

Received: 19.11.2013

Accepted: 29.11.2013

Published: 31.12.2013

Diagnostyka i postępowanie w otępieniu z ciałami Lewy'ego: aktualne zalecenia i nierozwiązane problemy

Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: current recommendations and unsolved issues

¹ Zakład Psychologii Lekarskiej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Prof. nadzw. dr hab. n. med. Tomasz Sobów, Zakład Psychologii Lekarskiej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 90-425 Łódź, e-mail: tomasz.sobow@umed.lodz.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Otępienie z ciałami Lewy'ego (*dementia with Lewy bodies*, DLB) jest uważane za drugą co do częstości, po chorobie Alzheimera, przyczynę otępień pierwotnie zwyrodnieniowych. Mimo że w badaniach epidemiologicznych i kliniczno-neuropatologicznych potwierdzono jego znaczne rozpowszechnienie, pozostaje względnie rzadko rozpoznawane. Najczęściej mylnie wskazuje się na choroby Alzheimera lub Parkinsona, rzadziej psychozę (zwykle związaną z zaawansowanym wiekiem chorych). Nieprawidłowa diagnoza skutkuje leczeniem nieskutecznym, a z powodu nadwrażliwości na nawet niewielkie dawki leków przeciwpsychotycznych u chorych z DLB – często skrajnie niebezpiecznym. Diagnostyka różnicowa obejmuje w głównej mierze różnicowanie z innymi zespołami pierwotnie zwyrodnieniowymi, w tym z najbardziej zbliżonymi fenotypowo – chorobą Alzheimera z parkinsonizmem i otępieniem w chorobie Parkinsona. Różnicowanie i ustalenie poprawnego rozpoznania ułatwia stosowanie klinicznych kryteriów diagnostycznych oraz badań dodatkowych. Najważniejszą kwestią pozostaje stwierdzenie charakterystycznego obrazu klinicznego psychiatrycznego i neurologicznego oraz sekwencja wystąpienia otępienia i parkinsonizmu. Prawidłowe rozpoznanie i posługiwanie się strategiami terapeutycznymi z pogranicza neurologii i psychiatrii pozwala na uzyskanie optymalnych popraw w większości pacjentów. Kluczowe pozostaje dziś zastosowanie inhibitorów cholinesteraz (leków wpływających korzystnie na funkcje poznawcze, ale także na niektóre objawy behawioralne, w tym psychotyczne) oraz lewodopy (w celu kontroli objawów ruchowych). Leki przeciwpsychotyczne należy co do zasady stosować bardzo ostrożnie, a lekiem z wyboru jest obecnie kwetiapina. Istotny problem stanowi także terapia współistniejących zaburzeń snu związanych z fazą REM oraz zaburzeń autonomicznych.

Słowa kluczowe: otępienie, ciała Lewy'ego, kryteria diagnostyczne, kwestionariusz przesiewowy, leczenie

Summary

Dementia with Lewy bodies is considered to be the second most common, after Alzheimer's disease, cause of primarily degenerative dementias. Dementia with Lewy bodies, despite being quite common (according to epidemiological and clinicopathological studies), is still relatively rarely diagnosed in general practice. Wrong diagnoses of Alzheimer's and Parkinson's diseases are the commonest diagnostic errors, psychosis (usually attributed solely to aging process) being an alternative. Incorrect diagnosis results in ineffective treatment, and because of hypersensitivity to even small doses of antipsychotic drugs in DLB cases, treatment often could be extremely dangerous. Differential diagnosis includes differentiation with other primarily neurodegenerative dementias, including the closest phenotypically – Alzheimer's disease with parkinsonism and dementia in Parkinson's disease. Differentiation and giving of the correct diagnosis facilitates the use of clinical diagnostic criteria and additional tests. The most important issue is finding the characteristic clinical picture of psychiatric and neurological

presentation and the sequence of the onset of dementia and parkinsonism. Optimal improvement in majority of patients is possible with correct diagnosis and the use of strategies from the border of neurology and psychiatry. Cholinesterase inhibitors are mainstream treatment option for cognitive dysfunction (also some behavioural improvement, psychosis included, might be achieved) while levodopa is used for motor symptoms control. Antipsychotics must be used very cautiously and the first-line choice is currently quetiapine. An important issue is the treatment of coexisting REM-sleep disorder and autonomic dysfunction.

