



Otepienie wywołane odkładaniem się złożeń alfa-synukleiny*

Dementia with Lewy bodies

TADEUSZ PIETRAS¹, MACIEJ CIEBIADA¹, ANDRZEJ WITUSIK¹,
PIOTR WIERZBIŃSKI², PAWEŁ GÓRSKI¹

Z: 1. Pracowni Gerontologii Kliniki Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej w Łodzi
2. Studenckiego Koła Naukowego przy Klinice Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej w Łodzi

STRESZCZENIE. Nieprawidłowa kumulacja białek w ośrodkowym układzie nerwowym jest najważniejszą przyczyną chorób neurodegeneracyjnych. Ciałka Lewy'ego są złożami złożonymi głównie z białka synukleiny odpowiedzialnymi za powstawanie choroby Parkinsona i otępienia z ciałkami Lewy'ego. Jest ono uważane za drugą co do częstości przyczynę otępień. Złogi złożone z synukleiny spotyka się również w zaniku wieloukładowym. Otepienie z ciałkami Lewy'ego charakteryzuje się deficytami uwagi, charakterem czołowo-podkorowym, obecnością halucynacji wzrokowych, objawami pozapiramidowymi i fluktuacjami funkcji poznawczych. W leczeniu tego otępienia lekami z wyboru są inhibitory acetylocholinoesterazy.

SUMMARY. Abnormal accumulation and dysfunction of synaptic proteins play an important role in the pathogenesis of several neurodegenerative disorders. Lewy bodies, the fibrous portion of which contains the protein α -synuclein, can be neurotoxic, analogous to the proposed toxicity of amyloid plaques in Alzheimer disease. Lewy bodies are found in degeneration of the brain stem and cortical neurons in Parkinson's disease and in dementia with Lewy bodies, which is the second most common cause of cognitive impairment in patients with dementia. Recent studies have shown that Lewy bodies are also present in multiple system atrophy. Dementia with Lewy bodies is characterised by attentional deficits, frontal-subcortical dysfunction, visual hallucinations, Parkinsonism, and fluctuation of cognition. Dementia with Lewy bodies is amenable to treatment with cholinesterase inhibitors.

Słowa kluczowe: otępienie / choroba Parkinsona / ciała Lewy'ego

Key words: dementia / Parkinson's disease / Lewy bodies

Choroby neurodegeneracyjne stanowią ważny problem neurologii, psychiatrii i medycyny rodzinnej. Wydłużająca się długość życia i walka z takimi chorobami cywilizacyjnymi, jak miażdżycy i jej powikłania, czy nowotwory sprzyjają rozwojowi chorób zwyrodnieniowych mózgu, które są nieodłącznym powikłaniem procesu starzenia się. Otepienie i zaburzenia funkcji poznawczych są stosunkowo późnymi objawami procesów zwyrodnieniowych toczących się w ośrodkowym

układzie nerwowym. Wynika to prawdopodobnie z faktu zwielokrotnienia modułów funkcji poznawczych w umyśle człowieka (w sensie teorii modułów Fodora). Umysł składa się zatem ze zwielokrotnionych i powielonych modułów, dla których substratem anatomicznym i fizjologicznym są prawdopodobnie obwody neuronalne i zjawisko plastyczności synaps. Dopiero znaczne uszkodzenie mózgu i zniszczenie wielu zwielokrotnionych modułów objawia

* Praca finansowana z tematu własnego Akademii Medycznej w Łodzi, nr 502-11-117(570).

się upośledzeniem funkcji poznawczych widocznym klinicznie.

Istnieje grupa chorób neurodegeneracyjnych, w których dochodzi do odkładania się złogów pod postacią ciałek Lewy'ego. Należy do niej: wyróżniona w ICD-10 choroba Parkinsona i nie ujęte jeszcze klasyfikacją otępienie z ciałkami Lewy'ego. Również w chorobie Parkinsona pojawia się otępienie, chociaż stosunkowo późno i nie we wszystkich przypadkach. Otępienie w przebiegu choroby Parkinsona ujęte jest w klasyfikacji ICD-10 obok innych otępień w przebiegu chorób zwyrodnieniowych mózgu: otępienia w chorobie Picka, chorobie Creutzfeldta-Jakoba, chorobie Huntingтона, chorobie wywołanej przez ludzki wirus nabytego upośledzenia odporności [ICD-10]. Zwraca uwagę fakt, że z punktu widzenia patogenetycznego i neuropsychologicznego otępienia stanowią niejednorodny zbiór odmiennych od siebie chorób różniących się patogenezą, neuropatologią i objawami klinicznymi. Wśród tej niejednorodnej grupy umieszczono otępienie w chorobie Parkinsona [ICD-10]. Obraz patomorfologiczny otępienia w chorobie Parkinsona i otępienia z ciałkami Lewy'ego jest podobny, chociaż nie w każdym przypadku zaburzeń motorycznych typowych dla choroby Parkinsona rozwija się otępienie, ani nie w każdym przypadku otępienia z ciałkami Lewy'ego występują objawy motoryczne uszkodzenia jąder podstawy mózgu. Zdaniem wielu autorów należy przyjąć, iż proces neurodegeneracyjny objawiający się tworzeniem ciałek Lewy'ego związany z odkładaniem złogów białka α -synukleiny doprowadzić może i do otępienia, i do choroby Parkinsona, jak i do współistnienia objawów motorycznych z upośledzeniem funkcji poznawczych. Wszystkie trzy grupy objawów są prawdopodobnie przejawem tego samego procesu neurodegeneracyjnego. Obraz kliniczny zależy nie tyle od biochemicznego charakteru zmian, ile od lokalizacji w ośrodkowym układzie nerwowym. Uszkodzenie jąder podstawy powoduje ob-

jawy parkinsonowskie, a uszkodzenie kory mózgu głównie upośledzenie funkcji poznawczych typowe dla otępienia z ciałkami Lewy'ego. Należy podkreślić, że wykrycie ciałek Lewy'ego pośmiertnie w mózgowiu jest rozpoznaniem neuropatologicznym, stwierdzenie zaburzeń ruchowych – rozpoznaniem neurologicznym, zaś wykrycie deficytów funkcji poznawczych (badaniem psychiatrycznym bądź neuropsychologicznym) stanowi ocenę funkcji umysłu. Wszystkie trzy grupy objawów nie muszą być obecne równocześnie, bądź natężenie poszczególnych objawów u różnych chorych może być inne. Holistyczne podejście wobec pacjenta wymaga uwzględnienia wszystkich trzech rodzajów kryteriów i objawów zgodnie z obowiązującym w psychiatrii paradygmatem biopsychospołecznym chorób człowieka [Engel 1980, Jasnoski i wsp. 1985].

