

VII OGÓLNOPOLSKA KONFERENCJA NAUKOWO-SZKOLENIOWA  
**NEURODEGENERACJE 2020**

**28 listopada 2020**

*Konferencja online: live streaming*

**Organizator:** 90 Consulting we współpracy z Zakładem Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego



**Komitet Organizacyjny:**

prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek - przewodniczący

dr hab. n. o zdr. Emilia Sitek

**Komitet Naukowy:**

prof. dr hab. n. med. Maria Barcikowska

dr hab. n. med. Agnieszka Gorzkowska

prof. dr hab. n. med. Piotr Gałeczki

dr hab. n. med. Dariusz Kozirowski

prof. dr hab. n. med. Magdalena  
Kuźma-Kozakiewicz

dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal

prof. dr hab. n. med. Konrad Rejda

dr hab. n. zdr. Emilia Sitek

prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek -  
przewodniczący

dr hab. n. med. Joanna Siuda

dr hab. n. med. Jakub Kaźmierski, prof. UM

dr n. med. Anna Barczak

dr hab. n. med. Tomasz Sobów, prof. UM

dr n. med. Radosław Magjerski

PROGRAM KONFERENCJI

**SOBOTA, 28.11.2020**

8.55 - 9.00 Powitanie

**Sesja I Majaczenie – częste powikłanie chorób neurozwyrodnieniowych**

9.00 - 9.20 Jak rozpoznać zespół majaczeniowy

– *dr hab. n. med. Tomasz Sobów, prof. UM*

9.20 - 9.40 Jak różnicować majaczenie?

– *dr hab. n. med. Jakub Kaźmierski, prof. UM*

9.40 - 10.00 Jak leczyć zespół majaczeniowy w różnych schorzeniach?

– *dr n. med. Radosław Magierski*

10.00 - 10.10 Dyskusja

**Sesja II Choroba Alzheimerera i jej warianty**

10.10 - 10.30 Co to jest choroba Alzheimerera AD 2020?

– *prof. dr hab. n. med. Maria Barcikowska*

10.30 - 10.50 Jak rozpoznawać i różnicować otępienie alzheimerowskie i inne otępienia neurozwyrodnieniowe?

– *dr n. med. Anna Barczak*

10.50 - 11.10 Warianty AD

– *dr hab. n. zdr. Emilia Sitek*

11.10 - 11.20 Dyskusja

11.20 - 11.40 Przerwa

**Sesja III Choroba Parkinsona - wyzwania codziennej praktyki klinicznej**

11.40 - 11.50 Zaawansowana choroba Parkinsona - jak rozpoznać?

abbvie

– *dr hab. n. med. Dariusz Kozirowski*

11.50 – 12.00 System opieki nad pacjentami z ZChP leczonymi terapią Duodopa

abbvie

– *prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek*

12.00 - 12.20 Istotne zaburzenia pozaruchowe w zaawansowanej chorobie Parkinsona

– *prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek*

12.20 - 12.35 Dyskinezy w chorobie Parkinsona – dlaczego warto leczyć

– *prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek*

12.35 - 12.55 Apomorfina w leczeniu choroby Parkinsona – 30 lat doświadczeń

– *prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek*

12.55 - 13.05 Dyskusja

#### **Sesja IV Leczenie wspomagające w neurodegeneracjach**

13.05 - 13.25 Kannabinoidy – nowe opcje terapeutyczne w chorobach neurozwyrodnieniowych

– *prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak*

13.25 - 13.45 Procesy neurorozwojowe w depresji a miejsce farmakoterapii

– *prof. dr hab. n. med. Piotr Gałecki*

13.45 - 14.05 Cytykolina w leczeniu wspomagającym udaru mózgu

– *dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal, prof. SUM*

14.05 – 14.25 Cerebrolizyna w leczeniu usprawniającym u chorych po udarze mózgu  
i w zespołach otępiennych

– *dr hab. n. med. Agnieszka Gorzkowska*

14.25 - 14.35 Dyskusja

#### **Sesja IV Najważniejsze odkrycia 2020 w zakresie neurodegeneracji – 3 kluczowe prace w wyborze autorskim**

14.35 - 14.55 Choroba Parkinsona i inne parkinsonizmy

– *dr hab. n. med. Dariusz Koziorowski*

14.55 - 15.15 Choroba Alzheimera i inne otępienia

- *dr hab. n. med. Joanna Siuda*

15.15 - 15.35 SLA i inne choroby neuronu ruchowego

– *prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz*

15.35 - 15.45 Dyskusja

15.45 - 15.55 TEST WIEDZY

15.55 Zakończenie konferencji

## Sesja I Majaczenie – częste powikłanie chorób neurozwyrodnieniowych

*dr hab. n. med. Tomasz Sobów, prof. UM:*

### JAK ROZPOZNAĆ ZESPÓŁ MAJACZENIOWY?

Majaczenie (obecnie używane jako termin obejmujący wszystkie postaci zaburzeń świadomości, bez uwzględniania innych, klasycznie opisywanych podtypów, takich jak splątanie czy stan pomroczny) to całościowy zespół zaburzonego rozumienia zjawisk wewnętrznych (np. procesów myślowych, emocjonalnych) i zewnętrznych (środowiskowych) oraz celowego reagowania.

