

Przegląd piśmiennictwa

1. Sako W., Murakami N., Izumi Y., Kaji R. **Reduced alpha-synuclein in cerebrospinal fluid in synucleinopathies: evidence from a meta-analysis.** *Mov. Disord.* 2014; 29: 1599–1605.

Alfa-synukleina odgrywa kluczową rolę w patologii grupy schorzeń określanych jako synukleinopatie, między innymi w chorobie Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) i zaniku wieloukładowym (MSA, *multiple system atrophy*). Zagadnienie, czy badanie stężenia alfa-synukleiny w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF, *cerebrospinal fluid*) mogłoby umożliwić odróżnienie synukleinopatii od postępującego porażenia nadjądrowego (PSP, *progressive supranuclear palsy*) nadal pozostaje sporne. Dokonano przeglądu dziewięciu odpowiednio dobranych badań, w których oceniono 537 osoby z grupy kontrolnej, 843 chorych z PD, 130 z MSA i 98 z rozpoznaniem PSP. Wykazano, że stężenie alfa-synukleiny w CSF było znamienne obniżone w badanych synukleinopatiach w porównaniu z PSP (PD v. PSP: standaryzowana średnia różnica = $-0,38$; $p = 0,001$; MSA v. PSP = $-0,66$; $p < 0,00001$). W badaniach potwierdzono różnice w patofizjologii synukleinopatii i PSP, a także wskazano na dalszą potrzebę rozwoju metod służących do diagnostyki różnicowej MSA i PSP.

2. Delay C., Tremblay C., Brochu E. i wsp. **Increased LINGO1 in the cerebellum of essential tremor patients.** *Mov. Disord.* 2014; 29: 1637–1647.

Drżenie samoistne (ET, *essential tremor*) jest najczęstszym zaburzeniem ruchowym rozpoczynającym się w wieku dorosłym. Dotychczas, ze względu na rzadko prowadzone badania służące analizie korelacji między obrazem klinicznym i patologicznym, nie określono objawu patognomicznego dla ET. Ponieważ skuteczność dotychczasowych metod leczenia objawowego nie jest wystarczająca i nie uległy one istotnej zmianie w ciągu ostatnich 30 lat, konieczne jest pilne poszukiwanie nowych sposobów terapii. W ostatnich latach zwiększa się zainteresowanie białkami LINGO1 i LINGO2 (*leucine rich repeat and Ig domain containing-1, -2*) jako możliwymi modulatorami ET. Autorzy badali ekspresję białka LINGO i mRNA w mózdzku chorych na ET, u pacjentów z chorobą Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) i w grupie kontrolnej, metodami *Western blot* i hybrydyzacji *in situ*. Stężenie LINGO1, w przeciwieństwie do LINGO2, było istotnie wyższe w korze mózdzku u chorych z ET, szczególnie u osób z dłuższym przebiegiem choroby. W porównaniu z grupą kontrolną stężenie białka LINGO1 było podwyższone w istocie białej mózdzku chorych z PD i ET — u tych ostatnich w przypadku, gdy choroba trwała dłużej niż 20 lat. Nie stwierdzono zmian w stężeniu mRNA LINGO1 w stosunku do grupy kontrolnej, ani w korze, ani w istocie białej mózdzku. Autorzy obserwowali zmiany w ekspresji LINGO, które postępowały z czasem trwania choroby, ujawniając się pierwotnie w korze mózdzku, a dopiero później w istocie białej. Ze względu na to, że nadmierna ekspresja LINGO jest traktowana jako patologiczna odpowiedź na toczący się proces neurozwyrodnieniowy, zaprezentowane wyniki sugerują, że LINGO1 może być potencjalnym celem w leczeniu ET.

3. Respondek G., Stamelou M., Kurz C. i wsp. **The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases.** *Mov. Disord.* 2014; 29: 1758–1766.

