



## Wyniki stosowania interferonu u chorych z podostrym stwardniającym zapaleniem mózgu (SSPE)

*Interferon treatment outcomes in patients with subacute sclerosing panencephalitis*

WANDA SOBCZYK, JERZY KULCZYCKI, EWA PIŁKOWSKA,  
BOŻENA IWIŃSKA-BUKSOWICZ, TERESA JAKUBOWSKA,  
KRYSTYNA NIEDZIELSKA

Z I Kliniki Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

**STRESZCZENIE.** W pracy omówiono próby leczenia interferonami chorych z podostrym stwardniającym zapaleniem mózgu. Autorzy stosowali ten sposób leczenia w okresie około dwudziestu lat w trzech wariantach: (1) u siedmiu chorych podawano do przestrzeni płynowych dołędźwiowo naturalny interferon beta (Fiblaferon firmy Rentschler), (2) u siedmiu – przez zaimplantowany nadtwardówkowo zbiorniczek Rickhama podawano do układu komorowego naturalny interferon alfa (produkowany w Instytucie Higieny w Helsinkach), (3) u pięciu – również dokomorowo przez zbiorniczek Rickhama i interferon rekombinowany alfa 2b. Najlepsze wyniki kliniczne obserwowano w grupie drugiej. Nie stwierdzono wpływu leczenia interferonami na zaburzenia immunologiczne. Pewnej modyfikacji uległy zaburzenia czynności bioelektrycznej mózgu.

**SUMMARY.** This article discusses attempts to treat patients with subacute sclerosing panencephalitis with interferons. This method of treatment was applied over a span of about twenty years in one of three variants: (1) in seven patients natural interferon beta (Rentschler's Fiblaferon) was administered into the fluid space intrahumbarly, (2) in seven patients natural interferon alpha (produced by the Institute of Hygiene in Helsinki) was administered intraventricularly by means of an epidurally implanted Rickham receptacle, and (3) in five patients recombined alpha 2b interferon was likewise administered intraventricularly by means of a Rickham receptacle. The best clinical outcomes were observed in group (2). No effects of the interferon treatment on immunological disorders were observed. Slight modifications of the bioelectrical activity of the brain were observed, however.

---

**Słowa kluczowe:** podostre stwardniające zapalenie mózgu / leczenie / interferony  
**Key words:** subacute sclerosing panencephalitis / treatment / interferons

---

### ZASTOSOWANIE INTERFERONÓW W NEUROLOGII

Obserwacje działania interferonów *in vitro* wskazywały na ich szerokie spektrum terapeutyczne, jako leków:

- *przeciwvirusowych* (blokowanie syntezy białek wirusów i tworzenie wirionu, zmiana struktury otoczek wirusa i obniżenie infekcyjności oraz indukcja w komórkach czynników przeciwvirusowych),

- *immunomodulujących* (aktywacja makrofagów, limfocytów B, cytostaticznych limfocytów T i NK, indukcja cytokin IL-1, IL6 i TNF alfa) oraz
- *antyproliferacyjnych* hamowanie transformacji nowotworowej i wzrostu komórek onkogenów, a także wpływ na różnicowanie komórek).

---

Stąd powstał entuzjazm przy wprowadzaniu interferonu do prób terapeutycznych w latach siedemdziesiątych, kiedy spodziewano

się, że będzie on panaceum w wielu schorzeniach, gdzie nie osiągnano dotychczas efektów terapeutycznych. Ten pierwszy eksperymentalny okres dotyczył stosowania interferonów ludzkich, głównie interferonu leukocyтарnego alfa i fibrocyтарnego beta, w bardzo wielu schorzeniach, głównie zapalnych i nowotworowych. Charakteryzował się różnymi schematami leczenia i dużą rozpiętością dawek – od pół do kilkudziesięciu milionów jednostek, a w chorobach nowotworowych nawet więcej. Lek podawano podskórnie, domięśniowo, dożylnie, domózgowo i miejscowo (np. do guza, czy do jam ciała). Okres nadmiernych oczekiwań związanych ze stosowaniem interferonów trwał kilkanaście lat. Stopniowo jednak ze względu na dość znaczne objawy niepożądane, szczególnie przy dużych dawkach (nasilone objawy rzekomo-grypowe, nefrotoksyczne i hepatotoksyczne, zaburzenia układu krwiotwórczego, zespoły depresyjne, podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych) oraz wysokie koszty związane z leczeniem, a także często brak długotrwałych efektów spowodowały ograniczenia zastosowań klinicznych interferonu.

