

*Małgorzata Gawęł, Anna Potulska-Chromik

Choroby neurodegeneracyjne: choroba Alzheimera i Parkinsona

Neurodegenerative diseases: Alzheimer's and Parkinson's disease

Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Anna Maria Kamińska

Słowa kluczowe

starzenie, otępienie, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, β -amyloid, białko *tau*, α -synukleina, parkinsonizm, drżenie, spowolnienie ruchowe

Key words

aging, dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, β -amyloid, *tau* protein, α -synuclein, parkinsonism, tremor, bradykinesia

Address/adres:

*Małgorzata Gawęł
Klinika Neurologii WUM
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa
tel. +48 (22) 599-28-91
mgawel@wum.edu.pl

Streszczenie

Z uwagi na proces starzenia się społeczeństw, częstość występowania zespołów otępiennych stale wzrasta. Choroba Alzheimera jako otępienie „starcze” jest najczęstszą przyczyną zaburzeń otępiennych w wieku podeszłym. Jest to choroba zwyrodnieniowa ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzująca się postępującym deficytem funkcji poznawczych, zwłaszcza pamięci oraz zaburzeniami zachowania, takimi jak: apatia, pobudzenie i objawy psychotyczne. Cechami neuropatologicznymi choroby Alzheimera jest występowanie zwyrodnienia neurofibrilarnego i złożeń amyloidu zewnątrzkomórkowego pod postacią blaszek amyloidowych. Choroba Parkinsona jest również jedną z najczęstszych chorób neurozwyrodnieniowych i podobnie jak choroba Alzheimera dotyczy przede wszystkim pacjentów po 50. roku życia. Głównymi objawami choroby Parkinsona są zaburzenia w postaci spowolnienia ruchowego, drżenia spoczynkowego i wzmożenia napięcia mięśni typu plastycznego. W obrazie patomorfologicznym wewnątrz neuronów stwierdza się obecność wtrętów nazywanych ciałami Lewy'ego, których głównym składnikiem jest białko α -synukleina. W artykule zostały przedstawione podstawowe mechanizmy leżące u podłoża obu schorzeń. Opisano ich objawy kliniczne, procedury diagnostyczne i kryteria rozpoznawania. Przedstawiono obecnie obowiązujące standardy leczenia oraz kierunki poszukiwań nowych metod terapeutycznych.

Summary

Because of the aging societies the increased prevalence of patients with dementia is observed. Alzheimer's disease as a senile dementia is the most frequent reason for dementia syndromes. Alzheimer's disease is neurodegenerative disorder of central nervous system with disability of cognitive functions, especially memory, and behavior abnormalities as apathy, agitation and psychotic symptoms. The characteristic neuropathological abnormalities are neurofibrillary tangles and extracellular accumulation of amyloid in the form of senile plaques. Parkinson's disease is also one of the most frequent neurodegenerative disorders and occurs mainly in people in age over 50 years. The core symptoms of Parkinson disease are bradykinesia, tremor and plastic rigidity. There are characteristic inclusions in neurons called Lewy's bodies formed by α -synuclein. The basic pathological processes, clinical symptoms of both neurodegenerative diseases, diagnostic procedures and criteria were presented. The short review of drugs used in the treatment of the diseases and future therapeutic directions was made.

WPROWADZENIE

Z uwagi na obserwowane od wielu lat zjawisko starzenia się społeczeństw, znacząco wzrasta odsetek osób w starszym wieku, a co za tym idzie – wzrasta liczba osób cierpiących na zespoły otępienne. W 2005 roku w Polsce było 5,9 mln osób w wieku powyżej 60. roku życia, a według prognoz, w 2030 roku będzie ich ponad 9 milionów. W związku z powyższym problem odpowiedniej diagnostyki i terapii schorzeń wieku starczego nabiera ogromnej wagi (1). Choroba Alzheimera (AD – ang. *Alzheimer's*

disease), będąca przykładem „otępienia starczego”, jest uznawana za najczęstszą przyczynę demencji. Wśród populacji osób w wieku 60 lat częstość występowania choroby Alzheimera szacuje się na 1%, natomiast w populacji osób w wieku 90 i więcej lat nawet do 50% (2). Choroba Parkinsona (PD – ang. *Parkinson's disease*) jest również jedną z najczęstszych chorób neurozwyrodnieniowych i podobnie jak choroba Alzheimera dotyczy przede wszystkim pacjentów po 50. roku życia. W populacji ogólnej występuje u 0,15%, natomiast u osób po

70. roku życia – u ok. 1,5-2%; średni wiek zachorowania to 58 lat, mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety. Ocenia się, że w naszym kraju różne postacie otępienia dotyczą około 500 tys. osób, w tym połowę tej liczby zajmuje otępienie typu Alzheimerera.

CHOROBA ALZHEIMERA

Patogeneza

Choroba Alzheimerera jest amyloidozą, tj. procesem neurodegeneracyjnym, w którym dochodzi do nieprawidłowego odkładania się w mózgu białka amyloidowego w wyniku tzw. „kaskady amyloidowej”. W warunkach prawidłowych śródbłonowy peptyd, białko prekursora amyloidu β (APP – ang. *amyloid precursor protein*), składający się z 700 aminokwasów, kodowany przez gen znajdujący się na chromosomie 21, stanowi jedną ze składowych błony komórkowej neuronu i prawdopodobnie posiada aktywność neuroprotekcynną i neurotroficzną oraz uczestniczy w transporcie aksonalnym. APP zostaje rozszczepiony na rozpuszczalne fragmenty przez prawidłowo działający enzym α -sekretazę (3). W procesie nieprawidłowych przemian z udziałem β - i γ -sekretyz dochodzi do jego fragmentacji na nierozpuszczalne formy β -amyloidu, który odkłada się wewnątrz-, a następnie zewnątrzkomórkowo w postaci blaszek starczych. Obecność nierozpuszczalnych form β -amyloidu prowadzi do hiperfosforylacji białka *tau* wiążącego się z mikrotubulami i zapewniającego im stabilizację. Prawidłowo w mózgu białko *tau* występuje w postaci 6 izoform generowanych w wyniku różnicowego łączenia eksonów transkryptu genu *MAPT* (17q21) (*MAPT* – ang. *microtubule-associated protein tau*) (4). Mutacje *MAPT* prowadzą do powstania białka *tau* łatwo podlegającego fosforylacji, o zmienionym powinowactwie do mikrotubul, zawierającego liczne struktury β -karkty i ulegającego agregacji w postaci podwójnych, helikalnych włókien. Nieprawidłowa budowa i funkcja białka *tau* jest przyczyną zaburzeń w transporcie wewnątrzaksonalnym. Hiperfosforylowane białko *tau* odkłada się w postaci określanej jako zwyrodnienie neurofibrylarne prowadzące do obumierania neuronów. β -amyloid odkłada się także w ścianach drobnych naczyń mózgowych w warstwie korowej, a proces ten może prowadzić do powstania ognisk mikrokrwawień zlokalizowanych w strukturach korowych. Liczba oraz rozmieszczenie blaszek starczych oraz neuronów z cechami zwyrodnienia neurofibrylarnego jest podstawą do neuropatologicznej klasyfikacji rozpoznania AD. Do innych zmian neuropatologicznych stwierdzanych w AD należą kwasochłonne ciała Hirano, zawierające aktywną, i zwyrodnienie ziarnisto-wodniczkowe. Opisane zmiany neurozwyrodnieniowe prowadzą do obumierania neuronów oraz zaniku połączeń międzyneuronalnych. Skutkują one spadkiem poziomu substancji przekazywających, z których największe znaczenie dla układu pamięci ma obniżenie zawartości acetylocholino (5). Większość przypadków AD to przypadki sporadyczne, u 10-20% chorych jest to schorzenie dziedziczne autosomalnie dominujące. Jest to choroba heterogenna ge-