Key words: dementia, Lewy bodies, diagnostic criteria, screening questionnaire, treatment

Otępienie z ciałami Lewy'ego (*dementia with Lewy bodies*, DLB) jest uważane za drugą co do częstości neurodegeneracyjną przyczynę otępień, a szacowane rozpowszechnienie w populacjach klinicznych waha się od 5 do 30%⁽¹⁾. Rozpoznanie, pomimo wystandaryzowanych kryteriów rozpoznawczych⁽²⁾, jest obciążone dużym błędem. Problemem pozostaje zarówno nieuwzględnianie diagnozy DLB jako możliwej przyczyny otępienia (najczęstszą błędną diagnozą jest wówczas choroba Alzheimer'a – *Alzheimer's disease*, AD), jak i nieprawidłowa interpretacja dwóch kluczowych objawów. Są to objawy parkinsonowskie (błędna diagnoza choroby Parkinsona i niezauważanie zaburzeń poznawczych) i fluktuacja nasilenia dysfunkcji poznawczych (mylnie interpretowana jako argument za naczyniopochodną genezą zaburzeń poznawczych i parkinsonizmu)^(3,4). W artykule omówiono praktyczne aspekty diagnozy klinicznej i różnicowania oraz wynikające z nich zalecenia dotyczące postępowania u chorych z DLB.

DIAGNOZA KLINICZNA DLB

Aktualnie obowiązujące kryteria rozpoznawcze DLB wprowadzono w 2005 roku. Są to zrewidowane kryteria grupy eksperckiej pracującej wspólnie od kilkunastu lat⁽²⁾. Tak jak w przypadku wszystkich innych zespołów otępiennych, podstawową cechą kliniczną jest postępujący deficyt funkcji poznawczych, który wpływa niekorzystnie na codzienne funkcjonowanie. Badania kliniczne wskazują, że przebieg choroby w zakresie tempa narastania dysfunkcji poznawczych jest zbliżony lub nieco szybszy niż w przypadku AD^(5,6), podobnie wypadają porównania dotyczące czasu przeżycia od diagnozy klinicznej^(7,8). Do typowych (podstawowych) cech klinicznych sugerujących rozpoznanie DLB zalicza się **fluktuacje** nasilenia zaburzeń poznawczych (często o bardzo dużej amplitudzie, od „prawie zdrowy” do „trudno nawiązać kontakt”), nawracające, wyraźne **omamy** (zwykle wzrokowe, często postaci ludzkie lub zwierzęta) oraz **parkinsonizm** (zwykle z przewagą sztywności nad drżeniem, często o większym nasileniu w kończynach dolnych niż górnych). Dodatkowe objawy przemawiające za diagnozą DLB to obecność **zaburzeń snu związanych z fazą REM** (bardzo często pierwszy objaw, może poprzedzać pełny obraz kliniczny nawet o wiele lat) oraz **nadwrażliwość**

na poneuroleptyczne objawy pozapiramidowe (nasilony parkinsonizm nawet po lekach atypowych, także tych, o których wiadomo, że wywołują parkinsonizm rzadko, takich jak olanzapina, kwetiapina, a nawet klozapina; możliwy złośliwy zespół poneuroleptyczny lub zaburzenia zbliżone obrazem klinicznym do katatonii). Istnieje ponadto kilka innych cech klinicznych często występujących w DLB, ale o mniejszej specyficzności diagnostycznej niż wymienione powyżej. Należą tu **omdlenia i upadki**, przejściowe i niewyjaśnione **krótkotrwałe utraty przytomności**, **dysfunkcja autonomiczna** (często dodatnia próba ortostatyczna), **omamy** inne niż wzrokowe, **urojenia** (zwykle usystematyzowane, często związane z dysfunkcją poznawczą lub doznaniem omamowymi) oraz **depresja**. W badaniu neuropsychologicznym chorzy z DLB wypadają zwykle źle w testach oceniających gnozę wzrokowo-przestrzenną, prakcję konstrukcyjną, uwagę oraz fluencję słowną przy relatywnie lepiej zachowanej pamięci⁽⁹⁾.

