

Przegląd piśmiennictwa

1. Yakushiji Y. **Cerebral microbleeds: detection, associations and clinical implications.** *Front. Neurol. Neurosci.* 2015; 37: 78–92.

Intensywne badania nad mikrokrwawieniami mózgowymi (CMB, *cerebral microbleeds*) są prowadzone od późnych lat 90. ubiegłego wieku. W obrazach tomografii rezonansu magnetycznego CMB odpowiadają skupiskom makrofagów obciążonych hemosyderyną. Uznaje się je za istotny, nowy neuroobrazowy marker choroby małych naczyń mózgowia, w tym krwotoku śródmózgowego (ICH, *intracerebral hemorrhage*). Częstość występowania CMB waha się zależnie od typu choroby (podtypu udaru, schorzeń przebiegających z otępieniem) i jest największa (60%) u chorych z ICH. Związek CMB z wiekiem, nadciśnieniem tętniczym i genotypem apolipoproteiny E zależy od głównego mechanizmu patogenetycznego — arteriopatii nadciśnieniowej lub mózgowej angiopatii amyloidowej (CAA, *cerebral amyloid angiopathy*). Lokalizacja CMB pomaga w ustaleniu dominującej przyczyny choroby małych naczyń mózgowych; ściśle płatowy typ CMB często odpowiada zaawansowanej CAA, natomiast CMB zlokalizowane w strukturach głębokich, podnamiotowo lub w obu wymienionych obszarach, są związane z nadciśnieniem tętniczym. Mikrokrwawieniom mózgowym mogą towarzyszyć upośledzenie funkcji poznawczych, zwłaszcza wykonawczych, zaburzenia chodu oraz mózgowo naczyniowe (samoistny ICH jako powikłanie leczenia przeciwzakrzepowego lub trombolizy). Zrozumienie patogenezy CMB związanych z CAA może pomóc w opracowaniu nowych strategii terapeutycznych, w tym zastosowania przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko amyloidowi naczyniowemu u chorych z ICH i otępieniem.

2. Raghavan P., Looby S., Bourne T., Wintermark M. **Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a potentially reversible cause of dementia with characteristic imaging findings.** *J. Neuroradiol.* 2015 Oct 12. pii: S0150-9861(15)00118-2 [złożone do druku].

Mózgowa angiopatia amyloidowa z zapaleniem (CAA-I, *cerebral amyloid angiopathy with inflammation*) jest słabo poznanym klinicznie i radiologicznie podtypem CAA. Autorzy ocenili zmiany w badaniach obrazowych w przebiegu tego rzadkiego schorzenia. W tym celu retrospektywnej analizie poddali dane 9 chorych z CAA-I. Oceniano dane kliniczne oraz z rezonansu magnetycznego — zmiany w istocie białej, efekt masy, mikrokrwawienia i efekt wzmocnienia kontrastowego. Uwzględniono również zastosowane leczenie, rokowanie oraz przeanalizowano wycinki biopsyjne z mózgu. U wszystkich chorych stwierdzono zaburzenia poznawcze. U wszystkich pacjentów występowały zlewające się zmiany w istocie białej z efektem masy. U 8 chorych stwierdzono ogniska mikrokrwawień w badaniu wyjściowym, u jednej osoby mikrokrwotoki wystąpiły w ciągu 12 tygodni od pierwszego badania. U żadnego chorego nie stwierdzono istotnego wzmocnienia kontrastowego w tkance nerwowej mózgowia ani w oponach mózgowo-rdzeniowych. U 4 pacjentów w materiale biopsyjnym opisano zmiany typowe dla CAA-I. U wszystkich chorych zastosowano leczenie immunosupresyjne. Całkowite ustąpienie objawów uzyskano u 5 osób. Autorzy podkreślają, że CAA-I rozpoczyna się w sposób podostry otępieniem, a w jej przebiegu w badaniach neuroobrazowych obserwuje się zlewające się zmiany w istocie białej z towarzyszącym efektem masy, ponadto schorzenie cechuje odpowiedź na leczenie immunosupresyjne. Wczesne ustalenie rozpoznania pozwala uniknąć wykonania biopsji i umożliwia rozpoczęcie leczenia.