Majaczenie jest zespołem wielobjawowym, ale tylko niektóre objawy są charakterystyczne i pozwalają na postawienie rzetelnej diagnozy. Podejrzenie majaczenia powinno pojawić się zawsze, gdy mamy do czynienia z **nagłą** (pojawiająca się zwykle w ciągu minut-godzin) **zmianą stanu psychicznego i fluktuującym przebiegiem zaburzeń**. Charakterystyczne są **zaburzenia uwagi** oraz **różnie nasiloną dezorientacją**. Pobudzenie może być obecne, ale zdarzają się też przebiegi ze spowolnieniem lub z mieszanymi zmianami aktywności motorycznej. Obecność innych objawów psychopatologicznych (np. omamów, urojeń, lęku) jest częsta, ale nieróżnicująca.

W kontekście chorób neurozwyrodnieniowych ważne jest rozpoznawanie majaczenia nałożonego na otępienie lub nie; kluczowe znaczenie ma tutaj wywiad. Pomocniczo w rozpoznawaniu można posłużyć się prostym narzędziem klinicznym CAM (*Confusion Assessment Method*).

*dr hab. n. med. Jakub Kaźmierski, prof. UM (Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi):*

### JAK RÓŻNICOWAĆ MAJACZENIE?

Termin majaczenie jest często używany zamiennie z terminem zaburzenia świadomości. Ze względu na obraz kliniczny możemy rozróżnić ilościowe i jakościowe zaburzenia świadomości. W literaturze anglosaskiej oraz klasyfikacji ICD-10 i DSM-5 występuje jeden wspólny termin DELIRIUM tłumaczony jako MAJACZENIE. W ujęciu zgodnym z nowoczesną nomenklaturą zespołowi majaczeniowemu odpowiadają jakościowe zaburzenia świadomości. W łagodnie wyrażonych ilościowych zaburzeniach świadomości pacjent prezentuje nadmierną senność, odpowiada z opóźnieniem, obserwujemy spowolnienie psychoruchowe. W somnolencji pacjent zasypia podczas badania, aby go wybudzić należy użyć silnych bodźców werbalnych. W przypadku półśpiączki (sopor) konieczne są bodźce pozawerbalne: dotykowe lub bólowe; zaś w śpiączce wybudzenie pacjenta nie jest możliwe. Ze względu na przyczynę, jakościowe zaburzenia świadomości możemy podzielić na majaczenie nie wywołane substancjami psychoaktywnymi (nałożone na otępienie lub spowodowane chorobą somatyczną), majaczenie będące powikłaniem zespołu abstynencyjnego oraz majaczenie z intoksykacji (substancje psychoaktywne, leki). W procesie diagnostycznym w pierwszym rzędzie należy różnicować majaczenie spowodowane chorobą somatyczną

z majaczeniem alkoholowym. W tym drugim rodzaju majaczenia, u pacjenta będą występować charakterystyczne objawy zespołu abstynencyjnego. Wyzwaniem będzie również przeprowadzenie diagnostyki różnicowej pomiędzy majaczeniem a otępieniem i zespołami amnestycznymi u pacjenta, którego widzimy po raz pierwszy. Pomocny może być wtedy wywiad od rodziny dotyczący szybkości rozwoju i przebiegu zaburzeń oraz ocena występowania i stopnia nasilenia zaburzeń uwagi. Ponadto majaczenie (szczególnie hipoaktywne i mieszane) może być pomyłone z depresją, szczególnie w przypadku ciężkiej depresji przebiegającej z objawami psychotycznymi.

*dr n. med. Radosław Magierski (Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych,  
Katedra Gerontologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Oddział Psychiatrii Wieku Podeszłego,  
Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi):*

### **JAK LECZYĆ ZESPÓŁ MAJACZENIOWY W RÓŻNYCH SCHORZENIACH?**

Zespół majaczeniowy jest częstym objawem ostrej dysfunkcji mózgu w przebiegu różnorodnych stanów ogólnomedycznych. Dodatkowo niektóre populacje osób (dzieci, osoby w podeszłym wieku, chorzy z zaburzeniami neurodegeneracyjnymi, pacjenci poddani zabiegom kardiochirurgicznym czy ortopedycznym) są szczególnie podatne na wystąpienie zaburzeń świadomości. Z uwagi na poważne konsekwencje dla zdrowia i życia chorego oraz rokowanie zespół majaczeniowy wymaga w pierwszej kolejności jego wykrycia, identyfikacji leżącej u jego podstaw przyczyny (lub wielu przyczyn) i intensywnego oraz adekwatnego leczenia przyczynowego.

W postępowaniu objawowym, pamiętając o mechanizmach leżących u podłoża majaczenia, ale również mając na uwadze znaczne zróżnicowanie stanu klinicznego osób, u których wystąpił zespół majaczeniowy, trudno jest zarekomendować jeden uniwersalny sposób postępowania, a zwłaszcza wskazać lek, czy grupę leków. Tym bardziej, że jak dotąd nie zidentyfikowano żadnej w pełni skutecznej farmakologicznej strategii zapobiegania lub leczenia majaczenia.

W praktyce w wielu przypadkach, leczenie majaczenia sprowadza się do podawania leków przeciwpsychotycznych lub benzodiazepin, chociaż z badań nie wynika, że leki te wpływają korzystnie na rozpowszechnienie i czas trwania majaczenia, przeżycie, długość hospitalizacji, czy rokowanie.

