

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU

Anna Roszmann

Rola homocysteiny w patogenezie otępienia i depresji
w chorobie Parkinsona

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Katedra Pielęgniarstwa

Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek

Gdańsk 2014

Składam serdeczne podziękowania
promotorowi pracy – Panu Profesorowi
Jarosławowi Sławkowi
za wyrozumiałość, cierpliwość,
a także za spokojną atmosferę
sprzyjającą pracy naukowej.

Szczególnie dziękuję moim Rodzicom, którzy szczerze wspierali mnie podczas pisania rozprawy.

SPIS TREŚCI

LISTA STOSOWANYCH SKRÓTÓW	7
STRESZCZENIE.....	9
SUMMARY	12
WPROWADZENIE	15
1. WSTĘP.....	17
1.1. Zaburzenia funkcji poznawczych i otępienie w chorobie Parkinsona	17
1.2. Patogeneza otępienia w chorobie Parkinsona	23
1.3. Depresja w chorobie Parkinsona.....	29
1.4. Patogeneza depresji w chorobie Parkinsona	33
1.5. Badania neuroobrazowe w chorobie Parkinsona.....	36
1.6. Homocysteina - ujęcie teoretyczne i kliniczne	40
1.6.1. Homocysteina - czynnik ryzyka chorób naczyniowych i neurodegeneracyjnych.....	45
1.6.2. Przegląd badań dotyczących roli homocysteiny w chorobie Parkinsona	48
2. BADANIA WŁASNE.....	53
2.1. Cel pracy.....	53
2.2. Pytania i hipotezy badawcze	53
2.3. Uzasadnienie podjęcia badań.....	55
2.4. Procedura badania.....	56
2.5. Badane grupy	59
2.5.1. Zasady kwalifikacji chorych do badania	59
2.5.2. Zasady kwalifikacji osób do grupy kontrolnej	61
2.6. Metody badania	61
2.6.1. Badanie neurologiczne.....	61
2.6.2. Wywiad chorobowy	63
2.6.3. Badania laboratoryjne	64
2.6.4. Badanie neuroradiologiczne	66
2.6.5. Badanie neuropsychologiczne.....	67
2.6.6. Metody statystyczne zastosowane w pracy	71
2.6.7. Finansowanie badań.....	72

3.	WYNIKI.....	73
3.1.	Charakterystyka grupy pacjentów z chorobą Parkinsona.....	73
3.2.	Charakterystyka grupy kontrolnej	75
3.3.	Analiza porównawcza badanych grup chorych oraz grupy kontrolnej.....	76
3.4.	Naczyniowe czynniki ryzyka w badanych grupach	83
3.5.	Badania biochemiczne	85
3.6.	Korelacje poziomu homocysteiny ze stosowanym leczeniem oraz poziomem kwasu foliowego i witaminy B12.....	90
3.7.	Ocena zmian w badaniu MRI.....	94
3.7.1.	Ocena zmian w istocie białej	94
3.7.2.	Ocena stopnia zaniku hipokampa.....	96
3.8.	Analiza regresji dla rozwoju otępienia oraz depresji w chorobie Parkinsona	97
4.	OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA	99
4.1.	Dane demograficzne i kliniczne	99
4.2.	Naczyniowe czynniki ryzyka.....	103
4.3.	Analiza poziomu homocysteiny, kwasu foliowego i witaminy B12.....	107
4.4.	Zmiany w badaniu neuroobrazowym	111
4.4.1.	Zmiany zanikowe w obrębie hipokampa	111
4.4.2.	Zmiany hiperintensywne w obrębie istoty białej	113
4.5.	Podsumowanie dyskusji	115
5.	WNIOSKI ORAZ IMPLIKACJE PRAKTYCZNE	122
	PIŚMIENNICTWO	124
	SPIS TABEL	146
	SPIS RYCIN.....	148
	SPIS WYKRESÓW	149
	ANEKS.....	151
Załącznik 1.	Ujednolicona Skala Oceny choroby Parkinsona (UPDRS).....	152
Załącznik 2.	Wskaźnik Schwaba – Englanda	160

Załącznik 3.	Skala Hoehn-Yahra	161
Załącznik 4.	Wywiad chorobowy - formularz źródłowy badanego.....	162
Załącznik 5.	Skala Scheltensa i współpracowników	171
Załącznik 6.	Skala Wahlunda i współpracowników	172
Załącznik 7.	Skala Erkinjuntti i współpracowników	173
Załącznik 8.	Skala Depresji Becka.....	174
WYKAZ WYKRESÓW	177

LISTA STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- ✓ BDI – Skala Depresji Becka (Beck Depression Inventory)
- ✓ BHMT – metylotransferaza betaina-homocysteina
- ✓ CBS – β -syntaza-cystationinowa
- ✓ COMT – katecholo-O-metylotransferaza
- ✓ DBS – głęboka stymulacja mózgu (deep brain stimulation)
- ✓ DLB – otępienie z ciałami Lewy’ego (dementia with Lewy bodies)
- ✓ DRS – Skala Oceny Otępienia Mattisa (Dementia Rating Scale)
- ✓ DWMH – głęboko położone zmiany w istocie białej (deep white matter hyperintensities)
- ✓ Hcy – homocysteina
- ✓ hHcy – hiperhomocysteinemia
- ✓ MADRS – skala depresji Montgomery-Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)
- ✓ MAO-B – inhibitory monoaminooksydazy typu B
- ✓ MCI – łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (Mild Cognitive Impairment)
- ✓ MDS – Towarzystwo Zaburzeń Ruchowych (Movement Disorders Society)
- ✓ MMSE – skala oceny funkcjonowania poznawczego (Mini-Mental State Examination)
- ✓ MoCA – Montrealska skala oceny funkcji poznawczych (The Montreal Cognitive Assessment)
- ✓ MPTP – 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna (1-methyl-4-phenyl- 1,2,3,6-tetrahydropyridine)
- ✓ MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (Magnetic Resonance Imaging)
- ✓ MTHFR – 5,10 - reduktaza metylenotetrahydrofolianowa
- ✓ MTR – metylotransferaza 5-metylotetrahydrofolianowo-homocysteinowa (homocysteine methyltransferase)
- ✓ MTRR – reduktaza metylotransferazy 5-metylotetrahydrofolianowo-homocysteinowej
- ✓ MS – syntaza metioninowa (methionine synthase)

- ✓ NMDA – receptor N-metylo- D- asparaginowy (N-methyl-D-aspartate receptor)
- ✓ OUN – ośrodkowy układ nerwowy
- ✓ PD – choroba Parkinsona (Parkinson's Disease)
- ✓ PDD – choroba Parkinsona z otępieniem (Parkinson's Disease with Dementia)
- ✓ PDd – choroba Parkinsona z depresją (Parkinson's Disease with depression)
- ✓ PET – pozytronowa tomografia emisyjna (Positron emission tomography)
- ✓ PIB – Pittsburgh compound
- ✓ PVH – zmiany istoty białej okolicy przykomorowej (periventricular hypertensities)
- ✓ RFC – transporter zredukowanych folianów (reduced foliate carrier)
- ✓ SAH – S-adenozylhomocysteina
- ✓ SAM – S-adenozylometionina
- ✓ SHMT – hydroksymetylotransferaza serynowa
- ✓ SN – istota czarna (substantia nigra)
- ✓ SPECT – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (Single-photon emission computed tomography)
- ✓ SSRI – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)
- ✓ TCA – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (Tricyclic antidepressant)
- ✓ THF – tetrahydrofolian
- ✓ UKPDS BB – United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank
- ✓ UPDRS – Ujednolicona Skala Oceny Choroby Parkinsona (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)
- ✓ 3-OMD – 3-O-metylodopa
- ✓ 5-methyl THF – 5 - metylotetrahydrofolian

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Patogeneza otępienia i depresji w PD związana jest z występowaniem zaburzeń w zakresie funkcjonowania układów neuroprzekaźnikowych, odkładaniem się ciała Lewy'ego, alfa-synukleiny oraz patologii alzheimerowskiej, jak również możliwe jest występowanie zmian naczyniowych. Jednym z czynników przyczyniających się do występowania PDD i PDd może być również homocysteina. Chorzy z PD narażeni są na występowanie podwyższonego stężenia Hcy w związku ze stosowaną terapią lewodopą, co zostało przedstawione w wielu badaniach. Rola homocysteiny, naczyniowych czynników ryzyka i zmian hiperintensywnych w istocie białej (WMH) w patogenezie otępienia oraz depresji w PD jest niejasna.

Cel: Celem niniejszego badania było dokonanie oceny wpływu homocysteiny i parametrów biochemicznych modulujących jej stężenie (kwas foliowy, witamina B12), naczyniowych czynników ryzyka oraz zmian WMH na patogenezę otępienia i depresji w PD. Ponadto celem pracy było również określenie związku pomiędzy terapią lewodopą, a poziomem Hcy w grupach PD, PDD i PDd.

Osoby badane: Zakwalifikowano do badania 376 osób. 192 chorych z PD, zbadanych w 4 Poradniach Pozapiramidowych w Polsce oraz 184 osoby z grupy kontrolnej, zbadane w Przychodni Rehabilitacyjnej. Grupa pacjentów została podzielona na 3 podgrupy: pacjenci z chorobą Parkinsona - PD (N=104), pacjenci z chorobą Parkinsona i otępieniem - PDD (N=57) oraz pacjenci z chorobą Parkinsona i depresją, ale bez otępienia - PDd (N=31). Pacjenci zostali zakwalifikowani do badania przez specjalistów zaburzeń ruchowych, zgodnie z przyjętymi kryteriami rozpoznania UKPDS BB. Kryteria wyłączenia obejmowały podejrzenie lub rozpoznanie atypowego zespołu parkinsonowskiego, przyjmowanie neuroleptyków i/lub innych leków

dopaminolitycznych, obecność schorzeń ogólnoustrojowych przebiegających z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek i wątroby. Ponadto wykluczono pacjentów po wszczepieniu systemu do głębokiej stymulacji mózgu (deep brain stimulation, DBS) oraz po zabiegach ablacyjnych.

Grupa kontrolna była dopasowana pod względem wieku i płci do pacjentów z PD. Do grupy kontrolnej zostały zakwalifikowane osoby zdrowe, u których badaniem neurologicznym została wykluczona obecność zaburzeń neurologicznych i/lub objawów uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego ze szczególnym uwzględnieniem objawów pozapiramidowych oraz obecność schorzeń ogólnoustrojowych przebiegających z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek i wątroby. Niekwalifikowano osób z nieprawidłowym wynikiem testów psychologicznych, tzn. kiedy w skali MMSE wynik był niższy/równy 25 punktów, a w skali Becka występowały cechy depresji (wynik wyższy od 10 punktów).

Metody: Badanie pacjentów składało się z 4 części: 1- badanie neurologiczne (skala UPDRS, H-Y, Schwaba-Englanda) i rozpoznanie PD wg UKPDS BB; 2- ustrukturyzowany wywiad chorobowy i pobranie materiału do badań laboratoryjnych (Hcy, witamina B12, kwas foliowy, fibrynogen, profil lipidowy, kreatynina, transaminazy, TSH); 3- badanie obrazowe głowy (MRI, oceniane skalą Scheltensa, Wahlunda oraz Erkinjuntti); 4- badanie neuropsychologiczne, które pozwoliło na podział pacjentów na 3 podgrupy (PD, PDD, PDd). Badanie neuropsychologiczne obejmowało wykonanie testu MMSE dla globalnej oceny funkcji poznawczych, testu Sortowania Kart Wisconsin oraz próbę fluencji słownej (semantycznej i fonologicznej) dla oceny funkcji wykonawczych, test złożonej figury Reya oraz test Łączenia Punktów dla oceny funkcji przestrzennych oraz skalę Becka dla oceny nastroju. Rozpoznanie otępienia w PD dokonano zgodnie z kryteriami Emre i wsp., 2007. Badanie osób do grupy kontrolnej przeprowadzone było przez jednego lekarza neurologa, który przeprowadzał wywiad z pacjentami, badanie

neurologiczne, następnie wykonywano test MMSE i skalę Becka, oraz badania laboratoryjne - takie same jak w grupie osób chorych.

Wyniki: Wśród grupy 192 pacjentów, 57 (30%) spełniało kryteria diagnostyczne dla otępienia w PD, 31 (16%) spełniało kryteria diagnostyczne dla depresji, bez otępienia, 104 (54%) pacjentów miało chorobę Parkinsona bez otępienia i depresji. Poziom Hcy był istotnie wyższy u pacjentów z PD, PDD i PDD w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$) oraz u pacjentów z PDD w porównaniu z grupą z PD ($p < 0,05$). Wykonano wieloczynnikową analizę regresji, która wykazała, że zmiany hiperintensywne w istocie białej (w skali Erkinjuntti), podwyższony poziom Hcy, niski poziom kwasu foliowego oraz witaminy B12 są niezależnymi czynnikami ryzyka dla PDD, natomiast dla PDD, były nimi wynik w skali UPDRS oraz lata edukacji. Naczyniowe czynniki ryzyka nie odgrywają znaczącej roli w patogenezie PDD, PDD i WMH, były one znacznie częstsze u osób z grupy kontrolnej w porównaniu do osób z PD.

Wnioski: WMH, wysoki poziom Hcy oraz niski poziom kwasu foliowego i witaminy B12 mogą niekorzystnie wpływać na stan funkcji poznawczych w PD. Zasadnym wydaje się być rozważenie potencjalnej roli protekcyjnej suplementacji kwasem foliowym i witaminą B12, co jednak wymaga dalszych badań. Predyktorami depresji w PD są lata nauki (krótszy okres edukacji) oraz wyższy wynik skali UPDRS.

SUMMARY

Background: The pathogenesis of dementia and depression in advanced Parkinson's disease (PD) involves pathology of various neurotransmitter systems, accumulation of Lewy Bodies, alfa-synuclein and Alzheimer pathology, and potential role of vascular pathology. Elevated Hcy is also suspected as one of the possible contributors. Moreover, patients with PD are exposed to higher concentrations of Hcy related to levodopa therapy, what have been shown in several studies. The studies regarding the possible role of the vascular risk factors, homocysteine and other biochemical biomarkers, as well as white matter hiperintensities and hippocampal atrophy in PDD and PDd are inconclusive.

Aim: The study aimed at assessing the role of Hcy, vascular risk factors, occurrence of WMH and hippocampal athrophy in pathogenesis of PDD and PDd as well as evaluation of the relationship between Hcy and selected biochemical parameters (folate, vitamin B12) modulating its concentration. Finally, to establish a link between levodopa therapy and the level of Hcy in patients with PD, PDD and PDd.

Patients: 376 subjects participated in the study. There were two groups: patients with PD (N = 192), recruited from outpatient Movement Disorder Clinics in 4 Polish Centers, and control subjects (N = 184), recruited from outpatient Rehabilitation Center. The group of the patients with PD was subdivided into three sub-groups: patients with PD, but without dementia and depression (N = 104), patients with PD and dementia - PDD (N = 57), patients with PD and depression, but without dementia - PDd (N = 31). Subdivision of PD patients was based on a detailed neuropsychological examination. Recruited patients were diagnosed by movement disorders specialists. Exclusion criteria consisted of: parkinsonism related to different neurodegeneration diseases, treatment with neuroleptics, the presence of systemic diseases associated with severe renal and hepatic disfunctions. Furthermore,

patients who underwent surgical therapy (deep brain stimulation, DBS or ablation surgery) were also excluded. Control group was matched in terms of age and sex with PD patients. All participants from control group did not present any neurological diseases by history or current symptoms, had no systemic diseases associated with severe renal and hepatic disfunctions. Neuropsychological assessment excluded participants from control group who had MMSE \leq 25 points and Beck Depression Inventory $>$ 10 points.

Methods: The study design comprises of 4 parts: 1- patients qualification and diagnosis of PD (diagnostic criteria for PD by UKPDS BB), neurological examination (Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Hoehn-Yahr and Schwab-England Scale); 2 - structured medical history interview, collection of blood for laboratory testing (including Hcy, vitamine B12, folate, fibrinogen, lipids, creatinine, transaminases, TSH); 3- Neuroimaging with MRI (assessed by the Scheltens, Wahlund and Erkinjuntti scales); 4- neuropsychological examination, which enabled the group subdivision for PD, PDD and PDD. Neuropsychological tests addressed global cognitive function (Mini Mental State Examination – MMSE), executive function (Trial Making Test - TMT, Benton Visual retention Test – BVRT and repetition of digits from Wechsler, Wisconsin Card Sorting Test - WCST), declarative memory (Auditory Verbal Learning Test – AVLT). Patients' mood was evaluated with Beck Depression Inventory.

Results: Within the clinical group consisting of 192 patients, 57 individuals (30%) fulfilled the diagnostic criteria for dementia in PD, 31 individuals (16%) fulfilled the diagnostic criteria for PD depression, without dementia. Significantly higher Hcy plasma levels were noted in PD, PDD and PDD groups compared to controls ($p < 0,05$) and in PDD when compared to PD ($p < 0,05$). According to multivariate regression analysis, WMH (Erkinjuntti scale), high Hcy, low vitamin B12 and folate plasma levels were independent risk factors for PDD, and UPDRS score and education years for PDD. Vascular risk factors

did not play any role in the pathogenesis of PDD, PDd and WMH. Interestingly, control group had more vascular risk factors than PD group.

Conclusions: WMH, high Hcy levels and low folate and vitamine B12 levels may have an adverse effect on cognition and mood in PD. Potential protective role of vitamine B12 and folate supplementation might be considered, but it requires further studies. Predictors of depression in PD are higher UPDRS score and less years of education.

WPROWADZENIE

Choroba Parkinsona (Parkinson's disease, PD) należy do grupy zwyrodnieniowych chorób ośrodkowego układu nerwowego. Pierwszy kliniczny opis został zaprezentowany w 1817 roku przez Jamesa Parkinsona w pracy „An essay on the shaking palsy” (Parkinson, 1817). Bardzo precyzyjnie przedstawił on objawy ruchowe oraz zaburzenia nastroju, które należą do jednych z często występujących objawów towarzyszących. Choroba Parkinsona jest drugą, co do częstości występowania chorobą neurodegeneracyjną, zachorowalność dotyczy średnio 0,15%-0,3% populacji ogólnej, przy czym częstość występowania rośnie wraz z wiekiem. Choroba nieco częściej występuje u mężczyzn (Alves i wsp., 2008). Rozpoznawanie PD dokonywane jest w oparciu o objawy kliniczne, nie ma badania laboratoryjnego lub testu, który mógłby potwierdzić chorobę przyżyciowo. Możliwymi do wykonania badaniami wspierającymi rozpoznanie są badania neuroobrazowe takie jak pozytronowa tomografia emisyjna (PET) oraz tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT) z wykorzystaniem specyficznych ligandów dla układu dopaminergicznego. Jednak badania te nie są wykonywane rutynowo ze względu na wysokie koszty. Trudno też na ich podstawie odróżnić PD od parkinsonizmu atypowego. W 1992 roku ukazał się artykuł przedstawiający kliniczne kryteria rozpoznawania choroby Parkinsona rekomendowane przez United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDS BB). Kryteria opisują główne objawy ruchowe dla rozpoznania PD, jak bradykinezja, sztywność, drżenie, zaburzenia postawne oraz objawy wykluczające i wspomagające rozpoznanie choroby (Hughes i wsp., 1992). W następnych latach powstały kryteria grupujące objawy według ich siły diagnostycznej. W 1999 Gelb i wsp. opublikowali pracę opartą na kompleksowym przeglądzie literatury, wyodrębniając cechy charakterystyczne dla PD, cechy sugerujące inne rozpoznanie oraz kryteria dla możliwego PD, prawdopodobnego i pewnego rozpoznania (Gelb i wsp., 1999). Jednakże

obraz kliniczny choroby obejmuje nie tylko objawy ruchowe, bardzo istotne znaczenie mają również objawy pozaruchowe. Do objawów pozaruchowych PD zaliczamy: zaburzenia wegetatywne, neuropsychiatryczne, zaburzenia snu oraz ból (Chaudhuri i wsp., 2006). Wieloośrodkowe badanie, uwzględniające informacje uzyskane od chorych, opiekunów i klinicystów wskazuje, że objawy pozaruchowe nawet w większym stopniu niż objawy ruchowe negatywnie wpływają na życie pacjentów oraz ich najbliższych (Committee GPsDSS, 2002). Do najważniejszych z punktu widzenia rokowania oraz jakości życia chorego objawów pozaruchowych w PD należą depresja oraz otępienie. Mimo to, w przeciwieństwie do objawów ruchowych, zaburzenia pozaruchowe wciąż są rzadko rozpoznawane. Patogeneza zaburzeń poznawczych i depresji nie jest do końca znana, wyniki badań wskazują na różne możliwe przyczyny. Dzięki poznanej patogenezie PD, obecnie istnieją możliwości prowadzenia objawowego leczenia farmakologicznego. Niestety wciąż nie ma leku działającego przyczynowo, czy spowolniającego przebieg choroby, jak i nie poznano przyczyny samej choroby. Lewodopa należy do najskuteczniejszych leków stosowanych w PD, jednak jej przewlekłe stosowanie prowadzi do powikłań pod postacią dyskinez i fluktuacji ruchowych (Schrag i wsp., 2000). Rozpoznanie i leczenie PD powinno dotyczyć zarówno zaburzeń ruchowych jak i pozaruchowych (Chaudhuri i wsp., 2004). Hiperhomocysteinemia, obniżone stężenie witamin B2, B6, B12 i kwasu foliowego mogą mieć działanie pogarszające funkcje poznawcze u chorych z PD (Obeid i wsp., 2009).

1. WSTĘP

1.1. Zaburzenia funkcji poznawczych i otępienie w chorobie Parkinsona

Zaburzenia poznawcze występujące u osób z PD zostały zauważone po raz pierwszy już w 1875 roku przez francuskiego lekarza Jeana-Martina Charcota. Otępienie jest częstym objawem w PD, który pojawia się zazwyczaj w późnym stadium choroby (Emre, 2003a; Aarsland i wsp., 2005). W ostatnim czasie wyodrębniono w obrazie PD kategorię łagodnych zaburzeń poznawczych (Mild Cognitive Impairment, MCI). Zaburzenia te są czynnikiem ryzyka dla wystąpienia otępienia w PD (PDD). Innymi czynnikami ryzyka dla wystąpienia PDD są: starszy wiek, dłuższy czas trwania PD, płeć męska oraz inne objawy pozaruchowe tj. halucynacje wzrokowe, apatia, depresja i zaburzenia snu (Weintraub, Burn, 2011). Otępienie w PD ma znaczny wpływ na ogólne funkcjonowanie pacjenta, może przyczyniać się do: występowania zaburzeń psychiatrycznych, zwiększonego ryzyka umieszczenia chorego w zakładach opieki długoterminowej, wyczerpania opiekuna oraz do wcześniejszej śmierci pacjenta (Litvan i wsp., 2011). Do 2007 roku kryteriami dla rozpoznania PDD były kryteria rozpoznania PD oraz definicja otępienia wg DSM IV lub ICD-10. Definicje te zostały wypracowane z myślą o otępieniu alzheimerowskim (korowym), przez co nie są do końca odpowiednie dla rozpoznania otępienia podkorowo-korowego, które występuje w PD (Starkstein, 1989). Sytuacja ta spowodowała znaczne różnice w wynikach badań określających częstość występowania PDD. W 2007 roku eksperci Movement Disorders Society (MDS) opracowali specyficzne kryteria dla rozpoznania PDD (tabela 1), co ujednoliciło sposób rozpoznawania PDD oraz zakres stosowanych metod diagnostycznych wykorzystywanych dla rozpoznania PDD (Emre i wsp., 2007). Rozpoznanie dokonywane jest na 2 poziomach: prawdopodobnym i możliwym (tabela 2).

Tabela 1. Kryteria rozpoznawania otępienia w PD (wg Emre i wsp. 2007, opracowanie na podstawie: J. Sławek, *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe*, Via Medica, Gdańsk 2011, s. 131)

Objawy osiowe gr I	Rozpoznanie PD wg. Queen Square Brain Bank Criteria	Zespół otępienny rozwija się podstępnie i powoli, u chorego z zespołem parkinsonowskim i charakteryzuje się: - zaburzeniami w więcej niż jednej domenie poznawczej, - pogorszeniem w stosunku do okresu przed chorobowego, - zaburzeniami funkcji życia dnia codziennego
Objawy dodatkowe gr II	Zaburzenia poznawcze: - zaburzenia uwagi, pamięci, funkcji wykonawczych, wzrokowo-przestrzennych i językowych	Zaburzenia behawioralne: - apatia, depresja, lęk, halucynacje, urojenia, senność w ciągu dnia
Objawy niewykluczające, ale rozpoznanie niepewne gr III	Współistnienie innych zaburzeń, które same z siebie mogą powodować pogorszenie funkcji poznawczych, ale nie wydają się przyczyną otępienia (np. zmiany naczyniowe w neuroobrazowaniu)	Niejasny odstęp czasowy między zaburzeniami ruchowymi, a poznawczymi
Objawy wskazujące na inne schorzenia leżące u podłoża otępienia gr IV	Zaburzenia poznawcze i zachowania w przebiegu innych schorzeń: chorób układowych, zatruc lekami, dużej depresji	Cechy charakterystyczne dla prawdopodobnego otępienia naczyniowego wg. kryteriów NINDS-AIREN (objawy ogniskowe, nagły początek, skokowe pogarszanie się, okres 3 miesiące po udarze, fluktuacje)

Tabela 2. Otępienie prawdopodobne i możliwe w PD (wg Emre i wsp. 2007, opracowanie na podstawie: J. Sławek, *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe*, Via Medica, Gdańsk 2011, s. 131)

Otępienie prawdopodobne	-konieczne oba objawy osiowe -upośledzenie przynajmniej 2 domen poznawczych -obecność przynajmniej 1 zaburzenia zachowania (wzmocnia rozpoznanie, ale brak nie wyklucza rozpoznania otępienia) -brak objawów z gr III i IV
Otępienie możliwe	-konieczne oba objawy osiowe -upośledzenie przynajmniej w 1 domenie poznawczej -zaburzenia zachowania mogą, ale nie muszą być obecne
lub	-obecny 1 objaw lub więcej objawów z grupy III -brak objawów z grupy IV

Kryteria te nie uwzględniły jednego, bardzo ważnego czynnika, którym jest czas pojawienia się otępienia od momentu pierwszych objawów ruchowych PD. Czas

wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia funkcji poznawczych w PD jest zróżnicowany. Zaburzenia funkcji poznawczych rozpoznaje się zwykle już w ciągu pierwszych 3-5 lat od początku choroby (Evans i wsp., 2011). Jeżeli otępienie pojawi się w ciągu pierwszego roku od wystąpienia objawów ruchowych PD, może to świadczyć o innej chorobie, podobnej pod względem klinicznym do PDD, którą jest otępienie z ciałami Lewy'ego (DLB). Zgodnie z przyjętymi kryteriami rozpoznawania DLB, otępienie występuje w ciągu pierwszego roku od pojawienia się zaburzeń ruchowych lub je wyprzedza (tak zwane kryterium 1 roku) (McKeith, 1996). Natomiast dla rozpoznania PDD istotne jest rozpoznanie samej PD, a następnie nakładanie się zaburzeń poznawczych na wcześniej już występujące (przez minimum rok) zaburzenia ruchowe. Dlatego do rozpoznania PDD ważne jest określenie czasu, jaki upłynął od pojawienia się zaburzeń ruchowych do wystąpienia otępienia (Sławek, Wieczorek, 2006). Rozpoznanie otępienia w PD jest trudne również z uwagi na inne czynniki, które mogą przyczyniać się do pogorszenia funkcjonowania poznawczego. Do czynników tych zalicza się: depresję (tzw. pseudodemencja), okres okołoperacyjny (narkoza), infekcje uogólnione (zapalenie płuc, infekcje dróg moczowych), odwodnienie i dyselektrolitemię (powodowaną np. biegunką czy wymiotami), leki nasenne, anksjolityczne, neuroleptyki (szczególnie klasyczne), leki o działaniu antycholinergicznym (biperiden, triheksyfenidyl, amantadyna, oksybutynina).

Częstość występowania PDD jeszcze do niedawna była określana w bardzo szerokim zakresie od 20% do 90% (Emre, 2003a). Tak duża rozbieżność w wynikach badań była skutkiem braku, aż do 1992 roku, definicji oraz kryteriów rozpoznawania PD oraz braku kryteriów rozpoznawania PDD, mniejszej dostępności diagnostyki obrazowej i nie uwzględniania depresji, jako czynnika współodpowiedzialnego za gorsze funkcjonowanie poznawcze. Obecnie większość badań ocenia występowanie PDD na 20-30% (Hughes i wsp., 2000; Korczyn, 2001; Emre i wsp., 2007; Sławek i wsp., 2008).

Badania Muslimovica i wsp. wykazały występowanie zaburzeń poznawczych u 24% pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną PD. Deficyty dotyczyły zaburzeń pamięci globalnej oraz funkcji wykonawczych (Muslimovic i wsp., 2005). Częstość występowania otępienia jest jednak większa u osób chorujących dłużej. Długoterminowe badania z 8-letnią obserwacją szacują skumulowaną częstość występowania otępienia w PD na 78% (Aarsland i wsp., 2003). Hely i wsp. podają, iż otępienie dotyczy aż 83% pacjentów z PD, chorujących długo (20 lat) (Hely i wsp., 2008). Prace polskich badaczy również potwierdzają częste występowanie otępienia w PD. Badanie na grupie 46 chorych, oceniające stan poznawczy przy użyciu testu MMSE i testu Wechslera-Bellevue, wykazało otępienie u 23,9% chorych (Sławek i wsp., 2001). Kolejne badanie tych samych autorów przeprowadzone na grupie 100 chorych, z zastosowaniem testu MMSE i kryteriów rozpoznawania otępienia DSM-IV, określiło występowanie otępienia na 19% (Sławek i wsp., 2003). Badania te wykazały, że otępienie występowało częściej u chorych w starszym wieku w chwili badania oraz zachorowania na PD. W badaniach Friedmana i Barcikowskiej, 22% osób chorujących dłużej niż 4 lata było obciążonych otępieniem (Friedman, Barcikowska, 2004). Występowanie otępienia jest 4-6 razy częstsze w PD niż w podobnej wiekowo populacji ludzi zdrowych (Emre i wsp., 2007). Przeprowadzono wiele badań mających na celu identyfikację czynników ryzyka rozwoju otępienia w PD, jednakże ich wyniki nie są spójne. Wyróżnia się wiele czynników ryzyka, a do najczęściej wymienianych należą: zaawansowany wiek, większe nasilenie objawów parkinsonizmu, w szczególności z dominującymi zaburzeniami chodu, postawy oraz sztywnością (Aarsland i wsp., 2003; Levy i wsp., 2002), choroba o późnym początku (Olanow i wsp., 2009) i dłuższy czas jej trwania (Biggins i wsp., 1992). Wymienia się również takie czynniki jak: deprivacja snu, współistniejące choroby somatyczne, toksyczność leków

cholinolitycznych oraz zaburzenia metaboliczne np. hiperhomocysteinemia (O'Suilleabhain i wsp., 2004). Czynniki ryzyka rozwoju PDD przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Czynniki ryzyka rozwoju otępienia w chorobie Parkinsona (PDD) (zmodyfikowane wg Korczyn 2001; Aarsland i wsp. 2003; Emre i wsp., 2003a, b [w:] Sławek i wsp., 2006)

Zaawansowany wiek
Starszy wiek w momencie zachorowania
Dłuższy czas trwania choroby
Znaczne nasilenie niesprawności ruchowej (głównie bradykinezji i sztywności)
Zaburzenia mowy i objawy osiowe (sztywność)
Wczesne wystąpienie zaburzeń psychiatrycznych
Wczesne pojawienie się objawów wegetatywnych
Gorsza odpowiedź na leki dopaminergiczne
Depresja
Zaburzenia fluencji słownej
Zaburzenia funkcji wykonawczych
Palenie papierosów
Zmiany w EEG (fale wolne głw. w obszarze płata skroniowego)

W PD otępienie ma charakter głównie podkorowy - w przeciwieństwie do otępienia korowego występującego w chorobie Alzheimera (AD) (Pillon i wsp., 1993). Jednakże badania Emre i wsp. wskazują na występowanie otępienia podkorowego w PD tylko u 56% chorych (Emre, 2003a). Otępienie podkorowe w PD cechuje się zaburzeniami funkcji wykonawczych oraz zaburzeniami wzrokowo-przestrzennymi, spowolnieniem myślenia i przetwarzania informacji, zaburzeniami pamięci bardziej o charakterze ilościowym, niż jakościowym oraz zaburzeniami nastroju. Problemy w zakresie funkcji wykonawczych dotyczą: planowania, abstrakcyjnego myślenia, zdolności do zmiany sposobu myślenia i realizacji zadania w trakcie jego trwania. Niektóre badania przeglądowe wskazują

zaburzenia funkcji wykonawczych, jako podstawowy deficyt leżący u podłoża trudności przestrzennych w PD (Dubois, Pillon, 2002). Zaburzenia przestrzenne w PD często dotyczą prozopagnozji (Levin i wsp., 1991), rotacji przestrzennej oraz oszacowywania nachylenia linii (Montse i wsp., 2001). Do innych objawów przepowiadających wystąpienie otępienia należą zaburzenia fluencji słownej oraz redukcja złożoności syntaktycznej języka (Stocchi, Brusa, 2000). Dujardin i wsp. zbadali 50 chorych ze świeżo rozpoznaną PD (jeszcze nieleczonych) i w ponownym pomiarze po 3 latach zauważyli, że w okresie ustalania rozpoznania PD najlepszymi wskaźnikami później występujących zaburzeń w zakresie funkcji poznawczych były wyniki testów fluencji semantycznej (zwierzęta) i fonologicznej oraz test Stroopa (Dujardin i wsp., 2004). Azuma i wsp. wykonali badanie z powtórzonym pomiarem po 2 latach, na grupie pacjentów z PD początkowo bez otępienia. Zastosowali wiele metod pomiaru funkcji poznawczych (fluencję, uczenie się pojęć, powtarzanie zdań, nazywanie, pamięć, prakcję konstrukcyjną). W drugim pomiarze zauważyli pogorszenie fluencji semantycznej i fonologicznej oraz spadek wyników prób globalnej oceny funkcji poznawczych (Azuma i wsp., 2003).

Badania pokazują, że wystąpienie zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia jest istotnym czynnikiem decydującym o krótszym czasie przeżycia chorych (Levy i wsp., 2002; deLau i wsp., 2005). Jellinger i wsp. w swoim badaniu z 2002 roku zauważyli, że czas przeżycia chorych z PD ze współistniejącą patologią alzheimerowską w mózgu jest znamienne krótszy w stosunku do grupy bez otępienia (4,46 do 10,1 roku) (Jellinger i wsp., 2002). Natomiast Papapetropoulos i wsp. nie potwierdzili tych wyników, ale zauważyli, że grupa ta cechuje się częstszym występowaniem zaburzeń psychiatrycznych i depresji (Papapetropoulos i wsp., 2005). Uwzględniając wymienione niekorzystne następstwa otępienia, oraz dodatkowe problemy związane ze stopniowo postępującym ograniczeniem samodzielności, pogłębiającą się niepełnosprawnością, wcześniejszą

instytucjonalizacją (Aarsland i wsp., 2000) oraz wysokim poziomem stresu opiekunów (Aarsland i wsp., 1999) należy przyjąć, iż wczesne rozpoznawanie PDD jest bardzo istotne.

