



Prof. dr hab. n. med. Urszula Fiszer
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP
Warszawa

Biomarkery w chorobie Parkinsona

John C. Morgan, Shyamal H. Mehta, Kapil D. Sethi

Movement Disorders Program,
Department of Neurology,
Medical College of Georgia,
Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Movement Disorders Program,
Department of Neurology,
Medical College of Georgia
1429 Harper Street, HF-1121,
Augusta, GA 30912, USA

e-mail: ksethi@neuro.mcg.edu

Curr Neurol Neurosci Rep
(2010) 10:423-430

Neurologia po Dyplomie
2011; 6 (4): 28-37

STRESZCZENIE: Biomarkery są obiektywnie mierzalnymi wskaźnikami prawidłowych procesów biologicznych, procesów chorobowych lub odpowiedzi na interwencje terapeutyczne. Złotym standardem w diagnostyce choroby Parkinsona (PD) pozostaje ocena kliniczna, a w ocenie progresji choroby – różne skale kliniczne. Zidentyfikowano do tej pory wiele potencjalnych biomarkerów, które mogą być pomocne w diagnostyce różnicowej PD lub śledzeniu jej przebiegu bądź odpowiedzi na leczenie. W tej grupie znalazły się biomarkery kliniczne, genetyczne, pochodzące z krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego (proteomika, transkryptomika, metabolomika) oraz z badań neuroobrazowych. Oznaczanie niektórych potencjalnych biomarkerów jest tanie i nie wymaga szerokiej wiedzy technicznej, podczas gdy oznaczanie innych jest drogie i wymaga specjalistycznego sprzętu i umiejętności technicznych. Wiele biomarkerów wydaje się obiecujących w PD, jednak wymagają one dokładnej dalszej oceny pod względem ich czułości i swoistości w czasie, która powinna objąć dużą i zróżnicowaną grupę pacjentów i osób bez PD.

SŁOWA KLUCZOWE: biomarkery, choroba Parkinsona, test identyfikacji próbek węchowych Uniwersytetu Pensylwania (University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT), 8-hydroksydeoksyguanozyna (8-OHdG), transporter dopaminy, neuroobrazowanie z radioizotopami, skala Hoehna i Yahra, ujednoczona skala oceny choroby Parkinsona (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), przezczaszkowa ultrasonografia, α -synukleina, kwas moczowy, obrazowanie tensora dyfuzji (DTI), proteomika, metabolomika, profilowanie ekspresji genów, zaburzenia zachowania podczas snu REM, kwestionariusze i skale objawów pozaruchowych, kinaza 2 bogata w leucynę (LRRK2), glukocerebrozydaza, parkina, metajodobenzylguanidyna (MIBG)

Wprowadzenie

Na chorobę Parkinsona (PD) cierpi około 6 milionów osób na całym świecie. W przypadku wielu osób z parkinsonizmem lub drżeniem objawy pozostają nierozpoznane lub są rozpoznane niewłaściwie, zwłaszcza na początku choroby. Ponadto, oceny progresji PD dokonuje się na podstawie obrazu klinicznego. Do tej pory nie zwalidowano dostatecznie czułych i swoistych markerów pozwalających na rozpoznanie i śledzenie progresji PD. W niniejszej pracy omówiono aktualny stan wiedzy na temat biomarkerów diagnostycznych oraz biomarkerów progresji PD.

Czym są biomarkery?

Biomarkery są obiektywnie mierzalnymi wskaźnikami prawidłowych procesów biologicznych, procesów chorobowych lub odpowiedzi na interwencje terapeutyczne. Markery surogatowe (zastępcze) są podzbiorem biomarkerów, mogących być w badaniach klinicznych substytutem istotnego klinicznie punktu końcowego, który może prognozować wynik danej interwencji terapeutycznej.¹ Aby zyskać status markera zastępczego, dany biomarker musi być poddany dokładnej ocenie w wielu badaniach z różnymi interwencjami terapeutycznymi. Niektóre biomarkery, takie jak wysokiej czułości oznaczenia RNA HIV-1 we krwi, były niezbędne dla postępu w leczeniu HIV.² Inne biomarkery, takie jak ograniczanie komorowych zaburzeń rytmu w dużym badaniu dotyczącym leków antyarytmicznych, wykazały wyraźne zmniejszenie zaburzeń rytmu serca pod wpływem tych środków, a jednocześnie zwiększoną śmiertelność w grupach aktywnie leczonych, w porównaniu z placebo.³ Powyższe przykłady ilustrują przydatność kliniczną odpowiednio dobranych biomarkerów (bardzo selektywne badanie RNA HIV-1), a jednocześnie zwracają uwagę na niebezpieczeństwo związane z wybiórczym podejściem do biomarkerów i uzyskanych za ich pomocą wyników (większa śmiertelność po lekach antyarytmicznych w porównaniu z placebo).

Dlaczego w chorobie Parkinsona potrzebne są biomarkery?

Ponad milion osób w Stanach Zjednoczonych i prawdopodobnie 6 milionów na całym świecie cierpi na chorobę Parkinsona. Charakteryzuje się ona drżeniem spoczynkowym, spowolnieniem ruchowym, sztywnością typu koła zębatego, a w późniejszych etapach niestabilnością postawy. Rozpoznanie choroby opiera się na obrazie klinicznym. Ostatnie badania wykazały, że nawet specjaliści zajmujący się zaburzeniami ruchowymi mogą niewłaściwie zdiagnozować początkowe objawy PD w co najmniej 10% przypadków, odsetek niewłaściwych rozpoznań w podstawowej opiece zdrowotnej może sięgać nawet 50%.^{4,5} Pacjenci, u których w placówce podstawowej opieki zdrowotnej błędnie zdiagnozowano PD, cierpią prawdopodobnie na drżenie polekowe, drżenie samoistne (essential tremor, ET) lub drżenie psychogenne. Podobnie u pacjentów, w których nie występuje drżenie, ale obecne są inne objawy parkinsonizmu, można mieć wątpliwości, czy jest to parkinsonizm atypowy (AP, np. zanik wieloukładowy [MSA], postępujące porażenie nadjądrowe [PSP]), czy PD. Chorzy, u których objawy parkinsonowskie pojawiły się w trakcie stosowania leków dopaminolitycznych (dopamine-blocking agents, DBA), mogą mieć objawy parkinsonizmu polekowego (drug induced parkinsonism, DIP) albo PD. Biomarkery, które pomogą lekarzom

odróżnić PD od ET, parkinsonizm polekowy od drżenia psychogennego, a AP od PD i DIP, będą stanowić nieocenioną pomoc w praktyce klinicznej. Pozwolą uniknąć niewłaściwych rozpoznań, niepotrzebnej diagnostyki i poprawią rokowanie.

