Załącznik 3

Autoreferat w języku polskim

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

Katedra i Klinika Neurologii

Wydziału Lekarskiego UJ CM

AUTOREFERAT

kandydata do stopnia doktora habilitowanego

Jakub Antczak

Kraków 2019

1. **Dane osobowe**

   - Imię i nazwisko: Jakub Antczak
   - Obecnie zajmowane stanowisko: Adiunkt Katedry Neurologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

2. **Wykształcenie**

   - Rok ukończenia studiów: 2000, Kierunek: lekarski, Wydział: II Wydział Lekarski, Uczelnia Wyższa: Warszawski Uniwersytet Medyczny (Akademia Medyczna w Warszawie)
   - Data uzyskania stopnia doktora: 26.07.2005 r., nazwa jednostki, która nadała stopień: Wydział Lekarski Uniwersytetu w Regensburgu (Medizinische Fakultät der Universität Regensburg), nazwiska promotora: Göran Hajak i recenzentów: Göran Hajak, Jürgen Winkler, temat rozprawy doktorskiej: Przetrwała senność u pacjentów leczonych terapią CPAP (Persistierende Tagesschläfrigkeit bei Patienten unter nCPAP-Therapie)
   - Posiadane Specjalizacje – 2011, Warszawa, neurologia, Nr 0718/ 2011.1/39

3. **Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych**

   - Grudzień 2014 – nadal: adiunkt, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków
   - Grudzień 2014 – nadal: starszy asystent, Szpital Uniwersytecki Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków
   - 2006 - 2014: asystent i adiunkt, Zakład Neurofizjologii Klinicznej, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa
   - Luty 2004 - Luty 2005: Zakład Neurofizjologii Doświadczalnej (obecnie Neurobiologii Oddychania), Instytut Medycyny Klinicznej i Doświadczalnej PAN, Warszawa
   - Lipiec - Grudzień 2003: asystent Kliniki Psychiatrii i Psychoterapii, Uniwersytet w Regensburgu, Niemcy
   - Styczeń 2002 - Czerwiec 2003: lekarz stażysta Kliniki Psychiatrii i Psychoterapii, Uniwersytet w Regensburgu, Niemcy

4. **Osiągnięcie naukowe wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017 r. poz. 1789):**

a) Tytuł osiągnięcia:

Nowe zastosowania lecznicze przezczaszkowej stymulacji magnetycznej serią bodźców w chorobach neurologicznych i psychiatrycznych

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem trzech prac w recenzowanych czasopismach o sumarycznym współczynniku oddziaływania IF = 6,369 oraz liczbie punktów MNiSW = 70. Tematyka prac skupia się, wokół zastosowania techniki przezczaszkowej stymulacji magnetycznej serią bodźców, w jej różnych wariantach i adaptacjach, w leczeniu schorzeń neuropsychiatrycznych.

b) Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. Antczak J, Poleszczyk A, Wichniak A, Rakowicz M, Parnowski T. The influence of the repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep quality in depression. Psychiatria Polska 2017;51(5):845-857.
   Punktacja: IP: 1.010, MNiSW: 15
   Mój udział w powstaniu pracy zawiera konceptualizację części dotyczącej badania snu chorych z depresją oraz opisanie metodyki stymulacji. Ponadto, przeprowadziłem stymulację u części chorych, a także mierzyłem jakość snu nocnego przed i po stymulacji. W końcu przeprowadziłem analizę statystyczną danych zinterpretowanych przez dr hab. Adama Wichniaka i napisałem większą cześć manuskryptu. Wkład własny oceniam na 60%.

2. Antczak J, Kowalska K, Klimkowicz-Mrowiec A, Wach B, Kasprzyk K, Banach M, Rzeźnicka-Brzegowy K, Kubica J, Słowik A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of cognitive impairment in frontotemporal dementia: an

open-label pilot study. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2018:14;749-755.
Punktacja: IP: 2.198, MNiSW: 25
Mój udział w powstaniu pracy zawiera konceptualizację badania, opracowanie metodyki stymulacji magnetycznej i w części jej przeprowadzenie i napisanie manuskryptu. Wkład własny oceniam na 65%.

3. Jakub Antczak, Joanna Pera, Maria Dąbroś, Wojciech Koźminski, Mateusz Czyżycki, Kamil Wężyk, Mateusz Dwojak, Marta Banach, Agnieszka Słowik. The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Symptoms in Hereditary Spastic Paraplegia. Neural Plasticity. 2019;2019:7638675.
Punktacja: IP: 3.161, MNiSW: 30
Mój udział w powstaniu pracy zawiera konceptualizację badania, opracowanie protokołu stymulacji magnetycznej, stymulację części chorych, udział w przeprowadzeniu analizy statystycznej i napisanie manuskryptu. Wkład własny oceniam na 70%.

c) Omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Wspólnym celem wymienionych wyżej prac było zbadanie efektu terapeutycznego przezczaszkowej stymulacji magnetycznej serią bodźców (ang. repetitive transcranial magnetic stimulation – rTMS) w jej nowych zastosowaniach, w leczeniu schorzeń neuropsychiatrycznych. rTMS jest metodą leczniczą, polegającą na nieinwazyjnym modulowaniu plastyczności mózgu za pomocą serii krótkotrwałych pulsów pola magnetycznego. Standardowy zestaw do stymulacji zawiera stymulator, czyli generator wysokonapięciowego (do 4000 V) prądu elektrycznego oraz podłączoną do niego cewkę stymulującą, składającą się z umieszczonych pod obudową zwojów drutu miedzianego. Generowany prąd, przepływając przez zwoje cewki, indukuje zgodnie z prawem Faradaya pole magnetyczne. Jeśli umieści się cewkę nad głową osoby stymulowanej, indukowane pole przeniknie przez powłoki i dotrze do znajdującej się pod cewką okolicy korowej, gdzie, ponownie zgodnie z prawem Faradaya, z uwagi na stosunkowo dobrą przewodność elektryczną kory mózgu, wyindukuje przepływ prądu elektrycznego, depolaryzującego błony miejscowej populacji neuronalnej. Stymulacja pojedynczymi bodźcami magnetycznymi wykorzystywana jest najczęściej do pobudzenia pierwotnej kory ruchowej (ang. Primary

motor cortex – PMC), co skutkuje skurczem odpowiednich mięśni szkieletowych i związanej z tym możliwości rejestrowania ruchowych potencjałów wywołanych (ang. motor evoked potentials – MEP) z oceną przewodzenia w ośrodkowych drogach ruchowych (Groppa i wsp. 2012). Jeśli natomiast zadziała się seriami bodźców magnetycznych, doprowadzi to do zmiany aktywności stymulowanej populacji neuronów. Zmiana ta będzie różna w zależności od wzorca i rytmu emitowania bodźców pola magnetycznego. Najprostszym i najczęściej stosowanym wzorcem jest stymulacja ze stałą – wysoką (≥5Hz) lub niską (≤1Hz) częstotliwością. Wysoka częstotliwość powoduje wzrost pobudliwości neuronalnej, przyspieszenie metabolizmu i inne zmiany określane zbiorczo procesem długotrwałej potencjacji (ang. long term potentiation - LTP). Odwrotnie, niska częstotliwość doprowadza do długotrwałej depresji neuronalnej (ang. long term depression - LTD) ze spadkiem pobudliwości i miejscowego metabolizmu w obrębie kory. W przypadku kory ruchowej, LPT i LTD manifestują się odpowiednio wzrostem i spadkiem amplitudy MEP (Siebner i Rothwell 2003, Lefaucheur i wsp. 2014). W wyniku pojedynczej sesji, obejmującej zazwyczaj od kilkuset do kilku tysięcy bodźców, indukowane zmiany pobudliwości, utrzymują się minuty, godziny lub najwyżej kilka dni od zakończenia stymulacji (Chen i wsp. 1997, Gangitano i wsp. 2002). Jeśli jednak sesje stymulacyjne powtarzane są codziennie, przez kilka do kilkudziesięciu dni, efekt stymulacji może utrzymywać się tygodnie lub nawet miesiące (Soundara i wsp. 2017). Mechanizm działania rTMS pozostaje w dużej mierze niepoznany: na poziomie komórkowym zwraca się uwagę na modyfikację potencjału błonowego i pobudliwości synaptycznej, a także zwiększenia aktywności czynników wzrostu (Aaron i wsp. 2004). Ponadto, udokumentowano związek rTMS z indukcją plastyczności synaptycznej (Lefaucheur 2012) oraz regulacji receptorowej, zwłaszcza w zakresie przekaźnictwa glutaminergicznego (Soundara i wsp. 2017) i GABA-ergicznego (Ziemann 2004, Eichhammer i wsp. 2007). W końcu, za pomocą techniki rejestracji zapisu elektroencefalograficznego w trakcie stymulacji magnetycznej, stwierdzono modyfikujący wpływ rTMS na spontaniczną, rytmiczną aktywność obwodów neuronalnych w obrębie kory mózgowej a także struktur podkorowych (Houzé i wsp. 2013).