W neurologii interferony naturalne stosowano w ostrych encefalitach [Prange 1986, Bewermeyer i Richter 1986], w półpaści [Sundmacher 1978, Heideman 1984–85] w SLA [Rissanen 1980, Bouche, Mora 1986, Farkkila 1985], w guzach mózgu [Nagai i Nakamura 1982, Albert 1987, Duff 1986] a także w SM [Baumhefner 1987, Jacobs 1981–85], oraz w SSPE [Huttenlocher 1985, Nakagawa 1985, Behan 1981]. Schematy leczenia i dawki były bardzo różne, a efekty niejednoznaczne. Uzyskiwano w części przypadków przejściową poprawę choroby zasadniczej, a w SM zmniejszenie częstości rzutów (natomiast podawanie interferonu gamma nasilało chorobę). Najlepsze wyniki leczenia uzyskano w ostrych encefalitach i półpaści. Zastosowanie interferonów rekombinowanych w wybranych jednostkach chorobowych wg opracowanych i wypróbowanych schematów otwiera drugi okres leczenia interferonami, który przypada na lata dzie-

więćdziesiąte. Rejestracja interferonu rekombinowanego beta nastąpiła w USA w 1996 r., w Europie Zachodniej w 1997, a interferonu beta 1b w USA w 1993 r. oraz w państwach Unii Europejskiej w 1995 r. Interferony te otrzymywane są metodą rekombinacji DNA z klonów bakterii *E. coli* z wbudowanym plazmidem hybrydyzowanym z ludzkim genem interferonu alfa lub beta. Mogą być również syntetyzowane chemicznie z komórek drożdży, a także ssaków (komórki jajnika chińskich chomików). Najczęściej stosowane obecnie interferony rekombinowane to Intron A i Roferon A (interferon alfa 2B) oraz Avonex i Rebif (interferon beta 1A), a także Betaseron (interferon beta 1B).

W tej pracy przedstawiono wyniki podawania różnych typów interferonów do przestrzeni płynowych mózgu u 19 pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem stwardniającego zapalenia mózgu (SSPE). Są to próby różnoczesowe z niejednakową charakterystyką chorych. Jednak obserwacje te stanowią w sumie jedną z większych grup chorych z SSPE leczonych interferonem w jednym ośrodku, jakie można spotkać w piśmiennictwie.

## **CHARAKTERYSTYKA BADANYCH GRUP ORAZ METODA PODAWANIA INTERFERONU**

### **Grupa I (1985)**

U 7 chorych z potwierdzonym rozpoznaniem SSPE podawano dokanałowo naturalny interferon beta (Fiblaferon f-rmy Rentschler) po  $10^6$  j.m. co drugi dzień, w łącznej dawce 15 mln j.m. Poza interferonem pacjenci otrzymywali rutynowo podawaną w SSPE izoprynozynę 3–4 g/dobę.

W grupie znajdowało się 5 osób płci męskiej i 2 żeńskiej w wieku od 9,5 do 19 lat (śr. 12,4). Wśród badanych 5 pacjentów przebyło odrę między 2 a 5 rokiem życia a okres latencji SSPE wynosił u nich od 4 do 14 lat (średnio – 8,6). U 2 osób brak danych o infekcji odrowej. Wiek zachorowania na SSPE wynosił od 9 do 18 lat (średnio – 11,8). Na początku leczenia choroba trwała od 4 do

12 miesięcy (średnio – 7,6), przy czym 5 osób znajdowało się w fazie II, 2 – w II/III [wg Jabboura 1875].

### Grupa II (1988–1989)

U 7 pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem SSPE podawano naturalny interferon alfa (uzyskany z Instytutu Higieny w Helsinkach) dokomorowo przez rezerwuar Rickhama po  $10^6$  j.m. co drugi dzień w łącznej dawce 15 mln j.m. Chorzy otrzymywali poza tym izoprinozynę 3–4 g/dobę.

W grupie znajdowało się 5 osób płci męskiej i 2 żeńskiej w wieku od 6,5–13,5 lat (śr. 10,3). Wśród badanych 4 chorych przebyło odrę od 7–24 m. życia, u 3 osób brak danych. Wiek zachorowania na SSPE wahał się od 6–13 lat (średnio – 9,5) a okres latencji SSPE u osób, które przebyły odrę, wynosił od 5–9 lat (średnio – 7,5). Czas trwania choroby na początku terapii wynosił od 1 do 12 mies. (średnio – 6,3), przy czym 1 pacjent znajdował się w I/II, 5 w II i 1 w II/III fazie SSPE.