netycznie, a w jej etiologii odgrywają rolę różne geny. Badania rodzin z wczesną postacią AD, z początkiem przed 65. r.ż., pozwoliły na zidentyfikowanie mutacji w obrębie trzech genów odpowiedzialnych za wystąpienie choroby: *APP* (21q21), preseniliny 1 (*PSEN1*) (14q24.3) i preseniliny 2 (*PSEN2*) (1q42.13). Mutacje w obrębie genu dla *APP* są to najczęściej zmiany sensu w okolicy miejsca cięcia białka *APP* przez γ -sekretazę. Mutacje w obrębie genów *PSEN1* i *PSEN2* kodują białka presenilinę 1 i 2, które stanowią część γ -sekretyzy i warunkują jej proteolityczną aktywność (3, 6).

Jedynym pewnym czynnikiem genetycznym odgrywającym istotną rolę w późnej postaci choroby Alzheimerera jest gen dla apolipoproteiny E (APO E), tj. jego wariant E-4 allelu apolipoproteiny E (19q13.2). Układ alleli E4/E4 nie warunkuje wystąpienia AD, ale jest czynnikiem zwiększonej „podatności” na tę chorobę i powoduje obniżenie wieku zachorowania w sposób zależny od dawki (ang. *dose dependent*) (7).

Prawdopodobnie różne allele E1,2,3,4 wpływają na różny stopień akumulacji β -amyloidu w mózgu. W rozwoju późnej postaci AD podkreślana jest możliwość mutacji w obrębie chromosomów 9, 10 i 11. Postulowanymi genami „kandydatami” jest *GAB2* (11q13.4-13.5) (*GAB2* – ang. *associated-binding protein 2*) kodujący aktywator kinazy fofatydyloinozytolu, *SORL1* (11q23.2-q24.2) (*SORL1* – ang. *sortilin-related receptor 1*) kodujący receptor dla lipoprotein o niskiej gęstości, którego brak powoduje wzrost ilości *APP*, *IDE* (10q24) (*IDE* – ang. *insulin-degrading enzyme*) kodujący enzym degradujący insulinę (jak stwierdzono w długofalowych badaniach hiperinsulinemia może zwiększać ryzyko AD) (7). Na chromosomie 9 znajdują się geny *DAPK1* (*DAPK1* – ang. *death-associated protein kinase 1*), związane z apoptozą, oraz gen *UBQLN1* (ang. *gen encoding Ubiquilin-1*) dla ubikwityny 1, który może odgrywać rolę w degradacji białek i wchodzić w interakcje z preseniliną 1 i 2 (3, 6, 7). Należy zwrócić uwagę, że od kilku lat podkreśla się pewne podobieństwo pomiędzy podłożem chorób neurozwyrodnieniowych takich jak AD czy PD a chorobami priornowymi w związku z tym, że w obu przypadkach dochodzi do zmiany konformacji białek i ich agregacji (8).

Objawy choroby Alzheimerera

Zaburzenia pamięci – początek choroby jest podstępny, a tempo progresji zaburzeń otępiennych powolne. Najwcześniejszym objawem AD są zaburzenia pamięci. Osoba chora bardzo szybko zapomina o sytuacjach dziejących się na bieżąco. Początkowo dość dobrze pamięta zdarzenia z odległej przeszłości, np. potrafi podać szczegóły dotyczące dzieciństwa, informacje o swojej pierwszej pracy, a nie jest w stanie powiedzieć, co zdarzyło się kilka minut lub kilka godzin temu (9). Często pierwszym problemem, który skłania opiekunów do szukania pomocy lekarskiej, jest stała potrzeba powtarzania tych samych, bieżących informacji choremu, stałe poszukiwanie przez niego przedmiotów

codziennego użytku, tj. kluczy lub okularów, albo ciągłe zadawanie pytań na ten sam temat. W późniejszym etapie pojawia się zacieranie śladów pamięci dawnej i zapomnianie tego, co wydarzyło się w odległej przeszłości chorego. W głębokim stadium dochodzi do zapominania podstawowych informacji o własnej osobie, tj. chory nie pamięta, kim jest, jak się nazywa, gdzie i z kim mieszka, nie rozpoznaje członków najbliższej rodziny.

Zaburzenia językowe – często pierwszym objawem, na który skarżą się pacjenci, jest tzw. „wypadanie słów”. Przyczyną tych objawów jest nakładanie się trudności z przypominaniem sobie wyrazów z początkiem zaburzeń funkcji mowy. Słownictwo chorego stopniowo ubożeje. W głębokim stadium chory często jest zdolny jedynie do wypowiedziania kilku prostych słów, a następnie tylko sylab i dźwięków (10).

Zaburzenia orientacji – pierwszym objawem choroby mogą być trudności w prawidłowej orientacji w terenie, w posługiwaniu się mapami itp. Początkowo dotyczą one poruszania się w nieznaną okolicę, a następnie także w znanym od wielu lat otoczeniu. W głębokim stadium choroby pacjent ma nasilone zaburzenia orientacji w rozkładzie swojego mieszkania, nie może znaleźć drogi do kuchni czy łazienki, co ogromnie utrudnia jego codzienne funkcjonowanie.

Zaburzenia koncentracji i uwagi – często pierwszą skargą pacjentów są trudności w skoncentrowaniu się nad wykonywaną aktualnie czynnością. Bodziec z zewnątrz uniemożliwia powrót do przerwanej pracy.