Efekt kliniczny stymulacji polega, w większości przebadanych schorzeń, na przywracaniu zaburzonej równowagi w aktywności neuronalnej i metabolicznej pomiędzy odpowiednimi okolicami korowymi: w depresji lekoopornej stosuje się wysokie (pobudzające) częstotliwości, umieszczając cewkę nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową (ang. dorsolateral prefrontal cortex – DLPFC), bądź, alternatywnie, niskie

częstotliwości z cewką nad prawą DLPFC. W ten sposób odwraca się, zobrazowaną funkcjonalnym rezonansem magnetycznym, towarzyszącą depresji nierównowagę metaboliczną pomiędzy obiema okolicami, ze zmniejszeniem przepływu krwi, zużycia tlenu i glukozy w lewej okolicy przedczołowej (Kennedy i wsp. 1997) i odwrotnymi zmianami w okolicy prawej (Bench i wsp. 1995). Podobnie, u chorych dotkniętych poudarowym niedowładem stymuluje się niską częstotliwością półkulę zdrową (Mansur i wsp. 2005), bądź wysoką częstotliwością półkulę poudarową (Khedr i wsp. 2005). Nieco innego typu mechanizm terapeutyczny upatrywany jest np. u chorych z bólem neuropatycznym, gdzie wysokoczęstotliwościowa stymulacja pierwotnej kory ruchowej, przeciwstronnej do lokalizacji bólu, ma redukować nadaktywność neuronów wzgórzowych poprzez antydromowe przewodnictwo połączeniami wzgórzowo-korowymi (Lefaucheur 2016). Dotychczasowe doświadczenia, zebrane na podstawie licznych prób klinicznych pozwoliły na wydanie zaleceń przez Międzynarodową Federację Neurofizjologii Klinicznej (ang. International Federation of Clinical Neurophysiology – IFCN), określających poziom skuteczności rTMS w poszczególnych schorzeniach neuropsychiatrycznych: skuteczność pewna (poziom ewidencji A) istnieje w przypadku efektu antydepresyjnego u chorych z depresją oraz efektu analgetycznego w bólu neuropatycznym. Skuteczność prawdopodobna (poziom ewidencji B) istnieje w rehabilitacji poudarowego niedowładu niską częstotliwością, nad półkulą zdrową oraz w leczeniu negatywnych objawów schizofrenii (stymulacja lewej DLPFC). W szeregu innych wskazań, skuteczność została określona jako możliwa (poziom C) (Lefaucheur i wsp. 2014). Jak dotychczas, jedynie w depresji lekoopornej rTMS stała się w wielu krajach techniką rutynową, zaakceptowaną przez krajowe agencje do spraw produktów leczniczych oraz refundowaną przez ubezpieczycieli.

W mojej własnej pracy badawczej, sprawdzałem możliwości terapeutyczne rTMS w dotychczas niebadanych pod tym kątem objawach i chorobach. Na podstawie opublikowanych wcześniej prób klinicznych oraz danych z literatury, dotyczących mechanizmu działania rTMS wybierałem cele terapeutyczne, co do których istniały przesłanki, że uzyskany zostanie istotny efekt leczniczy. Również na podstawie danych z literatury opracowywałem protokoły stymulacji, dopasowane do zmian miejscowej aktywności neuronalnej, charakterystycznych dla danej choroby.

Moja pierwsza praca objęła jednostkę chorobową, w której efektywność stymulacji została już wcześniej zbadana, czyli depresję lekooporną. Nowością moich badań było monitorowanie wpływu rTMS na objawy poboczne tej choroby, jakimi są zaburzenia snu.

Poprzednie prace koncentrowały się na wpływie stymulacji na objawy główne, czyli obniżenie nastroju. Po uzyskaniu większego doświadczenia, zająłem się badaniem potencjału terapeutycznego rTMS w chorobach, w których metoda ta nie była jeszcze stosowana, czyli w zwyrodnieniu czołowo-skroniowym (ang. frontotemporal dementia - FTD) i w różnych formach dziedzicznej paraplegii spastycznej (ang. hereditary spastic paraplegia – HSP).

Praca „The influence of the repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep quality in depression" dotyczyła jak wspomniałem wpływu rTMS na zaburzenia snu u chorych z lekooporną depresją. 13 chorych (sześcioro z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi i siedmioro z zaburzeniami dwubiegunowymi) zostało poddanych 20 sesjom rTMS wg protokołu najczęściej używanego w depresji, tzn. wysokoczęstotliwościowej (10Hz w omawianym badaniu) stymulacji nad lewą DLPFC, o intensywności 110-120% wartości progu pobudliwości ruchowej (ang. motor threshold – MT). MT jest określany jako najmniejsze natężenia pola magnetycznego, zdolne wywołać MEP. Wartość MT wyraża się w procentach maksymalnego pola magnetycznego, które jest w stanie wyindukować używany zestaw stymulacyjny. Procedura określania MT w moich badaniach odpowiada metodzie względnej częstości, opisanej w zaleceniach IFCN (Groppa i wsp. 2012). W omawianej pracy, jak też i we wszystkich moich pracach dotyczących rTMS, używałem stymulatora magnetycznego Magstim Super Rapid^2 (Magstim Company Ltd, Whitland, South West Wales, Wielka Brytania). Z wyjątkiem ostatniej z trzech prac, składających się na główne osiągnięcie, do stymulatora podłączona była cewka o kształcie cyfry osiem, o średnicy 70mm, indukująca pole magnetyczne maksymalnie do 0,93 Tesla. Dla uniknięcia przegrzania, cewka wyposażona była w mechanizm chłodzenia powietrzem. W trakcie stymulacji, chorzy przebywali w pozycji półleżącej. Ochronę przed hałasem wydobywającym się z cewki stanowiły odpowiednie słuchawki ochronne lub wtyczki do uszu. Większość chorych dobrze tolerowała terapię. Niekiedy jednak, z powodu bólu powodowanego przez bodźce magnetyczne, podawano paracetamol i/lub nakładano na stymulowaną okolicę znieczulający krem Emla. Terapia odbywała się zgodnie z zasadami bezpieczeństwa ustalonymi przez IFCN (Rossi i wsp. 2009). Przed stymulacją chorzy wypełniali kwestionariusz kwalifikujący do stymulacji, zaadaptowany z angielskiego oryginału, opublikowanego przez IFCN (Rossi i wsp. 2011).

