



## Otepienie z ciałami Lewy'ego: obraz kliniczny, patogeneza i postępowanie terapeutyczne

*Dementia with Lewy bodies: Clinical picture, pathogenesis and therapy*

TOMASZ SOBÓW, MARCIN GORCZOWSKI, RADOSŁAW MAGIERSKI

Z I Kliniki Psychiatrycznej Akademii Medycznej w Łodzi

**STRESZCZENIE.** Otepienie z ciałami Lewy'ego (DLB) może być przyczyną nawet ok. 20% otępień, ustępując co do częstości tylko chorobie Alzheimera. Za najbardziej charakterystyczne objawy uznaje się triadę: parkinsonizm, fluktuacje funkcji poznawczych i halucynacje wzrokowe. W przypadku takiego obrazu klinicznego często stawiane jest rozpoznanie „psychozy starczej” (obejmujące przypadki ostrych i podostrych zespołów omamowo-urojeniowych z otępieniem i okresowo występującymi zaburzeniami świadomości), pod którym prawdopodobnie kryje się większość nierozpoznanych przypadków DLB. Wyodrębnienie otępienia z ciałami Lewy'ego jako odrębnej jednostki nozologicznej i jej różnicowanie zarówno z chorobą Parkinsona z otępieniem, jak i z chorobą Alzheimera wydaje się mieć istotne znaczenie kliniczne ze względu na odmienności terapeutyczne (dobrą reakcję na inhibitory cholinesterazy oraz nadwrażliwość na neuroleptyki). W pracy omówiono obraz kliniczny, patogenezę, różnicowanie choroby oraz aktualne zalecenia terapeutyczne.

**SUMMARY.** *Dementia with Lewy bodies (DLB) may be the cause of up to 20% of all dementias, giving way in frequency of causes only to Alzheimer's disease. The most typical symptoms of DLB are Parkinsonism, fluctuation of the cognitive functions and visual hallucinations. This clinical picture is often taken for "senile psychosis" (which encompasses cases of both acute and sub-acute hallucinatory and delusive syndromes with dementia and periodic disturbances of consciousness), an umbrella term probably concealing most undiagnosed cases of DLB. It is important from the clinical point of view that DLB be correctly diagnosed as a separate nosological unit and differentiated from Alzheimer's disease and dementia because DLB should be treated differently (it responds well to cholinesterase inhibitors and is hypersensitive to neuroleptics). The authors discuss the clinical picture, pathogenesis, differential diagnosis of DLB as well as current therapeutic indications.*

---

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

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

---

Otepienie z ciałami Lewy'ego (*dementia with Lewy bodies*, DLB) zostało opisane po raz pierwszy przez Okazaki i wsp. w 1961 r. i przez wiele lat było uważane za rzadką przyczynę zespołów otępiennych. Badania neuropatologiczne prowadzone na początku lat dziewięćdziesiątych wskazują jednak, że DLB może być przyczyną nawet ok. 20% otępień, ustępując co do częstości tylko chorobie Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD)

[15, 28]. DLB jest również najczęstszą postacią zespołu klinicznego opisywanego przez klinicystów jako „parkinsonizm plus”, do którego zaliczamy ponadto porażenie podjadrowe postępujące (*progressive supranuclear palsy*; PSP, syn.: choroba Steele'a-Richardsona-Olszewskiego), zanik wieloukładowy (*multisystem atrophy*, MSA) i zwyrodnienie korowo-podstawne (*corticobasal degeneration*, CBD) [21]. W tym zespole

poza kluczowymi dla diagnozy objawami parkinsonizmu obserwuje się (w różnych kombinacjach) takie objawy lub ich zespoły, jak: otępienie, zaburzenia układu autonomicznego (nietrzymanie moczu, impotencja, ortostatyczne spadki ciśnienia) czy też nietypowe dla choroby Parkinsona (*Parkinson's disease*, PD) objawy neurologiczne, takie jak: mioklonie, dystonie, apraksja, dyzartria, objawy piramidowe i szereg innych. Często są również zaburzenia psychiczne: depresja, psychozy i zaburzenia osobowości.

Wyodrębnienie DLB jako odrębnej jednostki nozologicznej i jej różnicowanie zarówno z chorobą Parkinsona z otępieniem, jak i z chorobą Alzheimerera, wydaje się mieć

istotne znaczenie kliniczne ze względu na odmienności terapeutyczne (dobrą reakcję na inhibitory cholinesterazy oraz nadwrażliwość na neuroleptyki).