1.2. Patogeneza otępienia w chorobie Parkinsona

Patogeneza otępienia w PD jest niejasna. Przyczyny otępienia w PD można podzielić na:

- podkorowe – z występującymi zmianami zwyrodnieniowymi neuronów dopaminergicznych (w układzie nigrostriatalnym i mezokortykolimbicznym), uszkodzenie neuronów monoaminoergicznych (noradrenergicznych i serotonergicznych oraz uszkodzenie układu cholinergicznego z rozlanymi zmianami naczyniowymi),
- korowe – w których obserwuje się korowe ciała Lewy’ego, zanik neuronalny w obszarach korowych i patologię o typie alzheimerowskim.

Za powstawanie procesu otępiennego u osób z PD, są najprawdopodobniej odpowiedzialne neurodegeneracyjne procesy związane z podkorowym i korowym odkładaniem się ciał Lewy’ego, współwystępująca patologia alzheimerowska i współistnienie podkorowych patologii naczyniowych. Zmiany w OUN przyczyniające się do zaburzeń poznawczych w PD obejmują: atrofię ciała migdałowatego i obszaru limbicznego (Bouchard i wsp., 2008), utratę neuronów w jądrze Meynerta (Jellinger, 2007), deficyty cholinergiczne w korze mózgowej oraz we wzgórzu i zmniejszoną liczbę receptorów acetylocholinowych (Fujita i wsp., 2006).

Układ dopaminergiczny przez wiele lat był głównym przedmiotem badań nad patogenezą PD, co było właściwe, ponieważ utrata neuronów dopaminergicznych jest podstawową przyczyną deficytów w zakresie objawów ruchowych choroby. Zmiany zachodzące w układzie nigrostriatalnym powodują deficyty głównie w zakresie funkcji

wzrokowo-przestrzennych, wykonawczych oraz fluencji słownej. Rinne oraz Jellinger w swoich badaniach wskazali na występowanie większych deficytów neuronalnych w przyśrodkowej części istoty czarnej u osób z PDD w porównaniu z osobami z PD (Rinne i wsp., 1989; Jellinger i wsp., 1992). Stern w badaniu z 1990 roku opisał zaburzenia funkcji poznawczych występujące po ekspozycji na MPTP, działającym toksycznie na układ dopaminergiczny (powodując między innymi zaburzenia fluencji słownej, funkcji wykonawczych i wzrokowo-przestrzennych) (Stern i wsp., 1990). Również nowsze badania Nandhagopala i Ko opisujące zaburzenia funkcji receptorów dopaminergicznych u pacjentów z PD, wskazują na możliwy związek pomiędzy występowaniem otępienia, a deficytem dopaminergicznym (Ko i wsp., 2013; Nandhagopal i wsp., 2011). Za koncepcją zajęcia układu dopaminergicznego przemawia również występowanie zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów we wczesnej fazie PD (Muslimovic i wsp., 2005).

Są również badania, które nie potwierdzają zależności pomiędzy zmianami w zakresie funkcjonowania poznawczego, a zaburzeniami układu dopaminergicznego, na przykład brak wpływu lewodopy na poprawę pamięci operacyjnej (Press i wsp., 2001), oraz na poprawę percepcji odległości (Martensa i wsp., 2013). W innym badaniu przedstawiony został brak zależności pomiędzy potencjalnymi wskaźnikami niedoboru dopaminergicznego, takimi jak drżenie, sztywność i bradykinezja, a występowaniem PDD (Levy i wsp., 2000).

W kolejnych latach oraz dalszych badaniach wskazano na znaczenie innych układów neuroprzekaźnikowych w patogenezie PDD. Badania nad układem cholinergicznym, noradrenergicznym i serotonergicznym wskazały, iż są one istotne dla pozaruchowych objawów PD (tj. zaburzenia poznawcze, depresja, apatia) (Zgaljardic i wsp., 2004).

Najwięcej danych przemawia za udziałem zaburzeń funkcji układu cholinergicznego. U pacjentów stosujących leki antycholinergiczne częściej występują zaburzenia w zakresie funkcji poznawczych. Dodatkowo badania neuroobrazowe wskazują, iż długotrwałe stosowanie tych leków może wywołać zmiany trwałe pod postacią odkładającego się białka β -amyloidu, co przedstawili w swojej pracy Perry i wsp. (Perry i wsp., 2003). Zgodnie z uznanymi wytycznymi, nie zaleca się stosowania leków antycholinergicznych u osób po 70 roku życia (Olanow, Koller, 1998). Ponadto, pojawia się obecnie coraz więcej doniesień świadczących o skuteczności działania leków z grupy inhibitorów acetylocholinesterazy na funkcje poznawcze, wykonawcze oraz globalną poprawę pamięci (Emre i wsp., 2004; Dubois i wsp., 2012). Badania innych autorów również potwierdzają korzystne działanie tych leków, przy czym większą skuteczność uzyskuje się u pacjentów z mniejszym ubytkiem acetylocholin (Hiraoka i wsp., 2012). O roli układu cholinergicznego świadczą również wyniki badań neuroobrazowych. Deficyt cholinergiczny jest znacznie większy w grupie chorych z PDD oraz z DLB, w porównaniu do grupy kontrolnej (Bohnen i wsp., 2003). Inne badanie Bohnena i wsp. z 2010, wykorzystujące badanie PET, wskazuje na istotną korelację pomiędzy wynikami w teście węchowym i zmianami w zakresie unerwienia cholinergicznego. Wyniki tego badania wskazują także na odnerwienie cholinergiczne w układzie limbicznym, które jest większe od ubytków w układzie dopaminergicznym, u pacjentów w średnio zaawansowanym stadium PD. Ponadto większe deficyty w zakresie węchu występują u pacjentów z bardziej zaawansowanymi zaburzeniami funkcji poznawczych (Bohnen i wsp., 2010).

Zmiany w układzie noradrenergicznym również mają znaczenie dla występowania zaburzeń poznawczych w PD (Pifl i wsp., 2012; Del Tredici, Braak, 2013). Z badań Braaka i wsp. (Braak i wsp., 2003, 2006) wynika, iż utrata neuronów noradrenergicznych

w miejscu sinawym poprzedza utratę neuronów dopaminergicznych w przebiegu PD oraz koreluje z czasem pojawiania się przedklinicznych objawów pozaruchowych. Inne badania neuropatologiczne potwierdzają ubytki neuronów noradrenergicznych w miejscu sinawym, które są równe lub nawet większe od zaniku neuronów w istocie czarnej (Bertrand i wsp., 1997; Marien i wsp., 2004; McMillan i wsp., 2011; Patt&Gerhard i wsp., 1993; Zarow i wsp., 2003). Utrata neuronów noradrenergicznych występuje już na początku PD. Modele zwierzęce sugerują, że utrata neuronów miejsca sinawego może zwiększać wrażliwość neuronów dopaminergicznych na ich uszkodzenie (Luchtman i wsp., 2009).

Kolejnym ważnym dla patogenezy PD układem jest układ serotoninerogeniczny, w którym zanik neuronów dotyczy jąder szwu, prążkowiec i obszarów korowych w hipokampie oraz płatach czołowych. Badanie Chenga i wsp. wskazuje na występowanie deficytów serotoninerogenicznych w głębokich warstwach korowych w przebiegu AD, PDD oraz DLB (Cheng i wsp., 1991).

Badania neuropatologiczne mają istotne znaczenie w poznaniu patogenezy otępienia w PD. W badaniu Braaka i wsp. dotyczącym neuropatologii PD, opisującym możliwą drogę wtargnięcia oraz rozprzestrzeniania się czynnika patogenego dla rozwoju choroby, autorzy wskazują, że sploty Auerbacha przewodu pokarmowego z zakończeniami nerwu błędnego mogą być miejscem wniknięcia czynnika uszkadzającego. Następnie proces rozprzestrzenienia się na kolejne części układu nerwowego, poprzez pozazwojowe włókna nerwu błędnego, prowadząc do uszkodzenia wybranych, wrażliwych na uszkadzający czynnik grup neuronów w obrębie rdzenia przedłużonego, nakrywki mostu, śródmózgowia, układu limbicznego oraz kory mózgowej (Braak i wsp., 2003).

W kolejnym badaniu Braak i wsp. dokonali podziału przebiegu klinicznego PD na 6 okresów: etap 1-2 dotyczy czasu bezobjawowego PD, zajmując rdzeń przedłużony oraz nakrywkę mostu; następnie etap 3-4 jest momentem, kiedy pojawiają się objawy choroby,

dochodzi do zajęcia istoty czarnej mózgu. Etap 5-6, dotyczący zajęcia kory mózgowej, objawia się występowaniem szerokiej gamy objawów łącznie z otępieniem (Braak i wsp., 2004).

Inną drogą rozprzestrzeniania się patologii jest zajęcie procesem neurodeneneracyjnym opuszki węchowej (Brodoehl i wsp., 2012), co wpisuje się w koncepcję utraty węchu, jako wczesnego objawu choroby i jest zgodne z teorią Braaka. Nasilenie zaburzeń węchowych koreluje także z wystąpieniem otępienia (Baba i wsp., 2011; Takeda i wsp., 2014).

Badanie Hughesa i wsp. wykonane na materiale 100 osób z PD, u których wykonano autopsję, wykazało otępienie u 44% badanych. U 29% z nich stwierdzono patologię typową dla AD, u 10% ciała Lewy'ego w korze mózgu, u 6% zmiany naczyniowe, natomiast, aż u 55% chorych nie stwierdzono jednoznacznej patologii odpowiedzialnej za otępienie (Hughes i wsp., 1993). Wyniki badań autopsyjnych Jellingera również nie są jednoznaczne. Badanie tego autora wykazało występowanie patologii naczyniowej u 44% materiału badawczego, w porównaniu do 32,4% występujących w materiale grupy kontrolnej, dobranej pod względem wieku i płci (Jellinger, 2003). Papapetropoulos i wsp. oceniając w grupie 37 chorych z PDD wpływ patologii alzheimerowskiej na fenotyp kliniczny PD, zauważyli występowanie zmian alzheimerowskich u 24 chorych, u pozostałych 13 chorych tych zmian nie zauważono, mimo występującego otępienia (Papapetropoulos i wsp., 2005). Badanie *Sydney Study*, obejmujące 20 lat obserwacji chorych z PD, wskazało na występowanie otępienia u 83% pacjentów. U 17 chorych wykonano badanie autopsyjne, które wykazało ciała Lewy'ego w układzie limbicznym oraz korze nowej u 8 chorych, 3 pacjentów spełniało kliniczne kryteria rozpoznania AD, u 2 występowała patologia naczyniowa, u kolejnych 3 pacjentów występowała patologia naczyniowa oraz ciała Lewy'ego (Hely i wsp., 2008). Badanie

Aarslanda i wsp. potwierdziło natomiast znaczącą rolę ciał Lewy'ego w patogenezie PDD. Badacze dokonali porównania obrazu klinicznego ze zmianami neuropatologicznymi u 22 osób z PD, w tym 18 z PDD. U wszystkich pacjentów występowały ciała Lewy'ego w korze nowej oraz w układzie limbicznym, które były jedynym czynnikiem korelującym ze stopniem nasilenia otępienia. Żaden z pacjentów tego badania nie spełniał kryteriów anatomopatologicznych dla rozpoznania AD (Aarsland i wsp., 2005).

Rola patologii naczyniowej w PDD jest niejasna, wyniki badań są bardzo różne. Zwracając uwagę na fakt, iż większość osób chorujących na PD należy do grupy osób w starszym wieku, możnaby się spodziewać, że naczyniowe czynniki ryzyka i zmiany naczyniowe mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju PDD. Należy tu zwrócić także uwagę na większe ryzyko występowania hHcy u pacjentów z PD, stosujących lewodopę, ponieważ hHcy może być dodatkowym czynnikiem ryzyka dla występowania zmian naczyniowych. Niektóre badania wskazują, iż częstość występowania chorób naczyniowych mózgu jest wyższa u osób z PD, w porównaniu z grupą kontrolną (Horner i wsp., 1997). Jednakże inne badania oceniające wpływ naczyniowych czynników ryzyka na występowanie zaburzeń funkcji poznawczych nie wykazały istotnych korelacji (Haugarvoll i wsp., 2004, 2005; Sławek, 2004, 2008). Możliwym mechanizmem ograniczającym występowanie oraz wpływ patologii naczyniowej może być hipotensyjne działanie leków dopaminergicznych oraz degeneracja w zakresie układu autonomicznego, występujące w grupie pacjentów z PD (Sławek i wsp., 2010). Nowe badania Sławka i wsp. również nie wykazały istotnego wpływu naczyniowych czynników ryzyka na występowanie PDD (Sławek i wsp., 2013).

1.3. Depresja w chorobie Parkinsona

Pacjenci z PD narażeni są na występowanie zaburzeń neuropsychiatrycznych, a do jednego z najczęściej spotykanych zalicza się depresję. Zaburzenia nastroju zostały zauważone i przedstawione już przez Jamesa Parkinsona, który w swojej monografii z 1817 roku opisywał pacjentów z chorobą Parkinsona, jako: „A more melancholy object I never beheld” (Parkinson, 1817). Kryteria diagnostyczne dla depresji w PD (PDd) do tej pory nie zostały opracowane, a specyfika objawów samej PD powoduje, iż postawienie prawidłowego rozpoznania depresji w tej chorobie jest bardzo trudne. Istnieją liczne czynniki utrudniające rozpoznanie depresji, wynikające z nakładania się objawów PD i depresji. Większość badaczy rekomenduje stosowanie kryteriów DSM-IV oraz ICD-10 dla diagnozy PDd. Najczęściej stosowanymi skalami do oceny depresji są: skala depresji Becka oraz skala Hamiltona. W 2006 roku opublikowano propozycję zaleceń dla rozpoznawania depresji w PD (Marsh i wsp., 2006). Grupa robocza amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia Psychicznego (NIMH, National Institute of Mental Health) pod kierunkiem Laury Marsh zaproponowała:

- konieczność zastosowania podejścia uwzględniającego wszystkie objawy mogące być przejawem depresji,
- konieczność różnicowania spadku zainteresowania wynikającego ze stanu emocjonalnego, z apatią i zaburzeniami poznawczymi,
- konieczność uwzględniania stanu ruchowego chorych, szczególne zalecenie dotyczy wykonywania badania i oceniania stanu pacjenta w fazie „ON” i nieocenianie, jako depresyjnych tych objawów, które występują wyłącznie w fazie „OFF”,
- rozszerzenie oceny objawów depresyjnych u osób z deficytami poznawczymi o wywiad z opiekunem lub osobą bliską.

Starkstein w 2011 roku opublikował badanie mające na celu określenie specyficznych kryteriów dla rozpoznania PDd. Wyniki badania wykazały, iż kryteria DSM-IV, są odpowiednie dla oceny nasilonej depresji w PD, oraz, że apatia i lęk często współwystępują z umiarkowaną depresją i powinny być uwzględniane podczas rozpoznania. Ponadto, w badaniu wyodrębniono pewną podgrupę pacjentów, dla których same kryteria DSM-IV nie były wystarczająco czułe diagnostycznie (Starkstein i wsp., 2011). Natomiast Baillon i wsp. w celu poznania, która skala do oceny depresji będzie najkorzystniejsza w codziennej praktyce oraz będzie rzetelnie oceniała nastrój pacjenta, zaproponowali inną skalę, nie uwzględniającą ewentualnego wpływu objawów somatycznych na nastrój chorego (Edynburska Skala depresji, EDS) (Baillon i wsp., 2014).

Miarodajna ocena występowania PDd jest trudna do wykonania ze względu na wiele czynników zakłócających rozpoznanie. Badacze tematu uznają, że do najważniejszych czynników utrudniających rozpoznanie depresji można zaliczyć: posługiwanie się przez autorów różnymi definicjami depresji, zróżnicowanymi metodami rozpoznawania i oceny oraz badaniem osób przebywających w ośrodkach klinicznych lub opiekuńczych (Slaughter i wsp., 2001). Wynikiem tego jest opisywany szeroki zakres częstości występowania depresji, wynoszący od 2,7 – 90% (Cummings i wsp., 1992; Hantz i wsp., 1994; Marsh i wsp., 2000). Badania poprawne metodologicznie uzyskują wyniki w granicach 30 - 40% (Veazey i wsp., 2005; Ne`gre-Page`s i wsp., 2010). Rozpowszechnienie dystymii (lekkiej depresji) oceniane było od 9,7% (Cole i wsp., 1996) do 31% (Starkstein i wsp., 1998), natomiast depresja określana była na poziomie od 7,3% (Cubo i wsp., 2000) do 23% (Hoogendijk i wsp., 1998). W badaniu Wichowicza i wsp., w polskiej populacji pacjentów ambulatoryjnych określono częstość występowania depresji na nieznacznie niższym poziomie, 35%, co jednak mogło wynikać z zastosowanych kryteriów kwalifikacji oraz metod badania wybranych przez autorów

pracy. Do kwalifikacji pacjentów z PDd zastosowano kryteria DSM-IV, skalę oceny depresji MADRS, strukturyzowany kwestionariusz wywiadu oraz oceny neurologicznej, skale UPDRS i H-Y oraz skalę MMSE. Badani pacjenci z PDd uzyskali istotnie wyższe wyniki w skali UPDRS oraz w skali Hoehn-Yahra w porównaniu z pacjentami z PD bez depresji (Wichowicz i wsp., 2006). Przegląd systemetyczny z 2008 roku wskazuje na występowanie ciężkiej depresji u 17% chorych, umiarkowanej depresji u 22% oraz dystymii u 13% pacjentów (Reijnders i wsp., 2008). Pochodzenie populacji oraz charakterystyka kliniczna mają znaczący wpływ na poziom uzyskiwanych wyników, osoby z populacji ośrodków klinicznych oraz ośrodków opiekuńczych (Weerkamp i wsp., 2013) cechują się częstszym występowaniem i bardziej nasiloną depresją, natomiast osoby mieszkające w swoim środowisku społecznym rzadziej zgłaszają problemy związane z depresją.

Badania nad czynnikami ryzyka wystąpienia PDd wskazują jako grupę narażoną osoby, które mają dodatni wywiad rodzinny w zakresie depresji, wcześniej przeżyły depresję, u których współwystępują zaburzenia somatyczne, nadużywają alkoholu i leków oraz cechują się psychologicznymi czynnikami ryzyka (tj. słaba sieć społeczna, utrata bliskich, silne przeżywanie niepełnosprawności) (Leentjens i wsp., 2002, 2003; Schuurman i wsp., 2002). Biorąc pod uwagę same objawy PD, zauważono iż bardziej narażeni na wystąpienie depresji według jednych badań są chorzy z dominującą sztywnością (Starkstein i wsp., 1998), natomiast badania innych autorów wskazały na częstsze występowanie depresji u chorych z dominującym drżeniem (van der Hoek i wsp., 2011). Depresja najczęściej występuje u chorych na etapie łagodnego i umiarkowanego parkinsonizmu (Caap-Ahlgren, Dehlin, 2001; Schrag i wsp., 2001). Często występuje również u pacjentów, którzy zachorowali w młodszym wieku (Starkstein i wsp., 1989) oraz u kobiet (Gotham i wsp., 1986; Brown, McCarthy, 1990), u pacjentów z objawami

nasilającymi się w fazie „OFF” (Storch i wsp., 2013) i wcześniej występującymi zaburzeniami funkcji poznawczych. Tandenberg i wsp. oraz Cubo i wsp. przedstawili wyniki wskazujące na szczególne narażenie na wystąpienie depresji u osób z rozwijającym się otępieniem (Tandenberg i wsp., 1996; Cubo i wsp., 2000). Badania Hassana i wsp. wykazały, że depresja oraz apatia są predyktorami wystąpienia dodatkowych problemów ruchowych pod postacią zaburzeń stabilności postawy u osób z PD (Hassan i wsp., 2014). Badanie Leentjensa i wsp., wskazało na istotną korelację pomiędzy występowaniem depresji u osób z PD, a dłuższym czasem trwania choroby, nasilonymi objawami ruchowymi oraz stosowaniem lewodopy, płcią żeńską, wcześniej występującą apatią i/lub depresją, zachorowaniami na depresję występującymi w rodzinie, słabszym funkcjonowaniem w zakresie czynności dnia codziennego, gorszym stanem funkcji poznawczych (Leentjens i wsp., 2013).

Obraz kliniczny PDd jest taki sam, jak depresji u osób bez PD. Fizyczne przejawy zaburzeń nastroju takie jak: uboga mimika, brak modulacji głosu i nieprawidłowa postawa ciała nie ułatwiają rozpoznania, ponieważ są również znamienne dla samej PD. Duże znaczenie w takiej sytuacji ma szczegółowy wywiad dotyczący nastroju, z uwzględnieniem dobowej dynamiki objawów, niskiej samooceny i anhedonii (Gorcowski i Sobów, 2006).

1.4. Patogeneza depresji w chorobie Parkinsona

Zaburzenia afektywne pod postacią depresji mogą być spowodowane czynnikami egzogennymi - jako reakcja na rozpoznanie choroby przewlekłej, której nie można wyleczyć, lub czynnikami endogennymi - wywołanymi przez zmiany neuropatologiczne i neurochemiczne występujące w przebiegu choroby (Habermann-Little i wsp., 1991). Zaburzenia nastroju pod postacią depresji często występują jeszcze przed pojawieniem się pierwszych objawów ruchowych choroby, co może sugerować, iż depresja jest czynnikiem ryzyka wystąpienia PD (Aarsland i wsp., 2009; Nilsson i wsp., 2001; Schuurman i wsp., 2002; Shiba i wsp., 2000; Tandberg i wsp., 1996; Ziemssen, Reichmann, 2007). Wyniki badań wskazujące na to, iż depresja występuje częściej w początkowym oraz następnie w zaawansowanym stadium choroby (Cummings, Masterman, 1999; Burn, 2002) mogą sugerować, że jest ona wynikiem działania obu tych czynników, subiektywnej reakcji w odpowiedzi na wiadomość o rozpoznaniu oraz procesu chorobowego dokonującego zmiany w funkcjonowaniu mózgu (Veazey i wsp., 2005). Przyczyną rozwoju depresji w PD może być uszkodzenie jąder miejsca sinawego – co wpływa na upośledzenie przekaźnictwa noradrenergicznego (Zarow i wsp., 2003) oraz jąder szwu - powodując upośledzenie przekaźnictwa serotonergicznego i uszkodzenie jądra podstawnego Meynerta, wywołując dysfunkcję cholinergiczną (Paulus, Jellinger, 1991). W patogenezie PD najpierw dochodzi do uszkodzenia jąder szwu, a następnie istoty czarnej, co może tłumaczyć występowanie depresji na wczesnym etapie choroby (Braak i wsp., 2004).

Badania Remy i wsp. sugerują, że depresja w PD może być wynikiem zwyrodnienia neuronów dopaminergicznych i noradrenergicznych w układzie limbicznym (Remy i wsp., 2005). Są badania wskazujące na występowanie większych deficytów w zakresie układu dopaminergicznego u osób z PDd (Frisina i wsp., 2009; Nègre-Pagès i wsp., 2010). Frisina i wsp. wykazali, iż osoby z PDd, w porównaniu z osobami z PD,

mają większe zaniki neuronalne oraz glejotę w części siatkowatej substancji czarnej (Frisina i wsp., 2009). Walter i wsp. w badaniu porównawczym 4 grup (55 osób z depresją, bez PD, 45 osób z PD bez depresji, 45 osób z PDd oraz 55 osób zdrowych) wykazali, że w badaniu ultrasonograficznym mózgu hiperechogeniczność znacznego stopnia występuje u 87% pacjentów z PDd, 69% pacjentów z PD bez depresji, u 40% osób z depresją i u 13% osób zdrowych (Walter i wsp., 2007). PDd może również być związana z występowaniem zaburzeń w dopaminergicznym układzie presynaptycznym, wykazującym zmniejszenie wiązania znacznika transportera dopaminowego w prążkowiu. Badania z zastosowaniem badania SPECT z ^{123}I FP-CIT porównujące pacjentów z PD i PDd, wykazały, że grupa PDd charakteryzuje się mniejszym wychwytem znacznika DaTSCAN w okolicy śródmózgowia oraz pnia mózgu (Hesse i wsp., 2009). Inne badanie z wykorzystaniem badania SPECT także wykazało zmniejszony wychwytem znacznika DaTSCAN w jądrze ogoniastym (Vriend i wsp., 2014). Kolejnym podobnym badaniem jest praca Rektorovej i wsp., którzy wykazali, że badanie z zastosowaniem SPECT z ^{123}I FP-CIT jest czułym narzędziem wykrywającym deficyty dopaminergiczne w pacjentów z PDd (Rektorova i wsp., 2008).

Wyniki badań niektórych autorów potwierdzają, że leczenie dopaminergiczne z zastosowaniem lewodopy (Funkiewiez i wsp., 2006) oraz pramipeksolu (Barone i wsp., 2010) korzystnie wpływa na objawy depresji. Jednak inne badania nie potwierdzają takiego pozytywnego efektu działania tych leków (Negre-Pages i wsp., 2010; Leentjens i wsp., 2013), wskazują nawet na dodatkowy negatywny efekt występujący po zastosowanej terapii (Eskow Jaunarajs i wsp., 2011). Inni autorzy potwierdzają korzystny wpływ terapii dopaminergicznej łączonej z klasycznymi lekami przeciwdepresyjnymi w PDd (Picillo i wsp., 2009). Choi i wsp. w swoim badaniu oceniającym wpływ długotrwałej terapii lewodopą na pacjentów z nowo rozpoznanym PD uzyskali wyniki

świadczące o tym, że terapia lawodopą nie wpływa na występowanie PDD wnosząc również, że depresja w PD ma patogenezę niedopaminergiczną (Choi i wsp., 2000).

Badania nad patogenezą depresji w PD wskazują na występowanie zaburzeń wieloukładowych i neuroprzekąźnikowych (dysfunkcji noradrenaliny, serotoniny i dopaminy), z wciąż nie do końca poznanymi mechanizmami wzajemnej modulacji. Przy czym dodatkowym czynnikiem może być odkładanie się ciał Lewy'ego poza zwojami podstawy w obszarach korowych i limbicznych oraz obecność patologii alzheimerowskiej (Gorcowski, Sobów, 2006).

1.5. Badania neuroobrazowe w chorobie Parkinsona

Badania neuroobrazowe stosowane w rozpoznawaniu zmian neurodegeneracyjnych można podzielić na badania strukturalne (obrazujące strukturę anatomiczną i stan morfologiczny naczyń) oraz czynnościowe (obrazujące funkcję – przepływ krwi, stopień utlenowania tkanki, rozkład i funkcję receptorów oraz metabolizm badanej struktury). Badanie z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (MRI) jest od wielu lat uznaną techniką obrazowania o wysokiej wartości diagnostycznej. Strukturalne badania obrazowe nie mają rozstrzygającego znaczenia w rozpoznawaniu PD oraz PDD. Stosowane, na co dzień techniki badań MRI mają znaczenie w rozpoznawaniu różnicowym, pozwalając na wykluczenie innego procesu patologicznego (np. krwiaka podtwardówkowego, guza mózgu, wodogłowia normotensyjnego, czy też nasilonych zmian naczyniowych) (Planetta i wsp., 2011; Stoessl, 2012). Badania neuroobrazowe pozwalają na dokonanie wstępnej oceny zaniku mózgu. Neuroobrazowanie strukturalne w PD wskazuje na zmniejszenie szerokości istoty czarnej (SN, substantia nigra) (Hu i wsp., 2001; Hutchinson i wsp., 2000; Minati i wsp., 2007), obrazuje atrofię w zakresie płatów czołowych, która w przebiegu rozwijającego się zespołu otępiennego rozszerza się na okolice skroniowe, potyliczne i podkorowe (Burton i wsp., 2004).

Badania funkcjonalne SPECT u chorych z PDD wyróżniają 3 typy deficytów perfuzji mózgowej (Derejko, 2001):

1. Najczęściej zauważane zaburzenia perfuzji (64%), podobne do obserwowanych w AD, dotyczą deficytu z hipoperfuzją okolic skroniowo-ciemieniowych (Antonini, 2000; Derejko, 2001; Sławek, 2004),
2. Drugi, co do częstości typ (22%) dotyczy hipoperfuzji płatów czołowych, obserwowany również u chorych z PD bez cech otępienia (Yoshimura, 1988; Jagust i wsp., 1992; Sawada i wsp., 1992; Rinne i wsp., 2000; Jasińska-Myga i wsp., 2000),

3. Trzeci, co do częstości typ (14%) dotyczy hipoperfuzji wieloogniskowej, związanej z patologią naczyniową i charakterystyczny dla otępienia naczyniopochodnego (VaD) (McKeith i wsp., 1993; Desmond, 2002).

Badania SPECT u chorych z PDD mogą wskazywać na podobieństwo do neurodegeneracji alzheimerowskiej. Najczęściej opisywaną patologią w AD i PDD jest obniżenie perfuzji w tylnych obszarach korowych (skroniowo-ciemieniowych) (Kawabata i wsp., 1991; Liu i wsp., 1992; Sawada i wsp., 1992; Tachibana i wsp., 1993, 1994).

Uwzględniając praktyczne możliwości stosowania diagnostyki obrazowej, badanie MRI jest bardziej dostępne z uwagi na niższy koszt w porównaniu z badaniami czynnościowymi, takimi jak SPECT czy PET. Jednakże badania izotopowe SPECT i PET wykonywane z zastosowaniem specyficznych ligandów jak np. [¹⁸F]fluorodopa, pozwalają na przyżyciowe obrazowanie deficytu dopaminergicznego w mózgu (Sławek, Lass, 2004).

Badania neuroobrazowe u chorych z PD wykazują korelację pomiędzy niedoborem dopaminy i noradrenaliny w obszarach limbicznych, a występowaniem PDd (Remy i wsp., 2005). Nowa praca Vrienda i wsp. z zastosowaniem badania DaT SPECT z [¹²³I]-FP-CIT wskazała, że u pacjentów z PDd występuje obniżone wiązanie transportera dopaminy w jądrze ogoniastym (Vrienda i wsp., 2013). Badanie innego autora z użyciem DaT SPECT wykazało zmniejszony wychwyty radioznacznika transportera dopaminowego w okolicach prążkowiego, wzgórza i pnia mózgu u pacjentów z PDd (Hesse i wsp., 2009). Badanie z zastosowaniem fMRI wykazało, iż pacjenci z PDd, w porównaniu z pacjentami z PD, mieli zmniejszoną aktywację w części grzbietowo-przyśrodkowej wzgórza, w czasie reakcji na bodziec emocjonalny (Cardoso i wsp., 2009). Badania z zastosowaniem strukturalnego MRI wskazują na występowanie u chorych z PDd zmniejszonej objętości w korze przedczołowej (Feldmann i wsp., 2008), w hipokampie oraz utratę istoty białej w dolnej części kory przedczołowej (Kostic i wsp., 2010). Sapkota i wsp., przedstawili

badanie grupy pacjentów z PD oraz kontrolnej, u których wykonali dwukrotnie badanie MRI oraz pomiar poziomu Hcy (na początku badania i 36 miesięcy później). Wyniki wykazały wpływ poziomu Hcy na występowanie poszerzenia komór oraz zaniku mózgu, co było częstrze w grupie PD (Sapkota i wsp., 2014).

We wcześniej już wspomnianym badaniu Waltera i wsp. również zauważono zmiany morfologiczne, pod postacią znacznie zwiększonej echogeniczności istoty czarnej mózgu u pacjentów z PDD, w porównaniu z pacjentami z PD, w przezczaszkowym badaniu ultrasonograficznym (Walter i wsp., 2007). Badanie przeglądowe 296 artykułów na temat neuroobrazowania depresji w PD, z których do analizy ostatecznie wybrano 18 badań, wskazuje, że pewne regiony mózgu są związane z występowaniem PDD, zwłaszcza układ limbiczny i zwoje podstawy, a charakterystyczne jest w tej grupie występowanie dysregulacji w funkcjonowaniu układów neuroprzekaźnikowych: serotonergicznego, noradrenergicznego oraz dopaminergicznego (Chagas i wsp., 2013).

Istotne z punktu widzenia niniejszej rozprawy są natomiast badania z zakresu zmian hiperintensywnych w PD oraz ich zależności z występowaniem PDD oraz PDD.

Niewiele jest badań dotyczących WMH i depresji w PD. Wg wiedzy autorki jedynym badaniem jest praca Petrovica i wsp., oceniająca PDD i zmiany w istocie białej. Autorzy badali grupę 34 pacjentów z PDD, 25 z PD bez depresji oraz 30 osób z grupy kontrolnej. Stosując badanie MRI i skalę Scheltensa do oceny zmian w istocie białej, wykazali większe zmiany (statystycznie istotne) w okolicy przykomorowej w grupie PDD w porównaniu z grupą PD oraz kontrolną. Badane grupy nie różniły się między sobą ilością naczyniowych czynników ryzyka w wywiadzie. Autorzy pracy uznali, że występujące zmiany WMH w okolicy głębokiej istoty białej mogą być związane z występującą depresją w PD (Petrovic i wsp., 2012).

Niezwykle interesujące jest badanie Bohnena i wsp. (2011), w którym w grupie 73 chorych oceniano obecność zmian hiperintensywnych w istocie białej mózgu w odniesieniu do stopnia zaawansowania procesu neurodegeneracyjnego w układzie dopaminergicznym w badaniu PET mózgu z użyciem znacznika presynaptycznego – dihydrotetrabenazyny. Stwierdzono w nim, że obecność zmian hiperintensywnych korelowała z nasileniem procesu neurodegeneracyjnego w układzie dopaminergicznym i nasileniem zaburzeń ruchowych. Natomiast ze zmianami w istocie białej najbardziej korelowały zaburzenia równowagi i chodu (objawy niedopaminergiczne). Można zatem sądzić, że zmiany w istocie białej są czynnikiem przynajmniej częściowo niezależnym od samej PD i wywołują objawy, które nie reagują na podawanie lewodopy. Zaburzenia chodu związane są także z pogarszaniem się funkcji poznawczych.

Przegląd badań dotyczących WMH w PDD został przedstawiony w tabeli 4, w rozdziale 1.6.2.

