



Otępienie z ciałami Lewy'ego – rozpoznawanie kliniczne

Dementia with Lewy bodies – clinical diagnostication

STEFAN KRZYMIŃSKI, GRZEGORZ ROSSA, SEBASTIAN STOSZEK

Z Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego dla Nerwów i Psychicznie Chorych
Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Ciburzu

STRESZCZENIE

Cel. Przegląd piśmiennictwa dotyczącego klinicznego rozpoznawania otępienia z ciałami Lewy'ego (dementia with Lewy bodies – DLB).

Poglądy. DLB uważane jest za drugą co do częstości po otępieniu typu Alzheimer'a, postać otępienia pierwotnie zwyrodnieniowego. W diagnostyce klinicznej DLB podkreśla się szczególny charakter profilu neuropsychologicznego otępienia w początkowym okresie choroby, z przewagą zaburzeń wzrokowo-przestrzennych i uwagi nad osłabieniem pamięci. Z objawów osiowych DLB szczególnie rolę przypisywana jest fluktuacji procesów poznawczych, stanu świadomości. Dla jego identyfikacji opracowano specjalne skale. Większa rola w klinicznym rozpoznawaniu DLB przypisywana jest obecnie objawom sugerującym rozpoznanie – nadwrażliwości na neuroleptyki, zaburzeniom fazy REM snu i obniżeniu prążkowiowego transportu dopaminy w badaniach czynnościowego neuroobrazowania. Zwraca się też uwagę na znaczenie potylicznej hipoperfuzji/hipometabolizmu w badaniach SPECT/PET dla rozpoznania DLB. Potrzeba rozpoznawania DLB uzasadniona jest przede wszystkim względami leczniczymi – większym ryzykiem związanym ze stosowaniem leków neuroleptycznych, a jednocześnie większą podatnością na leczenie inhibitorami cholinesteraz.

Wnioski. Obraz kliniczny DLB nie ma cech swoistych. Podobne objawy występują w chorobie Alzheimer'a, chorobie Parkinsona z otępieniem, otępieniu naczyniopochodnym i innych chorobach mózgu. W każdym z tych zaburzeń wymagana jest szczególna ostrożność w stosowaniu leków, zwłaszcza neuroleptycznych. Obecnie więc rozpoznawanie kliniczne DLB ma bardziej charakter teoretyczny niż praktyczny.

SUMMARY

Objectives. To review the literature on the clinical diagnostication of dementia with Lewy bodies (DLB).

Review. DLB is regarded as the second most frequent type of primary degenerative dementia, next to Alzheimer's disease (AD). In the clinical diagnostics of DLB particular attention is given to the specific neuropsychological profile of dementia, with a predomination of visuospatial and attention disorders over memory impairment in the early stage of the disease. As regards axial symptoms of DLB, considerable importance is ascribed to the fluctuation of cognitive processes and of the state of consciousness. Special scales for the evaluation of the latter have been developed. At present a major diagnostic significance is attributed to symptoms suggesting hypersensitivity to neuroleptics, REM sleep disorders, and a decreased nigrostriatal transport of dopamine in functional neuroimaging. The presence of occipital hypoperfusion / hypometabolism in SPECT/PET investigations is also regarded as important for diagnosing DLB. This condition should be diagnosed, above all, for therapeutic reasons – in DLB there is an increased risk associated with the administration of neuroleptics. At the same time, DLB patients are respond better to the treatment with cholinesterase inhibitors.

Conclusion. The clinical picture of DLB has no unique features. Similar symptoms are seen in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with dementia, vascular dementia, and in other cerebral diseases. In each of these disorders a special caution is required concerning drug administration, in particular neuroleptics. Therefore, the clinical diagnostication of DLB is at present of theoretical rather than practical character.

Słowa kluczowe: otępienie z ciałami Lewy'ego / obraz kliniczny / rozpoznawanie

Key words: dementia with Lewy bodies / clinical picture / diagnosis

Choroba ciał Lewy'ego (*Lewy bodies disease* – LBD) jest postępującą pierwotnie zwyrodnieniową chorobą mózgu prowadzącą do otępienia (*dementia with Lewy bodies* – DLB) [1]. DLB uważane jest za drugą co do częstości, po otępieniu w chorobie Alzheimer'a (*Alzheimer's disease* – AD), postać otępienia pierwotnie zwyrodnieniowego [2, 3, 4, 5]. Wskazuje się, że rozpoznawane jest zbyt rzadko, praktycznie tylko w wysoce wyspecjalizowanych ośrodkach [6, 7, 8]. Potrzeba wczesnego rozpoznawania DLB uzasadniona jest względami rokowniczymi, leczniczymi. U połowy chorych z DLB ma występować znaczna nadwrażliwość na leki neuroleptyczne. Stosowanie ich wiąże się z 2–3 krotnym wzrostem śmiertelności u chorych z DLB. Dotyczy to również nowych, atypowych leków [5, 6, 9, 10, 11, 12]. Stąd

pogląd, że zanim rozpoznana zostanie AD lub inna postać otępienia, należy wykluczyć DLB [6]. Jego przyżyciowe rozpoznanie uważane jest za trudne [10, 13, 14]. Na wczesnym etapie rozwoju DLB, przy dominacji omamów, zwłaszcza skojarzonych z urojeniami, może być potraktowane jako zaburzenie psychiatryczne [12, 15]. Brak też jednoznacznego określenia pozycji nozologicznej DLB. Wiele cech zbliża je do kontinuum AD i choroby Parkinsona [16, 17, 18, 19, 20]. Zdarza się też, że klinicznie DLB rozpoznawane jest jako otępienie naczyniopochodne (*vascular dementia* – VaD) [21, 22]. O pomyłkę tu łatwo, biorąc pod uwagę, że w skali niedokrwiennej Hachinskiego „fluktuacyjny przebieg choroby” otrzymuje 2 punkty, co stanowi 1/4 minimum niezbędnego do wskazania rozpoznania VaD

[21], a jest to także wczesny objaw DLB. Szczególne podobieństwo łączy DLB i chorobę Parkinsona z otępieniem (*Parkinson's disease with dementia – PDD*). Mają one wiele wspólnych cech neuropatologicznych [10]. Na poziomie klinicznym podobieństwo między nimi obejmuje objawy pozapiramidowe, psychiatryczne, oraz profil deficytów poznawczych, zwłaszcza zaburzeń uwagi [1, 10]. Również między DLB i AD występuje podobieństwo obrazu neuropatologicznego. W kohorcie pochodzącej z lat 1983–1999 tylko dwa przypadki otępienia miały korowe ciała Lewy'ego bez towarzyszących zmian alzheimerowskich [17]. Postacie otępienia o niejednorodnym podłożu patologicznym wydają się częstsze niż postacie „czyste”. Przypadki takie przy podejściu liberalnym uważane są za DLB. Bywają też nazywane wariantem choroby Alzheimera z ciałami Lewy'ego [13, 16, 17, 23]. Z występowaniem więcej niż jednego rodzaju zmian patologicznych wiąże się istnienie mieszanych postaci otępienia z kombinacją różnych cech klinicznych [13, 14]. Proste, przesiewowe metody ułatwiające identyfikację przypadków DLB są więc pożądane, także dla oceny jego rzeczywistego rozpowszechnienia. Pamiętać trzeba, że możliwość różnicowania klinicznego istnieje tylko na wczesnym etapie otępienia. W miarę postępowania deficytów poznawczych różnice między jego postaciami zacierają się [15, 24, 25, 26].

EPIDEMIOLOGIA DLB

W oparciu o badania neuropatologiczne ustalono, że DLB stanowi 25% (Wielka Brytania) do 36% (USA) przypadków otępienia pierwotnie zwyrodnieniowego [6]. Podawane są wskaźniki bardziej zróżnicowane, 7–34% [4, 5, 8]. Zwykle mieszczą się w granicach 10–28% [3, 7, 10, 12, 20, 21, 27]. Wskazuje się też, że DLB występuje znacznie rzadziej od AD, 70%, a nie częściej od VaD, po 10–15% [21]. Trudności w ocenie rzeczywistego występowania DLB mogą wynikać z faktu lokalizowania go między AD i PDD, chociaż traktowane jest jako odrębne schorzenie [20, 27, 28]. Korowe ciała Lewy'ego występują w większości przypadków rodzinnej AD [29], a 20% chorych z klinicznym rozpoznaniem AD to przypadki DLB [7]. Rzadziej zamiast DLB rozpoznawane jest VaD. Jednak w ok. 30% przypadków DLB, w badaniu neuropatologicznym, stwierdzono patologię naczyniową, uszkodzenia niedokrwienne [22, 29]. W sumie wskazuje się na nadmierne rozpoznawanie AD, a zbyt rzadkie DLB [6, 13]. Trudno ocenić, czy istnieje związek między płcią i DLB. W części badanych grup przeważali mężczyźni – 73% [30], 65% [31], w innych kobiety – 62,5% [13], 61% [32], 56% [10], 54% [33], 52% [16, 19], były też proporcje równe [34]. W pewnych badaniach pacjenci z DLB byli znacząco młodszy od chorych z AD [31, 35].