Spośród badań dodatkowych pomocnych w rozpoznaniu DLB warto wymienić neuroobrazowanie metodą **rezonansu magnetycznego** (zwykle, w przeciwieństwie do AD, względnie zachowane struktury skroniowe), **scyntyografię serca** z wykorzystaniem metajodobenzylguanidyny (MIBG) znakowanej jodem 123 (niski wychwyty), **EEG** (często uogólnione zwolnienie zapisu) oraz obrazowanie funkcjonalne, w tym **SPECT** (pokazujące zwykle wyraźną redukcję aktywności w okolicach potylicznych i ciemieniowych). Do postawienia diagnozy **prawdopodobnego DLB** konieczne są dwa objawy podstawowe lub jeden objaw podstawowy i jeden objaw dodatkowy⁽²⁾. Powyższe kryteria cechuje względnie wysoka specyficzność przy niższej czułości diagnostycznej. Precyzję diagnostyczną pogarsza też współistnienie innej patologii, np. naczyniowej^(4,8,9).

ODRÓŻNIANIE DLB OD AD

Kliniczne odróżnienie DLB od AD jest trudne. Właściwie każdy objaw opisany jako typowy dla DLB może również wystąpić u chorych z AD. Ponadto sytuację pogarsza bardzo pospolite występowanie przypadków o mieszanej patologii, w tym współistnienie zmian amyloidowych i ciał Lewy'ego, a także patologii naczyniowej. W przypadkach o niewielkim lub umiarkowanym

nasileniu objawów najlepszymi indykatorami diagnozy DLB są omamy wzrokowe (zwłaszcza typowe) i profil neuropsychologiczny (dominują zaburzenia wzrokowo-przestrzenne i konstrukcyjne)⁽⁹⁻¹¹⁾.

ODRÓŻNIANIE DLB OD OTEPIENIA W CHOROBY PARKINSONA

Przyjęto arbitralnie, że diagnozę DLB stawia się, gdy objawy podstawowe (parkinsonizm i otępienie) pojawiają się jednocześnie lub najpóźniej w ciągu jednego roku. Ani profil neuropsychologiczny, ani wyniki badań neuroobrazowych nie pozwalają na odróżnienie DLB od otępienia w chorobie Parkinsona (*Parkinson's disease dementia*, PDD). Typowe dla PD (i PDD) drżenie spoczynkowe i początkowa asymetria objawów występują w DLB rzadko^(3,12).

PROFIL OBJAWÓW BEHAVIORALNYCH/ NEUROPSYCHIATRYCZNYCH^(13,14)

Charakterystyczne dla DLB są **omamy wzrokowe**. Dotyczą one w długoterminowych obserwacjach około 80% chorych. Najczęściej spotyka się omamy wyraziste i barwne, zwykle postaci ludzkie, zwierzęta, części ciała, rzadziej urządzenia mechaniczne. Stwierdza się również doznania typowe dla psychozy w chorobie Parkinsona, cienie, krótkotrwałe doznania na skraju pola widzenia, często znikające po włączeniu światła. Chorzy, inaczej niż w psychozach endogennych, traktują swoje doznania naturalnie, nie przeżywają lęku, dostosowują swoje działania do obecnych doznań. **Urojenia** występują u około 50% chorych z DLB. Typowe są paranoiczne urojenia związane z dysfunkcją poznawczą (podobnie jak w AD), urojeniowy zespół Capgrasa oraz przeżycia typu *phantom boarder* (poczucie obecności innych ludzi w domu). **Zespoły błędnego rozpoznawania** (w tym urojeniowy zespół Capgrasa) dotyczą około 40% chorych z DLB. Pospolite są ponadto **depresja** (często uporeczywa i słabo reagująca na leczenie) oraz, typowa także dla PD/PDD, **apatia**. Częstość występowania i nasilenie objawów neuropsychiatrycznych w DLB są tak duże, że niejednokrotnie prowadzą do błędów diagnostycznych (typowe są rozpoznania organicznych albo starczych psychoz). Często dopiero narastanie dysfunkcji poznawczych i patologiczna nadwrażliwość na leki przeciwpsychotyczne powodują modyfikację diagnozy.

