

Neurologie: revue de l'année 2010

1^{re} partie¹

Claudio L. Bassetti^a, Pamela Agazzi^a, Fiammetta Bornatico-Valsangiacomo^a, Antonio Carota^b, Pasquale Calabrese^a, Carlo W. Cereda^a, Christina M. Caporale^a, Salvatore Galati^a, Claudio Gobbi^a, Mauro Manconi^a, Carsten Möller^a, Pierluigi Pedrazzi^a, Monika Raimondi^a, Claudio Staedler^a, Antonino Uncini^a, Chiara Zecca^a

^a Neurocentro (EOC) della Svizzera Italiana, Ospedale Civico, Lugano

^b Clinica Hildebrand, Centro di Riabilitazione, Brissago

Quintessence

- La thrombolyse i.v. est toujours le traitement le plus efficace dans les 3 heures suivant l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, et notamment aussi chez les patients au-delà de 80 ans.
- Le dabigatran n'est pas inférieur à la warfarine dans la prévention de l'ictus dans la fibrillation auriculaire.
- La stimulation cérébrale profonde du globus pallidus et du noyau subthalamique améliore les symptômes moteurs et la qualité de vie des patients souffrant d'une maladie de Parkinson.
- Les troubles non moteurs ont un impact majeur sur le diagnostic précoce (par ex. trouble du comportement en sommeil paradoxal) et la qualité de vie (par ex. démence, troubles du contrôle des impulsions) des patients Parkinson.
- Pour la sclérose en plaques, des préparations en forme orale efficaces supplémentaires sont aujourd'hui à disposition (fingolimod et cladribin).

Ictus

Etiologie/physiopathologie

L'effet positif de la stimulation cérébrale dans son influence sur les processus de neuroplasticité et de récupération après ictus a été démontré dans des études sur l'animal et l'homme (voir plus loin). Fait intéressant et surprenant, une récente étude chez le rat suggère qu'une stimulation sensitive périphérique effectuée dans les 3 heures suivant l'ictus pourrait avoir un puissant effet neuroprotecteur [1].

Le sommeil est censé jouer un rôle en protégeant les neurones d'une atteinte cellulaire résultant d'un surmenage. Dans le sens de cette hypothèse, la privation de sommeil a eu un effet négatif sur le résultat final dans un modèle d'ictus de rongeur [2].

Diagnostic

L'imagerie par résonance magnétique pondérée par diffusion (DWI) et perfusion (PWI) du cerveau a été passée en revue par l'*American Academy of Neurology* et l'utilité du DWI a été confirmée pour le diagnostic de l'ictus aigu [3]. Le mismatch calculé des valeurs par diffusion-perfusion permet d'estimer la pénombre ischémique; la valeur de cette mesure en tant que cible de stratégies de reperfusion et sa valeur prédictive sur l'outcome prédictif fait encore l'objet de discussions [4].

Traitement

Depuis la publication de l'étude ECASS III (2008), la fenêtre pour le traitement intraveineux par activateur du

plasminogène tissulaire (*tissue plasminogen activator*, rtPA) a été élargie à 4,5 heures après les premiers symptômes d'accident vasculaire cérébral. Une méta-analyse des grandes études sur la thrombolyse intraveineuse (ECASS, NINDS, ATLANTIS et EPITHET) a confirmé que pour la thrombolyse assistée par CT en <4,5 heures, la chance d'un bon outcome augmente proportionnellement à la rapidité de la mise en route du traitement. Le rtPA intraveineux ne procure plus aucun bénéfice après 4,5 heures [5].

Les patients de plus de 80 ans remplissant les critères pour le rtPA ont la même incidence d'hémorragie intracérébrale symptomatique que les plus jeunes. De plus, une association entre thrombolyse et bon outcome se maintient pour les patients très âgés. L'âge à lui seul ne doit donc pas être un obstacle à la thrombolyse [6].