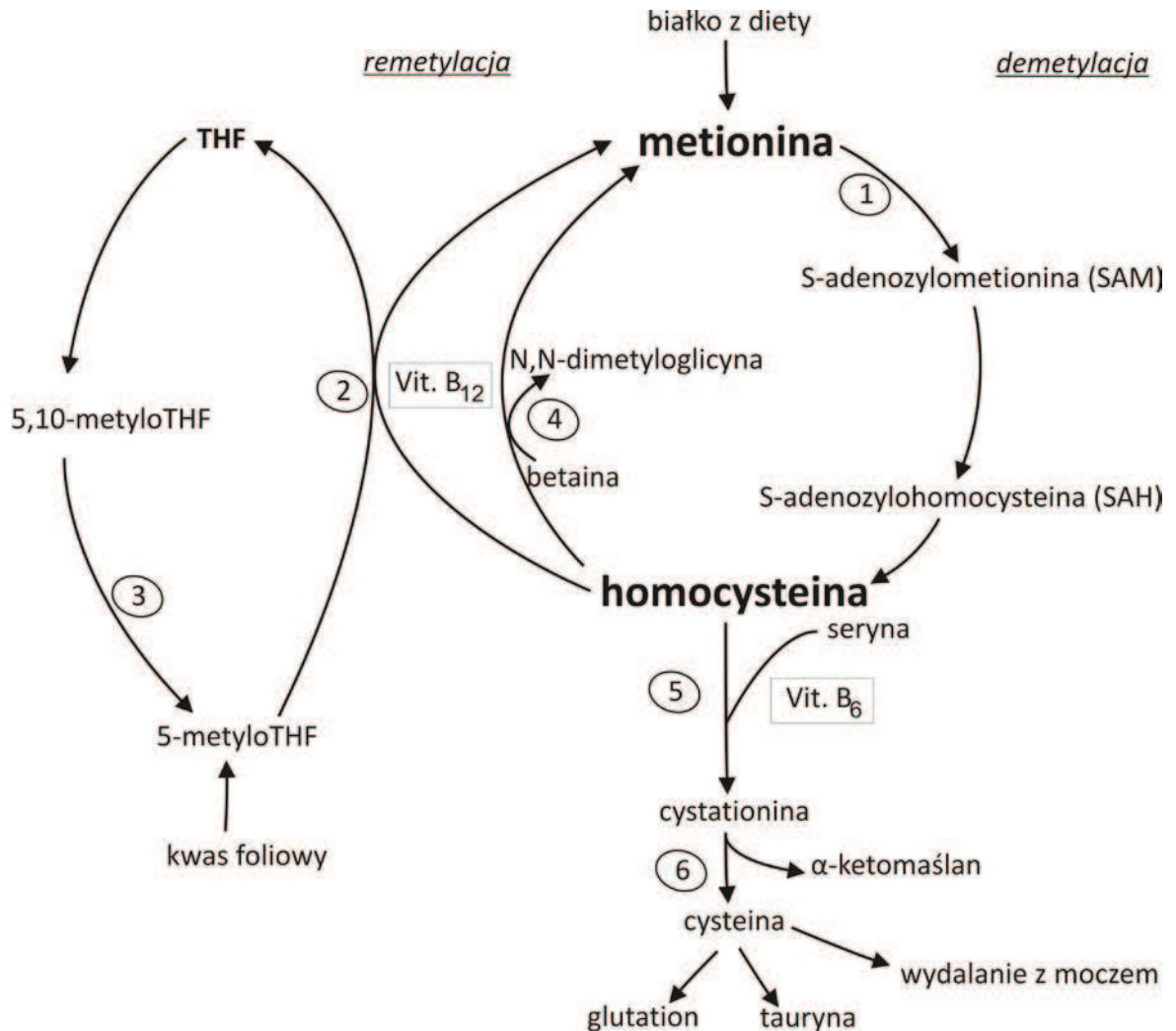
1.6. Homocysteina - ujęcie teoretyczne i kliniczne

Homocysteina (kwas 2-amino-4-sulfanylobutanowy, $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, Hcy) jest organicznym związkiem chemicznym należącym do grupy aminokwasów. Związek ten został odkryty w 1932 roku przez du Vigneauda i Butza (Butz, Du Vigneaud, 1932). Homocysteina jest pochodną aminokwasu cysteiny (Du Vigneaud i wsp., 1933). Powstaje podczas fizjologicznych przemian egzogenego aminokwasu siarkowego metioniny, dostarczanego do organizmu poprzez spożywanie białka zwierzęcego (Malinowska i wsp., 2009; Naruszewicz, 2008). Metionina w reakcji katalizowanej przez adenozylotransferazę metioninową (MAT), ulega przemianie do S-adenozylometioniny (SAM), w wyniku, której jej grupa metylowa ulega aktywacji. Następnie, podczas demetylacji SAM, powstaje S-adenozylhomocysteina (SAH), która jest dalej hydrolizowana do homocysteiny (Cichocka, Cybulska, 1999; Selhub, 1999). Homocysteina należy do ważnych pośredników w biosyntezie metioniny i cysteiny. Kierunek przemiany Hcy oraz jej aktywność są w dużym stopniu zdeterminowane czynnikami genetycznymi oraz środowiskowymi, a potencjalne interakcje pomiędzy nimi wpływają na zmiany poziomu homocysteiny (Huang i wsp., 2005; Change i wsp., 2000). Hcy podlega dwóm szlakom metabolicznym: remetylacji i transsulfuracji, w zależności od zapotrzebowania organizmu może przebiegać w kierunku syntezy cysteiny lub resyntezy metioniny (Perła-Kałań i wsp., 2007). Jednym z mechanizmów warunkujących prawidłowe wartości homocysteiny w surowicy krwi jest remetylacja, aktywowana niskim stężeniem metioniny. Reakcja remetylacji jest procesem odwracalnym przebiegającym przy udziale syntazy metioninowej (MS), której kofaktorem jest witamina B12 (metylokobalamina). Donorem grupy metylowej jest 5-metylotetrahydrofolian (pochodna kwasu foliowego), powstający w reakcji katalizowanej przez reduktazę 5,10-metylenotetrahydrofolianową (MTHFR). Enzym ten pośrednio, jednak silnie, wpływa na proces remetylacji. W wątrobie

remetylacja Hcy może zachodzić pod wpływem enzymu metylotransferazy betainowo–homocysteinowej (BHMT), gdzie donorem grupy metylowej jest betaina. Kolejnym szlakiem metabolicznym jest transsulfuracja (reakcja nieodwracalna), aktywowana przy wysokim stężeniu metioniny lub zwiększonym zapotrzebowaniu na cysteinę. W tym szlaku, homocysteina łączy się z seryną w reakcji katalizowanej przez β -syntazę cystationiny (CBS), dla której koenzymem jest fosforan pirydoksalu tj. aktywna postać witaminy B6. Powstała cystationina rozpada się, przy udziale γ -cystationazy (CTS), z wytworzeniem cysteiny i α -ketomaślanu. Dalej, cysteina bierze udział w syntezie glutationu lub jest rozkładana do tauryny. Rycina 1 przedstawia opisane reakcje.

Niedobór β -syntazy cystationiny prowadzi do homocysteinurii – rzadkiego schorzenia metabolicznego, w którym obserwuje się Hcy w moczu (Mudd i wsp., 1964).

Przedstawione na rycinie 1 szlaki metaboliczne odgrywają ważną rolę w usuwaniu nadmiaru Hcy. Zmniejszenie aktywności niezbędnych enzymów, czy też niedobory kofaktorów reakcji mogą powodować zwiększenie stężenia Hcy w surowicy, co w następstwie może wywoływać niepożądane zmiany w organizmie (Irizarry i wsp., 2005; Jakubowski, 2004).

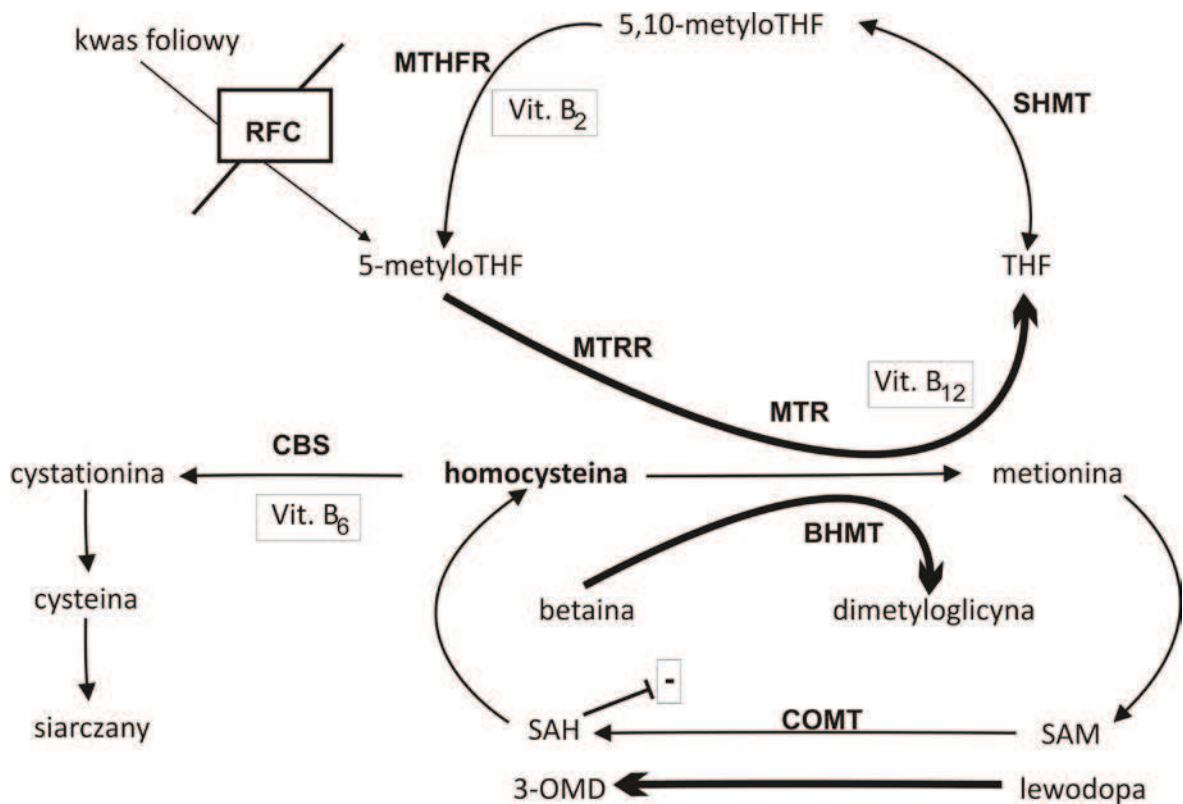


Rycina 1. Szlaki metaboliczne homocysteiny (za: Gąsiorowska, 2008)

1 – adenozylofransferaza metioninowa, 2 – syntaza metioninowa, 3 – reduktaza 5,10-metylenotetrahydrofolianowa, 4 – metylotransferaza betainowohomocysteinowa, 5 – β -syntaza cystationiny, 6 – γ -cystationaza, THF – tetrahydrofolian

U osób stosujących preparaty zawierające lewodopę, występuje dodatkowa reakcja przyczyniająca się do zwiększenia stężenia Hcy (Blandini i wsp., 2001). Lewodopa podlega ośrodkowemu i obwodowemu metabolizmowi z udziałem katecholo-O-metylotransferazy (COMT) (Zhu, 2002; Lamberti i wsp., 2005a; Huang i wsp., 2005). Podczas reakcji katabolicznej przemiany lewodopy do 3-OMD dochodzi do konwersji S-adenozylometionina (SAM) do S-adenozylhomocysteiny (SAH) następnie przekształcaniej w homocysteinę. Lewodopa zwiększa aktywność metaboliczną COMT, co

prowadzi do wzrostu stężenia Hcy. Opisana przemiana homocysteiny została przedstawiona na rycinie 2.



Rycina 2. Przemiana homocysteiny w obecności lewodopy

BHMT – metylotransferaza betaina-homocysteina, **CBS** – β -syntaza-cystationinowa, **COMT** – katecholo – O- metylotransferaza, **MTHFR** – 5,10- reduktaza metylenotetrahydrofolianowa, **MTR** – metylotransferaza 5-metylotetrahydrofolianowo-homocysteinowa (homocysteine methyltransferase), **MTRR** – reduktaza metylotransferazy 5-metylotetrahydrofolianowo-homocysteinowej; **SHMT** – hydroksymetylotransferaza serynowa, **RFC** – transporter zredukowanych folianów,

W ludzkiej krwi Hcy występuje w różnych formach: około 1% krąży w wolnej, zredukowanej formie, około 33% stanowią drobnocząsteczkowe dwusiarczki, kolejne 66% występuje w formie związanej z białkami (Chwatko, Jakubowski, 2005; Jakubowski, 2002). Homocysteina oznaczana w osoczu (mierzona na czczo) utrzymuje się na stałym poziomie - w warunkach prawidłowych waha się on od 5 do 15 $\mu\text{mol/l}$. Wartości stężeń Hcy przekraczające wymieniony przedział traktuje się, jako rozpoznanie hiperhomocysteinemii (hHcy). Wyróżnia się trzy rodzaje hiperhomocysteinemii (Kang i wsp., 1992):

- ✓ łagodną, gdy stężenie Hcy mieści się w granicach 16-30 $\mu\text{mol/l}$,
- ✓ umiarkowaną – stężenie Hcy w granicach 31-100 $\mu\text{mol/l}$,
- ✓ ciężką, kiedy stężenie Hcy przekracza 100 $\mu\text{mol/l}$.

Stężenie homocysteiny zależy od wielu czynników **egzogennych** - środowiskowych (mogących powodować hiperhomocysteinemię nabytą) i **endogennych** - genetycznych (wywołujących hiperhomocysteinemię pierwotną, na którą wpływa m.in. polimorfizm genów kodujących białko enzymatyczne, biorący udział w metabolizmie homocysteiny). Wyróżnia się również hiperhomocysteinemię wtórną, która może wystąpić u osób z: niewydolnością nerek (hHcy występuje u 85-95% chorych leczonych hemodializą (Bostom, Lathrop, 1997; Busch i wsp., 2004; Chudek, Więcek, 2005), cukrzycą (Moczulski, Grzeszczak, 2005), niedoczynnością tarczycy, niewydolnością wątroby, łuszczycą, białaczką limfoblastyczną i chorobą Cushinga (Bednarek-Tupikowska, Tupikowski, 2004; Łubińska i wsp., 2006; Kopczyńska i wsp., 2001).

Do czynników modyfikowalnych, wywołujących hHcy zalicza się dietę, charakteryzującą się spożywaniem dużej ilości mięsa i jego produktów. Niekorzystny wpływ wywiera również palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, regularne picie kawy i herbaty. Ponadto deficyty witamin B6 i B12 oraz kwasu foliowego również sprzyjają hHcy (Bissoli i wsp., 2002; Guerra-Shinohara i wsp., 2002). Ponadto dieta uboga w ryby, warzywa i owoce może stwarzać większe ryzyko wystąpienia hiperhomocysteinemii (Refsum i wsp., 2004; Siniscalchi i wsp., 2005). Dodatkowo, ważnym czynnikiem jest zwrócenie szczególnej uwagi na to, że zaawansowana technologicznie obróbka żywności prowadzi do rozkładu (od 30 do 55%) niezbędnych witamin (Bald, 2003), dlatego zaleca się spożywanie produktów jak najmniej przetworzonych. Inne czynniki mogące wpływać na podwyższenie stężenia Hcy, to na przykład niektóre leki (Desouza i wsp., 2002; Dierkes i wsp., 1999, 2007; Domagała, 2002; Gąsiorowska i wsp., 2008; de Lorgeril i wsp., 1999):

- metotreksat hamuje reduktazę dihydrofolianową,
- fenytoina, karbamazepina i kwas walproinowy działają antagonistycznie na kwas foliowy,
- podtlenek azotu (N_2O), nieodwracalnie dezaktywuje syntazę metioninową,
- cholestyramina zmniejsza wchłanianie witaminy B12 i folianów,
- środki antykoncepcyjne zawierające estrogen, obniżają stężenie witaminy B12 i folianów,
- niacyna, izoniazyd i teofilina - hamują metabolizm witaminy B6,
- lewodopa,
- metformina wpływająca na metabolizm witaminy B12.

1.6.1. Homocysteina - czynnik ryzyka chorób naczyniowych i neurodegeneracyjnych

Od momentu odkrycia homocysteiny w 1932 roku (Butz, Du Vigneaud, 1932), aż do 1968 r. nie było wielu informacji na temat znaczenia klinicznego omawianego aminokwasu. Pierwszą ważną datą po odkryciu Hcy był rok 1933, kiedy to przedstawiono opis 8 letniego chłopca z upośledzeniem umysłowym. Młody pacjent zmarł w wyniku udaru prawej półkuli mózgu oraz miażdżycy tętnic szyjnych wewnętrznych (CASE 19471). Opis ten uznano za pierwszy przypadek homocystinurii, rzadko występującej choroby charakteryzującej się wrodzonym zaburzeniem metabolizmu Hcy (Mudd i wsp., 2000; Shinawi, 2007). W 1962 roku dwie niezależne grupy badaczy, Carson i wsp. z Irlandii Północnej oraz Garritsin i wsp. ze Stanów Zjednoczonych odkryli występowanie homocysteiny w moczu u osób z mutacją w genie kodującym syntazę- β –cystationinową (Carson, Neil, 1962; Garritsen i wsp., 1962). Następnie w 1968 roku McCully przedstawił opis pacjentów ze zdiagnozowaną homocystinurią oraz **niedoborem syntazy cystationiny** (CBS) (McCully, 1969). Jako pierwszy przedstawił możliwą rolę Hcy w patogenezie

miażdżycy. Innym dowodem na rolę Hcy w miażdżycy był opis dwumiesięcznego chłopca z homocystynurią, u którego zdiagnozowano **niedobór syntazy metioniny** (MS) oraz uogólnione występowanie blaszek miażdżycowych w tętnicach. Niedobór enzymu MS powodował wzrost stężenia cysteiny i homocysteiny we krwi oraz obniżony poziom metioniny. Badania na zwierzętach, u których wywoływano hiperhomocysteinemię (hHcy) poprzez podawanie jej w iniekcjach lub per os, również potwierdzają jej wpływ na występowanie miażdżycy. Hcy ma bezpośredni, toksyczny wpływ na komórki śródbłonna (McCully, 2001). Badania Wilckena przeprowadzone w 1976 wykazały, że poziom Hcy jest znacznie wyższy u osób z chorobą wieńcową serca, w porównaniu do grupy kontrolnej (Wilcken, Wilcken, 1976). Obecnie wiele badań klinicznych prowadzonych w zakresie Hcy, jako czynnika ryzyka chorób naczyniowych, potwierdza tezę o związku pomiędzy podwyższonym poziomem homocysteiny, a chorobami układu sercowo - naczyniowego (Boushey i wsp., 1995; Prasad i wsp., 1999; Anderson i wsp., 2000; Knekt i wsp., 2001; Cavalca i wsp., 2001; Clarke i wsp., 2002; Hermann i wsp., 2006; Wald i wsp., 2002; Ueland i wsp., 2000; Scott i wsp., 2000; Brattstrom i wsp., 2000).

Toksyczne działanie podwyższonego poziomu homocysteiny na układ sercowo-naczyniowy polega na:

- występowaniu efektu mitogennego prowadzącego do proliferacji komórek mięśni gładkich i promowania interakcji pomiędzy endotelium, a leukocytami (Austin, 2004; Nihei, 2004; Ozdemir, 2004; Thambyrajah, 2000),
- zmniejszaniu aktywności peroksydazy glutationu,
- działaniu aktywującym prokoagulanty,
- zaburzeniu funkcji antykoagulantów i szlaku fibrynolitycznego.

Herrmann i współpracownicy prowadzili badania nad Hcy u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Badania te wykazały potencjalnie niekorzystny wpływ hHcy na

przebudowę serca, występującą zmniejszoną elastyczność i zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego (Herrmann i wsp., 2006).

Hiperhomocysteinemia jest także obserwowana w chorobach neurodegeneracyjnych (Clarke i wsp., 1991; Herrmann i wsp., Seshadri i wsp., 2002; Jakubowski, 2004; Ravagila i wsp., 2005; Ryglewicz, Graban, 2005; Obeid, Herrmann, 2006; Obeid i wsp., 2009), pozostaje w związku z zanikiem mózgu u osób starszych i z chorobą Alzheimera (den Heijer i wsp., 2003), jest niezależnym czynnikiem ryzyka predysponującym do rozwoju otępienia w PD (Białecka i wsp., 2012; Sławek i wsp., 2013). W badaniach osób z chorobą Alzheimera wykazano niższe poziomy kwasu foliowego i witaminy B12 (Clarke i wsp., 1998; Miller, 1999), oraz hHcy (Dufouil i wsp., 2003). Badania Mattsona i współpracowników wskazały na hHcy jako na czynnik mogący przyspieszać neurodegenerację u pacjentów z AD (Mattson i wsp., 2003). Podwyższony poziom homocysteiny występuje również u niektórych pacjentów chorych na depresję, jednocześnie mających obniżony poziom folianów i witamin z grupy B, przy czym objawy depresji mogą być zredukowane poprzez zastosowanie suplementacji kwasem foliowym i witaminami z grupy B (Bottiglieri i wsp., 2000; Alpert i wsp., 2000).

Neurotoksyczne działanie Hcy na układ nerwowy nie jest do końca poznane. Wskazuje się na kilka możliwości prowadzących do uszkodzenia komórek nerwowych:

- zwiększenie stresu oksydacyjnego (Ho i wsp., 2001; James i wsp., 2004; Qureshi i wsp., 2004; Topal i wsp., 2004),
- oddziaływanie na receptory jonowe NMDA (N-metylo- D- asparaginowe) (Lipton i wsp., 1997; Weiss i wsp., 2005; Zhang i wsp., 1992) i metabotropowe glutaminianu (mGluRs), co skutkuje wewnątrzkomórkową kumulacją jonów wapnia (Loureiro i wsp., 2008; Zieminska i wsp., 2006),
- promowanie apoptozy (Hou i wsp., 2010).

1.6.2. Przegląd badań dotyczących roli homocysteiny w chorobie Parkinsona

Badania w zakresie homocysteiny oraz PD prowadzone są w bardzo wielu aspektach. Dotyczą wpływu stosowanych leków w PD na poziom Hcy, określają związki pomiędzy Hcy, a procesem neurodegeneracyjnym; objawami ruchowymi, funkcjami poznawczymi oraz innymi objawami pozaruchowymi w PD. Badania mają również na celu określenie znaczenia poziomu witamin (folianów i witamin z grupy B) oraz ich korelacje z Hcy. Badanie eksperymentalne prowadzone na szczurach określające wpływ leczenia lewodopą oraz inhibitorami COMT prowadzone przez Millera i współpracowników (Miller i wsp., 1997), wykazało, iż podawanie inhibitorów COMT, przed dawką lewodopy wpływa na obniżenie poziomu homocysteiny. Szczury, którym podawano tylko lewodopę wykazywały zmniejszone stężenie SAM i zwiększone stężenie SAH we wszystkich obszarach mózgu i tkankach obwodowych oraz zwiększone stężenie Hcy w surowicy, co potwierdzają też inne badania (Miller i wsp., 2003; Rogers i wsp., 2003; Yasui i wsp., 2003). Kolejne badania wykonane już w grupie pacjentów z PD, wskazują na występowanie niższego poziomu Hcy u pacjentów stosujących łączone leczenie lewodopą i inhibitorami COMT, w porównaniu z grupą pacjentów stosujących leczenie wyłącznie lewodopą (Lamberti i wsp., 2005a). W celu obniżenia poziomu Hcy można stosować suplementację kwasem foliowym, witaminą B12 i B6. Badania prowadzone w tym zakresie potwierdzają skuteczność terapii witaminowej (Wald i wsp., 2001). Wyniki dużego randomizowanego badania podają, że stosowanie od 0,5 – 5mg kwasu foliowego na dobę może zmniejszyć poziom Hcy o 25% (Homocysteine Lowering Trialists', 2000).

Badania przeprowadzone w mysim modelu doświadczalnym wskazują na występowanie relacji pomiędzy niedoborem kwasu foliowego, podwyższonym poziomem Hcy, a zaburzeniami neuronów dopaminergicznych istoty czarnej mózgu. Myszy, które

były narażone na występowanie niedoborów dietetycznych w zakresie kwasu foliowego, charakteryzowały się wyższym poziomem Hcy, która to wywoływała degenerację neuronów dopaminergicznych i zaburzenia ruchowe (Duan i wsp., 2002). Inni autorzy oceniali wpływ terapii lewodopą na poziom homocysteiny w płynie mózgowo-rdzeniowym, stwierdzając istotnie większe stężenie Hcy u pacjentów po włączeniu leczenia lewodopą (Isobe i wsp., 2009). Podwyższone wartości Hcy zostały zaobserwowane także w płynie mózgowo – rdzeniowym osób z PD (Irizarry i wsp., 2005). Przegląd badań dotyczących znaczenia homocysteiny w PD został przedstawiony w tabeli 4.

Tabela 4. Przegląd badań dotyczących homocysteiny oraz zmian hiperintensywnych w badaniu MRI u osób z chorobą Parkinsona

Piśmiennictwo	Liczba badanych PD PD-MCI PDD Kontrola	Rasa/pochodzenie	Homocysteina	WMH	Wnioski
O'Suilleabhain i wsp., 2004a	N – 97 PD – 97 Kontrola – 0	Mieszkańcy USA, pochodzenia meksykańskiego; azjatyckiego oraz osoby rasy białej	Wyniki wskazują na obniżony poziom Hcy u osób stosujących witaminy, u których poziom kw. foliowego był wyższy. Pacjenci stosujący lewodopę mieli wyższy poziom Hcy	Nie badano	Nasilenie zaburzeń ruchowych, depresji oraz zaburzeń funkcji poznawczych koreluje z poziomem Hcy
Ozer i wsp., 2006	N – 67 PD – 39 Kontrola – 28	Rasa kaukaska	Ujemna korelacja pomiędzy hHcy, a poziomem wit. B12 i kw. foliowym Dodatnia korelacja pomiędzy hHcy, a dawką lewodopy	Nie badano	Poziom Hcy był istotnie wyższy w grupie osób z PD w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie funkcji poznawczych
Burton i wsp., 2006	N – 55 DLB – 14 AD – 23 PDD – 13 Kontrola – 33	Rasa kaukaska	Nie badano	Ocena zmian hiperintensywnych w istocie białej z zastosowaniem metod komputerowych	Istotne statystycznie nasilone zmiany hiperintensywne w istocie białej występują u osób z AD, PDD i DLB w porównaniu z grupą kontrolną.
Beyer i wsp., 2006	N – 55 PD – 19 PDD – 16 Kontrola – 20	Osoby pochodzenia norweskiego	Nie badano	Ocena zmian hiperintensywnych w istocie białej	Grupa osób z PDD ma istotnie większe niż grupa PD zmiany w istocie białej i w obszarach przykomorowych

				z zastosowaniem metody Scheltensa	
Rodriguez-Oroz i wsp., 2009	N - 119 PD - 37 PD-MCI - 22 PDD - 30 Kontrola - 30	Rasa kaukaska	Wiek, czas trwania choroby, dzienna dawka lewodopy były związane z poziomem Hcy. Kwas foliowy, witamina B12 i B6 były ujemnie skorelowane z poziomem Hcy. Grupa PD miała wyższy poziom Hcy w porównaniu z gr. kontrolną. Nie wykazano korelacji pomiędzy poziomem Hcy oraz wynikami badań neuropsychologicznych	Ocena zmian hiperintensywnych w istocie białej z zastosowaniem metody Wahlund	<p>Nie zauważono statystycznie istotnych zależności wskazujących na wpływ wysokiego poziomu Hcy, zmian hiperintensywnych w istocie białej na występowanie zaburzeń funkcji poznawczych</p>
Zoccollella i wsp., 2009	N - 275 PD - 79 PDD - 42 C - 154	Mieszkańcy północnych Włoch	Występuję istotna statystycznie zależność pomiędzy hHcy, a występowaniem otępienia u osób z PD	Nie badano	<p>Starszy wiek, niższe wykształcenie, nasilone objawy ruchowe, nadciśnienie tętnicze oraz hHcy są związane z występowaniem otępienia</p>
Dalaker i wsp., 2009	N - 212 PD - 11 PD-MCI - 25 PDD - 35	Mieszkańcy północno-zachodniej Norwegii	Nie badano	Porównanie zmian występujących w mózgowiu osób z PD, PDD i PD MCI	<p>Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami</p>

Lee i wsp., 2010	N - 71 PD - 11 PD-MCI - 25 PDD - 35	Rasa żółta	Nie badano	Ocena zmian hiperintensywnych w istocie białej z zastosowaniem metody Scheltensa	Hiperintensywne zmiany w istocie białej mają wpływ na występowanie otępienia w PD
Sławek i wsp., 2013	N - 192 PD - 104 PDD- 31 PDD - 57	Rasa kaukaska	PoziomHcy był wyższy w grupie PDD, jednocześnie grupa PDD miała znacząco niższe poziomy wit. B12 i kw. foliowego.	Ocena zmian hiperintensywnych w istocie białej z zastosowaniem metody Wahlund i Erkinjuntti	Hcy, zmiany hiperintensywne w istocie białej mają wpływ na występowanie zaburzeń poznawczych u pacjentów z chorobą Parkinsona

N- liczba badanych; **PD** – choroba Parkinsona, **PD-MCI** – choroba Parkinsona z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (Parkinson's disease with mild cognitive impairment), **PDD**- choroba Parkinsona z demencją, **PDD** – choroba Parkinsona z depresją, **Kontrola**- grupa kontrolna, **WMH** – white matter hyperintensities (zmiany hiperintensywne w istocie białej)

2. BADANIA WŁASNE

2.1. Cel pracy

Celem niniejszego badania było dokonanie oceny wpływu wybranych czynników klinicznych, biochemicznych i neuroobrazowych mogących mieć znaczenie dla patogenezy PDD i PDD.

W pracy dokonano oceny roli homocysteiny oraz naczyniowych czynników ryzyka i zmian hiperintensywnych w istocie białej w patogenezie otępienia i depresji w PD; ocenę związku pomiędzy Hcy, a parametrami biochemicznymi modulującymi jej stężenie (kwas foliowy, witamina B12); ocenę związku pomiędzy Hcy, a zmianami hiperintensywnymi w istocie białej z uwzględnieniem naczyniowych czynników ryzyka. Przeprowadzono próbę określenia zależności pomiędzy poziomem Hcy, a występowaniem otępienia i depresji w PD oraz oceny związku między terapią lewodopą, a poziomem Hcy w aspekcie otępienia i depresji.

2.2. Pytania i hipotezy badawcze

Określono następujące pytania oraz hipotezy badawcze:

1. **Czy w grupie chorych z PDD i PDD obserwuje się więcej naczyniowych czynników ryzyka, niż w grupie chorych z PD?**

Hipoteza 1: U chorych z PDD i PDD obserwuje się więcej naczyniowych czynników ryzyka.

2. **Czy u chorych z PD obserwuje się więcej naczyniowych czynników ryzyka niż w grupie kontrolnej?**

Hipoteza 2: U chorych z PD obserwuje się więcej naczyniowych czynników ryzyka, niż w grupie kontrolnej.

3. Czy poziom Hcy był wyższy w grupach chorych z PD, niż w grupie kontrolnej?

Hipoteza 3: Poziom Hcy będzie wyższy w grupach chorych z PD.

4. Czy u pacjentów z PDD i PDd poziom Hcy jest wyższy niż u pacjentów z PD?

Hipoteza 4: Pacjenci z PDD i PDd mają wyższy poziom Hcy.

5. Czy chorzy z PDD i PDd mają wyższy poziom Hcy oraz więcej zmian hiperintensywnych w badaniu MRI niż chorzy z PD?

Hipoteza 5: Chorzy z PDD i PDd będą mieli wyższy poziom Hcy oraz więcej zmian hiperintensywnych niż chorzy z PD.

6. Czy grupa chorych z PDD będzie miała większe zaniki hipokampa niż grupa PD?

Hipoteza 6: Grupa chorych z PDD będzie miała większe zaniki hipokampa, w porównaniu z grupą PD.

7. Czy obserwuje się niższy poziom witaminy B12 i kwasu foliowego w wybranych podgrupach pacjentów z PD?

Hipoteza 7: Pacjenci z PDD i PDd będą mieli niższy poziom witaminy B12 i kwasu foliowego.

8. Czy obserwuje się wyższy poziom Hcy u osób, które mają niższe poziomy kwasu foliowego i witaminy B12?

Hipoteza 8: Poziom Hcy jest wyższy u osób z obniżonym poziomem kwasu foliowego i witaminy B12.

9. Czy poziom Hcy jest wyższy u pacjentów, stosujących lewodopę?

Hipoteza 9: Poziom Hcy jest wyższy u pacjentów stosujących lewodopę.

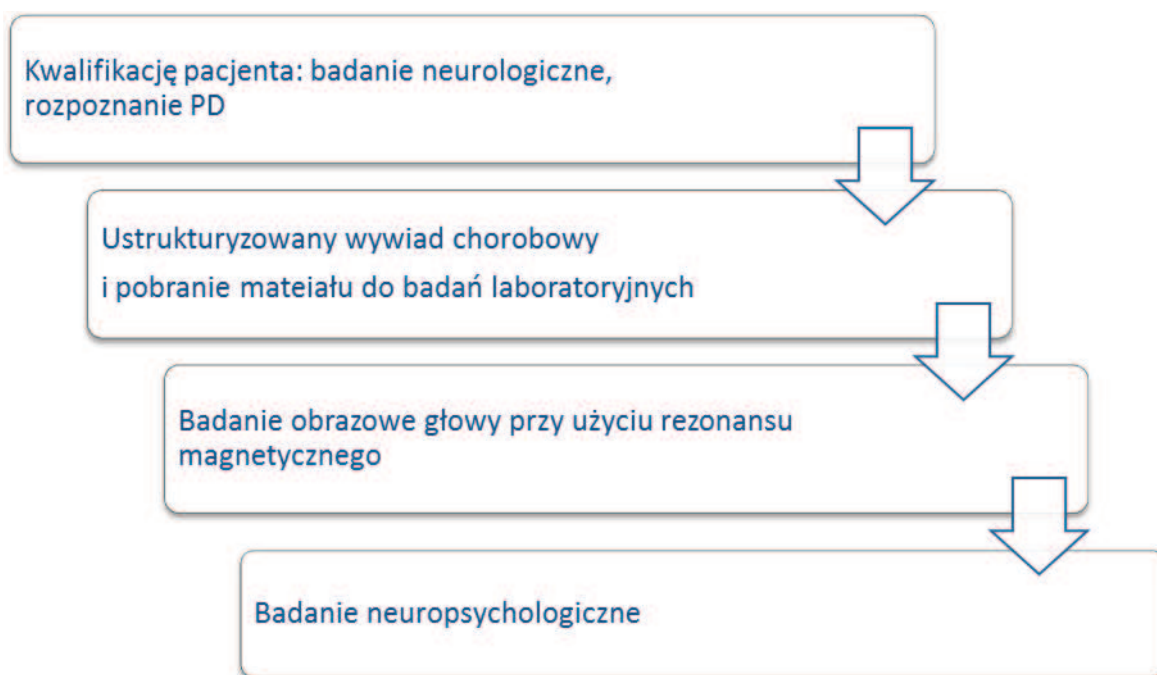
2.3. Uzasadnienie podjęcia badań

1. Niejasna patogeneza otępienia oraz depresji w PD.
2. Niejasna rola naczyniowych czynników ryzyka w PDD mimo starszego wieku chorych.
3. Wskazanie zależności pomiędzy witaminą B12, kwasem foliowym oraz Hcy, a zmianami hiperintensywnymi w istocie białej.
4. Wskazanie roli Hcy w patogenezie choroby Parkinsona może się przyczynić do rozpoczęcia wcześniejszego postępowania prewencyjnego lub stosowania odpowiedniejszego dla danego pacjenta leczenia farmakologicznego.

2.4. Procedura badania

Procedura badania została zaakceptowana przez Niezależną Komisję Bioetyczną Do Spraw Badań Naukowych (NKEBN) przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym dnia 27.03.2008 roku.

Badanie zostało przeprowadzone w czasie od stycznia 2008 roku do grudnia 2011 roku. Badanie osób chorych na PD składało się z czterech części obejmujących:



Rycina 3. Procedura badania

Z uwagi na wielośrodkowy charakter badania, przed rozpoczęciem pracy nad projektem odbyło się spotkanie osób wykonujących wyżej wymienione elementy badania. W celu standaryzacji poszczególnych zadań wszyscy badacze zostali przeszkoleni, aby postępować zgodnie z ustaloną kolejnością przeprowadzania procedury badania (przedstawioną powyżej na rycinie 3) oraz z posługiwania się tymi samymi kwestionariuszami wywiadu chorobowego (załącznik nr 4) i badania neuropsychologicznego. Dodatkowo zostało przeprowadzone szkolenie dla psychologów wykonujących badanie neuropsychologiczne.

Specjalista neurolog dokonywał kwalifikacji pacjentów oraz kierował na badanie rezonansu magnetycznego głowy. Badaniem objęto chorych leczonych w czterech ośrodkach specjalistycznych:

- Poradnia Chorób Układu Pozapiramidowego Szpitala św. Wojciecha w Gdańsku,
- Poradnia Chorób Układu Pozapiramidowego Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 w Szczecinie,
- Przykliniczna Poradnia Neurologii i Oddział Jednodniowej Diagnostyki i Leczenia Kliniki Neurologii SP CSK im. Prof. K. Gibińskiego SUM w Katowicach,
- Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Po kwalifikacji pacjentów przez neurologa, umawiano się z pacjentem na termin przeprowadzenia ustrukturyzowanego wywiadu chorobowego oraz pobranie krwi. Badania te były wykonywane przez autorkę pracy.

