

Przegląd piśmiennictwa

1. Tjensvoll A.B., Lauvsnes M.B., Hirohata S. i wsp. **Migraine in patients with systemic lupus erythematosus is associated with reduced cerebral grey matter volume but not with measures of glial activation or anti-NR2 or anti-P antibodies.** *Eur. J. Neurol.* 2016; 23: 780–786.

Migrena często występuje u chorych z toczeniem rumieniowatym układowym (SLE, *systemic lupus erythematosus*). Patogeneza migreny jest nadal słabo poznana. Obecnie uważa się, że jest konsekwencją nieprawidłowej pobudliwości neuronów. U chorych z SLE próg dla napadów migrenowych jest obniżony z powodu współistnienia strukturalnych nieprawidłowości mózgu bądź aktywności biomarkerów związanych z bólem głowy.

Do badania zakwalifikowano 67 pacjentów z rozpoznaniem SLE oraz grupę kontrolną dopasowaną pod względem wieku i płci. Objętości istoty szarej i białej oszacowano na podstawie badań rezonansu magnetycznego mózgowia. Przeciwciała Anti-NR2, anti-P i białko S100B oznaczano w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Na podstawie analizy regresji uzyskano następujące wyniki. Większa objętość istoty szarej u chorych na SLE obniżała globalnie ryzyko bólu głowy (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 0,98; $p = 0,048$), a w szczególności migreny (OR 0,95; $p = 0,004$). Większa objętość istoty białej u pacjentów z SLE zwiększała ryzyko migreny (OR 1,04; $p = 0,007$). Wyników tych nie potwierdzono u osób zdrowych. Nie wykazano związku między bólami głowy u pacjentów z SLE a oznaczonymi w płynie mózgowo-rdzeniowym przeciwciałami (anti-NR2 i anti-P) i białkiem S100B.

W podsumowaniu autorzy podkreślają, że u chorych z SLE i migrenowymi bólami głowy stwierdza się rozszniane obszary zmniejszenia objętości istoty szarej w porównaniu z pacjentami bez migreny.

Wyniki badania nie tłumaczą patogenety zwiększonej częstotliwości migreny u chorych na SLE.

2. Giffroy X., Maes N., Albert A. i wsp. **Multimodal evoked potentials for functional quantification and prognosis in multiple sclerosis.** *BMC Neurol.* 2016; 16: 83.

Obecnie nie ma biomarkerów czynnościowych dla chorych na stwardnienie rozszniane (MS, *multiple sclerosis*) obciążonych wysokim ryzykiem szybkiego postępu niesprawności. Celem eksperymentu było zbadanie przydatności multimodalnych potencjałów wywołanych w monitorowaniu przebiegu choroby oraz identyfikowaniu pacjentów narażonych na jej niekorzystną ewolucję.

U 100 chorych z SM wykonano badanie multimodalnych potencjałów wywołanych na początku próby i po około 6 latach; oceny klinicznej dokonano na podstawie rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*). W badaniu wykorzystano współczynnik korelacji Spearmana do oceny wyników multimodalnych potencjałów wywołanych i objawów klinicznych. Przy użyciu regresji logistycznej oszacowano wartość prognostyczną wyjściowych danych elektrofizjologicznych dla EDSS, rocznego postępu EDSS i ryzyka pogorszenia w EDSS. Korelacje między wynikami potencjałów wywołanych i EDSS były istotne statystycznie ($0,33 \leq r_s < 0,67$; $p < 0,001$). Wyjściowa całkowita ocena potencjałów wywołanych i w EDSS była istotnym predyktorem ($p < 0,0001$) progresji EDSS po 6 latach. Wyjściowa ocena potencjałów wywołanych okazała się niezależnym predyktorem rocznego postępu w EDSS ($p < 0,001$) i ryzyka postępu niesprawności w czasie ($p < 0,005$). Na podstawie ustalenia krzywych ROC (ang. *receiver operating characteristic curve*) autorzy określili punkt odcięcia całkowitej oceny potencjałów wywołanych w celu identyfikacji pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem progresji niesprawności potwierdzonym przez dodatnie wartości predykcyjne od 70%.