Des données cliniques, scientifiques et technologiques sont en faveur de la thrombolyse intra-artérielle et des stratégies de reperfusion mécaniques. Malgré une importante proportion de recanalisation intracrânienne, la supériorité de ces interventions sur la thrombolyse intraveineuse reste cependant encore à prouver. L'étude IMS-3, qui examine l'association thrombolyse intra-artérielle/-veineuse, apportera, espérons-le, de nouvelles connaissances à ce propos [7].

Le meilleur traitement de l'hypertension chez les patients avec ictus aigu n'est toujours pas précisé. L'étude COSSACS, interrompue prématurément, a démontré qu'au cours des premiers jours après ictus ou attaque ischémique transitoire (AIT) la poursuite des médicaments antihypertenseurs est apparemment inoffensive [8].

Prévention

L'étude pilote INTERSTROKE a identifié 10 facteurs de risque d'ictus intervenant pour 90% du risque total d'une population [9]. Les valeurs et la variabilité de la tension artérielle jouent un rôle déterminant, et leur correction représente le plus grand potentiel de diminution du risque d'ictus. Les antagonistes du calcium et diurétiques sont plus efficaces que les β -bloquants dans la prévention de l'ictus [10].

Une méta-analyse des données de 3433 patients ayant une sténose carotidienne symptomatique incorporés dans des études sur l'endartérectomie (CEA) contre le stenting (CAS) carotidiens montre que l'incidence périopératoire d'ictus ou de décès pendant les 120 premiers jours après randomisation a été significativement plus

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

1 La deuxième partie de cet article paraîtra dans le numéro 20/2011.

élevée avec le CAS qu'avec la CEA. La différence est aussi un effet de l'âge; les patients de ≥ 70 ans ont eu une incidence plus élevée d'ictus ou de décès avec le stenting [11]. Une autre grande étude n'a trouvé aucune différence dans les incidences d'ictus, d'infarctus du myocarde ou de décès de toute étiologie entre ces deux interventions pendant les quatre premières années après la randomisation [12]. Chez les patients ayant une sténose carotidienne asymptomatique, l'étude ACAS-1 suggère qu'un traitement optimal conservatif est supérieur à la chirurgie [13].

En prévention secondaire, le nouvel antiplaquettaire cilostazole – un inhibiteur de la phosphodiesterase – a semblé ne pas être inférieur et pourrait même être supérieur à l'Aspirine® dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux, et a provoqué moins d'accidents hémorragiques [14]. Pour la prévention secondaire chez les patients en fibrillation auriculaire, le dabigatran étéxilate – un inhibiteur oral direct de la thrombine donnant une anticoagulation stable à dose fixe sans nécessité de contrôles de laboratoire – à une dose de 150 mg deux fois par jour n'a pas été inférieur à la warfarine dans la prévention des ictus et sous augmentation des hémorragies intracrâniennes [15].

Réadaptation

Plusieurs études soutiennent l'intérêt des approches pharmacologiques et non pharmacologiques visant à stimuler la neuroplasticité et du même fait l'outcome après ictus. La fluoxétine (20 mg/j) a accéléré la récupération motrice dans les 3 mois post-ictus [16]. La stimulation cérébrale bihémisphérique a montré d'autre part qu'elle améliorerait la réadaptation motrice dans l'ictus chronique [17].

Syndromes de Parkinson / troubles moteurs

Etiologie/physiopathologie

Des études génétiques chez l'animal et l'humain sont fondamentales pour approfondir notre compréhension de la maladie de Parkinson. Des souris knockout n'ayant pas de synucléines ont présenté un trouble en fonction de l'âge des cycles assemblage-démontage du complexe SNARE, avec baisse de la sécrétion de neurotransmetteurs et neurodégénérescence précoce, pouvant donner d'autres indices sur la fonction controversée de l' α -synucléine [18].

Le risque relatif de développer un Parkinson est plus de trois fois plus élevé pour un sujet ayant un parent du premier degré atteint.