### Grupa III (1997–98)

U 5 pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem SSPE podawano dokomorowo poprzez rezerwuar Rickhama rekombinowany interferon alfa 2b po 1,5 mln j.m. 2 × w tygodniu od 3,5 do 7 miesięcy. Tak, jak i w poprzednich grupach, wszyscy chorzy otrzymywali izoprinozynę w dawce 3–4 g/dobę.

W grupie znajdowały się 4 osoby płci męskiej i 1 żeńskiej od 13 do 20,4 lat (średnio – 15,8). Badani przebyli odrę od 12–18 m. życia. Wiek zachorowania na SSPE wahał się od 11–19,5 lat (średnio – 14), a okres latencji choroby 10–18,8 lat (średnio – 13,6). Czas trwania SSPE w chwili rozpoczęcia leczenia wynosił 6–25 miesięcy (średnio – 15,8), przy czym 3 osoby znajdowały się w II a 2 w III fazie choroby.

## WYNIKI BADAŃ

*Grupa I.* Przy dokanałowym podawaniu interferonu naturalnego beta, większość pacjentów nie przekroczyła 13 r.ż. i znajdowa-

ła się w II fazie SSPE. W chwili rozpoczęcia leczenia choroba trwała u nich ok. pół roku z okresem latencji – 8,6 lat (tabl. 1). Była to grupa dość typowa dla przebiegu SSPE wg ówczesnego piśmiennictwa.

Leczenie dokanałowe dawało dość burzliwe objawy towarzyszące pod postacią znacznych zwyżek ciepłoty, bólów głowy i mięśni, ogólnego osłabienia oraz nieswoiste podrażnienie opon mózgowo-rdzeniowego z pleocytozą monocytarną i zwiększeniem poziomu białka, głównie gammaglobulin [12]. Zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym wycofywały się w przeciągu kilku miesięcy po zakończeniu terapii. Bezpośrednio po leczeniu u chorych dominował stan stacjonarny, który w tej postępującej chorobie o niepomyślnym rokowaniu uważany jest za wynik pozytywny. Wyraźną poprawę pod postacią zmniejszenia ruchów mimowolnych i objawów ogniskowych obserwowano tylko w jednym przypadku. Nie zauważono zmian w zakresie stopnia regresji intelektualnej. Pogorszenie stanu neurologicznego nastąpiło u jednego chorego.

Katamneza obejmująca okres do 14 lat wykazała stopniowe pogarszanie się, zakończone zgonem u 3 chorych, z czasem przeżycia 4 lata. Paroletni stan stacjonarny z przemijającą poprawą wystąpił u 3 chorych, którzy jednak zmarli, z czasem przeżycia od 7 do 11 lat. Z grupy tej 1 osoba żyje nadal (14 lat).

*Grupa II* otrzymująca naturalny interferon alfa dokomorowo była stosunkowo najmłodsza ze średnim czasem zachorowania na SSPE 9,5 lat (tabl. 2). Czas trwania choroby nie przekraczał na ogół pół roku, a większość pacjentów znajdowała się w II fazie SSPE. Tak więc pacjenci w tej grupie chorowali najkrócej i najwcześniej rozpoczęto u nich leczenie. U 3 osób powtarzano kurację po upływie połowy roku. Podczas podawania interferonu nie obserwowano istotnych skutków ubocznych, przeważały słabo zaznaczone i przemijające objawy rzekomo-grypowe. Bezpośrednio po leczeniu przeważała poprawa (3 przypadki) pod postacią zmniejszenia

Tablica 1. Grupa I – wyniki leczenia dokanałowo podawanym naturalnym interferonem beta w SSPE

Lp	Inicjały (wiek)	Faza przed leczeniem	Faza po leczeniu	Stan kliniczny po leczeniu	Katamneza (4–14 lat)	Czas przeżycia w latach	Objawy uboczne	Powikłania
1	BM* (13)	II/III** (6)	III	pogorszenie	stopniowe pogorszenie zgon	4	u wszystkich leczonych znaczne objawy rzekomo grypowe oraz utrzymujące się cechy podrażnienia opon	–
2	CH (11,6)	II (4)	II	stacjonarny	stacjonarny pogorszenie zgon	11		–
3	ST (19)	II/III (12)	II/III	stacjonarny	stopniowe pogorszenie zgon	4		–
4	SD (9,5)	II (7,5)	II/III	pogorszenie	stopniowe pogorszenie zgon	4		–
5	SM (11)	II (8)	II	poprawa	remisja żyje nadal	14		–
6	SR (10,5)	II (5)	II	stacjonarny	stacjonarny pogorszenie zgon	7		uszkodzenie p.n. strzałkowego
7	WM (12)	II (11)	II	stacjonarny	poprawa pogorszenie zgon	10		–