W pracy omówiono otępienia, których przyczyną jest odkładanie się złogów α -synukleiny – otępienie w przebiegu choroby Parkinsona i otępienie z rozszanymi ciałkami Lewy'ego. Deterioracja intelektualna pacjenta stanowi, bez względu na przyczynę otępienia, czynnik zaburzający w poważnym stopniu funkcjonowanie chorego w rodzinie. Opieka nad chorym z otępieniem istotnie zaburza funkcjonowanie mikrośrodowiska rodzinnego, co w skali całego społeczeństwa powoduje znacznymi kosztami opieki. Całodobowy nadzór nad chorym i jego niesamodzielność wymagają zaangażowania wielu osób, co w znacznym stopniu zmienia dotychczasowy sposób funkcjonowania rodziny i wymaga przewartościowania pełnionych ról społecznych jej członków. Układ taki wymagać może interwencji psychoterapeutycznej i pomocy zawodowych opiekunów, np. pielęgniarki czy opiekunki społecznej. niesprawność chorych potęguje ich niesprawność ruchowa. Mniej miejsca poświęcono w artykule zagadnieniom neurologicznym. Na polskim rynku wydawniczym znajdują się dwie monografie poświęcone chorobie Parkinsona [Petit i wsp.

1997, Friedman 1999]. Dostępne są rozdziały w monografiach poświęcone diagnostyce neuropsychologicznej zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu choroby Parkinsona [Osiejuk-Łojek 1997]. Poniższy artykuł stanowi próbę uzupełnienia informacji zawartych we wspomnianych książkach i artykułach na temat psychiatrycznych i neuropsychologicznych aspektów ołepienia w przebiegu choroby Parkinsona i ołepienia z ciałkami Lewy'ego, które stanowią prawdopodobnie *continuum* kliniczne tego samego procesu neurodegeneracyjnego.

EPIDEMIOLOGIA

Choroba Parkinsona jest częstą chorobą neurodegeneracyjną. Choruje na nią 0,15% populacji ogólnej. Wraz z wiekiem odsetek chorych w populacji rośnie i po 70 roku życia odsetek chorych w populacji wzrasta dziesięciokrotnie [Friedman 1999]. Mniejszą częstość choroby stwierdza się u rasy żółtej. Objawy neurologiczne (związane z obniżeniem metabolizmu dopaminy w jądrach podstawy mózgu) stanowią podstawę klinicznego rozpoznania choroby Parkinsona. Czynniki epidemiologiczne sprzyjające wystąpieniu choroby nie są dobrze poznane. Uważa się, że są nimi: narażenie na pestycydy stosowane w ochronie roślin, życie na wsi, urazy głowy, depresja przed zachorowaniem, choroby neurologiczne w rodzinie, w tym choroba Parkinsona, wykonywanie zawodów uważanych tradycyjnie za typowe dla społecznej roli mężczyzny, płeć męska [Globe 1993]. W polskim piśmiennictwie czynniki ryzyka omawia szerzej literatura [Petit i wsp. 1997, Friedman 1999]. Kliniczne kryteria rozpoznania podajemy wg monografii pod redakcją Friedmana [1999]:

3. wykluczenie parkinsonizmu objawowego (np. w miażdżycy, poneuroleptycznego, w wodogłowie normotensyjnym (zespolu Hakima),
4. stwierdzenie dobrej klinicznej odpowiedzi na leki stymulujące układ dopaminergiczny.

Pomocne może być stwierdzenie objawów ze strony układu wegetatywnego (ślinotok, łojotok, nocne pocenie się) i mikrografii, która jest objawem ograniczenia amplitudy ruchu.

Problem częstości występowania ołepienia u chorych na chorobę Parkinsona nie jest jednoznacznie rozstrzygnięty. Odsetek chorych na chorobę Parkinsona z ołepieniem wg różnych badań waha się w szerokich granicach od 0 do 81%, co podsumowuje w pracy Osiejuk-Łojek [Osiejuk-Łojek 1997]. Friedman wskazuje aż na 93% jako górną granicę tego przedziału [Friedman 1994, Friedman i wsp. 1994]. Tak duże rozbieżności należy tłumaczyć heterogennością badanych populacji i różnymi kryteriami doboru grup, jak i nieostrą granicą pomiędzy deficytami funkcji poznawczych wykrywanymi przez neuropsychologów (czego nie obejmuje klasyfikacja ICD-10) a ołepieniem stwierdzanym klinicznie przy pomocy badania psychiatrycznego lub przy użyciu skal i kwestionariuszy stosowanych przez lekarzy psychiatrów [Aarsland i wsp. 2001]. Być może część rozbieżności spowodowana jest włączeniem do grup badanych chorych z innymi chorobami neurodegeneracyjnymi. W ostatnich latach poznano niektóre kliniczne czynniki ryzyka wystąpienia ołepienia w przebiegu choroby Parkinsona [Giladi i wsp. 2000]. Bez wątplenia udowodniono, że wiek sprzyja wystąpieniu ołepienia u chorych na tę chorobę [Giladi i wsp. 2000]. Wczesny początek wystąpienia choroby Parkinsona sprzyja depresji, która stanowi czynnik ryzyka pojawienia się objawów wytwórczych

1. stwierdzenie dwóch z trzech klasycznych objawów (drżenie spoczynkowe, spowolnienie ruchowe, wzmożone napięcie mięśniowe),
2. jednostronny początek objawów,

[Giladi i wsp. 2000]. Hughes i wsp. w dziesięcioletnim prospektywnym badaniu stwierdzili, że niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia otępienia w przebiegu choroby Parkinsona są: podeszły wiek, czas trwania choroby, ciężkość objawów neurologicznych i płeć męska [Hughes i wsp. 2000]. Autorzy podkreślają, że wymienione czynniki ryzyka osiągnęły pograniczną istotność statystyczną [Hughes i wsp. 2000].