OBRAZ KLINICZNY DLB

Kryteria diagnostyczne prawdopodobnego i możliwego DLB udoskonalone w ostatnich latach (McKeith i wsp. 2005) zostały przedstawione w niedawnych polskich publikacjach [4, 12]. Poza postępującym otępieniem wymieniane są trzy objawy osiowe – parkinsonizm, złożone omamy wzrokowe i fluktuacje zaburzeń funkcji poznawczych. Obecność

dwóch, oprócz otępienia, pozwala na rozpoznanie kliniczne prawdopodobnego DLB, a jeden wskazuje na możliwe DLB. Objawami sugerującymi DLB są zaburzenia ruchowe w fazie REM snu (*REM sleep behavior disorder – RBD*), silna nadwrażliwość na neuroleptyki i niski wychwyty dopaminy w zwojach podstawy mózgu widoczny w badaniach komputerowej tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) lub pozytronowej tomografii emisyjnej (PET). Wymieniane są też objawy wspomagające rozpoznanie DLB, w tym omamy inne niż wzrokowe, usystematyzowane urojenia, depresja, powtarzające się upadki i omdlenia, poważne zaburzenia autonomiczne, a w badaniach neuroobrazowych względne zachowanie struktury środkowego płata skroniowego, redukcja aktywności w okolicy potylicznej w badaniach SPECT/PET, zwolnienie czynności w badaniu elektroencefalograficznym (EEG) z falami ostrymi w odprowadzeniach skroniowych. Mniej prawdopodobnym rozpoznanie DLB czyni obecność choroby naczyniowej mózgu, obecność choroby somatycznej lub innej choroby mózgu, która może w części lub całkowicie odpowiadać za podobny obraz kliniczny, pojawienie się parkinsonizmu w ciężkiej fazie otępienia. Żaden z wymienionych w kryteriach diagnostycznych objawów nie jest właściwy tylko dla DLB, tak jak nie są one swoiste dla innych postaci otępienia [28]. Można tylko stwierdzić, że objawy takie występują w DLB częściej niż w innych postaciach otępienia [4, 8, 11, 18, 27]. Z wysuwanych ostatnio na plan pierwszy objawów RBD u 2/3 mężczyzn po 50 roku życia poprzedza o wiele lat (2–29, średnio 13) rozwój DLB, choroby Parkinsona, zaniku wieloukładowego [36, 37]. Dwa lub więcej objawy pozapiramidowe stwierdzono u 43% pacjentów z DLB i 16% z AD w grupach równoważnych co do wieku, płci i lat nauki [16]. Poza tym rozpiętość wskaźników występowania w DLB objawów pozapiramidowych jest znaczna – 25% [11], 68% [27], 83,3% [38]. Omamy wzrokowe mają występować u 33–46% pacjentów z DLB i 13–20% chorych z AD, zaś omamy słuchowe odpowiednio 20% i 1–4% [8]. Podawane są wskaźniki występowania omamów wzrokowych w DLB o znacznie większej rozpiętości, 25–83% [34]. Przy liczbie punktów w Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego (MMSE) wyższej od 20 omamy wzrokowe stwierdzano u 60% [14], a nawet 93% [34] pacjentów z DLB i 5% chorych z AD [13, 34]. Przy takiej samej punktacji w MMSE omamy słuchowe występowały u wszystkich pacjentów z DLB i żadnego z AD. Ferman i wsp. [30] stwierdzili występowanie omamów wzrokowych u 62% chorych z DLB, ale tylko u 1% chorych były objawem pojedynczym, u 14% występowały łącznie z objawami parkinsonizmu, u 10% razem z RBD, a u 37% łącznie z parkinsonizmem i RBD. Objawy pozapiramidowe występowały u 89% chorych, u 13% jako objaw pojedynczy, u 25% skojarzony z RBD, a u 14% z omamami wzrokowymi. RBD stwierdzili u 72% chorych. W żadnym przypadku nie były objawem pojedynczym. Ballard i wsp. [34] porównali częstość występowania objawów psychiatrycznych w DLB i AD rozpoznanych klinicznie i potwierdzonych neuropatologicznie. Odpowiednio omamy wzrokowe rozpoznano w 72% i 16% przypadków klinicznych oraz 65% i 25% w grupach potwierdzonych neuropatologicznie, omamy słuchowe w 38% i 5% oraz 35% i 10% przypadków, urojenia w 50% i 30% oraz 60% i 30% przypadków, błędne identyfikacje urojeniowe u 50%

i 20% oraz 38% i 5% chorych, dużą depresję u 19% i 8% oraz 32,5% i 12,5% chorych, lęk w 41% i 33% oraz 38% i 25% przypadków. Ważniejsze od różnic w częstości występowania jest, iż wiele badań wskazuje, że u pacjentów z AD wystąpienie tych objawów wiąże się z cięższymi deficytami poznawczymi [18]. Kryteria diagnostyczne DLB wskazują, że zaburzenia pamięci nie muszą pojawiać się we wczesnym okresie choroby, a szczególnie widoczne mogą być deficyty uwagi, funkcji czołowo-podkorowych i wzrokowo-przestrzennych [McKeith i wsp. 2005, wg 4, 12]. Wartość diagnostyczną objawów klinicznych DLB należy więc rozpatrywać w odniesieniu do profilu neuropsychologicznego [10]. Ma to, jak wspomniano, znaczenie na poziomie łagodnego i umiarkowanego otepienia, nawet wcześniej, gdy deficyty poznawcze nie osiągają jeszcze poziomu otepienia. W porównaniu z AD w DLB szczególnie zaznaczają się zaburzenia uwagi [21], a zaburzenia wzrokowo-przestrzenne, wzrokowo-konstrukcyjne, wzrokowo-percepcyjne są nieproporcjonalnie ciężkie [38]. Deficyty funkcji wzrokowo-przestrzennych uchwytne są w teście rysowania zegara, kopiowania figur, teście klocków [39]. W DLB, w porównaniu z AD, głębsze są zaburzenia funkcji wykonawczych, polegające na całkowitym zaniechaniu lub „dziwacznym” wykonaniu zadań [40]. Tym zaburzeniom towarzyszy względnie dobre zachowanie pamięci, zwłaszcza semantycznej, rozumienia mowy, prakcji [41]. Różnice w zaburzeniach pamięci semantycznej w DLB i AD bardziej szczegółowo przedstawił Magierski i wsp. [15]. Pojawienie się objawów psychotycznych, omamów, urojeń, depresji, błędnych identyfikacji, objawów pozapiramidowych na tle takiego obrazu neuropsychologicznego, a więc na wczesnym etapie otepienia lub zanim rozwinię się ono w pełni, sugeruje rozpoznanie DLB [34]. Spośród osiowych objawów klinicznych DLB uwagę przyciągają fluktuacje funkcji poznawczych, zwłaszcza uwagi i poziomu czuwania [4]. Mimo zaliczenia zmienności poziomu funkcjonowania poznawczego (także wykonawczego) do objawów osiowych DLB, brak zgody co należy uznać za wystarczające dla stworzenia desygnatu tego zjawiska. Rozpoznanie obecności fluktuacji przez mniej doświadczonego klinicystę jest trudne. Sądzi się jednak, że ocena obecności i ciężkości fluktuacji pomóc może w różnicowaniu DLB z AD i VaD [21]. Porównując obraz kliniczny DLB i PDD można stwierdzić znaczne podobieństwa. Obejmują one występujące w obu stanach objawy psychotyczne i pozapiramidowe, oraz deficyty poznawcze, takie jak wyraźne zaburzenia uwagi [1, 10, 19, 24, 38]. Nadal więc ważną cechą różnicującą PDD od DLB byłaby, kwestionowana obecnie, „zasada jednego roku”, czyli pojawienie się objawów otepienia nie później niż w rok od ujawnienia się parkinsonizmu w DLB [4]. Różnicowanie między DLB i PDD może być więc trudniejsze niż DLB i AD. W ocenie klinicznej na PDD wskazywać może brak omamów wzrokowych i/lub fluktuacji procesów poznawczych we wczesnym okresie choroby [1]. Poprawione kryteria diagnostyczne DLB [McKeith i wsp. 2005, wg 4] wskazują na istotniejsze znaczenie w rozpoznawaniu tej choroby: występowania RBD, silnej nadwrażliwości na neuroleptyki, niskiego wychwytu dopaminy w zwojach podstawy mózgu. Jednak RBD nie są dla DLB swoiste. Traktowanie nadwrażliwości na lek jako testu wzmacniającego wartość rozpoznania klinicznego wydaje się wątpliwe [42]. Badania neuroobrazowe struktural-

ne w diagnostyce DLB uważane są za zawodne, mało czułe [Knopman i wsp., wg 8]. Neuroobrazowanie czynnościowe odegrać może większą rolę, ale wskazania do niego wypływać winny z sugestii klinicznych. Jednak nawet przy posługiwaniu się odpowiednimi kryteriami diagnostycznymi zgodność rozpoznawania DLB, w tym samym przypadku, przez kilku badaczy bywała niska – 0,37 [13]. Stąd podkreślenie potrzeby możliwie wczesnej identyfikacji tych objawów, cech profilu neuropsychologicznego DLB, które najwyraźniej odróżniają je od innych postaci otepienia i mogą być rozpoznawane w sposób możliwie prosty. Przede wszystkim dotyczy to zaburzeń wzrokowo-przestrzennych, konstrukcyjnych. Słuszne także wydają się sugestie by skupić się na klasyfikacji i standaryzacji najtrudniej rozpoznawalnego z objawów osiowych DLB, jakim są fluktuacje funkcjonowania poznawczego [3, 5].