Des phénomènes inflammatoires pourraient jouer un rôle dans la pathogenèse du Parkinson

Des variantes des loci SNCA (codant pour l' α -synucléine) et MAPT (codant pour tau), de même que de la région HLA-DRA [19]. Ces toutes dernières données supportent l'hypothèse que des phénomènes inflammatoires

pourraient jouer un rôle dans la pathogenèse du Parkinson.

Diagnostic

Les stratégies de neuroprotection dans le Parkinson exigent des connaissances supplémentaires des manifestations cliniques et anatomopathologiques de cette maladie. Au début des symptômes moteurs, la région antérolatérale de la substance noire pars compacta présente déjà une perte allant jusqu'à 70% de ses neurones. En conséquence, il faut des biomarqueurs cliniques de la maladie pour pouvoir tester des traitements protégeant les neurones à un stade précoce.

Claassen et al. ont confirmé que le trouble du comportement en sommeil REM (RBD) peut précéder de jusqu'à 50 ans les symptômes cliniques des α -synucléinopathies (dont le Parkinson) [20]. Une augmentation d'un oligomère de l' α -synucléine dans le LCR peut d'autre part être un biomarqueur adéquat du Parkinson et permettre de distinguer les parkinsoniens des patients ayant une paralysie supranucléaire progressive et un Alzheimer et des témoins sains [21].

L'importance des troubles non moteurs – y compris RBD et troubles du contrôle des impulsions – et la nécessité de méthodes diagnostiques appropriées ont bien été présentées dans différentes publications [22–24].

Prévention

Plusieurs lignes de recherche ont été focalisées sur le développement de dits «traitements modifiant la maladie», capables d'en ralentir la progression. Plusieurs substances ciblées sur d'hypothétiques voies pathogéniques n'ont cependant pas été efficaces dans les études cliniques. Les grands écueils de ces études ont fait l'objet d'une revue récente [25]. Une méta-analyse épidémiologique a suggéré un rôle neuroprotecteur des anti-inflammatoires, non stéroïdiens (AINS). Si des études prospectives le confirment, ce serait une découverte intéressante, suggérant elle aussi que des phénomènes inflammatoires sont impliqués dans la physiopathologie du Parkinson (voir plus haut) [26].

Traitement

La dyscinésie et les fluctuations motrices restent un challenge dans le traitement des parkinsoniens. Le pramipexole une fois par jour (en forme retard) a eu un effet favorable sur le développement des dyscinésies au début d'un Parkinson, mais pas la lévodopa/carbidopa plus entacapone [27, 28].

Les patients peuvent avoir besoin d'une stimulation cérébrale profonde (DBS), si leurs dyscinésies/fluctuations ne peuvent être améliorées pharmacologiquement et amputent sérieusement leur qualité de vie. Une grande étude ouverte a comparé la qualité de vie (questionnaire PDQ-39) de patients ne recevant que le meilleur traitement médical à celle de patients sous le même traitement plus DBS: elle a montré un meilleur résultat dans le dernier groupe [29]. Une grande étude multicentrique a comparé les résultats de la stimulation du globus pallidus interne (GPi) à ceux de la DBS du

noyau subthalamique (STN). Bien que les symptômes moteurs et la qualité de vie n'aient pas été significativement différents dans ces deux groupes, une légère baisse des mesures cognitives et des scores de dépressions auto-signalées plus élevés ont été observés chez les patients ayant subi une chirurgie sur le STN. Comme cela a été démontré précédemment, les patients subissant une stimulation du STN ont eu besoin de doses plus faibles de dopaminergiques [30].

Une autre approche chirurgicale est le traitement par facteurs neurotrophiques. Une étude ayant utilisé une expression basée sur adénovirus de la neurture dans le corps strié de parkinsoniens à un stade avancé a suggéré un effet bénéfique à 18 mois [31].