FLUKTUACJE POZNAWCZE

Jest to niezwykle specyficzny dla DLB objaw, choć częstość jego występowania szacuje się w bardzo szerokich granicach – 15–80% przypadków⁽¹⁵⁾. Zmiany dotyczą najczęściej uwagi, poziomu kontaktu (także wzrokowego), spowolnienia lub pobudzenia (zwykle bez czynników precypitujących). Są opisywane przez rodziny jako

nadmierne senność, stany zagubienia i dezorientacji, trudności w nawiązaniu kontaktu czy zaburzenia mowy występujące naprzemiennie (czasem nawet kilka razy w ciągu doby) z okresami przejaśnień, dobrego kontaktu i znacznej poprawy funkcjonowania. Fluktuacje bywają tak znaczne, że w przesiewowym teście MMSE (*Mini-Mental State Examination*) ten sam pacjent w odstępie kilku dni (a nawet tego samego dnia) może uzyskać wyniki różniące się nawet o 10 punktów! Wiarygodne rozpoznanie fluktuacji jest kluczowe dla diagnozy, dlatego opracowano kwestionariusz (*Mayo Fluctuations Questionnaire*) do stwierdzenia ich typowych przejawów. Są to: ospałość w ciągu dnia pomimo dobrego snu w nocy, przesypanie więcej niż dwóch godzin przed godziną 19.00, epizody nielogicznych lub zdeorganizowanych wypowiedzi i/lub działań oraz incydenty zastygania/wpatrywania się przebiegające z utrudnionym kontaktem z otoczeniem⁽¹⁶⁾. Obecność co najmniej trzech z powyższych cech ma pozytywną wartość predykcyjną dla diagnozy DLB na poziomie powyżej 80%⁽¹⁶⁾.

ZABURZENIA SNU

Parasomnie, w tym najpowszechniejsza z nich – zaburzenie snu związane z fazą REM (*REM sleep behavior disorder*, RBD), są częste w DLB. Zwykle cechy RBD pojawiają się jednocześnie z innymi objawami DLB lub tuż przed nimi, ale opisywano także przypadki poprzedzające otępienie o wiele lat (podobne obserwacje dotyczą również choroby Parkinsona)⁽¹⁷⁾. Klinicznie RBD cechuje się brakiem fizjologicznej atonii mięśni w trakcie snu REM, co prowadzi do wokalizacji i ruchów kończyn (czasem gwałtownych i mogących powodować urazy). Zjawisko występuje regularnie w przeciwieństwie do okazjonalnych zachowań tego typu u ludzi zdrowych.

ZABURZENIA AUTONOMICZNE

Objawy z tej grupy są podobne jak w chorobie Parkinsona. Pospolite są zaparcia i biegunki, hipotonia ortostatyczna (prowadząca do upadków), nadmierna potliwość, ślinotok, nadmierne wydzielanie łoju (naoliwiona skóra), nietrzymanie moczu (może dotyczyć początkowych stadiów choroby) oraz impotencja (zaburzenia wzrodu). Wymienione tu objawy, choć częste, nie mają istotnego znaczenia diagnostycznego.

LEWY BODY COMPOSITE RISK SCORE (LBCRS) – NARZĘDZIE WSPOMAGAJĄCE DIAGNOZĘ KLINICZNĄ

Stosowanie standardowych kryteriów diagnostycznych dla DLB poprawia swoistość diagnozy. Niestety, z badań wynika, że nie ma wystarczającej czułości w warunkach klinicznych, co oznacza, że wielu pacjentów nie jest prawidłowo zaklasyfikowanych jako chorzy z DLB. Jednym

ze sposobów wspomagających diagnozę może być stosowanie krótkich kwestionariuszy, zawierających cechy kliniczne dobrze korelujące z diagnozą neuropatologiczną. LBCRS (patrz tabela 1) zawiera 10 krótkich pytań, przy zastosowaniu punktu odcięcia na poziomie trzech (co najmniej trzy odpowiedzi „tak” wskazują na prawdopodobną diagnozę DLB) swoistość narzędzia została oszacowana na 90%, a specyficzność na 87%⁽¹⁸⁾.

