych parametrów w kohorcie 1. Podstawą wyniku badania było określenie czułości oraz swoistości tych modeli wobec pacjentów z kohorty 2. W kohorcie 1. znalazło się 16 pacjentów z ALS/LMND i 8 pacjentów z MMN. W kohorcie 2. zgromadzono 8 chorych z podejrzeniem ALS/LMND, 5 chorych z podejrzeniem MMN oraz 17 z innymi schorzeniami. W kohorcie 1. trzy uzyskane wyniki pomiarów US były lepsze niż odpowiadające im wyniki NCS. Najbardziej efektywnie diagnostycznie model ultrasonograficzny (8 wartości) osiągnął 100-procentową czułość oraz 92-procentową swoistość w odniesieniu do MMN w kohorcie 2., natomiast analogiczny model neurograficzny (6 wartości, w tym obecność bloku przewodzenia) osiągnął wartości, odpowiednio, 100% i 52%. Według autorów ultrasonografia nerwu jest precyzyjną metodą różnicowania między ALS/LMND a MMN i w swojej przydatności może przewyższyć NCS.

4. Canneti B., Mosqueira A.J., Nombela F., Gilo F., Vivancos J. **Spontaneous subarachnoid hemorrhage with negative angiography managed in a stroke unit: clinical and prognostic characteristics.** *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015 Sep 12 [złożone do druku].

Rokowanie w okołokręgowym krwotokach podpajęczynówkowych (p-SAH, *perimesencephalic subarachnoid haemorrhage*) jest lepsze niż w krwotokach podpajęczynówkowych w wyniku pęknięcia tętniaka. Jak dotąd, skutki angiograficznie nieokręgowego krwotoku podpajęczynówkowego (np-SAH, *nonperimesencephalic subarachnoid haemorrhage*) nie zostały w pełni poznane. Autorzy podsumowali doświadczenia kliniczne oraz różnice prognostyczne u chorych z p-SAH i np-SAH leczonych w okresie 11 lat. Po wyselekcjonowaniu pacjentów z prawidłowym wynikiem badania angiograficznego podzielono ich na grupy p-SAH i np-SAH, zgodnie z kryteriami Rinkela. Zdefiniowano w sumie 41 przypadków angiograficznie ujemnego SAH — 17 p-SAH i 24 np-SAH. Grupa np-SAH liczyła 6 pacjentów z wynikiem w skali Glasgow (GCS, *Glasgow Coma Scale*) poniżej 15 punktów oraz 5 chorych ocenionych na co najmniej II stopień w skali Hunta-Hessa (H&H, *Hunt & Hess scale*). Pozostali pacjenci z grupy np-SAH oraz wszyscy z grupy p-SAH uzyskali następujące wyniki — 15 punktów w GCS oraz mniej niż II stopień w H&H. Średni okres hospitalizacji był dłuższy w grupie np-SAH ( $24 \pm 7,08$  dnia) niż w grupie p-SAH ( $17 \pm 5,11$  dnia). Wodogłowie wymagające zastosowania zewnętrznego drenażu komorowego (EVD, *external ventricular drainage*) występowało jedynie w grupie np-SAH (29,16%). Pacjenci z obu grup przy wypisaniu ze szpitala zostali ocenieni na mniej niż II stopień w H&H oraz uzyskali poniżej 2 punktów w zmodyfikowanej skali Rankina (mRS, *modified Rankin Scale*) — po 3 miesiącach od opuszczenia szpitala. Uzyskane rezultaty są zgodne z danymi z piśmiennictwa pod względem niskiego wskaźnika powikłań u chorych z angiograficznie ujemnym SAH, szczególnie w grupie p-SAH. Rokowanie wydaje się mniej korzystne u chorych, którzy z powodu wodogłowa wymagają zastosowania EVD.

5. Genabai N.K., Ahmad S., Zhang Z., Jiang X., Gabaldon C.A., Gangwani L. **Genetic inhibition of JNK3 ameliorates spinal muscular atrophy.** *Hum. Mol. Genet.* 2015 Sep 30 [złożone do druku].