Les preuves pour le traitement des troubles non moteurs du Parkinson restent faibles [24]. L'*American Academy of Neurology* a recommandé en 2010 uniquement le macrogol pour lutter contre la constipation, le sildénafil pour améliorer la dysfonction érectile [32]. L'impact des cholinergiques (dont la mémantine) sur les fonctions cognitives reste controversé. Une certaine amélioration a toutefois été rapportée (donépézil) pour le contrôle postural (chutes) [33, 34]. Et enfin l'amantadine a amélioré le «jeu pathologique» du Parkinson [35].

Sclérose en plaques

Etiologie/physiopathologie

La sclérose en plaques est considérée comme résultant de l'interaction entre facteurs génétiques et environnementaux. Une grande étude génétique n'est cependant pas parvenue à identifier des facteurs génétiques, épigénétiques ou transcriptomiques pour expliquer la discordance de la SEP entre jumeaux univitellins [36]. La théorie dite «chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI)» (insuffisance veineuse cérébrospinale chronique) a postulé que le concept d'un drainage veineux cérébrospinal pathologique était la principale étiologie de la SEP. Elle provient de l'observation que 65/65 patients SEP et 0/235 témoins remplissaient les critères d'une anomalie veineuse cérébrospinale (démonstrées par échographie et veinographie par cathétérisme) [37]. Pour ces raisons, ces patients ont été traités par angioplastie à ballonnet et par stent avec résultat potentiel positif sur les paramètres cliniques et radiologiques sur une période de 18 mois [38]. Ces études ont souffert de très importantes limitations méthodologiques et n'ont pas été vérifiées par d'autres [39, 40].

Traitement

L'immunomodulation par interféron-bêta et acétate de glatiramère a été le traitement de première intention de la SEP depuis les années 1990. Mais ces médicaments ne peuvent être administrés que par voie parentérale; leurs effets indésirables et la mauvaise compliance des patients limitent leur emploi à long terme. La mitoxantrone et le natalizumab sont recommandés pour les formes agressives. Mais ils sont associés à un risque

accru de leucémie/cardiotoxicité (mitoxantrone) et de leucoencéphalopathie multifocale progressive (natalizumab).

Deux substances orales (fingolimod et cladribine) ont démontré récemment une haute efficacité avec des profils de sécurité et de tolérance acceptables dans des études cliniques de phase III.

Le fingolimod, un antagoniste du récepteur du sphingosine-1-phosphate, agit par inhibition de la sortie des lymphocytes hors des organes lymphoïdes secondaires et prévient ainsi leur entrée dans le SNC. Une étude de phase III a prouvé qu'il diminuait le taux annuel des poussées et ralentissait la progression du handicap de resp. 54% et 30% (0,5 mg/j) contre placebo pendant 2 ans [41]. De plus le fingolimod (0,5 mg/j) a été supérieur à l'interféron bêta-1a pendant 1 an dans une autre étude de phase III, avec une diminution relative de 52% de l'incidence annualisée des poussées [42]. Ces deux études ont montré des effets réguliers sur les paramètres d'activité à l'IRM. Une diminution passagère de la fréquence cardiaque, de l'hypertension, des tests hépatiques augmentés, un éventuel œdème maculaire et une incidence accrue d'infections demanderont un contrôle spécifique. Deux décès ont été enregistrés pendant ces études cliniques en conséquence d'un zona disséminé et d'une encéphalite herpétique. Ce médicament a été admis aux Etats-Unis et en Suisse pour la SEP rémittente avec des capsules de 0,5 mg sous le nom de Gilenya®.

La cladribine est un analogue des purines sélectivement actif dans les leucocytes et induisant l'apoptose cellulaire et donc une déplétion prolongée de lymphocytes CD4+/CD8+. Du fait de son effet biologique prolongé, la cladribine ne s'administre que 10 à 20 jours par an. Elle a été testée dans une étude de phase III contrôlée contre placebo et a montré une diminution de 55% et 33% resp. de l'incidence annualisée des poussées et du handicap pendant 2 ans sans différences significatives entre les doses administrées (3,5 ou 5,25 mg/kg en 2 ans) [43]. Elle a généralement été bien tolérée, avec une incidence légèrement accrue d'infections zosteriennes cutanées autolimitées. Dans le groupe cladribine quatre malignités ont apparues. Les comprimés cladribine ne sont pas admis comme traitement pour la SEP rémittente dans l'Union Européenne; ils sont en révision (procédé d'admission accéléré) aux Etats-Unis et sur le marché en Russie et en Australie (Movectro®).