ZMIENNE NASILENIE ZABURZEŃ FUNKCJI POZNAWCZYCH

Opisy przypadków, obserwacje kliniczne, sugerują, że zmiany nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych (fluktuacje) [12], są częste w głównych postaciach otepienia, w AD, VaD, także w chorobie Creutzfeldta-Jakoba [21, 30, 43, 44]. Pewna zmienność funkcjonowania poznawczego, wykonawczego, czujności uwagi występuje także u ludzi zdrowych [30]. W DLB fluktuacje mają być częstszym i bardziej swoistym objawem klinicznym niż omamy wzrokowe i parkinsonizm [22, 35]. Opisy fluktuacji u pacjentów z DLB są stosunkowo szczegółowe. Obejmują zaburzenia wzbudzenia, uwagi, z epizodami hipersomnii, zaburzeniami świadomości, nieruchomym wpatrywaniem się w przestrzeń („szklanym spojrzeniem” [30], „zapatrywaniem się w przestrzeń” [12]), lub wyłączaniem się („twarz bez wyrazu, maskowata”) [8]. Fluktuacje określane są też jako epizody behawioralnego splątania, dezorientacji, nieuwagi, inkoherencji mowy, na zmianę z okresami przejaśnienia, zdolności do wykonywania zadań, poprawnego kontaktu [4, 8, 11, 12, 13, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 28, 30]. Przypominają one zaburzenia świadomości, bardziej przymglone proste niż majaczenie, bez uchwytne go czynnika wyzwalającego [24, 25, 30]. Zgodność oceny przez klinicystów ich braku lub obecności w konkretnych przypadkach bywa niska. Stąd podkreślenie potrzeby zidentyfikowania tych aspektów fluktuacji, które szczególnie wiążą się z DLB, a odpowiednie informacje mogą być uzyskane od opiekuna pacjenta [30]. W badaniach nad ich częstotliwością, charakterystyką kliniczną, poza metodami oceny klinicznej stosowane są komputerowe badania uwagi [15, 21], ocena zmienności zapisu EEG [21]. Stwierdzono, że u pacjentów z DLB fluktuacje były częstsze niż u chorych z AD i VaD ocenianych takimi samymi metodami [21]. W miarę pogłębiania się otepienia niezależnie od jego postaci fluktuacje zanikają [4, 15].

SKALE OCENY FLUKTUACJI

Dwie skale mające ułatwić rozpoznawanie i ocenę ciężkości tej cechy DLB przedstawili Walker i wsp. [33]. Są to Kliniczna Ocena Fluktuacji (*The Clinician Assessment of*

Fluctuation – CAF) i Skala Oceny Jednodniowej Fluktuacji (*One Day Fluctuation Assessment Scale* – ODFAS). Obie skale zawierają pytania zadawane opiekunowi pacjenta. CAF stanowią dwa pytania odnoszące się do zmian w poziomie świadomości, czuwania, koncentracji uwagi, kontaktu z otoczeniem w miesiącu poprzedzającym badanie. Skalę tę mogą stosować tylko doświadczeni klinicyści. ODFAS przeciwnie, może być stosowana przez różnych pracowników medycznych. Jest to siedem pytań odnoszących się do stanu pacjenta w dniu poprzedzającym ocenę. Dotyczą one występowania lub nie, upadków, senności, dezorganizacji myślenia, zmian w poziomie świadomości, uwagi, kontaktu, zmian w poziomie funkcjonowania. Tylko drugie pytanie w ODFAS dotyczące zmian w poziomie funkcjonowania pacjenta, ma charakter otwarty. Możliwe jest podanie przykładów jego lepszego i gorszego funkcjonowania. Przykłady takie przytoczyli Bradshaw i wsp. [35]. Przedstawiono je w aneksie. Obie skale wykazały w rozpoznawaniu fluktuacji u pacjentów z DLB czułość i swoistość przekraczające 80%. Posługując się nimi autorzy [33] stwierdzili, że znaczące fluktuacje występowały u 81% pacjentów z DLB, 18% z VaD i 8% z AD. Ferman i wsp. [30] stworzyli Skalę Fluktuacji Mayo (*Mayo Fluctuations Scale*) obejmującą 19 pytań zadawanych opiekunowi, odnoszących się do zachowania pacjenta w ostatnim miesiącu i mających ułatwić różnicowanie DLB i AD. Okazało się, że tylko cztery z tych pytań mają wartość różnicującą. Odnoszą się one do zaburzeń wzbudzenia (uwagi) i dezorganizacji mowy. Utworzono z nich *Fluctuations Composite Scale* – FCS (Czteropunktową Skalę Fluktuacji). Przedstawia ją tabl. 1.

Tablica 1. Czteropunktowa Skala Fluktuacji (*Fluctuations Composite Scale* – FCS; Ferman i wsp. [30])*

- | |
|--|
| 1. Jak często w ciągu dnia pacjent jest senny, mimo wystarczającego snu poprzedniej nocy?
a) Przez cały dzień lub kilka razy w ciągu dnia.
b) Raz dziennie lub rzadziej. |
| 2. Ile czasu pacjent przesyfia w ciągu dnia, przed godziną 19 ⁰⁰ ?
a) Dwie godziny lub więcej.
b) Mniej niż dwie godziny. |
| 3. Czy pacjent przez dłuższe okresy czasu wpatruje się nieruchomo w przestrzeń? |
| 4. Czy zdarzają się epizody dezorganizacji, niejasności lub braku logiki w wypowiedziach pacjenta? |

Odpowiedzi dla punktów 1 i 2: potwierdzające wybraną możliwość, dla punktów 3 i 4: tak; nie; nie wiem.

Charakterystyczne dla fluktuacji w przypadku pytań pierwszego i drugiego są odpowiedzi potwierdzające możliwość „a”. Objaw ujęty w pytaniu trzecim nazywany bywa także „szklanym spojrzaniem” [30], „zapatrywaniem się w przestrzeń” [12].

* Za zgodą Tanis J. Ferman, PhD; Mayo Clinic, USA.

Autorzy stwierdzili, że 3–4 objawy ujęte w FCS występują u 63% pacjentów z DLB, 12% z AD i 0,5% ludzi zdrowych w wieku podeszłym. Twierdząca odpowiedź na co najmniej trzy pytania daje wg autorów 83% pewność kliniczną rozpoznania DLB wobec alternatywnej diagnozy AD. Mniej niż trzy twierdzące odpowiedzi wiążą się z 70% prawdopodobieństwem wykluczenia rozpoznania DLB na korzyść AD. Ferman i wsp. wskazują, że poza procesem neurozwyrodnieniowym i związanymi z nim zmianami

neuropatologicznymi i neurochemicznymi istnieje szereg innych zewnętrznych czynników, wpływających na zmiany zdolności chorego z otępieniem do wykonywania różnych zadań w ciągu tego samego dnia lub z dnia na dzień. Należą do nich:

- obciążenie sytuacyjne – np. hałas, obcość otoczenia, nacisk wywierany na pacjenta, by wykonał zadanie, stopień złożoności zadania,
- cechy opiekuna – wymagania, jakie stawia pacjentowi, cierpliwość,
- cechy pacjenta – aktualny nastrój, współwystępujące choroby, ból, zmęczenie.