## OBRAZ KLINICZNY

Współczesne kliniczne kryteria diagnostyczne dla otępienia z ciałami Lewy'ego opublikowano w 1996 r., zaś zmodyfikowano je w 1999 r. [23, 24]. Opracowujący je międzynarodowy zespół ekspertów (*Consortium on Dementia with Lewy Bodies International Workshop*) wskazał na cztery grupy objawów pozwalających na ustalenie rozpoznania klinicznego DLB (tabl.1).

Tablica 1. Kryteria diagnostyczne dla otępienia z ciałami Lewy'ego

<b>I. Otępienie</b>	zaburzenia funkcji poznawczych o nasileniu wystarczającym, aby wpływać w sposób istotny na codzienne zawodowe lub społeczne aktywności (otępienie). Zaburzenia pamięci mogą być (szczególnie na początku choroby) mniej zaznaczone niż w przypadkach AD. Wyraźne są od wczesnych stadiów choroby zaburzenia uwagi, funkcji wykonawczych, wzrokowo-przestrzennych pozwalające zakwalifikować początkowy deficyt jako czołowo-podkorowy
<b>II. Objawy podstawowe:</b> obecność dwóch konieczna dla diagnozy prawdopodobnej, obecność jednego dla diagnozy możliwej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmienne nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych</li> <li>• halucynacje wzrokowe</li> <li>• parkinsonizm</li> </ul>
<b>III. Objawy dodatkowe</b> (wspierające diagnozę)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• powtarzające się upadki</li> <li>• omdlenia</li> <li>• zawroty głowy</li> <li>• przemijające zaburzenia świadomości</li> <li>• nadwrażliwość na neuroleptyki</li> <li>• urojenia</li> <li>• halucynacje inne niż wzrokowe</li> <li>• depresja</li> <li>• zaburzenia ruchowe związane z fazą REM</li> </ul>
<b>IV. Objawy zmniejszające</b> prawdopodobieństwo diagnozy DLB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przebyty udar mózgu</li> <li>• obecność innych chorób ( w tym ośrodkowego układu nerwowego) pozwalających na wyjaśnienie stwierdzanych objawów</li> </ul>

Kryteria powyższe oceniono w prospektywnych i retrospektywnych badaniach kliniczno-neuropatologicznych uzyskując wskaźniki czułości od 22% do 83% i swoistości od

95% do 100% [12, 20, 25]. Za najbardziej charakterystyczne objawy uznaje się triadę: parkinsonizm (szczególnie, gdy występuje wcześniej w przebiegu choroby, jest syme-

tryczny i z przewagą wzmoczonego napięcia mięśniowego, a nie drżenia), **fluktuacje** funkcji poznawczych i halucynacje wzrokowe. Te ostatnie zwłaszcza wtedy, gdy nie są indukowane lekami dopaminergicznymi [11, 34].

Deficyt funkcji poznawczych obserwowany w DLB różni się istotnie od typowego dla AD. Zwracają uwagę nieproporcjonalnie znaczne zaburzenia dotyczące funkcji wykonawczych, rozwiązywania problemów, gnoźji wzrokowo-przestrzennej oraz uwagi, przy względnie dobrze zachowanych innych funkcjach, takich jak: pamięć (zwłaszcza semantyczna), ekspresja i rozumienie mowy czy prakcja [2, 5, 7, 39]. Do testów psychologicznych uważanych obecnie za pomocne w diagnostyce różnicowej DLB zalicza się:

test łączenia punktów, test fluencji słownej, **rysowanie figur** (pięciokąty, figura złożona Reya) oraz komputerowe testy badające uwagę i fluktuacje funkcji poznawczych.

W różnicowaniu DLB należy uwzględnić: inne przyczyny zespołów otepiennych (przede wszystkim AD i otepienia naczyniopochodne), zaburzenia świadomości, inne przyczyny zaburzeń neurologicznych (zwłaszcza parkinsonizmu) oraz zaburzenia psychiczne przebiegające klinicznie z zespołem urojeniowym lub urojeniowo-depresyjnym (patrz tabl. 2). Warto podkreślić, że badania dodatkowe (także obrazowe) pełnią w diagnostyce DLB jedynie pomocniczą rolę i pozwalają raczej na wykluczanie innych przyczyn otepienia niż „pozytywną” diagnostykę.