Otępienia, których przyczyną jest odkładanie się ciałek Lewy'ego stanowią wśród wszystkich otępień od 15-20% przypadków, co wg niektórych autorów stawia ten rodzaj otępienia na drugim miejscu po otępieniach w przebiegu choroby Alzheimer'a [McKeith 2000, McKeith 2000]. Z drugiej strony w niektórych pracach neguje się podział na poszczególne rodzaje otępień, gdyż u części chorych złogom betaamyloidu towarzyszą ciałka Lewy'ego, u niektórych chorych z otępieniem i ciałkami Lewy'ego nie ma parkinsonowskich objawów neurologicznych i wreszcie istnieje grupa chorych z otępieniem i chorobą Parkinsona bez ciałek Lewy'ego [Perl i wsp. 1998]. Również granica pomiędzy otępieniemczołowo-skroniowym a innymi otępieniami, w tym szczególnie z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona, wydaje się płynna [Arvanitakis i wsp. 2001]. Autorzy ci postulują, że choroba Alzheimer'a, choroba Parkinsona i otępienie z ciałkami Lewy'ego to skrajne postacie jednego spektrum chorób neurodegeneracyjnych, stąd trudno rozróżnić w przypadkach pośrednich przynależność do poszczególnych kategorii diagnostycznych [Perl i wsp. 1998].

Typowe otępienie z ciałkami Lewy'ego stanowi wg najnowszych badań drugą co do częstości przyczynę otępień [McKeith 2000, McKeith 2000, Ralph i wsp. 2001]. Od 12-26% pacjentów diagnozowanych wcześniej jako otępienie w chorobie Alzheimer'a cierpi z powodu otępienia z ciałkami Lewy'ego. Jak już wspomniano, klasyfikacja ICD-10 nie przewiduje takiej kategorii diagnostycznej. Z drugiej strony u wielu pacjentów z kla-

sycznymi objawami otępienia w przebiegu choroby Alzheimer'a pojawiają się objawy typowe dla otępienia z ciałkami Lewy'ego i choroby Parkinsona. Fluktuacje funkcji poznawczych zdarzają się u 3-11% chorych na chorobę Alzheimer'a, halucynacje wzrokowe u 3-19%, parkinsonizm 5-30%, omdlenia i nagłe upadki u 5-14%. Dane te podważają sens podziału otępień na poszczególne kategorie kliniczne, gdyż nie istnieją prawdopodobnie żadne czułe i swoiste kryteria kliniczne rozróżniające poszczególne rodzaje otępień. Klasyfikację zaciemnia fakt nakładania się na siebie obrazów neuropatologicznych, gdyż bardzo często złogom betaamyloidu towarzyszą ciałka Lewy'ego.

OBJAWY KLINICZNE

W każdej chorobie neurodegeneracyjnej, zanim pojawi się pełnoobjawowe otępienie objęte klasyfikacją ICD-10, można wykryć deficyty funkcji poznawczych nie spełniające kryteriów otępienia. Deficyty te z łatwością wykrywa neuropsycholog przy pomocy testów, które są narzędziem diagnostycznym bardziej czułym, niż badanie psychiatryczne i powszechnie stosowana przez psychiatrów skala *MMSE* (*Minimal State Examination*). Granica pomiędzy otępieniem a diagnozowanymi przy pomocy baterii testów neuropsychologicznych zaburzeniami (deficytami) funkcji poznawczych jest ilościowa i umowna. Deficyty stwierdza się u wszystkich lub prawie wszystkich chorych z chorobą Parkinsona, a otępienie rozpoznaje się dopiero przy znacznym ich nasileniu. Otępienie rozwija się zatem na podłożu postępującej deterioracji intelektualnej chorego. Badanie neuropsychologiczne umożliwia wykrycie uszkodzonych funkcji psychicznych (modułów w ujęciu Fodora lub zespołów funkcjonalnych wg Vallara), określa uszkodzone struktury mózgowia (tzw. zespoły anatomiczne wg Vallara) i pozwala na diagnozę zespołów anatomiczno-funkcjonalnych (czyli zespołów objawów wywołanych przez

uszkodzenie kilku struktur mózgu z towarzyszącym deficytem kilku modułów funkcji psychicznych) [Vallar 1991]. Z punktu widzenia neuropsychologii otepienie należy uznać za zespół anatomiczno-funkcjonalny.

Objawy kliniczne otepienia w przebiegu choroby Parkinsona dotyczą wielu aspektów funkcjonowania psychiki człowieka. Na deficyty funkcji poznawczych, które z definicji stanowią istotę otepienia, nakładają się zaburzenia sfery afektywnej, w tym obniżenie nastroju. Na depresję i otepienie nałożyć się mogą objawy wytwórcze (psychoza), co wraz z zaburzeniami neurologicznymi bardzo głęboko upośledza sprawne funkcjonowanie chorego.

W chorobie Parkinsona stwierdza się zaburzenia koncentracji uwagi, pamięci świeżej, deklaratywnej pamięci trwałej, myślenia - przy stosunkowo późnym uszkodzeniu funkcji korowych objawiających się afazją i apraksją. Otepienie w chorobie Parkinsona jest typowym przykładem tzw. otepienia podkorowego, którego anatomiczną przyczyną są uszkodzenia jąder podstawy mózgu. Za typowe objawy zespołu podkorowego uważa się spowolnienie procesów umysłowych, zapominanie, ograniczenie spontaniczności w myśleniu i działaniu, apatię, zaburzenia nastroju [Mahieux i wsp. 1998]. Typowy dla otepienia podkorowego jest brak afazji, apraksji czy agnozji w przeciwieństwie do typowego otepienia korowego, którego modelowy przykład stanowi otepienie w chorobie Alzheimer'a i korowe otepienie z ciałkami Lewy'ego [Mahieux i wsp. 1998]. Do otepień podkorowych należy również otepienie wywołane wirusem HIV i otepienie w przebiegu płasawicy Huntingtona [Pietras i wsp. 2001]. Ze względu na uszkodzenia jąder podstawy mózgu otepieniom podkorowym zawsze towarzyszą neurologiczne objawy uszkodzenia układu pozapiramidowego, a przez to bogate objawy neurologiczne [Mega i wsp. 1994, Schmahmann 1991]. W większości prac dotyczących neuropsychologicznej oceny chorych