\* wiek na początku kuracji

\*\* czas trwania choroby w miesiącach

mioklonii, nieco lepszego kontaktu i mniej nasilonych objawów ogniskowych. U 1 chorego utrzymywał się stan stacjonarny, a u 3 pacjentów obserwowano pogorszenie w ramach tej samej fazy choroby lub z przejściem do następnej (w tym 2 przypadki o przebiegu ostrym).

Katamnezą objęto 11 lat. Stwierdzono długoletnie remisje choroby w 4 przypadkach, z czego 2 chorych żyje nadal z czasem przeżycia 11 lat, 2 zmarło po 5 i 6 latach choroby. Remisje były wyraźniej zaznaczone u pacjentów z powtarzaną kuracją interferonem i tu trzeba zaznaczyć, że 1 pacjentka jest dotychczas osobą chodzącą, samo-

dzielnie obsługującą się i z zupełnie dobrą orientacją i kontaktami z otoczeniem. Osoby zmarłe to 2 przypadki ostre z czasem przeżycia do 1 roku oraz pacjent z przebiegiem powoli pogarszającym się, który przeżył 6 lat. Poza przypadkami ostrymi (gdzie zawodzi każda próba leczenia) czas przeżycia w tej grupie trzeba uważać za wyraźnie dłuższy niż w naturalnym przebiegu SSPE i przy leczeniu samą tylko izoprynozyna.

Grupa III otrzymująca dokomorowo rekombinowany interferon alfa 2 b (Intron A) była najmniej liczna a także najstarsza z rozpiętością wieku od 13 do 20 lat, z najdłuższym okresem latencji od 10 do 18 lat

Tabela 2. Grupa II – wyniki leczenia podawanym dokomorowo naturalnym interferonem alfa w SSPE

Lp	Inicjały (wiek)	Faza przed leczeniem	Faza po leczeniu	Stan kliniczny po leczeniu	Katamneza (4–14 lat)	Czas przeżycia w latach	Objawy uboczne	Powikłania	Uwagi
1	BM* (10,4)	II** (8)	II/III	pogorszenie	stopniowe pogorszenie zgon	6	mało nasilone objawy rzekomo-grypowe	–	–
2	FF (8)	I/II (1)	III	pogorszenie	przebieg ostry zgon	0,5		–	–
3	DR (11)	II (12)	II	poprawa	remisja żyje nadal	11		naciek na skórze głowy	II kuracja po 6 miesiącach
4	KK (13,5)	II (6)	II	poprawa	remisja pogorszenie zgon	6±		–	II kuracja po 3 miesiącach
5	LA (6,5)	II (5)	I/II	poprawa	remisja pogorszenie zgon	5		–	II kuracja po 3 miesiącach
6	PW (10,5)	II (6)	II	stan stacjonarny	remisja żyje nadal	11		nawracające objawy zapalne opon m.-rdz.	
7	RS (12,5)	II/III (6)	III/IV	pogorszenie	przebieg ostry zgon	1		–	

\* wiek na początku kuracji w latach–

\*\* czas trwania choroby w miesiącach

(tabl. 3). U większości 3/5 późno rozpoczęto leczenie od 18 do 25 mies. od zachorowania. Ze względu na zmniejszanie się liczby zachorowań na SSPE, nie udało się, jak już wspomniano, skompletować większej grupy z mniej zaawansowaną chorobą. W czasie leczenia obserwowano zwiększenie ciepłoty, bóle głowy i wymioty oraz ogólne osłabienie, głównie w dniu podania leku. Czasokres podawania interferonu u 2 pacjentów wynosił, tak jak planowano 6 miesięcy (przypadki 1 i 5 – tabl. 3). U pozostałych pacjentów został skrócony do 3,5–4,5 miesięcy na życzenie rodziców (przypadek 3 – tabl. 3) oraz ze względu na nawracające objawy podrażnie-

nia opon mózgowo-rdzeniowych (przypadek 2 – tabl. 3). U 1 chorego szybko narastało pogorszenie kliniczne sugerujące ostry przebieg SSPE a także wystąpiły powikłania pod postacią ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, co stanowiło wskazanie do usunięcia rezerwuaru i przerwania leczenia. Bezpośrednio po zakończeniu terapii w 1 przypadku obserwowano wyraźną poprawę w zakresie sprawności ruchowej i intelektualnej, w 2 przypadkach utrzymywał się stan stacjonarny, a w 2 następnych pogorszenie, w ramach tej samej fazy choroby.