Powodują one, że informacje uzyskiwane od opiekuna mogą być niewystarczające dla oceny fluktuacji funkcji poznawczych i wykonawczych. Mogą być jednak wystarczające dla oceny innego wymiaru fluktuacji, mianowicie poziomu wzbudzenia. Ważne jest znalezienie odpowiednich pytań, przedstawienie opiekunowi przykładów lepszego i gorszego funkcjonowania. Wydaje się, że opisy odpowiedzi na pytanie 2 skali ODFAS (aneks [35]) mogą być do tego przydatne. Według Ferman i wsp. wyjątkowość fluktuacji w DLB polega na tym, iż nie wiążą się one z żadnym szczególnym układem innych jego objawów – osiowych, sugerujących i wspomagających rozpoznanie. Występowanie objawów ujętych w FCS nie wiązało się z płcią pacjentów, ani stosowanymi u nich lekami. Ferman i wsp. stwierdzili też, że im starsze są osoby w wieku podeszłym, tym większe jest prawdopodobieństwo występowania co najmniej jednej cechy fluktuacji, zwłaszcza przy niższej punktacji w testach oceniających funkcje poznawcze, mimo braku otępienia. U chorych z DLB i AD jest natomiast odwrotnie. Ani w DLB ani w AD fluktuacje oceniane za pomocą FCS nie zależały od obecności parkinsonizmu, natomiast ciężkość parkinsonizmu w DLB i PDD znacząco korelowała z fluktuacją uwagi w trakcie wykonywania zadań badających czas reakcji [30]. Bradshaw i wsp. [35] wskazują, że fluktuacje w DLB są jakościowo różne od fluktuacji w AD. U chorych z AD są one uwarunkowane sytuacyjnie. Na przykład dezorientacja nasila się, gdy chory coś zgubi. W DLB takich sytuacyjnych powiązań fluktuacji nie ma. Chorzy ci jakby samoistnie tracili zdolność do włączania się w znaczącą poznawczą i fizyczną aktywność („on jakby dryfuje, odpływa, nie reaguje, nie skupia się, nie odpowiada”). Nie jest to powiązane ze stanem pamięci chorego. U pacjentów z AD częściej obserwowano zaburzenia aktywności spowodowane niewydolnością pamięci („zapomina, co chciał zrobić, zaczyna coś innego, zadaje to samo pytanie kilka razy w ciągu godziny”) [35]. W DLB stosunkowo krótki jest czas utrzymywania się zmian funkcjonowania, poznawczych. Mają one „spazmatyczny”, „konwulsyjny” charakter, chory większość dnia jest „w i poza”, „ma krótkotrwałe pogorszenia”. Opisy dotyczące pacjentów z AD sugerują przeciągania się fluktuacji w czasie – „dni dobre”, „dni złe” [35]. Bradshaw i wsp. [35] stwierdzili, że pytania skupione na zaburzeniach poziomu czuwania dawały podobne odpowiedzi u opiekunów pacjentów z DLB i AD, z dokładnością klasyfikacji poniżej 55%. Natomiast Ferman i wsp. [30] sądzą, że pytania ukierunkowane na zmienność funkcji poznawczych i wykonawczych nie różnicują DLB i AD, bowiem odpowiedzi opiekuna na takie pytania ogranicza fakt, iż deficyty poznawcze są zdefinio-

waną cechą otepienia. Opiekun może mieć więc trudności w ocenie co jest deficytem „normalnym”, a co „fluktuującym”. Natomiast epizody zaburzonego wzbudzenia, zdezorganizowanej mowy wyraźnie różnią się od poznawczych objawów otepienia i łatwiej je zidentyfikować. Poza tym bieżące, inne niż wynikające ze zmian w mózgu czynniki, związane z obciążeniami sytuacyjnymi, cechami pacjenta i opiekuna wpływają na fluktuacje poznawcze i wykonawcze silniej niż na fluktuacje wzbudzenia. Wspomnianych skal nie można odnieść do różnicowania PDD i DLB z parkinsonizmem, gdyż profil zaburzeń uwagi, jej fluktuacja, są w nich podobne. Co ważne, pacjenci z chorobą Parkinsona nie doświadczają fluktuacji uwagi [19]. Fluktuacje mogą być ujawnione także przez różnice w wykonywaniu takich przesiewowych testów jak MMSE, test rysowania zegara, a także testy oceniające poziom codziennej aktywności [23, 25]. Stwierdzano, że u pacjentów z DLB wyniki w MMSE z dnia na dzień zmieniały się o 50% [Byrne i wsp., wg 21]. Zasugerowano także, że skoro „typowy” pacjent z AD traci w MMSE ok. 3 punktów rocznie, to zmienianie się wyników w MMSE o 5 lub więcej punktów w trzech badaniach w ciągu 6 miesięcy może być uznane za kryterium występowania fluktuacji [23]. Taką zmienność stwierdzono u 50% pacjentów z DLB, u pozostałych występowały fluktuacje uwagi, zapamiętywania listy słów [23, 35]. Przejawem fluktuacji nie jest właściwy chorą z otepieniem „zespół zachodzącego słońca”, czyli pojawiające się wieczorem zaburzenia świadomości, zachowania [23].

ZABURZENIA WZROKOWO-PRZESTRZENNE

Kopiowanie pięciokątów

Zwrócono uwagę na możliwość wykorzystania we wczesnej diagnostyce DLB, także różnicowej, zadań związanych z rysowaniem i/lub kopiowaniem figur geometrycznych [10], takich jak test rysowania zegara (TRZ), oraz kopiowanie pięciokątów, będące jednym z zadań MMSE. W badaniach Magierskiego i wsp. [15] rysunek pięciokątów niepoprawnie kopiowało 15,4% pacjentów z AD i 61,5% z DLB. Ala i wsp. [31] oceniali wykonanie tego zadania w przypadkach AD i DLB, potwierdzonych później neuropatologicznie, wg kryteriów MMSE – możliwe do zaakceptowania lub nie. Dla swoich badań przyjęli także kryteria rozszerzone oceny – obecność dwóch przecinających się figur, z których przynajmniej jedna ma pięć kątów. Gdy posługiwali się oryginalnymi kryteriami oceny kopiowania stwierdzili istotne różnice między DLB i AD. Nieodpowiednie wykonanie tego zadania było w przypadku DLB związane z 88% czułością i 59% swoistością. Przy rozszerzonych kryteriach różnice w kopiowaniu przez obie grupy były nieistotne. W badaniu tym trzy czwarte pacjentów z rozpoznaniem DLB i punktacją w MMSE wyższą od 25 wykonało kopiowanie niewłaściwie. Wszyscy pacjenci z AD mający taką samą punktację w MMSE wykonali kopiowanie poprawnie. Podsumowując uzyskane wyniki Ala i wsp. uznali, że u pacjentów z punktacją w MMSE ≥ 13 niezdolność do właściwego kopiowania pięciokątów sugeruje, iż bardziej prawdopodobne jest rozpoznanie DLB niż AD. Podkreślili też potrzebę bardzo ścisłej oceny kopiowania dla identyfikacji potencjalnych pacjentów z DLB.

Cormack i wsp. [10] porównali kopiowanie pięciokątów przez chorych z DLB, AD, PDD i chorobą Parkinsona bez otepienia. Oceniali je za pomocą 6-punktowej skali oceny [wg 45], w której 6 punktów odpowiada dokładnemu skopiowaniu, a 1 punkt otrzymują kopie, w których narysowane linie nie tworzą zamkniętej figury, próby rysunku umieszczone są wewnątrz kopiowanej figury lub nie podjęto próby kopiowania. Pacjenci z DLB kopiowali gorzej niż chorzy z AD i PDD, ale wszyscy chorzy z otepieniem zadanie to wykonali gorzej od osób z chorobą Parkinsona bez otepienia. Ciężkość zaburzeń kopiowania w AD wiązała się z ogólnym poziomem funkcjonowania poznawczego. W DLB takiego związku nie stwierdzono, kopiowanie wypadało gorzej niż w AD mimo stosunkowo wysokiej punktacji w MMSE. W PDD wzorec zaburzeń kopiowania był podobny do stwierdzonego w DLB ale, tak jak w AD, nie był oddzielony od ogólnego deficytu funkcjonowania poznawczego. W DLB wydaje się istnieć rozszczepienie między umiejętnościami konstrukcyjnymi a ogólnym poziomem funkcjonowania poznawczego. Autorzy określili to jako „selektywne upośledzenie zdolności konstrukcyjnych ponad i poza zaburzeniami globalnymi”. Badanie przeprowadzone przez Cormack i wsp. objęło pacjentów, którzy w MMSE otrzymali ponad 8 punktów. W sumie wykonanie kopiowania pięciokątów może mieć wartość różnicującą. Pacjenci z AD dłużej wykonują je poprawnie [7]. Należy jednak brać pod uwagę potrzebę różnicowania z otepieniem czołowo-skroniowym (FTD). Zachowanie umiejętności kopiowania rysunku pięciokątów przy łącznej sumie punktów w MMSE poniżej 20, może nasuwać podejrzenie tej postaci otepienia [46]. Są też badania, które nie wykazały różnicy w wykonywaniu tego zadania między pacjentami z DLB i AD. Jednak przeciętna punktacja MMSE uzyskana przez pacjentów w dwóch takich badaniach [wg 10, 31], była niższa niż u pacjentów, jakich badali Ala i wsp. [31]. W badaniu Ala i wsp. żadna z osób z DLB lub AD potwierdzonych później anatomopatologicznie, z punktacją w MMSE poniżej 13, nie wykonała możliwej do zaakceptowania kopii. Zwraca jednak uwagę, że Cormack i wsp. [10] za dolną granicę punktacji w MMSE przyjęli 8 punktów. Takie różnice utrudniają porównywanie wyników badań. Tym niemniej nawet przy założeniu, że wykonanie pojedynczego zadania nie ma dla rozpoznania decydującego znaczenia, to u pacjenta ze stosunkowo wysoką punktacją w MMSE i wyraźnymi trudnościami w kopiowaniu przecinających się pięciokątów z większym prawdopodobieństwem występuje DLB niż AD [31]. Zadania polegające na rysowaniu i kopiowaniu są stosowane coraz szerzej w identyfikowaniu deficytów poznawczych u ludzi w wieku podeszłym jako szybkie i łatwe w użyciu metody, czułe na zmiany zwyrodnieniowe na wczesnym etapie choroby [10, 47]. Jako narzędzie przesiewowe za lepszy od kopiowania pięciokątów uważany jest test rysowania zegara (TRZ) [10].