Podobnie jak w wielu innych podobnych pracach, lokalizację DLPFC wyznaczano jako punkt leżący 5cm do przodu od obszaru somatopowego dla mięśni ręki lewej. Z kolei lokalizację tego obszaru ustalano, rejestrując MEP z mięśnia odwodziciela palca małego i

wybierając miejsce, w którym cewka stymulująca wywoływała potencjały o najwyższej amplitudzie. Podczas każdej sesji, stymulowana okolica otrzymywała 3000 bodźców magnetycznych, w 75, liczących po 40 bodźców ciągach, odseparowanych 26-sekundowymi interwałami. Po stymulacji, zgodnie z oczekiwaniami, zanotowano istotne zmniejszenie nasilenia depresji, mierzone skalą Hamiltona oraz Skalą Ogólnej Oceny Klinicznej. W zakresie jakości snu, istotna poprawa była widoczna jedynie w części skali Hamiltona, odnoszącej się do snu (sumaryczna punktacja z pytań 4-6). Trend w kierunku zmniejszenia nasilenia bezsenności obserwowano w Ateńskiej Skali Bezsenności. Zmianom tym nie towarzyszyła jednak obiektywna poprawa ciągłości snu nocnego ani zwiększenie jego ilości, ani wydajności, ani innych parametrów, co stwierdzono na podstawie zapisów aktygrafu. Aktygraf jest małym instrumentem, przypominającym zegarek, dość często używanym w medycynie snu. Zwykle osoba badana zakłada go na nadgarstek. Aktygraf rejestruje przyspieszenia kątowe kończyny, na którą jest założony. W ten sposób dostarcza informacji o jej aktywności ruchowej, a pośrednio (jeśli jest noszony przez kilka dni lub tygodni) o rytmie snu i czuwania, jak też i o długości i ciągłości snu nocnego. Brak zmian w pomiarach aktygraficznych przed i po stymulacji stanowił pewne zaskoczenie, ponieważ zaburzenia cyklu okołodobowego i bezsenność stanowią integralny składnik obrazu klinicznego depresji. Jako możliwe wytłumaczenie widziałem czynniki anatomiczne, a konkretnie umiejscowienie ośrodków regulacji snu i czuwania m.in. jąder szwu, czy jądra nadskrzyżowaniowego głównie w obrębie struktur podkorowych lub pnia mózgu. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, pole magnetyczne, wyindukowane w trakcie rTMS nie osiąga tych struktur w istotnym natężeniu i co za tym idzie, niemożliwa jest tam bezpośrednia indukcja plastyczności. Inną możliwą przyczyną jest zwiększenie aktywności metabolicznej w lewej DLPFC w konsekwencji rTMS. Zwiększenie to może negatywnie wpływać na fizjologiczny proces indukcji snu, który normalnie jest związany ze zmniejszeniem aktywności metabolicznej okolic czołowych (Nofzinger i wsp. 2002). W końcu czynniki behawioralne, jak mała aktywność fizyczna i długi czas spędzany w łóżku, które u wielu chorych nie zmieniają się mimo poprawy nastroju, mogły w istotnym stopniu negatywnie wpłynąć na higienę snu i w ten sposób utrzymywać jego ilość i jakość na niezmienionym poziomie (Perlis i wsp. 2017).

Wraz ze wzrostem doświadczenia w stosowaniu stymulacji magnetycznej, zarówno w pracy eksperymentalnej jak też i w rutynowym użyciu, w codziennej praktyce neurofizjologa klinicznego, moje zainteresowania naukowe rozszerzyły się o jednostki chorobowe, w których rTMS nie była jeszcze wypróbowana. Pierwszą z takich jednostek było otępienie

czołowo-skroniowe (ang. frontotemporal dementia – FTD). FTD jest jedną z najczęstszych przyczyn otępienia u osób poniżej 65 roku życia (Rosness i wsp. 2016). W przeciwieństwie do choroby Alzheimera nie istnieje leczenie farmakologiczne, spowalniające ubytki funkcji poznawczych. Możliwa jest jedynie częściowa kompensacja objawów psychiatrycznych (Nardell i wsp. 2014). Idea wypróbowania rTMS w terapii FTD powstała, po pojawieniu się kilku doniesień o poprawie funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera a także w otępieniu z ciałami Lewy'ego, po zastosowaniu tej metody (Elder i wsp. 2014). Do badania włączonych zostało 11 osób z FTD, w tym dziewięcioro z wariantem behawioralnym, jedna z wariantem z zaburzoną płynnością mowy/agramatyzmem pierwotnej afazji postępującej oraz jedna z wariantem semantycznym pierwotnej afazji postępującej. Stymulowałem obie DLPFC, częstotliwością 10Hz z intensywnością 90% MT. Protokół ten był podobny do stosowanych uprzednio w chorobie Alzheimera. Leczenie objęło 10 sesji. Podczas każdej sesji, każda z obu okolic otrzymała 1500 bodźców magnetycznych. Wyniki opisałem w pracy pt. „Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of cognitive impairment in frontotemporal dementia: an open-label pilot study". Praca ta, jako jedna z pierwszych udokumentowała poprawę funkcji poznawczych w FTD i była pierwszą próbą wykorzystania rTMS w tej chorobie. Poprawa była widoczna w sumarycznej punktacji Montrealskiej Skali Oceny Funkcji Poznawczych i osobno, w jej kilku podpunktach. Ponadto poprawę zanotowano w teście wykreślania cyfr i liter, teście Stroopa, a także w Kwestionariuszu Zachowań Osób z Zespołem Czołowym, będącym narzędziem do oceny codziennego funkcjonowania chorych, dokonywanej przez ich opiekunów. Poprawa wykazana w tym kwestionariuszu jest szczególnie istotna, ponieważ oznacza, że pożyteczny wpływ rTMS na zdrowie chorych może także istotnie poprawić jakość życia ich opiekunów, często dramatycznie obciążonych codzienną opieką nad pacjentem. Potencjalna wartość rTMS w terapii FTD okazuje się jeszcze większa gdy porównamy wyniki osiągnięte w omawianej pracy z dotychczasowymi próbami terapii w tej chorobie: spośród wszystkich wypróbowanych leków, poprawę funkcji poznawczych odnotowano jedynie po oksytocynie i poprawa ta była ograniczona wyłącznie do socjalnych aspektów funkcji poznawczych (Nardell i wsp. 2014). Mechanizm działania, poprzez który rTMS zwiększyła wydolność poznawczą wśród naszych chorych oraz w innych opisywanych grupach, cierpiących na otępienie pozostaje nie do końca zbadany. Najczęściej wymienia się zwiększenie metabolizmu i pobudliwości płatów czołowych, które poprawia zdolności poznawcze także u osób zdrowych (Luber i wsp. 2014). Koncepcji tej przeczy jednak doniesienie o pozytywnym wpływie, na niektóre funkcje poznawcze stymulacji o częstotliwości 1Hz, nad prawą DLPFC (Turriziani i wsp. 2012) u osób zdrowych i w

łagodnych zaburzeniach poznawczych. Wydaje się, że temat oddziaływania nieinwazyjnej stymulacji mózgu na funkcje poznawcze jest niezwykle złożony. Świadczy o tym selektywność poprawy badanych funkcji poznawczych, obserwowana nie tylko w naszej pracy, lecz także w wielu innych, w których poprawie uległa jedynie część stosowanych testów. Wydaje się także, że zakres funkcji poznawczych reagujących na stymulację zmienia się w zależności od stymulowanej okolicy (Elder i Taylor 2014).

Ostatnia praca z cyklu składającego się na główne osiągnięcie nosi tytuł „The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Symptoms in Hereditary Spastic Paraplegia". Celem tej pracy było zbadanie po raz pierwszy, potencjału terapeutycznego rTMS w różnych formach HSP. HSP jest heterogenną grupą neurodegeneracyjnych chorób dziedzicznych, których wspólną cechą jest przewlekłe, stopniowe zwyrodnienie neuronów szlaku korowo-rdzeniowego. Wspólne jest także objęcie procesem neurodegeneracyjnym, w pierwszej kolejności najdłuższych aksonów i związany z tym rozwój paraparezy spastycznej. Niektóre z mutacji prowadzących do HSP, warunkują także rozwój innych objawów neurologicznych, jak zespół móżdżkowy, zaburzenia poznawcze, polineuropatia, zespół pozapiramidowy i inne. U chorych wykazujących takie objawy rozpoznaje się złożoną postać HSP, natomiast chorzy prezentujący jedynie paraparezę cierpią na czystą postać HSP. Adrenomieloneuropatia jest chorobą podobną do HSP, zaliczaną przez większość badaczy do jednej z form adrenoleukodystrofii. W niektórych pracach jednak, adrenomieloneuropatia postrzegana jest jako metaboliczna forma HSP (Béreau i wsp. 2015, Castellano i wsp. 2016). Powodem tego są identyczne z innymi formami HSP zmiany patofizjologiczne z degeneracją szlaku korowo-rdzeniowego, skutkującą powoli rozwijającą się spastyczną paraparezą jako jedynym lub głównym objawem choroby. Również w obecnej pracy pacjenci z adrenomieloneuropatią byli włączani do badania. Protokół rTMS, który opracowałem do tej próby był wymagający technicznie: do stymulacji używano cewki stożkowej, o średnicy 110 mm, mogącej wyindukować pole magnetyczne do 0.7 T. Cewka ta dedykowana jest do stymulacji położonych relatywnie głęboko, obszarów somatopowych dla mięśni kończyn dolnych. W odróżnieniu od cewki używanej w poprzednich moich eksperymentach, nie posiada ona mechanizmu chłodzącego, tak że pomiędzy ciągami trzeba było ją chłodzić fizykalnie. Stymulacja odbywała się nad PMC, obustronnie dla mm kończyn dolnych. Konkretnie, odpowiedzi ruchowe rejestrowano z m. odwodziciela palucha. Terapia obejmowała pięć sesji. Podczas każdej z nich na każdą półkulę emitowanych było 1500 bodźców o intensywności 90% MT. W odróżnieniu od poprzednich badań, próba na chorych