Katamneza tej grupy jest krótka i obejmuje 3 lata. W tym okresie u 1 pacjentki

Tablica 3. Grupa III – wyniki leczenia dokomorowo podawanym interferonem alfa 2b w SSPE.

Lp	Inicjały (wiek)	Faza przed leczeniem	Faza po leczeniu	Stan kliniczny po leczeniu	Katamneza (4–14 lat)	Czas przeżycia w latach	Objawy uboczne	Powikłania
1	CR* (13,7)	III** (18)	III	stacjonarny	początkowo stacjonarny pogorszenie zgon	3,4	mało nasilone objawy rzekomo-grypowe	–
2	SE (13)	III (25)	III	pogorszenie (nadal III)	dalsze pogorszenie zgon	3,9		objawy podrażnienia opon m.-rdz.
3	KP (13,2)	II (22)	II	stacjonarny	powolne pogarszenie się nadal żyje	5,1		–
4	MR (20,4)	II (7)	II	pogorszenie (nadal II)	przebieg ostry zgon	1		ropne zapalenie opon m.-rdz.
5	SA (19)	II (6)	II/I	poprawa	remisja żyje nadal	3		–

\* wiek na początku kuracji

\*\* czas trwania choroby w miesiącach

utrzymuje się remisja choroby z zadowalającym kontaktem i sprawnością ruchową (czas od zachorowania 3 lata), 1 pacjent żyje nadal (czas przeżycia 5 lat) ze znaczną regresją intelektualną i zespołem piramidowo-pozapiramidowym. Dwóch pacjentów, u których rozpoczęto leczenie w fazie III (bez kontaktu, nie chodzący) zmarło z czasem przeżycia 3,4 i 3,9 lat. Chory o ostrym przebiegu SSPE zmarł rok po zachorowaniu.

Sumując otrzymane wyniki można stwierdzić, że w obserwowanym materiale chorych najlepsze wyniki uzyskano w grupie II – najmłodszej wiekowo, z najkrótszym okresem latencji SSPE, z najwcześniej rozpoczętym leczeniem przez dokomorowe podawanie naturalnego interferonu alfa, przy powtarzaniu kuracji. Natomiast jako niezbyt korzystny można uznać wynik leczenia w grupie III – najstarszej wiekowo, o wybitnie długim okresie latencji u chorych, którzy w późniejszym wieku zachorowali na SSPE i znajdowali się w późniejszych fazach cho-

roby w chwili otrzymywania dokomorowo rekombinowanego interferonu alfa 2b.

Poniżej przedstawiono analizę wpływu prowadzonego leczenia na wyniki badań pracownianych istotnych dla oceny rozwoju SSPE.

*Badania immunologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego.* U 12 pacjentów otrzymujących dokomorowo interferon alfa i izoprzynozynę przeprowadzono badania syntezy intratekalnej IgG i prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym przed i po leczeniu (we współpracy z Departamentem Immunologii *New York State Institute for Basic Research in Developmental Disabilities*) [14]. Nie stwierdzono istotnych różnic w tych parametrach przy utrzymywaniu się wysokiego poziomu indeksu IgG.

*Badania EEG.* Obserwowano zwolnienie czynności podstawowej u 10/19 chorych (głównie przy podawaniu dokomorowym interferonu) i nasilenie częstości wyładowań periodycznych typu Radermeckera u 9/19

(co może być raczej związane z postępowaniem choroby niż z leczeniem). U 6 chorych stwierdzono ustąpienie zmian napadowych (w odcinkach krzywej EEG pomiędzy wyładowaniami periodycznymi), chociaż napady padaczkowe obserwowano w przebiegu choroby u 8/19 pacjentów.

