



Θεματική ενότητα: Νευρολογία

Εξουδετερωτικά αντισώματα και αποτελεσματικότητα της ιντερφερόνης β-1a - Μία ελεγχόμενη μελέτη 4 ετών

Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, Radue EW, Hartung HP, Hohlfeld R, Xu J, Bennett D, Sandrock A, Goetz S. European Interferon Beta-1a IM Dose-Comparison Study Investigators.

Department of Neurology and Research, University Hospital Basel, Switzerland.
Neurology 2005 Jul; 65(1):40-7.

Σκοπός: Να καθοριστεί η επίπτωση και η κλινική σημασία του σχηματισμού εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας που συμμετείχαν στην Ευρωπαϊκή Μελέτη Σύγκρισης Δόσεων Ιντερφερόνης β-1a EM.

Μέθοδοι: Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν αγωγή με ιντερφερόν β-1a σε δόση 30mcg ή 60mcg ενδομυϊκά μία φορά την εβδομάδα για διάστημα έως και 4 ετών. Τα δείγματα ορού που ελήφθησαν πριν από την έναρξη της θεραπείας και κάθε 3 μήνες έκτοτε επέγγιθηκαν με ELISA για την παρουσία αντισωμάτων που δεσμεύουν την ιντερφερόνη. Οι ασθενείς που ήταν οροθετικοί με βάση την ELISA επέγγιθηκαν για την παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων (Nabs) με τη χρήση μιας τεχνικής αντιλικής κυτταροπαθητικής δράσης. Οι ασθενείς θε-

ωρούνταν θετικοί για Nabs αν ο αρχικός τίτλος ήταν 0 και δύο ή περισσότερες διαδοχικές μετρήσεις μετά την έναρξη θεραπείας ήταν ≥ 20 . Οι ασθενείς θεωρούνταν αρνητικοί για Nabs αν ο αρχικός τίτλος ήταν 0 και όλοι οι επόμενοι τίτλοι ήταν <5 .

Αποτελέσματα: Η αναλογία των ασθενών που έγιναν Nab θετικοί ήταν μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν 30mcg από ό,τι σε αυτούς που έλαβαν 60mcg [7/400 (1,8%) έναντι 19/395 (4,8%), $p=0,02$]. Το μέσο χρονικό διάστημα για τη μετάπτωση στην κατάσταση Nab+ ήταν 14,5 +/- 6,2 μήνες. Συγκρινόμενοι με ασθενείς που παρέμειναν Nab αρνητικοί, οι Nab θετικοί ασθενείς έδειχναν τα ακόλουθα: υψηλότερα ποσοστά υποτροπής από το 120 ως το 480 μήνα ($p=0,04$), υψηλότερο ποσοστό επιδείνωσης στην κλίμακα Expanded Disability Status Scale από την έναρξη ως το 480

μήνα ($p=0,01$), μεγαλύτερο αριθμό αθλητιώσεων που ενισχύονταν με gadolinium στην T1 ακολουθία στους 24 και 36 μήνες ($p=0,02$ και $p=0,03$) και μεγαλύτερη συσσώρευση νέων ή αύξηση υπαρχουσών αθλητιώσεων στην T2 ακολουθία από τους 12 μήνες ως τους 24 και 36 μήνες ($p=0,05$ και $p=0,09$).

Συμπεράσματα: Τα αντισώματα που εξουδετερώνουν την ιντερφερόνη β-1a (Nabs), όπως παρατηρείται με άπληξ ιντερφερόνες β που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας, μειώνουν τα θεραπευτικά οφέλη που μετρώνται με τις υποτροπές και την εξέλιξη των βλαβών στην MRI. Δεδομένα αυτής της μελέτης προτείνουν επίσης ότι τα εξουδετερωτικά αντισώματα μειώνουν τα οφέλη από την αγωγή, όπως αυτά μετρώνται με τη μεταβολή του score στην κλίμακα Expanded Disability Status Scale.

Κλινικά μεμονωμένα σύνδρομα που υποδεικνύουν σκλήρυνση κατά πλάκας - Μη συμβατική MRI, διαδικασίες αποκατάστασης και αντιμετώπιση

Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M.

MS NMR Research Unit, Department of Neuroinflammation, Institute of Neurology, University College, London, UK
Lancet Neurol 2005 Jun; 4(6):341-8.