POSTĘPOWANIE KLINICZNE

Ogólne zasady nie odbiegają istotnie od zasad obowiązujących dla innych otępień. Szczególne znaczenie ma dbałość o ogólny stan somatyczny pacjenta, kontrolowanie środowiskowych czynników mogących pogarszać jego funkcjonowanie, a także edukacja i dbałość o stan psychiczny opiekunów. Farmakoterapia jest często problematyczna i lekarze stają zwykle przed trudnymi wyborami. Trzy grupy objawów wymagają zazwyczaj niezależnego leczenia: zaburzenia funkcji poznawczych, parkinsonizm i zaburzenia behawioralne, zwłaszcza objawy psychotyczne. Metafora młota i kowadła jest w tym przypadku o tyle mało trafna, że dobra kontrola w zakresie każdej z tych domen może pogarszać sytuację w jednej lub dwóch pozostałych. Niewątpliwie postępowaniem pierwszego wyboru jest włączenie **inhibitora cholinesterazy** (riwastygminy lub donepezylu). Leki te były przebadane w populacji chorych z DLB. Potwierdzono ich umiarkowaną skuteczność w zakresie wpływu na dysfunkcje poznawcze oraz w mniejszym stopniu na funkcjonowanie. W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z riwastygminą wykazano, że stosowanie leku zmniejsza nasilenie niektórych deficytów poznawczych i wpływa korzystnie na takie objawy behawioralne, jak apatia, lęk, urojenia i halucynacje⁽¹⁹⁾. Analizy *post hoc* tego pierwszego badania wykazały, że domenami poznawczymi, w zakresie których można

oczekiwać największej poprawy, były uwaga, tempo procesów myślowych, pamięć operacyjna oraz pamięć epizodyczna⁽²⁰⁾, a wpływ na niektóre objawy behawioralne (zwłaszcza apatię) i poznawcze (uwagę) był większy u chorych doznających omamów⁽²¹⁾. Podobne do powyższych obserwacje poczyniono w badaniach nad donepezylem^(22,23). Podsumowując dane kliniczne dotyczące inhibitorów cholinesterazy, należy podkreślić korzyści w zakresie wpływu na niektóre domeny poznawcze i behawioralne oraz możliwy efekt przeciwpowrotkowy. Niestety, problematyczne jest często dawkiowanie leku z tej grupy ze względu na możliwość nasilenia objawów parkinsonowskich, zwłaszcza drżenia^(19,22,23). Objawy ruchowe można korygować **lewodopą**, choć umocowanie takiego postępowania w badaniach klinicznych jest raczej słabe. Zaleca się stosowanie niskich dawek lewodopy i staranne obserwowanie efektu klinicznego. Oczekiwane korzyści obejmują zmniejszenie nasilenia objawów pozapiramidowych^(24,25) i brak niekorzystnego wpływu na funkcje poznawcze⁽²⁶⁾. Problematyczne jest, podobnie jak w przypadku inhibitorów cholinesterazy, dawkiowanie: niskie dawki mogą być niewystarczająco skuteczne w zakresie objawów ruchowych, wyższe mogą nasilać doznania omamowe i urojenia. Z powodu ryzyka nasilenia psychozy nie zaleca się stosowania w DLB agonistów dopaminowych, a z powodu ryzyka pogorszenia funkcji poznawczych przeciwwskazane są leki antycholinergiczne. Pozycja takich leków, jak amantadyna, inhibitory COMT czy inhibitory MAO, jest wobec braku badań klinicznych niejasna. Największych problemów klinicznych można oczekiwać przy leczeniu objawów psychotycznych. Co do zasady leki przeciwpowrotkowe powinno się stosować wyłącznie wtedy, gdy omamy i urojenia utrzymują się pomimo stosowania inhibitorów cholinesterazy. Ze względu na nadwrażliwość na neuroleptyki należy unikać klasycznych neuroleptyków, a także niektórych leków przeciwpowrotkowych II generacji,

| Proszę ocenić poniższe objawy jako obecne lub nie w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Objaw uznaje się za obecny, jeśli wystąpił w tym czasie co najmniej 3 razy | |
|--|---------|
| Czy daje się u chorego zauważyć spowolnienie w czasie inicjowania lub kontynuowania ruchu lub wahania/przerwy w trakcie ruchów? | Tak/Nie |
| Czy zauważono sztywność (typu koła zębatego lub nie) choć w jednej z kończyn? | Tak/Nie |
| Czy pojawiła się niestabilność postawy (z upadkami lub bez upadków)? | Tak/Nie |
| Czy pojawiło się drżenie choć jednej kończyny lub głowy? | Tak/Nie |
| Czy chory jest nadmiernie senny w ciągu dnia lub czy po wybudzeniu jest ospały przez dłuższy czas? | Tak/Nie |
| Czy obserwowano epizody nielogicznego myślenia lub wypowiedzania niespójnych, przypadkowych treści? | Tak/Nie |
| Czy obserwowano epizody zastygania z utratą lub znacznym osłabieniem kontaktu? | Tak/Nie |
| Czy problemy z uwagą, czujnością i koncentracją pojawiają się i znikają w ciągu dnia, znacznie zmieniając swoje nasilenie? | Tak/Nie |
| Czy pojawiły się takie zachowania w czasie snu, jak krzyk przez sen, ruszanie kończynami, kopanie, uderzanie? | Tak/Nie |
| Czy występowały omamy wzrokowe? | Tak/Nie |