**Badania neuroradiologiczne.** Nie stwierdzono wpływu leczenia interferonem na zmiany zapalno-demielinizacyjne w obrazach MR u 7 chorych, u których wykonano te badania. Występowanie zmian w istocie białej płatów potylicznych, ciemieniowych i czołowych (charakterystyczne dla SSPE) oraz poszerzenie przestrzeni płynowych (przy dłuższym przeżyciu) postępowało, jak się wydaje, w badanych przypadkach niezależnie od leczenia i było związane z przebiegiem i czasem trwania choroby. Ocena tego parametru wymagałaby większej liczby badań porównawczych, natomiast u chorych leczonych we wcześniejszych latach MR nie było wykonywane.

**Badania psychologiczne.** Zaburzenia czynności poznawczych, głównie pod postacią dyskalkulii i defektów funkcji wzrokowo-przestrzennych (apraksja konstrukcyjna, ewentualnie agnozja wzrokowa) występują jako jedne z pierwszych objawów SSPE i utrzymują się z niewielkimi wahaniami stopnia nasilenia przez cały czas choroby. Zaobserwowano to we wszystkich dotychczas prowadzonych próbach leczenia. Koncentracja uwagi i pamięć oraz kontakt z otoczeniem mogą ulegać pewnej poprawie przy zmniejszeniu nasilenia ruchów mimowolnych, lepszej lokomocji i większej samodzielności w obsłudze, co zwiększa pozytywną stymulację i interakcję ze środowiskiem. Taką sytuację obserwowano u kilku pacjentów z poprawą po leczeniu interferonem.

## OMÓWIENIE

Podawanie interferonu jest kolejną próbą leczenia SSPE – tematem, którym Klinika zajmuje się od ponad 20 lat. Pozwala to spojrzeć z pewnym dystansem na te usiło-

wania, często daremne i dużo trudniejsze niż opracowanie schematu badań diagnostycznych SSPE, który również powstał w naszym zespole. Próby terapeutyczne na początku lat osiemdziesiątych opierały się na dużo większym materiale chorych ze względu na znacząco wyższą zapadalność na SSPE w Polsce – od 1,22/mil. populacji w roku 1984 do 0,05/mil. w 1999 r. Wg nieopublikowanych danych PZH w 1998 r. nie stwierdzono żadnego świeżego przypadku zachorowania na tę chorobę. Terapie prowadzono przy pomocy izoprinozyny (inozyna pranobex), TFX, *Propionibacterium granulosum* KP-45, antyneoplastonu AS2-1 i różnych typów interferonu. Wprowadzenie w Polsce obligatoryjnych szczepień przeciwdrozwrotnych w 1975 r., a w 1991 r. szczepienia powtórnego eliminują stopniowo dzikiego wirusa odry ze środowiska. Zmieniły się też cechy epidemiologiczne SSPE. Obserwuje się późniejszy wiek zachorowania i wydłużenie latencji choroby – obecnie najczęściej chorują osoby, które z różnych względów (najczęściej organizacyjno-zdrowotnych) nie zostały uwzględnione w kalendarzu szczepień.

Z perspektywy różnych prób terapeutycznych wydaje się, że stosunkowo najlepsze wyniki pod postacią przejścia SSPE w postać remitującą z wydłużeniem okresu przeżycia w części przypadków uzyskuje się przy indukcji endogennego interferonu odpowiednim typem szczepionki lub przy podawaniu egzogennego interferonu do przestrzeni płynowych mózgu. W obydwu schematach leczenia jednocześnie stosuje się izoprinozynę, leczenie objawowe i rehabilitację.

Aktualne piśmiennictwo [Nihei 1997, Anlar 1998, Gascon 1996, Gokcil 1999] wskazuje również na najlepsze efekty terapii przy stosowaniu interferonu alfa łącznie z izoprinozyną, chociaż doniesienie te opierają się na ogół na niewielu przypadkach, ponieważ również w Europie SSPE jest chorobą bardzo rzadko występującą. Podnosi się też zagadnienie powstawania mutacji wirusa SSPE opornych na leczenie interferonem

[Carrigan 1990]. Być może długie okresy utajenia choroby, jakie się ostatnio spotyka sprzyjają powstawaniu tej niekorzystnej formy mutacji. Z tym zagadnieniem może się też wiązać spostrzeżenie, że typ naturalnego przebiegu SSPE mający znaczący wpływ na efekty terapii i odpowiedź na leczenie może zależeć nie tylko od aktualnego stanu immunologicznego pacjenta ale także od rodzaju mutanta wirusa odry.

Zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia dotyczące eliminacji odry w Regionie Europy zakładają jako cel strategiczny eliminację odry do 2007 r. Wymaga to wielu wysiłków ze strony nadzoru epidemiologicznego i szeregu poczynań organizacyjnych w terenie. W Polsce wykonawstwo pierwszorazowych szczepień przeciwodrowych waha się od 84,6% do 99,8% (w zależności od województwa), przy średniej 96,7% [cyt. za Naruszewicz-Lesiuk i wsp. 1999]. Zapadalność na odrę wynosząca w latach 1960–1964 – 406/100 tys. spadła w roku 1988 do 2,7/100 tys., natomiast tzw. epidemia wyrównawcza odry w roku 1990 podniosła znów ten wskaźnik do 148,1/100 tys. Po spadku w 1997 r. do poziomu 0,87/100 tys. następna epidemia wyrównawcza zaczęła się w roku 1998.

Jak widać z tych zestawień, uwzględniając wydłużanie się okresu latencji SSPE, można wnioskować, że może ono jeszcze występować w następnych latach. Stąd zasadne wydają się rozważania terapeutyczne dotyczące tego schorzenia pomimo, że SSPE uważana jest obecnie za „chorobę ginącą” w państwach rozwiniętych.

## WNIOSKI

1. Za wynik pozytywny w próbach leczenia SSPE uznaje się stan stacjonarny choroby, jej remisje lub przedłużenia czasu przeżycia.
2. Na wynik leczenia wpływa w znacznym stopniu naturalny przebieg choroby (przebieg ostry nie poddaje się żadnej terapii).
3. Do czynników istotnych dla możliwości uzyskania poprawy należy także wczesne

rozpoczęcie leczenia i początkowa faza SSPE. Daje to szansę uzyskania remisji przy mniejszym uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego.

4. Podawanie interferonu łącznie z izoprzynozyną pozwala w części przypadków dość znacznie przedłużyć życie chorych w stosunku do naturalnego przebiegu SSPE a także w stosunku do prób terapeutycznych przy podawaniu samej izoprzynozyny.
5. W czasie leczenia interferonem podawanym do przestrzeni płynowych zaburzenia wyższych czynności nerwowych mogą ulegać pewnej poprawie, jakkolwiek deficyty w zakresie praktyki i gnozy są na ogół trwałe. Leczenie nie wywiera istotnego wpływu na zaburzenia immunologiczne w płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu SSPE ani na zmiany demielinizacyjno-zapalne w MRI. Może natomiast modyfikować czynność bioelektryczną mózgu (zwolnienie czynności podstawowej i zmniejszenie nasilenia zmian napadowych).
6. Zbyt mała liczba przypadków w poszczególnych grupach, różne typy interferonów oraz niejednakowy czasokres leczenia nie pozwalają w sposób wiążący ocenić, który z używanych preparatów interferonu daje obiektywnie lepsze efekty terapeutyczne.
7. Dokanałowa droga podawania interferonu dawała najwięcej objawów ubocznych, natomiast dokomorowe jego stosowanie stwarza zagrożenie powikłaniami ropnymi opon mózgowo-rdzeniowych i wymaga rygorystycznego przestrzegania zasad aseptyki.

## PIŚMIENNICTWO

1. Anlar B., Yalaz K., Oktem F., Kose G.: Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular alpha-interferon. *Neurology* 1998, 315–6.
2. Birmanns B., Saphier D., Abramsky O.: Alpha-interferon modifies cortical EEG activity: dose-