Z drugiej strony dostępne są dane potwierdzające skuteczność wieloelementowych strategii nefarmakologicznych jako podstawowej interwencji w zapobieganiu wystąpienia majaczenia. W tej sytuacji leki przeciwpsychotyczne w małych dawkach można traktować jako postępowanie *off label* i drugiego rzutu, głównie w leczeniu psychozy i / lub zachowań zagrażających bezpieczeństwu, do czasu uzyskania efektu leczenia przyczynowego stanu ogólnomedycznego odpowiedzialnego za wystąpienie zespołu majaczeniowego. W dalszej kolejności, często już po zakończeniu hospitalizacji, ważna jest dalsza obserwacja pacjenta pod kątem wcześniej nierozpoznanych, a nierzadko występujących przed hospitalizacją zaburzeń poznawczych.

## Sesja II Choroba Alzheimera i jej warianty

*prof. dr hab. n. med. Maria Barcikowska (Zespół Kliniczno-Badawczy Chorób Zwyrodnieniowych OUN, IMDIK PAN):*

### **CO TO JEST CHOROBA ALZHEIMERA AD 2020?**

Alojz Alzheimer przedstawiając przypadek Augusty D. jednoznacznie powiązał obraz kliniczny z obecnością srebrochłonnych wtrętów pomiędzy neuronami a także wewnątrzkomórkowo. Mógł postawić tę hipotezę będąc jednocześnie psychiatrą i neuropatologiem. Potem przez wiele dziesiątków lat obowiązywała zasada, że nie można postawić pewnego rozpoznania choroby Alzheimera (AD) przyżyciowo, tylko badanie pośmiertne mózgu chorego z typowym obrazem klinicznym mogło przesądzić o rozpoznaniu. Już wtedy opisywano, że są takie przypadki otępienia choroby Alzheimera, w których występują wyłącznie wtręty wewnątrz neuronalne- wbrew klasycznej definicji. Był to anegdotyczny spór baptystów z tauoistami. Jednocześnie, dzięki badaniom chemicznym i immunohistochemicznym powszechnie stosowanym, zdefiniowano, że srebrochłonne wtręty opisane przez Alzheimera w neuropilu są zbudowane z bamyloidu, a te występujące wewnątrzkomórkowo to patologicznie fosforylowane białko tau. Już wtedy rozgorzał spór, które z tych białek jest „ważniejsze” i odpowiada za obraz kliniczny. Rozwój badań genetycznych i ocena stężeń biomarkerów w PMR obaliły kanon niemożności postawienia pewnego rozpoznania przyżyciowo. Potem okazało się, że wymienione powyżej białka kluczowe nie są jedynymi, które tworzą obraz patologiczny AD. Udowodniono bowiem udział w patogenezie choroby: asynukleiny, powtórzeń sześci nukleotydowych *C9orf73*, a ostatnio także wtrętów zbudowanych z białka TDP 43, które jak się wydaje stanowi najczulszy i najwcześniejszy marker choroby. Wiemy też, że zwyrodnienie mózgu rozwija się około 20 lat zanim pojawią się objawy kliniczne. Ciągłe też opisujemy przypadki, w których nie ma bamyloidu, tylko obecne jest białko tau. Nie umiemy też przesądzić ciągle czy białkiem sprawczym jest bamyloid czy białko tau. Ostatnie, liczne badania udowodniły, że związek stężenia tylko białka tau koreluje z objawami klinicznym, a stężenie bamyloidu nie. Można więc uznać, że na obecnym etapie wygrywają raczej tauoiści. Wiedza nasza jest także bogatsza o dane wynikające z licznych porażek szczepionek „przeciwamyloidowych”, które w żadnym przypadku nie dają poprawy klinicznej. Wiemy też dużo o wzajemnym przenikaniu się zmian naczyniopochodnych i zwyrodnieniowych w większości przypadków AD co jest podstawą skutecznych działań prewencyjnych. Potwierdzono też bardzo istotny wpływ na istotę choroby, przewlekłych procesów zapalnych (w tym mikrobioty), która to wiedza być może otworzy kolejne możliwości prewencji a nawet leczenia. Podsumowując to co wiemy dziś o AD pozwala nam głębiej zrozumieć patogenezę choroby- ale nie umiemy ciągle wykorzystać tej coraz bogatszej wiedzy tak ażeby zacząć chorobę Alzheimera skutecznie leczyć przyczynowo .

*dr n. med. Anna Barczak (Zespół Kliniczno-Badawczy Chorób Zwyrodnieniowych OUN, IMDIK PAN) :*