Pacjenci podczas badania neurologicznego, wywiadu chorobowego, badania neuroobrazowego, neuropsychologicznego oraz badania obrazowego byli w fazie „ON” (tj. czasie efektywnego działania leków), natomiast pobieranie materiału biologicznego (krwi) do badań laboratoryjnych odbywało się rano, na czczo w fazie „OFF” (tj. w czasie nasilonych objawów). Tuż po pobraniu krwi pacjent spożywał poranną dawkę leków.

Pobranie materiału biologicznego (krwi) do badań laboratoryjnych wykonywano w warunkach ambulatoryjnych (w gabinecie zabiegowym) dla obu grup, dla osób z PD oraz grupy kontrolnej.

Badanie neuropsychologiczne odbywało się w gabinecie psychologa wyżej wymienionych ośrodków badawczych. Kolejność testów psychologicznych była ustalona, taka sama dla wszystkich pacjentów z każdego ośrodka badawczego. Badanie neuropsychologiczne pozwalało na dokonanie podziału pacjentów na trzy podgrupy:

osób z PD, PDD i PDd. Grupa PDd obejmowała chorych, u których występowała depresja, ale nie było otępienia.

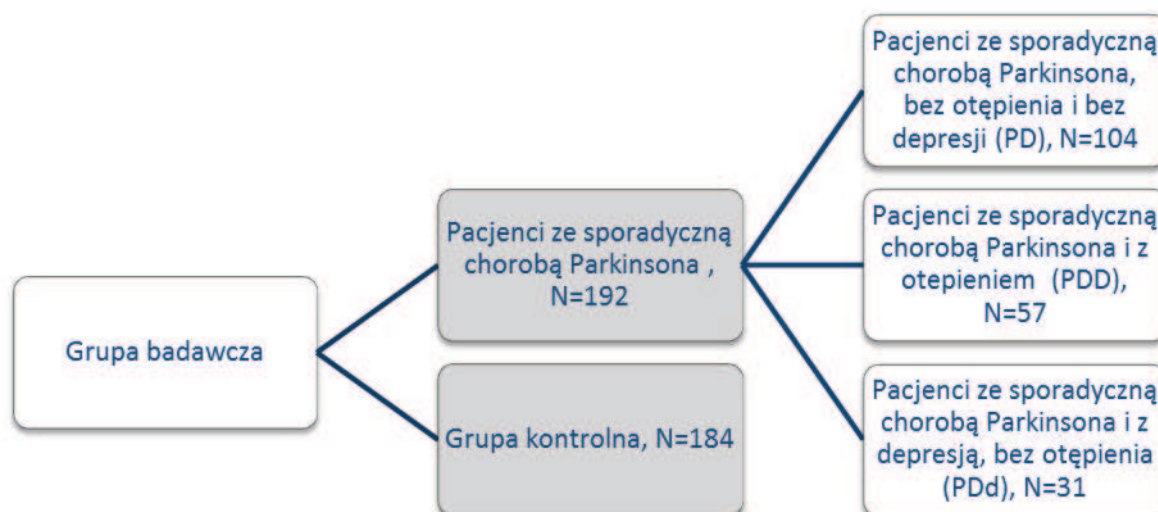
Autorka pracy kontaktowała się z pacjentami (z ośrodka w Gdańsku) oraz z osobami odpowiedzialnymi za badanie w pozostałych ośrodkach drogą telefoniczną, monitorując i koordynując przebieg wykonywanych badań. Wszystkie części badania odbywały się w krótkim odstępie czasowym, nieprzekraczającym 3 tygodni. Każdy z pacjentów oraz każda z osób z grupy kontrolnej zapoznała się z pisemną informacją dotyczącą badania, oraz podpisała zgodę na udział w badaniu. Po zakończonym badaniu, wszystkie zebrane dane zostały przesłane do autorki pracy, która opracowała bazę elektroniczną oraz dokonała analizy przedstawionej w niniejszej rozprawie.

Badanie osób do grupy kontrolnej odbywało się w Przychodni Rehabilitacyjnej w Wejherowie. Wykonywane było w 2 sesjach. Podczas 1 sesji lek. med. Piotr Robowski dokonywał kwalifikacji, wykluczając osoby niespełniające kryteriów kwalifikacji (zgodnie z ustalonymi zasadami, patrz rozdz. 2.5.2.).

W celu uzyskania informacji na temat stanu poznawczego oraz oceny nastroju osoby kwalifikowanej do grupy kontrolnej, wykonano odpowiednio: badanie Mini-Mental State Examination (MMSE) - globalną ocenę funkcjonowania poznawczego oraz kwestionariusz Becka oceniający nastrój i kwestionariusz wywiadu osoby kwalifikowanej do grupy kontrolnej (załącznik nr 3). Po zakwalifikowaniu osoby do badania, ustalano termin spotkania w celu pobrania materiału biologicznego (próbek krwi), do badań laboratoryjnych. Każda osoba została poinformowana o konieczności pozostania na czczo, precyzując minimum 12 godzin po posiłku. Badania te odbywały się w godzinach porannych, od godziny 7: 30 do godziny 9:30.

2.5. Badane grupy

Materiał stanowiły 2 grupy badawcze – grupa bez choroby Parkinsona (kontrolna), licząca 184 osoby, oraz grupa osób z chorobą Parkinsona, licząca 192 osoby, która po badaniu neuropsychologicznym została podzielona na trzy podgrupy (rycina 4):



Rycina 4. Grupy badawcze

Osoby w grupie kontrolnej zostały dobrane do pacjentów z chorobą Parkinsona zgodnie z wiekiem i płcią.

2.5.1. Zasady kwalifikacji chorych do badania

Zasady kwalifikacji osób ze sporadyczną chorobą Parkinsona

Do badania włączano chorych z rozpoznaniem choroby Parkinsona.

Kryteria włączenia:

1. Rozpoznanie kliniczne choroby Parkinsona w oparciu o kryteria rozpoznania *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDS BB)* (obecność spowolnienia ruchowego oraz przynajmniej jednego z następujących objawów: sztywność typu

pozapiramidowego, drżenie spoczynkowe lub zaburzenia odruchów postawnych oraz kryteria wspomagające rozpoznanie UKPDS BB),

2. Brak danych z wywiadu, objawów w badaniu klinicznym i w badaniu obrazowym mózgu sugerujących rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego (objawowego parkinsonizmu lub innej choroby neurodegeneracyjnej) zgodnie z kryteriami wykluczającymi rozpoznanie choroby Parkinsona UKPDS BB (Hughes i wsp., 1992),
3. Pisemna zgoda chorego na udział w badaniu w oparciu o „Informację dla badanego” zaaprobowaną przez lokalną Komisję Etyczną,
4. Kryteria rozpoznania otępienia w chorobie Parkinsona wg Emre i wsp., 2007 (Emre i wsp., 2007).

Ponadto rozpoznanie depresji i otępienia dla osób z chorobą Parkinsona odpowiadają definicji tych stanów wg kryteriów DSM IV.

Kryteria wyłączenia:

1. Podejrzenie lub rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego (chorzy z parkinsonizmem wtórnym, G21 wg ICD-10) lub zespołem parkinsonowskim towarzyszącym innym schorzeniom neurodegeneracyjnym (G23 wg ICD-10),
2. Przyjmowanie neuroleptyków i/lub innych leków dopaminolitycznych,
3. Obecność schorzeń ogólnoustrojowych przebiegających z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek, wątroby,
4. Zmiany strukturalne, guzy, wodogłowie, zmiany pourazowe w MRI.

2.5.2. Zasady kwalifikacji osób do grupy kontrolnej

Do grupy kontrolnej zostały zakwalifikowane osoby zdrowe, u których badaniem neurologicznym została wykluczona obecność choroby neurologicznej i/lub objawów uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego ze szczególnym uwzględnieniem tzw. objawów pozapiramidowych.

Kryteria wyłączenia

1. Podejrzenie lub rozpoznanie zespołu pozapiramidowego,
2. Nieprawidłowy wynik testów psychologicznych tzn. w skali MMSE wynik niższy/równy 25 punktów, a w skali Becka – cechy depresji (wynik powyżej 10 punktów),
3. Obecność schorzeń ogólnoustrojowych przebiegających z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek, wątroby.

Do wykluczenia otępienia oraz depresji w grupie kontrolnej zastosowano kryteria DSM IV.

2.6. Metody badania

2.6.1. Badanie neurologiczne

Badanie neurologiczne obejmowało poza wywiadem, wykonanie testów ruchowych wykorzystywanych do oceny pacjentów z PD.

2.6.1.1. Ujednolicona Skala Oceny choroby Parkinsona (UPDRS)

Ujednolicona skala oceny PD (UPDRS) (Fahn, 1987) (załącznik 1) jest międzynarodowym standardem wśród skal klinicznych służących do oceny stopnia nasilenia PD. W narzędziu badawczym uwzględniono stany „on” i „off”, każdy punkt

skali jest oceniany 5 stopniowo: gdzie 0 oznacza stan prawidłowy, a 4 najbardziej zaawansowane zmiany. Skala ta ocenia cztery podstawowe aspekty:

1. stan intelektualny oraz nastrój (obejmuje 4 punkty),
2. aktywności życia codziennego (obejmuje 13 punktów),
3. funkcje motoryczne (zawiera 14 punktów),
4. powikłania leczenia m.in. dyskinezy, fluktuacje (zawiera 11 punktów).

Dla celów badania korzystano z części II, III oraz IV skali UPDRS. Ocenę przeprowadzano w fazie „on”, tj. w czasie efektywnego działania leków. Zrezygnowano z analizy części I, z uwagi na rozbudowany protokół badania neuropsychologicznego.

2.6.1.2. Wskaźnik Schwaba – Englanda

Skala aktywności życia codziennego wg Schwaba – Englanda (Paulson, 1997), została zastosowana do oceny zdolności pacjenta do samodzielnego wykonywania typowych aktywności dnia codziennego. Skala ocenia funkcjonowanie chorego, jego zależność od otoczenia oraz zakres samodzielnego funkcjonowania. Wskaźnik ma zakres wartości od 0% do 100%, gdzie 0% oznacza najcięższy stan chorego, pacjenta leżącego z zaburzeniami wegetatywnymi, natomiast 100% oznacza całkowitą niezależność od otoczenia (załącznik 2).

2.6.1.3. Skala Hoehn – Yahra

Stopień zaawansowania PD dodatkowo oceniano wg zmodyfikowanej skali Hoehn-Yahra (Goetz i wsp., 2004), która powstała na podstawie oryginalnej wersji skali z 1967 roku, opracowanej na bazie obserwacji 800 chorych (Hoehn, 1967). Narzędzie to jest powszechnie stosowane w celu określenia stadium choroby oraz stopnia sprawności ruchowej osób z PD. Skala obejmuje zakres od 0, poprzez I, I.5, II, II.5, III, IV do V, gdzie 0 oznacza brak widocznych objawów choroby, stopień V wskazuje na całkowitą zależność w opiece i pielęgnacji (chorzy wymagający m.in. wózka inwalidzkiego) (załącznik 3).

2.6.2. Wywiad chorobowy

Wywiad chorobowy przeprowadzono z użyciem przygotowanego formularza (załącznik 4), uwzględniającego dane dotyczące:

- Płci, wieku, liczby lat edukacji, zawodu wykonywanego, wykształcenia, wywiadu rodzinnego, początku choroby, czasu trwania choroby, oceny stopnia zaawansowania choroby wg skali Hoehn-Yahra, oceny aktywności życiowej wg skali Schwaba – Englanda, obecności i czasu wystąpienia dyskinez,
- Chorób przebytych i współistniejących (układu krążenia, pokarmowego, moczowo-płciowego, oddechowego, kostno-mięśniowego, schorzeń skórnych, chorób nowotworowych, endokrynologicznych, metabolicznych, autoimmunologicznych oraz chorób przebytych w ciągu ostatnich 4 tygodni),
- Naczyniowych czynników ryzyka, które obejmowały:
 - nadciśnienie tętnicze,
 - migotanie przedsionków,
 - chorobę niedokrwienną serca,
 - cukrzycę,
 - hiperlipidemię,
 - palenie papierosów wyrażone w paczkolatach,
 - nadużywanie alkoholu,
 - oraz informację na temat czasu występowania czynnika ryzyka ze strony układu krążenia.
- Stylu życia (spożywania alkoholu, palenia tytoniu: paczkolata, spożywania kawy, herbaty, coca-coli, stosowania specjalnej diety),
- Farmakoterapii (z uwzględnieniem nazw leków, dawki i okresu stosowania)

- Farmakoterapii szczegółowej dotyczącej leczenia PD.

2.6.3. Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne wykonano w laboratorium medycznym Synevo. Cała grupa badawcza (osoby z chorobą Parkinsona oraz grupa kontrolna) została poddana tym samym badaniom diagnostycznym:

- lipidogram (cholesterol całkowity, HDL, LDL i trójglicerydy),
- fibrynogen,
- kwas foliowy,
- witamina B12,
- hormon tyreotropowy,
- glukoza,
- kreatynina,
- aminotransferaza asparaginowa,
- aminotransferaza alaninowa.

Krew pobierano z wybranej żyły w zgięciu łokciowym, w godzinach od 7:00 do godziny 9:30. Pacjenci zostali wcześniej poinformowani o konieczności pozostania na czczo, precyzując minimum 12 godzin po posiłku, z możliwością przyjmowania wody. Pacjenci byli w stanie „OFF”, poranną dawkę leku przyjmowali po pobraniu krwi.

Próbki z krwią na badanie homocysteiny po pobraniu umieszczano w pojemniku z lodem, gdzie były przechowywane do czasu odwirowania (maximum przez 1 godzinę) (Ueland i wsp., 1993), następnie krew wirowano (10min x 3000obrotów/minutę), z odwirowanej krwi pobierano osocze. Próbki z osoczem przechowywano w temperaturze -20 °C do momentu oznaczania stężenia Hcy (jednak nie dłużej niż 4 miesiące). Ocena poziomu stężenia L-homocysteiny wykonywana była w jednym ośrodku, w Szczecinie,

w Centralnym Laboratorium Medis. Wartość L-homocysteiny w osoczu oznaczano za pomocą metody immunochemicznej z pomiarem natężenia fluorescencji w świetle spolaryzowanym (*Fluorescence Polarization Immunoassay* – FPIA), przy użyciu analizatora IMx, stosując zestaw firmy ABBOTT Axsym system.

Wartości referencyjne dla wyników badań laboratoryjnych przyjęto zgodnie z wytycznymi laboratorium wykonującego badania i były one następujące:

- Homocysteina u mężczyzn: 5,9-16,00 umol/l
- Homocysteina u kobiet: 3,36-20,44 umol/l
- Cholesterol całkowity: 130-200 mg/dl
- HDL: 45-80 mg/dl
- LDL: 60-170 mg/dl
- Trójglicerydy: 35-135 mg/dl
- Fibrynogen: 200-400 mg/dl
- kwas foliowy: 4,2-19,9 ng/ml
- witamina B12: 160-800 pg/ml
- hormon tyreotropowy: 0,270-4,200 mU/l
- glukoza: 70-110 mg/dl
- kreatynina: 0,5-0,9 mg/dl
- aminotransferaza asparaginowa (AspAt): < 32 U/l
- aminotransferaza alaninowa (AlAt): < 31 U/l

2.6.4. Badanie neuroradiologiczne

Badanie rezonansu magnetycznego głowy wykonywano u każdego pacjenta przy wykorzystaniu aparatu tego samego typu (1,5 Tesla). W badaniu oceniano stopień zaniku hipokampa oraz zmiany w istocie białej, które zdefiniowano jako jasne, powyżej 5mm ogniska w obrazach T-2 zależnych, PD (proton density) lub FLAIR. Wyniki badań MRI (płyty CD z badania) zostały przesłane do ośrodka w Gdańsku i były oceniane przez jednego lekarza specjalistę neuroradiologa, który nie miał informacji o wynikach oceny neurologicznej i neuropsychologicznej (badanie z zaślepieniem).

Ocena neuroradiologiczna obejmowała:

- ocenę stopnia zaniku hipokampa - którą wykonywano przy użyciu skali Scheltensa i wsp. – załącznik nr 5 (Scheltens i wsp., 1992);
- ocenę stopnia nasilenia zmian w istocie białej, którą wykonywano przy zastosowaniu skali Wahlunda i wsp. – załącznik nr 6 (Wahlund i wsp., 2001);
- ocenę nasilenia zmian okołokomorowych i rozsianych w głębi istoty białej, którą wykonywano wg skali Erkinjuntti i wsp. – załącznik nr 7 (Erkinjuntti i wsp., 1994).

2.6.4.1. Skala Scheltensa

Scheltens wraz ze współpracownikami (Scheltens i wsp., 1992), zaproponował metodę subiektywnej (wzrokowej) oceny stopnia zaniku przyśrodkowej części płata skroniowego (MTL, *medial temporal lobe*) na kolejnych przekrojach czołowych MRI na wysokości pnia mózgu. Stopień atrofii ocenia się w skali od 0 do 4, biorąc pod uwagę szerokość rogu skroniowego, szczeliny naczyniówkowej i hipokampa. w klasyfikacji skali 0 odpowiada prawidłowemu obrazowi wymienionych struktur (brak cech zaniku), natomiast 4 reprezentuje znaczny zanik. Opracowana skala charakteryzuje się dość wysoką czułością i swoistością (odpowiednio: 81% i 67%). Metoda ta była również walidowana

morfometrycznie i weryfikowana z wynikami badań neuropsychologicznych i testem *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Scheltens i wsp., 1992).

2.6.4.2. Skala Wahlunda

Skala Wahlunda i wsp. ocenia stopień nasilenia zmian obustronnie i oddzielnie dla pól: czołowego, skroniowego, ciemieniowo-potylicznego oraz jąder podstawy i obszarów podnamiotowych. Stopień nasilenia zmian określa skala czterostopniowa od 0 do 3 punktów (Wahlund i wsp., 2001).

2.6.4.3. Skala Erkinjuntti

Ocenia ona stopień nasilenia zmian w istocie białej oddzielnie dla okolicy przykomorowej (PVH – periventricular hypertensities) i oddzielnie dla istoty białej (DWMH – deep white matter hyperintensities). Skala oceny jest pięciostopniowa z zakresem od 0 do 4 (Erkinjuntti i wsp., 1994).

2.6.5. Badanie neuropsychologiczne

Badania neuropsychologiczne były przeprowadzane przez neuropsychologów klinicznych w ośrodkach biorących udział w badaniu. Procedura badania oraz kolejność wykonywanych testów była jednakowa we wszystkich ośrodkach. Badanie odbywało się w gabinecie psychologa. Pacjent miał możliwość odpoczynku, jeżeli zaistniała taka potrzeba badanie odbywało się w 2 sesjach (2, lub 3 kolejny dzień) przez okres około 2-3 godzin w czasie 1 sesji. Badanie było wykonywane podczas fazy „ON”. Proces diagnozy neuropsychologicznej rozpoczynał się od przeprowadzenia wywiadu, następnie wykonywano testy wymienione poniżej:

I. Kwestionariusz wywiadu psychologicznego (załącznik nr 8):

1) Ocena nastroju i ocena funkcjonowania pacjenta w domu:

- skala Depresji Becka (BDI – *Beck Depression Inventory*),

- standaryzowane wywiady zbierane od opiekuna lub członka rodziny dotyczące funkcjonowania w warunkach domowych.
- 2) Globalna ocena funkcji poznawczych (Mini Mental State Examination).
- 3) Ocenę pamięci operacyjnej i pamięci bezpośredniej, a w tym:
- badanie pamięci bezpośredniej materiału werbalnego (przy użyciu podtestu „Powtarzanie Cyfr” ze skali inteligencji Wechslera, wersja polska, rewizja 2003),
 - badanie pamięci bezpośredniej materiału wzrokowo-przestrzennego – (za pomocą testu Pamięci Wzorów Geometrycznych Bentona),
 - ocena pamięci operacyjnej (na podstawie porównania próby A i B Testu Łączenia Punktów z Baterii Testów Neuropsychologicznych Halsteda-Reitana – TMT *Trail Making Test*).
- 4) Pamięć deklaratywna:
- uczenie się materiału słuchowo-werbalnego i odroczone odtwarzanie tego materiału (Test Uczenia się 15 Słów Reya – AVLT *Auditory Verbal Learning Test*),
 - zapamiętywanie materiału przestrzennego (test figury złożonej Reya – próba pamięci).
- 5) Ocena zasobów słownictwa i wiedzy przedchorobowej – czyli zasobów pamięci semantycznej (podtesty „Słownik” i „Wiadomości” i „Podobieństwa” ze skali inteligencji Wechslera, wersja polska, rewizja 2003).
- 6) Ocena uczenia się proceduralnego w sferze motoryki – prakcja dynamiczna.
- 7) Funkcje przestrzenne:
- prakcja konstrukcyjna (oceniana za pomocą testu figury złożonej Reya – ocena za kopię),
 - ocena koordynacji wzrokowo-ruchowej (próba testu Łączenia Punktów).

8) Funkcje wykonawcze:

- test Sortowania Kart Wisconsin (WCST – *Wisconsin Card Sorting Test*),
- próby fluencji słownej (semantycznej i fonologicznej).

Po przeprowadzeniu całego badania dokonywano oceny stanu pacjenta oraz podziału na 3 podgrupy (tabela 5).

Tabela 5. Podział osób z PD na podgrupy kliniczne

Grupa	Kryterium kwalifikacji do podgrupy
I (PD)	Pacjenci ze sporadyczną chorobą Parkinsona, bez otępienia (wynik MMSE 30-26 punktów, brak patologii w testach neuropsychologicznych) i bez depresji (wynik skali Becka poniżej 20 punktów).
II (PDD)	Pacjenci ze sporadyczną chorobą Parkinsona, zaburzeniami w testach neuropsychologicznych oraz z rozpoznaniem otępienia wg Emre i wsp., 2007.
III (PDd)	Pacjenci ze sporadyczną chorobą Parkinsona i depresją zgodnie z kryteriami DSM IV oraz wynik skali Becka powyżej 20 punktów, ale bez cech otępienia.

2.6.5.1. Globalna ocena funkcjonowania poznawczego

Skala MMSE jest prostym narzędziem przesiewowym, powszechnie stosowanym, cechującym się krótkim czasem badania (Folstein i wsp., 1975). Skala ta jest odpowiednim narzędziem do monitorowania postępu otępienia (Lessig i wsp., 2012). Pozwala dokonać oceny orientacji, pamięci krótkotrwałej (zapamiętywania i przypominania po dystrakcji), pamięci operacyjnej i akalkulii, nazywania, powtarzania, rozumienia, leksji, grafii oraz praktyki konstrukcyjnej. Wyniki skali obejmują przedział od 0 – 30 punktów, wyszczególniając 5 przedziałów:

- 1) 30-27 pkt. Wynik prawidłowy
- 2) 26-24 pkt. Zaburzenia poznawcze bez otępienia

- 3) 23-19 pkt. Otępienie lekkiego stopnia
- 4) 18-11 pkt. Otępienie średniego stopnia
- 5) 10-0 pkt. Otępienie ciężkiego stopnia

Zgodnie z kryteriami Emre i wsp., 2007, postawienie rozpoznania otępienia w PD wymaga dokonania oceny wielu funkcji poznawczych. Przeprowadzenie samego testu MMSE nie może być podstawą do kwalifikacji pacjentów do grupy PDD. Jej wadą jest słaba ocena funkcji wykonawczych, szczególnie zaburzonych u chorych z PD. Dlatego w niniejszej rozprawie zastosowano specjalnie przygotowaną baterię testów neuropsychologicznych, oceniających różne domeny poznawcze (uwagę, funkcje wykonawcze, wzrokowo-przestrzenne oraz funkcje językowe).

Należy należy również pamiętać, że na wynik MMSE, oprócz stanu psychicznego badanego ma wpływ:

- sposób posługiwania się skalą przez badającego,
- wiek i wykształcenie osoby badanej, dlatego należy zastosować wartość skorygowaną zgodną z wzorem $\text{MMSE skorygowany} = \text{MMSE} - [0,47 \times (\text{liczba lat nauki} - 12) + (0,131 \times (\text{wiek} - 70))]$, co zastosowano w niniejszej pracy.

Skala ta nie umożliwia przeprowadzenia dokładnej oceny poznawczej w otępieniu w PD, jak na przykład *Skala Oceny Otępienia Mattisa – Dementia Rating Scale, DRS*, ale poza *Krótką Skalą Oceny Stanu Psychicznego/Short Test of Mental Status*, jest jedyną standaryzowaną do warunków polskich skalą oceniającą funkcje poznawcze.

2.6.5.2. Ocena nastroju

Nastrój pacjentów oceniano przy zastosowaniu skali Depresji Becka (BDI – *Beck Depression Inventory*), służącej do samodzielnej oceny występowania i nasilenia objawów depresji. Skala Becka (Beck i wsp., 1961) jest narzędziem wykorzystywanym do oceny nasilenia zaburzeń nastroju (depresji). Składa się z 22 pozycji (załącznik nr 8)

obejmujących objawy związane z nastrojem, samooceną oraz dolegliwościami wegetatywnymi towarzyszącymi depresji. Depresję rozpoznaje się, kiedy objawy trwają ponad 2 tygodnie, a dolegliwości występują przez większą część dnia. Wyniki BDI w następujący sposób określają stan pacjenta:

- 0 do 11 punktów (brak depresji)
- 12 do 19 punktów (łagodna depresja)
- 20 – 25 punktów (średnio nasilona depresja)
- 26 i więcej (ciężka depresja)

W celu wykluczenia pacjentów z pogranicza, w niniejszej rozprawie zastosowano punkt odcięcia ≥ 20 pkt., co kwalifikowało pacjentów do grupy PDd.

2.6.6. Metody statystyczne zastosowane w pracy

Analizy statystyczne zostały wykonane za pomocą arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel i StatSoft Statistica, wersja 8.0. W opisie statystycznym danych ilościowych zastosowano klasyczne statystyki opisowe (średnią arytmetyczną i medianę, miary zmienności takie jak, odchylenie standardowe i rozstęp międzykwartyłowy). Test chi-kwadrat został wykorzystany do porównania zgodności cech niemierzalnych. Normalność rozkładu zmiennych i homogeniczności wariancji badanej cechy w grupach badano za pomocą testu Shapiro-Wilka, dla zweryfikowania czy zachowana jest homogeniczność wariancji w grupach zastosowano test Levene'a. W przypadkach nienormalnego rozkładu badanych zmiennych do porównania danych ilościowych w dwóch grupach zastosowano test U Manna-Whitneya-Wilcoxon. W celu zmniejszenia błędu typu I, do porównania wielu grup zastosowano test Kruskala-Wallisa i test post-hoc. W celu określenia siły i kierunku wzajemnych związków pomiędzy zmiennymi wykorzystano współczynnik korelacji liniowej Pearsona, natomiast dla danych

nieparametrycznych - współczynnik korelacji rang Spearmana. Regresję logistyczną zastosowano do określenia niezależnych czynników ryzyka PDD, zmian w istocie białej w skali Wahlunda i Erkinjuntti oraz atrofii hipokampa. Następnie przeprowadzono wieloczynnikową analizę regresji uwzględniającą wszystkie zmienne istotne statystycznie (stosownie do zmiennych: przez porównanie grup lub regresję logistyczną). Dla wszystkich wykonanych testów istotność została ustalona na poziomie $p < 0,05$.

2.6.7. Finansowanie badań

Badania zostały sfinansowane z grantu przyznanego przez Komitet Badań Naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, oznaczony numerem N402_016_32/0377 o numerze umowy 0377/P01/2007/32.

3. WYNIKI

3.1. Charakterystyka grupy pacjentów z chorobą Parkinsona

Wstępnie do grupy pacjentów z PD zakwalifikowano 245 osób, podczas kwalifikacji wyłączono 53 pacjentów, wśród których 28 miało przeciwwskazania do wykonania badania MRI, u 7 pacjentów zmieniono rozpoznanie po 2-3 kolejnych konsultacjach (parkinsonizm atypowy), kolejnych 18 pacjentów z różnych przyczyn nie miało możliwości dopełnienia całej procedury (wykonania wszystkich badań: oceny neurologicznej, laboratoryjnej i psychologicznej). Ostatecznie w analizie statystycznej uwzględniono wyniki 192 pacjentów (K=101, 52,6%, M=91, 47,39%), spełniających kryteria oraz z pełnymi danymi (tabela 6). Liczebność pacjentów uwzględnionych w analizie statystycznej była następująca w kolejnych ośrodkach:

- Gdańsk - 144 osoby,
- Katowice - 7 osób,
- Wrocław - 8 osób,
- Szczecin - 33 osoby.

Tabela 6. Podstawowe dane demograficzne osób z chorobą Parkinsona (N=192)

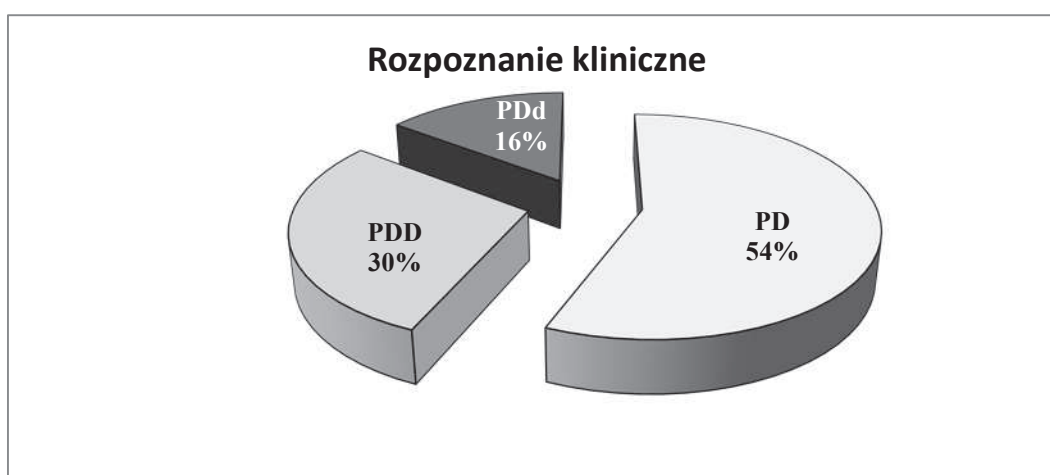
Analizowane dane demograficzne	
Liczba i płeć	192 (K: 101, M: 91)
Średni wiek, odchylenie standardowe i przedział	63,7±9,4 (35-81)
Liczba lat edukacji (średnia), odchylenie standardowe i przedział	12,5±3,6 (4-20)

Tabela 7. Podstawowe dane kliniczne osób z chorobą Parkinsona (N=192)

Analizowane dane	średnia	odchylenie standardowe	minimum i maximum
Wiek zachorowania	56,9	±10,9	(28-80)
Czas trwania choroby (lata)	6,8	±5,3	(2-25)
Skala oceny nasilenia choroby wg UPDRS część II-IV	33,6	±17,6	(1-101)
UPDRS część II	10,9	±6,9	(0-33)
UPDRS część III	19,6	±10,6	(0-74)
UPDRS część IV	3,5	±3,7	(0-17)
Stadium choroby wg Hoehn-Yahra	2,1	±0,8	(1-5)
Skala aktywności życiowej wg Schwaba-Englanda	78,3	±31,2	(30-100)
Dzienna dawka lewodopy (w mg)	714,1	±490,3	(0-3000)

Tabela 7 przedstawia podstawowe dane kliniczne grupy pacjentów z PD. Grupa ta została podzielona, zgodnie z przyjętymi kryteriami, na 3 podgrupy (PD, PDD i PDd). Po zakwalifikowaniu pacjentów do danej podgrupy, uzyskano następujące liczebności (wykres 1):

- Pacjenci ze sporadyczną chorobą Parkinsona, bez otępienia i depresji
– grupa I – PD (N=104, 54%)
- Pacjenci ze sporadyczną chorobą Parkinsona i otępieniem
– grupa II – PDD (N=57, 30%)
- Pacjenci ze sporadyczną chorobą Parkinsona i depresją, bez otępienia
– grupa III – PDd (N=31, 16%)



Wykres 1. Rozpoznanie kliniczne PD, PDD i PDd (grupa osób chorych N=192)

Rozpoznanie PDD zostało dokonane w oparciu o kryteria Emre i wsp., 2007. Wśród 57 pacjentów z PDD, 40 pacjentów miało prawdopodobne PDD, a 17 pacjentów możliwe PDD. Żaden z pacjentów nie spełniał kryteriów dla Otępienia z ciałami Lewy'ego, jako możliwego rozpoznania różnicowego.

3.2. Charakterystyka grupy kontrolnej

Zbadano 200 osób, pacjentów przychodni rehabilitacyjnej. 16 osób nie zakwalifikowano do badania ze względu na występowanie różnych objawów neurologicznych oraz ciężkich chorób ogólnoustrojowych. Do badania zakwalifikowano 184 pacjentów, którzy nie byli obciążeni schorzeniami ogólnoustrojowymi, przebiegającymi z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek i wątroby, bez objawów depresji (skala Becka ≤ 11 punktów) i bez otępienia (MMSE ≥ 25 punktów) oraz zgodnie z wcześniej przedstawionymi kryteriami kwalifikującymi. Tabela 8 przedstawia podstawowe dane demograficzne oraz kliniczne grupy kontrolnej.

Tabela 8. Dane demograficzne oraz kliniczne grupy kontrolnej (N=184)

Dane demograficzne	Grupa kontrolna N=184
Liczba i płeć	184 (F:114, M:70)
Średni wiek \pm SD (min i max)	65.35 \pm 9.16 (39-88)
MMSE (0-30) średnia / Me (\pm SD) min. \div max.	28,00/28,50 (1,62) 25 \div 30
Beck (0-65) średnia / Me (\pm SD) min. \div max.	5,77/6,00 (2,05) 0 \div 10

3.3. Analiza porównawcza badanych grup chorych oraz grupy kontrolnej

Grupa badana, której dane poddano analizie statystycznej liczyła 376 osób: 192 osoby chore i 184 osoby z grupy kontrolnej. Dane demograficzne badanych grup zostały przedstawione w tabeli 9. Badane osoby z grupy kontrolnej (N=184) zostały dobrane do grupy osób chorych (N=192) pod względem wieku oraz płci, i w tym zakresie nie występują istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami.

Tabela 9. Dane demograficzne całej grupy badawczej (N=376)

Dane demograficzne	Osoby z PD (N=192)	Grupa kontrolna (N=184)	p
Liczba i płeć	192 (F: 101, M: 91)	184 (F:114, M:70)	n.i.
Średni wiek \pm SD (min i max)	63.7 \pm 9.4 (35-81)	65.35 \pm 9.16 (39-88)	n.i.

Test Kruskala-Wallisa; istotność statystyczna, gdy $p < 0,05$; **n.i.** – brak różnic istotnych statystycznie

Tabela 10 przedstawia dane dotyczące lat nauki badanych pacjentów. Wyniki wskazują na istotne statystycznie różnice pomiędzy:

- ✓ PD i PDD
- ✓ PD i PDd

Tabela 10. Lata nauki w badanych podgrupach (N=192)

Grupa	PD (N=104)	PDD (N=57)	PDd (N=31)	P
Zmienna				
Lata nauki średnia / Me (\pm SD) min. \div max.	12,82 / 12 (3,52) 4 \div 20	11,67 / 11 (3,65) 5 \div 20	11,24 / 11 (3,56) 6 \div 19	$p < 0,05$

Test Kruskala-Wallisa; istotność statystyczna, gdy $p < 0,05$,

Tabela 11 przedstawia średnie wyniki uzyskane przez badanych w teście oceny funkcji poznawczych (MMSE). Grupa pacjentów z otępieniem ma najniższą średnią, grupa kontrolna uzyskała najwyższą średnią.