3. MacMillan T., Tang T., Cavalcanti R. **Desmopressin to prevent rapid sodium correction in severe hyponatremia: a systematic review.** *Am. J. Med.* 2015; 28: 15–24.

Hiponatremia jest częstym zjawiskiem u chorych hospitalizowanych. Wiąże się z poważnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak osmotyczny zespół demielinizacyjny (ODS, *osmotic demyelination syndrome*), wynikający ze zbyt szybkiego wyrównywania stężenia sodu w surowicy. Zgodnie z obowiąz-

zującymi rekomendacjami u chorych obciążonych wysokim ryzykiem ODS stężenie sodu w surowicy nie powinno przekraczać 8 mEq/l. W celu uzyskania kontroli nad wysokim stężeniem sodu wskazane jest zastosowanie desmopresyny (DDAVP, *desamino-D-arginine vasopressin*). W publikacji dokonano przeglądu aktualnych sposobów jej stosowania w ciężkiej hiponatremii. Dokonano przeglądu 4 baz danych, w których znaleziono 17 badań obserwacyjnych obejmujących 80 chorych. Stosowanie DDAVP oparto na trzech zasadach: 1) lek podawano zależnie od wyjściowego stężenia sodu w surowicy; 2) lek podawano zgodnie z uwzględnieniem zmian stężenia sodu w surowicy lub w moczu; 3) lek stosowano w przypadku przekroczenia wartości stężenia sodu w surowicy w trakcie wyrównywania hiponatremii lub w przypadku pojawienia się objawów wskazujących na rozwijający się ODS. Podawanie desmopresyny z hipertonicznym roztworem soli było związane z rzadszymi okresami przekroczenia docelowej natremii w surowicy podczas jej wyrównywania. W podsumowaniu autorzy zaznaczają, że omówione sposoby leczenia stosowano w małych grupach chorych, co nie pozwala na ostateczne sformułowanie wniosków dotyczących optymalnego sposobu wyrównywania hiponatremii, podkreślają także potrzebę dalszych badań w celu opracowania rekomendacji klinicznych w postępowaniu z ciężką hiponatremią.

4. Geoghegan P, Harrison A., Thongprayoon C i wsp. **Sodium correction practice and clinical outcomes in profound hyponatremia.** *Mayo Clin. Proc.* 2015; 90: 1348–1355.

Celem artykułu była analiza epidemiologiczna nieprawidłowego wyrównywania hiponatremii i ocena związanych z tym powikłań, w tym wewnątrzszpitalnej śmiertelności. Badaniom poddano wszystkich chorych hospitalizowanych z powodu ciężkiej hiponatremii (stężenie sodu w surowicy < 120 mmol/l). Pacjentów podzielono na dwie grupy z hiponatremią wyrównywaną optymalnie i nieoptymalnie w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala (6–10 mmol/l). W badaniu uwzględniono związek wyrównywania hiponatremii z występowaniem osmotycznego zespołu demielinizacyjnego (ODS, *osmotic demyelination syndrome*). Pod uwagę wzięto także czas hospitalizacji (LOS, *hospital length of stay*), w tym na oddziale intensywnej terapii (ICU, *intensive care unit*). Spośród 412 chorych spełniających kryteria włączenia 174 (42,2%) przyjęto na ICU. U 211 chorych (51,2%) zastosowano optymalną korektę hiponatremii w ciągu 24 godzin, u 87 chorych (21,1%) — korektę suboptymalną, a 114 (27,9%) — „nadoptymalną” korektę hiponatremii. Osmotyczny zespół demielinizacyjny wystąpił u jednego chorego. Nadmierne wyrównywanie hiponatremii nie wiązało się ze śmiertelnością wewnątrzszpitalną ani pobytem na ICU. Suboptymalne wyrównywanie głębokiej hiponatremii wpływało na wydłużenie LOS (9,3 dnia; 1,9–16,7 dnia). W posumowaniu autorzy stwierdzają, że nieoptymalne wyrównywanie głębokiej hiponatremii jest zjawiskiem powszechnym, jednak często nie prowadzi ono do poważnych powikłań.