Zmienność fenotypowa postępującego porażenia nadjądrowego (PSP, *progressive supranuclear palsy*) może tłumaczyć częste pomyłki diagnostyczne, szczególnie w zaawansowanych stadiach choroby. Brakuje dużych badań wielośrodkowych, w których określono by częstość występowania i naturalny przebieg różnych odmian fenotypowych PSP. Autorzy dokonali przeglądu spektrum fenotypowego PSP na podstawie analizy retrospektywnej u 100 chorych z potwierdzonym autopsyjnie rozpoznaniem choroby. Materiał uzyskano z pięciu banków mózgow, po dokonaniu ekspertyzy przez specjalistów w dziedzinie chorób neurodegeneracyjnych. Charakterystyka kliniczna 100 przypadków PSP wykazała ich dużą heterogenność. Tylko w 24% przypadków występowały objawy zespołu Richardsona, a u więcej niż połowy chorych stwierdzano nakładające się cechy wcześniej opisanych fenotypów albo objawy niespełniające proponowanych kryteriów klasyfikacji fenotypów PSP. Klasyfikacja cho-

rych zgodnie z dominującymi cechami klinicznymi w pierwszych 2 latach trwania choroby pozwoliła na dokładniejsze opisanie spektrum fenotypowego. Najczęstsze postacie fenotypowe PSP różniły się w sposób istotny pod względem czasu przeżycia oraz częstości występowania deficytów poznawczych. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że spektrum fenotypowe PSP może być szersze i bardziej zróżnicowane niż w dotychczasowych opisach pochodzących z badań jednoośrodkowych.

4. Singh T., Fugate J., Rabinstein A. **Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review.** *Eur. J. Neurol.* 2014; 21: 1443–1450.

Celem analizy było dokonanie systematycznego przeglądu badań dotyczących centralnej mielinolizy mostu i mielinolizy pozamostowej (postaci zespołu demielinizacji osmotycznej [ODS, *osmotic demyelination syndrome*]), z określeniem ich przyczyn, czynników ryzyka, objawów klinicznych, zmian radiologicznych i rokowania. Dokładny przegląd piśmiennictwa w celu zidentyfikowania dorosłych chorych z ODS przeprowadzono przy użyciu baz danych (*PubMed, Ovid Medline, Google*) oraz bibliografii kluczowych artykułów opublikowanych w latach 1959–2013. Przeanalizowano 38 prac opartych na opisach przynajmniej pięciu przypadków w każdej (łącznie 541 chorych), którzy spełniali kryteria włączenia. Wykazano, że czynnikiem najczęściej sprzyjającym ODS była hiponatremia (78% chorych), a najczęstszą formą manifestacji klinicznej — encefalopatia (39% chorych). Pomyślny przebieg choroby stwierdzono u 51,9% osób, a zgon — u 24,8%. Łączne ryzyko zgonu i niesprawności u chorych z ODS po transplantacji wątroby wynosiło 77,4% w porównaniu z 44,7% u chorych z ODS niepoddanych transplantacji tego narządu ($p < 0,001$). Zespół demielinizacji osmotycznej cechuje dobre rokowanie u ponad połowy chorych, a śmiertelność w tym zespole w ostatnich dekadach się zmniejsza. Pomyślne rokowanie stwierdzano nawet u chorych z ODS z poważnymi objawami neurologicznymi. Autorzy postulują przeprowadzenie dalszych badań nad różnicami w ODS u chorych po przeszczepieniach wątroby.

5. Heldner M., Mattle H., Jung S. i wsp. **Thrombolysis in patients with prior stroke within the last 3 months.** *Eur. J. Neurol.* 2014; 21: 1493–1498.