Test rysowania zegara

Test ten jest prostym zadaniem neuropsychologicznym badającym funkcje wykonawcze i wzrokowo-przestrzenne, których deficyty pojawiają się na wczesnym etapie DLB [4, 48]. Stwierdzono znaczącą dodatnią korelację między wynikami uzyskiwanymi w MMSE i wykonaniem TRZ [49]. Gnanalingham i wsp. [48] porównali wykonanie tego

testu przez pacjentów z prawdopodobnymi DLB i AD oraz osoby zdrowe. Zadanie składało się z dwóch części. Pierwsza polegała na narysowaniu zegara z oznaczeniem godzin i wskazówkami ustawionymi na godzinie 10 minut po jedenastej. Następnie badani kopiowali prawidłowo narysowaną tarczę zegara. Badane grupy były równoważne co do płci i wieku, przeciętna punktacja w MMSE była identyczna dla AD i DLB. Obie części testu, oceniane w skali od 1 do 10, grupa kontrolna wykonywała znacząco lepiej niż osoby z otępieniem. Osoby zdrowe i chorzy z AD lepiej wykonywali kopiowanie niż rysowanie, pacjenci z DLB nie. Autorzy stwierdzili, że TRZ jako test diagnostyczny dla DLB przy wyższej punktacji dla wykonania rysunku niż kopiowania miał wysoką swoistość – 100%, wysoką dodatnią wartość predykcijną – 100%, ale niską czułość – 21%. Autorzy uznali, że gorsze kopiowanie niż rysowanie w TRZ jakościowo różnicuje chorych z DLB od AD oraz, że mimo niskiej czułości, wysoka dodatnia wartość predykcyjna oznacza, iż u pacjentów z wyższą punktacją w rysowaniu, niż kopiowaniu zegara prawdopodobnie występuje DLB.

Swanwick i wsp. [50] zakwestionowali te wnioski. Zastosowali taką samą wersję TRZ w grupie obejmującej różne postacie otępienia, w tym VaD i FTD. W tym badaniu chorzy z AD lepiej wykonywali kopiowanie niż rysowanie zegara. Autorzy uznali, że wzorec przewagi rysowania nad kopiowaniem w TRZ nie jest swoisty dla DLB. Badanie to objęło tylko przypadki zdiagnozowane klinicznie i być może część przypadków z DLB uznano za AD [31]. W nowszych badaniach, polskich autorów, także stwierdzono niewielką przydatność TRZ w różnicowaniu DLB i AD [15]. Jednak TRZ jest łatwy w zastosowaniu i użyteczny w wykrywaniu łagodnych deficytów funkcji poznawczych, w tym pamięci semantycznej, wykonawczych, orientacji wzrokowo-przestrzennej. Zmiany w jego wykonaniu pozwalają na śledzenie postępowania deficytów poznawczych na bardzo wczesnym etapie AD i innych postaci otępienia, być może także na ich różnicowanie [10, 49]. Poprawa wykonania TRZ może także odzwierciedlać poprawę funkcjonowania poznawczego pacjenta z rozpoznaniem otępienia. Tak jak w przypadku 2 opisanym przez Magierskiego i wsp. [51]. Z 11 podtestów MMSE trzy, mianowicie odejmowanie od 100 po 7, wykonanie trójstopniowego polecenia i kopiowanie pięciokątów są predyktorami wykonania TRZ. Odejmowanie odzwierciedla numeryczny charakter tarczy zegara i wiąże się z pamięcią krótkotrwałą. Wykonanie trójstopniowego zadania wymaga zrozumienia instrukcji. Umiejętności konstrukcyjne niezbędne są do wykonania rysunku [49].

NEUROOBRAZOWANIE

Obrazowanie struktury i funkcji mózgu wykazuje subtelne, ilościowe raczej różnice między DLB i AD. W DLB zmiany w płatach skroniowych i w hipokampie są mniejsze niż w AD, większe w korze potylicznej. Wyniki badań obrazowych w diagnostyce DLB należy oceniać łącznie z danymi klinicznymi [4]. Jednak wyniki niektórych badań z zastosowaniem czynnościowego neuroobrazowania zasługują na uwagę. Stwierdzenie w DLB obniżenia aktywności prążkowiowego transportu dopaminy, za pomocą SPECT/PET, zaliczane jest obecnie do ważnych jego objawów [4, 29].

Lobotesis i wsp. [32] stosując SPECT stwierdzili, że zarówno w DLB jak i AD występowała znacząca redukcja lokalnego, mózgowego przepływu krwi (rCBF) w obszarach ciemieniowych i skroniowych. U pacjentów z AD miała miejsce znacząca redukcja przepływu krwi w okolicach czołowych i środkowych płatach skroniowych, a u chorych z DLB w płatach potylicznych, w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast różnice między DLB i AD dotyczyły tylko przepływu krwi w płatach potylicznych. Autorzy ci twierdzili, że pomiar za pomocą SPECT rCBF potylicznego i środkowo-skroniowego poprawnie klasyfikował 69% badanych przez nich przypadków z 65% czułością i 87% swoistością dla DLB wobec AD. Podkreślili też, że skroniowo-ciemieniowa hipoperfuzja oceniana za pomocą SPECT stwierdzana jest w AD i DLB, ale potyliczny spadek rCBF jest znacząco częstszy w DLB. Wskazali również, że nie ma to specyficznego diagnostycznego znaczenia w indywidualnych przypadkach. Jednak stwierdzenie potylicznej hipoperfuzji powinno nasuwać podejrzenie DLB, skłonić do poszukiwania innych jego objawów. Te spostrzeżenia wzmacniane są przez stwierdzenie u chorych z DLB za pomocą PET hipometabolizmu potylicznego istotniejszego niż w AD [31, 38]. Być może badanie SPECT mogłoby być pomocne w różnicowaniu DLB i PDD. W chorobie Parkinsona z i bez otępienia nie obserwowano istotnych różnic w przepływie mózgowym krwi [52]. W rozpoznawaniu i różnicowaniu DLB wartościowe może być badanie EEG, jako narzędzie oceny korowego wzbudzenia [21]. W DLB obserwowano zaburzenia fazy REM snu, czego nie stwierdzono w AD [7]. Możliwe jest także, iż fluktuacje funkcjonowania poznawczego w DLB znajdują swoje odbicie w zmienności zapisu EEG. Może to pomóc w różnicowaniu DLB z AD [21]. Stwierdzono, że pacjenci z DLB ujawniali większą fluktuację częstotliwości delta w 90-sekundowych okresach niż chorzy z AD i grupa kontrolna. U chorych z VaD nawet ujawniających kliniczne objawy fluktuacji taka zmienność zapisu EEG nie występowała. U pacjentów z DLB stwierdzono znaczącą korelację klinicznych skal oceny fluktuacji CAF i ODFAS z komputerową neuropsychologiczną oceną fluktuacji, zwłaszcza czasu reakcji i fluktuacją rytmu w zapisie EEG we wspomnianych 90-sekundowych przedziałach.

OMÓWIENIE

Przegląd piśmiennictwa wskazuje, że DLB jest postacią otępienia, o której można jedynie powiedzieć, iż na dowolnym poziomie oceny, klinicznym, neuropsychologicznym, neuroobrazowym, neuropatologicznym, jakiegoś objawy, zmiany, występują częściej lub rzadziej niż w innych rodzajach otępienia. Nie ma cech, objawów, dających w zwykłej praktyce klinicznej uzasadnienie dla rozpoznania prawdopodobnego DLB. Rozpoznawane rzadko, uważane jest za drugą co do częstości, po AD, postać otępienia pierwotnie zwyrodnieniowego, a eksperci, również polscy, podkreślają potrzebę częstszego rozpoznawania go w codziennej praktyce [6, 7]. Istnieje jednak dysproporcja między tymi poglądami a ilością miejsca poświęcanego DLB na przykład w polskich podstawowych, podręcznikowych opracowaniach z ostatnich lat, dotyczących otępienia. Zajmuje ono w nich