z chorobą Parkinsona wykorzystywano m.in.: test inteligencji Wechslera (*WAIS-R*), „Test natychmiastowego dodawania usłyszanych cyfr” (*Paced Auditory Serial Addition Test - PASAT*), Test Stroopa, „Test sortowania kart Wisconsin” [Sullivan i wsp. 1989, Taylor i wsp. 1995, Mahieux i wsp. 1998, Zakharov i wsp. 2001, Peavy i wsp. 2001]. Mahieux i wsp. zwracają uwagę, iż czułym, chociaż mało swoistym deficytem neuropsychologicznym w chorobie Parkinsona jest deficyt pamięci wzrokowej i uwagi wzrokowej [Mahieux i wsp. 1998]. Deficytowi pamięci wzrokowo-przestrzennej towarzyszą inne zaburzenia percepcji wzrokowej, w tym patologicznie szybkie odwracanie uwagi [Mahieux i wsp. 1998]. Uszkodzeniu ulega również moduł językowy pod postacią upośledzenia fluencji słownej w wypowiedaniu słów o określonej kategorii treściowej. Nigdy nie występuje jednak afazja, co potwierdza badanie przy pomocy *Western Aphasia Battery*. Osiejuk-Łojek cytuje pracę, wg której otepienie w chorobie Alzheimer'a i Parkinsona różnicuje „Test słuchowego uczenia się listy słów” Reya (*Rey Auditory Verbal Learning Test*) [Osiejuk-Łojek 1997]. U osób z chorobą Parkinsona wyraźnie zaznaczał się w czasie wykonywania testu efekt pierwszeństwa, zaś u osób z chorobą Alzheimer'a efekt świeżości [Osiejuk-Łojek 1997]. Już pacjenci bez otepienia mają trudności w wykonywaniu zadań wymagających myślenia abstrakcyjnego. Popołniają błędy w wykonywaniu „Testu sortowania kart Wisconsin” (*WCST, Wisconsin Card Sorting Test*) oraz „Kalifornijskiego testu sortowania” (*CST, California Sorting Test*) [Bondi i wsp. 1993]. Chorzy leczeni dopaminergicznie wykonują więcej zadań w testach sortowania, chociaż wpływ takiego leczenia na sprawność całości procesów poznawczych wydaje się wątpliwy [Lange i wsp. 1993]. Osiejuk-Łojek cytuje pracę, w której osoby z chorobą Parkinsona wykonywały test *London Tower* [Osiejuk-Łojek 1997] w sposób poprawny, lecz w znacząco

dłuższym czasie. *Test Stroopa* wykrywa zaburzenia plastyczności myślenia, co w chorobie Parkinsona badali Henik i wsp. oraz Mahieux i wsp. [Henik i wsp. 1993, Mahieux i wsp. 1998]. Podsumowując, całość badania neuropsychologicznego różnicuje otępienie korowe od podkorowego typowego między innymi dla otępienia w chorobie Parkinsona. Nie istnieje jednak żaden test wystarczająco czuły i swoisty, aby jednoznacznie zróżnicować te dwa odmienne rodzaje otępienia. Niektórzy autorzy negują podział otępień na korowe i podkorowe jako zbyt duże uproszczenie.

Objawem charakterystycznym dla choroby Parkinsona są towarzyszące zaburzenia nastroju [Cummings 1992, Starkstein i wsp. 1994]. Depresja w przebiegu choroby Parkinsona posiada szereg specyficznych cech: podwyższony poziom dysforii, pesymizm w ocenie przyszłości, myśli suicydalne, ale bez poczucia winy, porażki czy kary [Cummings 1992]. Rzeczywista liczba samobójstw jest bardzo mała. Zaburzenia nastroju występują częściej u osób, które przeżyły epizod depresji przed zachorowaniem i u kobiet. Rodzi się pytanie o przyczynę depresji [Cummings 1992]. Posiada ona niewątpliwie podłoże organiczne. Pozytronowa tomografia emisyjna wykazuje, że zaburzenia nastroju związane są z obniżeniem metabolizmu serotoniny i dopaminy w jądrze ogoniastym i częściach oczodołowych płatów czołowych, co różni ją wyraźnie od depresji endogennej [Cummings 1992]. Depresja może być również psychologiczną reakcją na pogarszające się funkcje poznawcze i niesprawność ruchową [Kim i wsp. 1994]. Nie jest do końca ustalona zależność pomiędzy zaburzeniami nastroju a otępieniem.

Otępienie z ciałkami Lewy'ego w swojej klasycznej postaci jest typowym otępieniem korowym [McKeith 2000, McKeith 2000]. Wyróżniono je spośród otępienia w przebiegu choroby Alzheimer'a stosunkowo niedawno, toteż niewiele wiadomo o różnicach w wynikach badania neuropsychologicznego

między tymi dwiema grupami. Otępienie z ciałkami Lewy'ego posiada częściowo charakter otępienia czołowo-podkorowego [McKeith 2000, McKeith 2000]. Rozpoznanie otępienia z ciałkami Lewy'ego opiera się na badaniu psychiatrycznym i polega na analizie precyzyjnie określonych kryteriów opracowanych przez zespół McKeitha [McKeith i wsp. 1996, McKeith i wsp. 1999].

Kryteria wymieniamy w punktach:

1. Kluczowe znaczenie dla rozpoznania otępienia ma postępujące upośledzenie funkcji poznawczych utrudniające sprawne społeczne i zawodowe funkcjonowanie chorego. Widoczne osłabienie pamięci może nie występować w początkowym okresie, jest jednak widoczne wraz z postępem choroby. Testy neuropsychologiczne wykazują czołowo-podkorowe uszkodzenia z towarzyszącym uszkodzeniem zdolności wzrokowo-przestrzennych.
2. Występowanie dwu (rozpoznanie pewne) lub jednego (rozpoznanie prawdopodobne) z następujących objawów:
 - a. fluktuacje stopnia nasilenia zaburzeń czynności poznawczych,
 - b. nawracające halucynacje z zakresu modalności wzrokowej,
 - c. spontaniczne zaburzenia motoryczne typowe dla choroby Parkinsona.
3. Cechy pomocnicze w rozpoznaniu:
 - a. nawracające upadki chorego,
 - b. omdlenia,
 - c. nawracające utraty świadomości,
 - d. nadwrażliwość na neuroleptyki,
 - e. systematyczne urojenia,
 - f. halucynacje z zakresu innych modalności niż wzrokowa.
4. Rozpoznanie otępienia z ciałkami Lewy'ego wydaje się mniej prawdopodobne, jeśli:
 - a. chory przeżył udar lub posiada objawy ogniskowe lub ogniska uszkodzenia w badaniu metodami neuroobrazowania,

- b. chory cierpi z powodu innych chorób ogólnoustrojowych, w tym innych chorób ośrodkowego układu nerwowego [McKeith i wsp. 1996, McKeith i wsp. 1999].