Urojenia i omamy – najczęstszym rodzajem urojeń, które występują u chorych z AD, jest przekonanie o stanie zagrożenia spowodowanym przez inne osoby, w tym przez opiekuna. Do pierwszych objawów o tym charakterze należą sytuacje, w których chory podejrzewa najbliższą osobę o świadome chowanie różnych przedmiotów, tak by nie mógł on ich znaleźć. Często jest poczucie zdrady przez małżonka, przekonanie o jego oszustwach na tle finansowym, podejrzenie opiekuna o chęci pozbycia się chorego z domu lub o działanie na jego szkodę poprzez podawanie mu niewłaściwych leków. W związku ze swoją treścią, urojenia mogą wywoływać silne reakcje lękowe i zachowania agresywne. Omamy wzrokowe zazwyczaj korespondują swą treścią z urojeniami (11).

Zaburzenia zachowania i nastroju – do zaburzeń zachowania czy nastroju w postaci irytacji, zdenerwowania, niepokoju mogą prowadzić okoliczności, w których pacjent na skutek swoich poznawczych ograniczeń nie jest w stanie opanować i zrozumieć sytuacji, w której się znajduje.

Depresja – na oddzielną uwagę zasługują zaburzenia nastroju w postaci depresji, rzadziej występują zachowania euforyczne. U chorego obniżenie nastroju w postaci smutku, apatii, uczucia beznadziejności może pojawiać się już na początku choroby, wówczas gdy chory zaczyna sobie zdawać sprawę z narastających zaburzeń pamięci i postępujących zaburzeń sprawności w wykonywaniu codziennych zadań. W zaawansowanym stadium depresja może być jed-

nym z objawów choroby (12). Trzeba też zaznaczyć, że często do poradni dla osób z chorobą Alzheimera trafiają pacjenci, u których objawy depresyjne imitują stan otępienia. Zazwyczaj dotyczy to osób przed 65. rokiem życia. Dzieje się tak dlatego, że konsekwencją depresji są zaburzenia koncentracji i uwagi, które są przyczyną utrudnionego zapamiętywania bieżących informacji.

Niepokój psychoruchowy i objaw wędrowania – najczęściej pobudzenie psychoruchowe nasila się w godzinach popołudniowych i wieczornych. Wiąże się to m.in. z tzw. objawem wędrowania, który polega na stałym, przymusowym chodzeniu po mieszkaniu, a także często aktywnych próbach wyjścia na zewnątrz. Temu zachowaniu nierzadko towarzyszy przekonanie, że dom, w którym obecnie przebywa chory, nie jest jego prawdziwym domem i chce on wrócić do „swojego” domu, mając zazwyczaj na myśli swój dom z dzieciństwa.

Objaw „lustra” i „telewizora” – dotyczą one głównie osób w zaawansowanym stadium choroby. Chory, patrząc na swoje odbicie w lustrze, nie rozpoznaje siebie i „widzi” obcą osobę, z którą często próbuje nawiązać kontakt, a nawet staje się wobec niej agresywny. Sytuacje rozgrywane się na ekranie telewizyjnym chory może traktować jako dziejące się w rzeczywistości. W zależności od treści programu, mogą one wywoływać nasilenie dobrych lub złych emocji (13).

Zaburzenia snu – w obraz choroby wpisane są zaburzenia rytmu dobowego. Chory, często z uwagi na pobudzenie psychoruchowe występujące w godzinach wieczornych, zasypia późno w nocy i śpi następnego dnia do godzin południowych. Odmiernym problemem jest podsypianie w ciągu dnia, częste u chorych z obniżeniem nastroju, apatycznych i adynamicznych. Inni chorzy mają silną potrzebę bardzo wczesnego zasypiania i wówczas wybudzają się w bardzo wczesnych godzinach porannych.

Mioklonie i napady padaczkowe – w głębokim stadium AD mogą wystąpić mioklonie oraz napady padaczkowe toniczno-kloniczne, które pojawiają się u ok. 10% pacjentów w zaawansowanej fazie choroby.

Inne zaburzenia neurologiczne – u ok. 60% chorych stwierdza się objawy pozapiramidowe w postaci spowolnienia ruchów, pochylenia sylwetki, ubogiej mimiki twarzy, uczucia sztywności mięśni. Niestety, objawy te nie reagują na standardowe leczenie, skuteczne w chorobie Parkinsona (14). W zaawansowanym stadium choroby u części chorych narasta zniechęcenie przejawiające się spowolnieniem i trudnościami w chodzeniu oraz tendencją do upadków. W miarę postępu choroby występują trudności także z utrzymaniem pozycji siedzącej i z pionizacją tułowia. Przebywanie wyłącznie w pozycji leżącej, co w krańcowym etapie występuje u wielu chorych, wiąże się z ryzykiem wielu powikłań, np. odleżyn i odparzeń w miejscach szczególnie narażonych na ucisk (pośladki, pięty, łokcie), infekcji płucnych lub zachłyśnięcia pokarmem.

Inne problemy ogólnomedyczne – z uwagi na zaburzenia pamięci chorzy mieszkający samodzielnie, bez całodobowej opieki, przyjmują zbyt małą lub zbyt

dużą ilość posiłków. Stan niedożywienia może być też związany z trudnościami w przygotowaniu sobie potraw pełnowartościowych, zawierających warzywa, owoce, mięso i nabiał. Często chorzy mają tendencję do spożywania przez cały dzień jednego prostego dania. Odmiernym problemem staje się nadmierna zachłanność na jedzenie, wynikająca z tego, że chory nie pamięta, że przed chwilą jadł posiłek (15). Zarówno jedna, jak i druga sytuacja mogą powodować problemy natury ogólnomedycznej, np. niedokrwistość, hiponatremię, hipopotasemię. Nieprawidłowa dieta z niską zawartością błonnika oraz mała ilość przyjmowanych płynów prowadzi do przewlekłych zaparć i bolesnych wypróżnień. Ból powoduje tendencję do unikania defekacji, co wtórnie prowadzi do nasilenia zaparć.

Stadia choroby Alzheimerera

AD jest schorzeniem postępującym powoli. Nie wszystkie objawy pojawiają się jednocześnie. Każdy etap choroby może trwać różnie długo, od kilku miesięcy do kilku lat. Według często stosowanej Skali Ogólnej Deterioracji można wyróżnić następujące stadia:

- 1 etap: brak zaburzeń pamięci,
- 2 etap: poczucie trudności w przypominaniu słów,
- 3 etap: pogorszenie sprawności zawodowej (do 7 lat),
- 4 etap: wymaganie pomocy w złożonych zadaniach, np. planowanie przyjęcia, wypełnianie rachunków (do 2 lat),
- 5 etap: wymaganie pomocy przy doborze ubrań (do 2 lat),
- 6 etap: a. wymaganie pomocy przy ubieraniu (do 3 lat),
b. wymaganie pomocy przy czynnościach higienicznych,
c. nietrzymanie moczu,
d. nietrzymanie kału,
- 7 etap: a. ograniczenie mowy do ok. 6 słów,
b. zrominialny słownik budowany z pojedynczych słów,
c. utrata zdolności chodzenia,
d. utrata zdolności siedzenia,
e. utrata zdolności do uśmiechania się,
f. utrata zdolności do utrzymania uniesionej głowy (16).