Tablica 2. Różnicowanie otepienia z ciałami Lewy'ego

Zespoły zaburzeń wymagające zróżnicowania	Najczęstsze jednostki chorobowe do różnicowania / cechy kliniczne pomocne w różnicowaniu wskazujące na DLB
Zespoły otepienne	choroba Parkinsona <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół parkinsonowski z przewagą sztywności; rzadko drżenie</li> <li>• symetryczne objawy pozapiramidowe</li> <li>• wczesnie występujące otepienie i / lub objawy psychiatryczne</li> <li>• słaba reakcja na leczenie dopaminomimetyczne</li> </ul>
	choroba Alzheimerera <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenia pozapiramidowe we wczesnej fazie choroby</li> <li>• mało nasilone zaburzenia pamięci we wczesnej fazie choroby</li> <li>• brak ogniskowych objawów korowych (anomia, afazja, agnozja, apraksja) we wczesnej fazie choroby</li> <li>• zaburzenia świadomości</li> </ul>
	otępienie czołowo-skroniowe (w tym choroba Picka) <ul style="list-style-type: none"> <li>• niezaburzone funkcje wzrokowo-przestrzenne</li> <li>• brak zaburzeń afektywnych i/lub zmiany osobowości we wczesnej fazie choroby</li> <li>• zespół parkinsonowski i/lub omamowo-urojeniowy albo zaburzenia świadomości we wczesnej fazie choroby</li> </ul>
	otępienia naczyniopochodne <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak dowodów na występowanie choroby naczyniowej</li> <li>• mało nasilone zaburzenia pamięci we wczesnej fazie choroby</li> <li>• zespół parkinsonowski i/lub omamowo-urojeniowy we wczesnej fazie choroby</li> <li>• niewystępowanie korowych objawów ogniskowych (np. niedowładów)</li> <li>• niski wynik w skali Hachinski'ego</li> </ul>

Zaburzenia świadomości spowodowane przyczyną ogólną	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neuroinfekcje</li> <li>• infekcje przebiegające z wysoką gorączką i/lub odwodnieniem</li> <li>• ostre niedotlenienie mózgu (np. w przebiegu zawału mięśnia sercowego)</li> <li>• ostre zaburzenia metaboliczne</li> <li>• zatrucia i działania niepożądane leków (zwłaszcza antycholinergiczne lub serotoninomimetyczne)</li> </ul>
Zespoły parkinsonowskie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• postępujące porażenie ponadjądrowe</li> <li>• zwyrodnienie korowo-podstawne</li> <li>• parkinsonizm naczyniopochodny</li> <li>• parkinsonizm polekowy</li> <li>• ataksja chodu</li> </ul>
Zespoły omamowo-urojeniowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schizofrenia</li> <li>• utrwalone zaburzenia urojeniowe (parafrenia, paranoja)</li> <li>• zespoły maniakalne i depresyjne przebiegające z urojeniami</li> </ul>
Zaburzenia układu autonomicznego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zanik wieloukładowy (w tym zespół Shy-Dragera)</li> <li>• czysta niewydolność autonomiczna</li> </ul>

Na szczególną uwagę zasługuje zwłaszcza powszechnie stosowane w praktyce klinicznej pojęcie „psychozy starczej” (obejmujące przypadki ostrych i podostrych zespołów omamowo-urojeniowych z otępieniem i okresowo występującymi zaburzeniami świadomości), pod którym prawdopodobnie kryje się większość nierozpoznanych przypadków DLB. Wydaje się, że rozważnym jest unikanie diagnozy psychozy starczej jako wyłącznie objawowej i ograniczającej *per se* podjęcie właściwej interwencji terapeutycznej (patrz dalej).

## ZMIANY NEUROPATHOLOGICZNE W DLB

W 1912 r. Friedrich Lewy opisał obecność śródcytoplazmatycznych struktur w obrębie jądra nerwu błędnego i jądra Meynerta. W 1919 r. identyczne wtręty w istocie czarnej (SN) odkrył Tretiakoff i nazwał je ciałami Lewy’ego (LB). Cztery lata później Lewy przedstawił studium 43 pacjentów z rozpoznaniem *paralysis agitans* i współwystępującym otępieniem [32]. Wtedy to po raz pierwszy wysunął hipotezę związku inkluzji z obrazem klinicznym choroby. Jednak dopiero Okazaki w 1961 r. doniósł o obecności

srebrochłonnych wtrętów nie tylko w istocie czarnej i układzie limbicznym, ale także w korze mózgu u dwóch pacjentów z objawami postępującego otępienia i tetraparezą [27]. Dopiero po kilkunastu latach od tego opisu pojawiły się pierwsze opisy przypadków z podobną lokalizacją ciał Lewy’ego i obrazem neuropsychiatrycznym obejmującym parkinsonizm, postępujące otępienie, falujące zaburzenia świadomości, objawy psychotyczne i wegetatywne. Japoński patolog Kosaka zaproponował na początku lat osiemdziesiątych oryginalną koncepcję, wg której DLB zaliczać należy do „spektrum chorób z ciałami Lewy’ego” [16]. Zaobserwował on korelacje pomiędzy lokalizacją i liczbą ciał Lewy’ego a obrazem klinicznym i zaproponował 3 główne podtypy: podkorowy (np. choroba Parkinsona), pośredni (korowo-podkorowy) i korowy.