- dependence and antagonism by naloxone. *J. Neurol. Sci.* 1990, 100(1-2), 22-6.
3. Carrigan D.R., Knox K.K.: Identification of interferon-resistant subpopulations in several strains of measles virus: positive selection by growth of the virus in brain tissue. *J. Virol.* 1990, 64(4), 1606-15.
  4. Cianchetti C., Fratta A.I., Muntoni F., Marosu G., Marrosu M.G.: Toxic effect of intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis. *Ital. J. Neurol. Sci.* 1994, 15(3), 153-5.
  5. Gascon G.: Subacute sclerosing panencephalitis. *Semin. Pediatr. Neurol.* 1996, 3(4), 260-9.
  6. Gascon G., Yamani S., Crowell, Stigsby B., Nester M., Kanaan I., Jallu A.: Combined oral isoprinosine-intraventricular alpha-interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Brain. Dev.*, 1993, 15(5), 346-55.
  7. Gokcil Z., Odabasi Z., Demirkaya S., Eroglu E., Vural O.: Alpha-interferon and isoprinosine in adult-onset subacute sclerosing panencephalitis. *J. Neurol. Sci.*, 1999, 162(1), 62-4.
  8. Hatanaka T., Sugimoto T., Kobayashi Y.: Electroencephalographic changes during interferon therapy in a case of subacute sclerosing panencephalitis. *Eur. Neurol.* 1989, 29(1), 6-9.
  9. Honigsberger L., Fielding J., Priestmann T.J.: Neurological effects of recombinant human interferon. *British Medical Journal*, 1983, 286, 19.
  10. Jabbour J.T. i wsp.: SSPE, clinical staging, course and frequency. *Arch. Neurol.* 1975, 32, 483.
  11. Kulczycki J.: The history of studies on subacute sclerosing panencephalitis in Poland. *Folia Neuropathol.* 1998, 36(4), 191-8.
  12. Kulczycki J., Iwińska-Buksowicz B., Sobczyk W.: Zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych na SSPE w okresie dokanałowego podawania interferonu beta. *Neur. Neurochir. Pol.* 1986, 21, 6, 518-527.
  13. Matsuzaki Y., Masumura T.: The influence of interferon therapy on CNS function from the aspects of quantitative EEG and biogenic amines. *Seishin-Shinkeigaku-Zasshi*, 1998, 100(2), 77-91.
  14. Mehta P.D., Kulczycki J., Patrick B.A., Sobczyk W., Wiśniewski H.M.: Effect of treatment on oligoclonal IgG bands and intrathecal IgG synthesis in sequential cerebrospinal fluid and serum from patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J. Neurol. Sci.* 1992, 109(1), 64-68.
  15. Mehta P.D., Kulczycki J., Mehta S.P., Sobczyk W., Coyle P.K., Sersen E.A., Wiśniewski H.M.: Increased levels of beta 2-microglobulin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble CD8 in patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Immunol. Immunopathol.* 1992, 65(1), 53-9.
  16. Mehta P.D., Thormar H., Kulczycki J., Wiśniewski H.: Immune response in subacute sclerosing panencephalitis - slow infections of the central nervous system. 1994, 724 of the *Annals of the New York Academy of Sciences* 6.
  17. Miyazaki M., Hashimoto T., Fujino K., Goda T., Tayama M., Kuroda Y.: Apparent response of subacute sclerosing panencephalitis to intrathecal interferon alpha. *Ann. Neurol.* 1991, 29(1), 97-9.
  18. Naruszewicz-Lesiuk D., Kulczycki J., Iwińska B., Wieczorkiewicz M., Gut W.: Evaluation of changes in the epidemiological situation of SSPE in Poland in the years 1977-1991 (in the course of 15 years after the introduction of mandatory anti-measles vaccination). *Neur. Neurochir. Pol.* 1993, 27/3, 341-348.
  19. Naruszewicz-Lesiuk D., Wieczorkiewicz M., Iwińska-Buksowicz B., Kulczycki J.: Perspektywy eliminacji odry i podostrego stwardniającego zapalenia mózgu (SSPE) w Polsce. *Neur. Neurochir. Pol.* 1999, 33, 3, 653-663.
  20. Nihei K.: Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) *Nippon-Rinsho*, 1997, 55(4), 908-15.
  21. Sobczyk W.: Analiza zagadnień kliniczno-diagnostycznych i prób leczenia SSPE. Rozprawa habilitacyjna. IPIŃ, Warszawa 1986.
  22. Sobczyk W.: Porównanie wyników leczenia chorych na SSPE różnymi preparatami immunomodulującymi. *Neur. Neurochir. Pol.* 1991, 25, XLI, 5.
  23. Sobczyk W., Piłkowska E., Iwińska-Buksowicz B., Milewska D.: Wybrane zagadnienia z badań kadmestycznych pacjentów z SSPE (1980-1989) *Neur. Neurochir. Pol.* 1994, 28, supl. 1, 67-78.
  24. Yagi S., Miura Y., Mizuta S., Wakunami A., Kataoka N., Morita T., Morita K., Ono S., Fukunaga M.: Chronological SPECT studies of a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev.* 1993, 15(2), 141-5.
  25. Yalaz K., Anlar B., Oktem F., Aysun S., Usta-celebi S., Gurcay O., Gucuyener K., Renda Y.: Intraventricular interferon and oral inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*, 1992, 42(3 Pt 1), 488-91 50.