Stosowanie powyższej i podobnych skal umożliwia szybką orientację w stanie chorego, a także zastosowanie odpowiednich środków terapeutycznych.

Rozpoznanie

Do rozpoznania AD konieczne jest, oprócz danych z wywiadu i badania przedmiotowego, wykonanie badań laboratoryjnych (podstawowych: morfologia, elektrolity, glukoza, transaminazy, mocznik, kreatynina, hormony tarczycy, witamina B₁₂) w celu wykluczenia innych przyczyn deficytów w zakresie funkcji poznawczych (niedokrwistość, niedoczynność i nadczynność

tarczycy, zaburzenia elektrolitowe, hipoglikemia, przewlekłe nadużywanie leków oraz alkoholu itd.). W procesie diagnostycznym nieodzowne jest także wykonanie badań neuropsychologicznych, szczególnie u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi lub podejrzeniem pseudootępienia na tle depresji. Prosty testami, które mogą być wykonane w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych, a które wstępnie charakteryzują obraz zaburzeń, są Krótka Skala Zaburzeń Poznawczych (MMSE – ang. *Mini Mental State Examination*) (17) oraz Montrealska Skala Oceny Funkcji Poznawczych (MoCA – ang. *Montreal Cognitive Assessment*) (18). Do podstawowych metod diagnostycznych należą badania neuroobrazujące – tomografia komputerowa (TK) lub badanie rezonansu magnetycznego (RM) mózgu, wykonywane m.in. w celu wykluczenia innych przyczyn zaburzeń otępiennych takich jak wodogłowie, guz mózgu, przewlekły krwaki podtwardówkowy. Należy podkreślić, że badania TK lub RM przeprowadzane w sposób rutynowy nie potwierdzą ani nie wykluczą AD, choć mogą uwidoczniać typowy dla choroby zanik struktur hipokampalnych i płatów skroniowych. Nie odpowiedzą nam natomiast na pytanie, czy są to zmiany adekwatne do wieku, czy nie. Takie możliwości diagnostyczne daje wyłącznie ocena wolumetryczna hipokampa i płatów skroniowych w badaniu RI (19). W badaniach klinicznych wykorzystuje się także metodę badania PET celem obrazowania złogów β -amyloidu. Ostatnio wykazano korelację objawów otępiennych z obecnością złogów białka *tau*, uwidoczniwanych w badaniu PET (pozytronowa tomografia emisyjna – ang. *positron emission tomography*) (20, 21).

W 1984 roku zostały opracowane kryteria rozpoznawania AD. Według nich przyżyciowo można postawić jedynie prawdopodobną diagnozę opartą na obecności szeregu objawów klinicznych oraz wykluczeniu innych przyczyn zaburzeń funkcji poznawczych (22). Pewną chorobę Alzheimerera można rozpoznać jedynie poprzez badanie obecności zwyrodnienia neurofibrylarnego w sposób ilościowy. Od wielu lat trwają poszukiwania odpowiedniego biomarkera, który przyżyciowo umożliwiłaby pewne rozpoznanie AD. Obecnie niepodlegający dyskusji jest fakt, że w AD nawet we wczesnym stadium, w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się obniżony poziom β -amyloidu A β ₁₋₄₂ i podwyższony poziom białka *tau*. W związku z powyższym badanie płynu mózgowo-rdzeniowego zostało ujęte w unowocześnionej wersji kryteriów rozpoznawania AD wg NINDCDS-ARDRA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (23) jako jeden z testów, które należy rozważyć w diagnostyce. Według ww. zaleceń do kryteriów podstawowych należą:

A. Obecność wczesnych i znaczących zaburzeń pamięci epizodycznej, charakteryzujących się poniższymi cechami:

- stopniowymi i postępującymi zaburzeniami pamięci zgłaszanymi przez chorego lub informatora, trwającymi dłużej niż 6 miesięcy,

- obiektywnie potwierdzonymi za pomocą testów i znamionnymi zaburzeniami pamięci epizodycznej,
- zaburzeniami pamięci epizodycznej, które mogą być izolowane albo mogą dotyczyć także innych funkcji poznawczych zarówno na początku choroby, jak i wraz z jej rozwojem.

Do cech wspomagających w rozpoznaniu choroby Alzheimerera zaliczono:

B. Stwierdzenie zaniku przyśrodkowych części płata skroniowego:

- zmniejszenie objętości hipokampa, kory śródwęczowej, jąder migdałowych udokumentowane w badaniu RI w ocenie ilościowej na podstawie wizualnych skal punktowych (odnośnie do istniejących norm wiekowych) lub oceny wolumetrycznej powyższych rejonów w porównaniu z normami wiekowymi.

C. Stwierdzenie nieprawidłowych stężeń biomarkerów w PMR:

- niskie stężenie $A\beta_{1-42}$, wzrost stężenia całkowitego białka *tau* lub wzrost zawartości nieprawidłowo fosforylowanego białka *tau*, lub kombinacja wszystkich wymienionych.

D. Stwierdzenie swoistego wzorca w obrazowaniu czynnościowym w badaniu PET:

- obniżenie metabolizmu glukozy obustronnie w płatach skroniowo-ciemiennych.

E. Wykazanie w rodzinie obecności mutacji dziedziczonej autosomalnie dominująco.

W związku z tym, że prawdopodobnie przyżyciowe rozpoznanie AD dokonuje się częściowo poprzez wykluczenie innych przyczyn zaburzeń poznawczych, w rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę otępienie naczyniopochodne, w tym otępienie wielozawałowe (MID – ang. *multi-infarct dementia*), otępienie związane z udarem strategicznym (pojedynczy udar niedokrwieny o lokalizacji związanej z konkretną („strategiczną”) funkcją poznawczą), podkorowe otępienie naczyniowe oraz inne choroby neurodegeneracyjne, m.in. chorobę Lewy’ego, chorobę Parkinsona, chorobę Huntingtona, zanik wieloukładowy.