odpowiednio 1,2% [53], 4,1% [54], 4,8% [4], 12,4% [55] tekstu. Dla klinicysty na co dzień zajmującego się chorymi z otępieniem stwarza to swego rodzaju pułapkę. Pozornie bowiem rozpoznanie, na poziomie klinicznym, prawdopodobnego DLB, w oparciu o te oszczędne informacje, nie powinno być trudne. Jednak żaden z objawów osiowych lub sugerujących rozpoznanie nie jest dla DLB swoisty. Ukształtowane, złożone omamy wzrokowe wiążą się także z innymi uszkodzeniami mózgu [56]. Objawy pozapiramidowe mogą pomóc w różnicowaniu między DLB a AD i FTD na wczesnych ich etapach, mniej znaczą w zaawansowanych przypadkach [13]. Praktycznie nie różnicują też DLB i PDD [4, 27]. Fluktuacje funkcjonowania poznawczego, wykonawczego to zjawisko nierzadkie w AD i VaD [21]. Obecność czynników naczyniowych ma zmniejszać prawdopodobieństwo rozpoznania DLB [4]. Jest to wątpliwe wobec częstości występowania zmian naczyniowych u chorych z DLB. Poza tym czynniki naczyniowe są częste [57] i wpływają na obraz kliniczny w AD [58, 59]. Mogą też być istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju otępienia w łagodnych zaburzeniach poznawczych [60]. Nie ma powodu, by negować ich wpływ na obraz kliniczny, rozwój deficytów poznawczych w DLB. Z objawów sugerujących rozpoznanie DLB nadwrażliwość na neuroleptyki wydaje się kryterium wątpliwym, RBD wiąże się również z innymi chorobami zwyrodnieniowymi mózgu. Być może najbardziej wartościowym objawem byłby stwierdzony w badaniach SPECT/PET spadek wychwytu dopaminy w zwojach podstawy mózgu, zwłaszcza, że SPECT jest umiarkowanie kosztowne. Jednak nigrostriatalna dysfunkcja występuje również w chorobie Parkinsona i jest powiązana z potylicznym hipometabolizmem glukozy [38]. Ciągłe doskonalone kryteria diagnostyczne DLB osiągnęły znaczną czułość i swoistość [11]. Jednak sami autorzy tych kryteriów zdają się pomniejszać ich wartość zalecając, by DLB podejrzewać w przypadkach zaburzeń świadomości, zaburzeń ruchowych, upadków, omdleń [6], a ostatnio sugerując, by w pewnych sytuacjach fenotypy kliniczne DLB i PDD traktować jako DLB lub alfa-synukleinopatie [4]. Podobnie niespecyficzne są uzasadnienia szczególnej potrzeby klinicznego rozpoznawania DLB. Większe ryzyko związane ze stosowaniem leków neuroleptycznych dotyczy również pacjentów z innymi rodzajami otępienia i chorych w wieku podeszłym w ogóle. Dość dawno już wskazywano na potrzebę „miareczkowania” dawek neuroleptyków w AD [61]. Być może złośliwy zespół neuroleptyczny zdarza się u pacjentów psychogeriatrycznych w ogóle częściej niż wynikałoby to z ogólnych wskaźników jego występowania podawanych w piśmiennictwie [62]. Ostrożność zalecana jest także w odniesieniu do stosowania nowszych neuroleptyków u ludzi starszych [63]. U osób w wieku podeszłym leczonych aripirazolem, olanzapiną, risperidonem, ryzyko śmiertelności jest w porównaniu z placebo prawie dwukrotnie większe [64]. Natomiast kwetiapina nasilała deficyty poznawcze u chorych z AD [65]. Sytuacja chorych z DLB leczonych neuroleptykami nie jest więc wyjątkowa w porównaniu z innymi pacjentami psychogeriatrycznymi. Chorzy z DLB mają szczególnie dobrze reagować na leczenie inhibitorami cholinesteraz [5, 6, 10, 12]. Zwrócono uwagę na możliwość poprawienia ich stanu poznawczego i motorycznego w wyniku leczenia memantyną, podkreślając przy

tym ryzyko trudnych do przewidzenia reakcji na ten lek [66]. Jednak wspomniane leki są stosowane także u chorych z innymi postaciami otępienia i również u nich należy mieć na uwadze niepożądane reakcje. Złożony problem stanowi stosowanie u chorych z DLB leków przeciwparkinsonowskich. Mają oni reagować gorzej niż pacjenci z chorobą Parkinsona na terapię dopaminergiczną [5]. W PDD, podobnie jak w DLB, omamy wzrokowe mogą występować u znacznej liczby chorych. Są sugestie, że w obu tych stanach leczenie dopaminergiczne sprzyja występowaniu omamów i/lub nasila je [1]. Trudno więc i tu mówić o wyjątkowości chorych z DLB. Strukturalne badania neuroobrazowe mózgu nie wykazują również cech swoistych dla DLB. Stwierdzone różnice, w porównaniu z AD, mają charakter ilościowy [4, 41]. Odgrywają rolę pomocniczą służąc wykluczeniu podatnych na leczenie przyczyn stwierdzanych zaburzeń, np. guzów mózgu. Badania neuroobrazowe czynnościowe, SPECT/PET wykrywając hipoperfuzję/hipometabolizm w okolicach potylicznych mogą sugerować większe prawdopodobieństwo DLB niż AD [32, 38, 67]. Nie są to jednak markery dla DLB swoiste. Hipometabolizm potyliczny glukozy stwierdzono u pacjentów z chorobą Parkinsona, z otępieniem i bez niego [38]. Pewność diagnostyczną DLB daje jedynie badanie neuropatologiczne, stwierdzenie obecności w korze nowej i limbicznej odpowiedniej ilości ciał Lewy'ego [4]. Brak jednak powiązania między gęstością i dystrybucją ciał Lewy'ego a objawami klinicznymi DLB, oraz wynikami czynnościowych badań neuroobrazowych. Patologiczne zmiany właściwe DLB ledwie dotyczą płatów potylicznych [38].

Trafny jest pogląd, że różnicowanie zespołów otępiennych ma przede wszystkim znaczenie kliniczne, mniejsze dla wyboru leczenia [2]. Jednak poprawne rozpoznanie kliniczne DLB wydaje się mieć znaczenie mniejsze niż wskazują na to eksperci. Może być zarówno określane jako „parkinsonizm plus” [51], alfa-synukleinopatia [4] (otępienie alfa-synukleinopatyczne – OAS?), wariant choroby Alzheimera z ciałami Lewy'ego [16] lub najogólniej jako jeden z elementów kontinuum chorób z ciałami Lewy'ego [6]. Na poziomie neuropatologicznym najczęstszy jest obraz mieszany. W większości przypadków z ciałami Lewy'ego występuje patologia alzheimerowska [17, 23]. Przypadki z mnogimi korowymi ciałami Lewy'ego bez patologii AD stanowią mniejszość [17]. Badanie neuropatologiczne raczej więc pozwala na ustalenie, w jakim punkcie wspomnianego kontinuum dany przypadek można umieścić. W tym sensie rozpoznawanie DLB stanowi od lat wdzięczne pole dla wielokierunkowych badań. W praktyce trudno jednak uznać za istotny błąd rozpoznanie AD zamiast DLB. Leczenie zastosowane w przypadku takiego fałszywie negatywnego rozpoznania nie będzie różniło się od zalecanego w DLB przy podobnych objawach, a wymagany poziom ostrożności jest taki sam. Rozpoznanie PDD zamiast DLB trudno uznać za błąd w świetle aktualnych kryteriów diagnostycznych. Istotne jest odpowiednie leczenie objawów pozapiramidowych i ewentualnych psychotycznych. W każdym przypadku warto poszukiwać patologii naczyniowej. Być może z nią wiążą się pewne możliwości profilaktyczne i lecznicze. Można dążyć, w codziennej praktyce klinicznej, do lokalizacji konkretnego przypadku w możliwym lub prawdopodobnym punkcie kontinuum chorób z ciałami

Lewy'ego. Od choroby Alzheimera po chorobę Parkinsona z otępieniem. W tym pomocna może być identyfikacja pewnych cech przypisywanych DLB.

W obrazie neuropsychologicznym przede wszystkim nieproporcjonalnie większe zaburzenia dotyczące funkcji wykonawczych, rozwiązywania problemów, gnoźji wzrokowo-przestrzennej oraz uwagi przy względnie dobrze zachowanych innych funkcjach – pamięci (zwłaszcza semantycznej), ekspresji, rozumienia mowy, praktyki [41]. Pomocna w diagnostyce może być ocena wykonania takich zadań, jak: rysowanie figur – pięciokątów, figury złożonej Reya, test łączenia punktów, fluencji słownej, komputerowe testy badające uwagę i fluktuacje funkcji poznawczych [41]. Pomocne także mogą być standaryzowane metody oceny fluktuacji [33].

Wspomniana dysproporcja dotyczy również pojawiania się objawów uważanych za osiowe dla DLB, omamów wzrokowych, parkinsonizmu, które ujawniają się przy stosunkowo wysokim, w porównaniu z AD, ogólnym poziomie poznawczym. Nie dotyczy to fluktuacji, które zanikają w miarę pogłębiania się otępienia niezależnie od jego postaci.