Ostatnio zwrócono uwagę na typowy dla otępienia z ciałkami Lewy'ego zanik zmysłu węchu. Objaw ten posiada 64% czułość i aż 89% swoistość, dlatego proponuje się aby uznać go za jedno z podstawowych kryteriów odróżniających ten typ otępienia od innych [McShane i wsp. 2001].

Objawami, które również wyraźnie odróżniają omawiane otępienie od innych, jest obecność halucynacji wzrokowych i fluktuacje głębokości zaburzeń funkcji poznawczych [Ala i wsp. 1997].

Różne publikacje podają różną częstość poszczególnych objawów. Fluktuacje głębokości zaburzeń funkcji poznawczych występują od 45-90% chorych, halucynacje wzrokowe u 13-80%, upadki u 22-50%, nadwrażliwość na neuroleptyki u prawie 100%. Również depresja występuje u 12-89%, a objawy parkinsonowskie u 50-100% chorych. Fakt ten potwierdza płynną granicę pomiędzy otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona a otępieniem z ciałkami Lewy'ego i otępieniem w przebiegu choroby Alzheimer'a. Potwierdzają to badania neuropatologów [Perl i wsp. 1998]. Objawy zespołów neurodegeneracyjnych zależą prawdopodobnie bardziej od lokalizacji zmian w mózgowiu i związanych z tym różnymi deficytami neuropsychologicznymi, niż z biochemiczną przyczyną choroby i obrazem neuropatologicznym [Perl i wsp. 1998]! Ostatnio proponuje się, aby otępienie z ciałkami Lewy'ego rozpoznawać, jeśli zaburzenia funkcji poznawczych poprzedzają zaburzenia motoryczne lub występują z nimi równocześnie. Otępienie w przebiegu choroby Parkinsona rozpoznaje się, gdy objawy motoryczne wyprzedzają otępienie o co najmniej 12 miesięcy [Gwin-Hardy i wsp. 2000].

PRÓBY WYJAŚNIENIA PATOGENEZY

Anatomopatologiczną przyczyną zaburzeń funkcji poznawczych, jak i zaburzeń motorycznych w chorobie Parkinsona i w otępieniu z ciałkami Lewy'ego jest odkładanie się ciałek Lewy'ego w strukturach mózgowia. Głównym składnikiem tych ciałek są złoże α -synukleiny, białka o strukturze betaamyloidu. Złogom synukleiny towarzyszą złoże ubikwityny, hydroksylazy tyrozyny, proteinazy i neurofilamentów. Ciałka te mają strukturę globularnych wtęptów w cytoplazmie, perikarionie i mitochondriach o średnicy 2-25 μm , są silnie kwasochłonne, koncentrycznie uwarstwione z silnie wybarwionym wnętrzem i bardziej bładą otoczką [Tran i wsp. 1999]. W typowych przypadkach choroby Parkinsona ciałka Lewy'ego odkładają się głównie w jądrach podstawy mózgu, a zwłaszcza w istocie czarnej (*substantia nigra*). W otępieniu z ciałkami Lewy'ego złoże stwierdza się również w korze mózgu i hipokampie. Złoże α -synukleiny stwierdza się także w zaniku w wieloukładowym zespole omówionym przez Kurana [Kuran 2001]. Wszystkie trzy jednostki chorobowe zalicza się do *synukleinopatii* [Litvan 1999]. Ciałka Lewy'ego zlokalizowane są w cytoplazmie komórek nerwowych i glejowych w przypadku choroby Parkinsona i otępienia, a tylko lub prawie tylko w samych komórkach glejowych w przypadku zaniku wieloukładowego [Gwin-Hardy i wsp. 2000].

Synukleiny są konserwatywnymi ewolucyjnie białkami biorącymi udział w procesach uczenia się i zlokalizowanymi w zakończeniach presynaptycznych [George i wsp. 1995]. U człowieka istnieją cztery synukleiny: alfa, beta, gamma i synukleina delta, nazwana synoretiną [Lavedan 1998]. Gen dla α -synukleiny oznaczony jako SNCA, zlokalizowany jest w chromosomie 4q 1.3-22 [Lavedan 1998]. α -synukleina człowieka ma długość 140 aminokwasów i nie posiada żadnej specyficznej struktury drugorzędowej. Fałdowanie się struktury białka

w domeny o konformacji beta wiąże się z procesem tworzenia dimerów posiadających zdolność tzw. nukleacji, czyli autokatalitycznego wytrącania kolejnych cząsteczek białka i tworzenia złożeń pod postacią ciałek Lewy'ego. Podobne właściwości posiadają obie preseniliny i prekursor betaamyloidu typowe dla choroby Alzheimera, białko tau w otępieniu czołowo-skroniowym oraz białko prionów przenoszące tzw. zakaźne betaamyloidozy [Perl i wsp. 1998]. Choroby neurodegeneracyjne charakteryzujące się odkładaniem złożeń białek o strukturze beta zalicza się do tzw. *betaamyloidoz ośrodkowego układu nerwowego*. Wszystkie razem są one główną przyczyną otępień. Złogi złożone z synukleiny zawierają zazwyczaj niezmutowane białko o zmienionej konformacji i strukturze drugorzędowej i trzeciorzędowej. Opisano jednak mutacje sprzyjające chorobie Parkinsona w młodym wieku, występujące rodzinnie [Krüger i wsp. 1998, Polymeropoulos 1998]. W rodzinach opisanych przez zespół Polymeropoulosa dochodzi w białku do substytucji Ala53Thr [Polymeropoulos 1998]. Chorzy zapadają w młodym wieku na chorobę Parkinsona. Podobny obraz kliniczny przy mutacji Ala30Pro opisał zespół Krügera [Krüger i wsp. 1996]. Zarówno zmutowane, jak i prawidłowe synukleiny z łatwością tworzą włókna amyloidowe, co wykazano doświadczalnie [Conway i wsp. 1998]. Podobne właściwości tworzenia samoczynnie struktur beta posiada C-końcowy fragment białka synukleiny [Crowther i wsp. 1998]. Ultrastruktura ciałek, skład antygenowy i immunoreaktywność jest taka sama w przypadku wszystkich synukleinopatii [Lippa i wsp. 2001]. U ok. 4-5% chorych nie wykrywa się w ciałkach ubikwityny, co może świadczyć o odmiennej patogenezie tych przypadków [Gomez-Tortosa i wsp. 2000].