Możliwości terapeutyczne w chorobie Alzheimerera

Do leczenia lekkiej i średniozaawansowanej fazy AD zarejestrowano leki z grupy inhibitorów acetylocholinoesterazy. Należący do tej grupy donepezil stosuje się w postaci doustnych tabletek, 1 raz na dobę, w godzinach wieczornych, w dawce 5 lub 10 mg. Rywastygmina poza formą doustnych tabletek podawanych 2 razy dziennie po 1,5 mg, 3 mg lub 6 mg, występuje także w postaci plastrów – bardzo dogodnej postaci dla pacjentów odmawiających przyjmowania leków doustnie lub mających problemy z polykaniem. W trakcie przyjmowania inhibitorów acetylocholinoesterazy obserwowana jest poprawa w punktacji skal oceniających funkcje poznawcze u 45-70% chorych, ale nie wpływają one na zmianę w zakresie skal oceniających jakość życia (24). Wśród działań niepożądanych wymienia się

nudności (10-30%; w większości przypadków objawy przemijające lub zmniejszane poprzez przyjmowanie leków z pożywieniem) oraz znacznie rzadziej: bóle głowy, pobudzenie, wysypkę, koszmary nocne i drżenie mięśni. **Do przeciwwskazań w stosowaniu inhibitorów należą: ciężka niewydolność wątroby, zaburzenia rytmu serca (choroba węzła zatokowego, blok zatokowo-przedsionkowy i przedsionkowo-komorowy), napady drgawkowe, choroba wrzodowa, POCHP/astma i obturacja dróg moczowych.** Pomimo że leki te są zarejestrowane do leczenia łagodnej i umiarkowanej fazy schorzenia, pozostaje pytanie, jak długo je stosować. Większość badań nie jest długoterminowych (6-12 miesięcy), trudno więc porównać efekt zaprzestania terapii i naturalnego przebiegu choroby. Badanie autopsyjne u chorych z otępieniem wykazało u chorych leczonych inhibitorami o 68% mniej śródmiąższowych depozytów β -amyloidu w porównaniu do osób nieleczonych (25). W innym badaniu wykazano wolniejszą progresję zaniku hipokampa u osób z AD leczonych inhibitorami (26). **Lekiem zarejestrowanym do leczenia umiarkowanej i zaawansowanej fazy choroby jest memantyna, antagonistą receptora NMDA (N-metylo-D-asparaginowego).** W AD stwierdza się znaczne uszkodzenie neuronów glutaminergicznych w hipokampie i korze mózgu. Uważa się, że nieprawidłowo działające neurony uwalniają zbyt duże ilości kwasu glutaminowego, który nadmiernie stymuluje receptor NMDA (receptor N-metylo-D-asparaginowy), co prowadzi do śmierci komórkowej. Memantyna przywraca funkcje receptora NMDA i działa neuroprotekcyjnie, zmniejszając napływ Ca do wnętrza neuronu. Istnieją też doniesienia, że memantyna obniża poziom hiperfosforylowanego białka *tau* w płynie mózgowo-rdzeniowym (27). Działania niepożądane obserwowane przy przyjmowaniu memantyny nie są częstsze niż przy przyjmowaniu placebo, poza bólami głowy i uczuciem zmęczenia. **Do przeciwwskazań w stosowaniu memantyny należą niewydolność wątroby, padaczka i niewydolność krążenia.**

W terapii zaburzeń psychopatologicznych stosuje się klasyczne neuroleptyki, np. haloperidol, promazyne, chlorprotiksen, lewopromazyne (raczej doraźnie, w niewielkich dawkach, z uwagi na częste działania niepożądane w postaci hipotonii, objawów pozapiramidowych i upadków) (28), atypowe neuroleptyki, np. risperidon, olanzapina, kwetiapina (dawkę należy zwiększać bardzo ostrożnie, w porównaniu z klasycznymi neuroleptykami mają większą skuteczność w łagodzeniu objawów pobudzenia i agresji, zalecane w leczeniu przez okres do 12 miesięcy, po którym stwierdza się nasilenie działań niepożądanych w postaci objawów pozapiramidowych) (29). Lekiem o dużej skuteczności jest także karbamazepina, której mechanizm działania w pobudzeniu nie jest znany. Stosowana jest w mniejszych dawkach niż w padaczce, tj. 300 mg/d (30). W zaburzeniach subdepresyjnych i lękowych zalecany jest trazo-

done najczęściej w dawce 50 mg dziennie, jako stosunkowo bezpieczny u starszych osób obciążonych chorobą wieńcową i niewydolnością wątroby, a także citalopram (31). Ostatnio zakończone trzy badania kliniczne z użyciem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw β -amyloidowi nie wykazały znaczących korzyści w odniesieniu do stanu funkcji poznawczych u pacjentów z AD. W badaniu z bapineuzumabem stwierdzono, że jego podawanie nie miało wpływu na zaburzenia otępienne, na podstawie badania PET wykazano mniejsze gromadzenie β -amyloidu u pacjentów będących nosicielami APOE4 oraz niewielkie obniżenie fosforylowanego białka *tau* w płynie mózgowo-rdzeniowym. W trakcie podawania solanezumabu i crenezumabu obserwowano niewielki korzystny wpływ na funkcje poznawcze jedynie u pacjentów w łagodnym stadium AD (32). Obecnie w badaniach 2 i 3 fazy testowane są inhibitory β -sekreazy, które mają powodować 80% spadek wytwarzania β -amyloidu.

CHOROBA PARKINSONA

Patogeneza

Pierwszą charakterystykę choroby, wyodrębniającą jej podstawowe cechy, sporządził James Parkinson w 1817 roku. Opisane schorzenie nazwał drżączką porażną (33). Nazwa ta dość dobrze oddawała najbardziej charakterystyczne objawy choroby, czyli drżenie i ograniczenie sprawności ruchowej. PD związana jest z neurozwyrodnieniem struktury śródmózgowia, tj. substancji czarnej, i prowadzi do spadku poziomu dopaminy w mózgu. Etiopatogeneza tej choroby nie jest do końca poznana. Jedną z koncepcji wskazywała na przedwczesne starzenie się i zanik komórek istoty czarnej, w konsekwencji prowadzący do zmniejszenia ilości dopaminy w prążkowie (34, 35). Aktualnie w patogenezie uwzględnianych jest szereg czynników zarówno genetycznych, jak i środowiskowych, w tym działanie wolnych rodników i stresu oksydacyjnego (36). W obrazie patomorfologicznym PD wewnątrz neuronów stwierdza się obecność wtrętów nazywanych ciałami Lewy'ego. Ich głównym składnikiem jest białko α -synukleina. W genetycznie uwarunkowanej chorobie Parkinsona (z mutacją w genie α -synukleiny) nieprawidłowo zbudowane białko odkłada się w postaci wtrętów w komórkach nerwowych, co prowadzi do ich śmierci w mechanizmie apoptozy. Ostatnio w większości chorób neurozwyrodnieniowych potwierdzana jest teoria przekazywania nieprawidłowej konformacji białek, podobnie jak dzieje się to w chorobach prionowych. Między innymi na modelach zwierzęcych udowodniono, że nieprawidłowa budowa jednej części synukleiny po przekształceniu z konformacji α na strukturę β -kardki prowadzi do „zarażenia” pozostałej synukleiny i jej przekształcenia w postaci β oraz wtórnego nagromadzenia w postaci β -amyloidu, co prowadzi do przedwczesnej śmierci komórki (36). Śmierć komórek substancji czarnej prowadzi do spad-

ku ilości dopaminy w prążkowie. Należy dodać, że jej ilość zmniejsza się fizjologicznie o 6-8% w każdej dekadzie życia i u zdrowych osób pod koniec 6. dekady wynosi 40-50% wartości wyjściowej (34, 35). Na podstawie badań patomorfologiczno-biochemicznych stwierdzono, że prawdopodobnie objawy kliniczne choroby PD pojawiają przy spadku stężenia dopaminy do ok. 20% w porównaniu do stężenia dopaminy w mózgach kontrolnych (37).