Biomarkery mogą być użyteczne jako narzędzia diagnostyczne, a z drugiej strony biomarkery pozwalające śledzić progresję choroby umożliwiają ocenę wpływu interwencji na przebieg PD, czyli wykazanie jej działania „neuroprotektynowego” lub „modyfikującego przebieg choroby” Złotym standardem w ocenie progresji PD są obecnie skale kliniczne, takie jak ujednoliconą skalą oceny choroby Parkinsona (UPDRS).⁶ Niektóre biomarkery mogą być pomocne w doborze optymalnej dla chorego terapii przez ustalenie możliwej odpowiedzi na różne leki, a tym samym w dostosowaniu leczenia modyfikującego przebieg choroby lub objawowego do potrzeb danego pacjenta. „Personalizowana medycyna” dla chorych z PD oparta na metodach farmakogenetycznych, biochemicznych i klinicznych nie jest wcale pojęciem nierzeczywistym, zważywszy, że techniki te są obecnie stosowane w badaniach chemioterapii nowotworów oraz w ustalaniu optymalnej dawki początkowej w leczeniu warfaryną.⁷

W niniejszym artykule omówione zostaną obiecujące markery kliniczne pochodzące z badań krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR, proteomika, transkryptomika, metabolomika) oraz neuroobrazowania. Przeanalizowana zostanie ich potencjalna użyteczność w diagnostyce różnicowej i ocenie progresji PD. Dokonano również w skrócie przeglądu potencjalnych genetycznych markerów choroby Parkinsona lub ryzyka jej wystąpienia.

Biomarkery kliniczne

Rozpoznanie PD jest w wielu przypadkach dość proste. U pacjenta może występować asymetryczne drżenie spoczynkowe i spowolnienie ruchowe z objawami niewielkiej maskowatości twarzy oraz gorzej może on balansować kończyną, w której obserwuje się drżenie spoczynkowe (bez narażenia na DBA w wywiadzie). Jeśli objawy rozwijają się stopniowo i dobrze odpowiadają na lewodopę, to niemal na pewno ($\geq 90\%$) u takiego chorego w badaniu autopsyjnym zostaną stwierdzone patologiczne zmiany typowe dla PD.⁸

Niestety, wielu chorych z parkinsonizmem nie ma klasycznych objawów, które pozwoliłyby na postawienie ostatecznej jednoznacznej diagnozy.⁹ W podstawowej opiece zdrowotnej aż u 50% chorych z rozpoznaniem PD w rzeczywistości występuje DIP/drżenie, ET, lub AP.⁵ Nawet specjaliści zajmujący się zaburzeniami ruchu u 10-15% pacjentów z „wczesną PD” mogą ustalić niewłaściwe rozpoznanie.⁴

IDIOPATYCZNE ZABURZENIA ZACHOWANIA W FAZIE SNU Z SZYBKIMI RUCHAMI GAŁEK OCZNYCH (REM)

Zaburzenia zachowania w fazie snu z szybkimi ruchami gałek ocznych (REM behavior disorder, RBD) cha-

rakteryzują się brakiem naturalnej dla tej fazy snu atonii mięśni. Zjawisko to może być idiopatyczne, ale bywa też wywołane innymi czynnikami, takimi jak odstawienie leków uspokajająco-nasennych lub innych. Rozpoznanie wymaga badania polisomnograficznego z elektromiografią (EMG), która zazwyczaj pokazuje wzrost tonicznego napięcia mięśnia bródkowego podczas snu REM. Idiopatyczne RBD (iRBD) jest u wielu pacjentów jednym z najwcześniejszych objawów choroby Parkinsona, często poprzedzającym o wiele lat objawy ruchowe i pozaruchowe.^{10,11} Ostatnie badania sugerują, że iRBD jest jednym z objawów przedruchowych PD najlepiej skorelowanym z rozwojem w przyszłości synukleinopatii (MSA, otępienie z ciałami Lewy'ego [DLB] lub PD) lub otępienia. Dwunastoletnie ryzyko wystąpienia jednej z tych chorób wynosi 52,4%.¹⁰ Biorąc pod uwagę tak wysokie ryzyko wystąpienia u tych pacjentów synukleinopatii, korzystanie z opisanego wyżej biomarkera klinicznego może pomóc lekarzom i naukowcom w badaniu możliwości modyfikacji przebiegu choroby wcześniej niż kiedykolwiek do tej pory, czyli jeszcze w fazie przedruchowej PD. Wydaje się również, że istnieje określony związek między iRBD i typowymi dla PD zmianami w przeczaszkowym badaniu ultrasonograficznym (TCUS) oraz deficytem węchowym. Stanowi to kolejny dowód na to, że iRBD to doskonały marker przedruchowy zachorowania w przyszłości na jedną z chorób neurodegeneracyjnych.¹²

ZABURZENIA WĘCHU

Zaburzenia identyfikacji zapachów mogą poprzedzać nawet o kilka lat objawy ruchowe PD.¹³ Badania węchu za pomocą testu identyfikacji próbek węchowych Uniwersytetu Pensylwania (UPSIT) lub innych testów (Sniffin' Sticks, Heinrich Burghart, Wedel, Niemcy) mogą być przydatne w różnicowaniu PD, innych zaburzeń ruchowych oraz innych postaci parkinsonizmu, jednak ostatecznie ich użyteczność wymaga potwierdzenia w praktyce klinicznej.¹⁴ W przeciwieństwie do wielu innych potencjalnych biomarkerów klinicznych, węch jest osłabiony w PD bardzo wcześnie, jeszcze przed pojawieniem się objawów ruchowych.^{13,14} Deficyty węchu występują u 70-100% pacjentów z PD, nie są skorelowane z czasem trwania choroby, są obustronne i co najważniejsze, nie zależą od leczenia lewodopą.¹⁵ Zaburzenia węchu w wielu, jeśli nie w większości przypadków, nie zostają zauważone przez chorych.^{14,15}

Należy pamiętać, że deficyty węchu stwierdzane w UPSIT nie są swoiste dla PD, jednak ich obecność może być potencjalnym biomarkerem wspomagającym diagnostykę różnicową. Stwierdzenie deficytów identyfikacji zapachów może na przykład pomóc w różnicowaniu PD z innymi postaciami parkinsonizmu. Pacjenci z psychogennym parkinsonizmem, MSA, PSP, zwyrodnieniem korowo-podstawnym (CBD), lub parkinsonizmem naczyniowym^{15,16} nie mają wyraźnych zaburzeń węchowych w porównaniu z pacjentami z PD. W jednym z badań z wykorzystaniem UPSIT Wenning i wsp.¹⁷ wykazali, że wynik w tym teście na poziomie 25/40 poprawnych odpowiedzi pozwalał na różnicowanie pacjentów z PD

i chorych z atypowym parkinsonizmem (CBD, MSA, PSP) z 77% czułością i 85% swoistością. Krzywe ROC czułości i swoistości testu zostały opracowane dla trzech grup wiekowych (≤ 60 , 61-70 i ≥ 71 lat).¹⁴ Wskaźniki czułości testu UPSIT w PD wynoszą 76-91%, w zależności od wieku i płci badanych.¹⁴ Pacjenci z akinetyczno-sztymnościową postacią PD mają nieco bardziej nasilone zaburzenia węchu niż pacjenci z postacią, w której dominuje drżenie, a mężczyźni wydają się mieć bardziej upośledzony węch niż kobiety.¹⁴ Bohnen i wsp.¹⁸ w jednym z ostatnich badań zidentyfikowali trzy zapachy w teście UPSIT (banany, marynowany koperek i lukrecja), które u chorych z PD najlepiej korelują z pełnym testem (UPSIT) i deficytami dopaminergicznymi w badaniach neuroobrazowych.