z HSP była badaniem randomizowanym i kontrolowanym, zaślepionym pojedynczo. Osoba wykonująca rTMS miała wiedzę, czy prowadzi stymulację prawdziwą, czy placebo, jednak ani chorzy, ani osoby przeprowadzające ocenę chorych nie były świadome ramienia terapeutycznego. W badaniu uwzględniono także pomiary follow up, które przeprowadzano dwa tygodnie po zakończeniu stymulacji. Z uwagi na ograniczoną dostępność pacjentów z odpowiednim rozpoznaniem, badanie przeprowadzono w projekcie skrzyżowanym: każdy chory odbył stymulację placebo i stymulację terapeutyczną, które oddzielone były od siebie okresem od jednego do trzech miesięcy. Podobnie do wielu innych prac z użyciem rTMS, stymulacja placebo wyglądała tak samo jak stymulacja terapeutyczna, z tym że cewka była odchylona do tyłu o 90%, co znacznie redukuje siłę pola magnetycznego, docierającego do mózgu, pozbawiając je fizjologicznego znaczenia. Kolejność ramion terapeutycznych ustalana była losowo, na podstawie wygenerowanej wcześniej listy randomizacyjnej. Do badania zakwalifikowano 15 osób. Jedna z nich nie ukończyła terapii z uwagi na wystąpienie napadu padaczkowego w trakcie stymulacji. Wystąpienie napadu jest jedynym poważnym działaniem niepożądanym z związku z rTMS i może się zdarzyć także jeśli przestrzega się zasad bezpieczeństwa (Rossi i wsp. 2009). Pozostałych 14 pacjentów ukończyło badanie bez istotnych powikłań. Wyniki wykazały zwiększenie, mierzonej dynamometrycznie siły mięśni kończyn dolnych zarówno tych proksymalnych (zginaczy stawu biodrowego, prostowników i zginaczy stawu kolanowego) jak i dystalnych (zginaczy i prostowników stawu skokowego) a także redukcję ocenianej zmodyfikowaną skalą Ashwortha spastyczności w obrębie mięśni proksymalnych. Redukcja spastyczności obecna była także podczas pomiarów follow up. Nie zwiększyła się natomiast istotnie szybkość chodu w teście przejścia 10 metrów. Zanotowano jedynie trend w kierunku jej zwiększenia ($p=0.074$). Wydaje się jednak, że jest to konsekwencją ograniczonej mocy badania na skutek małej liczby pacjentów. Ponadto, znaczenie może mieć zastosowanie jedynie pięciu sesji. (Możliwości logistyczne nie pozwoliły na większą ich liczbę). Małej liczbie sesji można również przypisać brak utrzymywania się efektu na siłę mięśni w pomiarach follow up. Pomimo tych ograniczeń, badanie wykazało, że rTMS może posiadać istotny potencjał w rehabilitacji osób dotkniętych HSP. Interesującym wynikiem uzyskanym w ramach analizy post hoc, była odwrotna korelacja MT ze wzrostem siły mięśniowej. MT odzwierciedla między innymi gęstość i liczbę połączeń szlaku korowo-rdzeniowego (Groppa i wsp. 2012). Niski MT (oznaczający, że kora ruchowa pobudzana jest już po bodźcach o niskim natężeniu pola magnetycznego) u naszych chorych odzwierciedlać może zatem niewielkie zaawansowanie procesu degeneracyjnego z przetrwałą dużą liczbą pobudliwych połączeń korowo-rdzeniowych i związaną z tym dużą

zdolność do indukcji plastyczności. Odwrotnie, wysoki MT świadczy o znacznego stopnia utracie pobudliwych połączeń z jedynie niewielką zdolnością do indukcji plastyczności i co za tym idzie ograniczonym efektem terapeutycznym.

Interesującym wynikiem jest także ograniczenie redukcji spastyczności do proksymalnych mięśni kończyn dolnych. Wynika to najpewniej z bardziej powierzchownego położenia odpowiednich obszarów somatopowych. Z kolei obszary dla dystalnych mięśni kończyn dolnych położone są w szczelinie międzypółkulowej, w większej odległości od powierzchni głowy a tym samym od cewki stymulującej. Zmniejsza to możliwości wywołania plastyczności w tych obszarach, ponieważ indukcja pola maleje odwrotnie proporcjonalnie do odległości od cewki. Wg wiedzy autorów, kwestia zróżnicowanego oddziaływania rTMS na poszczególne obszary somatopowe PMC nie była do tej pory wzmiankowana w literaturze.

Wspólnym wnioskiem, który może być wysnuty na podstawie prac składających się na główne osiągnięcie jest znaczna uniwersalność rTMS jako narzędzia terapeutycznego w chorobach, mających swoje patofizjologiczne źródło w dysfunkcji kory mózgu. Uzyskane przeze mnie wyniki uzasadniają dalsze prace nad innymi jednostkami chorobowymi, w których rTMS może potencjalnie wywołać efekt terapeutyczny, jak też i kolejne badania, obejmujące większą liczbę chorych z FTD i HSP. Z drugiej strony, negatywy wynik badania nad zaburzeniami snu w depresji skłania ku refleksji, że efekt rTMS powiązany jest ściśle z patofizjologią danego schorzenia i że dobór odpowiedniego protokołu stymulacji powinien uwzględniać dostępną wiedzę na temat zmian neurobiologicznych stymulowanej okolicy i sąsiednich obszarów. Ponadto, istotnym czynnikiem determinującym wielkość efektu terapeutycznego jest odległość stymulowanej okolicy od cewki.

W wyniku opisanych wyżej prac nabyłem wiedzy i doświadczenia w stosowaniu rTMS. Całościowe zagadnienie możliwości terapeutycznych tej metody zostało przeze mnie podsumowane w pracy poglądowej pt. „Aktualne możliwości i perspektywy terapii schorzeń neurologicznych i zaburzeń psychicznych przezczaszkową stymulacją magnetyczną serią bodźców" (Antczak i wsp. 2015). Swoją wiedzą w tym zakresie dzielę się także prowadząc odpowiednie kursy i warsztaty. Jako kierunki przyszłych badań naukowych i praktycznego stosowania rTMS widzę rozszerzenie terapii na inne choroby: zdążyłem już zacząć projekty na temat leczenia apatii i depresji w przebiegu stwardnienia zanikowego bocznego (figurujące w rejestrze clinicaltrials.gov pod numerami NCT03892382 i NCT03892863). Ponadto, we współpracy z klinikami neurochirurgicznymi, zamierzam rozpocząć stymulację chorych z

bólem neuropatycznym, celem nieinwazyjnej oceny podatności bólu na neuromodulację oraz celem nawigacji miejsca implantacji nadtwardówkowego stymulatora elektrycznego. W miarę możliwości chciałbym też powtórzyć badanie z HSP, jednak na większej liczbie chorych oraz z większą liczbą sesji rTMS, a także z jednoczesnym stosowaniem specjalistycznej rehabilitacji ruchowej, ukierunkowanej na poprawę chodu.

Referencje:

Aaron RK, Boyan BD, Ciombor DM, Schwartz Z, Simon BJ. Stimulation of growth factor synthesis by electric and electromagnetic fields. Clin Orthop Relat Res. 2004;(419):30-37.

Antczak J. Poleszczyk A. Banach M. Aktualne możliwości i perspektywy terapii schorzeń neurologicznych i zaburzeń psychicznych przezczaszkową stymulacją magnetyczną serią bodźców. Family Medicine & Primary Care Review. 2015;17(4):267-73.

Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. Psychol Med. 1995;25(2):247-61.

Béreau M, Anheim M, Chanson JB, Tio G, Echaniz-Laguna A, Depienne C, Collongues N, de Seze J. Dalfampridine in hereditary spastic paraplegia: a prospective, open study. J Neurol. 2015;262(5):1285-8.

Castellano A, Papinutto N, Cadioli M, Brugnara G, Iadanza A, Scigliuolo G, Pareyson D, Uziel G, Köhler W, Aubourg P, Falini A, Henry RG, Politi LS, Salsano E. Quantitative MRI of the spinal cord and brain in adrenomyeloneuropathy: in vivo assessment of structural changes. Brain. 2016;139(Pt 6):1735-46.

Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. Neurology. 1997;48(5):1398-403.

Eichhammer P, Kleinjung T, Landgrebe M, Hajak G, Langguth B. TMS for treatment of chronic tinnitus: neurobiological effects. Prog Brain Res. 2007;166:369-75.

Elder GJ, Taylor JP. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias? Alzheimers Res Ther. 2014 Nov 10;6(9):74.

Gangitano M, Valero-Cabré A, Tormos JM, Mottaghy FM, Romero JR, Pascual-Leone A. Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. Clin Neurophysiol. 2002;113(8):1249-57.

Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thickbroom GW, Rossini PM, Ziemann U, Valls-Solé J, Siebner HR. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. Clin Neurophysiol. 2012;123(5):858-82.

Houzé B, Bradley C, Magnin M, Garcia-Larrea L. Changes in sensory hand representation and pain thresholds induced by motor cortex stimulation in humans. Cereb Cortex. 2013;23(11):2667-76.

Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. Can J Psychiatry. 1997;42(5):467-75.

Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. Neurology. 2005;65(3):466-8.

Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol. 2014;125(11):2150-2206.

Lefaucheur JP. Cortical neurostimulation for neuropathic pain: state of the art and perspectives. Pain. 2016;157 Suppl 1:S81-9.

Lefaucheur. Neurophysiology of cortical stimulation. Int Rev Neurobiol. 2012;107:57-85.

Luber B, Lisanby SH. Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS). Neuroimage. 2014;85 Pt 3:961-70.

Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, Wagner T, Rigonatti SP, Marcolin MA, Pascual-Leone A. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. Neurology. 2005;64(10):1802-4.

Nardell M, Tampi RR. Pharmacological treatments for frontotemporal dementias: a systematic review of randomized controlled trials. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2014;29(2):123-32.

Nofzinger EA, Buysse DJ, Miewald JM, Meltzer CC, Price JC, Sembrat RC, et al. Human regional cerebral glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in relation to waking. Brain. 2002;125(Pt 5):1105-15.

Perlis ML, Ellis JG, Kloss JDM, Riemann DW. Etiology and pathophysiology of insomnia. W: Kryger MH, Roth T, Dement WC red. Principles and practice of sleep medicine, 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017, s. 769-84.

Rosness TA, Engedal K, Chemali Z. Frontotemporal Dementia: An Updated Clinician's Guide. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2016;29(5):271-80.

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Screening questionnaire before TMS: an update. Clin Neurophysiol. 2011;122(8):1686.

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol. 2009;120(12):2008-2039.

Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. Exp Brain Res. 2003;148(1):1-16.

Soundara Rajan T, Ghilardi MFM, Wang HY, Mazzon E, Bramanti P, Restivo D, Quartarone A. Mechanism of Action for rTMS: A Working Hypothesis Based on Animal Studies. Front Physiol. 2017;8:457.

Turriziani P, Smirni D, Zappalà G, Mangano GR, Oliveri M, Cipolotti L. Enhancing memory performance with rTMS in healthy subjects and individuals with Mild Cognitive Impairment: the role of the right dorsolateral prefrontal cortex. Front Hum Neurosci. 2012;6:62.

Ziemann U. TMS induced plasticity in human cortex. Rev Neurosci. 2004;15(4):253-66.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

Zaburzenia snu w chorobach neurodegeneracyjnych

Spis odpowiednich publikacji:

1. Antczak J, Rakowicz MJ, Banach M, Derejko M, Sienkiewicz J, Zalewska U, Więcławska M, Jakubczyk T, Jernajczyk W. Negative influence of L-dopa on subjectively assessed sleep but not on nocturnal polysomnography in Parkinson's disease. Pharmacol Rep. 2013;65(3):614-23.
   Punktacja: IP: 2,165, MNiSW: 25, praca oryginalna

2. Antczak J, Rakowicz M, Banach M, Derejko M, Sienkiewicz J, Zalewska U, Więcławska M, Jernajczyk W. The Influence of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Sleep in Parkinson's Disease. Biocybernetics and Biomedical Engineering 2011;31(3):35-46.
   Punktacja: IP: 0.234, MNiSW: 15, praca oryginalna

3. Antczak J, Witkowski G, Rakowicz M, Stępniak I, Krysa W, Ziora-Jakutowicz K, Rola R. Huntington's disease and sleep related breathing disorders. Hyg Pub Health 2013;48(4):449-455.
   Punktacja: IP: 0, MNiSW: 7, praca oryginalna

4. Banach M*, Antczak J*, Rola R. Association of peripheral neuropathy with sleep-related breathing disorders in myotonic dystrophies. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017;13:133-140. *Równy udział autorów.
   Punktacja: IP: 2.198, MNiSW: 25, praca oryginalna

W mojej pracy naukowej nad zaburzeniami snu, zwracałem uwagę na te ich aspekty, które pomimo istotnie negatywnego wpływu rzadko są zauważane w praktyce klinicznej. W pierwszym badaniu z tego tematu: "Negative influence of L-dopa on subjectively assessed sleep but not on nocturnal polysomnography in Parkinson's disease" starałem się ustalić czynniki wpływające negatywnie na jakość snu w chorobie Parkinsona. W wynikach wykazałem, że zapisy polisomnograficzne osób chorych charakteryzują się krótszym

całkowitym okresem snu, niższą wydajnością oraz przedłużoną latencją snu i latencją fazy REM. Ponadto, parametry polisomnograficzne takie jak całkowity czas snu oraz wydajność snu wykazały zależność od nasilenia ruchowych objawów choroby Parkinsona. W pracy tej analizowałem także wpływ dawki lewodopy na sen. Analiza ta wykazała, że wraz ze wzrostem dawki (lub jej ekwiwalentu w innych lekach dopaminergicznych) obniżeniu ulega subiektywna percepcja jakości snu, lecz nie jego obiektywna jakość mierzona polisomnograficznie. Wyniki te uściśliły wcześniejsze, w dużej mierze spekulatywne dyskusje na temat wpływu lewodopy na sen u chorych z chorobą Parkinsona.

W pracy pt. „The Influence of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Sleep in Parkinson's Disease." badałem wpływ rTMS o wysokiej częstotliwości na jakość snu w chorobie Parkinsona. W momencie konceptualizacji badania i jego przeprowadzania, korzystny efekt rTMS na zaburzenia ruchowe w chorobie Parkinsona był już udokumentowany wieloma pracami. Efekt ten uzyskiwano, najczęściej stymulując pierwotną korę ruchową, obustronnie. Zwykle terapia trwała dwa tygodnie, czyli dziesięć sesji terapeutycznych (po jednej w każdy dzień roboczy). Uzyskana poprawa utrzymywała się średnio sześć tygodni. Jako przyczynę poprawy wymieniano najczęściej indukowany przez rTMS wzrost pobudliwości kory ruchowej, co miało kompensować zredukowaną w chorobie Parkinsona impulsację z jąder podstawy do PMC. W momencie rozpoczęcia moich badań, wpływ rTMS na obiektywnie mierzony sen w chorobie Parkinsona był jeszcze nieznany. Jedynie jedna praca opisywała subiektywną poprawę. W mojej pracy 11 pacjentów z chorobą Parkinsona otrzymało dziesięć sesji rTMS o częstotliwości 15Hz, obustronnie nad pierwotną korą ruchową dla mięśni ręki. Lokalizację tej okolicy ustalano – jak to już wspomniano wyżej – rejestrując MEP z mięśnia odwodziciela palca małego i wybierając miejsce, w którym cewka stymulująca wywoływała potencjały o najwyższej amplitudzie. Podczas każdej sesji, każda z półkul otrzymała po 2000 bodźców magnetycznych (emitowanych w 40 ciągach, każdy po 50 bodźców z 10-sekundowymi interwałami pomiędzy ciągami), o intensywności 120% wartości MT. Porównanie zapisów polisomnograficznych przed i po stymulacji wykazało poprawę obiektywnej jakości snu poprzez redukcję snu płytkiego (stadium Non-REM1) oraz redukcję częstotliwości nocnych wybudzeń. Zmianom polisomnograficznym towarzyszyła subiektywna poprawa w Skali Snu Choroby Parkinsona (ang. Parkinson Disease Sleep Scale – PDSS) oraz poprawa sprawności ruchowej i zmniejszenie nasilenia objawów ruchowych, udokumentowane testem sprawności manualnej nine-hole peg test, a także zmniejszeniem sumarycznej punktacji, części II-IV UPDRS. Przyczyn poprawy jakości snu