Objawy

Do klasycznych objawów choroby Parkinsona należą: spowolnienie ruchowe nazywane również bradykinezją oraz co najmniej jeden z następujących objawów: wzmożone napięcie mięśniowe typu plastycznego, drżenie spoczynkowe 4-6 Hz lub/i zaburzenia postawy (38). Inne objawy charakterystyczne dla PD to zaburzenia wegetatywne: ślinotok, łojotok, zaparcia. Objaw, na który często zwracają uwagę sami pacjenci, wynikający zarówno ze spowolnienia, drżenia, jak i sztywności mięśniowej dłoni to mikrografia, czyli zmiana charakteru pisma. Do objawów przedklinicznych, tj. występujących przed objawami klasycznymi ruchowymi, należą zaburzenia węchu oraz wyżej wspomniane objawy autonomiczne (zwłaszcza zaparcia), które mogą wyprzedzać klasyczny początek choroby nawet o 10 lat (38, 39). Fakt ten jest zgodny z badaniami Braaka, który na podstawie obrazu patomorfologicznego mózgu wyróżnił fazy neurodegeneracji w PD i wskazał miejsce początku neurodegeneracji w opuszce węchowej i jądrze grzbietowym nerwu błędnego (40).

Typowa choroba Parkinsona na początku występuje po jednej stronie, a po zastosowaniu odpowiedniej dawki lewodopy u pacjentów obserwuje się znaczną poprawę stanu ruchowego. Dobra odpowiedź na leczenie jest warunkiem rozpoznania idiopatycznej PD (38, 39).

Rozpoznanie

Mimo opublikowania zaleceń w zakresie diagnostyki i leczenia nadal nie istnieje prosty algorytm dotyczący rozpoznania choroby oraz dalszego postępowania. Diagnostyka choroby Parkinsona w głównej mierze opiera się o kryteria kliniczne (38, 39). Bardzo ważnym elementem diagnostyki jest wykluczenie parkinsonizmu objawowego np. po zażywaniu neuroleptyków lub po zatruciu czadem. W kryteriach nie ujęto żadnych badań dodatkowych, mogących potwierdzić rozpoznanie. Mimo dość charakterystycznego obrazu PD, nawet w najlepszych ośrodkach na świecie rozpoznawalność określa się na 75-85%. Na podstawie dużego wieloośrodkowego badania klinicznego z wykorzystaniem badań neuroobrazowych można uznać, że PD jest zbyt często rozpoznawana – zjawisko to może dotyczyć nawet 47% chorych (41). W przypadku chorych o wczesnym początku zachorowania, mających w perspektywie wieloletnie leczenie, problem ten wydaje się mieć szczególnie istotne znaczenie.

Różnicowanie choroby Parkinsona przede wszystkim obejmuje: drżenie samoistnie występujące syme-

trycznie w określonych pozycjach i nasilające się po obciążeniu, a zmniejszające po alkoholu (drżenie parkinsonowskie jest drżeniem spoczynkowym i głównie występuje wtedy, gdy pacjent jest rozluźniony, a drżąca kończyna jest w spoczynku), guz płata czołowego (dominują objawy adynamii i spowolnienia, stąd wskazania wykonania badania neuroobrazowego u pacjentów z podejrzeniem PD), depresję oraz parkinsonizm atypowy (38, 39). Parkinsonizm atypowy to grupa chorób neurozwyrodnieniowych, w których oprócz zespołu parkinsonowskiego występują: zajęcie układu autonomicznego pod postacią hipotonii ortostatycznej (zanik wieloukładowy [MSA – ang. *multiple system atrophy*]), otępienie i zaburzenia gałkorochove, postępujące porażenie nadjądrowe (ang. *progressive supranuclear palsy*), zaburzenia pamięci i ruchy mimowolne ręki – ręka pacjenta staje się „nieposłuszna”, nie tylko drży, ale także występują po jednej stronie ruchy mimowolne (objaw obcej ręki – ang. *alien limb syndrome*), zwyrodnienie korowo-podstawne (ang. *cortico-basal degeneration*), dominujące od samego początku otępienie (choroba rozsianych ciał Lewy’ego – ang. *Lewy body dementia*). Klasyczne badania neuroobrazowe zalecane do wykonania u pacjentów z podejrzeniem PD, tj. tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu, nie potwierdzają wprawdzie PD, ale pozwalają wykluczyć inne choroby (jw.) wymagające różnicowania z PD.

Wraz z pojawieniem się izotopowych znaczników, mających powinowactwo do części presynaptycznej układu istota czarna-prądkowie, pojawiła się możliwość neuroobrazowania i oceny układu pozapiramidowego w PD *in vivo*. Radioznacznikiem zarejestrowanym do tego typu badań jest ioflupan (DaTSCAN – DaT Scanning, aktualnie w Polsce niedostępny). Badanie z tym radioliganem pozwala na potwierdzenie PD z czułością na poziomie 97,5%. Wartym wspomnienia zagadnieniem jest interpretacja wyniku badania SPECT (ang. *single-photon emission computed tomography*) u chorych we wczesnym stadium choroby. Jak się okazało, u części pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym ELLDOPA (ang. *earlier versus later levodopa in Parkinson disease*) (42), u których w celu weryfikacji rozpoznania wykonano badanie SPECT, nie stwierdzono zaburzeń szlaku dopaminergicznego, co pokazuje, jak trudne może być niekiedy postawienie właściwego rozpoznania na początku choroby (SWEDDs – ang. *scans without evidence of dopaminergic deficit*). W grupie chorych określanych obecnie akronimem SWEDDs podejrzewa się, że przyczyną zespołu pozapiramidowego jest dystoniczne drżenie jednostronne (43), nieobserwowane są także zaburzenia węchu charakterystyczne dla procesu neurozwyrodnieniowego w przebiegu PD (44).