Na początku choroby Parkinsona zaburzenia węchu mogą występować częściej niż drżenie, które jest jednym z trzech podstawowych objawów choroby i najczęściej zgłaszanym przez osoby z PD objawem (75-80% przypadków). Ponieważ zaburzenia węchu mogą poprzedzać objawy ruchowe w PD o wiele lat, badania identyfikacji próbek zapachowych mogą być tanim, powszechnie dostępnym biomarkerem służącym wczesnej diagnostyce PD, zwłaszcza gdy zostaną skojarzone z badaniami neuroobrazowymi i (lub) badaniem klinicznym.

ZAPARCIA

Zaparcia można różnie definiować i charakteryzować. W badaniach najczęściej korzysta się z pytań o częstość oddawania stolca i jego konsystencję. Zaparcia są problemem bardzo częstym w populacji ogólnej i jeszcze częstszym w PD, gdzie dotyczą większości chorych.¹⁹ Występowanie zaparcia może poprzedzać rozwój PD o wiele lat. W badaniu Honolulu Aging Study częstość oddawania stolca była odwrotnie skorelowana z ryzykiem przyszłego rozwoju PD, tzn. rzadsze wypróżnienia były związane z większym ryzykiem zachorowania na PD.²⁰ Izolowane zaparcia nie są wystarczająco swoiste, by mogły służyć jako wczesny marker PD, ale w połączeniu z deficytami węchu i (lub) markerami radiologicznymi, objaw ten może okazać się bardzo przydatny.

SKALE OBJAWÓW RUCHOWYCH I POZARUCHOWYCH ORAZ KLINICZNE SKALE OCENY

PD rozpoznaje się na podstawie obrazu klinicznego, w którym muszą występować zaburzenia ruchowe. Do rozpoznania parkinsonizmu wymagane jest stwierdzenie spowolnienia ruchowego oraz co najmniej jednego z następujących objawów: drżenia spoczynkowego, sztywności typu koła zębatego i (lub) zaburzeń postawy. Mimo że rozpoznanie PD opiera się na objawach ruchowych, nie ma łatwych do zastosowania, powszechnie dostępnych metod oceny zaburzeń ruchowych, które byłyby pomocne w rozpoznawaniu wczesnej PD. Spowolnienie ruchowe może występować we wszystkich postaciach parkinsonizmu, drżenie spoczynkowe może wystąpić w DIP, a niestabilność postawy jest bardzo częstym początkowym objawem atypowego parkinsonizmu (AP).

Objawy ruchowe wydają się więc lepiej służyć ocenie postępu choroby w czasie. Po raz pierwszy przebieg PD i związaną z nim narastającą chorobowość i śmiertelność opisali Hoehn i Yahr²¹ w przełomowej pracy z 1967 roku. Autorzy ci opisali aż pięć stadiów PD, począwszy od stadium 1 z jednostronnymi objawami choroby do „stadium 5” lub końcowego stadium choroby. Skala jest stosowana od ponad 40 lat do oceny progresji objawów PD, a opracowywane biomarkery lub zastępcze wskaźnik progresji PD powinny być z nią zgodne.

Opublikowana w 1987 roku skala UPDRS jest złotym standardem oceny nasilenia objawów PD – wyższe wyniki w tej skali wskazują na bardziej zaawansowane stadium.⁶ Skala została zwalidowana i jest rzetelnym narzędziem oceny w rękach przeszkolonych lekarzy i badaczy. Jej niezawodność w porównaniach ocen dokonywanych przez różnych badających jest wysoka.⁶ UPDRS była wykorzystywana jako główny wskaźnik progresji choroby we wszystkich najnowszych badaniach nad potencjalnymi terapiami neuroprotektynowymi lub modyfikującymi przebieg choroby w PD. Poprawa wyników w UPDRS pod wpływem leczenia objawowego sprawia, że skala ta nie jest idealnym markerem progresji choroby, ponieważ w tym przypadku idealna metoda powinna mierzyć nasilenie PD niezależnie od leczenia objawowego. W celu zminimalizowania zaburzającego ocenę zaawansowania PD leczenia objawowego można zrobić przerwę w podawaniu środków dopaminergicznych (metoda wymywania leku [wash-out]), jednak pacjenci w stadiach choroby od umiarkowanego do zaawansowanego nie tolerują dłuższych przerw w stosowaniu leków dopaminergicznych (w praktyce badanie pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach choroby wykonuje się w fazach on i off – przyp. tłum.). Znacząca klinicznie poprawa w UPDRS jest dyskusyjna, a fakt, że skala ta stosunkowo słabo mierzy zaburzenia pozaruchowe, doprowadził do jej zmodyfikowania do „nowej wersji UPDRS”, w której objawom pozaruchowym poświęcono więcej uwagi.

Skala i kwestionariusz objawów pozaruchowych mogą być pomocne jako źródło informacji na temat powstawania i narastania w czasie problemów pozaruchowych u osób z chorobą Parkinsona. Interpretacja zmian w tych skalach pod wpływem interwencji terapeutycznych wymaga jeszcze dokładniejszych badań w dłuższym czasie.²² Skale jakości życia w PD, takie jak PDQ-39, mogą również pośrednio informować o ciężkości i progresji PD.²³

Badanie funkcji poznawczych pozwala również na przewidywanie postępu i ciężkości PD, biorąc pod uwagę, że u większości pacjentów w miarę postępu choroby dochodzi do zaburzeń funkcji poznawczych, a nawet otępienia.²⁴ Testy neuropsychologiczne mogą również pomóc w odróżnieniu PD od AP i DLB.