Nie wiadomo, dlaczego dochodzi do powstawania ciałek Lewy'ego i czy jest to przyczyna chorób neurodegeneracyjnych, czy

skutek innego procesu biochemicznego pojawiający się jako epifenomen.

Udowodniono, że stres oksydacyjny i zjawisko apoptozy posiadają silny związek z odkładaniem się złożeń. Transfekowane dodatkowym genem α -synukleiny komórki astrocytów ludzkich hodowane *in vitro* ulegają apoptozie, są bardziej wrażliwe na reaktywne postacie tlenu, a w części komórek odkładają się typowe ciała Lewy'ego [Stefanova i wsp. 2001]. Złogi α -synukleiny wiążą specyficznie żelazo dwuwartościowe wchodzące w reakcję Fentona z nadtlaniem wodoru produkowanym przez monoamino-oksydazę, mitochondria i oksydazę ksantynową [Turnbul i wsp. 2001]. Powstaje rodnik hydroksylowy odpowiedzialny za wolnorodnikowe uszkodzenie komórek i na wtórnym odkładaniu kolejnych porcji złożeń [Turnbul i wsp. 2001]. Powstaje mechanizm błędnego koła, w przebiegu którego trudno odróżnić zjawiska pierwotne od wtórnych. Jądra podstawy mózgu zawierają szczególnie dużo żelaza dwuwartościowego, co posiada istotne znaczenie w uszkodzeniu neuronów dopaminergicznych w chorobie Parkinsona [Turnbul i wsp. 2001]. Ciała Lewy'ego z kory mózgu gromadzą znacznie mniej żelaza, niż te powstające w obrębie struktur podkorowych [Castellini i wsp. 2000]. Zjawisko to szeroko omawia monografia Friedmana [Friedman 1994]. Udowodniono, że mutacje w genach kodujących podjednostki mitochondrialnej NADH dehydrogenazy, oraz inhibitory tego enzymu, takie jak salsolinol (powstający z dopaminy i endogennych aldehydów!) czy MPTP (1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydyna) są czynnikami ryzyka wystąpienia choroby Parkinsona i służą do doświadczalnego wywoływania objawów choroby u zwierząt laboratoryjnych [Vila i wsp. 2000]. Podanie myszom MPTP wywołuje nie tylko objawy motoryczne choroby Parkinsona, lecz zwiększa również ekspresję synukleiny pierwszej (odpowiednik α -synukleiny) w neuronach

dopaminergicznych [Vila i wsp. 2000]. Zjawisko to potwierdza hipotezę wpływu stresu oksydacyjnego na tworzenie złożeń białek w ośrodkowym układzie nerwowym.

Zauważono również związek pomiędzy odkładaniem się złożeń synukleiny a metabolizmem wapnia. Gomez-Tortosa i wsp. porównali częstość występowania ciałek Lewy'ego w neuronach zawierających różne białka wiążące wapń [Gomez-Tortosa i wsp.]. W mózgach chorych pobranych ze zwłok osób chorych 7% komórek zawierających parwealbuminę (wykrytą immunohistochemicznie) zawierała złoże synukleiny, 8% z wykrytą kalbindyną, 10% z kalretyniną i aż 20% z białkiem wiążącym wapń SMI-32 [Gomez-Tortosa i wsp.]. Rosenberg i wsp. stwierdzili, że otępienie z ciałkami Lewy'ego u mężczyzn związane jest z genotypem apolipoproteiny E4 APOE 3/4, co sugeruje związek pomiędzy metabolizmem lipoprotein a synukleinopatiami, podobnie jak w chorobie Alzheimer'a [Rosenberg i wsp. 2001].

PRÓBY LECZENIA ZABURZEŃ FUNKCJI POZNAWCZYCH

Leczenie neurologicznych objawów choroby Parkinsona nie jest tematem artykułu i omawia je szczegółowo monografia Friedmana [Friedman 1999]. Osobne zagadnienie stanowi leczenie zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu synukleinopatii i wpływ leków przeciwparkinsonowskich na funkcje poznawcze. W korze mózgu u chorych na otępienie z ciałkami Lewy'ego stwierdzono znacznie mniejszą aktywność acetylocholinoesterazy, niż u chorych na klasyczną chorobę Alzheimer'a [Samuel i wsp. 1997]. Z drugiej strony donepezyl - inhibitor acetylocholinoesterazy jest lekiem skuteczniej poprawiającym funkcje poznawcze u chorych na otępienie z ciałkami Lewy'ego niż w chorobie Alzheimer'a przebiegającej bez objawów pozapiramidowych [Samuel i wsp. 1997]. Ta sama praca pokazała, że również