upatrywałem przede wszystkim w redukcji nasilenia zaburzeń ruchowych. rTMS może wykazywać w tym zakresie przewagę nad leczeniem farmakologicznym, ponieważ jej efekt nie ustaje w godzinach nocnych. Wyniki mojego badania nie są zgodne z dwiema innymi pracami, monitorującymi wpływ wysokoczęstotliwościowej rTMS na jakość snu, które nie wykazały korzystnego efektu (van Dijk i wsp. 2009, Arias i wsp. 2010) (van Dijk i wsp. wykazali poprawę jedynie w podgrupie chorych, u których stymulacja odbywała się nad korą ciemieniową). Najpewniejszym wytłumaczeniem tej rozbieżności są różnice w metodologii badania snu: w obu cytowanych pracach używano do tego aktygrafii, która jak wspomniano dostarcza informacji o rytmie snu i czuwania, jak też i o długości i ciągłości snu nocnego. W przeciwieństwie do używanej przeze mnie polisomnografii nie da się jednak na jej podstawie uzyskać żadnych danych, co do architektury snu ani udziału poszczególnych jego stadiów w całym okresie snu. Biorąc pod uwagę tą różnicę, przeprowadzone przeze mnie i Kolegów badanie stanowi cenne uzupełnienie, względem pozostałych obu prac podejmujących tą samą tematykę.

Kolejne prace dotyczyły zaburzeń oddychania w czasie snu (ang. sleep-related breathing disorders – SRBD), w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych. SRBD są grupą chorób obejmującą obturacyjny bezdech senny (ang. obstructive sleep apnea – OSA), centralny bezdech senny (ang. central sleep apnea – CSA), zespół podwyższonego oporu w górnych drogach oddechowych (ang. upper airway resistance syndrome – UARS), hypowentylację związaną ze snem oraz hipoksemię związana ze snem. W większości z tych chorób dochodzi do powtarzających się epizodów ustania czynności oddechowej podczas snu, czyli bezdechów, lub jej znacznego ograniczenia, które określa się mianem spłyceń. Przyczyną tych zaburzeń może być przeszkoda mechaniczna w postaci zapadających się górnych dróg oddechowych, jak to ma miejsce w OSA lub na stałe zwężone światło górnych dróg oddechowych, w postaci np. przerośniętej małżowiny nosa, jak w UARS. W przypadku CSA przyczyną bezdechów i spłyceń są zaburzenia czynności ośrodka oddechowego w pniu mózgu. Zespoły hypowentylacji i hipoksemii związanej ze snem polegają na ciągłym niedotlenieniu związanym z niedostateczną pracą mięśni oddechowych, co ma miejsce np. w chorobach nerwowo-mięśniowych lub w ekstremalnej otyłości, bądź w schorzeniach układu oddechowego np. POCHP. W zakresie chorób neurozwyrodnieniowych, wzrost częstości SRBD udokumentowany jest w takich jednostkach jak stwardnienie zanikowe boczne, zanik wieloukładowy, czy dystrofie mięśniowe, czyli jednostki, w których dochodzi do osłabienia mięśni albo do znacznej dysautonomii. Moja praca pt. „Huntington's Disease and Sleep

Related Breathing Disorders" uzupełniła powyższą wiedzę o dane na temat występowania SRBD wśród chorych ze średnio i znacznie zaawansowaną chorobą Huntingtona. Punktem wyjścia do podjęcia tych badań były doniesienia na temat dużej częstości przewlekłego, aspiracyjnego zapalenia płuc w chorobie Huntingtona, mogące w istotny sposób redukować pojemność płuc. Inne prace wykazywały dysfunkcję ośrodka oddechowego u tych chorych, mogącą wywoływać bezdechy typu centralnego. W końcu, potencjalną przyczyną SRBD w chorobie Huntingtona jest także dysautonomia obecna u 44% chorych i będąca istotnym czynnikiem ryzyka SRBD w populacji generalnej. Ponadto, do zbadania relacji pomiędzy chorobą Huntingtona a SRBD zachęcał opis przypadku kobiety, u której rozpoznano zarówno ch. Huntingtona jak i OSA, i która otrzymała leczenie ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (ang. continuous positive airway pressure – CPAP). Oprócz poprawy jakości snu nocnego i ustąpienia senności, stwierdzono u niej także poprawę funkcji poznawczych. Ocena problemu i ewentualne upowszechnienie leczenia CPAP mogłyby zatem okazać się kolejnym, istotnym elementem objawowej terapii w chorobie Huntingtona. Moja praca nie była przy tym pierwszą, która oceniała związek choroby Huntingtona z SRBD. Poprzednie prace badały jednak nocne oddychanie prawie wyłącznie u chorych bezobjawowych lub we wczesnej fazie choroby i prawdopodobnie z tego powodu nie wykazały istotnego związku choroby Huntingtona z SRBD. Kryteriami włączenia chorych do mojej pracy było średnie lub znaczne zaawansowanie choroby definiowane jako 30 lub więcej punktów w Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Huntingtona oraz 10 lub mniej punktów w Całościowej Skali Sprawności Funkcjonalnej. Nocne oddychanie zostało ocenione za pomocą poligrafii snu, czyli przesiewowego badania, wykonywanego zazwyczaj w domu pacjenta, bazującego na czterech sygnałach: pulsoksymetrii, dwóch pasów oceniających ruchy oddechowe klatki piersiowej i brzucha oraz czujnikowi badającemu przepływ powietrza w nozdrzach. Wykonanie pełnej polisomnografii byłoby w tej grupie chorych zadaniem niezmiernie trudnym: z powodu typowych dla choroby Huntingtona zmian osobowościowych skłonienie chorego do spania w warunkach laboratoryjnych z zamontowanymi kilkudziesięcioma różnymi czujnikami (wchodzącymi w skład pełnego badania polisomnograficznego) mogłoby być bardzo trudne. Ponadto ruchy mimowolne często powodowałyby przemieszczenie czujników z następowym zaburzeniem zapisu polisomnograficznego. W omawianej pracy zbadano 13 chorych, z których troje wykazało nieprawidłowy indeks zaburzeń oddechowych (ang. apnea hypopnea inex – AHI) (>5). Dodatkowo, dwie osoby wykazały, przy prawidłowym AHI, zwiększoną liczbę epizodów desaturacji (ponad pięć na godzinę snu). Co ciekawe, wśród osób ze zwiększonym AHI, u

jednej osoby dominowały bezdechy typu centralnego, u kolejnej obturacyjnego, a u trzeciej oba typy zaburzeń oddychania występowały z porównywalnym nasileniem. W sumie, obecność takiej czy innej formy zaburzeń oddychania w czasie snu udokumentowano dla 5 z 13 badanych chorych, co stanowi znacznie wyższą częstość niż w populacji generalnej. Ponadto kilka osób wykazało obecność bezdechów i spłyceń o częstości nieco niższej niż pięć na godzinę tak, że średnia wartość AHI dla całej badanej grupy przekroczyła limit normy (5 epizodów zaburzeń odychania na godzinę) i wyniosła 5.4 ±7.4. Warto przy tym dodać, że średnia wartość BMI w badanej grupie wyniosła 23.5 ±4.3. (Niskie wartości BMI są charakterystyczne w zaawansowanych stadiach choroby Huntingtona). Biorąc pod uwagę, że otyłość jest najsilniejszym znanym czynnikiem ryzyka rozwoju SRBD uzyskane dane przemawiały za obecnością bezpośredniego związku choroby Huntingtona z SRBD w jej średnim i zaawansowanym stadium. Ponadto, wyniki sugerowały, że inaczej niż w populacji generalnej, obturacyjne zaburzenia oddychania mogą nie być dominującą formą SRBD w tej chorobie. W dyskusji omawiającej wyniki tej pracy, łączyłem zwiększoną częstość SRBD w chorobie Huntingtona z procesem neurodegeneracyjnym, obejmującym w miarę postępu choroby także pień mózgu i przyczyniającym się przez to do rozwoju bezdechów centralnych. Natomiast restrykcja dolnych dróg oddechowych, na skutek aspiracji, w przebiegu dysfagii skutkować może nocną hipowentylacją i hipoksemią.