Dość czuła (68%) i swoista (92%) w PD wydaje się bateria obiektywnych testów składająca się z oceny funkcji ruchowych (test zgięcia-prostowania nadgarstka), badania węchu (UPSIT) i oceny nastroju. Potwierdzono to w prospektywnym badaniu z udziałem 212 pacjentów z objawami sugerującymi

idiopatyczną PD, jednak nie spełniających pełnych kryteriów diagnostycznych.²⁵ Inni autorzy zaproponowali stosowanie urządzenia umożliwiającego obiektywną ocenę zaburzeń ruchowych w warunkach domowych u pacjentów we wczesnych stadiach PD. Metoda ta wydaje się również obiecująca jako dodatkowe narzędzie oceny wyników interwencji terapeutycznych lub jako marker progresji choroby.²⁶ Poza wymienionymi powyżej nadal głównymi sposobami oceny zaawansowania choroby i jej progresji są skala według Hoehna i Yahra i UPDRS. Jak dotąd nie zwalidowano żadnych metod biochemicznych lub neuroobrazowych, które mogłyby służyć jako markery zastępcze lub markery nasilenia PD i jej progresji. Pokazały to wyniki kilku badań z RTI, w których parametry kliniczne i wyniki neuroobrazowania były często rozbieżne.^{4,27}

Biomarkery genetyczne

Jest wiele czynników genetycznych, które mogą odgrywać rolę w podatności na wystąpienie objawów PD lub prowadzić do rozwoju choroby Parkinsona. Jednak większość przypadków PD (≥85%) jest sporadyczna i nie podlega dziedziczeniu. Zainteresowani czytelnicy powinni zapoznać się z ostatnią pracą przeglądową poświęconą monogenetycznym postaciom PD, jak również genetyce podatności na wystąpienie PD, autorstwa Lesage i Brice.²⁸

Ze względu na rolę pewnych mutacji genetycznych należy o nich wspomnieć. U pacjentów z młodzieńczą postacią PD (początek objawów PD w wieku <20 lat) należy z pewnością rozważyć przeprowadzenie dostępnych na rynku badań w kierunku mutacji genu *PARK2* lub genu dla parkiny, zważywszy, że do 75% pacjentów z młodzieńczym parkinsonizmem może mieć właśnie tę dziedziczną autosomalnie recesywnie postać PD. Podobnie, wskazana byłaby analiza mutacji genu dla kinazy 2 bogatej w powtórzenia leucyny (*LRRK2*), zwłaszcza mutacji G2019S, w parkinsonizmie dziedzicznym w sposób autosomalny dominujący, ponieważ jest to najbardziej rozpowszechniona postać genetyczna PD wśród osób rasy kaukaskiej, a ponadto występująca w 20-40% u Żydów aszkenazyjskich i Arabów z Afryki Północnej.²⁸ Wreszcie, częściej niż w populacji ogólnej u osób z PD stwierdza się mutacje w genie dla glukocerebrozydazy (iloraz szans 5,43), co sugeruje, że mutacje w tym genie są silnie związane z rozwojem choroby Parkinsona.²⁹

Biomarkery z krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego i tkanek

Idealne byłoby opracowanie prostego badania krwi w kierunku PD. Jednak mimo obiecujących kandydatów, nie opracowano jak dotąd badania krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego

lub tkanek (np. skóry), które uzyskałoby status markera diagnostycznego PD. Użyteczny biomarker nie musiałby być wcale swoisty dla PD, np. niektóre biomarkery pozwalają na śledzenie postępu choroby (np. stężenie 8-hydroksydeoguanozyny [8-OHdG] w moczu lub kwasu moczowego w surowicy) mimo braku swoistości dla PD. Do tej pory zidentyfikowano wiele potencjalnych biomarkerów opartych na badaniach krwi, PMR i tkanek, a jednym z najlepiej zbadanych jest α -synukleina. Inne niedawno zidentyfikowane potencjalne biomarkery PD obejmują zmiany metabolomiczne³⁰ oraz zmiany profilu ekspresji genów.³¹ W dalszej części artykułu wymieniono niektóre z najlepiej zbadanych biomarkerów opartych na analizie płynów ustrojowych.

α -SYNUKLEINA

α -synukleina jest głównym składnikiem ciał Lewy'ego (patologiczna cecha PD) i jest łatwo oznaczana w osoczu. Wzrost stężenia oligomerów α -synukleiny w osoczu w niektórych badaniach wydawał się bardzo swoisty (85%) w wykrywaniu PD w porównaniu z grupą kontrolną.³² Stężenie α -synukleiny jest zmniejszone w PMR chorych z synukleinopatiami (PD, DLB).³³ Pacjenci z PD wydają się mieć zwiększoną ekspresję α -synukleiny w fibroblastach skóry, czyli potencjalnie łatwo dostępnej tkance, w której ich stężenie może służyć jako marker diagnostyczny.³⁴

MARKERY STRESU OKSYDACYJNEGO JAKO POTENCJALNE BIOMARKERY PROGRESJI PD

W PD stres oksydacyjny jest nasilony, ale nie jest to objaw swoisty choroby. W monitorowaniu progresji PD użytecznymi biomarkerami mogą być 8-OHdG, nitrotyrozyna i wolne rodniki tlenowe. Stwierdzono, że stężenia niektórych wskaźników stresu oksydacyjnego mogą rosnąć wraz z progresją PD (np. stężenie 8-OHdG w moczu).³⁵ Ihara i wsp.³⁶ wykazali, że stężenie rodników hydroksylowych były istotnie wyższe w osoczu pacjentów z PD w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej, a ich wartości korelowały z czasem trwania choroby i stadiem według Hoehna i Yahra.

Biomarkery stresu oksydacyjnego mogą być łatwo oznaczane we krwi i moczu za pomocą testu immunoabsorpcji enzymatycznej (ELISA) lub bardziej czułych metod. Jednak u danego pacjenta na poziom stresu oksydacyjnego mogą wpływać różne czynniki (np. fizjologiczne starzenie się, palenie tytoniu, intensywne ćwiczenia fizyczne, antyoksydanty, leki, rak, chemioterapia), które mogą być trudne do kontroli.

KWAS MOCZOWY

Kwas moczowy jest silnym przeciwutleniaczem i wymiataczem wolnych rodników, hamuje stres oksydacyjny i zapobiega śmierci komórek dopaminergicznych w modelach choroby Parkinsona, a jego stężenie w istocie czarnej u chorych z PD jest zmniejszone.³⁷ Wiele dużych badań epidemiologicznych wykazało zmniejszone ryzyko wystąpienia PD u osób z większym stężeniem kwasu moczowego

w surowicy,³⁷ a ostatnie badania wskazują również na możliwość wolniejszej progresji PD u osób z większym stężeniem kwasu moczowego we krwi.^{37,38}

Te dowody doprowadziły do zaprojektowania trwającego aktualnie badania klinicznego oceniającego inozynę (lek, który zwiększa stężenie kwasu moczowego) jako środek potencjalnie spowalniający przebieg PD przez silne działanie przeciwutleniające kwasu moczowego i wymiatanie wolnych rodników. Duże stężenia kwasu moczowego mają też jednak negatywne konsekwencje, takie jak kamica nerkowa, większe ryzyko nadciśnienia, choroby naczyń obwodowych i choroby układu krążenia. U chorych z PD leczonych witaminą E w badaniu DATATOP (Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism) nie obserwowano jednak wolniejszej progresji choroby mimo wyższych stężeń kwasu moczowego w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym chorych.³⁹ Ten przykład pokazuje, że wpływ na przebieg PD mogą mieć stosowane leki, witaminy lub suplementy, oraz wyjaśnia, dlaczego ich działanie należy uwzględnić podczas korzystania z biomarkerów.