Η έναρξη της σκλήρυνσης κατά πλάκας στο 85% των νέων εντόπικων γίνεται με ένα υποεύ κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (Clinically Isolated Syndrome - CIS) των οπτικών νεύρων, του στελέχους ή της σπονδυλικής στήλης.

Ενώ ποιλυεστιακές αθλητιώσεις στον εγκέφαλο είναι παρούσες στην MRI πολλών ασθενών με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο, μερικοί ασθενείς εμφανίζουν επιπρόσθετες διαταραχές σε ποσοτική MRI στη λευκή και στη φαιά ουσία, που υποδεικνύουν μια εκτεταμένη παθοιλογική διεργασία.

Η λειτουργική έκβαση για ασθενείς με συμπτωματικές αθλητιώσεις κλινικά μεμονωμένων συνδρόμων καθορίζεται από την αθλητηπέριδραση φλεγμονής, απομυελινοποίησης, αξονικής

βλάβης, επαναμυελινοποίησης και προσαρμογής του φλοιού. Η αποκατάσταση της λειτουργικότητας μπορεί να επιταχυνθεί με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ενώ, παρόλο που η ιντερφερόνη β καθυστερεί την ανάπτυξη δεύτερης υποτροπής, ο μακροπρόθεσμον δράση της είναι άγνωστη.

Η καλύτερη κατανόηση των παθοιλογικών και παθογενετικών διαδικασιών σε ασθενείς με κλινικά μεμονωμένα σύνδρομα θα διευκολύνει την ανάπτυξη θεραπειών που τροποποιούν τη νόσο σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας πριν την εγκατάσταση αναπηρίας. Συμπερασματικά πρέπει να ενθαρρυνθεί η συνεχιζόμενη κλινική και εργαστηριακή διερεύνηση των ασθενών με κλινικά μεμονωμένα σύνδρομα.

Προγνωστική χροσιμότητα του γονότυπου απολιποπρωτεΐνης E για τη νόσο Alzheimer σε εξωτερικούς ασθενείς με ήπια γνωσιακή διαταραχή

Devanand DP, Pelton GH, Zamora D, Liu X, Tabert MH, Goodkind M, Scarmeas N, Braun I, Stern Y, Mayeux R.

Department of Biological Psychiatry, New York State Psychiatric Institute, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, USA

Arch Neurol 2005 Jun; 62(6):975-80.

Σκεπτικό: Η χροσιμότητα του γονότυπου της απολιποπρωτεΐνης E (ApoE) σε ασθενείς με επιπρεσμένη γνωσιακή διεισδυτική χωρίς άνοια είναι ασαφής.

Σκοπός: Να εκτιμηθεί η προγνωστική χροσιμότητα του γονότυπου ApoE ε4 για μετάπτωση σε πιθανή νόσο Alzheimer.

Σχεδιασμός: Μακροπρόθεσμη μελέτη.

Περιβάλλον: Τυήμα εξωτερικής παρακολούθησης ασθενών με διαταραχές μηνύμων.

Ασθενείς: Σε συνοπτικά 136 ασθενείς που παραπονούνταν για προβλήματα μνήμης διαγνώστηκε ήπια γνωσιακή διαταραχή και εξετάζονταν κάθε έξι μήνες. Πενήντα επτά (57) υγείες μάρτυρες με αντιστοιχία φύλου και ηλικίας εξετάζονταν κάθε χρόνο.

Κύρια μέτρα έκβασης: Τα πρωτεύοντα μέτρα έκβασης συμπεριελάμβαναν τη μετάπτωση σε νόσο Alzheimer. Τα δευτερεύοντα μέτρα έκβασης συμπεριελάμβαναν μεταβολή μέσα στο χρόνο του score της κλίμακας Mini-

Mental State Examination (MMSE) και του score καθυστερημένης ανάκλησης στο Selective Reminding Test (SRT).