Kolejną chorobą neurodegeneracyjną, będącą przedmiotem moich zainteresowań była dystrofia miotoniczna (ang. myotonic dystrophy – DM). Jej związek z SRBD jest już od lat dobrze udokumentowany. Jako najbardziej prawdopodobny czynnik rozwoju SRBD w DM wymienia się, spowodowane procesem miopatycznym osłabienie mięśni oddechowych. Jednocześnie, w obu typach choroby stwierdzono częste występowanie neuropatii obwodowej, szacowane na 25-45%. Wg niektórych autorów neuropatia związana jest bezpośrednio z leżącymi u podstaw DM mutacjami genetycznymi. Wg innych doniesień, przyczyną neuropatii jest towarzysząca często DM cukrzyca lub też uboczne działanie leków. W naszej pracy "Association of peripheral neuropathy with sleep-related breathing disorders in myotonic dystrophies" staraliśmy się sprawdzić, czy u chorych z DM istnieje związek pomiędzy neuropatią a SRBD. Taki związek opisywano wcześniej u osób z neuropatią cukrzycową, w neuropatiach dziedzicznych, a także u osób cierpiących na OSA bez innych czynników wywołujących potencjalnie neuropatię. U tych ostatnich udokumentowano poprawę przewodnictwa nerwów obwodowych po kilkumiesięcznym leczeniu CPAP. W naszej pracy przebadaliśmy badaniem poligraficznym szesnastu chorych z DM1 i ośmioro

chorych z DM2. Z wyjątkiem jednego chorego, cierpiącego na cukrzycę, chorzy ci nie wykazywali innych czynników ryzyka rozwoju neuropatii. Za pomocą analizy korelacji badano zależność pomiędzy obecnością i nasileniem SRBD, a obiektywnymi cechami neuropatii obwodowej wykazanymi w badaniu neurograficznym. Wyniki wykazały w grupie DM1 odwrotną zależność pomiędzy amplitudą odpowiedzi czuciowej z nerwu pośrodkowego a AHI, dodatnią zależność pomiędzy amplitudą odpowiedzi czuciowej z nerwu łokciowego a średnim wysyceniem krwi tętniczej tlenem (ang. mean arterial oxygen saturation – mean SaO_2), a także pomiędzy AHI a ruchową latencją końcową nerwu łokciowego. Ponadto, indeks desaturacji (ang. oxygen desaturation index – ODI) korelował z ruchową latencją końcową nerwu piszczelowego oraz odwrotnie z szybkością przewodzenia w n. łydkowym. W grupie z DM2 amplitudy odpowiedzi czuciowych z nerwów pośrodkowego i łokciowego korelowały odwrotnie z mean SaO_2. Według autorów, wyniki przemawiają za związkiem rozwoju neuropatii w przebiegu DM a obecnością SRBD. Relacja ta wydaje się kompleksowa z możliwą rolą nocnej desaturacji w powstawaniu hipoksyjnego uszkodzenia nerwów obwodowych i jednocześnie z możliwym pogłębianiem się nocnych zaburzeń oddychania na skutek powodowanego przez neuropatię osłabienia siły mięśni oddechowych a także osłabienia odruchów regulujących napięcie mięśni gardła, utrzymujących drożność górnych dróg oddechowych. Do hipoksyjnego uszkodzenia nerwów dochodzi prawdopodobnie w mechanizmie powtarzalnej reoksygenacji, która następuje po hipoksji w trakcie trwania bezdechu i następowym wybudzeniu ze snu. W trakcie tego procesu powstają wolne rodniki tlenowe i indukowany jest stres oksydacyjny. Ten ostatni z kolei aktywuje procesy zapalne z udziałem prozapalnych cytokin jak interleukina 6 oraz czynnik martwicy nowotworów, które prowadzą do zwiększonej reaktywności elementów morfotycznych krwi z komórkami śródbłonka z następową mikroangiopatią i w końcu degeneracją włókien nerwowych. Drugim mechanizmem jest obserwowany w warunkach hipoksji rozrost onerwia, mogący upośledzać transport tlenu i innych substratów metabolicznych i przyspieszać w ten sposób neurodegenerację.

Wyniki powyższych prac uczulają na problem zaburzeń snu w chorobach neurodegeneracyjnych oraz ukazują różnorodność tych zaburzeń i ich wieloczynnikowość. W wypadku choroby Parkinsona, wyniki zwracają uwagę na możliwy, negatywny wpływ lewodopy na sen nocny oraz na potencjalnie korzystny wpływ innych metod leczniczych.

Referencje:

van Dijk KD, Møst EI, Van Someren EJ, Berendse HW, van der Werf YD. Beneficial effect of transcranial magnetic stimulation on sleep in Parkinson's disease. Mov Disord. 2009;24(6):878-84.

Arias P, Vivas J, Grieve KL, Cudeiro J. Double-blind, randomized, placebo controlled trial on the effect of 10 days low-frequency rTMS over the vertex on sleep in Parkinson's disease. Sleep Med. 2010;11(8):759-65.

Przetrwała senność u chorych z SRBD w trakcie terapii CPAP

Spis odpowiednich publikacji:

1. Antczak J, Geisler P, Popp R. Outcomes of CPAP treatment in a sleep laboratory specialized in neuropsychiatry. J Physiol Pharmacol. 2004;55 Suppl 3:15-22.

   Punktacja: IP: 2.23, MNiSW: 20, praca oryginalna w suplemencie

2. Antczak J, Popp R, Hajak G, Zulley J, Marienhagen J, Geisler P. Positron emission tomography findings in obstructive sleep apnea patients with residual sleepiness treated with continuous positive airway pressure. J Physiol Pharmacol. 2007; 58 Suppl 5(Pt 1): 25-35.

   Punktacja: IP: 4.47, MNiSW: 20, praca oryginalna w suplemencie

3. Antczak J, Horn B, Richter A, Jernajczyk W, Bodenschatz R, W Schmidt EW. The influence of obesity on sleep quality in male sleep apnea patients before and during therapy. J Physiol Pharmacol. 2008; 59 Suppl 6: 123-134.

   Punktacja: IP: 2.63, MNiSW: 20, praca oryginalna w suplemencie

4. Antczak J, Horn B, Richter A, Bodenschatz R, Latuszynski K, Schmidt EW, Jernajczyk W. The differences in sleep profile changes under continuous positive airway pressure

(CPAP) therapy between non-obese, obese and severely obese sleep apnea patients. J Physiol Pharmacol. 2012; 63(3): 263-269.