Tabela 11. Ocena sprawności funkcjonowania poznawczego wg skali MMSE

grupa / zmienna	PD (N=104)	PDD (N=57)	PDd (N=31)	Grupa kontrolna (N=184)
MMSE (0-30)				
średnia / Me (±SD)	28,44 / 29 (1,58)	25,00 / 24 (3,25)	27,80 / 28 (1,83)	28,54 / 29,00 (1,62)
min. ÷ max.	24 ÷ 30	15 ÷ 25	24 ÷ 30	26 ÷ 30

Zastosowano Test Kruskala – Wallisa. Istotne statystycznie różnice ($H(3, N=376) = 67,829, p < 0,05$) dotyczące wyniku MMSE występują pomiędzy następującymi grupami:

- ✓ II (PDD) i III (PDd),
- ✓ II (PDD) i I (PD),
- ✓ II (PDD) i grupą kontrolną.

Posługując się skalą Becka pacjenci z PDd uzyskali najwyższe wyniki (średnio 25,22 pkt, pacjenci z PD mieli najniższe wyniki, średnio 1,55 pkt. Wyniki testu Becka wykazały różnice istotne statystycznie ($H(3, N=376) = 183,480, p < 0,05$) pomiędzy wszystkimi grupami chorych za wyjątkiem **grupy II (PDD) i III (PDd)** (tabela 12). 27 osób (47,37%) w grupie PDD miało wynik ≥ 20 pkt w skali Becka.

Tabela 12. Ocena nastroju wg skali Becka

grupa / zmienna	PD (N=104)	PDD (N=57)	PDd (N=31)	Grupa kontrolna (N=184)
Beck (0-65)				
średnia / Me (±SD)	1,55 / 1,50 (5,15)	19,71 / 18 (6,01)	25,22 / 23 (4,94)	5,77 / 6,00 (2,05)
min. ÷ max.	0 ÷ 19	1 ÷ 36	20 ÷ 38	0 ÷ 10

Test Kruskala – Wallisa

Charakterystyka oraz porównanie demograficzne i kliniczne wyodrębnionych grup osób chorych zostało przedstawione w tabeli 13, dla grup PD i PDD oraz w tabeli 14 dla grup PD i PDd.

Tabela 13. Porównanie danych demograficznych i klinicznych w grupie PD i PDD

GRUPA	PD (N=104)	PDD (N=57)	p
ZMIENNA			
Płeć (liczba i %)	K: 53 (51%) M: 51 (49%)	K: 28 (49.1%) M: 29 (50.9%)	-
Średni wiek średnia (±SD) min. ÷ max.	61,60 (8,96) 39 ÷ 80	67,98 (8,79) 35 ÷ 79	p<0,00
Wiek zachorowania średnia (±SD) min. ÷ max.	55,95 (10,81) 28 ÷ 78	59,22 (10,91) 29 ÷ 75	p<0,02
Czas trwania choroby średnia (±SD) min. ÷ max.	5,65 (4,66) 1 ÷ 21	8,71 (6,32) 1 ÷ 25	p<0,00
Stadium choroby-skala Hoehn-Yahra średnia (±SD) min. ÷ max.	1,91 (0,71) 1 ÷ 4	2,41 (0,88) 0 ÷ 5	p<0,00
Skala Schwaba Englanda % średnia (±SD) min. ÷ max.	86,96 (11,06) 60 ÷ 100	73,75 (19,77) 30 ÷ 100	p<0,00
UPDRS część II-IV średnia (±SD) min. ÷ max.	26,42 (13,95) 0 ÷ 67	42,92 (11,99) 22 ÷ 101	p<0,00
Dzienna dawka lewodopy średnia (±SD) min. ÷ max.	654,56 (477,06) 0 ÷ 2400	766,40 (424,66) 100 ÷ 2000	p<0,00

Test Kruskala- Wallisa; różnice istotne statystycznie, gdy p<0,05

Badane podgrupy pacjentów PD i PDD różniły się istotnie statystycznie we wszystkich badanych zakresach. Osoby z PDD były najstarsze oraz charakteryzowały się najdłuższym czasem trwania choroby. Podgrupa osób z PDD charakteryzowała się największym stopniem zaawansowania choroby wg skali Hoehn-Yahra = 2,41 (H (3,

$N=192$)=16,38, $p<0,05$) i była najmniej sprawna wg wskaźnika Schwaba-Englanda = 73,75 ($H(3, N=192)=27,32$, $p<0,05$).

Tabela 14. Porównanie danych demograficznych i klinicznych w grupie PD i PDd

GRUPA	PD (N=104)	PDd (N=31)	p
ZMIENNA			
Płeć (liczba i %)	K: 53 (51%) M: 51 (49%)	K: 20 (64,6%) M: 11 (35,4%)	-
Średni wiek średnia (±SD) min. ÷ max.	61,60 (8,96) 39 ÷ 80	62,96 (9,57) 41 ÷ 80	n.i.
Wiek zachorowania średnia (±SD) min. ÷ max.	55,95 (10,81) 28 ÷ 78	55,64 (10,75) 33 ÷ 80	n.i.
Czas trwania choroby średnia (±SD) min. ÷ max.	5,65 (4,66) 1 ÷ 21	7,09 (4,55) 1 ÷ 21	n.i.
Stadium choroby-skala Hoehn-Yahra średnia (±SD) min. ÷ max.	1,91 (0,71) 1 ÷ 4	2,30 (0,71) 1 ÷ 4	$p<0,00$
Skala Schwaba Englanda % średnia (±SD) min. ÷ max.	86,96 (11,06) 60 ÷ 100	74,83 (16,30) 40 ÷ 100	$p<0,00$
UPDRS część II-IV średnia (±SD) min. ÷ max.	26,42 (13,95) 0 ÷ 67	42,87 (14,53) 20 ÷ 80	$p<0,00$
Dzienna dawka lewodopy średnia (±SD) min. ÷ max.	654,56 (477,06) 0 ÷ 2400	815,48 (619,59) 0 ÷ 3000	$p<0,00$

Test Kruskala- Wallisa ($p<0,05$); różnice istotne statystycznie, gdy $p<0,05$; **n.i.** – brak różnic istotnych statystycznie

Wiek zachorowania był podobny w całej grupie chorych, pacjenci z PD i PDd byli najmłodsi w chwili rozpoznania PD (średni wiek zachorowania określono na 55 rok życia), w tym zakresie nie znaleziono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami PD i PDd

(H (3, N= 192) =4,81, p = 0,08). Czas trwania choroby również nie różnicował grup. Stopień nasilenia choroby, zgodnie ze skalą UPDRS, był najbardziej zaawansowany w grupie PDD oraz PDd i różnił się istotnie statystycznie w porównaniu z grupą PD (H (2, N= 192) =44,811 p<0,05).

Dobowa dawka stosowanej lewodopy była najwyższa w podgrupie osób z PDd (\bar{x} =815,48), różnice istotnie statystycznie występowały pomiędzy podgrupami PD i PDd (H (2, N= 192) =5,062 p<0,05).

W tabeli 15 przedstawiono wyniki skali UPDRS dla poszczególnych podskal – II, III i IV. Istotne statystycznie różnice występują w zakresie podskali UPDRS II i III pomiędzy grupami:

- ✓ PD i PDD oraz PD i PDd,

w zakresie podskali UPDRS IV pomiędzy grupami:

- ✓ PD i PDd.

Tabela 15. Ocena stopnia nasilenia PD wg skali UPDRS II, III i IV

Grupa UPDRS średnia (±SD) min. ÷ max.	PD (N=104)	PDD (N=57)	PDd (N=31)	p
UPDRS II	8,1 ±4,7 0-20	14 ±7,6 0-33	14,9 ±7,4 0-30	p<0,05
UPDRS III	16 ±8,7 3-47	24,8 ±12,5 0-74	21,7 ±8 9-37	p<0,05
UPDRS IV	2,8 ±3,3 0-15	3,9 ±3,6 0-12	5,2 ±4,9 0-17	p<0,05

Test Kruskala-Wallisa, istotność statystyczna, gdy p<0,05

W tabeli 16 przedstawiono stopień zaawansowania choroby zgodnie ze skalą Schwaba-Englanda. Ocena niezależności wskazuje na występowanie największych problemów w zakresie samodzielnego funkcjonowania u pacjentów z PDD, 9 pacjentów zostało ocenionych w zakresie od 30-50%, co świadczy o dużym ograniczeniu

samodzielności oraz znacznie obniżonej sprawności fizycznej. Podgrupa PDD, również jest częściowo zależna od otoczenia, 3 osoby potrzebują pomocy osób drugich. Natomiast pacjenci z podgrupy PD mieszczą się w zakresie od 60%, co oznacza niewielką zależność od otoczenia do 100% wskazując na pełną samodzielności i sprawność w codziennym funkcjonowaniu.

Tabela 16. Poziom zależności pacjentów PD, PDD i PDD oraz całej grupy chorych wg skali Schwaba – Englanda

Grupa Poziom zależności	Cała grupach chorych (N=192)		PD (N=104) ilość pacjentów i %		PDD (N=57) liczba pacjentów i %		PDD (N=31) liczba pacjentów i %	
0%	-	-	-	-	-	-	-	-
10%	-	-	-	-	-	-	-	-
20%	-	-	-	-	-	-	-	-
30%	3	1,58%	-	-	3	5,35%	-	-
40%	4	2,1%	-	-	2	3,56%	2	6,45%
50%	5	2,11%	-	-	4	5,35%	1	3,22%
60%	15	6,87%	5	2,94%	4	7,14%	6	19,35%
70%	30	15,87%	13	12,74%	11	19,64%	6	19,35%
80%	47	24,86%	25	24,50%	17	30,35%	5	16,12%
90%	53	28,04%	32	31,37%	12	21,42%	9	29,03%
100%	35	18,51%	29	28,43%	4	7,14%	2	6,45%

- wyrażone liczbą pacjentów i %

W tabeli 17 przedstawiono szczegółowy rozkład nasilenia choroby zgodnie ze skalą Hoehn-Yahra. Wyniki wskazują na najbardziej zaawansowaną chorobę w podgrupach PDD i PDD.

Tabela 17. Nasilenie choroby oceniane zgodnie ze skalą Hoehn – Yakra w całej grupie chorych oraz w podziale na podgrupy pacjentów z PD, PDD i PDd

Poziom zależności	Grupa	Cała grupach chorych (N=192)		PD (N=104) ilość pacjentów i %		PDD (N=57) ilość pacjentów i %		PDd (N=31) ilość pacjentów i %	
	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	I	22	11,45%	20	19,24%	1	1,75%	1	3,22%
	I.5	46	23,97%	27	25,96%	13	22,82%	6	19,37%
	II	44	22,91%	28	26,92%	9	15,78%	7	22,58%
	II.5	33	17,18%	13	12,50%	13	22,80%	7	22,58%
	III	37	19,29%	16	15,38%	15	26,33%	6	19,35%
	IV	10	5,20%	-	-	6	10,52%	4	12,90%
	V	-	-	-	-	-	-	-	-

- wyrażone liczbą pacjentów i %

3.4. Naczyniowe czynniki ryzyka w badanych grupach

W badaniu uwzględniono następujące czynniki ryzyka dla chorób naczyniowych mózgu: nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca, hiperlipidemia, palenie papierosów oraz nadużywanie alkoholu.

Tabela 18 przedstawia występowanie poszczególnych czynników ryzyka oraz wartość skumulowaną naczyniowych czynników ryzyka w całej grupie badawczej. Cukrzyca oraz nadciśnienie tętnicze występowały statystycznie istotnie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie PD. W analizie skumulowanej liczby naczyniowych czynników ryzyka, pacjenci z PD byli statystycznie istotnie mniej obciążeni w porównaniu z grupą kontrolną.

Tabela 18. Naczyniowe czynniki ryzyka w grupie PD oraz w grupie kontrolnej

Grupa	Cała grupa PD N=192	Grupa kontrolna N=184	p
Naczyniowe czynniki ryzyka			
- nadciśnienie tętnicze	74 (38,5%)	107 (58,2%)	p<0,05*
- migotanie przedsionków	9 (6,16%)	7 (3,8%)	n.s.
- choroba niedokrwienna serca	27 (14,6%)	23 (12,5%)	n.s.
- cukrzyca	7 (3,64%)	23 (12,5%)	p<0,05*
- hiperlipidemia	91 (47,4%)	62 (33,7%)	n.s.
- nadużywanie alkoholu#	10 (5,2%)	6 (3,3%)	n.s.
Skumulowana liczba czynników ryzyka (średnia i odchylenie standardowe)	1,03±1,05	1,45±1,12	p<0,05*

*różnica istotna statystycznie, większa liczba osób obciążonych czynnikiem ryzyka w grupie kontrolnej (test Kruskala-Wallisa);

n.i. brak różnic istotnych statystycznie

mierzone, jako 3-4 dawki alkoholu dziennie dla mężczyzn i 1-2 dawki alkoholu dziennie dla kobiet (dawka alkoholu: 200 g piwa lub 100 g wina lub 25 g wódki)

Porównanie grup PD i PDD w zakresie występowania naczyniowych czynników ryzyka przedstawiono w tabeli 19, natomiast porównanie grup PD i PDD w tabeli 20. Najmniejszą liczbą naczyniowych czynników ryzyka charakteryzowała się grupa PDD.

Grupy chorych z PDD i PDD różniły się istotnie statystycznie od grupy PD, która była bardziej obciążona nadciśnieniem tętniczym oraz hiperlipidemią.

Tabela 19. Naczyniowe czynniki ryzyka w badanych grupach PD i PDD

Grupa	PD N=104	PDD N=57	p
Naczyniowe czynniki ryzyka			
- nadciśnienie tętnicze	41 (39,4%)	17 (29,8%)	p<0,00
- migotanie przedsionków	5 (4,8%)	1 (1,8%)	n.i.
- choroba niedokrwienna serca	10 (9,6%)	13 (2,3%)	n.i.
- cukrzyca	5 (4,8%)	1 (1,8%)	n.i.
- hiperlipidemia	53 (50,1%)	24 (42,1%)	p<0,00
- nadużywanie alkoholu	5 (4,8%)	3 (5,2%)	n.i.
Skumulowana liczba czynników ryzyka (średnia i odchylenie standardowe)	1,07±1,05	0,94±0,97	n.i.

*różnica istotna statystycznie, większa liczba osób obciążonych czynnikiem ryzyka w grupie PD (test Kruskala-Wallisa); **n.i.** brak różnic istotnych statystycznie

mierzone, jako 3-4 dawki alkoholu dziennie dla mężczyzn i 1-2 dawki alkoholu dziennie dla kobiet (dawka alkoholu: 200 g piwa lub 100 g wina lub 25 g wódki)

Tabela 20. Naczyniowe czynniki ryzyka w badanych grupach PD i PDD

Grupa	PD N=104	PDD N=31	p
Naczyniowe czynniki ryzyka			
- nadciśnienie tętnicze	41 (39,4%)	16 (51,2%)	p<0,00
- migotanie przedsionków	5 (4,8%)	3 (9,6%)	n.i.
- choroba niedokrwienna serca	10 (9,6%)	4 (10,3%)	n.i.
- cukrzyca	5 (4,8%)	1 (3,3%)	n.i.
- hiperlipidemia	53 (50,1%)	14 (45,2%)	p<0,00
- nadużywanie alkoholu#	5 (4,8%)	1 (3,3%)	n.i.
Skumulowana liczba czynników ryzyka (średnia i odchylenie standardowe)	1,07±1,05	1,19±1,01	n.i.

*różnica istotna statystycznie, większa liczba osób obciążonych czynnikiem ryzyka w grupie PD (test Kruskala-Wallisa); **n.i.** brak różnic istotnych statystycznie

mierzone, jako 3-4 dawki alkoholu dziennie dla mężczyzn i 1-2 dawki alkoholu dziennie dla kobiet (dawka alkoholu: 200 g piwa lub 100 g wina lub 25 g wódki)

Analiza liczby i wartości poszczególnych naczyniowych czynników ryzyka w grupach osób z PD została przedstawiona w tabeli 21. Jeden pacjent z grupy PD miał

cztery naczyniowe czynniki ryzyka, wszystkie osoby z grup pacjentów PDD i PDD miały 3 lub mniej naczyniowych czynników ryzyka, natomiast aż 43 osoby z grupy kontrolnej były obciążone czterema i więcej naczyniowymi czynnikami ryzyka (tabela 21).

Tabela 21. Suma naczyniowych czynników ryzyka

Suma naczyniowych czynników ryzyka	PD (N=104) ilość pacjentów i %		PDD (N=57) ilość pacjentów i %		PDD (N=31) ilość pacjentów i %		Gr.kontr. (N=184) ilość pacjentów i %	
	0,00	41	39,42%	23	40,35%	10	32,25%	34
1,00	33	31,73%	19	33,33%	8	25,80%	72	39,13%
2,00	16	15,38%	10	17,54%	10	32,25%	52	28,26%
3,00	13	12,50%	5	8,77%	3	9,67%	17	9,23%
4,00	1	0,96154	-	-	-	-	7	3,80%
5,00	-	-	-	-	-	-	2	1,086%
6,00	-	-	-	-	-	-	34	18,47%
Ogółem	104	100%	57	100%	31	100%	184	100%

- wyrażone liczbą pacjentów i %

Suma naczyniowych czynników ryzyka: nadciśnienie+cukrzyca+hiperlipidemia+palenie papierosów+alkohol+choroby serca (łącznie – migotanie przedsionków, ch. niedokrwienne serca, niewydolność krążenia, zaburzenia krążenia obwodowego)

3.5. Badania biochemiczne

Zgodnie z procedurą badania całej grupie badawczej pobrano krew w celu oceny następujących parametrów biochemicznych: homocysteinę, profil lipidowy, kreatyninę, fibrinogen, kwas foliowy, witaminę B12, glukozę oraz hormon tyreotropowy (TSH), aminotransferazę alaninową - ALT i aminotransferazę asparaginową - AST. Średni poziom Hcy w grupie PD (N=192) wyniósł 17.76 (± 7.86) dając istotną statystycznie różnicę w porównaniu z grupą kontrolną (średnia - 13,60, $SD \pm 7.39$). Tabele od 22 do 27 przedstawiają wyniki badań biochemicznych w badanych grupach.

Tabela 22. Poziom Hcy, kwasu foliowego oraz witaminy B12 w grupie PD i grupie kontrolnej

Grupa Dane biochemiczne	Hcy - całkowita	Hcy-kobiety	Hcy-mężczyźni	Kwas foliowy (ng/ml)**	Witamina B12 (ng/l)**
PD N=104 średnia, ±SD	16,36±6,49	14,02±4,17	18,34±6,02	9,65±3,87	359±154,43
Grupa kontrolna N=184 średnia, ±SD	13,60±7,39	13,85±9,03	13,21±8,02	9,65±3,78	413,28±217,14
p	p<0,00	n.i.	p<0,00	n.i.	p<0,00

- stosowano test U Manna –Whitneya, brak różnicy istotnej statystycznie przy p>0,05

Tabela 23. Poziom Hcy, kwasu foliowego oraz witaminy B12 w grupie PDD i grupie kontrolnej

Grupa Dane biochemiczne	Hcy - całkowita	Hcy-kobiety	Hcy-mężczyźni	Kwas foliowy (ng/ml)**	Witamina B12 (ng/l)**
PDD N=57 średnia, ±SD	20,86±10,04	20,49±10,71	21,22±9,01	7,98±3,39	303,16±134,30
Grupa kontrolna N=184 średnia, ±SD	13,60±7,39	13,85±9,03	13,21±8,02	9,65±3,78	413,28±217,14
p	p<0,00	p<0,00	p<0,00	p<0,00	p<0,00

- stosowano test U Manna –Whitneya, brak różnicy istotnej statystycznie przy p>0,05

Tabela 24. Poziom Hcy, kwasu foliowego oraz witaminy B12 w grupie PDD i grupie kontrolnej

Grupa Dane biochemiczne	Hcy - całkowita	Hcy-kobiety	Hcy-mężczyźni	Kwas foliowy (ng/ml)**	Witamina B12 (ng/l)**
PDD N=31 średnia, ±SD	16,77±5,85	17,04±6,65	18,32±5,06	8,47±3,66	343,12±138,23
Grupa kontrolna N=184 średnia, ±SD	13,60±7,39	13,85±9,03	13,21±8,02	9,65±3,78	413,28±217,14
p	p<0,00	p<0,00	p<0,00	n.i.	p<0,00

- stosowano test U Manna –Whitneya, brak różnicy istotnej statystycznie przy p>0,05

Tabela 25. Porównanie poziom Hcy, kwasu foliowego oraz witaminy B12 w grupach PD i PDD

Grupa Dane biochemiczne	Hcy - całkowita	Hcy-kobiety	Hcy-mężczyźni	Kwas foliowy (ng/ml)**	Witamina B12 (ng/l)**
PD N=104 średnia, ±SD	16,36±6,49	14,02±4,17	18,34±6,02	9,65±3,87	359±154,43
PDD N=57 średnia, ±SD	20,86±10,04	20,49±10,71	21,22±9,01	7,98±3,39	303,16±134,30
p	p<0,00	p<0,00	p<0,00	p<0,00	p<0,00

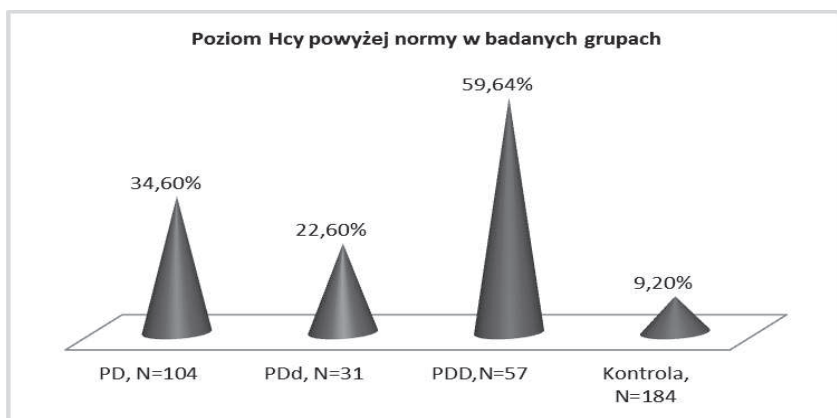
- stosowano test U Manna –Whitneya, brak różnicy istotnej statystycznie przy p>0,05

Tabela 26. Porównanie poziom Hcy, kwasu foliowego oraz witaminy B12 w grupach PD i PDD

Grupa Dane biochemiczne	Hcy - całkowita	Hcy-kobiety	Hcy-mężczyźni	Kwas foliowy (ng/ml)**	Witamina B12 (ng/l)**
PD N=104 średnia, ±SD	16,36±6,49	14,02±4,17	18,34±6,02	9,65±3,87	359±154,43
PDD N=31 średnia, ±SD	16,77±5,85	17,04±6,65	18,32±5,06	8,47±3,66	343,12±138,23
p	n.i.	p<0,00	n.i.	n.i.	n.i.

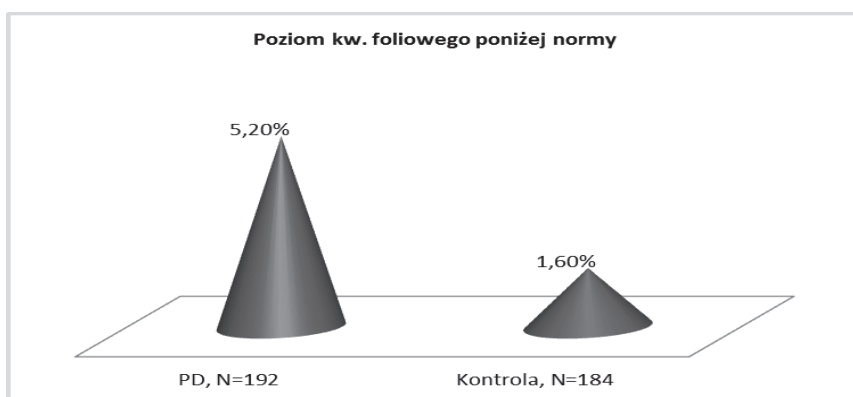
- stosowano test U Manna –Whitneya, brak różnicy istotnej statystycznie przy p>0,05

Poziom Hcy był najwyższy w grupie osób z PDD (wykres 2). Statystycznie istotne różnice występowały pomiędzy grupami PD i grupą kontrolną w zakresie Hcy-całkowitej oraz Hcy w grupie mężczyzn i witaminy B12. Grupa PDD i grupa kontrolna oraz grupa PD i PDD różniły się istotnie we wszystkich badanych parametrach (Hcy-całkowita, Hcy w grupie kobiet, Hcy w grupie mężczyzn, kwas foliowy i witamina B12). Grupa PDD i grupa kontrolna różniły się istotnie statystycznie we wszystkich mierzonych parametrach poza poziomem kwasu foliowego. Uwzględniając podział pod względem płci, najwyższy poziom Hcy występował u mężczyzn z PDD. Analiza liczby pacjentów z poziomem Hcy powyżej normy została przedstawiona na wykresie 2.

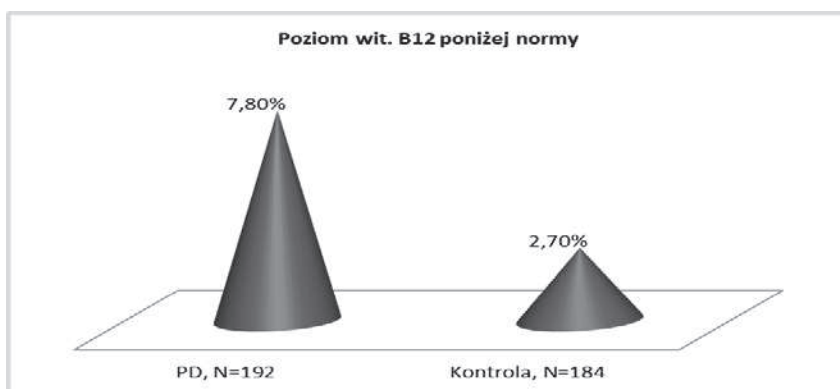


Wykres 2. Poziom Hcy powyżej normy w badanych grupach

Poziom kwasu foliowego oraz witaminy B12 był znacznie niższy w grupie PD w porównaniu z grupą kontrolną. Grupa PDD charakteryzowała się największą liczbą osób z poziomem poniżej normy kwasu foliowego - 6 osób (10,53%) oraz witaminy B12 - 8 osób (14,04%) (wykresy 3 i 4).



Wykres 3. Poziom kwasu foliowego poniżej normy w grupie PD i kontrolnej



Wykres 4. Poziom wit. B12 poniżej normy w badanych grupach

Cała grupa pacjentów N=192 różniła się istotnie od grupy kontrolnej wyższym poziomem Hcy oraz niższym poziomem kwasu foliowego, witaminy B12 i fibrynogenu.

Tabela 27. Poziom cholesterolu, glukozy, fibrynogenu, kreatyniny oraz TSH w badanych grupach

Grupa Dane biochemiczne	PD N=104 średnia, ±SD	PDD N=57 średnia, ±SD	PDd N=31 średnia, ±SD	Grupa kontrolna N=184 średnia, ±SD	p
Cholesterol (mg/dl) - całkowity - HDL - LDL	211,82±40,71 61,84±15,77 128,14±35,53	203,33±47,12 60,59±16,79 125,15±41,91	207,51±38,25 63,58±13,88 120,70±36,11	214,93±46,70 57,71±16,19 129,31±40,24	n.i.
Glukoza (mg/ml)	99,12±12,84	100,38±23,07	102,65±13,77	102,22±29,66	n.i.
Fibrynogen (mg/dl)	306,29±58,73 PD-K	310,14±65,26 PDD-K	319,58±73,07 n.i.	354,17±85,17 K-PDD; K-PD	p<0,00
Kreatynina (mg/dl)	0,83±0,18	0,87±,16	0,83±0,20	0,79±0,15	n.i.
TSH (mU/l)	1,63±1,57	1,57±0,82	1,40±0,96	2,13±3,95	n.i.
ALT (U/l)	18,44±11,49	13,38±7,72 PDD-K	17,74±9,04	24,47±16,87 K_PDD	p<0,00
AST(U/l)	20,63±6,31	19,24±9,58	20,77±4,75	24,00±12,06	n.i.

- stosowano test Kruskala-Wallisa; różnica istotna statystycznie przy p <0,00,

- **n.i.** brak różnic istotnych statystycznie

3.6. Korelacje poziomu homocysteiny ze stosowanym leczeniem oraz poziomem kwasu foliowego i witaminy B12

Porównanie stosowanego leczenia p/parkinsonowskiego w grupach PD, PDD, PDd obejmowało pięć stosowanych grup leków (agoniści receptorów dopaminowych, inhibitory monoaminooksydazy typu B - MAO-B, inhibitor katecholo-tleno-metylotransferazy - COMT, amantadyna, leki cholinolityczne) (tabela 28).

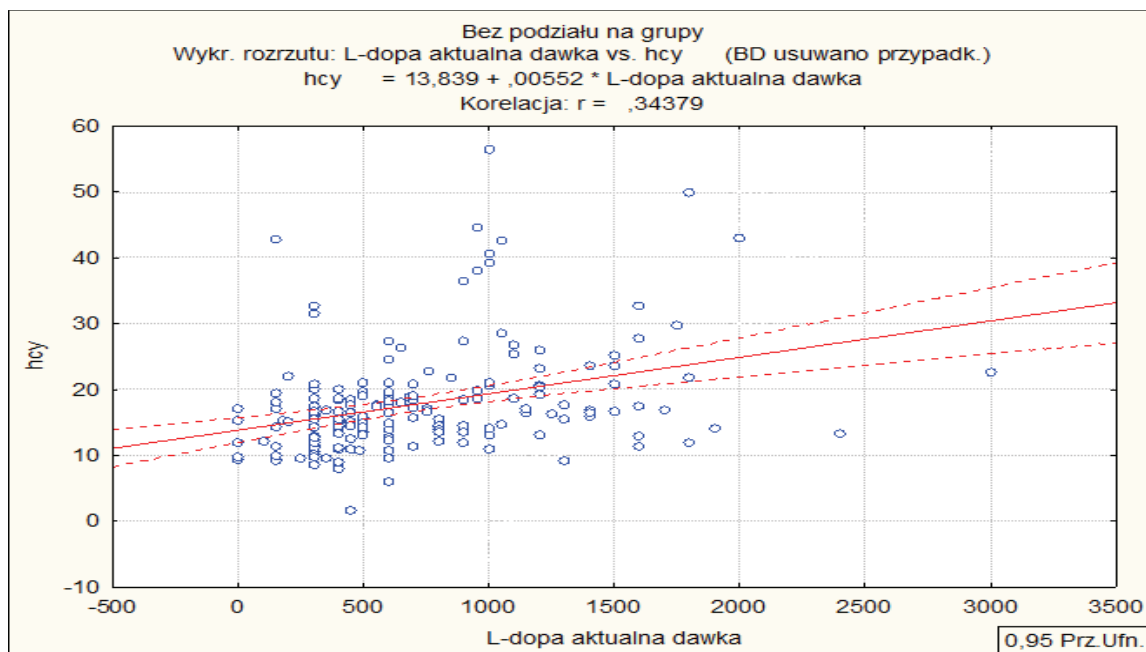
Tabela 28. Stosowane leczenie w badanej grupie pacjentów (N=192)

Leki grupa	Agoniści dopaminy	MAOB	COMT	Amantadyna	Cholinolityki	Lewodopa
PD (N=104)	57 (54%)	25 (24%)	3 (2%)	28 (26%)	4 (4%)	99 (95%)
PDD (N=57)	23 (40%)	6 (10,5%)	1 (1,7%)	16 (28%)	0 (0%)	57 (100%)
PDd (N=31)	14 (45%)	4 (12%)	0 (0%)	9 (29%)	4 (12%)	30 (97%)

- wyrażone liczbą pacjentów i %; stosowano test Chi-kwadrat, brak różnicy istotnej statystycznie przy $p > 0,05$

W badanych grupach pacjentów nie występowały istotne statystycznie różnice w odniesieniu do stosowanego leczenia.

Analizy zależności pomiędzy poziomem Hcy w osoczu, a stosowanym leczeniem, wskazują na występowanie podwyższonego poziomu Hcy u osób stosujących wyższe dawki lewodopy. Na podstawie korelacji Spearmana wynoszącej $r=0,34$ można stwierdzić, że zależność liniowa między lewodopą, a Hcy jest dodatnia, ale umiarkowana ($R^2 = 0,12$), co wyjaśnia zmienność Hcy w 11,81% dawką lewodopy. Wykres 5 przedstawia zależność pomiędzy lewodopą, a Hcy w całej grupie PD (N=192). Poziom Hcy może być podwyższony w związku ze stosowaną farmakoterapią lewodopą.



Wykres 5. Poziom homocysteiny, a stosowana dawka lewodopy w całej grupie chorych N=192; korelacja rang Spearmana $p < 0.05$

Uwzględniając podział na podgrupy pacjentów z PDD, z PDD oraz pacjentów z PD, również uzyskano istotne statystycznie korelacje:

- ✓ Grupa **PDD**, na podstawie korelacji Spearmana wynoszącej $r=0,36$ można stwierdzić dodatnią i umiarkowaną zależność ($R^2 = 0,13$), co wyjaśnia wzrost stężenia Hcy w 13, 53% dawką lewodopy (wykres 6 w wykazie wykresów).
- ✓ Grupa **PDD**, na podstawie korelacji Spearmana wynoszącej $r=0,32$ można stwierdzić dodatnią i słabą zależność ($R^2 = 0,10$), co wyjaśnia wzrost stężenia Hcy w 10, 62% dawką lewodopy (wykres 7 w wykazie wykresów).
- ✓ Grupa **PD**, na podstawie korelacji Spearmana wynoszącej $r=0,37$ można stwierdzić dodatnią i umiarkowaną zależność ($R^2 = 0,14$), co wyjaśnia wzrost stężenia Hcy w 14, 23% dawką lewodopy (wykres 8 w wykazie wykresów).

Poziom lewodopy nie korelował z poziomem kwasu foliowego ($p=0,20$) oraz z poziomem witaminy B12 ($p=0,40$) w całej grupie pacjentów N=192 (wykres 9 i 10 w wykazie wykresów). Uwzględniając podział na podgrupy również nie uzyskano korelacji istotnych statystycznie (tabela 29, wykresy od 11 do 16 w wykazie wykresów).