Wydaje się, że postępowanie zmierzające do rozpoznania DLB powinno obejmować:

1. rozpoznanie otępienia i osiowych objawów DLB według przyjętych kryteriów,
2. ocenę wykonania kopiowania pięciokątów z odniesieniem do ogólnej punktacji w MMSE, ocenę wykonania testu rysowania zegara,
3. identyfikację fluktuacji na przykład za pomocą skali FCS,
4. badanie za pomocą SPECT rCBF w okolicach potylicznych, w miarę możliwości również wychwyty dopaminy w zwojach podstawy mózgu.

Stwierdzenie u pacjenta w każdym z tych elementów diagnozy cech przypisywanych DLB może sugerować jego rozpoznanie. Obecnie nie ma to znaczącej wartości klinicznej, leczniczej. Może jednak mieć wartość dydaktyczną, a w trudnej do przewidzenia perspektywie – znaczenie dla podejmowania decyzji terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; 125: 391–403.
2. Paradowski B. Otępienia o różnej etiologii – różnicowanie. W: Leszek J, red. Choroby otępienne. Teoria i praktyka. Wrocław: Wydawnictwo Cotinuo; 2003: 257–70.
3. Sobów T, Wojtera M, Kłoszewska I. Charakterystyka kliniczna pacjentów Konsultacyjnej Poradni Zaburzeń Pamięci Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. *Psychogeriatr Pol* 2005; 2 (1): 43–50.
4. Barcikowska M, Bień B, Bidzan L, Bilikiewicz A, Gabryelewicz T, Grabiec U, Grodzicki T, Kłoszewska I, Klich-Rączka A, Kądziaława D, Kotapka-Minc S, Leszek J, Motyl R, Ochudło S, Opala G, Paradowski B, Parnowski T, Pfeffer A, Sławek J, Sobów T, Szczudlik A, Vetulani J. Rozpoznawanie i leczenie otępień (IGERO 2006). Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2006.
5. Gabryelewicz T. Rozpoznawanie i leczenie otępienia z ciałami Lewy'ego. III Kongres Polskiego Towarzystwa Psychogeriatrycznego. Streszczenia. *Psychogeriatr Pol* 2006; 3 (4): 237–8.
6. McKeith IG, O'Brien JT, Ballard C. Diagnosing dementia with Lewy bodies. *Lancet* 1999; 354 (9): 1227–8.
7. Barcikowska M, Bilikiewicz A. Choroba Alzheimera w teorii i praktyce klinicznej. Biblioteka Neurologii Praktycznej. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2004.
8. Gabryelewicz T. Otępienie z ciałami Lewy'ego. W: Szczudlik A, Liberski PP, Barcikowska M, red. Otępienie. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2004: 333–43.
9. McKeith I, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* 1992; 305: 673–8.
10. Cormack A, Aarsland D, Ballard C, Tové MJ. Pentagon drawing and neuropsychological performance in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 371–7.
11. Bilikiewicz A, Parnowski T. Zaburzenia psychiczne, problemy psychologiczne i społeczne związane ze starzeniem się (psychogeriatryka). W: Bilikiewicz A, Puzyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. Psychiatria. Tom II. Psychiatria kliniczna. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2002: 697–733.
12. Magierski R, Kłoszewska I, Sobów T. Otępienie z ciałami Lewy'ego. W: Sobów T, Sławek J, red. Zaburzenia poznawcze i psychiczne w chorobie Parkinsona i w innych zespołach parkinsonowskich. Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2006: 87–112.
13. Lopez OL, Litvan I, Catt KE, Stowe R, Klunk W, Kaufer DJ, Becker JT, DeKosky ST. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology* 1999; 53: 1292–9.
14. Gnyś-Marcinkowska M, Araszkievicz A, Drózd W. Otępienie z ciałami Lewy'ego – aspekty neuropatologiczne, neurobiochemiczne i kliniczne. *Rocznik Psychogeriatryczny* 2002; 5: 47–56.
15. Magierski R, Karlińska I, Sobów T, Kłoszewska I. Porównanie obrazu neuropsychologicznego w otępieniu z ciałami Lewy'ego (DLB) oraz w otępieniu typu alzheimerowskiego (AD). *Psychogeriatr Pol* 2005; 2 (1): 57–64.
16. Heyman A, Fillenbaum GG, Gearing M, Mirra SS, Welsh-Bohmer KA, Peterson B, Pieper C. Comparison of Lewy body variant of Alzheimer's disease with pure Alzheimer's disease. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. Part XIX. *Neurology* 1999; 52: 1839–44.
17. Lopez OL, Hamilton RL, Becker JT, Wisniewski S, Kaufer I, DeKosky ST. Severity of cognitive impairment and the clinical diagnosis of AD with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54: 1780–7.
18. Paulsen JS, Salmon DP, Thal LJ, Romero R, Weisstein-Jenkins C, Galasko D, Hofstetter CR, Thomas R, Grant I, Jeste DV. Incidence of and risk factors for hallucinations and delusions in patients with probable AD. *Neurology* 2000; 54: 1965–71.
19. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, Gray A, Cormack F, Cassidy T, Starfeldt R, Larsen JP, Brown R, Tové M. Fluctuations in attention. PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology* 2002; 59: 1714–20.
20. Trypka E, Leszek J. Choroba rozszianych ciał Lewy'ego. *Rocznik Psychogeriatryczny* 2003; 6: 137–46.
21. Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT, Ballard CG. Quantifying fluctuation in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurology* 2000; 54: 1616–24.
22. McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, O'Brien JT, Neil D, Lowery K, Jaros E, Barber R, Thompson P, Swann A, Fairbairn AF, Perry EK. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54: 1050–8.
23. Mega MS, Scharre DW, Fairbanks L, Cummings JL. Dementia with Lewy bodies: Reliability and validity of clinical and pathological criteria. *Neurology* 1996; 47: 1403–9.