Punktacja: IP: 2.48, MNiSW: 20, praca oryginalna

Moje badania naukowe nad SRBD rozpocząłem, mierząc się z problemem przetrwałej senności, która występuje u części chorych z OSA pomimo prawidłowo prowadzonego leczenia. U chorych tych, często rozpoznaje się hipersomnię idiopatyczną (G47.1). W poszukiwaniu możliwych przyczyn przejrzałem obszerną bazę chorych Centrum Zaburzeń Snu, Kliniki Uniwersyteckiej w Regensburgu (Niemcy). U niektórych pacjentów zidentyfikowałem współistniejącą depresję jako możliwą przyczynę przetrwałej nadmiernej senności. Inni pacjenci cierpieli na współistniejące periodyczne ruchy kończyn we śnie, zaburzające architekturę i ograniczające wartość regeneracyjną snu. U jednej osoby spośród badanej grupy rozpoznałem współistniejącą narkolepsję. W końcu u czterech chorych jedynym wytłumaczeniem przetrwałej senności było widoczne w badaniu FDG-PET obniżenie metabolizmu okolic czołowych, powstałe najprawdopodobniej wskutek hipoksyjnego uszkodzenia mózgu, w przebiegu nawracających, związanych z bezdechami epizodów desaturacji krwi tętniczej, przed wdrożeniem leczenia aparatem CPAP. W moich dalszych badaniach oceniałem wpływ otyłości na możliwość wystąpienia przetrwałej senności w OSA. Punktem wyjścia były prace wykazujące, że otyłość zwiększa liczbę nocnych wybudzeń, zaburza architekturę snu oraz powoduje nadmierną senność także u osób niechorujących na SRBD. W moich badaniach porównałem zapisy polisomnograficzne pacjentów otyłych i o normalnej wadze, chorujących na OSA przed i po wdrożeniu leczenia. Wbrew oczekiwaniom porównanie po wdrożeniu nie wykazało różnic w parametrach jakości snu pomiędzy otyłymi i nieotyłymi. Wyniki sugerują, że otyłość nie jest istotnym czynnikiem wystąpienia przetrwałej senności.

Ogólny praktyczny wniosek z powyższych prac, każe u nadmiernie sennych pacjentów z prawidłowo leczonym bezdechem, przed postawieniem rozpoznania hipersomnii idiopatycznej (i ew. wdrożeniem objawowego leczenia np. modafinilem), wykluczyć inne, współistniejące zaburzenia snu. Podłożem hipersomni u takich chorych może być także hipoksyjne uszkodzenie płatów czołowych.

Zastosowanie techniki przezczaszkowej stymulacji magnetycznej w diagnostyce chorób neurologicznych

Spis odpowiednich publikacji:

1. Antczak J, Waliszewska-Prosół M, Banach M. Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna – praktyczne zasady badania i zastosowanie kliniczne. Family Medicine & Primary Care Review 2015; 17, 4: 274–279.
   Punktacja: IP:0, MNiSW: 12, praca poglądowa

2. Antczak J, Rakowicz M. Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna w praktyce klinicznej. Neurologia po Dyplomie 2013; 8 (6): 28-37.
   Punktacja: IP:0, MNiSW: 12, praca poglądowa

3. Derejko M, Rakowicz M, Antczak J, Inglot E, Niewiadomska M. Corticomotor excitability in drug-naive patients with Parkinson disease. Neurol Neurochir Pol. 2013; 47(2): 109-15.
   Punktacja: IP: 0.57 MNiSW: 15, praca oryginalna

Poza terapeutycznym zastosowaniem stymulacji magnetycznej, moje zainteresowania objęły także jej zastosowania diagnostyczne. W odróżnieniu od terapeutycznej stymulacji seriami bodźców, w celach diagnostycznych używa się stymulacji pojedynczym, bądź ewentualnie podwójnym pulsem. Najczęściej pobudza się PMC, co doprowadza do skurczu odpowiedniej somatopowo grupy mięśni szkieletowych. Skurcz ten można zarejestrować w formie ruchowego potencjału wywołanego, podobnie jak to ma miejsce w rutynowym badaniu neurograficznym. Na temat diagnostycznego zastosowania TMS napisałem dwie prace poglądowe: „Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna – praktyczne zasady badania i zastosowanie kliniczne", „Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna w praktyce klinicznej" i prowadziłem liczne warsztaty i kursy. Zaprojektowałem i przeprowadziłem także analizę statystyczną oraz zinterpretowałem wyniki w pracy pt. „Corticomotor excitability in drug-naive patients with Parkinson disease", oceniającej pobudliwość korową i przewodnictwo w ośrodkowych drogach ruchowych u chorych we wczesnym stadium nieleczonej choroby Parkinsona. Wyniki wykazały obecność zmian względem grupy kontrolnej jedynie przy stymulacji półkuli unerwiającej połowę ciała wykazującą większe nasilenie objawów. Zmiany te wskazywały na wzrost pobudliwości korowej wyrażony wyższą amplitudą MEP oraz

skróceniem korowego okresu ciszy u osób chorych. Długość korowego okresu ciszy korelowała odwrotnie z nasileniem choroby mierzonym skalą UPDRS. Zmiany te zostały zinterpretowane jako kompensacyjny wzrost pobudliwości kory ruchowej otrzymującej, w warunkach chorobowych zmniejszoną impulsację z jąder podstawy.

Metodologia badań elektrofizjologicznych

Spis odpowiednich publikacji:

1. Derejko M, Derejko P, Przybylski A, Niewiadomska M, Antczak J, Banach M, Rakowicz M, Szumowski Ł, Walczak F. Safety of nerve conduction studies in patients with implantable cardioverter-defibrillators. Clinical Neurophysiology 2012; 123 (1): 211-213.

   Punktacja: IP: 3.14 MNiSW: 30, praca oryginalna

2. Banach M, Ferens A, Antczak J, Gribbin D. Wysoka czułość testu oceniającego różnicę latencji ruchowej pomiędzy drugim mięśniem glistowatym a drugim mięśniem międzykostnym (2LI-DML) w diagnostyce zespołu cieśni nadgarstka o niewielkim i znacznym stopniu zaawansowania. Family Medicine & Primary Care Review 2015; 17, 4: 257-261.

   Punktacja: IP: 0, MNiSW: 12, praca oryginalna

3. Banach M, Juranek JK, Antczak J. Neuropatie polekowe. Family Medicine & Primary Care Review 2015; 17, 4: 284-288.

   Punktacja: IP: 0, MNiSW: 12, praca poglądowa

4. Wichniak A, Antczak J, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Alterations in pattern of rapid eye movement activity during REM sleep in depression. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2002; 62: 243-250.

   Punktacja: IP: 0.77, MNiSW: 8, praca oryginalna

W mojej pracy naukowej poświęcałem także uwagę zagadnieniom metodyki badań elektrofizjologicznych. Temat ten mocno związany jest z moją codzienną pracą w Klinice Neurologii. W 2012 napisałem dużą część i sprawdziłem krytycznie manuskrypt pt. „Safety of nerve conduction studies in patients with implantable cardioverter-defibrillators" opisujący wyniki badań nad bezpieczeństwem przeprowadzania neurografii u chorych z wszczepionym rozrusznikiem i innymi układami stymulującymi serce. Badania polegały na wykonywaniu neurografii pacjentom z dezaktywowaną jednostką egzekutywną układu stymulującego, przy zachowaniu włączonej jednostki wykrywającej arytmię. Okazało się, że u żadnego z badanych chorych, ani razu nie doszło do artefaktycznej (czyli wywołanej bodźcem ze stymulatora elektrycznego, a nie z układu bodźcoprzewodzącego w sercu) aktywacji jednostki wykrywającej rozrusznika. Opublikowanie wyników tych badań przyczyniło się do obserwowanego w ostatnich latach, coraz szerszego dopuszczania chorych z wszczepionym układem stymulującym serce do badań elektrofizjologicznych. Wcześniej chorym tym badań elektrofizjologicznych odmawiano na podstawie spekulatywnych domysłów o ryzyku powikłań sercowych związanych ze stymulacją elektryczną podczas neurografii. Inna praca z moim współautorstwem pt. „Wysoka czułość testu oceniającego różnicę latencji ruchowej pomiędzy drugim mięśniem glistowatym a drugim mięśniem międzykostnym (2LI-DML) w diagnostyce zespołu cieśni nadgarstka o niewielkim i znacznym stopniu zaawansowania" koncentrowała się na ocenie czułości i specyficzności testów porównujących szybkość przewodzenia w dystalnym odcinku nerwu pośrodkowego i łokciowego jako ultraczułej metody rozpoznania zespołu cieśni nadgarstka. W końcu w jednej pracy poglądowej pt. „Neuropatie polekowe", której jestem współautorem podsumowano obraz elektrofizjologiczny neuropatii polekowych. Do tematu metodologii badań neurofizjologicznych zaliczyć można także pracę pt. „Alterations in pattern of rapid eye movement activity during REM sleep in depression" opisującą zmiany parametrów snu REM u chorych na depresję z uwzględnieniem czułości różnych – stosowanych równolegle – sposobów wyliczania gęstości szybkich ruchów gałek ocznych.

Podpis