Możliwości terapeutyczne w chorobie Parkinsona

W PD dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy układem dopaminergicznym a układem cholinergicznym. Leczenie obejmuje zatem stymulację układu dopaminergicznego, wzrost produkcji endogennej

dopaminy bądź zablokowanie metabolizmu dopaminy przez blokadę enzymów rozkładających dopaminę MAO (*monoaminooksydaza*) czy COMT (ang. *catechol-O-methyltransferase*), a także niekiedy dołączenie leków antycholinergicznymi (ostatnio rzadko zalecane ze względu na ich możliwy wpływ na zaburzenia pamięci) (45).

Lewodopa, będąca prekursorem dopaminy, przechodzi przez barierę krew-mózg i po przekształceniu w dopaminę uzupełnienia jej niedobór w mózgu. **Odkrycie (ponad 40 lat temu) i zastosowanie lewodopy spowodowało olbrzymi przełom w leczeniu PD. Nadal jest ona podstawowym lekiem stosowanym w jej leczeniu** (45). Dostępne preparaty lewodopy różnią się przede wszystkim inhibitorem obwodowej dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych (karbidopa i benserazyd). Substancje te w leczeniu PD nie mają znaczenia; blokują uwalnianie lewodopy na obwodzie przed przejściem przez barierę krew-mózg. W przypadku stosowania lewodopy niezwykle ważne jest powolne zwiększanie dawki. Pozwala to na uniknięcie działań niepożądanych pod postacią nudności i spadków ciśnienia krwi. Lewodopa niestety jest lekiem o krótkim okresie półtrwania i dlatego musi być przyjmowana kilka razy na dobę. Szczególnie w zaawansowanej postaci PD ma to olbrzymie znaczenie, ponieważ stan ruchowy pacjenta ze znacznego stopnia deficytem endogennej dopaminy jest zależny od przyjmowanego leku. Wtedy także najczęściej pojawiają się objawy niepożądane lewodopy takie jak dyskinezy pływawicze (ruchy mimowolne najczęściej pojawiające się na szczycie dawki bądź na początku dawki), dyskinezy dystoniczne związane najczęściej ze spadkiem stężenia lewodopy, fluktuacje ruchowe, czyli wahania stanu ruchowego od sytuacji, kiedy pacjent nie ma ograniczeń ruchowych (jest „włączony, ON”) poprzez szybkie przełączenie w stan „wyłączenia, OFF” – pacjent ma duże trudności z poruszaniem się. Objawy psychotyczne występują najczęściej po zastosowaniu zbyt dużych dawek lewodopy lub agonistów receptora dopaminergicznego u pacjentów z towarzyszącym zespołem otępiennym. Leczenie tych objawów opiera się na redukcji dawki leku dopaminergicznego oraz dołączeniu neuroleptyków atypowych – najczęściej kwetiapiny lub olanzapiny, a także niekiedy na dołączeniu inhibitorów acetylocholinoesterazy (szczegółowo omówionych w części poświęconej AD).

Inną opcją w leczeniu PD jest stosowanie agonistów receptora dopaminergicznego (ropinirol, rotygotyna); aktualnie dostępne są preparaty o przedłużonym uwalnianiu zapewniające stałą (i przypominającą fizjologiczną) stymulację receptora dopaminergicznego (45, 46). Zaleca się je do stosowania w monoterapii u młodszych pacjentów na początku choroby. Dodatkowym warunkiem jest brak nasilonego zespołu otępiennego. Uznaje się, że utrzymanie monoterapii agonistami prawdopodobnie prowadzi do opóźnienia powstawania dyskinez (późnych powikłań ruchowych PD) (47). Jednak brak satys-

fakcjonującej poprawy jest wskazaniem do zmiany leczenia/dołączenia lewodopy.

Ostatnie rekomendacje wskazują, że dodatkowym atutem ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu jest dawkowanie leku raz na dobę oraz brak konieczności przestrzegania przerw między posiłkiem a przyjęciem leku (w przeciwieństwie do lewodopy, która konkuruje z białkami w procesie wchłaniania i musi być przyjmowana w odpowiednim odstępie czasowym szczególnie po posiłku białkowym) (45). Ponadto, leki z grupy agonistów receptora dopaminergicznego o przedłużonym uwalnianiu są zalecane w terapii dodanej u pacjentów, u których występują powikłania leczenia zaawansowanej PD pod postacią fluktuacji ON/OFF, efektu początku dawki, końca dawki, dyskinez szczytu dawki. Niestety, leki te mogą wywoływać nieco częściej niż lewodopa objawy psychotyczne (postępowanie i leczenie jw.), dlatego nie powinny być stosowane u pacjentów z zespołem otępiennym. Najczęstsze działania niepożądane agonistów receptora dopaminergicznego to spadek ciśnienia tętniczego i obrzęk kończyn (45, 46).

Inne leki wpływające na metabolizm dopaminy to: inhibitor COMT (entakapon, który zwiększa biodostępność lewodopy i jej transport do mózgu) oraz dwa inhibitory enzymu MAO-B (*monoaminooksydaza B*): selegilina i rasagilina. Rasagilina blokuje rozkład dopaminy, prowadząc do wzrostu jej stężenia oraz ma działanie neuroprotekcyjne spowalniające przebieg choroby (48).

Podsumowując, celem leczenia PD jest przywrócenie ciągłej stymulacji dopaminergicznej w mózgu, co jest szczególnie trudne u chorych z zaawan-

sowaną postacią choroby. U pacjentów, u których leczenie farmakologiczne przestaje być wystarczające lub pojawiają się jego powikłania, należy rozważyć leczenie operacyjne. Aktualnie rekomendowana i refundowana metoda to stymulacja struktur głębokich mózgu (DBS – ang. *deep brain stimulation*). Nie wyklucza ona stosowania farmakoterapii w dalszym okresie choroby. Główne przeciwwskazania do DBS to brak reakcji na lewodopę, towarzyszący zespół otępienny i depresja (49).

Wprowadzenie do leczenia choroby Parkinsona lewodopy, agonistów receptora dopaminergicznego szczególnie o przedłużonym uwalnianiu, a także leczenia neurochirurgicznego DBS stało się olbrzymim przełomem w leczeniu tej znanej od wieków choroby i pozwoliło na utrzymanie satysfakcjonującego stanu ruchowego pacjentów i znaczną poprawę ich jakości życia.

PODSUMOWANIE

W związku z tym, że wzrasta populacja osób w wieku podeszłym, dochodzi do wzrostu liczby chorych na choroby neurozwyrodnieniowe. Ich objawy i przebieg są obciążeniem nie tylko dla samych pacjentów, ale również ich opiekunów, co stanowi bardzo ważny problem medyczny, społeczny i finansowy w populacjach o wydłużającym się czasie życia. Pomimo stale dokonującego się postępu w badaniach nad podłożem chorób neurozwyrodnieniowych, nie znaleziono skutecznego leczenia przyczynowego tych chorób, a ich pewne rozpoznawanie, a przede wszystkim terapia, jest trudnym zadaniem dla każdego klinicysty.