Profilowanie ekspresji genów, metabolomika, proteomika

Celem licznych badań są próby określenia profilu ekspresji genów w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym, który byłby typowy dla PD, choroby Alzheimera (AD) i choroby Huntingtona. Wyniki jednego z najnowszych badań są bardzo obiecujące – możliwe wydaje się stworzenie swoistego dla PD profilu ekspresji genów we krwi, jednak jak dotąd wyniki te nie zostały powtórzone i zwalidowane.³¹ Można mieć nadzieję, że stanie się to wkrótce, a testy do diagnostyki PD staną się kiedyś łatwo powtarzalne jak test „chipów genowych”.

Do diagnostyki i oceny progresji PD opracowuje się również profile metabolomiczne we krwi.^{30,40} Bogdanow i wsp.,³⁰ opierając się jedynie na profilu metabolomicznym we krwi, dokładnie zaklasyfikowali 25 osób z grupy kontrolnej i 66 pacjentów z PD. Według niektórych autorów, głównym wskaźnikiem pozwalającym na odróżnienie PD i osób z grupy kontrolnej na podstawie analizy metabolomicznej próbek osocza wydaje się zwiększone stężenie pirogronianu.⁴⁰ Jeśli wyniki te zostaną powtórzone, wówczas badania metabolomiczne mogą być bardzo obiecującym narzędziem diagnostycznym. Wymagają one jednak ogromnych umiejętności technicznych i nie zostały dobrze przebadane pod względem różnicowania PD z innymi chorobami neurodegeneracyjnymi lub zespołami AP.

Podejście proteomiczne miało z kolei pomóc lepiej scharakteryzować patogenezę PD i innych chorób neurodegeneracyjnych, a nawet potencjalnie pomóc w ich diagnostyce. Na przykład w AD profil proteomiczny ujawnia zwykle wzrost

stężenia białka tau w PMR, a badanie to wydaje się bardzo cenne i swoiste dla AD w badaniach populacyjnych.⁴¹ Ostatnie badania proteomiczne pozwoliły na opracowanie profilu ośmiu białek obecnych w PMR, który umożliwia odróżnienie chorych na PD od grupy kontrolnej,⁴² z poziomem zgodności z rozpoznaniem klinicznym PD postawionym przez specjalistę wynoszącym 95%. Zainteresowani czytelnicy powinni zapoznać się z doskonałą pracą przeglądową na temat proteomicznego podejścia w PD.⁴³

Neuroobrazowanie

Dla uzyskania pełniejszych informacji na temat technik neuroobrazowania i TCUS w zespołach parkinsonowskich wskazane jest zapoznanie się z najnowszą pracą poglądową autorów.²⁷

NEUROOBRAZOWANIE Z ZASTOSOWANIEM RADIOIZOTOPÓW

Jednym z najlepiej poznanych potencjalnych biomarkerów PD jest neuroobrazowanie radioizotopowe (RTI) układu nigrostriatalnego metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z ¹⁸F-fluorodopą, metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) z ¹¹C-VMAT2 i ligandami transporterów dopaminy, jak ¹²³I-β-CIT oraz [^{99m}Tc]TRODAT-1. Obrazowanie transporterów dopaminy w badaniu SPECT i szlaku nigrostriatalnego w badaniu PET z fluorodopą jest przydatne do identyfikacji parkinsonizmu presynaptycznego (np. PD, PSP, MSA, DLB). Metody RTI nie są jednak szeroko dostępne, są kosztowne i nie pozwalają na rzetelne odróżnienie PD od innych postaci parkinsonizmu presynaptycznego.⁴⁴ RTI mają jednak duże znaczenie kliniczne w różnicowaniu parkinsonizmu presynaptycznego z innymi stanami, w których objawy mogą się pokrywać z cechami PD, takimi jak DIP, AD, parkinsonizm psychogeny lub drżenie psychogenne i ET. RTI mogą być również użyteczne jako marker przedruchowej PD, ponieważ deficyty dopaminergiczne są widoczne w RTI na wiele lat przed pojawieniem się objawów motorycznych i innych objawów PD.

Niestety, leczenie objawowe może modyfikować wyniki badań RTI w PD. Należy zbadać wpływ obecnych metod leczenia na te potencjalne markery progresji choroby. W kilku badaniach klinicznych wykazano szybszy spadek wiązania markerów w badaniach RTI u chorych leczonych lewodopą mimo lepszego obrazu klinicznego choroby w tej grupie.^{4,27} Ponieważ leczenie objawowe może wpływać na wyniki obrazowania z użyciem radioizotopów, te stosunkowo drogie biomarkery mogą nie być optymalne dla porównywania zmian w układzie nigrostriatalnym w dwóch różnych grupach terapeutycznych w PD.⁴⁵

Być może najlepszą metodą diagnostyczną do charakteryzowania pacjentów z parkinsonizmem za pomocą RTI jest skojarzenie dwóch technik: badania PET z ¹⁸F-deoksyglukozą oraz badań z ligandami układu dopaminergicznego (¹⁸F-dopa

PET, ¹²³I-β-CIT SPECT lub [^{99m}Tc]TRODAT-1 SPECT). Według niektórych autorów,^{46••} dzięki połączeniu tych dwóch technik i zastosowaniu zautomatyzowanej analizy obrazu jest możliwe wiarygodne sklasyfikowanie pacjentów z PD, MSA i PSP ze swoistością w granicach 94-97%.

Obrazowanie z zastosowaniem ¹²³I-metajodobenzylguanidiny (MIBG) wydaje się także obiecującą techniką w różnicowaniu PD z MSA. Badanie z użyciem MIBG jest przydatne do wizualizacji zakończeń katecholaminergicznych *in vivo*, ponieważ pozwala na stwierdzenie odnerwienia sympatycznego w sercu.⁴⁷ W PD i DLB, obserwuje się istotny spadek wiązania ¹²³I-MIBG w sercu, natomiast w MSA i PSP obserwuje się jedynie nieznaczne zmniejszenie unerwienia współczulnego serca. Ta technika jest umiarkowanie czuła i swoista w różnicowaniu tych schorzeń, a choroby współistniejące i leki mogą modyfikować wyniki, co zawsze należy uwzględniać w ich interpretacji.⁴⁷

PRZEZCZASZKOWE USG W DIAGNOSTYCE RÓŻNICOWEJ ZESPOŁÓW PARKINSONOWSKICH

W ostatnich 10 latach przezczaszkowa ultrasonografia (TCUS) jest coraz częściej stosowana jako pomoc w diagnostyce różnicowej zespołów parkinsonowskich. Pierwszymi badaczami, którzy wykazali wzrost echogeniczności istoty czarnej w PD za pomocą TCUS, byli Becker i wsp.⁴⁸ Wielu autorów, głównie w Austrii i Niemczech, powtórzyło i poszerzyło wyniki tych badań. TCUS wymaga jednak dużej wiedzy technicznej, a w przypadku 10-20% pacjentów nie jest możliwe uzyskanie odpowiedniego okna kostnego.