Dans la SEP de forme poussées-rémissions des nouvelles préparations orales ont montré une efficacité

Correspondance:

Prof. Claudio L. Bassetti
Neurocenter (EOC) of Southern Switzerland
Ospedale Civico
Via Tesserete 46
CH-6903 Lugano
claudio.bassetti@eoc.ch

Références

Vous trouverez la liste des références en ligne sous www.medicalforum.ch en annexe à l'article.

Neurologie: Jahresrückblick 2010 / Neurologie: revue de l'année 2010

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

1. Lay CC, al. e. Mild sensory stimulation completely protects the adult rodent cortex from ischemic stroke. *PLoS One* 2010;5:11270.
2. Gao B, Cam E, Jaeger H, Zunzunegui C, Sarnthein J, Bassetti CL. Sleep disruption aggravates focal cerebral ischemia in the rat. *Sleep* 2010;33.
3. Schellinger, Bryan RN, Caplan LR, et al. Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;75:177-185.
4. Mishra NK, Albers GW, Davis SM, et al. Mismatch-based thrombolysis: a meta-analysis of delayed thrombolysis. *Stroke* 2010;41:e25-33.
5. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, al. e. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-1703.
6. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, et al. Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke* 2010;41:2568-2574.
7. Khatri P, Hill MD, Palesch YY, et al. Methodology of the interventional management of stroke. *Int J Stroke* 2008;3:30-37.
8. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2010;767-775.
9. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-123.
10. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurology* 2010;9:469-480.
11. Carotid Stenting Trialists C. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010;376:1062-1073.
12. Brott, T.G., Hobson RWn, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
13. Halliday A, Harrison M, E. H, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-1084.
14. Shinohara Y, Katayama U, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2010;9:959-968.
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
16. Chollet F, Tardy J, Albuchoer JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischemic stroke (FLAME): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2011;in press.
17. Lindbergh R, Renga V, Schlaug G, et al. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* 2010;in press.
18. Burré J, Sharma M, Tsetsenis T, et al. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. *Science* 2010;329:1663-1667.
19. Hamza TH, Zabetian CP, Tenesa A, et al. Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease. *Nat Genet* 2010;42:781-785.
20. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, et al. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology* 2010;75:494-499.
21. Tokuda T, Wureshi MM, Ardah MT, et al. Detection of elevated levels of alpha-synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:1766-1772.
22. Voon V, Fernagut PO, Wickens J, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol* 2010;8:1140-1149.
23. Bliwise DL, Trotti LM, Greer SA, Juncos JJ, Rye DB. Phasic muscle activity in sleep and clinical features of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2010;68:353-359.
24. Bassetti CL. Non-motor disturbances in Parkinson's disease. *Neurodegen Dis* 2010 (in press)
25. Galati S, Di Giovanni G. Neuroprotection in Parkinson's disease: a realistic goal? *CNS Neurosci* The 2010;16:327-329.
26. Gagne JJ, Power MC. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurology* 2010;74:995-1002.
27. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: The STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010;68:18-27.
28. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexol extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Dis* 2010 (in press).