Chorzy po przebytych udarze mózgu w ciągu 3 miesięcy przed kwalifikacją do leczenia trombolitycznego zwykle nie są kwalifikowani do tego leczenia, przede wszystkim ze względu na zwiększone ryzyko objawowego krwotoku wewnątrzczaszkowego (sICH, *symptomatic intracranial hemorrhage*). Celem badania była analiza danych wyjściowych w chwili kwalifikacji do leczenia trombolitycznego i wyników tego leczenia u chorych, którzy przeżyli udar w ostatnich 3 miesiącach. Wyniki porównano z wynikami grupy chorych bez poprzedzającego udaru mózgu w analizowanym czasie (grupa kontrolna). Badaniom poddano 17 chorych z grupy 1217 osób (1,4%, w tym 42,2% kobiet, średni wiek 68,8 roku). W porównaniu z grupą kontrolną u chorych po przebytych udarze do 3 miesięcy przed trombolizą najczęściej występowała niedrożność tętnicy podstawnej, rzadziej uzyskiwali oni 0–1 punktów w zmodyfikowanej skali Rankina (mRS, *modified Rankin Scale*) i dłuższy był średni czas między wystąpieniem objawów a trombolizą (321 min v. 262 min). Nie wystąpił żaden sICH i doszło do tylko jednego bezobjawowego krwotoku śródmózgowego w obszarze wcześniej przebytego udaru. Po 3 miesiącach od udaru leczonego trombolitycznie korzystny wynik (< 2 pkt. w mRS) uzyskano u 29,4% chorych w porównaniu z 48,9%, a śmiertelność wynosiła u nich 41,2% (v. 22,7% w grupie kontrolnej). Autorzy wiążą gorsze wyniki, w tym zgon przed wypisaniem ze szpitala, z cięższym przebiegiem udaru. Uważają, że w celu oszacowania wskaźnika korzyści/ryzyko uzasadnione byłoby włączenie do randomizowanych badań klinicznych chorych po przebytych udarze do 3 miesięcy przed trombolizą.

6. Dorey A., Tholance Y., Vighetto A. i wsp. **Association of cerebrospinal fluid prion protein levels and the distinction between Alzheimer disease and Creutzfeldt-Jakob disease.** *JAMA Neurol.* 2015. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4068.

Wprawdzie typowe postacie choroby Alzheimerera (AD, *Alzheimer disease*) i choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD, *Creutzfeldt-Jakob disease*) można odróżnić na podstawie obrazu klinicznego, wyzwania diagnostyczne mogą jednak stanowić postacie AD o atypowym fenotypie. Najważniejszy biomarker diagnostyczny CJD — białko 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF, *cerebrospinal fluid*) — nie jest swoisty, szczególnie w przypadkach o gwałtownym przebiegu otępienia. Celem pracy było określenie przydatności oznaczania całkowitego stężenia białka prionowego (t-PrP, *total prion*

protein) w CSF w diagnostyce różnicowej atypowych fenotypów AD i CJD. Retrospektywnie oceniono badania potwierdzonych autopsyjnie 82 przypadków, w tym 30 z pewnym rozpoznaniem AD i 52 z pewnym rozpoznaniem CJD. Poza tym oznaczono t-PrP w CSF u 104 chorych, w tym u 55 z prawdopodobnym rozpoznaniem AD, u 26 z prawdopodobną sporadyczną postacią CJD i u 23 z grupy kontrolnej. U tych chorych oznaczono także stężenia białka 14-3-3, całkowitego białka *tau*, fosforylowanego białka *tau* i beta-amyloidu ($A\beta$ 1-42). W grupie chorych z CJD stężenie t-PrP w CSF było obniżone w porównaniu z grupą kontrolną i z grupą chorych z AD. W diagnostyce różnicowej CJD i atypowych postaci AD stwierdzenie t-PrP w CSF osiągało 82,1% czułości i 91,3% swoistości. Odsetek nieprawidłowo ustalonych rozpoznań atypowych postaci fenotypowych AD wynosił 43,5% w przypadku oznaczenia w CSF jedynie białka 14-3-3 i zmniejszył się do 4,3%, gdy brano pod uwagę wskaźnik: całkowite białko *tau* $181 \times$ t-PrP. Uzyskane wyniki pozwoliły na prawidłowe zaklasyfikowanie 98,4% chorych. Autorzy podkreślają, że ustalenie wartości t-PrP w CSF zwiększa możliwość rozpoznania nietypowych fenotypowo przypadków AD, zwłaszcza jeśli charakteryzują się dwuznacznością sugerującą rozpoznanie CJD. Oznaczanie stężenia t-PrP w CSF jako dodatkowego wskaźnika poza znanymi obecnie klasycznymi biomarkerami może się okazać korzystne w praktyce klinicznej.

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