pod wpływem inhibitorów acetylocholinoesterazy zmniejsza się ilość objawów psychopatologicznych, takich jak halucynacje wzrokowe. Inhibitory acetylocholinoesterazy należy uznać za leki z wyboru w leczeniu otępienia w przebiegu synukleinopatii. Szczególną nadzieję wiąże się z lekami hamującymi wybiórczo butyrylocholinoesterazę, której aktywność w mózgach osób z otępieniem rośnie [Greig i wsp. 2001]. Zahamowanie tego izoenzymu esterazy cholinowej silnie wzmocni transmisję cholinergiczną w mózgowiu [Greig i wsp. 2001]. Donosi się o nadwrażliwości na neuroleptyki i ich nikomej skuteczności w leczeniu objawów wytwórczych w przebiegu otępienia z ciałkami Lewy'ego [Samuel i wsp. 2000]. Nadwrażliwość na neuroleptyki uniemożliwia ich wykorzystanie w leczeniu objawów wytwórczych, zwłaszcza że nasilają one objawy pozapiramidowe, a halucynacje wzrokowe ustępują po inhibitorach esteraz cholinowych [Samuel i wsp. 2000]. Również leki przeciwparkinsonowskie stosowane w synukleinopatiach rozpoczynających się otępieniem są mało skuteczne (w przeciwieństwie do tych z początkiem pod postacią choroby Parkinsona) [Samuel i wsp. 2000]. Dopamina stosowana w leczeniu objawów pozapiramidowych może wywoływać objawy wytwórcze pod postacią bogatych treściowo marzeń sennych z omamami hipnagogicznymi i hipnopompicznymi przechodzącymi w typowe halucynacje wzrokowe [Friedman 1999]. Leczenie omamów polega na zmniejszeniu dawki dopaminy i podaniu risperidonu lub klozapiny [Campbell i wsp. 2000]. Oba leki należą do neuroleptyków poprawiających funkcje poznawcze i w przeciwieństwie do choroby Parkinsona, w otępieniu korowym znalazły zastosowanie [Campbell i wsp. 2000]. Cholinolityki podawane w chorobie Parkinsona upośledzają funkcje poznawcze, pogłębiają deficyty pamięci i przyspieszają rozwój otępienia [Sienkiewicz-Jarosz i wsp. 1998]. Selegillina, inhibitor izoenzymu B monoaminoooksydazy, sto-

sowana we wczesnej fazie choroby Parkinsona opóźnia rozwój deficytów funkcji poznawczych i działa przeciwdepresyjnie [Sano i wsp. 1997]. Lek ten może mieć zastosowanie w opóźnianiu rozwoju choroby i leczeniu objawów afektywnych. Zaburzenia nastroju w przebiegu synukleinopatii stanowią osobne zagadnienie, którego celowo nie omawiamy ze względu na rozległość zagadnienia, jak i dostępności na polskim rynku prac poświęconych temu zagadnieniu [Jaracz i wsp. 1999].

ZAKOŃCZENIE

Synukleinopatie stanowią drugą co do częstości przyczynę otępień dość niejednorodną klinicznie. Wiedza na temat zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu synukleinopatii jest znacznie uboższa, niż na temat klasycznej postaci choroby Alzheimera związanej z odkładaniem się złożeń beta-amyloidu. Brak dostatecznej wiedzy na temat tej grupy chorych skutkuje niedocenianiem wagi problemu, jak i błędami terapeutycznymi, zwłaszcza że istnieją liczne odrębności diagnostyczne i terapeutyczne pomiędzy poszczególnymi rodzajami otępień.

PIŚMIENNICTWO

1. Aarsland D, Litvan I, Larsen JP. Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 42-9.
2. Ala TA, Yang KH, Sung JH, Frey WH. Hallucinations and signs of parkinsonism help distinguish patients with dementia and cortical Lewy bodies from patients with Alzheimer's disease at presentation: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 16: 21.
3. Arvanitakis Z, Wszolek ZK. Recent advances in the understanding of tau protein and movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 491-7.
4. Bondi MW, Kaszniak AW, Bayless KA, Vance KT. Contribution of frontal system dysfunction to memory and perceptual abilities in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 1993; 7: 89-102.
5. Campbell BC, Li QX, Culvenor JG, Jakala P, Cappai R, Beyreuther K, Masters CL, McLean CA. Accumulation of insoluble alpha-synuclein in dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Dis* 2000; 7: 192-200.
6. Castellini RJ, Siedlak SL, Perry G, Smith SA. Sequestration of iron by Lewy bodies in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2000; 100: 111-4.
7. Conway KA, Harper JD, Lansbury PT. Accelerated in vitro fibril formation by a mutant alpha-synuclein linked to early-onset Parkinson disease. *Nature Med* 1998; 4: 1318-20.
8. Crowther RA, Jakes R, Spillantini G, Goedert M. Synthetic filaments assembled from C-terminally truncated alpha-synuclein. *FEBS Lett* 1998; 391: 387-90.
9. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 443-54.
10. Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 535-44.
11. Friedman A. Choroba Parkinsona. Rola starzenia się i współistnienie zespołu otępiennego. Warszawa: Wydawnictwo Akademii Medycznej; 1994.
12. Friedman A, Barcikowska M. Dementia in Parkinson disease. *Dementia* 1994; 5: 12-6.
13. Friedman A, red. Choroba Parkinsona. Bielsko-Biała: Alfa-medica press; 1999.
14. George JM, Jin H, Woods WS, Clayton DF. Characterisation of a novel protein regulated during the critical period for song learning in the Zebra finch. *Neuron* 1995; 15: 361-72.
15. Giladi N, Treves TA, Paleacu D, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, Simon ES, Korczyn AD. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2000; 107: 59-71.
16. Globe LI, Risk factors in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 1641-43.