PIŚMIENNICTWO

- Kalaria RJ, Maestre GE, Arizaga R et al.: Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management and risk factors. *Lancet Neurol* 2008; 7: 812-826.
- Jorm AK, Korten AE, Henderson AS: The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 465-479.
- Pesz K, Misiak B, Szaśiadek MM: Genetyczne podstawy zespołów otępiennych. [W:] Leszek J (red.): Choroby otępienne. Teoria i praktyka. Continuo, Wrocław 2011: 45-48.
- Yanker YA, Lu T: Amyloid β protein toxicity and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 2009; 284: 4755-4759.
- Mashliash E, Ekisman M, Carragher B: Three-dimensional analysis of the relationship between synaptic pathology and neuropil threads in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992; 51: 404-414.
- Campion D, Dumanchin C, Hannequin D et al.: Early onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity and mutation spectrum. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 664-670.
- Williamson J, Goldman J, Marder KS et al.: Genetic aspects of Alzheimer's disease. *Neurologist* 2009; 15: 80-86.
- Beeks M, Thomzig A, Schulz WJ et al.: Is there a risk of prion-like disease transmission by Alzheimer or Parkinson-associated protein particles? *Acta Neuropathol* 2014; 128: 463-476.
- Cummings JL, Vinters HV, Cole GM et al.: Alzheimer's disease: pathophysiology, cognitive reserve and treatment opportunities. *Neurology* 1998; 51: 2-17.
- Cummings JL, Benson DF, Hill M et al.: Aphasia in dementia of Alzheimer's type. *Neurology* 1985; 35: 394-397.
- Bozzola FG, Corelick PB, Freels S: Personality changes in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1992; 49: 297-300.
- Zubenko GS, Mooney J: Major depression in primary dementia. *Arch Neurol* 1988; 45: 1182-1186.
- Aarsland D, Cummings JL, Jenner G et al.: Relationships of aggressive behaviour to other neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psych* 1996; 153: 243-247.
- Funkenstein HH, Alzbert MS, Cook NR et al.: Extrapyramidal signs and other neurological findings in clinically diagnosed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 51-56.
- Volicer L, Seltzer B, Rheuaume Y: Eating difficulties in patients with probable Alzheimer's disease. *J Geriatr Psych Neurol* 1989; 2: 188-198.
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ et al.: Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 661-663.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
- Costa AS, Reich A, Fimm B et al.: Evidence of the sensitivity of the MoCA alternate forms in monitoring cognitive change in early Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2014; 37: 95-103.
- Boutet C, Chupin M, Lehéricy S: Detection of volume loss in hippocampal layers in Alzheimer's disease using 7T MRI: a feasibility study. *Neuroimage Clin* 2014; 31: 341-348.
- Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT et al.: Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using 18F-THK5105 PET. *Brain* 2014; 137: 1762-1771.
- Shah M, Catafau AM: Molecular imaging insights into neurodegeneration: focus on *tau* PET radiotracers. *J Nucl Med* 2014; 55: 871-874.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M et al.: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al.: Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-746.

24. Birks J: Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25; 1:CD005593.
25. Ballard C, Sorensen S, Sharp S: Pharmacological therapy for people with Alzheimer's disease: the balance of clinical effectiveness, ethical issues and social and healthcare costs. *J Alzheimers Dis* 2007; 12: 53-59.
26. Hashimoto M, Kazui H, Matsumoto K et al.: Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer's disease? *Am J Psychiatry* 2005; 162: 676-682.
27. Degerman Gunnarsson M, Kilander L, Basun H et al.: Reduction of phosphorylated tau during memantine treatment of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 247-252.
28. Schneider LS, Dagerman KS: Psychosis of Alzheimer's disease: clinical characteristics and history. *J Psychiatr Res* 2004; 38: 105-111.
29. Ballard C, Corbett A: Management of neuropsychiatric symptoms in people with dementia. *CNS Drugs* 2010; 24: 729-739.
30. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA et al.: Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 54-61.
31. Nyth AL, Gottfries CG: The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 894-901.
32. Battersby R: Alzheimer's disease and other dementias: advances in 2014. *Lancet Neurol* 2015; 14: 4-6.
33. Parkinson J: An essay on the shaking palsy. London Printed by Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones 1817.
34. Hornykiewicz O: Brain dopamine and aging. *Interdiscipl Topics Gerontol* 1985; 19: 143-155.
35. Friedman A: Etiopatogeneza. [W:] Sławek J, Friedman A, Bogucki A, Opala G (red.): *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe*. Via Medica, Gdańsk 2011: 104-108.
36. Olanow CW, Brundin P: Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? *Mov Disord* 2013; 28: 31-40.
37. Forno LS: Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 259-278.
38. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L et al.: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-184.
39. Gorzkowska A, Jasinska-Myga B, Opala G: Kryteria rozpoznawania, różnicowanie, obraz kliniczny zaburzeń ruchowych oraz powikłania ruchowe późnego okresu choroby. [W:] Sławek J, Friedman A, Bogucki A, Opala G (red.): *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe*. Via Medica, Gdańsk 2011: 118-125.
40. Braak H, Del Tredici K, Rüb U et al.: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
41. Marshall VL, Reiningner CB, Marquardt M et al.: Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat [123I]FP-CIT SPECT. *Mov Disord* 2009; 24: 500-508.
42. Marek K, Jennings D, Seibyl J: Imaging the dopamine system to assess disease-modifying drugs: studies comparing dopamine agonists and levodopa. *Neurology* 2003; 61 (6 suppl. 3): 43-48.
43. Bain PG: Dystonic tremor presenting as parkinsonism: long-term follow-up of SWEDDs. *Neurology* 2009; 72: 1443-1445.
44. Schwingschuh P, Ruge D, Edwards MJ et al.: Distinguishing SWEDDs patients with asymmetric resting tremor from Parkinson's disease: a clinical and electrophysiological study. *Mov Disord* 2010; 25: 560-569.
45. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR et al.: Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 5-15.
46. Jankovic J, Poewe W: Therapies in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 433-434.
47. Rascol O, Brefel-Courbon C, Payoux P et al.: The management of patients with early Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2003; 91: 203-211.
48. Schapira AH: Monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease: a review of symptomatic and potential disease-modifying effects. *CNS Drugs* 2011; 25: 1061-1071.
49. Fenoy AJ, Simpson RK Jr: Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J Neurosurg* 2014; 120: 132-139.

otrzymano/received: 06.05.2015
zaakceptowano/accepted: 27.05.2015