24. Byrne EJ, Lennox G, Godwin-Austen RB, Jefferson D, Lowe J, Mayer RJ, London M, Doherty FJ. Dementia associated with cortical Lewy bodies: Proposed clinical diagnostic criteria. *Dementia* 1991; 2: 283–4.
25. Byrne EJ. Diffuse Lewy body disease. W: Arie T, red. Recent advances in psychogeriatrics. Nr 2. Edinburgh, London, New York: Churchill-Livingstone; 1992: 33–43.
26. Bilikiewicz T. Psychiatria kliniczna. Tom II. Warszawa: PZWL; 1989.
27. Aarsland D, Ballard C, McKeith I, Perry RH, Larsen JP. Comparison of extrapyramidal signs in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13 (3): 374–9.
28. Small SA, Mayeux R. Choroba Alzheimera i pokrewne zespoły otępienne. W: Rowland LP, red. Neurologia Merrita. Wyd. I polskie. Kwieciński H, Kamińska AM, red. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2004: 633–41.
29. McKeith IG, Perry EK, Perry RH. Report of the second dementia with Lewy body international workshop. Diagnosis and treatment. *Neurology* 1999; 53: 902–5.
30. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen R, Knopman D, Graff-Radford N, Parisi J, Dickson DW. DLB fluctuations. Specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology* 2004; 62: 181–7.
31. Ala TA, Hughes LF, Kyrouac GA, Ghabrial MW, Elbe RJ. Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 483–8.
32. Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, Ryman A, Swann A, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001; 56: 643–9.
33. Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT, Ballard CG. The Clinician Assessment of Fluctuation and One Day Fluctuation Assessment Scale. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 252–4.
34. Ballard C, Holmes C, McKeith I, Neill D, O'Brien J, Cairns N, Lantos P, Perry E, Ince P, Perry R. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1039–45.
35. Bradshaw J, Saling M, Hopwood M, Anderson V, Brodtmann A. Fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease is qualitatively distinct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 382–7.
36. Schenck CH, Mahowald MW. Parasomnie związane z fazą snu REM. *Psychiatria po Dyplomie* 2006; 3 (4): 42–51.
37. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP, Agid I. Hallucinations, REM sleep and Parkinson's disease. A medical hypothesis. *Neurology* 2000; 55: 281–8.
38. Mori E, Shimomura T, Fujimori M, Hirono N, Imamura T, Hashimoto M, Tanimukai S, Kazui H, Hanihara T. Visuoperceptual impairment in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2000; 57: 489–93.
39. Bilikiewicz A, Parnowski T, Liberski PP, Bratosiewicz J. Choroby układu nerwowego przebiegające z otępieniem. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. Psychiatria. Tom II. Psychiatria kliniczna. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2002: 43–99.
40. Pąchalska M, Kurzbauer H, Grochmal-Bach B, McQueen BD, Knapik H. Różnicowanie neuropsychologiczne otępienia o typie alzheimerowskim z otępieniem z ciałami Lewy'ego. *Rocznik Psychogeriatryczny* 2002; 5: 23–35.
41. Sobów T. Otepienie w chorobach neurozwyrodnieniowych związanych z odkładaniem się złożeń zawierających α -synukleinę (synukleinopatiach). W: Leszek J, red. Choroby otępienne. Teoria i praktyka. Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2003: 87–102.
42. Verghese J, Crystal HA, Dickson DW, Lipton RB. Validity of clinical criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53: 1974–82.
43. Kulczycki J. Komentarz. *Neurologia dla Praktyka* 2004; 1: 23.
44. Snowden JS, Mann DMA, Neary D. Objawy neuropsychologiczne charakterystyczne dla choroby Creutzfeldta-Jakoba. *Neurologia dla Praktyka* 2004; 1: 12–23.
45. Bourke J, Castleden CM, Stephen R, Dennis M. Short report: a comparison of clock and pentagon drawing in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1995; 10: 703–5.
46. Pfeffer A, Barcikowska M, Łuczywek E, Liberski PP. Otepienie czółowo-skroniowe. W: Szczudlik A, Liberski PP, Barcikowska M, red. Otepienie. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2004: 288–302.
47. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Dunn E. Domain specificity of the subtests of the Mini-Mental State Examination. *Arch Neurol* 1997; 54: 713–6.
48. Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A. Clock-face drawing to differentiate Lewy body and Alzheimer type dementia syndromes. *Lancet* 1996; 347, March 9: 696–7.
49. Ueda H, Kitabayashi Y, Narumoto J, Nakamura K, Kita H, Kishikawa Y, Fuki K. Relationship between clock drawing test performance and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease: a single photon emission computed tomography study. *Psych Clin Neurosci* 2002; 56: 25–9.
50. Swanwick GRJ, Coen RF, Maguire CP, Coakley D, Lawlor BA. Clock-face drawing to differentiate dementia syndrome. *Lancet* 1996; 347, April 20: 115.
51. Magierski R, Kłoszewska I. Otepienie z ciałami Lewy'ego – opis dwu przypadków. *Psychogeriatr Pol* 2004; 1: 15–22.
52. Junik R, Lenart-Jankowska D, Kozubski W, Sowiński J, Gembicki M, Wender M. Przydatność badań SPECT w chorobie Alzheimera i chorobie Parkinsona – doświadczenia własne. *Rocznik Psychogeriatryczny* 2002; 5: 13–22.
53. Szczudlik A, Liberski PP, Barcikowska M, red. Otepienie. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2004.
54. Leszek J, red. Choroby otępienne. Teoria i praktyka. Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2003.
55. Sobów T, Sławek J, red. Zaburzenia poznawcze i psychiczne w chorobie Parkinsona i innych zespołach parkinsonowskich. Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2006.
56. Krzywiński S, Caroff SN, Rossa G. Nierzeczywiste percepcje wzrokowe – przegląd piśmiennictwa. *Post Psychiatr Neurol* 2006; 15 (3): 155–64.
57. Barcikowska-Kotowicz M. Choroba Alzheimera – jako otępienie naczyniopochodne. III Kongres Polskiego Towarzystwa Psychogeriatrycznego. Streszczenia. *Psychogeriatr Pol* 2006; 3 (4): 249–50.
58. Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. *JAMA* 1997; 277 (10): 813–7.
59. Bidzan L, Bidzan M. Czynniki naczyniowe a obraz psychopatologiczny w otępieniu Alzheimera. *Psychiatr Pol* 2006; 40 (5): 823–31.
60. Sobów T, Kłoszewska I. Czynniki naczyniowe a ryzyko rozwoju otępienia u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi: wyniki dwuletniej prospektywnej obserwacji. *Psychogeriatr Pol* 2006; 3 (3): 141–8.
61. Reisberg B, Borenstein J, Franssen E, Shulman E, Steinberg G, Ferris SH. Remediable behavioral symptomatology in Alzheimer's disease. *Hosp Comm Psychiatry* 1986; 37 (12): 1191–201.
62. Krzywiński S, Gienza-Urbanowicz W, Krajcer-Gretschel E, Barham M, Błaszczak R. Złośliwy zespół neuroleptyczny w praktyce oddziału psychogeriatrycznego – opisy przypadków. *Post Psychiatr Neurol* 2002; 11: 283–92.
63. Kennedy GJ. Zachowanie ostrożności czy rezygnacja ze stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu

- zaburzeń zachowania u pacjentów z otępieniem. *Psychiatria po Dyplomie* 2006; 3 (4): 56–9.
64. De Battista C, Schatzberg AF. Wskazówki dotyczące dawki i monitorowania terapii lekami psychotropowymi. *Psychiatria po Dyplomie* 2006; 3 (6): 9–32.
65. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, O'Brien J, Everrat A, Sadler S, Madison C, Lee L, Bannister C, Elvish R, Jacoby R. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomized double blind placebo controlled trial. *BMJ*. doi:10.1136/bmj.38369.458988.8F.
66. Magierski R, Magierska J, Sobów T, Kłoszewska I. Memantyna w otępieniu z ciałami Lewy'ego – opis dwóch przypadków. *Psychogeriatr Pol* 2006; 3 (3): 135–40.
67. Ishii K, Yamaji S, Kitagaki H, Imamura T, Hirono N, Mori E. Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD. *Neurology* 1999; 53: 413–6.

Adres: Dr Stefan Krzyński, Cibórz 36/2, 66-213 Skape, e-mail: Stefan.4384392@pharmanet.com.pl

Aneks

Opisy fluktuacji dane przez opiekuna w odpowiedzi na pytanie 2 skali ODFAS [33] – „czy pacjent miał epizod/epizody zagubienia, dezorientacji lub splątania, po których jego stan ulegał poprawie i funkcjonował lepiej? Podaj przykłady gorszego i lepszego funkcjonowania” (Bradshaw i wsp. [35])*

Prawdopodobne DLB	Prawdopodobna AD
<u>Gorsze:</u> halucynował, zachowanie zmieniało się, stawał się głośny, niemal agresywny	<u>Gorsze:</u> powtarzał w kółko te same pytania, 5–8 razy w ciągu godziny
<u>Lepsze:</u> był tylko lekko zaburzony (splątany)	<u>Lepsze:</u> nie był zbyt natrętny
<u>Gorsze:</u> wymagała nadzoru/pomocy w codziennych czynnościach, była senna, zdezorientowana co do czasu, miejsca, toku dnia, zanieczyszczała się	<u>Gorsze:</u> nie pamiętał daty i pytał mnie o to 10 razy w ciągu godziny
<u>Lepsze:</u> była czujna, zorientowana w toku zwykłych czynności, rozpoznawała współmieszkańców	<u>Lepsze:</u> pamiętał jaki jest dzień
<u>Gorsze:</u> nie potrafił posłużyć się swoją elektryczną maszynką do golenia	<u>Gorsze:</u> powtarzała wciąż to samo pytanie, przez kilka godzin
<u>Lepsze:</u> zajął się sprawami urzędowymi, zapłacił rachunki	<u>Lepsze:</u> rozpoznawała ludzi „po nazwisku”
<u>Gorsze:</u> była nedorzeczna, splątana, mamrotała bez związku	<u>Gorsze:</u> nie była pewna, gdzie i po co idzie
<u>Lepsze:</u> była prawie taka jak kiedyś	<u>Lepsze:</u> była, na krótko, dorzeczna i mniej natrętna
<u>Gorsze:</u> wstała o 2 ³⁰ w nocy i ubierała się do wyjścia	<u>Gorsze:</u> nie umiała ułożyć swoich rzeczy, nie pamiętała co ma zrobić
<u>Lepsze:</u> okresowo sprawiała wrażenie myślącej jasno, zachowywała się sensownie	<u>Lepsze:</u> zapamiętała, że trzeba się kimś zająć, a potem odprowadzić
<u>Gorsze:</u> od rana wybierał się na przedstawienie, nie dawał się przekonać, że przedstawienia nie ma	<u>Gorsze:</u> stał się rozdrażniony, niespokojny, mówił coś niezrozumiałego
<u>Lepsze:</u> obudził się spokojny, poddawał się perswazji	<u>Lepsze:</u> był aktywny, rozmowny, zrobił sobie kanapkę
<u>Gorsze:</u> ciągle zbierał się do wyjścia, nie trafiał do sypialni, łazienki, nie rozpoznawał mnie (żony)	<u>Gorsze:</u> po rozmowie stała się niespokojna, nie można było jej zrozumieć
<u>Lepsze:</u> był uważny, otworzył mi drzwi, przywitał się i był zadowolony, że mnie widzi	<u>Lepsze:</u> rozmawiała normalnie, sprawiała dobre wrażenie na obcych
<u>Gorsze:</u> widziała jakies postacie, przygotowywała dla nich posiłki	<u>Gorsze:</u> po małej ilości alkoholu stała się zamroczone
<u>Lepsze:</u> rozmawiała normalnie bez czegokolwiek niezwykłego w zachowaniu	<u>Lepsze:</u> była spokojna, utrzymywała porządek wokół siebie
<u>Gorsze:</u> wypowiedzi bezsensowne, pomieszane	
<u>Lepsze:</u> prezentował się zrozumiale	

* Za zgodą Prof. Michaela M. Salinga i Dr Jennifer Bradshaw, University of Melbourne i Austin Hospital, Australia.