### **JAK ROZPOZNAWAĆ I RÓŻNICOWAĆ OTĘPIENIE ALZHEIMEROWSKIE I INNE OTĘPIENIA NEUROZWYRODNIENIOWE?**

Choroba Alzheimera (AD) jest najczęstszą przyczyną otępień na świecie, niezależnie od wieku pacjenta i zawsze należy uwzględnić takie rozpoznanie. Pomimo swojej różnorodności, AD najczęściej występuje w postaci sporadycznej, z dominującymi zaburzeniami pamięci epizodycznej, u osób powyżej 65 roku życia. Wraz w postaciach mieszanych, jej rozpowszechnienie szacuje się na około 75 % wszystkich przypadków otępień. Dostępne obecnie kryteria rozpoznawania otępienia w przebiegu AD, wraz dostępem do badań dodatkowych znacząco ułatwiają diagnozę. Cechą charakterystyczną AD są przeważające w obrazie klinicznym głębokie zaburzenia pamięci epizodycznej, praktycznie nie spotykane w żadnym innym otępieniu. Pomimo skarg wszystkich pacjentów na zaburzenia w zakresie pamięci, dla AD typowe są problemy w nauczaniu się i trwałym zapamiętaniu nowych informacji, z niemożnością późniejszego przypomnienia sytuacji ich rejestracji i nieskutecznością podpowiedzi. W skargach osób towarzyszących przejawia się to informacjami o wielokrotnym powtarzaniu tych samych pytań, stwierdzeń i czynności. Początek otępienia charakteryzuje się wycofaniem z trudniejszych aktywności i niemożności poradzenia sobie z nowymi zadaniami, jak i tymi najbardziej złożonymi, ale dobrze wcześniej opanowanymi. W przypadku innych typów otępień, pomimo skarg samych pacjentów i ich opiekunów – pamięć epizodyczna nie jest głęboko zaburzona, podpowiedzi zazwyczaj pomagają w przypominaniu, a w obrazie klinicznym na początku schorzenia występują inne, bardziej charakterystyczne cechy. Dla otępień czołowo-skroniowych typowe są zaburzenia zachowania i/lub procesów językowych. W otępieniu z ciałami Lewy 'ego dominują wczesne objawy neurologiczne, psychiatryczne oraz dysfunkcje uwagowe i wzrokowo-przestrzenne. Otępienie naczyniopochodne charakteryzuje się głównie spowolnieniem, oraz zaburzeniami funkcji i wykonawczych i koncentracji uwagi. W obrazie klinicznym rzadkich otępień zazwyczaj nie ma dominujących zaburzeń pamięci epizodycznej.

*dr hab. n. o zdr. Emilia Sitek (Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Wydział Nauk o Zdrowiu z IMMiT, Gdański Uniwersytet Medyczny; Oddział Neurologii, Szpital Św. Wojciecha, Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.):*

### **WARIANTY AD**

Choroba Alzheimera (AD) jest najczęstszą przyczyną otępienia. Warianty choroby Alzheimera można wyróżnić z uwagi na: obraz kliniczny (typowy vs. atypowy), wiek zachorowania (postać o wczesnym vs. późnym początku), udział czynników genetycznych w etiologii choroby (postać sporadyczna vs. rodzinna) oraz ze względu na rozkład zmian neuropatologicznych. W spektrum AD pod względem klinicznym można wyodrębnić **wariant klasyczny** charakteryzujący się dominującym przez cały czas trwania choroby deficytem pamięci epizodycznej oraz warianty atypowe, w których początkowo przeważają inne objawy, ale deficyt pamięci epizodycznej dołącza do nich w ciągu kilku pierwszych lat trwania choroby. Wśród wariantów atypowych wyróżnia się: **wariant wzrokowy, językowy (logopeniczny), czołowy (wykonawczy)** oraz **apraktyczny**. W **wariacie wzrokowym** AD, nazywanym też wariantem potyliczno-skroniowym lub zanikiem korowym tylnym, dominują zaburzenia percepcji wzrokowej, początkowo

dotyczące percepcji obiektu lub relacji przestrzennych, następnie zaś uogólnione. W diagnostyce różnicowej wariantu wzrokowego AD uwzględnia się, spośród chorób pierwotnie zwyrodnieniowych, przede wszystkim otępienie z ciałami Lewy'ego oraz chorobę Creutzfeldta-Jakoba. W **wariacie apraktycznym** AD, nazywanym też zespołem korowo-podstawnym w AD (CBS-AD), czy też wariantem ciemieniowym obupółkulowym, przeważa apraksja wtórna względem zaburzeń przestrzennych. Diagnostyka różnicowa wariantu apraktycznego AD obejmuje przede wszystkim zwyrodnienie korowo-podstawne. Niekiedy, warianty wzrokowy i apraktyczny nazywa się łącznie wariantem tylnym AD. W **wariacie językowym** AD dominują deficyt pętli fonologicznej i zaburzenia pamięci materiału werbalnego, które manifestują się poprzez trudności z aktualizacją słów i odtwarzaniem informacji słownych. Wariant językowy AD różnicuje się z wariantem nie płynnym afazji pierwotnej postępującej. **Wariant czołowy** cechują znaczące deficyty w zakresie funkcji wykonawczych i zaburzenia zachowania, którym towarzyszą zaburzenia pamięci epizodycznej. Diagnostyka wariantu czołowego AD obejmuje przede wszystkim wariant behawioralny otępienia czołowo-skroniowego.

Dodatkowo, do atypowych postaci choroby zalicza się AD w zespole Downa oraz mieszane postaci choroby: z chorobą naczyń mózgowych oraz z chorobą ciał Lewy'ego. Niektórzy badacze postulują również zasadność wyodrębnienia dodatkowych postaci choroby: wariantu z postępującą akalkulią oraz wariantu prawopółkulowego AD z dominującą prozopagnozją. Dotychczas warianty te nie zostały włączone do żadnej z ogólnie przyjętych klasyfikacji choroby, ale opisy kliniczne tych atypowych manifestacji, podkreślają różnorodność fenotypową AD.