Pewne rozpoznanie DLB można postawić, podobnie jak w przypadku innych chorób neurozwyrodnieniowych, wyłącznie na podstawie stwierdzenia charakterystycznego obrazu neuropatologicznego. Kluczowa jest obecność w korze nowej i limbicznej ciał Lewy’ego w liczbie powyżej 5 w stukrotnym powiększeniu pola mikroskopowego. Pomocnym w rozpoznaniu jest potwierdzenie

nie występowania zdegenerowanych neurytów (neuryty Lewy'ego – LN) głównie w sektorze CA2 i CA3 warstwy komórek piramidalnych hipokampa, charakterystycznych ubytków neuronalnych i synaptycznych, mikrowakuolizacja w obszarach kory skroniowej i ciemieniowej oraz współwystępowanie patologii alzheimerowskiej (płytek amyloidowych, zwyrodnienia włóknienkowe go i dystroficznych neurytów).

Obecnie do spektrum chorób z ciałami Lewy'ego (czyli chorób, w których występowanie ciał Lewy'ego jest strategiczną zmianą patologiczną) zalicza się poza chorobą Parkinsona i DLB, także czystą niewydolność autonomiczną (*pure autonomic failure*, PAF), gdzie ciała Lewy'ego stwierdza się w zwojach współczulnych i nerwie błędnym oraz dysfagię z ciałami Lewy'ego, gdzie występują one w zwojach współczulnych zlokalizowanych w ścianie przewodu pokarmowego. W przypadku choroby Parkinsona wykazano, że rozwojowi otepienia w jej przebiegu towarzyszy pojawianie się korowych ciał Lewy'ego. Ponadto istnieje wiele chorób, w których występowanie ciał Lewy'ego traktuje się jako współistniejącą patologię. Należą do nich: choroba Alzheimera, zespół Downa, zanik wieloukładowy (*multisystem atrophy*, MSA), postępujące porażenie nadjądrowe, choroba Hallervordena-Spatza, choroba neuronu ruchowego, zwyrodnienie korowo-podstawne, zespół ataksja-teleangiektazja, dystrofie neuroaksonalne oraz podostre stwardniające zapalenie mózgu.

W DLB (a także w PD) stwierdzono preferencyjne występowanie ciał Lewy'ego w niektórych strukturach mózgu. Dotyczy to układu limbicznego (zwykle z wyłączeniem hipokampa) oraz kory nowej (zwłaszcza płatów skroniowego i ciemieniowego, rzadko potylicznego). Niektórzy badacze wskazują na związek między występowaniem korowych ciał Lewy'ego a nasileniem otepienia [33]. Głównym składnikiem molekularnym ciał Lewy'ego jest  $\alpha$ -synukleina, białko two-

zące filanty o strukturze zbliżonej do amyloidu [1, 3, 36]. Mutacje w genie dla  $\alpha$ -synukleiny są odpowiedzialne za rzadkie postaci rodzinnej choroby Parkinsona. Rola innych molekularnych składników ciał Lewy'ego, takich jak m.in. ubikwityna, białko prekursorowe amyloidu ( *$\beta$ -amyloid precursor protein* -  $\beta$ APP), białka neurofilamentów,  $\alpha$ B-kryształina, synaptofizyna, *MAP5* (*microtubule associated protein*), *Cdk5* (*cyclin dependent kinase*) czy proteoglikany, nie jest bliżej zbadana.

Drugą obok ciał Lewy'ego typową dla DLB zmianą patologiczną jest obecność neurytów Lewy'ego, które początkowo wykryto za pomocą immunohistochemii z użyciem przeciwciał przeciw ubikwitynie [8], a następnie dokładniej scharakteryzowano przy wykorzystaniu przeciwciał specyficznych dla  $\alpha$ -synukleiny [3]. Część badaczy proponowała aby obecność neurytów Lewy'ego wykorzystać w różnicowaniu DLB i AD ze współwystępującymi ciałami Lewy'ego (tzw. wariant choroby Alzheimera z ciałami Lewy'ego). Znaczenie neurytów Lewy'ego w DLB nie jest znane.

Obok charakterystycznych,  $\alpha$ -synukleino-pozytywnych ciał i neurytów Lewy'ego w badaniu neuropatologicznym mózgow chorych z DLB stwierdza się obecność szeregu innych zmian uważanych za typowe, choć prawdopodobnie nie kluczowe dla patogenyzy choroby. Wymienić tu należy: blaszki starcze, zwyrodnienie neurofibrylarne, mikrowakuolizację oraz redukcję gęstości synaps.