Mutacja genu *SMN1* (*survival motor neuron 1*) jest podłożem rdzeniowego zaniku mięśni (SMA, *spinal muscular atrophy*) — schorzenia neurozwyrodnieniowego dziedziczonego autosomalnie recesywnie, którego objawy pojawiają się we wczesnym dzieciństwie. Zwyrodnienie motoneuronów rdzenia kręgowego jest wynikiem niedoboru białka SMN, co skutkuje postępującym zanikiem mięśni, a w końcu zgonem. Molekularny mechanizm procesu neurozwyrodnieniowego w SMA pozostaje nieznany. Nie ma także, jak dotąd, żadnego skutecznego leczenia, które mogłoby spowolnić progresję choroby. Autorzy przeprowadzili eksperymentalne badanie N-końcowej kinazy c-Jun (JNK), a konkretnie jej neuronalnej

izoformy JNK3 będącej przekaźnikiem w szlaku mediującym proces zwyrodnieniowy w SMA. Inhibicja JNK3 *in vivo* na poziomie genu przerywała kaskadę SMN i łagodziła fenotyp SMA. Niedobór JNK3 chronił przed utratą motoneuronów rdzenia kręgowego, zmniejszał zwyrodnienie mięśni, zwiększał grubość włókien tkanki mięśniowej oraz wzrost mięśni, poprawiał sprawność ruchową oraz przedłużał życie w mysim modelu SMA, będąc przykładem działania ochronnego w mechanizmie SMN-niezależnym. Zdaniem autorów enzym JNK3 stanowi potencjalny cel terapeutyczny dla opracowania terapii molekularnej SMA.

6. Leidgens V., Seliger C., Jachnik B. i wsp. **Ibuprofen and diclofenac restrict migration and proliferation of human glioma cells by distinct molecular mechanisms.** *PLoS One* 2015; 10: e0140613.

Działanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID, *non-steroid anti-inflammatory drugs*) łączy się, według danych z piśmiennictwa, z efektem antyonkogennym w różnych odmianach nowotworów. W przypadku glejaków badania dotyczą głównie diklofenaku, natomiast odnośnie innych NSAID (np. ibuprofenu) są one ograniczone. Autorzy pracy poszukiwali komórkowych, molekularnych oraz metabolicznych skutków działania ibuprofenu i diklofenaku na ludzkie komórki glejaka wielopostaciowego. Linie komórkowe tego nowotworu poddawano działaniu ibuprofenu lub diklofenaku w celu sprawdzenia wpływu leków na proliferację oraz przemieszczanie się komórek. Badano cykl komórkowy, pozakomórkowe stężenie kwasu mlekowego, ekspresję i aktywność dehydrogenazy mleczanowej A (LDH-A, *lactate dehydrogenase A*) oraz inhibicję szlaku sygnałowego transduktora sygnałów i aktywatora transkrypcji 3 (STAT-3, *signal transducer and activator of transcription 3*). Swoisty wpływ diklofenaku i ibuprofenu na STAT-3 oceniano, porównując wyniki z wynikami dotyczącymi specyficznego inhibitora STAT-3 — STATIC. Stosowanie ibuprofenu prowadziło do silniejszego ograniczenia wzrostu i migracji komórek niż stosowanie diklofenaku. W przypadku obu substancji proliferacja była hamowana przez zatrzymanie cyklu komórkowego w różnych stadiach, podobnie jak fosforylacja STAT-3. Zastosowanie diklofenaku prowadziło do zmniejszonej ekspresji c-myc i zmniejszenia aktywności LDH-A, natomiast odwrotny efekt uzyskiwano w przypadku stosowania dużych dawek ibuprofenu. Co więcej, diklofenak we wszystkich zastosowanych dawkach obniżał stężenie mleczanów. Podsumowując, autorzy postulują, że zarówno ibuprofen, jak i diklofenak silnie hamują ludzkie komórki glejaka, ale odpowiedzi metaboliczne na każdą z substancji są inne, tj. cyklooksygenaza (COX, *cyclooxygenase*) i mechanizm mleczanozależny w wyniku długotrwałego stosowania dawek terapeutycznych ibuprofenu, a w przypadku diklofenaku — inhibicja STAT-3 i regulacja glikolizy.

7. Ryan D.J., Harbison J.A., Meaney J.F., Rice C.P., King-Kallimanis B., Kenny R.A. **Syncope causes transient focal neurological symptoms.** *QJM* 2015; 108: 711–718.

Częstość występowania objawów ogniskowego deficytu neurologicznego (FN, *focal neurology*) w następstwie omdlenia nie jest znana. Celem badania było określenie częstości występowania, czynników ryzyka oraz krótkoterminowych następstw powyższych zdarzeń.