5. Steglich-Arnholm H., Holtmannspotter M., Kondziella D. i wsp. **Thrombectomy assisted by carotid stenting in acute ischemic stroke management: benefits and harms.** *J. Neurol.* 2015; 262: 2668–2675.

Niedrożność lub znacznego stopnia zwężenie tętnicy szyjnej w odcinku przedczaszkowym ze współwystępującym zatorom wewnątrzczaszkowym jest przyczyną ciężkiego udaru niedokrwiennego, ze słabą odpowiedzią na dożylnie leczenie trombolityczne (IVT, *intravenous thrombolysis*). Leczenie wewnątrznaczyniowe (EVT, *endovascular therapy*), z trombektomią i założeniem stentu do tętnicy szyjnej, przez długi czas uznawano za ryzykowne z powodu skomplikowanej procedury i konieczności podawania leku przeciwplatekowego, zwłaszcza u chorych po IVT. W pracy oceniono korzyści i zagrożenia związane z trombektomią połączoną z założeniem stentu do tętnicy szyjnej oraz zidentyfikowano czynniki rokownicze, w tym związane z samym zabiegiem. Dokonano retrospektywnej analizy 47 kolejnych chorych z udarem mózgu w przebiegu niedrożności lub znacznego stopnia zwężenia tętnicy szyjnej i współwystępującego zatoru wewnątrzczaszkowego. Za korzystny wynik przyjęto poprawę stanu chorego w skali *National Institute of Health Sciences* (NIHS) lub całkowite ustąpienie objawów w ciągu 72 godzin oraz poprawę długoterminową w zmodyfikowanej skali Rankina (mRS, *modified Rankin Scale*). Za zagrożenia uznano powikłania w czasie EVT lub po tym leczeniu. Średni wiek chorych wynosił 64,3 roku (odchylenie standardowe \pm 12,5 roku); 40 chorych (85%) wyjściowo poddano IVT. Mediana w skali NIHS wynosiła 16, a średni czas od wystąpienia objawów udaru do rekanalizacji — 311 min (odchylenie standardowe \pm 78,0 min). Wczesną poprawę stanu klinicznego

uzyskano u 22 chorych (46%). Korzystne rokowanie po 3 miesiącach zaobserwowano u 32 pacjentów (68%). Wczesne podjęcie leczenia wiązało się z lepszym rokowaniem klinicznym. U 2 chorych (4%) stwierdzono krwotok objawowy, u 8 (17%) — zakrzep w obrębie stentu, a czterech chorych (9%) zmarło. Trombektomia powiązana z założeniem stentu do tętnicy szyjnej wydaje się korzystną i bezpieczną metodą o pomyślnym rokowaniu. Tym niemniej zdarzenia niepożądane i powikłania wskazują na potrzebę prowadzenia dalszych badań klinicznych przed wprowadzeniem procedury jako rekomendowanego standardu klinicznego.

6. Frischer J., Weigand S., Guo Y. i wsp. **Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque.** *Ann. Neurol.* 2015; 78: 710–721.