## OTĘPIENIE Z CIAŁAMI LEWY'EGO A CHOROBA ALZHEIMERA

Współwystępowanie patologii typowej dla DLB i AD w przypadkach obu chorób budzi wątpliwości co do nozologicznej odrębności obu jednostek. Niedawno opisana mutacja w genie dla preseniliny 1 (M233V) prowadzi do fenotypu choroby Alzheimera o wczesnym początku, w badaniu neuropatologicznym stwierdzono jednak, poza typo-

wymi zmianami dla AD, także liczne, rozsiane ciała Lewy'ego [13]. Wcześniej obecność  $\alpha$ -synukleinozjomnożywnych ciał Lewy'ego stwierdzono w przypadkach wielu innych mutacji (zarówno presenilin jak i APP) powodujących rodzinną postać AD [19], a sama  $\alpha$ -synukleina została zidentyfikowana jako prekursor nie-amyloidowego składnika blaszek starczych (ang.: *non-A $\beta$  component of Alzheimer's disease amyloid protein*, NACP) [14]. Wykazano ponadto, że  $\alpha$ -synukleina (tożsams z prekursorem NAC) stymuluje agregację A $\beta$  [40], ma też właściwości autoagregacyjne [10]. Wreszcie w niedawno opublikowanych badaniach wykazano, że u myszy transgenicznyc, u których uzyskano ekspresję ludzkiego APP oraz  $\alpha$ -synukleiny, dochodzi do powstawania zmian neuropatologicznyc analogicznyc do DLB, co sugeruje wpływ APP i/lub A $\beta$  na tempo agregacji  $\alpha$ -synukleiny [22]. Wyniki powyższyc badań wskazują na wzajemne związki między A $\beta$  a  $\alpha$ -synukleiną oraz wspierają koncepcje niektóryc autorów uważających, że mamy tu do czynienia w istocie ze złożonym procesem metabolicznym, w którym biorą udział różne geny i białka, a fenotyp chorobowy jest uzależniony od licznych, bliżej dotąd nie poznanych czynnikó. To wyjaśniałoby „nakładanie się” patologii teoretycznie różnyc jednostek chorobowyc w indywidualnyc przypadkach, np. współistnienie patologii A $\beta$ , ciał Lewy'ego, NFT i zmian o charakterze naczyniowym [9] oraz rzadkie występowanie ich „czystyc” postaci [17].

## **OTĘPIENIE Z CIAŁAMI LEWY'EGO A CHOROBA PARKINSONA**

Nie opracowano, jak dotąd, jasnyc kryteriów pozwalających odróżniać przypadki DLB (czyli te, gdzie ciała Lewy'ego pierwotnie występują w całym mózgu) od PD z otępieniem (czyli tyc, gdzie ciała Lewy'ego początkowo występują tylko w striatum, a następnie „rozprzestrzeniają” się na korę nową wywołując otępienie). Nie jest rów-

niez jasne, czy takie różnicowanie ma znaczenie kliniczne, ani czy w istocie są to odrębne jednostki chorobowe, czy też ta sama o nieco odmiennym przebiegu klinicznym. Dla potrzeb klinicystów przyjęto arbitralnie, że rozpoznanie PD z otępieniem stawia się, gdy cechy zespołu otępiennego pojawiają się nie wcześniej niż 12 miesięcy od stwierdzenia typowego obrazu neurologicznego. Zwraca się ponadto uwagę na pewne odrębności kliniczne: rzadkie występowanie drżenia (szczególnie asymetrycznego) w DLB, wcześniej w przebiegu choroby występujące mioklonie, dyzartria i upadki sugerują DLB, podobnie jak znaczne zaburzenia uwagi i nazywania oraz fluencji słownej. Również brak reakcji na preparaty L-dopy lub gwałtowne wystąpienie objawów psychiatrycznyc powinno wskazywać na możliwość diagnozy DLB [37].