29. Willimas A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PS SURG trial): a randomized, open-label trial. *Lancet Neurology* 2010;9:581-591.
30. Follett KA, Weaver FM, Reda DJ, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077-2091.
31. Marks WJ, Bartus RT, Siffert J, et al. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double blind, randomized, controlled trial. *Lancet Neurology* 2010;9:1164-1172.
32. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, et al. Neurology Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Practice Parameter: Treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Neurology* 2010;16:924-931.
33. Emre M, Tsolaki M, Bonuceelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurology* 2010;9:969-977.
34. Chung KA, Lobb BM, Nutt JG, Horak FB. Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:1263-1269.
35. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, et al. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantidine. *Ann Neurol* 2010;68:400-404.
36. Baranzini SE, Mudge J, van Velkinburgh JC, et al. Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature* 2010;464:1351-1356.
37. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. Chronic cerebrospinal fluid venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:392-399.
38. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal fluid insufficiency. *J Vasc Surg* 2009;50:1348-1358.
39. Sundström P, Wahlin A, Ambarki K, et al. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study. *Ann Neurol* 2010;68:255-259.
40. Khan O, Filippi M, Freedman MS, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67:286-290.
41. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo controlled trial of oral fingolimod in relapsing remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.
42. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-415.
43. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:412-426.
44. Badawy RA, McDonnell RA, Berkovic SF, et al. Predicting seizure control: cortical excitability and antiepileptic medication. *Ann Neurol* 2010;64:64-73.
45. Maroso M, Balosso S, Ravizza T, et al. Toll-like receptor 4 and high mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat Med* 2010;67:64-73.
46. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE Commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-1077.
47. Andersohn F, Schade R, Willich SN, et al. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* 2010;75:335-340.
48. Vajda FJ, HGraham JE, Hitchcock AA, et al. Lamotrigine a significant human teratogen? Observations from the Australian Pregnancy register. *Seizure* 2010;19:558-561.
49. Bromley RL, Maer G, Love J, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010;51:2058-2065.
50. Arif H, Buchsbaum R, Pierro J, et al. Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy. *Arch Neurol* 2010;67:408-415.
51. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362:790-799.
52. LaFrance WC, Keitner GI, Papandonatos GD, et al. Pilot pharmacological randomized controlled trial for psychogenic non epileptic seizures. *Neurology* 2010;75:1166-1173.
53. Kang JE, Limm MM, Holtzman DM, et al. Amyloid-(beta) dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science* 2009;326:1005-1007.
54. Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, et al. Elevated tribbles homolog-2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest* 2010;1-7.
55. Hor H, Kutalik Z, Dauvilliers Y, et al. Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet* 2010;42:786-789.
56. Ponz A, Khatami R, Poryazova R, et al. Abnormal activity in reward brain circuits in human narcolepsy with cataplexy. *Ann Neurol* 2010;67:190-200.
57. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Ejarque-Martinez L, et al. CPAP treatment reduces mortality in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;(in press).
58. Parra O, Sanchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, et al. Early treatment of obstructive sleep apnea and stroke outcome: a randomized controlled trial. *ERJ* 2010;in press.
59. Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;in press.

60. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 2009;32:589-597.
61. Fulda S, Beitinger ME, Reppermund S, et al Short-term attention and verbal fluency is decreased in restless legs syndrome. *Mov Dis* 2010 (in press)
62. Cesnik E, Casetta I, Turri M, t ale. Transient RLS during pregnancy is a risk factor for the chronic idiopathic form. *Neurology* 2010;12:47-55.
63. Chien KL, al. e. Habitual sleep duration and insomnia in the risk of cardiovascular events and all-cause death: Report from a community-based cohort. *Sleep* 2010;33:177-184.
64. Koenigs M, Holliday J, Solono J, Grafman J. Left dorsomedial frontal brain damage is associated with insomnia. *J Neurosci* 2010;30:16041-16043.
65. Jack CR, Wiste HJ, Vemuri P, t ale. Brain beta amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133:336-348.
66. Schott JM, Bartlett JW, Fox NC, t ale. Increased brain atrophy rates in cognitively normal older adults with low cerebrospinal fluid A β 1-42. *Ann Neurol* 2010;68:825-834.
67. Villain N, Fouquet M, Baron JC, et al. Sequential relationships between grey matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133:3301-3314.
68. Goto H, Ishii K, Uemura T, et al. Differential diagnosis of dementia with Lewy Bodies and Alzheimer Disease using combined MR imaging and brain perfusion single-photon emission tomography. *Am J Neuroradiol* 2010;31:720-725.
69. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9:118-127.
70. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, t ale. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010;9:702-710.
71. Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, t ale. 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol* 2010;9:363-372.
72. Pascual B, Prieto E, Arbizu J, et al. Brain glucose metabolism in vascular white matter disease with dementia: differentiation from Alzheimer disease. . *Stroke* 2010;41:2889-2893.
73. Roman GC, Salloway S, Black SE, et al. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. . *Stroke* 2010;41:1213-1221.
74. Klein JC, Eggers C, Kalbe E, et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology* 2010;74:885-892.
75. Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2009;66:39-47.
76. Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, et al. CSF amyloid beta 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:1055-1061.
77. Seelaar H, Rohrer JD, Pijnenburg YA, et al. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;(in press).
78. Mckenzie JR, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2010;9:995-1007.
79. Verceletto M, Bouteleau-Bretonnière C, Volteau C, et al. Memantine in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Negative Results. *J Alzheimer Dis* 2010 (in press).
80. Anttila V, Stefansson H, Kallela M, et al. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nature Genet* 2010;42:869-873.
81. Lafranière RG, Cader MZ, Poulin JF, et al. A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med* 2010;16:1157-1160.
82. Tikka-Kleemola P, Arto V, Vepsäläinen S, al. e. A visual migraine aura locus maps to 9q21-q22. . *Neurology* 2010;74:1171-1177.
83. Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. . *Nat Neurosci* 2010;13:239-245.
84. Rapoport AM, Freitag F, Pearleman SH. Innovative delivery system for migraine: the clinical utility of transdermal patch for the acute treatment of migraine. *CNS drugs* 2010;24:929-940.
85. Baron EP, Tepper SJ. Revisiting the role of ergots in treatment of miagrine and headache. *50* 2010;8:1353-1361.
86. Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2009;73:1472-1474.
87. Ferrari MD, Färkkilä M, Reuter U, et al. Acute tretment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan –a randomized proof-of-concept trial. *Cephalgia* 2010;24:929-940.
88. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, t ale. PREEMT 2 Chonic Migraine Study Group. . *Cephalgia* 2010;30:804-814.
89. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c5222.

90. Aggarwal SP, Zinman L, Simpson E, et al. Safety and efficacy of lithium in combination with riluzole for treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:481-488.
91. Chio A, Borghero G, Calvo A, et al. Lithium carbonate in amyotrophic lateral sclerosis. Lack of efficacy in a dose-finding trial. *Neurology* 2010;75:619-625.
92. Passini MA, Bu J, Roskelley EM, et al. CNS targeted gene therapy improves survival and motor function in a mouse model of spinal muscular atrophy. *J Clin Invest* 2010;120:1253-1264.
93. Joint Task Force of the EFNS and the European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:1-9.
94. van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:245-253.
95. Uncini A, Manzoli C, Notturmo F, et al. Pitfalls in electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1157-1163.
96. Lemmers RJ, van der Vliet PJ, Klooster R, et al. A unifying genetic model for facioscapular muscular dystrophy. *Science* 2010;329:1650-1653.
97. Hara Y, Balci-Hayta B, Yoshida-Moriguchi T, et al. Brief report: a dystroglycan mutation associated with limb-girdle muscular dystrophy. *New Engl J* 2011;364:939-946.
98. Mendell JR, Campbell K, Rodino-Klapac L, et al. Dystrophin immunity in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2010;363:1429-1437.
99. Dalakas M. Rituximab. *Ann Neurol* 2009.
100. Dalakas M, Rakocevic C, Schmidt J, et al. Effect of alemtuzumab (CAMPATH I-H) in patients with inclusion body myositis. *Brain* 2009;132:1536-1544.
101. Zebardast N, Patwa HS, Nocella SP, Goldstein JM. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. *Muscle and Nerve* 2010;41:375-378.
102. Niasmith RT, Piccio L, Lyons JA, et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: A 52-week phase II trial. *Neurology* 2010;74:1860-1867.