Prawdopodobnie u ponad 90% pacjentów z idiopatyczną PD stwierdza się hiperechogeniczną istotę czarną.⁴⁹ Obszar hiperechogeniczny istoty czarnej nie poszerza się wraz z postępem choroby, a badania pośmiertne wskazują na korelację między hiperechogenicznością istoty czarnej a odkładaniem się w tkankach złogów żelaza. Obszar hiperechogeniczny w istocie czarnej wydaje się bezpośrednio korelować z wiekiem pojawienia się pierwszych objawów zarówno w idiopatycznej PD, jak i w parkinsonizmie związanym z mutacjami genu dla parkiny i nie ulega zmianom w czasie.⁵⁰ Względna stałość obszaru hiperechogenicznego istoty czarnej w PD sugeruje, że badanie TCUS może stać się markerem choroby, ale nie może służyć jako wskaźnik jej progresji. Istnieją pewne dowody, że TCUS może być stosowana w diagnostyce różnicowej parkinsonizmu,⁵¹ jednak wymaga to ogromnych umiejętności technicznych. Wyniki uzyskane za pomocą techniki TCUS powinny zostać powtórzone przez innych badaczy w różnych populacjach pacjentów.

REZONANS MAGNETYCZNY

Szczegółową analizę zastosowania techniki MR w diagnostyce zespołów parkinsonowskich czytelnik znajdzie w pracy poglądowej autorów Seppi i Poewe.⁵²

Chociaż analiza wolumetryczna, spektroskopia rezonansu magnetycznego i obrazowanie transferu magnetyzacji mogą

TABELA. GŁÓWNE POTENCJALNE BIOMARKERY W DIAGNOSTYCE I OCENIE PROGRESJI CHOROBY PARKINSONA

Marker kliniczny	Badanie	Możliwe zastosowanie	Koszt
Deficyt identyfikacji zapachów	UPSIT, BSIT, Sniffin' Sticks ^a	Bardzo praktyczne, nieswoiste	\$
Częstotliwość wypróżnień	Notowanie częstości wypróżnień	Bardzo nieswoiste, jeśli oceniane w sposób izolowany	\$
Idiopatyczne zaburzenia zachowania w fazie snu REM	Polisomnografia	Dobry czynnik predykcyjny wystąpienia synukleinopatii	\$\$\$
Połączenie oceny klinicznej, badania węchu i oceny nastroju	Różne testy	Bardzo praktyczne	\$
Zmniejszenie stężenia dopaminy i DAT w mózgu	¹⁸ F-fluorodopa PET, itp.	Bardzo praktyczne, nieswoiste dla PD	\$\$\$
Hiperechogeniczność istoty czarnej	TCUS istoty czarnej	Badanie wymagające technicznie	\$\$
Zmiany w istocie czarnej w badaniu DTI	MR mózgu z opcją DTI	Aktualnie procedura wymagająca technicznie	\$\$\$
Oligomery α -synukleiny w osoczu	Próbki krwi	Bardzo praktyczne, ?czułość/swoistość	\$
Utrata unerwienia współczulnego serca	¹²³ I-MIBG SPECT	Bardzo praktyczne, użyteczne do różnicowania PD z MSA/PSP	\$\$\$
Markery genetyczne (<i>LRRK2</i> itp.)	Różne	Praktyczne u odpowiednich pacjentów (np. młodzi, z obciążonym wywiadem – przyp. tłum.)	
Zmiany w RNA, białkach, metabolitach	Transkryptomika Proteomika Metabolomika	Niepraktyczne, dotychczas niezwalidowane	\$\$\$ \$\$\$ \$\$\$
Progresja w skalach klinicznych	UPDRS, H & Y itp.	Bardzo praktyczne i zwalidowane w różnych stadiach choroby	\$
Zmiany w zakresie funkcji poznawczych	Baterie różnych testów	Mogą nie być przydatne w początkowych stadiach choroby; stają się użyteczne w PD wraz z narastaniem otępienia itp.	\$\$

^a Zarejestrowany znak towarowy Heinrich Burghart, Wedel, Germany
BSIT (Brief Smell Identification Test) – krótki test identyfikacji zapachów, DAT – transporter dopaminy, DTI – obrazowanie tensora dyfuzji, H & Y – skala Hoehna i Yahra, LRRK2 – kinaza 2 bogata w leucynę, MIBG – metajodobenzylguanidyna, MSA (multiple system atrophy) – zanik wieloukładowy, PD – choroba Parkinsona, PET – pozytonowa tomografia emisyjna, PSP (progressive supranuclear palsy) – postępujące porażenie nadjądrowe, REM – szybkie ruchy gałek ocznych, SPECT – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu, TCUS – ultrasonografia przezczaszkowa, UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) – ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona, UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) – test identyfikacji próbek węchowych Uniwersytetu Pensylwania

znaleźć w przyszłości zastosowanie w rozpoznawaniu i diagnostyce różnicowej PD, jak również w śledzeniu postępu choroby, obiecujące wydają się wyniki jednego z ostatnich badań z zastosowaniem obrazowania tensora dyfuzji (DTI).⁵³ Autorzy tego badania zidentyfikowali zmiany w badaniu MR DTI w części ogonowej istoty czarnej (fragment części zbitnej istoty czarnej), które odróżniały osoby z PD od dobranej pod względem wieku zdrowej grupy kontrolnej. Na podstawie charakterystycznych cech DTI w ogonowej części istoty czarnej, autorzy byli w stanie prawidłowo scharakteryzować 14 pacjentów z wczesną nieleczoną PD i 14 osób z grupy kontrolnej.⁵³ Można mieć nadzieję, że wyniki tej pracy zostaną powtórzone przez innych badaczy i ten prosty (choć drogi) nieinwazyjny biomarkery radiologiczny stanie się pomocny w diagnostyce PD. Aby technika ta była jednak użyteczna

w praktyce, powinna odróżniać chorych z PD nie od osób zdrowych, ale od pacjentów z innymi zespołami parkinsonowskimi, nawet przez radiologów bez dużego doświadczenia.

Podsumowanie

W artykule omówiono główne kierunki najnowszych badań nad biomarkernami w chorobie Parkinsona. Podsumowanie aktualnie badanych biomarkerów zamieszczono w tabeli. Jak wynika z niniejszego przeglądu piśmiennictwa, problemem nadal pozostaje brak powtarzalności wyników oraz brak walidacji potencjalnych biomarkerów w różnych stanach klinicznych i w różnych populacjach. Dotychczasowe badania wskazują na nadal dominującą rolę klinicznych kryteriów

diagnostycznych w połączeniu z klinicznymi skalami oceny (np. UPDRS) w diagnostyce i monitorowaniu progresji objawów PD. Okazuje się niestety, że nawet najlepiej wykwalifikowani lekarze w 10-15% przypadków ustalają niewłaściwe rozpoznania we wczesnej fazie PD, zaś rozpoznanie kliniczne często nie koreluje ze zmianami neuropatologicznymi, szczególnie w przypadkach AP (co wynika na przykład z nakładania się fenotypów PSP i CBD).