Powyzsze badanie potwierdza koncepcję, że multimodalne potencjały wywołane w połączeniu z badaniem rezonansu magnetycznego mogą być komplementarnym narzędziem prognostycznym u chorych na SM.

3. Altinoz M.A., Ozcan E.M., Ince B. i wsp. **Hemoglobins as new players in multiple sclerosis: metabolic and immune aspects.** *Metab. Brain. Dis.* 2016; 31: 983–992.

Badania naukowe i obserwacje kliniczne z ostatnich lat wskazują, że hemoglobiny mogą ograżać ważną rolę w patogenezie stwardnienia rozsianego (MS, *multiple sclerosis*). Wyniki te można podsumować następująco: 1) erytrocyty chorych na SM charakteryzują się większą kruchością, wolna hemoglobina uszkadza barierę krew–mózg, zasadowe białko mieliny promuje nadmierne gromadzenie żelaza i stan zapalny; 2) wolna hemoglobina może również aktywować reakcje zapalne za pośrednictwem receptora TLR4, obecnego w mikrogleju i innych immunocytach; 3) hemoglobiny ulegają ekspresji w komórkach nerwowych, w tym neuronach dopaminergicznych; ponadto w badaniach wykazano, że hemoglobiny ulegają ekspresji również w astrocytach i oligodendrogleju; 4) nadekspresja hemoglobiny w komórkach nerwowych powoduje nadmierną regulację w obrębie kompleksów mitochondrialnych podjednostek I–V. Porównanie proteomu mitochondrialnego u osób zdrowych i u pacjentów z SM ujawniło tylko cztery zróżnicowane ekspresje białek, w tym łańcucha beta-hemoglobiny; 5) analiza mikromacierzy 8300 genów w monocytach bliźniąt z/bez SM wykazała różnice w 25 genach, kodujących między innymi łańcuchy alfa- i beta-globin; 6) skupiska genów beta- i alfa-globin znajdują się w obrębie regionów chromosomowych 11p15.5 i 16p13.3.

Na podstawie tych obserwacji autorzy sugerują, że wolna hemoglobina uwalniana z uszkodzonych erytrocytów jest szkodliwa, natomiast hemoglobiny wewnątrzkomórkowe w komórkach nerwowych wykazują działanie ochronne w SM. Wnioski wysunięte na podstawie analizy genomu mogą tłumaczyć rolę „milczących” wariantów hemoglobiny, które mogą obniżyć funkcję ochronną wewnątrzkomórkowych hemoglobin i zarazem zwiększać ryzyko SM. W przypadku braku takich wariantów aberracje w obrębie mechanizmów translacyjnych i potranslacyjnych, kontrolujących syntezę hemoglobin, znajdujących się w neuronach, mogą także zwiększyć podatność na SM. Alternatywnie takie warianty genetyczne mogą zakłócać metabolizm przeciwzapalnych hemorfin.

4. Grimm M.O., Mett J., Hartmann T. **The impact of vitamin e and other fat-soluble vitamins on Alzheimer’s disease.** *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1785.

Choroba Alzheimera (AD, *Alzheimer disease*) jest najpowszechniejszą przyczyną oępienia w populacji osób starszych i dotyczy obecnie około 46 mln ludzi na świecie. Histopatologicznie AD charakteryzuje się występowaniem zewnątrzkomórkowych blaszek amyloidowych składających się z agregowanego beta-amyloidu i wewnątrzkomórkowego zwyrodnienia neurofibrylarnego, z obecnością agregatów białka *tau* związanego z mikrotubulami. Beta-amyloid pochodzi z rozpadu prekursora beta-amyloidu spowodowanego przez enzymy zwane sekretazami, które pozostają pod silnym wpływem środowiska lipidowego. Zmniejszone stężenie niektórych witamin w osoczu chorych na AD może wpływać na patogenezę tej choroby. W publikacji autorzy skoncentrowali się na znaczeniu witaminy E i innych witamin lipofilnych (A, D i K) oraz podsumowali aktualną wiedzę na temat ich wpływu na mechanizmy molekularne, funkcje poznawcze i ryzyko AD.