17. Greig NH, Utsuki T, Yu Q, Zhu X, Holloway HW, Perry TA, Lee B, Ingram DK, Lahri DK. A new therapeutic target in Alzheimer's disease treatment: attention to butyrylcholinesterase. *Curr Med Res Opin* 2001; 17: 1-6.
18. Gomez-Tortosa E, Newell K, Irizarry MC, Sanders JL, Hyman BT. α -Synuklejin immunoreactivity in dementia with Lewy bodies: morphological staging and comparison with ubiquitin immunostaining. *Acta Neuropathol* 2000; 99: 352-7.
19. Gomez-Tortosa E, Sanders JL, Newell K, Hyman BT. Cortical neurons expressing calcium binding proteins are separated with dementia Lewy bodies. *Acta Neuropathol* 2001; 101: 36-42.
20. Gwin-Hardy K, Mehta MD, Farrer M, Maraganore D, Muentner M, Yen SH, Hardy J, Dickson DW. Distinctive neuropathology revealed α -synuklejin antibodies in hereditary parkinsonism and dementia linked to chromosome 4p. *Acta Neuropathol* 2000; 99: 663-72.
21. Henik A, Singh J, Beckley DJ, Rafal RD. Disinhibition of automatic word reading in Parkinson's disease. *Cortex* 1993; 29: 589-99.
22. Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH, Spokes EG. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54: 1596-602.
23. Jaracz S, Rybakowski J. Depresja w stwardnieniu rozsianym, chorobie Parkinsona oraz chorobie Huntingtona. *Post Psychiatr Neurol* 1999; 8: 431-43.
24. Jasnoski ML, Schwartz GE. A synchronous system model for health. *Am Behav Sci* 1985; 28: 468-85.
25. Kim E, Rovner BW. Depression in dementia. *Psychiatr Ann* 1994; 24: 173-7.
26. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Kraków - Warszawa: Uniw Wyd Med „Vesalius”, IPiN; 1997.
27. Krüger R, Kuhn W, Müller T, Woitalla D, Graeber M, Kösel S, Przuntek H, Eppelen JT, Schöls L, Riess O. Ala30Pro mutation in the gene encoding α -synuclein in Parkinson's disease. *Nature Genet* 1998; 18: 106-8.
28. Kuran W. Trudności diagnostyczne w różnicowaniu zaniku wieloukładowego (MSA) i choroby Parkinsona. *Post Psychiatr Neurol* 2001; 10: 257-62.
29. Lange KW, Paul GM, Robbins TW, Mardsen CD. L-DOPA and frontal cognitive function in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1993; 60: 475-8.
30. Lavedan C. The synuclein family. *Genome Res* 1998; 8: 871-80.
31. Lippa CF, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ. Alpha-synuclein in familial Alzheimer disease: epitope mapping parallels dementia with Lewy bodies and Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1817-20.
32. Litvan I. Recent advances in atypical parkinsonian disorders. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 441-6.
33. Mahieux F, Fenelon G, Flahault A, Manificier MJ, Michelet D, Boller F. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 178-83.
34. McKeith IG, Perry EK, Perry RH. Report of the second dementia with Lewy body international workshop diagnosis and treatment consortium of dementia Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53: 902-5.
35. McKeith IG. Spectrum of Parkinson's disease, Parkinson's dementia, and Lewy body dementia. *Neurol Clin* 2000; 18: 865-902.
36. McKeith IG. Clinical Lewy body syndromes. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 9: 201-8.
37. McShane RH, Nagy Z, Esiri MM, King E, Joachim C, Sullivan N, Smith AD. Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer's pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 739-43.
38. Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuitry and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry* 1994; 6: 358-70.

39. Osiejuk-Łojek E. Deficyty neuropsychologiczne w chorobie Parkinsona. W: Związek mózg-zachowanie w ujęciu neuropsychologii klinicznej. Lublin: Wyd. Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej; 1997: 191-215.
40. Peavy GM, Salmon D, Bear PI, Paulsen JS, Cahn DA, Hofstetter CR, Kaplan EF, Delis DC, Shult CW. Detection of mild cognitive deficits in Parkinson's disease patients with the WAIS-R-NI. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7: 535-43.
41. Perl DP, Olanow CW, Calne D. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: distinct entities or extremes of a spectrum of neurodegeneration? *Ann Neurol* 1998; 44 (supl 1): S19-31.
42. Petit H, Allain H, Vermersch P. Choroba Parkinsona. *Klinika i leczenie*. Warszawa: Sanmedia; 1997.
43. Pietras T, Witusik A, Górski P. Otepienie w przebiegu infekcji ludzkim wirusem nabytego upośledzenia odporności. *Post Psychiatr Neurol* 2001; 10: 245-56.
44. Polymeropoulos MH. Autosomal dominant Parkinson's disease and α -synuclein. *Ann Neurol* 1998; 4: 63-4.
45. Ralph MAL, Powell J, Howard D, Whitworth AB, Gerrard P, Hodges JR. Semantic memory is impaired in both dementia with Lewy bodies and dementia of Alzheimer's type: a comparative neuropsychological study and literature review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 149-56.
46. Rosenberg CK, Cummings TJ, Saunders AM, Widico C, McIntyre LM, Hulette CM. Dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2001; 102: 621-6.
47. Samuel W, Alford M, Hofstetter CR, Hansen LA. Dementia with Lewy bodies versus pure Alzheimer disease: differences in cognition, neuropathology, cholinergic dysfunction, and synapse density. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 499-508.
48. Samuel W, Caligiuri M, Galasko D, Lacro J, Marini M, McClure FS, Warren K, Jeste DV. Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: a preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 794-802.
49. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schaffer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Schneider LS, Thal LA. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997; 36: 1216-22.
50. Schmahmann JD. The cerebral contribution to higher function. *Arch Neurol* 1991; 48: 1178-87.
51. Sienkiewicz-Jarosz H, Członkowska A, Siemiątkowski M, Płażnik A. Rola układu cholinergicznego w procesach fizjologicznych i chorobach związanych z nieprawidłowym jego funkcjonowaniem. *Post Psychiatr Neurol* 1998; 7: 257-72.
52. Starskstein SE, Robinson RG, Leiguarda R, Preziosi TJ. Anxiety and depression in Parkinson's disease. *Neurology* 1994; 44: 266-8.
53. Stefanova N, Klimaschewski L, Poewe W, Wenning GK, Reindl M. Glial cell death induced by overexpression of alpha-synuclein. *J Neurosci Res* 2001; 65: 432-8.
54. Sullovan EW, Sagar HJ, Gabrieli JDE, Corkin S, Growdon JH. Different cognitive profile on standard behavioral tests in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989; 11: 799-820.
55. Taylor AE, Saint Cyr JA. The neuropsychology of Parkinson's disease. *Brain Cogn* 1995; 28: 281-96.
56. Tran PB, Miller RJ. Aggregates in neurodegenerative disease: crowds and power? *Trends Neurosci* 1999; 22: 194-7.
57. Turnbull S, Tabner BJ, El-Agnaf OM, Moore S, Davies Y, Allsop D. α -Synuclein implicated in Parkinson's disease catalyses the formation of hydrogen peroxide in vitro. *Free Radic Biol Med* 2001; 15: 1163-70.
58. Vallar G. Current methodological issues in human neuropsychology. W: Boller F, Grafman J. *Handbook of neuropsychology*. T. 5. Amsterdam: Elsevier; 1991: 343-78.

59. Vila M, Vukosavic S, Jackson-Lewis V, Neystat M, Jakovec M, Przedborski S. α -Synuclein up-regulation in substantia nigra dopaminergic neurons following administration of the parkinsonian toxin MPTP. *J Neurochem* 2000; 74: 721-9.
60. Zakharov VV, Akhutina TV, Yakhno NN. Memory impairment in Parkinson's disease. *Neurosci Behav Physiol* 2001; 31: 157-63.

Adres: Dr Tadeusz Pietras, Pracownia Gerontologii Kliniki Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel. (42) 6787505, fax: (42) 6782129