## **NEUROPRZEKAŹNICTWO W DLB: MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE**

Podobnie jak w chorobie Alzheimera, również w DLB, stwierdzono cechy deficytu cholinergicznego. Poziomy acetylotransferazy cholinowej (ChAT) w korze nowyc choryc z DLB są nawet niższe niż w porównywalnyc co do nasilenia otępienia przypadkach AD [18, 30]. Wykazano ponadto zależność między obecnością i nasileniem niektóryc objawów psychiatrycznyc towarzyszących otępieniu a stopniem deficytu cholinergicznego w DLB. Występowanie halucynacji wzrokowyc wiązane jest z deficytem cholinergicznym przy jednoczesnym relatywnym zachowaniu transmisji serotonergicznyc [29], natomiast występowanie urojeń z *up*-regulacją postsynaptycznyc receptorów muskarynowyc M1 przy jednoczesnym znacznym spadku ChAT w korze skroniowej i ciemieniowej [4]. Względne zachowanie funkcji receptorów postsynaptycznyc (zarówno muskarynowyc jak i nikotynowyc) w DLB sugerowało prawdopodobną skuteczność cholinergicznyc terapii zastępczej, podobnej do stosowanej

w chorobie Alzheimerera. Wczesne doniesienia sugerowały nawet, że inhibitory cholinesterazy (np. takryna) są w przypadkach DLB nawet bardziej skuteczne niż w AD oraz wpływają korzystnie na psychiatryczne objawy towarzyszące otępieniu. Pierwsze opublikowane badanie randomizowane z użyciem placebo dotyczy riwastygminy (zalecane dawki jak w AD) i potwierdza korzystny wpływ leczenia na objawy psychiatryczne (halucynacje, urojenia, apatię, lęk) oraz niektóre aspekty deficytu poznawczego (uwagę) i globalne funkcjonowanie chorych w zakresie aktywności dnia codziennego. Ponadto, nie stwierdzono teoretycznie możliwego niekorzystnego wpływu na funkcje motoryczne chorych [26]. Istnieją również badania otwarte, których autorzy sugerują możliwość zastosowania w leczeniu DLB innych inhibitorów cholinesterazy.

U chorych z DLB obserwowano również zmiany dotyczące przekaźnictwa dopaminergicznego podobne do występujących w PD [38], a odróżniające DLB od przypadków AD bez towarzyszącego parkinsonizmu [31]. Badania te wskazują na możliwość zastosowania preparatów L-dopy u chorych z DLB. Próby kliniczne wykazały jednak, że chorzy z DLB są narażeni na psychozę jako powikłanie leczenia L-dopą nawet bardziej niż chorzy z rozpoznaniem PD. Typowe dla DLB zjawisko nadwrażliwości na neuroleptyki (reagowanie nasilonymi objawami pozapiramidowymi na małe dawki neuroleptyków, także atypowych) jest również związane z zaburzeniami transmisji dopaminergicznej i selektywną utratą neuronów dopaminergicznych w striatum [6]. Rekomendacje dotyczące leczenia DLB zestawiono w tabl. 3.

Tablica 3. Zalecenia dotyczące objawowego leczenia otępienia z ciałami Lewy'ego

Stwierdzone objawy lub zespoły objawów	Leczenie zalecane	Leczenie o nie udowodnionej skuteczności	Leczenie niezalecane ze względu na potencjalne objawy niepożądane
Deficyt poznawczy	inhibitory cholinesterazy (zwłaszcza riwastygmina)	inne leki „prokognitywne”	
Zaburzenia świadomości	inhibitory cholinesterazy (zwłaszcza riwastygmina)	atypowe neuroleptyki (olanzapina, risperidon, kwetiapina), leki przeciwdrgawkowe (karbamazepina, okskarbazepina, pochodne kwasu walproinowego), benzodiazepiny	neuroleptyki klasyczne
Zespoły omamowo-urojeniowe	inhibitory cholinesterazy (zwłaszcza riwastygmina)	atypowe neuroleptyki (olanzapina, risperidon, kwetiapina)	neuroleptyki klasyczne
Zespoły depresyjne		inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (zwłaszcza sertralina), inne nowoczesne leki przeciwdepresyjne	leki przeciwdepresyjne o silnym działaniu antycholinergicznym (w tym trójcykliczne)

Zaburzenia lękowe		SSRI, SNRI, moklobemid, buspiron	benzodiazepiny, zwłaszcza o dodatkowym działaniu antycholinergicznym
Zaburzenia zachowania nie związane z objawami psychotycznymi ani zaburzeniami nastroju		leki przeciwdrgawkowe (karbamazepina, okskarbazepina, pochodne kwasu walproinowego)	benzodiazepiny, zwłaszcza o dodatkowym działaniu antycholinergicznym
Zaburzenia snu		nowoczesne leki nasenne (zolpidem, zopiklon)	benzodiazepiny, zwłaszcza o dodatkowym działaniu antycholinergicznym