## Sesja III Choroba Parkinsona - wyzwania codziennej praktyki klinicznej

*dr hab. n. med. Dariusz Koziorowski (Klinika Neurologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny):*

### **ZAAWANSOWANA CHOROBA PARKINSONA - JAK ROZPOZNAĆ?**

Definicja choroby Parkinsona jest dość ściśle określona. Rozpoznanie tej choroby opiera się na kryteriach klinicznych i było w ostatnim czasie wielokrotnie modyfikowane. W związku z rozwojem neurobiologii poszerzamy wiedzę na temat jej mechanizmów stąd stworzono kryteria dla prodromalnej choroby Parkinsona. Rozwój technik leczenia objawowego spowodował potrzebę zdefiniowania zaawansowanej choroby Parkinsona. Wiadomo, że punkt zwrotny choroby wyznaczają powikłania motoryczne i brak kompensacji tradycyjnym leczeniem doustnym. Jednak istnieje wiele objawów z innych domen takich jak zaburzenia poznawcze, zaburzenia kontroli impulsów, objawy psychotyczne, zaburzenia chodu i odruchów postawnych, dyzartria, dysautonomia, które świadczą o tym, że choroba Parkinsona osiągała zaawansowane stadium. Stale poszukuje się prostych algorytmów, które w praktyce „neurologa ogólnego” mogły by być pomocne w określeniu grupy mogącej wymagać bardziej zaawansowanej terapii. Jednym z nich jest stworzony przez panel ekspertów schemat określający, iż pacjent przyjmujący lewodopę przynajmniej 5 razy dziennie, doświadczający 2 godzin stanu „off” i mający 1 godzinę uciążliwych dyskinez może znajdować się w tej grupie.



*prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek (Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Wydział Nauk o Zdrowiu z IMMiT, Gdański Uniwersytet Medyczny; Oddział Neurologii, Szpital Św. Wojciecha, Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.):*

#### **SYSTEM OPIEKI NAD PACJENTAMI Z ZCHP LECZONYMI TERAPIĄ DUODOPA**

System Duodopa (dojelitowy wlew lewodopy z karbidopą zawieszoną w żelu) jest obecnie od 2 lat dostępną metodą terapii zaawansowanej PD i objęty programem lekowym. Lek podaje się we wlewie ciągłym 16 h na dobę. Pozwala on na redukcję czasu OFF o ponad 4 godziny (Olanow et al, *Lancet Neurology* 2014) i stanowi podobnie jak podskórny ciągły wlew apomorfiny alternatywę dla zabiegów głębokiej stymulacji mózgu, dla której istnieje najwięcej warunków do spełnienia i przeciwwskazań. Leczenie to wymaga jednak spełnienia jednego istotnego warunku, jakim jest posiadanie opiekuna, który codziennie może służyć pacjentowi pomocą podczas obsługi pompy czy pielęgnacji PEG-a. Jest to metoda na ogół dobrze tolerowana, a najwięcej problemów, zwykle natury technicznej występuje w pierwszych tygodniach po założeniu systemu. Długofalowo największym problemem może być rozwój polineuropatii, wymaga to zatem systematycznej kontroli chorego w zakresie jej objawów. Obecnie w Polsce działa 9 ośrodków w których zakontraktowany jest program lekowy z zastosowaniem Duodopy.

*prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek (Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Wydział Nauk o Zdrowiu z IMMiT, Gdański Uniwersytet Medyczny; Oddział Neurologii, Szpital Św. Wojciecha, Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.):*

#### **ISTOTNE ZABURZENIA POZARUCHOWE W ZAAWANSOWANEJ CHOROBIE PARKINSONA**

Do najważniejszych pozaruchowych objawów PD należą zaburzenia neuropsychiatryczne (depresja, otępienie, omamy), zaburzenia autonomiczne (hipotonia ortostatyczna, nadreaktywny pęcherz, zaparcia), zaburzenia snu oraz ślinotok. Hipotonia ortostatyczna może powodować groźne upadki i złamania, zaburzenia poznawcze i depresja z apatią są często przyczyną dyskwalifikacji z zaawansowanych metod terapii i powodem instytucjonalizacji. Ślinotok spowodowany dysfagią sprzyja aspiracyjnym zapaleniom płuc i pogarsza jakość życia. Wiele z tych objawów jak np. hipotonia czy zaburzenia psychotyczne mogą być prowokowane przez leki, szczególnie antycholinergiczne, ale także dopaminergiczne. Wiele z tych objawów późnej PD można leczyć: riwastygmina i donepezil poprawiają pamięć i stanowią prewencję zaburzeń psychotycznych (leki do doraźnego ich zwalczania to kwetiapina i klozapina), wg ostatnich doniesień riwastygmina poprawia także chód, midodryna poprawia hipotonię ortostatyczną (jak również wiele zachowań pozafarmakologicznych), w zaburzeniach snu związanych z zespołem RBD polecana jest melatonina w większych dawkach, w leczeniu ślinotoku zarejestrowana jest toksyna botulinowa (Xeomin).

*prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek (Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Wydział Nauk o Zdrowiu z IMMiT, Gdański Uniwersytet Medyczny; Oddział Neurologii, Szpital Św. Wojciecha, Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.):*

### **DYSKINEZY W CHOROBY PARKINSONA – DLACZEGO WARTO LECZYĆ**

Dyskinezy występują u wielu chorych w zaawansowanych stadiach choroby (po 10 latach - niemal 90%). Przez wielu chorych są nieuświadomiane, w znacznym nasileniu mogą być groźne (upadki, poparzenia, urazy, ograniczenie wielu czynności), mają także znaczenie socjalne (zwracają uwagę innych i ograniczają choremu kontakty społeczne), mogą stanowić zwiększony wydatek energetyczny i być powodem chudnięcia. Powstają na skutek zwężenia okna terapeutycznego głównie dla lewodopy (LD) i niemożności buforowania egzogennej LD przez zanikające neurony dopaminergiczne. W ich leczeniu zaczynamy zwykle od modyfikacji dawek LD (mniejsze dawki, ale częściej), zmniejszenie dawki LD i uzupełnienie jej agonistą dopaminy o przedłużonym działaniu, odstawienie inhibitorów MAO-B czy COMT. Jedynym lekiem o potwierdzonym działaniu antydyskinetycznym jest amantadyna, stosowana w zakresie dawek od 200-500mg na dobę. W sytuacjach bardzo nasilonych fluktuacji i uciążliwych dyskinez szczytu dawki wskazane jest rozważenie terapii zaawansowanych jak głęboka stymulacja mózgu lub terapie infuzyjne: podskórna apomorfina czy dojelitowa lewodopa w żelu (Duodopa) w ciągłym wlewie.

*prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek (Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Wydział Nauk o Zdrowiu z IMMiT, Gdański Uniwersytet Medyczny; Oddział Neurologii, Szpital Św. Wojciecha, Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.):*

### **APOMORFINA W LECZENIU CHOROBY PARKINSONA – 30 LAT DOŚWIADCZEŃ**

Apomorfina, należąca do grupy agonistów dopaminowych, od pozostałych leków z tej klasy różni się drogą podania (podskórna, ostatnio badane formy podjęzykowe) oraz działaniem na receptory zarówno D1 jak i D2 (działanie zbliżone do lewodopy). Lek ten stosowany jest na dwa sposoby: jako doraźna iniekcja w nagłym okresie /stanie OFF (tzw. pen) oraz w sytuacji długotrwałych stanów OFF jako infuzja ciągła drogą podskórną z zewnętrznej zaprogramowanej pompy (refundowana droga podania w programie lekowym). Podana doraźnie działa już po kilku minutach, a jej działanie trwa 45-60 min, i pozwala choremu na uruchomienie się oraz zadziałanie przyjętej doustnej lewodopy. Apomorfina wymaga w okresie dostosowywania dawek podawania domperidonu (jako działanie p-wymiotne) przez kilka dni. Wlew ciągły trwa 16 godzin i jest zwykle dobrze tolerowany (niekiedy senność, spadki ciśnienia, guzki skórne). Skuteczność terapii potwierdzono niedawno w randomizowanym i zaślepionym badaniu (Toledo Study), w którym wykazano redukcje czasu OFF o blisko 3 godziny w ciągu doby w czasie ciągłej infuzji. Apomorfina w penach jest nier refundowana, ale zarejestrowana i dostępna obecnie w Polsce.

## **Sesja IV Leczenie wspomagające w neurodegeneracjach**

*prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak (Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie):*

### **KANNABINOIDY – NOWE OPCJE TERAPEUTYCZNE W CHOROBYCH NEUROZWYRODNIENIOWYCH**

Cannabis sativa, powszechnie znana jako marihuana, zawiera pulę wtórnych metabolitów roślin o działaniu terapeutycznym. Oprócz D9-tetrahydrokannabinolu, który jest głównym składnikiem psychoaktywnym konopii indyjskich, kannabidiol (CBD) jest najbardziej rozpowszechnionym niepsychoaktywnym fitokannabinoidem i może stanowić prototyp do opracowywania leków przeciwzapalnych w zwalczaniu schorzeń, w których zarówno stan zapalny, jak i stres oksydacyjny (OS) odgrywają ważną rolę. W tym względzie choroba Alzheimera (AD), choroba Parkinsona (PD), jako najczęstsze zaburzenia neurodegeneracyjne, charakteryzują się rozległymi uszkodzeniami oksydacyjnymi różnych substratów biologicznych, które mogą powodować śmierć komórek w różnych mechanizmach. Choroby neurodegeneracyjne mają złożoną patogenezę a ich przyczyna pozostaje nieznana. Dlatego potencjalne strategie leczenia idealnie powinny jednocześnie hamować lub modulować wiele mechanizmów zaangażowanych w proces uszkodzenia komórek nerwowych aby zatrzymać i / lub spowolnić postęp neurodegeneracji. W tym kontekście CBD, które oddziałuje na układ receptorów kannabinoidowych, ale ma również mechanizm niezależny od mechanizmów receptorowych, może być dobrym kandydatem jako prototyp do opracowywania leków przeciwutleniających. Konieczne są dalsze badania, które pozwolą wykazać potencjalną skuteczność w terapii schorzeń neurodegeneracyjnych.

*prof. dr hab. n. med. Piotr Gałecki (Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi):*

### **PROCESY NEUROROZWOJOWE W DEPRESJI A MIEJSCE FARMAKOTERAPII**

Depresja jest obecnie jedną z najczęściej diagnozowanych jednostek psychiatrycznych, a liczba osób leczących się z tego powodu jest z roku na rok coraz większa. Istotnym elementem jest zatem poznanie mechanizmu związanego z częstszym występowaniem depresji w ogólnej populacji. Głównym elementem związanym ze zmianą w funkcjonowaniu pod postacią apatii, anhedonii, braku motywacji do działania oraz zaburzeń snu jest stres. Jest to czynnik, który w ostatnich dziesięcioleciach ze względu na pośpiech cywilizacyjny, dynamiczny rozwój technologiczny oraz konkurencyjność i rywalizację w relacjach znacząco wpływa na stan psychofizyczny, czego konsekwencją jest wzrost chorób cywilizacyjnych, w tym depresji. Aby zrozumieć mechanizm podatności na tę chorobę należy uwzględnić znaczącą rolę współdziałania układu immunologicznego oraz nerwowego. Ich wspólny rozwój już od momentu poczęcia jest matrycą późniejszych predyspozycji, zarówno tych związanych z mobilizacją części prozapalnej układu immunologicznego (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) jak i związanych z psychologicznym radzeniem sobie ze stresem. Tak wczesny okres kształtowania się jest związany z procesami epigenetycznymi, które silnie zaznaczają się w trakcie życia płodowego oraz do 1 roku życia i wpływają na ustalenie charakterystycznego fenotypu dla różnych form patologii, także w formie depresji.

*dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal (Katedra/Klinika Neurologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach):*

### **CYTYKOLINA W LECZENIU WSPOMAGAJĄCYM UDARU MÓZGU**

Cytykolina jest egzogennym odpowiednikiem cytydino-5-difosfocholiny obecnej we wszystkich komórkach człowieka, będącej wewnątrzkomórkowym prekursorem fosfolipidów błonowych ulegających degradacji w wyniku ostrego niedokrwienia mózgu. Działanie terapeutyczne cytykoliny jest wielokierunkowe, w tym stymulujące syntezę fosfolipidów błonowych ulegających degradacji w wyniku ostrego niedokrwienia mózgu. W prezentacji przedstawiono wyniki badań nad skutecznością i bezpieczeństwem cytykoliny u pacjentów z udarem mózgu oraz praktyczne wskazówki nt. jej zastosowania w praktyce klinicznej.

*dr hab. n. med. Agnieszka Gorzkowska (Katedra Neurologii, Klinika Neurorehabilitacji Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach):*

### **CEREBROLIZYNA W LECZENIU USPRAWNIAJĄCYM U CHORYCH PO UDARZE MÓZGU I W ZESPOŁACH OTĘPIENNYCH**

Cerebrolizyna jest mieszaniną aminokwasów i neuropeptydów o małej masie cząsteczkowej. Mechanizm działania leku jest złożony i w pierwszej kolejności przypomina działanie endogennych czynników neurotroficznych. Cerebrolizyna przeszła już stosunkowo wiele dobrze zaprojektowanych badań, które potwierdzają bezpieczeństwo i możliwości jej stosowania m.in. u pacjentów po udarze mózgu i z zespołami otępiennymi. W leczeniu pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu cerebrolizyna w badaniach klinicznych wykazała pozytywny wpływ na stan neurologiczny w wybranych podgrupach chorych. Podkreślano jej potencjalne możliwości neuroprotektoryjne i stymulujące plastyczność. Na podstawie uzyskanych dowodów o pozytywnym działaniu cerebrolizyny - także w poprawie funkcji motorycznych kończyny górnej - lek znalazł się w dwóch wytycznych krajów UE (z roku 2018 i 2020).

Dla otępień, dane nie były dotąd wystarczające dla rekomendowania leczenia cerebrolizyną w rutynowym postępowaniu, jednak uzyskano obiecujące wyniki badań. Szczególnie u pacjentów z łagodną i umiarkowaną chorobą Alzheimera obserwowano w wyniku podawania cerebrolizyny na tyle pozytywne zmiany, że może ona być rozważana jako dodatkowa opcja terapeutyczna. Dla innych otępień (m.in. dla otępienia naczyniowego) oraz łagodnych zaburzeń poznawczych dysponujemy niewystarczającymi danymi, chociaż i w tych wskazaniach odnotowywano korzystne efekty terapii cerebrolizyną. Z pewnością uniwersalny charakter działania leku budzi nadzieje i warto przyglądać się kolejnym badaniom z jego zastosowaniem.

## Sesja V Najważniejsze odkrycia 2020 w zakresie neurodegeneracji

### – 3 kluczowe prace w wyborze autorskim

*dr hab. n. med. Dariusz Koziński (Klinika Neurologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny):*

#### **CHOROBA PARKINSONA I INNE PARKINSONIZMY**

Choroba Parkinsona jest drugą, co do częstości chorobą neurodegeneracyjną, dotykającą około 1-2% populacji po 65 roku życia. Postęp nauki pozwala na lepsze rozumienie mechanizmów chorobowych, poszukiwania lepszych biomarkerów, w tym przedklinicznych, oraz wyznacza doskonalsze leczenie. Podłoże procesu neurodegeneracyjnego w chorobie Parkinsona nie zostało ostatecznie określone. Pod uwagę brane są różne hipotezy, w tym udział czynników zapalnych. Nowoczesne techniki, w tym z zakresu medycyny nuklearnej, potwierdzają aktywną rolę mikrogleju w procesie neurodegeneracyjnym. Poszukuje się swoistych markerów biochemicznych pozwalających na rozpoznanie choroby w stadium przedklinicznym i ewentualne wdrożenie leczenia zapobiegającego jej progresji. W przebiegu choroby Parkinsona w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym odkładają się wewnątrzkomórkowe złogi ciała Lewy'ego, składające się głównie z białka- alfa- synukleiny, będące równocześnie charakterystycznym markerem patologicznym. Opracowanie biopsji skóry z zastosowaniem nowoczesnych technik analizy białka - alfa- synukleiny, która przyżyciowo z wysoką czułością i swoistością potwierdza rozpoznanie, jest punktem zwrotnym w diagnozowaniu choroby Parkinsona.