Tabela 29. Korelacja poziomu lewodopy z poziomem witaminy B12 i kwasu foliowego w podziale na 3 grupy (PD, PDD, PDD)

Dane lab. \ Grupa	PD N=104	PDD N=57	PDD N=31
lewodopa, a witamina B12	p= 0,521	p= 0,106	p= 0,380
lewodopa, a kwas foliowy	p= 0,790	p= 0,128	p= 0,867

- korelacja rang Spearmana $p < 0.05$

Korelacja dla całej grupy chorych $N=192$ oraz grupy kontrolnej (wykresy 23 i 24 w wykazie wykresów) pomiędzy witaminą B12 ($p < 0,01$) oraz kwasem foliowym ($p < 0,02$), a poziomem Hcy jest ujemna i umiarkowana, co oznacza, że wraz ze wzrostem poziomu kwasu foliowego oraz witaminy B12 maleje poziom Hcy w osoczu. W grupach pacjentów z PD, PDD i PDD uzyskano następujące wyniki:

- ✓ **W grupie PD** poziom Hcy jest istotnie statystycznie skorelowany z poziomem kwasu foliowego oraz z poziomem witaminy B12, $r = -0,36$ – korelacja między Hcy, a kwasem foliowym jest ujemna i umiarkowana, co oznacza, że wraz ze wzrostem kwasu foliowego maleje poziom Hcy, $R^2 = 0,13$, co oznacza, że zmienność Hcy jest wyjaśniona w 13,38% zmiennością kwasu foliowego (wykres 17 w wykazie wykresów); dla witaminy B12 $r = -0,41$ - korelacja między Hcy, a B12 jest ujemna i umiarkowana, $R^2 = 0,169$, co oznacza, że zmienność Hcy jest wyjaśniona w 16,90% zmiennością witaminy B12 (wykres 18 w wykazie wykresów).
- ✓ **W grupie PDD** nie uzyskano korelacji zależności kwasu foliowego z Hcy (wykres 19 w wykazie wykresów), natomiast wystąpiła ujemna i umiarkowana korelacja pomiędzy witaminą B12, a Hcy, gdzie $r = -0,41$ co oznacza, że wraz ze wzrostem B12 maleje poziom Hcy, R^2 – wskazuje, że zmienność Hcy jest wyjaśniona w 17,08% zmiennością witaminy B12 (wykres 20 w wykazie wykresów).

- ✓ **W grupie PDD** nie zaobserwowano korelacji pomiędzy Hcy, a kwasem foliowym (wykres 21 w wykazie wykresów) ani z witaminą B12 (wykres 22 w wykazie wykresów).

Tabela 30 przedstawia wyniki korelacji dla grupy kontrolnej oraz dla osób z PD w podziale na podgrupy PD, PDD, PDD.

Tabela 30. Wpływ witaminy B12 i kwasu foliowego na poziom Hcy w podziale na 3 grupy (PD, PDD, PDD)

Grupa	PD N=104	PDD N=57	PDD N=31	Grupa kontrolna
Dane lab.				
Witamina B12, a Hcy	p= 0,00*	p= 0,00 *	p= 0,32	p=0,00*
Kwas foliowy, a Hcy	p= 0,00*	p = 0,32	p= 0,48	p=0,00*

- korelacja rang Spearmana $p < 0.00$

3.7. Ocena zmian w badaniu MRI

3.7.1. Ocena zmian w istocie białej

W pracy dokonano oceny zmian w istocie białej przy użyciu skali Wahlunda oraz skali Erkinjuntti. Tabele: 31 (skala Wahlunda) oraz 32 i 33 (skala Erkinjuntti), przedstawiają częstość występowania zmian w poszczególnych regionach mózgu.

77 pacjentów (40,1%) otrzymało, co najmniej 1 i więcej stopni w skali Wahlunda w istocie białej, a 18 pacjentów (9,3%) w jądrach podkorowych. 98 pacjentów (51,4%) miało co najmniej 1 i więcej punktów w skali Erkinjuntti w okolicy przykomorowej, a 109 pacjentów (56,7%) miało zmiany w okolicy głębokiej istoty białej. W skali Wahlunda różnice były istotne statystycznie pomiędzy grupami PD i PDD dla zsumowanych zmian oraz dla istoty białej. Nie wykazano istotności różnic w zakresie jąder podkorowych (tabela 34). Skala Wahlunda dodatnio korelowała z wiekiem ($p=0,001$), wiekiem zachorowania ($p=0,02$), MMSE ($p=0,02$), skalą UPDRS w części II-IV ($p=0,01$), Hcy ($p=0,03$) i niskim poziomem witaminy B12 ($p=0,01$). Korelacje nie występowały w odniesieniu do naczyniowych czynników ryzyka oraz pozostałych zmiennych demograficznych oraz do skali Becka i wyników badań laboratoryjnych.

Tabela 31. Częstość występowania i stopień nasilenia zmian w istocie białej i w jądrach podkorowych w skali Wahlunda w całej grupie i w podziale na PD, PDD i PDd

Grupa	PD N=104	PDD N=57	PDd N=31	Suma N=192
Wahlund				
Wahlund istota biała				
0	71 (68,27%)	25 (43,86%)	18 (58,06%)	114 (59,37%)
1	24 (23,08%)	20 (35,09%)	9 (29,03%)	53 (27,20%)
2	9 (8,65%)	10 (17,54%)	3 (9,68%)	22 (11,45%)
3	0	2 (3,51%)	0	2 (1,04%)
Wahlund jądra podkorowe				
0	97 (93,27%)	48 (84,21%)	29 (93,55%)	174 (90,62%)
1	4 (3,85%)	1 (1,75%)	1 (3,23%)	6 (3,12%)
2	2 (1,92%)	8 (14,04%)	1 (3,23%)	11 (5,72%)
3	1 (0,96%)	0	0	1 (0,52%)

- wyrażone w częstości i % pacjentów

Zmiany występujące w skali Erkinjuntti korelowały dodatnio z wiekiem ($p=0,001$), wiekiem zachorowania ($p=0,001$), liczbą naczyniowych czynników ryzyka ($p=0,01$), oceną MMSE ($p=0,006$), skalą Becka ($p=0,04$) i poziomem cholesterolu całkowitego ($p=0,04$). Nie zauważono korelacji w zakresie poziomu Hcy oraz pozostałych danych demograficznych i laboratoryjnych. Zauważono różnice istotne statystycznie pomiędzy grupą PD (gdzie występowały zmiany w DWMH u 51,5% i PVH u 44,4% pacjentów) i PDD (gdzie występowały zmiany w DWMH u 71,4% i PVH u 66,7% pacjentów) dla DWMH ($p=0,01$) i PVH ($p=0,004$).

Tabela 32. Częstość występowania i stopień nasilenia zmian w istocie białej w skali Erkinjuntti – zmiany przykomorowe w całej grupie i w podziale na PD, PDD i PDd

Grupa	PD N=104	PDD N=57	PDd N=31	Suma
Erkinjuntti				
Okolica przykomorowa (PVH)				
0	58 (48,08%)	19 (33,33%)	17 (54,84%)	94 (48,95%)
1	20 (19,23%)	19 (33,33%)	3 (9,68%)	42 (21,87%)
2	13 (12,05%)	11 (19,30%)	9 (29,03%)	33 (17,18%)
3	7 (6,73%)	2 (3,51%)	0	9 (4,68%)
4	6 (5,77%)	6 (10,53%)	2 (6,45%)	14 (7,29%)

- wyrażone w częstości i % pacjentów

Tabela 33. Częstość występowania i stopień nasilenia zmian w istocie białej w skali Erkinjuntti zmiany w głębokiej istocie białej w całej grupie i w podziale na PD, PDD i PDd

Grupa	PD N=104	PDD N=57	PDd N=31	Suma
Erkinjuntti				
Okolica głębokiej istoty białej (DWMH)				
0	54 (51,92%)	17 (29,82%)	12 (38,71%)	83 (43,22%)
1	26 (25%)	10 (17,54%)	11 (35,48%)	47 (24,47%)
2	11 (10,58%)	12 (21,05%)	4 (12,90%)	27 (14,06%)
3	12 (11,54%)	15 (26,32%)	4 (12,90%)	31 (16,14%)
4	1 (3,85%)	3 (5,26%)	0	4 (2,08%)

- wyrażone w częstości i % pacjentów

Pomiędzy grupami PD i PDD występowały różnice istotne statystycznie (tabela 34).

Natomiast pomiędzy grupami PD i PDD nie znaleziono różnic istotnych statystycznie (tabela 35).

Tabela 34. Średnie wartości skali Wahlunda i Erkinjuntti w grupie PD i PDD

Zmiany hiperintensywne w badaniu MRI	PD średnia, ±SD	PDD średnia, ±SD	p
<u>Skala Wahlunda</u>			
- suma punktów	0,51±0,88	1,13±1,42	p=0,003*
- istota biała	0,40±0,65	0,81±0,85	p=0,004*
- jądra podkorowe	0,11±0,44	0,30±0,71	p=0,07
<u>Skala Erkinjuntti</u>			
- suma punktów	1,74±2,08	2,84±2,33	p=0,008*
- okolica podkomorowa (DWMH)	0,85±1,08	1,60±1,31	p=0,0005*
- okolica przykomorowa (PVH)	0,88±1,21	1,25±1,26	p=0,2

* χ^2 test; p<0,05

Tabela 35. Średnie wartości skali Wahlunda i Erkinjuntti w grupie PD i PDD

Zmiany hiperintensywne w badaniu MRI	PD średnia, ±SD	PDD średnia, ±SD	p
<u>Skala Wahlunda</u>			
- suma punktów	0,51±0,88	0,61±0,92	p=0,5
- istota biała	0,40±0,65	0,52±0,68	p=0,4
- jądra podkorowe	0,11±0,44	0,10±0,40	p=0,5
<u>Skala Erkinjuntti</u>			
- suma punktów	1,74±2,08	1,94±2,00	p=0,08
- okolica podkomorowa (DWMH)	0,85±1,08	1,00±1,03	p=0,05
- okolica przykomorowa (PVH)	0,88±1,21	0,94±1,21	p=0,5

* χ^2 test; p<0,05

3.7.2. Ocena stopnia zaniku hipokampa

Zanik hipokampa (zmiany ≥ 1) wykryto łącznie u 95 pacjentów (49,46%) (tabela 36). Wielkość występowania zmian zanikowych hipokampa była zróżnicowana w poszczególnych grupach pacjentów. Największa liczba pacjentów z zanikiem hipokampa występowała w grupie PDD - 41 pacjentów (72%), następnie w grupie PD - 44 pacjentów (42%) i w grupie PDD - 10 pacjentów (32%).

Przeprowadzono analizę statystyczną mającą na celu porównanie zmian zanikowych w poszczególnych grupach. Grupy PD i PDD (0,71±1,00 vs 1,35±1,20) różniły się statystycznie istotnie, p<0,05 (tabela 37), nie wykazano natomiast różnicy

istotnej statystycznie pomiędzy grupami PD i PDD ($0,71 \pm 1,00$ vs $0,55 \pm 0,85$), $p > 0,05$ (tabela 38).

Skala Scheltensa korelowała z poziomem Hcy ($p=0,03$) oraz ze skalą Wahlunda dla WHM ($p=0,01$) (za wyjątkiem obszaru jąder podkorowych), jak również ze skalą Erkinjuntti dla PVH ($p=0,01$).

Tabela 36. Porównanie stopnia zaniku hipokampa w poszczególnych grupach PD, PDD i PDD

Grupa \ Scheltens	PD N=104	PDD N=57	PDd N=31	Suma
Scheltens 0	60 (57,7%)	16 (28,1%)	21 (67,7%)	97 (50,5%)
1	23 (22,1%)	20 (35,1%)	5 (16,1%)	48 (25%)
2	14 (13,5%)	9 (15,8%)	4 (12,9%)	27 (14,06%)
3	5 (4,8%)	9 (15,9%)	1 (3,2%)	15 (7,8%)
4	2 (1,9%)	3 (5,3%)	0	5 (2,6%)

- wyrażone w częstości i % pacjentów

Tabela 37. Średnie wartości skali Scheltensa w grupie PD i PDD

Zmiany hiperintensywne w badaniu MRI	PD średnia, \pm SD	PDD średnia, \pm SD	p
Zanik Hipokampa (skala Scheltensa)	$0,71 \pm 1,00$	$1,35 \pm 1,20$	$p=0,0002^*$

* χ^2 test; $p < 0,05$

Tabela 38. Średnie wartości skali Scheltensa w grupie PD i PDD

Zmiany hiperintensywne w badaniu MRI	PD średnia, \pm SD	PDd średnia, \pm SD	p
Zanik Hipokampa (skala Scheltensa)	$0,71 \pm 1,00$	$0,55 \pm 0,85$	$p=0,4$

* χ^2 test; $p < 0,05$

3.8. Analiza regresji dla rozwoju otępienia oraz depresji w chorobie Parkinsona

W celu identyfikacji czynników ryzyka występowania otępienia oraz depresji w PD przeprowadzono jednoczynnikową analizę regresji, a następnie wieloczynnikową analizę regresji logistycznej. Analizując występowanie PDD wykazano, iż wiek, czas trwania choroby, liczba lat edukacji, skala H-Y, UPDRS II-IV, Schwaba-Englanda, skala Becka, ocena MMSE, poziom Hcy i kwasu foliowego oraz wartości skal Wahlunda i Erkinjuntti

(ale tylko dla DWMH) oraz wynik skali Scheltensa okazały się być istotne statystycznie. Następnie wykonano wieloczynnikową analizę regresji logistycznej, która wskazała, iż tylko **wiek** (OR=0,91, -95%CL=0,96, +95%CL=0,87, p=0,001), **poziom Hcy** (OR= 0,94, -95%CL=0,98, +95%CL=0,90, p=0,001) oraz **zmiany w skali Erkinjuntti dla obszaru DWMH** (OR=0,70, -95%CL=0,97, +95%CL=0,51, p=0,001) mogą predysponować do wystąpienia otępienia. Jednoczynnikowa analiza wykazała wiek, wiek zachorowania oraz MMSE, jako istotne statystycznie zmienne wpływające na zmiany w skali Wahlunda. Natomiast wieloczynnikowa analiza regresja nie potwierdziła żadnej z tych zmiennych, jako predyktora dla występowania zmian w istocie białej mózgu. Wyniki analizy jednoczynnikowej dla skali Erkinjuntti wskazały na wiek, czas trwania choroby, skalę H-Y, Schwaba-Englanda, MMSE, wyniki skali Becka i naczyniowe czynniki ryzyka, jako zmienne istotne statystycznie. Jednak wieloczynnikowa analiza potwierdziła tylko wiek, jako zmienną mogącą przewidywać występowanie zmian w skali Erkinjuntti (OR=0,92, -95%CL=0,96, +95%CL=0,87, p=0,0007). Kolejną analizowaną zmienną był zanik hipokampa zgodnie ze skalą Scheltensa, dla której wiek, wiek zachorowania, czas trwania choroby, MMSE oraz poziom Hcy zostały wyłonię jako czynniki mogące powodować zanik. Wieloczynnikowa analiza wskazała na wiek (OR= 1,15, -95%CL=1,25, +95%CL=1,06, p=0,0005) oraz wiek zachorowania (OR= 0,93, -95%CL=0,99, +95%CL=0,88, p=0,03), jako czynniki wpływające na zmiany w skali Scheltensa.

Natomiast dla depresji w PD wyniki wykazały, że lata nauki, łączny czas leczenia, stopień zaawansowania choroby zgodnie ze skalą UPDRS II-IV, skala Schwaba-Englanda, skala H-Y (OR=0,97, -95%CL=0,96, +95%CL=0,87, p=0,004) są predyktorami depresji w PD. Po wykonaniu wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej okazało się, że tylko **lata nauki** oraz **wynik skali UPDRS II-IV** są predyktorami depresji w PD.

4. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

4.1. Dane demograficzne i kliniczne

Włączona do badania grupa chorych była znacznie większa od dotychczas badanych (tab. 4) z wyjątkiem badań Dalaker i wsp. (2009) oraz Zocollella i wsp. (2009), w których analizowano kolejno 212 i 275 chorych. Grupa pacjentów w niniejszej pracy była relatywnie duża (N=192) i nie różniła się znamienne statystycznie od grupy kontrolnej (N=184) dobranej pod względem wieku (63,7lat/65,3lat) oraz płci (PD – K: 101, M:91/kontrola – K: 114, M:70), co pozwoliło na wyodrębnienie także odpowiednio licznych podgrup chorych z otępieniem i depresją.

W niniejszej rozprawie dokonano podziału grupy pacjentów z PD na 3 podgrupy (PD, N=104; PDD, N=57; PDD, N=31), w tym celu posłużono się specjalnie przygotowaną baterią testów neuropsychologicznych oraz kryteriami Emre i wsp. (Emre i wsp., 2007). Kryteria Emre zostały opublikowane w 2007 roku. Powoduje to pewną trudność w analizie wyników własnych w odniesieniu do badań innych autorów wykonanych przed ich wprowadzeniem (tab.4). Kryteria te wymagają badania poszczególnych domen poznawczych, a nie tylko stosowania globalnych testów oceny jak np. MMSE, która stworzona została do oceny funkcji poznawczych u chorych z otępieniem alzheimerowskim i charakteryzuje się niską czułością w zakresie oceny funkcji wykonawczych, szczególnie zaburzonych w PD. Wykonanie dokładnego badania neuropsychologicznego w obecnej pracy umożliwiło najbardziej rzetelny podział pacjentów na podgrupy i zastosowanie zalecanych obecnie kryteriów.

Ocena sprawności funkcjonowania poznawczego wg skali MMSE wyniosła od 15-25, ze średnią 25 u osób z PDD, co razem z badaniem poszczególnych domen poznawczych było podstawą rozpoznania otępienia. Ten punkt odcięcia (25 punktów)

w teście MMSE jest zgodny z zaleceniami MDS Task Force i nieco wyższy niż w otępieniu alzheimerowskim, właśnie z uwagi na możliwości oceny funkcji wykonawczych w tym teście (Dubois i wsp., 2007). Natomiast pacjenci z PD bez otępienia i depresji osiągnęli średni wynik na poziomie 28,4 pkt, osoby z PD i depresją 27,8 punktów. Rozpoznanie otępienia zostało dokonane na podstawie oceny neuropsychologicznej uwzględniającej szczególnie istotne w PDD zaburzenia funkcji wykonawczych (myślenia abstrakcyjnego, planowania), zaburzenia wzrokowo-przestrzenne, spowolnienie myślenia i przetwarzania informacji.

Częstość występowania otępienia w badanej grupie chorych wyniosła 30%, co jest zgodne z wynikami prac innych autorów (Emre i wsp., 2007; Hughes i wsp. 2001; Korczyn i wsp., 2001; Sławek i wsp., 2008). Dokonanie oceny nastroju w PD nie jest łatwe, między innymi, dlatego, że objawy depresji mogą jednocześnie być objawami samej PD, co bardzo utrudnia rozpoznanie. Występujące u pacjentów na przykład zmęczenie, trudności z koncentracją uwagi oraz zaburzenia snu, mogą być uznane za objawy PD, a tym samym być objawami depresji, co następnie może być przyczyną braku rozpoznania oraz leczenia depresji w PD (Weintraub i wsp., 2003). W niniejszej rozprawie do oceny depresji użyto skali Becka, średni wynik u osób z PDD był na poziomie 25,22 punktów. Dwunastu pacjentów (38%) z grupy PDD miało nasiloną depresję (punkt odcięcia ≥ 26). W badanej grupie, 20 kobiet (64,5%) oraz 11 mężczyzn (35,5%) było obciążonych depresją, dane te są zgodne z wynikami prac innych autorów, wskazujących na częstsze występowanie depresji u kobiet (Martinez-Martin i wsp., 2012). W tym miejscu należy zauważyć, że 27 osób (47%) z PDD miało również depresję (wynik w skali Becka >20 pkt), jednakże dla „czystości” oceny wpływu czynników biochemicznych i neuroobrazowych na jej występowanie w PD grupy tej oddzielnie nie wyodrębniano do ocen statystycznych. Depresja może wpływać niekorzystnie na funkcje poznawcze, niektóre badania wskazują

na depresję jako na czynnik ryzyka lub prekursor wystąpienia otępienia (Giladi i wsp., 2000; Factor i wsp., 2003; Lieberman, 2006). W niniejszej pracy wyodrębniono grupę PDD, bez cech otępienia, aby znaleźć niezależne czynniki rozwoju depresji, niezwiązane z procesem pogorszenia funkcji poznawczych. Jednakże pewnym słabym punktem może wydawać się włączenie do grupy osób z PDD chorych z depresją (ryzyko tzw. pseudodemencji), ale ten czynnik był ograniczony wykonaniem szczegółowych testów poznawczych oraz bardziej oddaje również sytuację występującą w codziennym życiu. Przy założeniu, że współwystępują one ze sobą, możnaby sądzić, że ta grupa jest szczególnie dotknięta nasilonym procesem neurodegeneracji.

Porównując badane podgrupy pacjentów z PD wskazano na różnice w zakresie wielu analizowanych parametrów. Rozpiętość wieku zachorowania na PD wśród wszystkich badanych pacjentów wahała się od 28 do 80 roku życia, przy czym średni wiek pacjentów wynosił 63,7 lat z odchyleniem standardowym na poziomie 9,4 lat. Najwyższą średnią wieku (średnio 67,9lat) oraz najstarsi w chwili zachorowania (59,2 lata) byli pacjenci z PDD. Czas trwania choroby (średnio 8,7 lat) był najdłuższy u osób z PDD. Grupa PDD średnio chorowała 7,1 lat, zaś grupa PD średnio 5,6 lat. Powoduje to na pozór wrażenie braku zrównoważenia grup od względem wieku, ale jest zgodne z danymi literaturowymi, wskazującymi starszy wiek i dłuższy czas trwania choroby, jako czynniki ryzyka rozwoju otępienia w PD (Emre i wsp., 2007; Hughes i wsp. 2000, 2001; Korczyn i wsp., 2001; Sławek i wsp., 2001, 2003, 2008, Lieberman, 2006).

W niniejszym badaniu, grupa osób z PDD była młodsza wiekiem oraz młodsza w chwili zachorowania od osób z PDD i PD, co potwierdzają również badania innych autorów (Burn i wsp., 2012; Cole i wsp., 1996, Ehrt i wsp., 2007; Giladi i wsp., 2000). Wyniki niniejszej rozprawy wpisują się w charakterystykę dotyczącą występowania depresji w PD, która ma dwa rzuty występowania, na początku choroby, u pacjentów

z łagodnym i umiarkowanym parkinsonizmem oraz na późnym etapie PD. Grupa pacjentów z PDD jest mniej liczna (16%), niż w pracach innych autorów. Uzyskany wynik może wiązać się z tym, iż w rozprawie zastosowano bardzo szczegółowe kryteria kwalifikacji i podziału pacjentów do grupy PDD, w której to pacjenci nie mogli mieć żadnych cech otępienia, co w oczywisty sposób zaniżało wynik.

Depresja występuje także u znacznej części chorych z PDD. W tej grupie było to 27 osób (47%). Oznacza to częstość depresji w całej grupie na poziomie 30%. Jeśli przypomnieć, że za punkt odcięcia w skali Becka przyjęto 20 punktów (aby wyeliminować przypadki graniczne) to wartość ta zbliża się do danych pochodzących z innych źródeł (Wichowicz i wsp. 2006, Reijnders i wsp., 2008). Jednakże jak już wspomniano wcześniej dla dokładności oceny samej depresji nie analizowano tych chorych, natomiast wydzielono grupę chorych z PDD (czyli z depresją, ale bez otępienia). Grupy pacjentów (PD/PDD i PD/PDD) różniły się w zakresie stopnia zaawansowania choroby (skala H-Y), samodzielności w życiu codziennym (skala S-E), oraz nasilenia objawów choroby (skala UPDRS). Pacjenci z grupy z otępieniem oraz z grupy z depresją mieli bardziej zaawansowaną chorobę (H-Y: w PDD-2,4; PDD-2,3) i bardziej nasilone objawy (UPDRS: w PDD-42,9; PDD-42,8) oraz byli mniej samodzielni (S-E: w PDD-73,7; PDD-74,8) od pacjentów z PD (H-Y: 1,9; UPDRS: 26,4; S-E: 86,9). Dane te są zgodne z wynikami prac innych autorów (Giladi i wsp., 2000; Aarsland i wsp., 2003; Riedel i wsp., 2010), wskazujących na to, iż otępienie oraz depresja zazwyczaj dotyczą pacjentów, z bardziej zaawansowaną chorobą oraz nasilonymi objawami ruchowymi. Świadczy to także o rozszerzeniu się procesu neurozwyrodnieniowego poza śródmózgowie.

Zdecydowana większość chorych z PD leczona jest lewodopą. Lewodopa jest metabolizowana z udziałem katecho-O-metylotransferazy, podczas tej reakcji katabolicznej dochodzi do zwiększenia produkcji Hcy (Mattson i wsp., 2003; Scott i wsp.,

1998), która jest toksyczna dla komórek nerwowych oraz może być przyczyną zmian naczyniowych (Nanhoe-Mahabier i wsp., 2009). Stan kliniczny większego zaawansowania objawów ruchowych pacjentów z PDD i PDd wiązał się z koniecznością stosowania większych dawek lewodopy (średnio w PDD-766,40mg; PDd-815,48mg), w porównaniu z grupą PD (średnio w PD-654,56mg), różnice w tym zakresie były statystycznie istotne. Stosowanie większych dawek lewodopy pośrednio mogło być przyczyną wystąpienia otępienia i depresji w badanej grupie, jednak brak jest jednoznacznych danych na ten temat w dostępnym piśmiennictwie. Inną przyczyną występowania PDD mogłaby być stosowana terapia z zastosowaniem leków antycholinergicznym, która może przyczyniać się do występowania otępienia w PD, jednak w badanej grupie PDD żaden z pacjentów nie był leczony cholinolitykami. W grupie PD 4 pacjentów (4%) i w grupie PDd również 4 pacjentów (12%) przyjmowało cholinolityki. Wszyscy pacjenci z PDD byli leczeni lewodopą, stosowanie dodatkowych leków zanotowano tylko u niektórych pacjentów: agoniści dopaminy u 23 osób (40%), amantadyna u 16 osób (28%), inhibitory MAO-B u 6 osób (10,5%) oraz inhibitory COMT u 1 osoby (1,7%).

Ważnym problemem metodologicznym jest możliwość kontaminacji grupy PDD chorymi z rozpoznaniem otępienia z ciałami Lewy'ego (Dementia with Lewy Bodies, DLB). Aby uniknąć tego ryzyka stosowano przyjęte powszechnie kryteria rozpoznania PDD oraz zastosowano również tzw. kryterium 1 roku, które zakłada, że o rozpoznaniu PDD możemy mówić, kiedy otępienie pojawia się przynajmniej po 1 roku od początku zaburzeń ruchowych. W istocie takich „granicznych” chorych również nie kwalifikowano do badania.

4.2. Naczyniowe czynniki ryzyka

W niniejszym badaniu skumulowana liczba naczyniowych czynników ryzyka (tj. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia, palenie papierosów, choroby serca,

oraz łącznie – migotanie przedsionków, choroba niedokrwienna serca, niewydolność krążenia, zaburzenia krążenia obwodowego), występowały znamienne częściej w grupie kontrolnej (średnia – 1,45), niż u chorych z PD (średnia – 1,03). Biorąc pod uwagę poszczególne czynniki ryzyka, grupa kontrolna statystycznie istotnie różniła się od grupy z PD w zakresie nadciśnienia tętniczego (gr. kontrolna, 107 osób, 58,2%; PD, 74 osoby, 38,5%) oraz cukrzycy (gr. kontrolna, 23 osoby, 12,5%; PD, 7 osób, 3,64%). Oceniając zależności pomiędzy grupami PD i PDD oraz PD i PDD, nadciśnienie tętnicze oraz hiperlipidemia występowały częściej u chorych z otępieniem i depresją, niż u pacjentów z PD.

Zastanawiający jest wynik grupy kontrolnej ujawniający większe obciążenie naczyniowymi czynnikami ryzyka, w porównaniu z grupą PD. W tym miejscu należy również wspomnieć, iż osoby zakwalifikowane do grupy kontrolnej nie należały do osób szczególnie narażonych na występowanie naczyniowych czynników ryzyka, byli to pacjenci poradni rehabilitacyjnej, a nie np. kardiologicznej, a dobór był losowy. Podobne wyniki przedstawiali już wcześniej inni autorzy. Miyake i wsp. (2010) dokonali porównania grupy osób z PD oraz grupy kontrolnej, bez chorób neurologicznych w zakresie obciążenia nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią oraz cukrzycą. Wyniki badań tych autorów wykazują, że osoby obciążone naczyniowymi czynnikami ryzyka rzadziej chorują na PD (Miyake, 2010). Badanie autopsyjne Ghebremedhina i wsp. przeprowadzone w grupie PD (N=102), DLB (N=13) oraz kontrolnej (N=53) wykazało, że grupy DLB i PD z zaawansowaną patologią ciał Lewy'ego charakteryzują się mniejszą ilością zmian naczyniowych w mózgu oraz rzadszą historią występowania udarów (Ghebremedhin, 2010).

Biorąc pod uwagę fakt, iż PDD zdecydowanie częściej dotyczy osób w starszym wieku, należałoby spodziewać się, częstszego występowania naczyniowych czynników

ryzyka, w tej grupie badanych. Korelacje takie występują w AD, i zostały potwierdzone przez wielu badaczy (De la Torre i wsp., 2002; Crystal i wsp., 2014; Lee i wsp., 2014).

Jedną z możliwych hipotez dotyczących rzadszego występowania naczyniowych czynników ryzyka w grupie pacjentów z PD, jest długotrwała ekspozycja na lewodopę i agonistów dopaminy. Leki te działają hipotensyjnie, przez co mogą zmniejszać występowanie najistotniejszego czynnika ryzyka, jakim jest nadciśnienie tętnicze. Badanie Scigliano i wsp. oceniające wpływ lewodopy na funkcjonowanie układu współczulnego, wykazało hipotensyjne działanie stosowanej lewodopy u pacjentów z PD. Oceniano w tym badaniu występowanie naczyniowych czynników ryzyka takich jak: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia oraz cukrzyca. Zauważono, że u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie lewodopą następuje obniżenie (w porównaniu z wyjściowym, pierwszym pomiarem) poziomu lipidów, ponadto pacjenci stosujący lewodopę przez dłuższy czas, nie byli narażeni na występowanie nadciśnienia tętniczego. Nadmierna aktywność układu współczulnego przyczynia się do występowania chorób układu krążenia, a działanie lewodopy moduluje zwiększone pobudzenie układu współczulnego i zmniejsza ciśnienie tętnicze krwi (Scigliano i wsp., 2009).

Inny obraz przedstawia badanie Nataraja i wsp., które nie wykazało różnic pomiędzy grupą PD i pacjentami podstawowej opieki zdrowotnej bez PD w zakresie obciążenia naczyniowymi czynnikami ryzyka, poza większym obciążeniem w zakresie palenia tytoniu w grupie bez PD (Nataraj i wsp., 2005).

Wyniki badań *post mortem* również nie są jednoznaczne. Autopsyjne badanie Jellingera w grupie PD oraz grupie kontrolnej, dobranej pod względem wieku i płci wykazało, że skumulowane występowanie patologii naczyniowej jest wyższe w grupie PD (44%), niż w grupie kontrolnej (32,4%). Jednak incydenty ostre, ciężkie, śmiertelne udary krwotoczne i niedokrwienne występowały rzadziej w grupie PD - 1.8% vs 2.6% w grupie

kontrolnej. Badanie Jellingera wskazuje na istotne znaczenie patologii alzheimerowskiej, współwystępującej z korowymi ciałami Lewy'ego w patogenezie otępienia w PD (Jellinger, 2003). Inne badania autopsyjne wskazują głównie na występowanie zmian o typie alzheimerowskim oraz korowych ciał Lewy'ego u pacjentów, którzy chorowali na PD (Hughes i wsp., 2001; Jellinger, 2001; Lee i wsp., 2000).

Jednak nie u wszystkich chorych z PDD patologia alzheimerowska występuje w badaniu autopsyjnym. W pracy Pappapetropoulos i wsp. u części chorych (30%) z PDD nie występowała ona w ogóle (Pappapetropoulos i wsp., 2005). Obecność zmian korowych w postaci ciał Lewy'ego, czy patologii alzheimerowskiej nie wyczerpuje listy innych przyczyn rozwoju otępienia u chorych z PD, możliwy jest udział innych czynników. Zaliczyć można do nich czynniki genetyczne – jak na przykład mutację w genie dla glukocerebrozydy (Alcalay i wsp., 2012; Neumann i wsp., 2009), lub czynniki biochemiczne, jak będąca przedmiotem badania Hcy, która nie musi wpływać na procesy neurodegeneracyjne poprzez nasilenie zmian naczyniowych, ale poprzez bezpośrednią toksyczność na neurony (Białecka i wsp., 2009; Ho i wsp., 2001; Qureshi i wsp., 2004). W pracy autorki dokonano analiz regresji jedno- oraz wieloczynnikowej, które nie wykazały żadnego z naczyniowych czynników ryzyka, jako predyktora wystąpienia otępienia. Powyższe wyniki mogą świadczyć o tym, iż naczyniowe czynniki ryzyka nie są konieczne dla występowania zaburzeń poznawczych w PD, co potwierdzają również badania innych autorów (Haugarvoll i wsp., 2005; Pappapetropoulos i wsp., 2006; Sławek i wsp., 2008, 2010, 2013).

4.3. Analiza poziomu homocysteiny, kwasu foliowego i witaminy B12

Badania dotyczące zależności poziomu Hcy, witaminy B12, kwasu foliowego oraz stosowanego leczenia w PD były podejmowane przez wielu autorów, dostarczając niespójnych wyników. Homocysteina może przyczyniać się do przyspieszania procesu neurodegeneracyjnego występującego w PD, poprzez swoje neurotoksyczne działanie na neurony (Sachdev i wsp., 2005). Niektóre badania wykazują niekorzystny wpływ hHcy na zaburzenia ruchowe oraz pozaruchowe w PD (O'Suilleabhain i wsp., 2004a; Zoccelella i wsp., 2009, 2010), natomiast inne badania nie wykazują istotnych różnic pomiędzy grupami PD i PDD w tym zakresie (Hassin –Baer i wsp., 2006; Ozer i wsp., 2006; Rodriguez–Oroz i wsp., 2009;). Niezwykle ciekawe wydaje się być badanie Hooshmanda i wsp., przeprowadzone w populacji ogólnej ≥ 85 roku życia, oceniające przyżyciowo poziom Hcy, a następnie *post mortem*, występowanie zmian neuropatologicznych. Wykazało ono, że hHcy była przyczyną zmian o charakterze patologii alzheimerowskiej, głównie w postaci zwyrodnienia neurofibrilarnego. Zmiany te korelowały ze współwystępowaniem patologii naczyniowej, pomimo braku zależności pomiędzy poziomem Hcy i tzw. zmianami naczyniowymi w MRI (Hooshmand i wsp., 2013). Zależności te nie są jasne i wymagają dalszych badań. Niemniej jednak wydaje się, że Hcy może pełnić istotną rolę, jako czynnik ryzyka rozwoju zwyrodnienia włóknokowego. Stanowiłoby to pewien pomost pomiędzy hHcy, a występowaniem otępienia w PD, niezależnego od czynników naczyniowych. Biorąc pod uwagę znaczenie patologii alzheimerowskiej w powstawaniu otępienia w PD, na co zwracał uwagę Jellinger (2003), Hcy właśnie w ten sposób mogłaby wpływać na ten proces.

Homocysteina uznana jest za niezależny czynnik ryzyka chorób naczyniowych (McCully, 2001; Lievers i wsp., 2003; Hermann i wsp., 2006). Kwas foliowy oraz witaminy z grupy B są niezbędnymi kofaktorami dla prawidłowej przemiany Hcy.

Prawidłowe poziomy kwasu foliowego i witaminy B12 pozwalają na utrzymanie poziomu Hcy w normie.

Patrząc na liczbę pacjentów z wynikami Hcy, witaminy B12 i kwasu foliowego powyżej oraz poniżej normy, zauważono różnice istotne statystycznie pomiędzy grupą kontrolną i podgrupą PDD, która miała niski poziom witaminy B 12 (5,3% vs. 14%; $p = 0,001$) oraz niski poziom kwasu foliowego (2 vs.10,5%; $p = 0,001$). W niniejszym badaniu w zakresie Hcy stwierdzono najwyższe poziomy w grupie PDD, gdzie średnia wartość Hcy wyniosła 20,86 $\mu\text{mol/l}$, w porównaniu do 16,45 $\mu\text{mol/l}$ u pacjentów z PD, 16,77 $\mu\text{mol/l}$ u pacjentów z PDD oraz 13,60 $\mu\text{mol/l}$ w grupie kontrolnej. Zgodnie z zakresem norm dla stężenia homocysteiny mieszczącym się w granicach 5-15 $\mu\text{mol/l}$, można zauważyć, iż tylko grupa kontrolna uzyskała wyniki mieszczące się w granicach normy. W grupie PD, 36 pacjentów (34,6%), a w grupie PDD 34 pacjentów (59,64%), miało poziom Hcy powyżej 15 $\mu\text{mol/l}$.