Longitudinal and Biomarker Study in PD (LABSPD) jest prospektywnym badaniem obserwacyjnym, którego założeniem jest monitorowanie ewolucji objawów ruchowych i pozaruchowych PD poprzez badanie wyselekcjonowanych wcześniej biomarkerów od początkowego do końcowego stadium choroby.⁵⁴ W badaniu tym oceniane jest stężenie α -synukleiny we krwi, dokonywane jest profilowanie ekspresji genów i oceniany profil proteomiczny pacjentów z PD. Podobne długoterminowe badania wielośrodkowe, w których śledzi się zmiany w zakresie potencjalnych biomarkerów oraz postęp objawów klinicznych od rozpoznania przez poszczególne stadia zaawansowania PD, są bezcenne w poszukiwaniu wiarygodnych markerów choroby. Należy mieć nadzieję, że nowo zidentyfikowane biomarkery pozwolą na wczesne rozpoznawanie PD, a tym samym odpowiednio wczesne interwencje, jak również pomogą ustalić, czy terapie będą w stanie dostatecznie spowolnić postęp tej wyniszczającej choroby.

Konflikt interesów

Dr Morgan otrzymał honoraria za konsultacje i wykłady od firm Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis, i Teva Pharmaceuticals. Dr Mehta otrzymała honoraria za konsultacje i wykłady od firm Allergan oraz Ipsen. Dr Sethi został konsultantem Teva Pharmaceuticals, Boehringer-Ingelheim oraz Ipsen, jak również otrzymał honorarium za wykłady dla Teva Pharmaceuticals, Boehringer-Ingelheim, Ipsen i GlaxoSmithKline.

With kind permission from Springer Science+Business Media: Current Neurology and Neuroscience Reports, Biomarkers in Parkinson's Disease, volume 10, 2010, pages 423-430, John C. Morgan, Shyamal H. Mehta, Kapil D. Sethi.

PIŚMIENICTWO

- Ważne
- Bardzo ważne

1. Biomarkers Definitions Working Group: Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.
2. Mildvan D, Landay A, De Gruttola V, et al.: An approach to the validation of markers for use in AIDS clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 764-774.
3. CAST II Investigators: Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-233.
4. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al.: Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498-2508.
5. Meara J, Bhowmick BK, Hobson P: Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing* 1999; 28: 99-102.
6. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease: The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord* 2003; 18: 738-750.
7. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium; Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al.: Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009; 360: 753-764.
8. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ: Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 1497-1499.
9. Morgan JC, Sethi KD: Differential diagnosis of Parkinson's disease. In *Handbook of Parkinson's Disease*. edn 4. Edited by Lyons K, Pahwa R. New York: Informa Healthcare; 2007: 29-48.
10. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al.: Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009; 72: 1296-1300.
11. Postuma RB, Gagnon JF, Rompré S, Montplaisir JY: Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology* 2010; 74: 239-244.
12. Iwanami M, Miyamoto T, Miyamoto M, et al.: Relevance of substantia nigra hyperchogenicity and reduced odor identification in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2010; 11: 361-365.
13. Ponsen MM, Stoffers D, Booi J, et al.: Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 173-181.
14. Doty RL, Bromley SM, Stern MB: Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria. *Neurodegeneration* 1995; 4: 93-97.
15. Katzenschlager R, Zijlmans J, Evans A, et al.: Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1749-1752.
16. Katzenschlager R, Lees AJ: Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 417-423.
17. Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, et al.: Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 247-250.
18. Bohnen NI, Gedela S, Kuwabara H, et al.: Selective hyposmia and nigrostriatal dopaminergic denervation in Parkinson's disease. *J Neurol* 2007; 254: 84-90.
19. Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF: Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology* 1992; 42: 726-732.
20. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al.: Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 456-462.
21. Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.
22. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al.: International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Mov Disord* 2006; 21: 916-923.
23. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, et al.: The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res* 1995; 4: 241-248.
24. Riepe MW, Kassubeck J, Tracik F, et al.: Screening for cognitive impairment in Parkinson's disease— which marker relates to disease severity? *J Neural Transm* 2006; 113: 1463-1468.
25. Montgomery EB Jr, Koller WC, LaMantia TJ, et al.: Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease: I. Development of a diagnostic test battery. *Mov Disord* 2000; 15: 467-473.
26. Goetz CG, Stebbins GT, Wolff D, et al.: Testing objective measures of motor impairment in early Parkinson's disease: feasibility study of an at-home testing device. *Mov Disord* 2009; 24: 551-556.
27. Mehta SH, Morgan JC, Sethi KD: Neuroimaging and transcranial ultrasonography in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 297-303.
28. Lesage S, Brice A: Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet* 2009; 18 (R1): R48-R59.
29. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al.: Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1651-1661.
30. Bogdanov M, Matson WR, Wang L, et al.: Metabolomic profiling to develop blood biomarkers for Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 389-396.
31. Scherzer CR, Eklund AC, Morse LJ, et al.: Molecular markers of early Parkinson's disease based on gene expression in blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 955-960.