Analiza plak demielinizacyjnych w istocie białej, oparta na dużym materiale sekcyjnym chorych na stwardnienie rozsiane (MS, *multiple sclerosis*), umożliwia ocenę dynamiki zmian patologicznych w tej chorobie. Autorzy poddali ocenie 1220 blozków tkankowych pochodzących od 120 chorych na MS. Rodzaje plak klasyfikowano zgodnie z uznanymi kryteriami aktywności demielinizacyjnej. Wyodrębniono plaki wczesne aktywne, późne aktywne, przewlekłe aktywne (*smoldering plaques*), przewlekłe nieaktywne i cieniste (*shadow plaques*). Ogólnie zidentyfikowano 2476 plak w istocie białej. Rozmieszczenie poszczególnych typów plak analizowano w powiązaniu z danymi klinicznymi. Plaki aktywne najczęściej znajdowano we wczesnych okresach choroby, natomiast w postaciach późniejszych dominowały plaki przewlekłe aktywne, nieaktywne i cieniste. Obecność wczesnych plak aktywnych gwałtownie się zmniejszała z czasem trwania choroby. Rozmieszczenie typów plak istotnie się różniło zależnie od fazy klinicznej. W okresie ostrym — monofazowym oraz w postaci rzutowo-remisyjnej MS (RRMS, *relapsing-remitting MS*) większość plak miała charakter ostrej. W postaci wtórnie postępującej MS (SPMS, *secondary progressive MS*) z rzutami obserwowano plaki aktywne, przeciwnie do postaci SPMS bez rzutów, w której dominowały plaki nieaktywne. Przewlekłe plaki aktywne obserwowano często — prawie wyłącznie w postaci postępującej MS. Od 47. roku życia u chorych zaobserwowano równowagę między plakami aktywnymi i nieaktywnymi, natomiast liczba plak przewlekłych aktywnych zaczęła się zwiększać, zwłaszcza u mężczyzn. Zdaniem autorów na rodzaj plak w istocie białej w przebiegu MS wpływają czas trwania choroby, przebieg kliniczny, wiek i płeć. Plaki aktywne dominują w postaci ostrej i wczesnej RRMS, i prawdopodobnie odpowiadają za rzut choroby. Przejście MS w postać przewlekłe postępującą jest związane ze wzrostem liczby plak przewlekłych i aktywacją mikrogleju. Pytanie, czy stosowane obecnie leki wpływają na postęp MS poprzez modyfikację jej podłoża patologicznego, pozostaje otwarte.

7. Agar E. **The role of cannabinoids and leptin in neurological diseases.** *Acta Neurol. Scand.* 2015; 132: 371–380.

Kannabinoidy wywierają działanie neuroprotektoryjne w niektórych schorzeniach układu nerwowego, między innymi w chorobie Alzheimera, chorobie Parkinsona, chorobie Huntingtona, stwardnieniu rozsianym i padaczce. Syntetyczni agoniści/antagoniści receptora kannabinoidowego mogą łagodzić nasilenie objawów lub kontrolować przebieg schorzeń neurologicznych. Molekularny mechanizm działania oraz skuteczność tych środków pozostają niewyjaśnione. Kannabinoidy mogą działać poprzez wiele mechanizmów i interakcji z neurotransmiterami, czynnikami wzrostu i neuropeptydami. Leptyna jest hormonem peptydowym uczestniczącym w regulacji przyjmowania pokarmów i równowadze energetycznej, poprzez działanie na swoiste jądra podwzgórza. Receptory leptyny wykazują ekspresję w wielu okolicach mózgowia, głównie w hipokampie, jądrach podstawy, korze i w mózdzku. Wykazano potencjalne neuroprotektoryjne właściwości leptyny w wielu schorzeniach, między innymi w chorobie Parkinsona i chorobie Alzheimera. Kannabinoidy i leptynę uznaje się za związki o potencjalnym działaniu terapeutycznym w schorzeniach układu nerwowego. Wyjaśnienie mechanizmów molekularnych, leżących u podstaw działania tych związków, może doprowadzić do rozwoju nowych strategii terapeutycznych w neurologii.

8. Virmani T., Moskowitz C., Vonsattel J., Fahn S. **Clinicopathological characteristics of freezing of gait in autopsy-confirmed Parkinson's disease.** *Mov. Disord.* 2015; 30: 1874–1884.