W ostatnich latach powstało wiele prac na temat neurotoksycznego działania Hcy, a w PD również możliwego wpływu leczenia lewodopą, która zwiększa aktywność metaboliczną inhibitorów COMT, przez co podwyższa poziom Hcy w surowicy (Blandini i wsp., 2001; Miller i wsp., 2003; Rogers i wsp., 2003; Yasui i wsp., 2003; Lamberti i wsp., 2005a; Müller, Muhlack, 2010) oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym (Isobe i wsp., 2010). Müller i wsp. w swoim wcześniejszym badaniu z 2006 roku uzyskali wyniki wskazujące na obniżający wpływ inhibitorów COMT na poziom Hcy (Müller, Kuhn, 2006). Wpływ lewodopy na wzrost Hcy mógłby być związany z długim czasem jej stosowania oraz z kumulacją działania leku u pacjentów z PDD. Niektórzy badacze starali się ustalić zależność pomiędzy wielkością dawki lewodopy, czasem trwania leczenia, a poziomem Hcy, w celu określenia profilu leczenia niewpływającego na wzrost poziomu Hcy. Badania te nie dostarczyły jednoznacznej odpowiedzi (Blandini i wsp., 2001; Rogers

i wsp., 2003; O'Suilleabhain i wsp., 2004b). W niniejszej rozprawie wykazano, że poziom Hcy był zależny od dawki lewodopy, najwyższy u pacjentów z PDD, którzy to również najdłużej stosowali lewodopę. Ponadto osoby z PDD miały niższe poziomy witaminy B12 i kwasu foliowego w porównaniu z grupą kontrolną i grupami PD i PDd, co mogło sprzyjać temu, iż grupa ta miała wyższy poziom Hcy. Taka zależność mogłaby mieć znaczenie dla wskazywanych przez niektóre badania możliwości terapeutycznych z zastosowaniem witaminy B12 i kwasu foliowego oraz inhibitorów COMT (entakaponu i tolkaponu), jako czynników obniżających poziom Hcy (Isobe i wsp., 2005; Lamberti i wsp., 2005b; Müller, Kuhn, 2006) i przez to (przynajmniej teoretycznie) zmniejszających ryzyko wystąpienia otępienia.

Jak wspomniano wyższy poziom Hcy może być wynikiem długotrwałej farmakoterapii z zastosowaniem lewodopy, ale także jej dawki. W badaniu przeprowadzono korelację pomiędzy ilością stosowanej lewodopy oraz poziomem Hcy. Korelacja jest dodatnia, ale umiarkowana (współczynnik korelacji wyniósł $R^2 = 0,12$), co oznacza, że 12% wyników można wyjaśnić związkiem ze stosowaną dawką lewodopy, co wskazuje, iż wpływ lewodopy na poziom Hcy nie jest znaczący.

Znane jest obniżające działanie wymienionych witamin na poziom Hcy, jednak nie wszystkie badania wskazują na taki efekt w odniesieniu do pacjentów z PD.

Niedawno opublikowane badanie Haghdoost-Yazdia i wsp. potwierdza, iż stosowanie terapeutycznych dawek kwasu foliowego oraz witamin z grupy B zmniejsza objawy PD, łagodzi zaburzenia ruchowe oraz poprawia równowagę, jednak nie wpływało ono na zmniejszenie objawów pozaruchowych w zakresie zaburzeń nastroju oraz nie powodowało obniżenia poziomu Hcy (Haghdoost-Yazdia i wsp., 2012). Badania innych autorów dotyczące wpływu suplementacji kwasem foliowym oraz witaminami z grupy B dowodzą, iż mogą one korzystnie wpływać na obniżenie poziomu Hcy, przez co

zmniejszają ryzyko zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe (Malouf, Evans, 2009; Viswanathani i wsp., 2009) oraz neurodegeneracyjne (Varela-Moreiras i wsp., 2009), choć nie wszystkie badania to potwierdzają (Lee i wsp., 2010; Clarke i wsp., 2011). Badanie Bousheya i wsp. dowodzi, że spożycie folianów w diecie również wpływa na obniżenie liczby zachorowań na choroby sercowo-naczyniowe (Boushey i wsp., 1995), co także potwierdzają badania na populacji azjatyckiej (Bhargava i wsp., 2012).

Kolejnym czynnikiem mogącym mieć znaczenie dla występowania hHcy są polimorfizmy genów odpowiedzialnych za aktywność enzymów biorących udział w metabolizmie Hcy. Dowiedziono, że reduktaza metylenohydrofolianowa (MTHFR), β -syntaza-cystationinowa (CBS), metylotransferaza homocysteinowa (MTR), reduktaza metylotransferazy homocysteinowej (MTRR) oraz katecholo-O-metylotransferaza (COMT), wpływają na poziom Hcy oraz kwasu foliowego (D'Angelo i wsp., 2004; Kluijtmans i wsp., 2003; Postuma, Lang, 2004). Kluczowym enzymem w cyklu przemian Hcy jest reduktaza metylenotetrahydrofolianowa (MTHFR), przekształcająca Hcy w metioninę. Mutacja C. 677TT/ w genie MTHFR powoduje wzrost stężenia Hcy we krwi i w moczu oraz obniżenie stężenia metioniny, szczególnie przy współwystępowaniu niedoboru kwasu foliowego. Badania wśród chorych z PD wskazują na znaczny wzrost stężenia Hcy u pacjentów leczonych lewodopą oraz będących homozygotami 677T/T (Yasui i wsp., 2003). W nowym badaniu Białeckiej i wsp. oceniającym zależności pomiędzy poziomem Hcy, kwasu foliowego, witaminy B12 oraz stanem funkcji poznawczych u pacjentów z PD, a polimorfizmem MTHFR oraz COMT, wskazano na wpływ polimorfizmu MTHFR 677C>T na wzrost poziomu Hcy, oraz polimorfizmu COMT: rs4680: A>G i rs4633: C>T, jako czynnika ryzyka dla PD (Białecka i wsp., 2012).

4.4. Zmiany w badaniu neuroobrazowym

Niewiele jest badań dotyczących zmian hiperintensywnych oraz ich związku z Hcy, otępieniem i depresją w PD. W niniejszej pracy dokonano oceny zmian hiperintensywnych w czasie T2 zależnym w badaniu MRI, oraz korelacji tych zmian z naczyniowymi czynnikami ryzyka, poziomem Hcy, a występowaniem otępienia i depresji.

Ważnym elementem oceny lokalizacji i wpływu obecności WMH jest zastosowanie odpowiednich skal do oceny występujących zmian. Do oceny zmian hiperintensywnych w różnych badaniach stosowane są odmienne skale, co powoduje trudności w porównywaniu wyników. Opis badania neuroobrazowego może być dokonywany w opaciu o skale wolumetryczne, objętości zmian hiperintensywnych lub skale wzrokowe, które to wydają się być najpraktyczniejsze. W niniejszej pracy wykorzystano wzrokowe skale punktowe, oceniające różne obszary mózgu, (skala Wahlunda oraz Erkinjuntti). Zastosowano również skalę Scheltensa do oceny stopnia zaniku hipokampa. Zdecydowano się na zastosowanie wymienionych skal ze względu na ich standaryzację oraz częste występowanie w pracach innych autorów, co może pozwolić na porównanie wyników badań, a także umożliwić ich praktyczne wykorzystanie w codziennej praktyce klinicznej.

4.4.1. Zmiany zanikowe w obrębie hipokampa

Szczególnie ważnym czynnikiem korelującym z występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych jest zanik w obrębie hipokampa. Badania w tym zakresie były podejmowane przez innych badaczy, zwłaszcza w AD, dowodząc, że zmniejszenie objętości i poszerzenie bruzdy hipokampa jest wiarygodnym i wczesnym objawem AD. Camicioli i wsp., przeprowadzili badania dotyczące zaniku hipokampa, dokonując pomiarów metodami wolumetrycznymi u osób z PD, PDD, AD i dobranej zgodnie z wiekiem grupy kontrolnej. Uzyskane wyniki wskazały na postępujący zanik hipokampa w kolejnych grupach (kontrolna>PD>PDD>AD). Autorzy uznali, że stosowanie wolumetrycznych

metod pomiarów w PD może być markerem wczesnego wykrywania PDD (Camicioli i wsp., 2003). Inne badanie na populacji norweskiej, przy zastosowaniu oceny obrazu MRI w czasie T1 zależnym, u pacjentów z PD (N=127), PD- MCI (N=31) oraz osób zdrowych (N=100), dobranych zgodnie z wiekiem i płcią, również wykazało na większy zanik hipokampa u pacjentów z PD oraz z PD-MCI (Apostolova i wsp., 2012).

Badania dotyczące Hcy oraz zaniku hipokampa wskazują na korelację pomiędzy wysokim poziomem Hcy, a zaburzeniami funkcji poznawczych oraz zanikiem hipokampa (den Heijer i wsp., 2003). Podwyższony poziom Hcy w związku ze stosowaną terapią lewodopą wraz ze współistniejącymi niedoborami witaminy B12 i kwasu foliowego powoduje, iż osoby z PD mogą być narażone na występowanie zaniku hipokampa, który obserwuje się u osób w wieku starszym (Whalley i wsp., 2003) oraz u pacjentów z PDD (Burton i wsp., 2005). Nie ma wielu prac badających korelację poziomu Hcy z zanikiem hipokampa wśród pacjentów z PD, z porównaniem do grupy osób zdrowych. Sapkota i wsp., badali związek poziomu Hcy z zanikiem hipokampa ocenianym badaniem MRI w 2 grupach - osoby z PD oraz grupa kontrolna, z powtórzonym pomiarem po 3 latach. Badacze uzyskali wyniki wskazujące na istotny wpływ Hcy na występowanie zaników hipokampa oraz korelację z deficytami funkcji poznawczych u pacjentów z PD (Sapkota i wsp., 2014).

W niniejszej rozprawie do oceny stopnia zaniku hipokampa zastosowano skalę Scheltensa i wsp., której czułość wynosi 81%, a swoistość 67% (Scheltens i wsp, 1992). Skala ta była weryfikowana badaniami neuropsychologicznymi jak również była walidowana morfometrycznie i jest metodą uznaną przez innych autorów.

Zanik w zakresie hipokampa (wynik ≥ 1 w skali Scheltensa) uzyskało 49,46% pacjentów. Grupy PD i PDD różniły się istotnie statystycznie, w zakresie zaniku, który był większy u pacjentów z PDD ($0,67 \pm 0,97$ vs. $1,36 \pm 1,22$; $p = 0,001$).

Wyniki skali Scheltensa korelowały z poziomem Hcy ($p=0,03$), skalą Wahlunda, ale tylko ze zmianami w istocie białej, nie ze zmianami w obszarze jąder podkorowych, oraz ze skalą Erkinjuntti w obszarze przykomorowym ($p=0,01$).

4.4.2. Zmiany hiperintensywne w obrębie istoty białej

Uzyskano wyniki wskazujące na znaczenie WMH na występowanie otępienia w PD. W skali Wahlunda u 77 pacjentów (40,1%) zauważono, co najmniej 1 stopień w skali dotyczącej istoty białej, a u 18 pacjentów (9,3%) w jądrach podkorowych. W skali Erkinjuntti, u 98 pacjentów (51,4%) uzyskano, co najmniej 1 stopień w skali w okolicy przykomorowej, a u 109 pacjentów (56,7%) zmiany w okolicy głębokiej istoty białej. W skali Wahlunda uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami PD i PDD dla zsumowanych zmian ze wszystkich okolic mózgu oraz dla istoty białej, grupa PDD charakteryzowała się większą ilością zmian. Skala Wahlunda dodatnio korelowała z wiekiem ($p=0,001$), wiekiem zachorowania ($p=0,02$), skalą MMSE ($p=0,02$), skalą UPDRS w części II-IV ($p=0,01$), wysokim poziomem Hcy ($p=0,03$) i niskim poziomem witaminy B12 ($p=0,01$).

Zmiany występujące w skali Erkinjuntti korelowały dodatnio z wiekiem ($p=0,01$), wiekiem zachorowania ($p=0,001$), liczbą naczyniowych czynników ryzyka ($p=0,01$), oceną MMSE ($p=0,006$), skalą Becka ($p=0,04$) i poziomem cholesterolu całkowitego ($p=0,04$). Zauważono różnice istotne statystycznie pomiędzy grupą PD (gdzie występowały zmiany w DWMH u 51,5% i PVH u 44,4% pacjentów) i PDD (gdzie występowały zmiany w DWMH u 71,4% i PVH u 66,7% pacjentów) dla DWMH ($p=0,01$) i PVH ($p=0,004$). Przedstawione różnice pomiędzy korelacjami uzyskanymi w skalach Wahlunda oraz Erkinjuntti mogą wynikać z tego, iż skala Erkinjuntti jest bardziej szczegółowa i dla jej prawidłowej oceny należało dokładnie policzyć poszczególne ogniska występujące w okolicy przykomorowej oraz głębokiej istocie białej.

Porównanie grupy PD i PDD nie wykazało różnic istotnych statystycznie w zakresie zmian hiperintensywnych w skali Wahlunda oraz Erkinjuntti.

Badania innych autorów przedstawiają zróżnicowane wyniki, jednak z przewagą tych świadczących o zależności występowania WMH z otępieniem w PD. Jednakże Rodriguez–Oroz i wsp., w badaniu uwzględniającym ocenę wyników badań neuroobrazowych (tab. 4), nie wskazali istniejącej zależności pomiędzy poziomem Hcy, zmianami WMH oraz zaburzeniami funkcji poznawczych w PD (Rodriguez-Oroz i wsp., 2009). Dalaker i wsp., przeprowadzili badanie oceniające WMH u pacjentów z PD (bez uwzględnienia Hcy), których podzielono na grupy PD, PDD i PD- MCI, i także nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami (Dalaker i wsp., 2009). Badania innych autorów wskazują na znamienne różnice pomiędzy grupami AD, PDD, DLB oraz grupą kontrolną w zakresie zmian WMH (Burton i wsp., 2006). Beyer i wsp., oceniając zmiany WMH wśród samych pacjentów z PD i PDD, wskazali na występowanie większej ilości zmian w grupie PDD, w obszarach przykomorowych oraz istoty białej (Beyer i wsp., 2006), co jest zgodne z wynikami niniejszej pracy. Innym badaniem potwierdzającym zależność zmian WMH z otępieniem w PD, jest praca Lee i wsp. Autorzy oceniali 71 pacjentów z PD, u których dokonali dokładnej oceny neurologicznej, neuropsychologicznej oraz wykonali badanie MRI. Wskazali, że WMH są związane z występowaniem otępienia w PD, bez względu na wiek, płeć, lata edukacji, czas trwania choroby, nasilenie objawów oraz naczyniowe czynniki ryzyka (Lee i wsp., 2010). Nowe badanie Sunwoo i wsp., uwzględniające 111 pacjentów z PD oraz PD-MCI, których oceniano ponownie po 24 miesiącach, wskazało, że zmiany WMH są istotnym predyktorem konwersji PD-MCI do PDD (Sunwoo i wsp., 2014). Bardzo interesujące jest badanie Bohnena i wsp., gdzie autorzy dokonali oceny wolumetrycznej zmian w istocie białej w badaniu MRI oraz przeprowadzili badanie PET z [¹¹C] dihydrotetrabenazyną (do

oceny stanu presynaptycznej części układu nigro-striatalnego) na próbie 74 pacjentów z PD, w stadium H-Y 1-3. Wyniki wykazały, że zwiększone występowanie zmian w WMH jest związane z nasileniem zmian ruchowych i niezależne od stopnia patologii w układzie nigro-striatalnym (Bohnen, 2011). Wskazuje to na niedopaminergiczny charakter zaburzeń chodu i równowagi, które szczególnie korelowały w tym badaniu z obecnością zmian w istocie białej.

Trudniejsze jest porównywanie wyników badań w zakresie PDd, ponieważ jest znacznie mniej badań w dostępnej literaturze na temat WMH oraz PDd. Petrovic i wsp., oceniając PDd oraz zmiany w istocie białej, zbadali grupę 34 pacjentów z PDd, 25 z PD, ale bez depresji oraz 30 osób z grupy kontrolnej. Badacze wykonali badanie MRI, które ocenili skalą Scheltensa (do oceny zmian w istocie białej). Wyniki wskazały na podobne występowanie naczyniowych czynników ryzyka w badanych grupach. Różnice istotne statystycznie występowały w zakresie zmian przykomorowych, które znamienne częściej obserwowano w grupie PDd w porównaniu do grupy PD oraz kontrolnej. Autorzy pracy uzali, że WMH w głębokiej istocie białej mogą mieć znaczenie dla występowania depresji w PD (Petrovic i wsp., 2012).

4.5. Podsumowanie dyskusji

Celem niniejszej pracy była ocena roli Hcy w patogenezie występowania zaburzeń pozaruchowych (otępienia oraz depresji) w chorobie Parkinsona. Wykonane analizy statystyczne wykazały wiele różnic pomiędzy grupą chorych, a grupą kontrolną, oraz pomiędzy podgrupami (PD/PDD/PDd). Predyktorami wystąpienia otępienia w PD okazały się następujące zmienne: wiek, poziom Hcy oraz zmiany w skali Erkinjuntti. Inni autorzy również wskazywali na wymieniane czynniki, jako predysponujące do wystąpienia PDD (Aarsland i wsp., 2003; Hughes i wsp., 2000; Mayeux i wsp., 1990). Predyktorami

wystąpienia depresji w PD były lata nauki (mniej lat nauki w grupie PDd) oraz wyższe wyniki w skali UPDRS.

Grupy PD, PDD i PDd nie różniły się pod względem obciążenia naczyniowymi czynnikami ryzyka, ocena nasilenia zmian hiperintensywnych w istocie białej (zgodnie ze skalą Wahllunda i Erkinjuntti) odzwierciedlającej patologię naczyniową (Piccini i wsp., 1995; Pantoni i wsp., 1997; Young i wsp., 2008) wskazała najwięcej zmian w grupie PDD. Grupy pacjentów z PD i z PDD różniły się istotnie od grupy kontrolnej, która była obciążona znamienne większą ilością naczyniowych czynników ryzyka (hiperlipidemią, cukrzycą oraz nadciśnieniem tętniczym).

Wyniki badań dotyczących roli Hcy w PDD są niejednoznaczne, niektórzy badacze wskazują na niekorzystny wpływ hHcy na sprawność ruchową oraz funkcje poznawcze, a inni nie potwierdzają różnic pomiędzy grupami PD i PDD. Analizując możliwy wpływ stosowanego leczenia lewodopą na występowanie podwyższonego poziomu Hcy, w niniejszym badaniu wykazano, iż osoby z PDD i PDd, które stosowały wyższą średnią dzienną dawkę lewodopy (co było uzależnione od nasilenia zaburzeń ruchowych oraz zaawansowania choroby, widocznego w wynikach skal UPDRS i H-Y), miały wyższy poziom Hcy w porównaniu z grupą PD. Wyniki poziomu Hcy (najwyższe w grupie PDD), pozwalają podejrzewać, iż podwyższony poziom Hcy może wpływać na zaburzenia funkcji poznawczych w PD. Obecnie nie ma pełnej zgodności między badaniami co do roli Hcy w patogenezie otępienia. Koncepcja jej negatywnego wpływu jest jednak atrakcyjna i wartościowa, bowiem istnieją interwencje terapeutyczne, które mogłyby teoretycznie chronić przed rozwojem hHcy a co za tym idzie także otępienia. Problemem jest jednak brak dowodów z randomizowanych badań klinicznych, które dowodziłyby jednoznacznie korzystnego wpływu entakaponu czy tolkaponu, zmniejszającego ryzyko rozwoju PDD. Ważne pytanie to także to czy Hcy jest tylko epifenomenem, towarzyszącym stosowaniu

lewodopy czy też ma istotne znaczenie w patogenezie PDD. Wyniki badania z ostatnich lat wykazują również zwiększony poziom Hcy również w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów nie tylko z PD, ale także z AD, co może sugerować niezależny wzrost poziomu Hcy bez udziału lewodopy, której nie stosuje się w terapii AD (Isobe i wsp., 2005, 2010). Jednakże Irizarry i wsp. opublikowali wyniki badania porównawczego, które nie wykazało różnic w zakresie poziomu Hcy wśród pacjentów z AD oraz z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (MCI), za wyjątkiem pacjentów z PD. Ponadto u osób z PD, poziom Hcy dodatnio korelował z poziomem białka β -amyloidu, również po uwzględnieniu wieku pacjentów. Autorzy uznali, że może to świadczyć o związku Hcy z nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych u osób obciążonych PD (Irizarry i wsp., 2005). Homocysteina może wywierać toksyczny wpływ zarówno na naczynia krwionośne jak i na komórki nerwowe. Znane są badania przedstawiające ryzyko wczesnego wystąpienia zaburzeń neuropsychiatrycznych takich jak depresja czy otępienie u osób z podwyższonym poziomem Hcy (Zhang i wsp., 2001; Cook i wsp., 2002; Nakaso i wsp., 2003; Rektor i wsp., 2009).

Niniejsze badanie oceniało również wpływ Hcy na występowanie zmian hiperintensywnych w istocie białej, zaburzenia funkcji poznawczych w PD oraz na związek z zanikiem w zakresie hipokampa. Grupa PD i PDD różniły się znacząco pod względem zmian hiperintensywnych w istocie białej zgodnie ze skalą Wahlunda i Erkinjuntti. Zanik hipokampa zgodnie ze skalą Scheltensa był bardziej zaawansowany w grupie PDD. Literatura dotycząca wpływu zmian hiperintensywnych w istocie białej na funkcje ruchowe oraz poznawcze także nie jest jednoznaczna. Wcześniej już wspomniane badanie Bohnena i wsp., wykazało, iż WMH jest związana z nasileniem zaburzeń ruchowych, korelując z leukoarajozą. Szczególnie silną korelację zauważono pomiędzy zaburzeniami równowagi i chodu oraz leukoarajożą. Autorzy uznali, że zmiany WMH

mogą być istotniejszym wyznacznikiem objawów osiowych choroby, od zaburzeń w układzie nigro-striatalnym (Bohnen, 2011). Beyer i wsp. wykazali częstsze występowanie zmian w grupie PDD, jednak do oceny WMH zastosowali skalę Scheltensa. Według Rodriguez-Oroz i wsp. zmiany hiperintensywne istoty białej w trzech grupach pacjentów (PD=37, PDD=42, PD-MCI=30) nie różniły się, niemniej jednak Hcy oraz wiek były niezależnie związane z tymi zmianami (autorzy stosowali skalę Wahlunda, tak jak w niniejszym badaniu). Jednakże analiza regresji logistycznej już nie potwierdziła tej zależności (Rodriguez-Oroz i wsp., 2009) (tab. 4). Skala Erkinjuntti, ale również skala Scheltensa do oceny zmian hiperintensywnych w istocie białej wydają się być bardziej właściwe (dokładniejsze w definiowaniu zmian hiperintensywnych) od skali Wahlunda, która w analizie regresji wieloczynnikowej nie wykazała korelacji w analizie Rodriguez-Oroz oraz w niniejszym badaniu. Dla skali Erkinjuntti, tylko starszy wiek był predyktorem występowania zmian. Niedawno opublikowane badanie Lee i wsp. uwzględniające grupę 71 chorych z PD, w podziale na 11 osób z PD, 25 osób z PD MCI, oraz 35 osób z PDD potwierdziło, że zmiany hiperintensywne w istocie białej mogą być związane z zaburzeniami funkcji poznawczych w PD, niezależnie od wieku, płci, wykształcenia, nasilenia objawów PD oraz naczyniowych czynników ryzyka. Autorzy uznali, że inne niż naczyniowe czynniki ryzyka mogą przyczyniać się do występowania otępienia w PD (Lee i wsp., 2010).

Pozostaje niejasne, czy otępienie w PD jest związane z Hcy oraz/lub dodatkowym wpływem lewodopy, z uwagi na obserwowane zmiany w okolicach czołowych i ciemieniowych istoty białej, które to pojawiają się już we wczesnych etapach choroby (Gattellaro i wsp., 2009), jednak te czynniki najprawdopodobniej nie wpływają na stan poznawczy u osób ze świeżo zdiagnozowaną PD (Dalaker i wsp., 2009). W przeciwieństwie do osób starszych, ale bez otępienia, zmiany hiperintensywne mogą

być odpowiedzialne za zaburzenia funkcji wykonawczych (Murray, 2010), które występują u osób z PD, bez otępienia (Wermuth i wsp., 1996; Levin i wsp., 2005). To mogłoby sugerować, że mechanizm leżący u podstaw znaczenia Hcy dla procesu otępiennego w PD jest inny niż naczyniowy. Potwierdzają to badania przedstawiające, że naczyniowe czynniki ryzyka nie są konieczne do zaistnienia zmian poznawczych u osób z PD (Haugarvoll i wsp., 2005; Papapetropoulos i wsp., 2006; Sławek i wsp., 2008, 2010), co potwierdziło również niniejsze badanie. Interesująca obserwacja w przedstawionym badaniu dotyczy występowania znacznie większego obciążenia naczyniowymi czynnikami ryzyka u osób w grupie kontrolnej, w porównaniu z grupą osób chorych. Wynik ten został potwierdzony również w innych badaniach, wcześniej wspomnianych w niniejszej pracy (Ghebremedhin i wsp., 2010; Miyake i wsp., 2010). Duże badanie Miyake i współpracowników, na grupie 249 osób z PD i 376 osób bez chorób neurodegeneracyjnych dowodzi, że naczyniowe czynniki ryzyka są odwrotnie skorelowane z zachorowaniem na PD (Miyake i wsp., 2010).

Badania poświęcone występowaniu udarów u osób z PD przedstawiają różnorodne wyniki (Korten i wsp., 2001; Jellinger i wsp., 2003; Nataraj i wsp., 2005), wymagające dalszych analiz w przyszłości. Brak dowodów na jednoznaczny wpływ chorób naczyniowych mózgu dla rozwoju zaburzeń ruchowych oraz poznawczych w PD, można wyjaśnić ostatnimi doniesieniami na temat lewodopy, który redukuje naczyniowe czynniki ryzyka. Zwiększona aktywność współczulnego układu nerwowego przyczynia się do powstawania chorób naczyniowych poprzez efekt kataboliczny oraz zwiększanie ciśnienia tętniczego krwi. Lewodopa wraz ze swoim metabolitem – dopaminą może stanowić czynnik ochronny (Scigliano i wsp., 2009).

W niniejszym badaniu zanik hipokampa był bardziej zaawansowany w grupie PDD, w porównaniu z grupami PD i PDd. Te obserwacje zostały wcześniej potwierdzone

przez innych autorów, opisujących wczesne i związane z wiekiem czynniki predysponujące do otępienia w PD (Bouchard i wsp., 2008; Ibaretxe i wsp., 2009). Przeprowadzona w niniejszym badaniu analiza regresji wykazała, że poziom Hcy, wiek, wiek zachorowania oraz skala MMSE są predyktorami większego zaniku hipokampa wg skali Scheltensa, niemniej jednak po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej tylko wiek oraz wiek zachorowania pozostały istotne. Mechanizm neurotoksycznego działania Hcy, jako czynnika wywołującego lub wzmagającego występowanie zaburzeń poznawczych w PD jest złożony.

Ograniczeniem niniejszego badania było zastosowanie wzrokowych skal do oceny zmian hiperintensywnych, odpowiednie byłyby skale wolumetryczne i automatyczne. Ponadto brak badań obrazowych w grupie kontrolnej nie pozwolił na pełniejszą ocenę porównawczą badanych zmian. Jednak w innych badaniach zastosowano, te same skale, co czyni przeprowadzone badanie łatwiejszym do porównania z wynikami innych autorów (Hughes i wsp., 1993; Beyer i wsp., 2006).

Podsumowując, zgodnie z wiedzą autorki pracy, jest to jedno z większych badań wskazujących, iż Hcy może być związana z procesem otępiennym w PD. Zmiany hiperintensywne u badanych pacjentów różnicowały grupy (w zakresie skali Erkinjuntti), co również może świadczyć o ich znaczeniu dla występowania PDD. Niższy poziom kwasu foliowego oraz witaminy B12 w grupie PD w porównaniu z grupą kontrolną oraz pomiędzy grupami (PD vs PDD, Pd vs PDd), może tłumaczyć podwyższony poziom Hcy, oraz może być związany z przyjmowaną lewodopą (jednak bez większego znaczenia dawki leku). Badania wskazujące na skuteczny wpływ suplementacji witaminowej, dowodzą terapeutycznego efektu na poziom Hcy w PD, również u pacjentów stosujących lewodopę, jednak nie dają jednoznacznej odpowiedzi, iż stosowana terapia poprawia funkcjonowanie poznawcze pacjentów (Miller i wsp., 2003; Postuma i wsp., 2006).

Niektóre badania podkreślają korzystny wpływ inhibitorów COMT (Müller, 2006), ale inne nie wspierają tych wyników (Postuma i wsp., 2006). Niemniej jednak dalsze badania są potrzebne do zdefiniowania mechanizmów zachodzących pomiędzy Hcy, a otępieniem i czynnikami naczyniowymi. Niedawno opublikowane badanie Müller&Muhlack pokazuje złożoną farmakokinetykę Hcy podczas stosowania kolejnych dawek lewodopy. Homocysteina ma długi okres półtrwania i może kumulować się po następnych dawkach leku, co mogło znaleźć odzwierciedlenie w wynikach niniejszej pracy, zwłaszcza w grupie pacjentów długo leczonych (Müller i wsp., 2010). Może to wyjaśniać jej niekorzystny wpływ na funkcje poznawcze u pacjentów długo chorujących.

5. WNIOSKI ORAZ IMPLIKACJE PRAKTYCZNE

Na podstawie wyników z przeprowadzonych badań wysunięto następujące wnioski, odnosząc się do kolejnych hipotez badawczych:

H₁: Grupy chorych z PDD i PDd nie były obciążone większą liczbą naczyniowych czynników ryzyka niż grupa PD.

H₂: Grupa kontrolna obciążona była większą liczbą naczyniowych czynników ryzyka w porównaniu z całą grupą PD.

H₃: Poziom Hcy był znacząco wyższy w grupach chorych z PD w porównaniu z grupą kontrolną.

H₄: Poziom Hcy był znacząco wyższy w grupie PDD w porównaniu z grupą PD. Grupa PDd nie różniła się istotnie od grupy PD pod względem poziomu Hcy.

H₅: Chorzy z PDD mieli wyższy poziom Hcy oraz więcej zmian hiperintensywnych w MRI niż chorzy z PD, porównanie grup PD i PDd nie wykazało takich różnic.

H₆: W grupie PDD obserwowano większe nasilenie zaniku hipokampa niż w grupie PD.

H₇: Poziom witaminy B12 i kwasu foliowego był istotnie niższy w grupie PDD, a w grupie PDd zanotowano jedynie niższy poziom witaminy B12 w porównaniu z grupą kontrolną. Poziomy te były także niższe w grupie PDD w porównaniu z PD. Grupy PD i PDd nie różniły się w tym zakresie.

H₈: Poziom Hcy był wyższy w grupie PD niż w kontrolnej, stwierdzono istotne statystycznie różnice w zakresie poziomu kwasu foliowego, witaminy B12 oraz Hcy pomiędzy tymi grupami. W grupie PDd nie wykazano takiej różnicy. W grupie PDD zauważono zależność wzrostu stężenia Hcy tylko od niskiego poziomu witaminy B12.

H₉: Długotrwała terapia oraz stosowanie dużych dawek lewodopy wpływało na występowanie wyższego poziomu Hcy. Poziom Hcy był zależny od dawki lewodopy.

Ponadto analiza regresji wieloczynnikowej wykazała, że zmiany hiperintensywne istoty białej (oceniane za pomocą skali Erkinjuntti), wysoki poziom Hcy oraz starszy wiek były niezależnymi czynnikami ryzyka dla wystąpienia PDD. Przeprowadzona analiza regresji wieloczynnikowej dla grupy PDd wykazała mniejszą liczbę lat nauki oraz wyższy wynik skali UPDRS II-IV, jako predyktory depresji w PD. Naczyniowe czynniki ryzyka nie mają znaczącej roli w patogenezie PDD i PDd oraz zmian hiperintensywnych w istocie białej. Ujawnienie czynników ryzyka wystąpienia PDD oraz PDd umożliwić może rozpoczęcie wcześniejszego postępowania prewencyjnego (poprzez suplementację kwasu foliowego i witaminy B12) lub modyfikację leczenia farmakologicznego, np. z zastosowaniem inhibitorów COMT.

PIŚMIENICTWO

1. Aarsland D, Larsen J, Karlsen K, i wsp. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999; 14, p. 866-874.
2. Aarsland D, Larsen J, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000; 48(8), 938–942.
3. Aarsland D, Andersen K, Larsen J, i wsp. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's Disease: an 8 -year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60:387-392.
4. Aarsland D, Perry R, Brown A, i wsp. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective community-based study. *Ann. Neurol.* 2005; 58: 773-776.
5. Aarsland D, Brønnick K, Alves G, i wsp. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80:928–30.
6. Alcalay R, Caccappolo E, Mejia – Santana H i wsp. Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: the CORE-PD study. *Neurology* 2012; 78: 1434-40.
7. Alpert J, Mischoulon D, Nierenberg A, Fava M. Nutrition and depression: focus on folate. *Nutrition*. 2000; 16:544-6.
8. Alves G, Forsaa E, Pedersen K, i wsp. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 2008;255(5):18-32.
9. Anderson J, Muhlestein J, Horne B, i wsp. Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Circulation* 2000. 102: 1227–1232.
10. Antonini A, Benti R, Sacilatto G, i wsp. ECD/SPECT perfusion in Parkinson's disease with and without dementia. *Mov. Disord.* 2000; 15(3): 219.
11. Apostolova L, Alves G, Hwang KS, i wsp. Hippocampal and ventricular changes in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging* 2012; 9: 2113–2124.
12. Austin R, Lentz S, Werstuck G. Role of HyperHcyemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ.* 2004; 1:S56-64.
13. Azuma T, Cruz R, Bayles K, i wsp. A longitudinal study of neuropsychological change in individuals with Parkinson's disease. *Intern J Geriatr Psychiatry* 2003; 18:1115-1120.
14. Baba T, Kikuchi A, Jirayama K, i wsp. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain* 2012; 135: 161-169.
15. Baillon S, Lindesay J, Prabhakaran P, i wsp. The utility if the Edinburg Depression Scale as a screening tool for depression in Parkinson's disease. *Intern J Geriatr Psychiatry* 2014.