## PODSUMOWANIE

- Otępienie z ciałami Lewy'ego jest częstą, choć rzadko rozpoznawaną przyczyną zespołów otępiennych.
- Pozycja nozologiczna otępienia z ciałami Lewy'ego, a zwłaszcza jego relacje z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona, nie jest ustalona.
- Stosowanie klinicznych kryteriów diagnostycznych dla otępienia z ciałami Lewy'ego pozwala w większości przypadków na odróżnianie tej jednostki od innych. Szczególnie istotne (ze względu na implikacje terapeutyczne) wydaje się różnicowanie otępienia z ciałami Lewy'ego z przypadkami otępienia naczyniopochodnego oraz unikanie objawowej diagnozy „psychozy starczej”.
- Badania dodatkowe (laboratoryjne, obrazowe, neuropsychologiczne) mają pomocnicze znaczenie w diagnostyce DLB. Pewne rozpoznanie można ustalić jedynie na podstawie badania pośmiertnego.
- Badania neurochemiczne w otępieniu z ciałami Lewy'ego wskazują na deficyt cholinergiczny jako kluczowy dla rozwoju zespołu otępiennego i objawów psychopatologicznych (urojeń, halucynacji).
- Inhibitory cholinesterazy (zwłaszcza riwastygmina) mogą być zalecane jako podstawowe, uzasadnione patogenetą leczenie w otępieniu z ciałami Lewy'ego.

- W objawowym leczeniu zaburzeń zachowania i zespołów psychopatologicznych towarzyszących otępieniu rekomendowane są, obok inhibitorów cholinesterazy, nowoczesne, atypowe leki antypsychotyczne (olanzapina, risperidon, kwetiapina) jako obarczone mniejszym niż klasyczne neuroleptyki ryzykiem zaostrożenia objawów parkinsonowskich [35].

## PIŚMIENNICTWO

- Arima K, Ueda K, Sunohara N, Hirai S, Izumiyama Y, Tonozuka-Uehara H, Kawai M. Immunoelectron-microscopic demonstration of NACP/alpha-synuclein-epitopes on the filamentous component of Lewy bodies in Parkinson's disease and in dementia with Lewy bodies. *Brain Res* 1998; 808 (1): 93-100.
- Ayre GA, Sahgal A, Wesnes K, McKeith I. Psychological function in dementia with Lewy bodies and senile dementia of Alzheimer's type. *Neurobiol Aging* 1996; 17: 205-11.
- Baba M, Nakajo S, Tu PH, Tomita T, Nakaya K, Lee VM, Trojanowski JQ, Iwatsubo T. Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol* 1998; 152 (4): 879-84.
- Ballard C, Piggott M, Johnson M, Cairns N, Perry R, McKeith I, Jaros E, O'Brien J, Holmes C, Perry E. Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 2000; 48 (6): 868-76.



5. Ballard C, O'Brien J, Gray A, Cormack F, Ayre G, Rowan E, Thompson P, Bucks R, McKeith I, Walker M, Tovee M. Attention and fluctuating attention in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58 (6): 977-82.
6. Byrne EJ, Burns A, Waite J. Neuroleptic sensitivity in dementia with cortical Lewy bodies. *BMJ* 1992; 305 (6862): 1158-9.
7. Calderon J, Perry RJ, Erzinclioglu SW, Berrios GE, Denning TR, Hodges JR. Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 (2): 157-64.
8. Dickson DW, Ruan D, Crystal H, Mark MH, Davies P, Kress Y, Yen SH. Hippocampal degeneration differentiates diffuse Lewy body disease (DLBD) from Alzheimer's disease: light and electron microscopic immunocytochemistry of CA2-3 neurites specific to DLBD. *Neurology* 1991; 41 (9): 1402-9.
9. Hardy J. Genetic dissection of primary neurodegenerative diseases. *Biochem Soc Symp* 2001; 67: 51-7.
10. Hashimoto M, Hsu LJ, Sisk A, Xia Y, Takeda A, Sundsmo M, Masliah E. Human recombinant NACP/alpha-synuclein is aggregated and fibrillated in vitro: relevance for Lewy body disease. *Brain Res* 1998; 799 (2): 301-6.
11. Hohl U, Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J. Diagnostic accuracy of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2000; 57 (3): 347-51.
12. Holmes C, Cairns N, Lantos P, Mann A. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 45-50.
13. Houlden H, Crook R, Dolan RJ, McLaughlin J, Revesz T, Hardy J. A novel presenilin mutation (M233V) causing very early onset Alzheimer's disease with Lewy bodies. *Neurosci Lett* 2001; 313 (1-2): 93-5.
14. Iwai A, Yoshimoto M, Masliah E, Saitoh T. Non-A beta component of Alzheimer's disease amyloid (NAC) is amyloidogenic. *Biochemistry* 1995; 34 (32): 10139-45.
15. Jellinger KA. Structural basis of dementia in neurodegenerative disorders. *J Neural Transm Suppl* 1996; 47: 1-29.
16. Kosaka K, Matsushita M, Oyanagi S, Mehraein P. A cliniconeuropathological study of the „Lewy body disease“. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 1980; 82 (5): 292-311.
17. Kosaka K, Iseki E, Odawara T. Cerebral type of Lewy body disease. *Neuropathology* 1996; 16: 32-5.
18. Langlais PJ, Thal L, Hansen L, Galasko D, Alford M, Masliah E. Neurotransmitters in basal ganglia and cortex of Alzheimer's disease with and without Lewy bodies. *Neurology* 1993; 43 (10): 1927-34.
19. Lippa CF, Fujiwara H, Mann DM, Giasson B, Baba M, Schmidt ML, Nee LE, O'Connell B, Pollen DA, St George-Hyslop P, Ghetti B, Nochlin D, Bird TD, Cairns NJ, Lee VM, Iwatsubo T, Trojanowski JQ. Lewy bodies contain altered alpha-synuclein in brains of many familial Alzheimer's disease patients with mutations in presenilin and amyloid precursor protein genes. *Am J Pathol* 1998; 153 (5): 1365-70.
20. Lopez OL, Becker JT, Kaufer DI, Hamilton RL, Sweet RA, Klunk W, DeKosky ST. Research evaluation and prospective diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2002; 59 (1): 43-6.
21. Mark MH. Lumping and splitting the Parkinson Plus syndromes: dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurol Clin* 2001; 19 (3): 607-27.
22. Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I, Sagar Y, Mallory M, Hashimoto M, Mucke L. Beta-amyloid peptides enhance alpha-synuclein accumulation and neuronal deficits in a transgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (21): 12245-50.
23. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP,

- Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47 (5): 1113-24.
24. McKeith IG, Perry EK, Perry RH. Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on Dementia with Lewy Bodies. *Neurology* 1999; 53 (5): 902-5.
  25. McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, O'Brien JT, Neill 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 (5): 1050-8.
  26. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356 (9247): 2031-6.
  27. Okazaki H, Lipton LS, Aronson SM. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadraparesis in flexion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1961; 20: 237-44.
  28. Perry RH, Irving D, Blessed G, Perry EK, Fairbairn AF. Clinically and neuropathologically distinct form of dementia in the elderly. *Lancet* 1989; 1: 166.
  29. Perry EK, Marshall E, Kerwin J, Smith CJ, Jabeen S, Cheng AV, Perry RH. Evidence of a monoaminergic-cholinergic imbalance related to visual hallucinations in Lewy body dementia. *J Neurochem* 1990; 55 (4): 1454-6.
  30. Perry EK, Haroutunian V, Davis KL, Levy R, Lantos P, Eagger S, Honavar M, Dean A, Griffiths M, McKeith IG, Perry RH. Neocortical cholinergic activities differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1994; 5 (7): 747-9.
  31. Piggott MA, Marshall EF, Thomas N, Lloyd S, Court JA, Jaros E, Burn D, Johnson M, Perry RH, McKeith IG, Ballard C, Perry EK. Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution. *Brain* 1999; 122 (Pt 8): 1449-68.
  32. Ransmayr. Demenz mit Lewy-Körperchen. *Nervenarzt* 2000; 71: 929-35.
  33. Samuel W, Galasko D, Masliah E, Hansen LA. Neocortical Lewy body counts correlate with dementia in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55 (1): 44-52.
  34. Serby M, Samuels SC. Diagnostic criteria for dementia with Lewy bodies reconsidered. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9 (3): 212-6.
  35. Sobów T, Magierski R, Kłoszewska I. Leczenie zaburzeń behawioralnych i objawów psychopatologicznych w otępieniu z ciałami Lewy'ego. *Rocznik Psychogeriatryczny* 2002 (w druku).
  36. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. Alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 (11): 6469-73.
  37. Stoessl AJ, Rivest J. Differential diagnosis of parkinsonism. *Can J Neurol Sci* 1999; 26 (supl 2): S1-4.
  38. Walker Z, Costa DC, Ince P, McKeith IG, Katona CL. In-vivo demonstration of dopaminergic degeneration in dementia with Lewy bodies. *Lancet* 1999; 354 (9179): 646-7.
  39. Walker MP, Ayre GA, Perry EK, Wesnes K, McKeith IG, Tovee M, Edwardson JA, Ballard CG. Quantification and characterization of fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11 (6): 327-35.
  40. Yoshimoto M, Iwai A, Kang D, Otero DA, Xia Y, Saitoh T. NACP, the precursor protein of the non-amyloid beta/A4 protein (A beta) component of Alzheimer disease amyloid, binds A beta and stimulates A beta aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92 (20): 9141-5.