32. El-Agnaf OM, Salem SA, Paleologu KA, et al.: Detection of oligomeric forms of alpha-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J* 2006; 20: 419–425.
33. Mollenhauer B, Cullen V, Kahn I, et al.: Direct quantification of CSF alpha-synuclein by ELISA and first cross-sectional study in patients with neurodegeneration. *Exp Neurol* 2008; 213: 315–325.
34. Hoepken HH, Gispert S, Azizov M, et al.: Parkinson patient fibroblasts show increased alpha-synuclein expression. *Exp Neurol* 2008; 212: 307–313.
35. Sato S, Mizuno Y, Hattori N: Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine levels as a biomarker for progression of Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 1081–1083.
36. Ihara Y, Chuda M, Kuroda S, Hayabara T: Hydroxyl radical and superoxide dismutase in blood of patients with Parkinson's disease: relationship to clinical data. *J Neurol Sci* 1999; 170: 90–95.
37. Schlesinger I, Schlesinger N: Uric acid in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 1653–1657.
38. Schwarzschild MA, Schwid SR, Marek K, et al.: Serum urate as a predictor of clinical and radiographic progression in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 716–723.
39. Ascherio A, LeWitt PA, Xu K, et al.: Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 1460–1468.
• Jest to dowód na wartość predykcyjną badania stężenia kwasu moczowego w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym w ocenie progresji choroby Parkinsona. U osób z większym stężeniem kwasu moczowego na początku choroby przebieg PD jest wolniejszy.
40. Ahmed SS, Santosh W, Kumar S, Christlet HT: Metabolic profiling of Parkinson's disease: evidence of biomarker from gene expression analysis and rapid neural network detection. *J Biomed Sci* 2009; 16: 63.
41. Andreassen N, Minthon L, Clarberg A, et al.: Sensitivity, specificity, and stability of CSF-tau in AD in a communitybased patient sample. *Neurology* 1999; 53: 1488–1494.
42. Zhang J, Sokal I, Peskind ER, et al.: CSF multianalyte profile distinguishes Alzheimer and Parkinson diseases. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 526–529.
43. Licker V, Kövari E, Hochstrasser DF, Burkhard PR: Proteomics in human Parkinson's disease research. *J Proteomics* 2009; 73: 10–29.
44. Jennings DL, Seibyl JP, Oakes D, et al.: (123I) beta-CIT and single-photon emission computed tomographic imaging vs clinical evaluation in Parkinsonian syndrome: unmasking an early diagnosis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1224–1229.
45. Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog JE, et al.: The role of radiotracer imaging in Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64: 208–215.
46. Tang CC, Poston KL, Eckert T, et al.: Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 149–158.
• Ten artykuł jest szczególnie interesujący dla czytelników ze względu na sugerowane przez autorów możliwości tej techniki, pozwalające na wiarygodne różnicowanie PD, PSP i MSA w początkowej fazie choroby.
47. Rascol O, Schelosky L: 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord* 2009; 24 (Suppl 2): S732–S741.
48. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, et al.: Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 1995; 45: 182–184.
49. Berg D, Becker G, Zeiler B, et al.: Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999; 53: 1026–1031.
50. Berg D, Merz B, Reiners K, et al.: Five-year follow-up study of the hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 383–385.
51. Walter U, Niehaus L, Probst T, et al.: Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonism syndromes. *Neurology* 2003; 60: 74–77.
52. Seppi K, Poewe W: Brain magnetic resonance imaging techniques in the diagnosis of parkinsonian syndromes. *Neuroimaging Clin N Am* 2010; 20: 29–55.
53. Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J, et al.: High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72: 1378–1384.
54. Ravina B, Tanner C, Dieuliis D, et al.: A longitudinal program for biomarker development in Parkinson's disease: a feasibility study. *Mov Disord* 2009; 24: 2081–2090.

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Urszula Fiszer
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP
Warszawa

Omawiany artykuł rozpoczyna się od omówienia definicji biomarkerów (biowskaźników) oraz pytania, dlaczego biomarkery są potrzebne w chorobie Parkinsona. W większości przypadków wiarygodne rozpoznanie choroby Parkinsona może postawić wyłącznie na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego, bez konieczności wykonywania dodatkowych badań laboratoryjnych lub obrazowych [1].

Powszechnie uważa się, że konieczne jest opracowanie biomarkerów w chorobie Parkinsona, które pozwoliłyby wcześniej i dobrze rozpoznać tę chorobę (w praktyce częste są pomyłki diagnostyczne). Wiadomo także, że wczesne rozpoznanie jest konieczne w badaniach nad lekami modyfikującymi przebieg choroby Parkinsona.

Autorzy komentowanego artykułu omawiają:

- biomarkery kliniczne, takie jak: zaburzenia snu (zespół zaburzeń zachowania w czasie snu REM), upośledzenie węchu, zaparcia, skale oceniające zaburzenia ruchowe i pozaruchowe,
- biomarkery (testy) genetyczne (np. PARK2, parkina, LRRK2, glukocerebrozydaza),
- biomarkery oznaczane we krwi, w płynie mózgowo-rdzeniowym i innych tkankach (np. α -synukleina, markery stresu oksydacyjnego, kwas moczowy),
- badania ekspresji genów, metabolomikę, proteomikę,
- neuroobrazowanie (badania rezonansu magnetycznego [wolumetria, tensor dyfuzji], SPECT, PET, technika ultrasonografii przezczaszkowej, badania scyntygraficzne serca z użyciem ^{123}I -metajodobenzylodanu).

Czytając omawianą pracę warto zwrócić uwagę na tabelę, w której podano potencjalne praktyczne znaczenie oraz koszty testu używanego dla danego markera. Analiza podanych informacji wskazuje jednak na brak jednoznacznie wartościowego markera (najlepsze jest połączenie

oceny klinicznej z badaniem węchu i nastroju – zastosowanie możliwe praktycznie i mały koszt). Niektórzy eksperci sugerują zachowanie ostrożności przy określaniu markerów w chorobie Parkinsona, zwłaszcza przy planowaniu klinicznych prób lekowych [2]. Przy wczesnym rozpoznaniu choroby Parkinsona należy uwzględnić rekomendacje diagnostyczne, definicję i kryteria rozpoznawania, diagnostykę różnicową, wrażliwość na leki dopaminergiczne, badania genetyczne, badanie węchu i neuroobrazowanie. Najpewniejsze rozpoznanie jest stawiane przez neurologa - specjalistę w zakresie zaburzeń ruchowych ! [3].

Poszukiwania biomarkerów choroby Parkinsona są szerokie, a ich wyniki często publikowane. W mojej ocenie najistotniejsze wyniki przedstawiono w ostatnio opublikowanej pracy Shi i wsp. [4]. Wnioski wskazują, że panel siedmiu białek w płynie mózgowo-rdzeniowym może pomóc w diagnostyce różnicowej choroby oraz ocenie ciężkości i progresji choroby. Są to: białko całkowite tau, frakcja p-tau, amyloid β 1-42, ligand Flt3 oraz oznaczenie stężenia fraktalkiny w płynie mózgowo-rdzeniowym w korelacji z 2 innymi czynnikami płynu: DJ-1 i α -synukleina (czułość 99 %, swoistość 95%). Niestety, konieczność wykonywania nakłucia lędźwiowego oraz oznaczanie panelu 7 białek ogranicza praktyczne zastosowanie tego odkrycia.

Wydaje mi się, że dopóki nie poznamy etiopatogenezy choroby Parkinsona, nie uda się znaleźć właściwego biomarkera, jednak jego poszukiwania są istotne dla pogłębienia wiedzy o tej chorobie. Definicja choroby Parkinsona ulega zmianie nie tylko w zakresie objawów klinicznych, ale także neuropatologii i neurochemii [5].

PIŚMIENNICTWO

1. Lees A. The bare essentials: Parkinson's disease. *Pract Neurol* 2010; 10(4):240-246.
2. Lang AE. A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. *Mov Disord* 2011; 26 (5): 775-783.
3. Pahwa R, Lyons KE. Early diagnosis of Parkinson's disease: recommendations from diagnostic clinical guidelines. *Am J Manag Care* 2010; 16 suppl: S94-99.
4. Shi M, Bradner J, Hancock AM, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression. *Ann Neurol* 2011; 69: 570-580.
5. Ferrer I. Neuropathology and neurochemistry of nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease* 2011; 708404.