Grupa chorych hospitalizowanych w okresie 9 miesięcy na oddziale specjalizującym się w diagnostyce omdleń była badana zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ECS, *European Society of Cardiology*). Przeprowadzono badanie przesiewowe, z oceną za pomocą kwestionariusza występowania FN w trakcie omdlenia lub stanu przedomdleniowego, z zastosowaniem neuroobrazowania (1,5-teslowym aparatem do rezonansu magnetycznego [MR, *magnetic resonance*]) oraz następczej obserwacji trwającej 24 miesiące. Czynniki ryzyka identyfikowano, porównując przypadki FN i bez FN (stosunek 3:1). Diagnozowano 401 pacjentów z przebyłym omdleniem oraz 139 z rozpoznany stan przedomdleniowym. Incydenty FN wystąpiły u 31 chorych w wieku średnio 49 lat. U większości osób z tej grupy (22) rozpoznano omdlenie wazowagalne, u 8 — ortostatyczne, a u 1 omdlenie było spowodowane zaburzeniami rytmu serca. Mediana czasu trwania zaburzeń przytomności wynosiła 15 minut. Obraz MR był prawidłowy u 28 chorych, a u pozostałych 3 wykazano przebyte uszkodzenie niedokrwienne mózgowia. Czynniki ryzyka omdlenia z FN były częste omdlenia w wywiadzie, omdlenia rozpoczynające się w dzieciństwie oraz opóźnione reaktywne obniżenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego podczas pionizacji. W trakcie 24-miesięcznej obserwacji nie stwierdzono nawro-

tów FN. Podsumowując, u 1 na 20 pacjentów z omdleniem lub stanem przedomdleniowym występują przemijające objawy ogniskowego deficytu neurologicznego, które są krótkotrwałe i nie mają tendencji do nawracania. Świadomość możliwości współwystępowania FN i omdleń ma istotne znaczenie, ponieważ mylne rozpoznanie mózgowego incydentu naczyniowego w tych przypadkach może się wiązać z wdrożeniem nieprawidłowego postępowania terapeutycznego.

8. Barbero P., Busso M., Tinivella M. i wsp. **Long-term follow-up of ultrasound-guided botulinum toxin-A injections for sialorrhea in neurological dysphagia.** *J. Neurol.* 2015 Sep 26 [złożone do druku].

W piśmiennictwie znaleziono jedynie nieliczne dane dotyczące długoterminowej obserwacji chorych ze ślinotokiem leczonych jednorazowym podaniem toksyny botulinowej typu A (BoNT/A, *botulinum neurotoxin type A*). Celem pracy była ocena długotrwałej skuteczności oraz bezpieczeństwa iniekcji BoNT/A wykonanej pod kontrolą ultrasonograficzną (USG) w leczeniu nasilonego ślinotoku, wtórnego do schorzeń neurologicznych (stwardnienia rozsianego, stwardnienia zanikowego bocznego, choroby Parkinsona, choroby Alzheimera, udaru mózgu). Zgromadzono grupę 38 dorosłych pacjentów leczonych obustronnymi iniekcjami BoNT do ślinianek przyusznych i podżuchwowych pod kontrolą USG. Oceniano zmniejszenie ślinotoku, czas utrzymywania się efektu leczniczego oraz subiektywną poprawę odczuwaną przez chorego i w opinii opiekuna. W trakcie badania wykonano łącznie 113 podań BoNT/A; średni czas obserwacji wynosił  $20,2 \pm 4,4$  miesiąca. Zaobserwowano znaczące zmniejszenie dziennej liczby odsysań oraz subiektywną poprawę według oceny dokonywanej przez pacjentów i ich opiekunów. Średni okres poprawy wynosił  $5,6 \pm 1$  miesiąc. Nie stwierdzono żadnych poważnych skutków niepożądanych i jedynie nieliczne łagodne działania uboczne. Autorzy potwierdzili długoterminową skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania BoNT/A pod kontrolą USG w leczeniu ślinotoku, niezależnie od pierwotnego schorzenia neurologicznego. Autorzy pracy wyrażają nadzieję, że uzyskane wyniki przyczynią się do szerszego stosowania BoNT/A w leczeniu uporczywego ślinotoku oraz podkreślają znaczenie ultrasonografii w lokalizacji miejsca iniekcji i dla bezpieczeństwa przeprowadzanych zabiegów.

**lek. Piotr Jurczyk**  
*Klinika Neurologii UM we Wrocławiu*