U 25–60% pacjentów z chorobą Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) występuje zjawisko „zamrożenia chodu” (*freezing of gait*), które upośledza sprawność ruchową, zwiększa prawdopodobieństwo upadków i powoduje obniżenie jakości życia. Wiele czynników wiąże się z zjawiskiem „zamrożenia”. Autorzy dokonali analizy tych czynników u 58 chorych na PD udowodnioną w badaniu autopsyjnym (obecność ciał Lewy'ego w istocie czarnej). „Zamrożenie chodu” definiowano jako pogorszenie przynajmniej o 1 punkt w 14. pozycji Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona (UPDRS, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) bądź na podstawie badania przedmiotowego. Chorych poddano badaniu podczas kolejnych wizyt w ciągu 9 lat (średnia liczba wizyt wynosiła 20). Średni czas pojawienia się zjawiska „zamrożenia chodu” wynosił 9,3 roku od wystąpienia pierwszych objawów ruchowych. U chorych z wcześnie występującymi „zamrożeniami” częściej stwierdzano wczesne trudności w chodzeniu, niestabilność postawy, dyskinezy, zaburzenia pamięci, omamy czy żywe marzenia senne. Wczesne wystąpienie halucynozy korelowało z szybkim postępem zjawiska „zamrożenia chodu”. Maksymalna dawka lewodopy nie wiązała się z wczesnym pojawieniem ani postępem objawów „zamrożenia”. Wykazano zależność między postępem i ciężkością „zamrożenia chodu” a większym nasileniem zmian neuropatologicznych w badaniu pośmiertnym. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że wczesne wystąpienie i szybsze narastanie zjawiska „zamrażania chodu” wiązało się z wczesnymi zaburzeniami poznawczymi i halucynacjami — objawami uznanymi za potencjalny marker obecności korowych ciał Lewy'ego. Stopniowe nasilanie się objawów „zamrożenia” i pogorszenie chodu korelowały z zagęszczeniem neuronów korowych zawierających ciała Lewy'ego.

9. Kvartsberg H., Duits F., Ingelsson M i wsp. **Cerebrospinal fluid levels of the synaptic protein neurogranin correlates with cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement.* 2015; 11: 1180–1190.

Zaburzenia czynności synaptycznej występują we wczesnym okresie choroby Alzheimer'a (AD, *Alzheimer's disease*). Wiąże się one bezpośrednio z upośledzeniem funkcji poznawczych. Z tego powodu biomarkery synaptyczne mogą być cennym narzędziem — zarówno we wczesnym rozpoznawaniu choroby, jak i określaniu jej fazy. Neurogranina (Ng, *neurogranin*) jest białkiem postsynaptycznym zaangażowanym w procesy scalania funkcji pamięciowych. Autorzy odkryli trzy monoklonalne przeciwciała anti-Ng. Metodą spektrometrii masowej i za pomocą nowego testu immunoenzymosorpcyjnego (*enzyme-linked immunosorbent assay*) przeprowadzono analizę Ng w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF, *cerebro-spinal fluid*) w trzech niezależnych grupach chorych, tj. u 100 pacjentów z otępieniem alzheimerowskim, 40 chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI, *mild cognitive impairment*) oraz u 80 osób z grupy kontrolnej. Zaobserwowano wyraźny wzrost stężenia Ng w CSF u chorych na AD ($p < 0,001$). Wysokie stężenie Ng w CSF u osób z MCI było zapowiedzią transformacji do otępienia alzheimerowskiego (ryzyko względne 12,8; $p = 0,02$). U chorych z MCI, u których wykazano obecność złogów amyloidu, wysokie stężenie Ng w CSF korelowało z szybszym narastaniem zmian poznawczych ($p = 0,03$). Autorzy sugerują, że oznaczanie Ng w CSF jest nowym biomarkerem, który może być użyteczny w monitorowaniu zwyrodnienia synaptycznego i koreluje ze wskaźnikiem upośledzenia funkcji poznawczych u osób z prodromalnymi objawami AD.

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