Αποτελέσματα: Το απλήνηλο ε4 της ApoE ήταν παρόν στο 25% των ασθενών και στο 21% των υγιών μαρτύρων. Σε ένα χρονικό διάστημα παρακολούθησης 35,2 έως 24,3 μήνες, 35 από τους 136 ασθενείς μετέπεσαν σε νόσο Alzheimer. Η κατάσταση φορέα της ApoE ε4 δεν διέφερε μεταξύ αυτών που μετέπεσαν (31%) και αυτών που δεν μετέπεσαν σε νόσο Alzheimer (23%, p=0,3) και δεν επηρέασε τη χρονική τάση στα score MMSE και SRT σε ολόκληρο το δείγμα. Τέσσερις από τους 5 ομοζυγώτες ε4 μετέπεσαν σε νόσο Alzheimer σε σύγκριση με 7 από τους 29 ετεροζυγώτες (p=0,02). Με βάση το μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox στρωματοποιημένο κατά τηλικία, μετά από έλεγχο για τους παράγοντες φύλο, μόρφωση, score MMSE και SRT, ο γονότυπος ApoE ε4

αύξανε τον κίνδυνο για νόσο Alzheimer στους ασθενείς ηλικίας 70 έως 85 ετών [n=57, RR (σχετικός κίνδυνος)= 2,77, διάστημα αξιοπιστίας 95% = 1,1-7,3, p=0,03], αλλά όχι στους ασθενείς ηλικίας 55 ως 69 ετών (n=79, p=0,7).

Συμπεράσματα: Η κατάσταση φορέα της ApoE ε4 συσχετίζοταν με μετάπτωση σε νόσο Alzheimer σε πιο ηλικιωμένους εξωτερικούς ασθενείς μετά από έλεγχο για γνωστούς δημογραφικούς και κλινικούς παράγοντες κινδύνου και η ομοζυγώτια ε4 συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο μετάπτωσης σε νόσο Alzheimer. Ωστόσο, η κατάσταση φορέα απολιποπρωτεΐνης ε4 δεν προβλέπει από μόνη της γνωσιακή έκπτωση ή μετάπτωση σε νόσο Alzheimer, υποδεικνύοντας ότι ο γονότυπος της ApoE σε ασθενείς με ήπια γνωσιακή διαταραχή μπορεί να έχει περιορισμένη κλινική εφαρμογή για την πρόβλεψη της έκβασης.

Ο ρόλος της ομοκυστεΐνης στη διαπερατότητα του μικροαγγειακού φραγμού των ενδοθηλιακών κυττάρων

Tyagi SC, Lominadze D, Roberts AM.

Department of Physiology and Biophysics, University of Louisville School of Medicine, Louisville, USA

Cell Biochem Biophys 2005 Aug; 43(1):37-44.

Το οξειδοαναγωγικό stress ενεργοποιεί το ενδοθήλιο και προκαλεί αύξηση του αριθμού των υποδοχέων (up regulation) των μεταβολιπρωτεΐνων της θεμέλιας ουσίας, που διασπούν τη θεμέλια ουσία και οδηγούν σε διαφυγή του αιματοενδοθηλιακού φραγμού. Είναι ενδιαφέρον ότι υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα σχετίζονται με αγγειακή άνοια, επιληψία, εγκεφαλικό επεισόδιο και νόσο Alzheimer. Η ομοκυστεΐνη ανταγωνίζεται το γ αμινοβούτυρικό οξύ (GABA) για τη σύνδεση με τους υποδοχείς GABA A και B και συμπεριφέρεται ως διεγερτικός νευροδιαβιβαστής. Το GABA αποτελεί αναστατωτικό νευροδιαβιβαστή και η σύνδεσή του με τους υποδοχείς GABA A και B προκαλεί μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, οι νευρογενείς μηχανισμοί μικροαγγειακού remodeling στην υπερομοκυ-

στείναιαμία είναι ασαφείς. Σε αυτή την ανασκόπηση διατυπώνεται η υπόθεση ότι η ομοκυστεΐνη αυξάνει τη μικροαγγειακή διαπερατότητα καταλαμβάνοντας τους υποδοχείς GABA A και B και αυξάνοντας το οξειδοαναγωγικό stress, που ενεργοποιεί μια δισιντεγκρίνη οποία καταστέλλει τους ιστικούς αναστολείς των μεταβολιπρωτεΐνων. Αυτή η διαδικασία προκαλεί διακοπή της συνέχειας της θεμέλιας ουσίας στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η κατανόηση του μηχανισμού των μεταβολών που επάγονται από την ομοκυστεΐνη στη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία που μπορούν να μεταβάλουν το νευρωνικό περιβάλλον στην αγγειακή άνοια έχει μεγάλη σημασία στην ανάπτυξη θεραπειών για αυτή τη νόσο.