Krokiem następnym będą strategie neuroprotektoryjne. W chwili obecnej modyfikacji ulegają również techniki objawowego leczenia oparte na lewodopie - złotym standardzie postępowania. Czynnikiem, który może stabilizować takie leczenie jest terapia genowa z użyciem wektora wirusowego zawierającego gen dla enzymu dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych. Terapia genowa oferuje obiecującą strategię leczenia z teoretyczną możliwością celowania zarówno w leczenie objawowe, jak i modyfikujące przebieg choroby.

*dr hab. n. med. Joanna Siuda (Katedra Neurologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego):*

#### **CHOROBA ALZHEIMERA I INNE OTĘPIENIA**

Ocena stężeń białek amyloidu- $\beta$  i p-tau w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz ich obrazowanie w badaniu PET są uznanymi biomarkerami rozpoznania choroby Alzheimerera wg klasyfikacji ATN (Amyloid/Tau/Neurodegeneracja). Do listopada 2020r. opublikowano w tematyce otępienia ponad 11 000 prac, a największy nacisk w badaniach dotyczących choroby Alzheimerera położono na ocenę patologii białka tau. W pierwszej prezentowanej pracy opublikowanej w *JAMA Neurology* zaprezentowano walidację badania tau-PET z radioligandem flortaucipir, wykazując doskonałą korelację zobrazowanych zmian z wynikiem badania autopsyjnego. Jednak ze względu na wysoki koszt badanie PET nie jest powszechnie stosowane, dlatego poszukiwania innych biomarkerów wciąż trwają. W drugiej prezentowanej pracy opublikowanej w *Lancet Neurology*, autorzy przedstawili metodę badania stężenia w surowicy krwi - hyperfosforylowanego białka tau (P-tau181), wykazując wysoką specyficzność dla

choroby Alzheimera, co pozwala odróżnić ją od innych otępień, już na wczesnym etapie; ponadto stężenie P-tau181 w surowicy krwi korelowało z narastaniem zaburzeń poznawczych ocenianym prospektywnie oraz z postępem zaniku hipokampa. W trzeciej prezentowanej pracy opublikowanej w *JAMA Neurology* przedstawiono z kolei przydatność oceny stężenia w surowicy białka P-tau217 (hyperfosforylowanego na treoninie 217) w diagnostyce przedklinicznej fazy choroby Alzheimera, dowodząc, że patologiczne stężenie P-tau217 w surowicy wyprzedza pojawienie się zmian w badaniu tau-PET. Biorąc pod uwagę postęp w zakresie metod pomiaru biomarkerów procesu neurodegeneracyjnego, możemy założyć, że już wkrótce w codziennej praktyce klinicznej będziemy mogli zlecić badanie krwi uzyskując wynik pozwalający postawić bardziej prawdopodobną diagnozę choroby Alzheimera.

*prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz (Katedra i Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego):*

### **SLA i inne choroby neuronu ruchowego**

W 2020r. opublikowano wiele interesujących artykułów na temat stwardnienia zanikowego bocznego (SLA), dotyczących patogenezy, genetyki, symptomatologii, czynników rokowniczych i możliwości leczniczych. W oczekiwaniu na planowane na 2021r. nowe rekomendacje Europejskiej Akademii Neurologii (EAN) dotyczące leczenia SLA, istotne z klinicznego punktu widzenia są wyniki badania II fazy (CENTAUR) oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność stosowania fenylomaślanu sodowego oraz kwasu ursodeoksycholowego [*N Engl J Med* 2020;383:919-30]. Autorzy wykazali spowolnienie postępu choroby w grupie pacjentów stosujących preparat łączony przez 24 tygodnie w porównaniu do placebo. Zaplanowano przeprowadzenie badania III fazy w większej grupie chorych w celu potwierdzenia wstępnych doniesień. Jednocześnie opublikowano wyniki długoterminowe tego samego badania, które wskazują na istotne wydłużenie czasu przeżycia w grupie chorych z SLA stosujących leczenie [*Muscle Nerve* 2020 Oct 16; doi: 10.1002/mus.27091]. W przypadku potwierdzenia wstępnych wyników, dostępność rynkowa obu preparatów może przyczynić się do znacznego przyspieszenia ich zastosowania u chorych. Ponadto szereg publikacji poświęcono kwestii współwystępowania cech otępienia czołowo-skroniowego z SLA. Duże zainteresowanie budzi praca opisująca zależność rodzaju zaburzeń poznawczych od lokalizacji uszkodzenia ruchowego [*Brain Sci* 2020, 10, 650; doi:10.3390/brainsci10090650]. Autorzy wykazali, że pacjenci z początkiem opuszkowym lub obustronnym początkiem kończynowym uzyskiwali istotnie gorsze wyniki w większości przeprowadzanych testów oceniających funkcje poznawcze w porównaniu do pacjentów z jednostronnym początkiem rdzeniowym. Wyniki badania potwierdzają lateralizację półkulową funkcji językowych i wzrokowo-przestrzennych. W 2020r. opublikowano ponadto długo wyczekiwane kryteria diagnostyczne pierwotnego stwardnienia bocznego (PLS), powoli postępującej choroby górnego neuronu ruchowego występującej w wieku dorosłym, która traktowana była na przestrzeni lat jako element SLA lub oddzielna jednostka chorobowa [*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:373–377].

SPONSORZY WYDARZENIA:

abbvie

**BIOFARM**<sup>®</sup>  
Człowiek jest w centrum naszych starań

 **polpharma**

 **EVER**  
PHARMA

 **MERZ**

 **Roche**

 **HemPoland**

**CannabiGold**  
ORIGINAL

  
**choroby mózgu**  
cykl publikacji PZWL