Tabela 1. Lewy Body Composite Risk Score (LBCRS). Na podstawie⁽¹⁸⁾, za zgodą autorów

takich jak risperidon czy olanzapina. Lekiem z wyboru (biorąc pod uwagę potencjalną skuteczność i bezpieczeństwo), podobnie jak w psychozie w chorobie Parkinsona, jest **kwetiapina**^(27,28). Alternatywą może być klozapina, choć w grupie chorych z DLB nie przeprowadzono dotąd kontrolowanych badań klinicznych i stosowanie tego leku ma charakter wyłącznie empiryczny i oparty na doświadczeniach pacjentów z psychozą w chorobie Parkinsona.

Postępowanie w przypadku niektórych innych objawów DLB opiera się głównie na doświadczeniach u osób z podobną symptomatologią w chorobie Parkinsona. W leczeniu zaburzeń snu związanych z fazą REM (o ile nie korygują ich inhibitory cholinesterazy) można zastosować niskie dawki **klonazepamu**. W leczeniu ortostacyjnych spadków ciśnienia, poza interwencjami behawioralnymi (zwiększenie ilości płynów i soli, unikanie gwałtownych zmian pozycji głowy) oraz stosowaniem pończoch uciskowych, można wykorzystać **midodrynę** lub, jako lek kolejnego wyboru, **fludrokortyzon**. Problematyczne jest leczenie nietrzymania moczu. Typowe leki antycholinergiczne mogą nasilić zaburzenia poznawcze. W ostatnich latach podjęto próby stosowania memantyny w DLB. Wyniki opublikowanego niedawno randomizowanego, kontrolowanego placebo badania klinicznego wskazują, że chorzy z DLB (ale nie z demencją w chorobie Parkinsona!) mogą odnosić korzyści ze stosowania memantyny w zakresie wpływu na dysfunkcje poznawcze i niektóre objawy behawioralne⁽²⁹⁾, w tym zwłaszcza zaburzenia snu związane z fazą REM⁽³⁰⁾.

OTĘPIENIE Z CIAŁAMI LEWY'EGO: NIEROZWIĄZANE PROBLEMY

Podstawowym, ciągle kontrowersyjnym zagadnieniem dotyczącym DLB jest pozycja nozologiczna tego typu otępienia. Neuropatologicznie „czysta” postać DLB występuje rzadko, a w seriach autopsyjnych częściej obserwuje się albo współwystępowanie rozsianych ciał Lewy'ego (i neurytów Lewy'ego) oraz patologii typu alzheimerowskiego, albo patologię typu alzheimerowskiego współwystępującą z ograniczoną (zwykle do ciał migdałowatych) liczbą ciał i neurytów Lewy'ego⁽³¹⁾. Sprawę komplikuje dodatkowo współistnienie patologii naczyniowej.

Niejasna jest zależność między dystrybucją i liczbą ciał Lewy'ego a fenotypem klinicznym. Z jednej strony badacze podkreślają typową progresję zmian charakterystycznych dla DLB (podobnie do neuropatologicznej gradacji zmian w chorobie Parkinsona)⁽³²⁾, z drugiej jednak wskazują na relatywnie słabą korelację między liczbą i lokalizacją ciał i neurytów Lewy'ego a nasileniem demencji, podkreślając raczej znaczenie patologii alzheimerowskiej i naczyniowej^(33,34). Pojawiła się wręcz sugestia, że ciała Lewy'ego (poza rzadkimi i prawdopodobnie genetycznie uwarunkowanymi przypadkami „czystego” DLB)

są jedynie odpowiedzialne za pewien „koloryt” fenotypu, a nie za nasilenie czy tempo progresji otępienia⁽³⁴⁾.