5. Ye R., Shen T., Jiang Y. i wsp. **The relationship between parkinson disease and brain tumor: a meta-analysis.** *PLoS One* 2016; 11: e0164388.

Autorzy publikacji przeprowadzili metaanalizę w celu wyjaśnienia relacji między chorobą Parkinsona (PD, *Parkinson disease*) a występowaniem guzów mózgu. Przeglądu piśmiennictwa dokonano, wykorzystując informacje z następujących baz: *PubMed*, *Embase*, *ScienceDirect* i *CBM*, które ukazały się przed lutym 2016 roku. Kryteria włączenia do analizy spełniło 8 badań z udziałem 329 276 osób. Zbiórca iloraz szans wyniósł 1,51 (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,21–1,89), wskazując, że PD zwiększa ryzyko guza mózgu. Występowanie guza mózgu było znacząco częstsze po rozpoznaniu PD (OR 1,55, 95% CI 1,18–2,05), nie było natomiast istotnie statystycznie częstsze przed rozpoznaniem PD (OR 1,21, 95% CI: 0,93–1,58). Analizy podgrup wykazały, że różnice między płciami, różnice etniczne i charakter nowotworu nie mają większego wpływu na związek współwystępowania guza mózgu i PD.

6. Hung Y., Chao T.F., Liu C.J. i wsp. **Is an oral anticoagulant necessary for young atrial fibrillation patients with a CHA₂DS₂-VAsc score of 1 (men) or 2 (women)?** *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5: e003839.

W najnowszych badaniach wykazano, że włączenie doustnych antykoagulantów należy rozważyć u chorych z migotaniem przedsionków i obciążonych jednym z czynników ryzyka, z uwzględnieniem płci. Ponieważ wiek jest ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu, to strategię stosowane w prewencji udaru mogą być odmienne u chorych w różnych grupach wiekowych. Celem pracy było zbadanie, czy istnieje wskazanie do stosowania doustnych antykoagulantów u pacjentów w wieku 20–49 lat z migotaniem przedsionków i jednym punktem w przypadku mężczyzn lub dwoma w przypadku kobiet w skali CHA₂DS₂-Vasc. Korzystając z bazy danych Tajwańskiej Narodowej Ochrony Zdrowia, 7374 mężczyzn z migotaniem przedsionków i jednym punktem w skali CHA₂DS₂-Vasc, 4461 kobiet z migotaniem przedsionków i dwoma punktami w skali CHA₂DS₂-Vasc oraz wszystkich chorych bez terapii przeciwzkrzepowej podzielono na trzy grupy ze względu na wiek.

W grupie mężczyzn w wieku 20–49 lat z jednym punktem w skali CHA₂DS₂-Vasc ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu wyniosło 1,30% w skali roku i wahało się od 0,94% u osób z nadciśnieniem tętniczym do 1,71% u osób z zastoinową niewydolnością serca. Wśród kobiet w wieku 20–49 lat z dwoma punktami w skali CHA₂DS₂-Vasc ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu wyniosło 1,40% w skali roku i wahało się od 1,11% u osób z nadciśnieniem tętniczym do 1,67% u osób z zastoinową niewydolnością serca.

W podsumowaniu autorzy postulują, że u chorych (z uwzględnieniem płci) z migotaniem przedsionków i obciążonych jednym z czynników ryzyka należy rozważyć zastosowanie doustnych antykoagulantów, innych niż antagoniści witaminy K, w profilaktyce udaru niedokrwiennego mózgu.

Opracował
dr n. med. Paweł Wańkiewicz
Katedra i Klinika Neurologii PUM