Relacja między chorobą Parkinsona, otępieniem w chorobie Parkinsona i DLB nie jest dobrze poznana. Pogląd, że w gruncie rzeczy mamy do czynienia z różnymi manifestacjami tego samego procesu chorobowego, sformułował McKeith już kilkanaście lat temu, wprowadzając termin *spektrum choroby z ciałami Lewy'ego*⁽³⁵⁾. Jest on jednak nadal przedmiotem kontrowersji. Obok badaczy, którzy uważają podobnie jak McKeith, że mamy do czynienia z tożsamymi procesami chorobowymi, a manifestacje kliniczne wynikają tylko z dodatkowych czynników⁽³⁶⁾, istnieją naukowcy wyrażający pogląd, że w istocie są to niezależne jednostki chorobowe, a zbliżone wykładniki neuropatologiczne wynikają jedynie z niewielkiej liczby możliwych zmian obserwowanych w mózgu człowieka⁽³⁷⁾.

Wiedza dotycząca genetycznych postaci DLB jest dotychczas skąpa. Niektóre przypadki rodzinnego DLB udało się powiązać z mutacjami w tych samych genach, w których mutacje stwierdzano w rodzinnych postaciach choroby Parkinsona, co mogłoby wspierać pogląd, że DLB i PD to w istocie różne obrazy kliniczne tego samego procesu etiopatologicznego⁽³⁸⁾. Badania genetyczne i molekularne wskazują jednak również na związki z patologią białkową typową dla AD⁽³⁹⁾, a także na niezwiązane ani z AD, ani z PD mutacje, np. w genie dla glukocerebrozydazy, łączonym dotąd z patogenezą choroby Gauchera⁽⁴⁰⁾.

Nie budzi natomiast większych wątpliwości konieczność klinicznego rozpoznawania fenotypu związanego z patologią ciał i neurytów Lewy'ego. Błędna diagnoza (nierozpoznanie fenotypu, który dziś opisujemy jako DLB) niesie bowiem ze sobą ryzyko poważnych szkód zdrowotnych i postępowania nie tylko nieskutecznego, ale przede wszystkim niebezpiecznego dla chorych.

PODSUMOWANIE

Mimo iż współczesne kryteria rozpoznawcze DLB zostały sformułowane blisko dekadę temu, wiele przypadków jest nadal błędnie rozpoznawanych jako AD, PD lub, rzadziej, psychoza („starca”). Prowadzi to do nieskutecznego leczenia i jego licznych powikłań. Leczenie DLB, choć trudne i wymagające wiedzy z pogranicza neurologii i psychiatrii, jest możliwe za pomocą dostępnych obecnie metod (w tym farmakoterapii). Potencjalnie jest ono co najmniej równie skuteczne jak leczenie otępienia alzheimerowskiego i prawdopodobnie skuteczniejsze niż leczenie otępienia w chorobie Parkinsona. Właściwe, poparte wytycznymi i staranną obserwacją indywidualnych reakcji chorego zastosowanie (w tym dobranie dawek) inhibitora cholinesterazy, lewodopy i w wybranych przypadkach leku przeciwpsychotycznego (najczęściej kwetiapiny) może skutkować uzyskaniem optymalnej poprawy u większości chorych.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Zaccai J., McCracken C., Brayne C.: A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing* 2005; 34: 561–566.
2. McKeith I.G., Dickson D.W., Lowe J. i wsp.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863–1872.
3. Sławek J., Magierski R.: Otepienie z ciałami Lewy'ego – trudności diagnostyczne z perspektywy neurologa i psychiatry. *Pol. Przegl. Neurol.* 2008; 4 supl. A: 8–10.
4. Nelson P.T., Jicha G.A., Kryscio R.J. i wsp.: Low sensitivity in clinical diagnoses of dementia with Lewy bodies. *J. Neurol.* 2010; 257: 359–366.
5. Hanyu H., Sato T., Hirao K. i wsp.: Differences in clinical course between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16: 212–217.
6. Johnson D.K., Morris J.C., Galvin J.E.: Verbal and visuospatial deficits in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2005; 65: 1232–1238.
7. Williams M.M., Xiong C., Morris J.C., Galvin J.E.: Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67: 1935–1941.
8. Magierski R., Kłoszewska I., Sobów T.M.: The influence of vascular risk factors on the survival rate of patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2010; 44: 139–147.
9. Magierski R., Sobów T., Karlińska I. i wsp.: Clinical and neuropsychological predictors of the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch. Med. Sci.* 2007; 3: 157–163.
10. Tiraboschi P., Salmon D.P., Hansen L.A. i wsp.: What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? *Brain* 2006; 129: 729–735.
11. Oda H., Yamamoto Y., Maeda K.: Neuropsychological profile of dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics* 2009; 9: 85–90.
12. Mollenhauer B., Förstl H., Deuschl G. i wsp.: Lewy body and parkinsonian dementia: common, but often misdiagnosed conditions. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2010; 107: 684–691.
13. Klatka L.A., Louis E.D., Schiffer R.B.: Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: a clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson's disease comparison groups. *Neurology* 1996; 47: 1148–1152.
14. Ballard C., Holmes C., McKeith I. i wsp.: Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 1039–1045.
15. Ballard C.G., Aarsland D., McKeith I. i wsp.: Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology* 2002; 59: 1714–1720.
16. Ferman T.J., Smith G.E., Boeve B.F. i wsp.: DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology* 2004; 62: 181–187.
17. Claassen D.O., Josephs K.A., Ahlskog J.E. i wsp.: REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology* 2010; 75: 494–499.
18. Karantzoulis S., Galvin J.E.: Update on dementia with Lewy bodies. *Curr. Transl. Geriatr. Exp. Gerontol. Rep.* 2013; 2: 196–204.
19. McKeith I., Del Ser T., Spano P. i wsp.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031–2036.
20. Wesnes K.A., McKeith I.G., Ferrara R. i wsp.: Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with lewy bodies: a randomised placebo-controlled international study using the cognitive drug research computerised assessment system. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2002; 13: 183–192.
21. McKeith I.G., Wesnes K.A., Perry E., Ferrara R.: Hallucinations predict attentional improvements with rivastigmine in dementia with lewy bodies. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2004; 18: 94–100.
22. Beversdorf D.Q., Warner J.L., Davis R.A. i wsp.: Donepezil in the treatment of dementia with lewy bodies. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2004; 12: 542–544.
23. Mori E., Ikeda M., Kosaka K.; Donepezil-DLB Study Investigators: Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann. Neurol.* 2012; 72: 41–52.
24. Molloy S., McKeith I.G., O'Brien J.T., Burn D.J.: The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 1200–1203.
25. Lucetti C., Logi C., Del Dotto P. i wsp.: Levodopa response in dementia with Lewy bodies: a 1-year follow-up study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010; 16: 522–526.
26. Molloy S.A., Rowan E.N., O'Brien J.T. i wsp.: Effect of levodopa on cognitive function in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77: 1323–1328.
27. Fernandez H.H., Trieschmann M.E., Burke M.A., Friedman J.H.: Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 513–515.
28. Kurlan R., Cummings J., Raman R., Thal L.; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group: Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007; 68: 1356–1363.
29. Emre M., Tsolaki M., Bonuccelli U. i wsp.: Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 969–977.
30. Larsson V., Aarsland D., Ballard C. i wsp.: The effect of memantine on sleep behaviour in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2010; 25: 1030–1038.
31. Halliday G.M., Holton J.L., Revesz T., Dickson D.W.: Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathol.* 2011; 122: 187–204.
32. Brunnström H., Lindberg E., Englund E.: Staging of Lewy-related pathology in dementia. *Clin. Neuropathol.* 2012; 31: 216–223.
33. Weisman D., Cho M., Taylor C. i wsp.: In dementia with Lewy bodies, Braak stage determines phenotype, not Lewy body distribution. *Neurology* 2007; 69: 356–359.
34. Jellinger K.A.: A critical reappraisal of current staging of Lewy-related pathology in human brain. *Acta Neuropathol.* 2008; 116: 1–16.
35. McKeith I.G.: Spectrum of Parkinson's disease, Parkinson's dementia, and Lewy body dementia. *Neurol. Clin.* 2000; 18: 865–902.
36. Aarsland D., Londos E., Ballard C.: Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: different aspects of one entity. *Int. Psychogeriatr.* 2009; 21: 216–219.
37. Revuelta G.J., Lippa C.F.: Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia may best be viewed as two distinct entities. *Int. Psychogeriatr.* 2009; 21: 213–216.
38. Gwinn-Hardy K., Singleton A.A.: Familial Lewy body diseases. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2002; 15: 217–223.
39. Bonifati V.: Recent advances in the genetics of dementia with Lewy bodies. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2008; 8: 187–189.
40. Yang N.Y., Lee Y.N., Lee H.J. i wsp.: Glucocerebrosidase, a new player changing the old rules in Lewy body diseases. *Biol. Chem.* 2013; 394: 807–818.