16. Bald E. Homocysteina, niegdyś egzotyczny metabolit. W: Biotiole w warunkach fizjologicznych, patologicznych i w terapii. Włodek L (red.). Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2003: 73-108.
17. Barone P, Poewe W, Albrecht S, i wsp. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 573–580.
18. Beck AT, Ward CH, Mendelson M i wsp. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4: 561-71.
19. Bednarek-Tupikowska G, Tupikowski K. Homocysteina – niedoceniany czynnik ryzyka miażdżycy. Czy hormony płciowe wpływają na stężenie homocysteiny? *Postępy Hig Med Dośw* 2004; 58: 381-9.
20. Bertrand E, Lechowicz W, Szpak G, Dyniecki J. Qualitative and quantitative analysis of locus coeruleus neurons in Parkinson's disease. *Folia Neuropathol.* 1997; 35:80-86.
21. Beyer M, Aarsland D, Greve O, Larsen J. Visual rating of white matter hyperintensities in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2006; 21(2):223-229.
22. Bhargava S, Ali A, Bhargava E, i wsp. Lowering homocysteine and modifying nutritional status with folic acid and vitamin B12 in Indian patients of vascular disease. *J Clin Biochem Nutr.* 2012; 50(3): 222–226.
23. Białecka M, Robowski P, Honczarenko K, i wsp. Genetic and environmental factors for hyperhomocysteinaemia and its clinical implications in Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2009 May-Jun;43(3):272-85.
24. Białecka M, Kurzawski M, Roszmann A, i wsp. Association of COMT, MTHFR, and SLC19A1(RFC-1) polymorphisms with homocysteine blood levels and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Pharmacogenet Genomics.* 2012; 22(10):716-24.
25. Biggins C, Boyd J, Harrop F, i wsp. A controlled longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1992; 55: 556.
26. Bissoli L, Di Francesco V, Ballarin A, i wsp. Effect of vegetarian diet on homocysteine levels. *Ann. Nutr. Metab* 2002; 46:73-9.
27. Blandini F, Fancellu R, Martignoni E, i wsp. Plasma homocysteine and 1-dopa metabolism in patients with Parkinson disease. *Clin. Chem.* 2001; 47: 1 102-4.
28. Bohnen N, Kaufer D, Ivanco L, i wsp. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2003; 60(12): 1745-8.
29. Bohnen N, Müller M, Kotagal V, i wsp. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 2010; 133:1747-1754.
30. Bohnen N, Martijn L, Muller M i wsp. Leucoaraiosis, nigrostratal denervation and motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain* 2011; 134: 2358-65.

31. Borghet T, Minoshima S, Giordani B, i wsp. Cerebral metabolic differences in Parkinson's and Alzheimer's diseases matched for dementia severity. *J Nucl Med* 1996; 38: 797-802.
32. Bostom A, Lathrop L. Hyperhomocystienemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerosis outcomes. *Kidney Int.* 1997; 42:10-20.
33. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, i wsp. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000; 69:228-32.
34. Bouchard T, Malykhin N, Martin W, i wsp. Age and dementia-associated atrophy predominates in the hippocampal head and amygdala in Parkinson's Disease. *Neurobiol Aging* 2008; 29(7): 1027-1039.
35. Boushey C, Beresford S, Omenn G, Motulsky A. A quantitative assessment of plasma Homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274:1049–1057.
36. Braak H, Rub U, Gai W, i wsp. Idiopathic Parkinson's Disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neurol Transm* 2003; 110:517-536.
37. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, i wsp. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318:121-134.
38. Brattstrom L, Wilcken D. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72(2):315-23.
39. Brodoehl S, Klingner C, Volk G, i wsp. Decreased olfactory bulb volume in idiopathic Parkinson's disease detected by 3.0-tesla magnetic resonance imaging. *Mov Disord.* 2012; 27:1019-25.
40. Brown R, McCarthy B. Psychiatric morbidity in patients with Parkinson's disease. *Psychol Medicine* 1990; 20(1): 77-87.
41. Burn D. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2002; 17:445-454.
42. Burn D, Landau S, Hindle J, i wsp. Parkinson's disease motor subtypes and mood. *Movement Disorders* 2012; 27(3): 379–386.
43. Burton E, McKeith I, Burn D, i wsp. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 2004; 127(Pt 4):791-800.
44. Burton E, McKeith I, Burn D, i wsp. Progression of white matter hyperintensities in Alzheimer's Disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia: a comparison with normal aging. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(10):842-849.
45. Busch M, Franke S, Müller A, i wsp. Potential cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: AGEs, total homocysteine and metabolites, and the C-reactive protein. *Kidney Int.* 2004;66(1):338.

46. Butz L, Du Vigneaud V. The formation of a homologue of cystine by the decomposition of methionine with sulfuric acid. *J Biol Chem* 1932; 99: 135-42.
47. Caap-Ahlgren M, Dehlin O. Insomnia and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. Relationship to health-related quality of life. An interview study of patients living at home. *Arch Gerontol Geriatr* 2001; 32(1): 23-33.
48. Camicioli R, Moore M, Kinney A, i wsp. Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Mov Disord.* 2003; 18:784-90.
49. Carson N, Neil D. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch. Dis. Child.*, 1962, 37, 505-513.
50. Case 19471 — Marked Cerebral Symptoms Following a Limp of Three Months' Duration. *N Engl J Med* 1933; 209:1063-1066.
51. Cavalca V, Cighetti G, Bamonti F, i wsp. Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease. *Clin Chem* 2001 (47): 887–892.
52. Ceravolo R, Rossi C, Kiferle L, Bonuccelli U. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease: The Dark Side of the Moon. *Future Neurology* 2010; 5(6):851-871.
53. Cardoso E, Maia F, Fregni F, i wsp. Depression in Parkinson's disease: convergence from voxel-based morphometry and functional magnetic resonance imaging in the limbic thalamus. *Neuroimage* 2009; 47: 467-472.
54. Chagas M, Linares I, Garcia G, i wsp. Neuroimaging of depression in Parkinson's disease: a review. *Int Psychogeriatr.* 2013; 25(12):1953-61.
55. Chango A, Emery-Fillon N, de Courcy GP, i wsp. A polymorphism (80G>A) in the reduced folate carrier gene and its associations with folate status and homocysteinemia. *Mol Genet Metab* 2000; 70: 310-315.
56. Chaudhuri KR, Schapira AHV, Martinez-Martin P i wsp. The holistic management of Parkinson's using a novel non-motor symptom scale and questionnaire. *Adv. Clin. Neurosci. Rehab.* 2004; 4: 20–24.
57. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006; 5(3):235-45.
58. Cheng A, Ferrier I, Morris C. Cortical serotonin-5HT₂ receptor binding in Lewy body dementia, Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Sci.* 1991; 106(1):50-5.
59. Choi C, Sohn YH, Lee JH, Kim J. The effect of long-term levodopa therapy on depression level in de novo patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2000; 172(1):12-6.
60. Chudek J, Więcek A. Hiperhomocysteinemia w przewlekłych chorobach nerek. *Czyn Ryzyka* 2005; supl.11:13.
61. Chwatko G, Jakubowski H. The determination of homocysteine-thiolactone in human plasma. *Anal. Biochem.* 2005; 337:271-277.

62. Cichocka A, Cybulska B. Homocysteina – mniej poznany czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. *Med Metab* 1999; 3(2): 42-52.
63. Clarke R, Daly L, Robinson K. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991; 324:1149.
64. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, i wsp. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 1998; 55(1): 1449-55.
65. Clarke R, Collins R, Lewington S. Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke. *JAMA.* 2002; 16:2015-2022.
66. Clarke R, Halsey J, Bennett D, Lewington S. Homocysteine and vascular disease: review of published results of the homocysteine-lowering trials. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2011; 34(1):83-91.
67. Cole SA, Woodard JL, Juncos JL, i wsp. Depression and disability in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8(1): 20-25.
68. Committee GPsDSS. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov. Disord.* 2002; 17(1):60–67.
69. Cook JW, Taylor LM, Orloff SL, i wsp. Homocysteine and arterial disease Experimental mechanisms. *Vascul Pharmacol* 2002; 38:293-300.
70. Cubo E, Bernard B, Leurgans S, i wsp. Cognitive and motor function in patients with Parkinson's disease with and without depression. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23(6): 331-334.
71. Cummings JL, Benson F. Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Archives of Neurology* 1984; 41: 874–879.
72. Cummings JL. Depression in Parkinson's disease: a review. *Am. J. of Psych.* 1992; 149(4): 443-454.
73. Cummings JL, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int. J. Geriatr. Psych.* 1999; 14:711-718.
74. D'Angelo A, Mazzola G, Fermo I. Gene-gene and gene- environmental interactions in mild hyperhomocysteinemia. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004;33:337-341. Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 363:1783-1793.
75. Dalaker TO, Larsen JP, Dwyer MG, i wsp. White matter hyperintensities do not impact cognitive function in patients with newly diagnosed Parkinson's Disease. *NeuroImage* 2009; 47:2083-2089.
76. deLau LM, Schipper CM, Hofman A, i wsp. Prognosis of Parkinson Disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 2005; 62(8): 1265-9.
77. de Lorgeril M, Salen P, Paillard F, i wsp. Lipid-lowering drugs and homocysteine. *Lancet* 1999; 353:209–10.

78. Del Tredici K., Braak H. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(7):774-83.
79. den Heijer T, Vermeer SE, Clarke R, i wsp. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly. *Brain*. 2003; 126: 170-175.
80. Derejko M, Sławek J, Lass P, Nyka WM. Cerebral blood flow changes in Parkinson's disease associated with dementia. *Nucl Med Rev* 2001; 2: 123-127.
81. Desmond DW. Cognition and white matter lesions. *Cerebrovasc Dis*. 2002; 13: 53-57.
82. Desouza C, Keebler M, McNamara D, Fonseca V. Drugs Affecting Homocysteine Metabolism: Impact on Cardiovascular Risk. *Drugs* 2002; 4: 605-616.
83. Dierkes J, Westphal S, Luley C. Serum homocysteine increases after therapy with fenofibrate or bezafibrate. *Lancet* 1999; 354:219–20.
84. Dierkes J, Luley C, Westphal S. Effect of lipid-lowering and anti-hypertensive drugs on plasma homocysteine levels. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3(1): 99–108.
85. DiFrancisco-Donoghue J, Lamberg E, Rabin E, i wsp. Effects of exercise and B vitamins on homocysteine and glutathione in Parkinson's disease: a randomized trial. *Neurodegener Dis*. 2012; 10(1-4):127-34.
86. Domagała TB. Rodzenna hiperhomocysteinemia a miażdżyca tętnic. Kraków: Medycyna Praktyczna. 2002; s.9-29.
87. Du Vigneaud V, Dyer H, Harmon J. The growth-promoting properties of homocystine when added to a cystine-deficient diet and the proof of structure of homocystine. *J Biol Chem*. 1933; 101:719–726.
88. Duan W, Ladenheim B, Cutler RG. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J. of Neurochem*. 2002; 80:101-110.
89. Dubois B, Pillon B. Cognitive and behavioral aspects of Basal Ganglia Diseases. [w:] Jankovic J, Tolosa E. (Eds) *Parkinson's disease and movement disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:530-539.
90. Dubois B, Burn D, Aarsland D i wsp., Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*. 2007; 22:2314-24.
91. Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R, i wsp. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord*. 2012; 27(10):1230-8.
92. Dufouil C, Alperovitch A, Ducros V, Tzourio C. Homocysteine, white matter hyperintensities, and cognition in healthy elderly people. *Ann. Neurol*. 2003; 53(2):214-21.

93. Dujardin K, Defebvre L, Duhamel A, i wsp. Cognitive and SPECT characteristics predict progression of Parkinson's disease in newly diagnosed patients. *J Neurol* 2004; 251: 1383-1394.
94. Ehrt U, Brønnick K, De Deyn P, i wsp. Subthreshold depression in patients with Parkinson's disease and dementia--clinical and demographic correlates. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Oct; 22(10):980-5.
95. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2003a; 2: 229-237.
96. Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease. *Mov. Disord* 2003b; Suppl. 6: 63-71.
97. Emre M, Aarsland D, Albanese A, i wsp. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's Disease. *New Engl J Med* 2004; 351(24): 2509-18.
98. Emre M, Aarsland D, Brown R, i wsp. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(12):1689-707.
99. Erkinjuntti T, Fuqiang G, Lee DH, i wsp. Lack of difference in brain hyperintensities between patients with early Alzheimer's disease and control subjects. *Arch Neurol* 1994; 51:260-268.
100. Eskow Jaunarajs K., Angoa-Perez M., Kuhn D., Bishop C. Potential mechanisms underlying anxiety and depression in Parkinson's disease: Consequences of l-DOPA treatment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2011; 35(3):556-564.
101. Evans JR, Mason SL, Williams-Gray CH, i wsp. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(10):1112-1118.
102. Factor S, Feustel P, Friedman J. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology* 2003; 60: 1756-61.
103. Fahn S, Elton R, Members of the updrs Development Committee. [w:] red. Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease, T. 2*. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information 1987, pp 153-163, 293-304.
104. Feldman A, Illes Z, Kosztolanyi P i wsp. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord*. 2008; 23: 42-46.
105. Findley L, Aujla M, Bain PG et al. Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom. *Mov. Disord*. 2003; 18(10): 1139-1145.
106. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3):189-98.
107. Friedman A, Barcikowska M. Dementia in Parkinson's disease. *Dementia* 1994; 5(1):12-6.
108. Frisina P, Haroutunian V, Libow L. The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2009; 15: 144-148.

109. Fujita M, Ichise M, Zoghbi S, i wsp. Widespread decrease of nicotinicacetylcholine receptors in Parkinson's disease. *Ann Neurol.*2006; 59:174–177.
110. Funkiewiez A, Ardouin C, Cools R, i wsp. Effects of levodopa and subthalamic nucleus stimulation on cognitive and affective functioning in Parkinson's disease. *Mov. Disord* 2006; 21:1656–62.
111. Gattellaro G, Minati L, Grisoli M i wsp. White matter involvement in idiopathic Parkinson Disease: a diffusion tensor imaging study. *Am J Neuroradiol* 2009; 30:1222-1226.
112. Gąsiorowska D., Korzeniowska K., Jabłecka A. Homocysteina. *Farmacja Współczesna.* 2008; 1:169-175.
113. Gelb D, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*, 1999; 56:33-9.
114. Gerritsen T, Vaughn JG, Waisman HA. The identification of homocystine in the urine. *Biochem Biophys Res Commun.*1962; 9: 493-496.
115. Ghebremedhin E, Rosenberger A, Rüb U, i wsp. Inverse relationship between cerebrovascular lesions and severity of Lewy Body Pathology in patients with Lewy Body diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010; 69(5): 442-448.
116. Giladi N, Treves T, Paleacu D. i wsp. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2000; 107(1):59-71.
117. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, i wsp. "Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. The Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease.". *Movement Disorders* 2004. 19 (9): 1020–1028.
118. Gorcowski M, Sobów T. Zaburzenia afektywne w zespołach parkinsonowskich. [w:] red. T. Sobów, J. Sławek. *Zaburzenia poznawcze i psychiczne w chorobie Parkinsona i w innych zespołach parkinsonowskich.* Wrocław: Continuo, 2006. s. 151-157.
119. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49(4): 381-389.
120. Guerra-Shinohara E, Paiva A, Rondo P, i wsp. Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12. *BJOG.* 2002; 109:784-91.
121. Habermann-Little B. An analysis of the prevalence and etiology of depression in Parkinson's disease. *J. Neurosci. Nurs.* 1991; 23:165-169.
122. Haghdoost-Yazdi H., Fraidouni N, Faraji A. High intake of folic acid or complex of B vitamins provides anti-Parkinsonism effect: no role for serum level of homocysteine. *Behav Brain Res.* 2012; 233(2):375-81.
123. Hantz P, Caradoc-Davies G, Caradoc-Davies T. Depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*1994; 151:1010–1014.

124. Hassin-Baer S, Cohen O, Vakil E, i wsp. Plasma homocysteine levels and Parkinson's Disease progression, carotid intimamedia thickness and neuropsychiatric complications. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29:305-311.
125. Haugarvoll K, Aarsland D, Wentzel-Larsen T, i wsp. The influence of cerebrovascular risk factors on incident dementia in patients with Parkinson's Disease. *Acta Neurol Scand* 2005; 112:386-390.
126. Hely M, Reid W, Adena M, i wsp. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23(6):837-844.
127. Hermann W., Knapp JP. Hyperhomocysteinemia: a new risk factor for degenerative diseases. *Clin. Laboratory*. 2002; 48: 471-481.
128. Herrmann, M. Taban-Shomal O, Hübner U, i wsp. A review of homocysteine and heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2006; 8(6):571-6.
129. Hesse S, Meyer P, Strecker K, i wsp. Monoamine transporter availability in Parkinson's disease patients with or without depression. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2009; 36: 428-435.
130. Hiraoka K, Okamura N, Funaki Y, i wsp. Cholinergic deficit and response to donepezil therapy in Parkinson's disease with dementia. *Eur Neurol*. 2012; 68(3):137-43.
131. Ho P., Collins S., Dhitavat S, i wsp. Homocysteine potentiates beta-amyloid neurotoxicity: role of oxidative stress. *J Neurochem* 2001; 78:249–53.
132. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, Clinical Trial Service Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford, UK. Lowering blood homocysteine with folic acid-based supplements: meta-analysis of randomised trials. *Indian Heart J*. 2000; 52:59-64.
133. Hoogendijk W, Sommer I, Tissingh G. i wsp. Depression in Parkinson's disease. The impact of symptom overlap on prevalence. *Psychosomatics* 1998; 39(5): 416-421.
134. Hooshmand B, Polvikoski T, Kivipelto M. Plasma homocysteine, Alzheimer and cerebrovascular pathology: a population – based autopsy study. *Brain* 2013; 136: 2707-2716.
135. Horner S, Niederkorn K, Ni XS, Fischer R. Evaluation of vascular risk factors in patients with Parkinson syndrome. *Nervenarzt* 1997; 68: 967-971.
136. Hou, Y., Hong Y., Chen W, i wsp. Neurotoxic mechanism of homocysteine in hippocampal neurons. *Nutritional Neuroscience* 2010; 13 (5): 222-229.
137. Hu MT, White SJ, Herlihy AH, i wsp. A comparison of (18)F-dopa PET and inversion recovery MRI in the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 56: 1195–1200.
138. Huang G, Dragan M, Freeman D, Wilson JX. Activation of catechol-O-methyltransferase in astrocytes stimulates homocysteine synthesis and export to neurons. *Glial* 2005; 51:47-55.
139. Hughes T, Daniel S., Kilford L, i wsp. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's Disease: a clinopathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurgery. Psychiatry* 1992; 55: 181-184.

140. Hughes T, Daniel S., Blankson S, i wsp. A clinicopathological study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 1993; 50:140-148.
141. Hughes T, Ross H, Musa S, i wsp. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54: 1596-1602.
142. Hughes T, Daniel S., Lees A. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57:1497-1499.
143. Hutchinson M, Raff U. Structural changes of the substantia nigra in Parkinson's disease as revealed by MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 697-701.
144. Ibaretxe-Bilbao N, Tolosa E, Junque C, Marti M. MRI and cognitive impairment in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2009; 24: 748-753).
145. Irizarry M.C, Gurol M.E, Raju S, i wsp. Association of homocysteine with plasma amyloid beta protein in aging and neurodegenerative disease. *Neur*, 2005; 65(9): 1402-8.
146. Isobe C, Murata T, Sato C, Terayama Y. Increase of total homocysteine concentration in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer disease and Parkinson's Disease. *Life Sci* 2005; 77:1836-1843.
147. Isobe C, Abe T, Terayama Y. L-Dopa therapy increases homocysteine concentration in cerebrospinal fluid from patients with Parkinson's disease. *J.Clin.Neurosci* 2010; 17:717-721.
148. Irizarry MC, Gurol ME, Raju S, i wsp. Association of homocysteine with plasma amyloid beta protein in aging and neurodegenerative disease. *Neurol*, 2005; 65:1402-8.
149. Jagust WJ, Reed BR, Martin EM, i wsp. Cognitive function and regional cerebral blood flow in Parkinson's disease. *Brain* 1992; 115: 521-537.
150. Jakubowski H. Homocysteine is a protein amino acid in humans. Implications for homocysteine-linked disease. *J. Biol. Chem.* 2002; 277:30425-30428.
151. Jakubowski H. Molecular basis of homocysteine toxicity in humans. *Cell Mol Life Sci.* 2004; 4:470-87.
152. James SJ, Cutler P, Melnyk S, i wsp. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism, *Am J Clin Nutr*, 2004;80:1611-17.
153. Jasińska-Myga B, Ochudło S, Siuda J, i wsp. Ocena regionalnego przepływu mózgowego u pacjentów z chorobą Parkinsona przebiegającą z otępieniem i bez otępienia. *Neurol Neurochir Pol* 2000; 5: 28.
154. Jellinger KA, Paulus W. Clinico-pathological correlations in Parkinson's Disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94: 86-88.
155. Jellinger KA. The pathology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2001; 86:55-72.
156. Jellinger KA., Seppi K., Wenning G.K. i wsp. Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 2002; 109:329-339.

157. Jellinger KA. Prevalence of cerebrovascular lesions in Parkinson's Disease. A postmortem study. *Acta Neuropathol* 2003; 105:415-419.
158. Jellinger KA. Lewy body disorders. In: Youdim MBH, Riederer P, Mandel SA, Battistin L, Lajtha A. *Degenerative Diseases of the Nervous System*. New York: Springer Science, 2007:267–343.
159. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu. Rev. Nutr.*, 1992; 12: 279–298.
160. Kawabata K, Tachibana H, Sugita M. Cerebral blood flow and dementia in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1991; 4: 194-203.
161. Knekt P, Reunanen A, Alfthan G, i wsp. Hyperhomocysteinemia: a risk factor or a consequence of coronary heart disease? *Arch Intern Med* 2001. 161: 1589–1594.
162. Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, i wsp. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood* 2003; 101(7):2483-2488.
163. Ko J, Antonelli F, Monchi O. Prefrontal dopaminergic receptor abnormalities and executive functions in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*. 2013; 34(7): 1591–1604.
164. Kopczyńska E, Lampka M, Torliński K, Ziolkowski M. Czy nadużywanie alkoholu prowadzi do zaburzeń metabolizmu homocysteiny? *Alkoh i Narkom* 2001; 4: 489-97.
165. Korczyn A. Dementia in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2001; 248 (supl. 3): III/1-III/4.
166. Korten A, Lodder J, Vreeling F i wsp. Stroke and idiopathic Parkinson's Disease: Does shortage of dopamine offer protection against stroke? *Mov Disord* 2001; 16:119-123.
167. Kostic V, Agosta F, Petrovic I i wsp. Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson's disease. *Neurology* 2010; 75: 857-863.
168. Lamberti P, Zoccolella E, Lliceto G. Effects of Levodopa and COMT Inhibitors on Plasma Homocysteine in Parkinson's Disease Patients. *Mov Disord* 2005a; 20(1): 69-72.
169. Lamberti P, Zoccolella E, Armenise E. Hyperhomocysteinemia in L-dopa treated Parkinson's disease patients: effect of cobalamin and folate administration. *European J Neurol* 2005b; 12: 365-368.
170. Lang AE, Lozano A. Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1044-1053.
171. Lee J, Olichney J, Hansen L, i wsp. Small concomitant vascular lesions do not influence rates of cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57:1474-1479.
172. Lee P, Kim H, Lee J, i wsp. Comparison of endothelial progenitor cells in Parkinson's disease patients treated with levodopa and levodopa/COMT inhibitor. *PLoS One*. 201; 6:1-6.
173. Lee S, Kim J, Yoo J, i wsp. Influence of white matter hyperintensities on the cognition of patients with Parkinson's Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010;24:227-233.
174. Lee M, Hong K-S, Chang S-C, Saver J. Efficacy of Homocysteine-Lowering Therapy With Folic Acid in Stroke Prevention A meta-analysis. *Stroke*. 2010; 41: 1205-1212.

175. Leentjens A, Lousberg R, Verhey FR, i wsp. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106(3): 196-201.
176. Leentjens A, VVan den Akker M, Metsemakers J, i wsp. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov. Disord.* 2003; 18: 414-418.
177. Leentjens A, Moonen A, Dujardin K, i wsp. Modeling depression in Parkinson disease: disease-specific and nonspecific risk factors. *Neurology* 2013; 81:1036-43.
178. Lessig S, Nie D, Xu R, Corey-Bloom J. Changes on brief cognitive instruments over time in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012; 27:1125–1128.
179. Levin B, Llabre M, Reisman S. i wsp. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 365-369.
180. Levin K, Katzen H. Early cognitive changes and nondementing behavioural abnormalities in Parkinson's Disease. *Adv Neurol* 2005; 96:84-94.
181. Levy G, Tang MX, Cote LJ, i wsp. Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. *Neurology*; 2000; 4: 539-544.
182. Levy G, Jacobs DM, Tang M-X, i wsp. Memory and Executive Function Impairment Predict Dementia in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1221-1226.
183. Lieberman A. Are dementia and depression in Parkinson's disease related? *J Neurol. Sci.* 2006; s.138-142.
184. Lievers K, Kluijtmans L, Blom H. Genetics of hyperhomocysteinaemia in cardiovascular disease. *Ann. Clin. Biochem.*2003; 40: 46-59.
185. Lipton S., Kim W., Choi Y, i wsp. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94:5923–8.
186. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, i wsp. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1814–1824.
187. Liu RS, Lin KN, Wang SJ, i wsp. Cognition and 99Tcm-HMPAO SPECT in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun* 1992; 13: 744-748.
188. Loureiro S., Heimfarth L, Pelaez P, i wsp, Homocysteine activates calcium-mediated cell signaling mechanisms targeting the cytoskeleton in rat hippocampus. *Int J Dev Neurosci* 2008. 26: 447-55.
189. Luchtman DW, Shao D, Song C. Behavior, neurotransmitters and inflammation in three regimens of the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Physiol. Beh.*2009; 98:130-138.
190. Łubińska M, Kazimierska E, Sworczak K. Hiperhomocysteinemia, jako nowy czynnik ryzyka wielu chorob. *Adv Clin Exp Med* 2006; 5: 897-903.
191. Malinowska J, Nowak P, Olas B. Hiperhomocysteinemia, a zaburzenia procesu hemostazy – fakty i mity *Pol. Merk. Lek.* 2009; 161:413-419.

192. Malouf R, Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. The Cochrane Library, 2009.
193. Mansouri Z, Sabetkasaei M, Moradi F, i wsp. Curcumin has neuroprotection effect on homocysteine rat model of parkinson. *J Mol Neurosci.* 2012; 47(2):234-42.
194. Marien M, Colpaert F, Rosenquist A. Noradrenergic mechanisms in neurodegenerative disease: a theory. *Brain Res. Rev.* 2004; 45:38-78.
195. Marsh L. Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Psycho-somatics* 2000;41:15–23
196. Marsh L, McDonald W, Cummings J, i wsp. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: Report of an NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's disease. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH work group. *Mov. Disord.* 2006; 21: 148-158.
197. Martensa K, Ellardb C, Almeidaa Q. Dopaminergic contributions to distance estimation in Parkinson's disease: A sensory-perceptual deficit? *Neuropsychologia* 2013; 51(8): 1426–1434.
198. Martinez-Martin P, Pecurariu C, Odin P, i wsp. Gender related differences in burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurology* 2012; 8:1639-1647.
199. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.* 2003;26(3): 137-46.
200. Mayeux R, Chen J, Mirabello E, Marder K, i wsp. An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's Disease. *Neurology* 1990; 40:1513.
201. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111 28.
202. McCully KS. The Biomedical Significance of Homocysteine. *J. of Scientific Exploration* 2001; 15: 5–20.
203. McKeith G, Bartholomew P, Irvine E. Single photon emission computer tomography in elderly patients with Alzheimer's disease and multiinfarct dementia. Regional uptake of technetium-labelled HMPAO related to clinical measurements. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 597-603.
204. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K. i wsp. Consensus quidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies: report of the consortium on DLB International Workshop. *Neurology* 1996; 47:1113-1124.
205. McMillan P, White S, Franklin A. Differential response of the central noradrenergic nervous system to the loss of locus coeruleus neurons in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2011; 1373:240-252.
206. Miller J., Shukitt-Hale B, Villalobos-Molina R,i wsp. Effect of L-Dopa and the catechol-O-methyltransferase inhibitor Ro 41-0960 on sulfur amino acid metabolites in rats. *Clin Neuropharmacol.* 1997; 20:55-66.
207. Miller J. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Nutr. Rev.* 1999; 57: 126-9.

208. Miller J, Selhub J, Nadeau M, i wsp. Effects of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients. Relationship to B-vitamin status. *Neurology* 2003; 60:1125–1129.
209. Minati L, Grisoli M, Carella F. Imaging Degeneration of the Substantia Nigra in Parkinson Disease with Inversion-Recovery MR Imaging. *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 309–13.
210. Miyake I, Tanaka K, Fukushima W: Casecontrol study of the risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus in Japan. *J Neurol Sci* 2010; 293: 82–86.
211. Moczulski D, Grzeszczak W. Hiperhomocysteinemia w cukrzycy. *Czyn Ryzyka* 2005; supl. 11: 16-17.
212. Montse A, Pere V, Carme J. i wsp. Visuospatial deficits in Parkinson's disease assessed by Judgment of Line Orientation Test: Error analyses and practice effects. *J Clin Exper Neuropsychol* 2001; 23: 1113-1124.
213. Mudd S, Finkelstein J, Irreverre F, Laster L. Homocystinuria: An enzymatic defect. „*Science*” 1964; 143:1443–1445.
214. Mudd S, Finkelstein J, Refsum H. Homocysteine and its disulfide derivatives: a suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. 20:1704-6.
215. Müller T, Kuhn W. Tolcapone decreases plasma levels of S-adenosyl-L-homocysteine and homocysteine in treated Parkinson's Disease patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62:447-450.
216. Müller T, Muhlack S. Acute homocysteine rise after repeated levodopa application in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Rel. Dis.* 2010; 10: 688-689.
217. Müller T, Woitalla D, Muhlack S. Inhibition of catechol-O-methyltransferase modifies acute homocysteine rise during repeated levodopa application in patients with Parkinson's disease. *Arch Pharmacol.* 2011; 383:627-33.
218. Murray M, Senjem M, Petersen R. i wsp. Functional Impact of white matter hyperintensities in cognitively normal elderly. *Arch Neurol* 2010; 67:1379-1385.
219. Muslimovic D., Post B., Speelman J. i wsp. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 65:1239-1245.
220. Nakaso K, Yasui K, Kowa H, i wsp. Hypertrophy of IMC of carotid artery in Parkinson's Disease is associated with L-dopa homocysteine and MTHFR genotype. *J Neurol Sci* 2003; 207:19-23.
221. Nandhagopal R, Kuramoto L, Schulzer M, i wsp. Longitudinal evolution of compensatory changes in striatal dopamine processing in Parkinson's disease. *Brain* 2011; 134:3290-8.
222. Naruszewicz M. Homocysteina, jako czynnik ryzyka chorób cywilizacyjnych; w jakich przypadkach konieczne jest jej oznaczenie? *Choroby Serca i Naczyń* 2008; 3:156–158.
223. Nascimento C, Stella F, Garlipp C, i wsp. Serum homocysteine and physical exercise in patients with Parkinson's disease. *Psychogeriatrics.* 2011; 11:105-12.

224. Nataraj A, Rajput A. Parkinson's Disease, stroke and related epidemiology. *Mov Disord* 2005; 20:1476-1480.
225. Nègre-Pagès L, Grandjean H, Lapeyre-Mestre M, i wsp. DoPaMiP Study Group. Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectionnal DoPaMiP study. *Mov. Disord* 2010; 25:157–66
226. Neumann J, Bras J, Deas E i wsp. Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease. *Brain* 2009; 7: 1783-1794.
227. Nihei S, Tasaki H, i wsp. HyperHCyemia is associated with human coronary atherosclerosis through the reduction of the ratio of endothelium-bound to basal extracellular superoxide dismutase. *Circ J.* 2004; 68:822-8.
228. Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG. Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatr. Scand* 2001; 104:380–6.
229. Obeid R, Hermann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerativediseases with special reference to dementia. 2006; 13: 2994–3005.
230. Obeid R, Schadt A, Dillmann U, i wsp. Methylation status and neurodegenerative markers in Parkinson disease. *Clin Chem.* 2009; 55:1852-60.
231. O'Brien JT, Colloby S, Neuroimaging. [w:] red. O'Brien JT, McKeith I, Ames D, Chiu E. *Dementia with Lewy Bodies.* Wyd Taylor &Francis, London and New York 2006; 129-140.
232. Ojo O, Oladipo O, Ojini F, i wsp. Plasma homocysteine level and its relationship to clinical profile in Parkinson's disease patients at the lagos university teaching hospital. *West Afr J Med.* 2011; 30:319-24.
233. Olanow C, Koller W. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's Disease: treatment guidelines. *Neurology* 1998; 50:1-57.
234. Opara J. Klinimetria w parkinsonizmie. *Neurologia Neurochirurgia Polska* 1998; 6:1497-1511.
235. O'Suilleabhain P, Sung V, Hernandey C, i wsp. Elevated Plasma Homocysteine Level in Patients with Parkinson Disease: motor, affective and cognitive associations. *Arch Neurol* 2004a; 61: 856-868.
236. O'Suilleabhain P, Bottiglieri T, Dewey R i wsp. Modest increase in plasma homocysteine follows levodopa initiation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2004b; 19: 1403-8.
237. Ozdemir R, Barutcu I. Vascular Endothelial Function and Plasma Homocysteine Levels in Behcet's Disease, *Am J Cardiol* 2004; 94:522-525.
238. Ozer F, Meral H, Hanoglu L. i wsp. Plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: motor and cognitive associations. *Neurol Res* 2006; 28:853-858.
239. Pantoni L, Garcia J. Pathogenesis of leukoaraiosis. *Stroke* 1997; 28:652-659.

240. Papapetropoulos S, Lieberman A, Gonzales J, i wsp. Can Alzheimer's type pathology influence the clinical phenotype of Parkinson's disease? *Acta Neurol Scand* 2005; 111:353-359.
241. Papapetropoulos S, Villar JM, Mash DC. Is ischemic cerebrovascular disease a risk factor for dementia in patients with Parkinson's Disease. *Acta Neurol Scand* 2006; 113:353-354.
242. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely and Jones, 1817.
243. Patt S, Gerhard L. A golgi study of human locus coeruleus in normal brains and in Parkinson's disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol* 1993; 19: 519–523.
244. Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991; 50:743-755.
245. Peřla- Kaján J, Twardowski T, Jakubowski H. Mechanism of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids* 2007; 32:561-572.
246. Perry E, Kilford L, Leed A, i wsp. Increased Alzheimer pathology in Parkinson's Disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol* 2003; 54:233-5.
247. Petrovic IN, Stefanova E, Kozic D, i wsp. White matter lesions and depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2012; 15:132-6.
248. Piccini P, Pavese N, Canapicchi R, i wsp. White matter hyperintensities in Parkinson's Disease. Clinical correlations. *Arch Neurol* 1995; 52:191-194.
249. Picillo M, Rocco M, Barone P. Dopamine receptor agonists and depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2009; 15:81–84.
250. Pifl C, Kish S, Hornykiewicz O, i wsp. Thalamic noradrenaline in Parkinson's disease: deficits suggest role in motor and non-motor symptoms. *Mov Disord.* 2012; 27:1618-24.
251. Pillon B, Deweer B, Aqgid R, i wsp. Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's disease. *Arch of Neurology* 1993; 50: 374-379.
252. Planetta P, Prodoehl J, Corcos D. Use of MRI to monitor Parkinson's disease. *Neurodegenerative Disease Management.* 2011; 1: 67-77.
253. Poewe W. Treatments for Parkinson disease – past achievements and current clinical needs. *Neurology* 2009; 72:65-73.
254. Postuma RB, Lang AE. Homocysteine and levodopa: should Parkinson disease patients receive preventative therapy? *Neurology.* 2004;63(5):886-891.
255. Prasad K. Homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease. *Int. J. of Angiology.* 1999; 1: 76-86.
256. Press D, Mechanic D, Manoach D. Working memory deficit in Parkinson's disease resolve after consolidation. *Mov Disord* 2001; 16: 25.
257. Qureshi G, Baig S, Sarwar M, Parvez S. Neurotoxicity, oxidative stress and cerebrovascular disorders. *Neurotoxicology* 2004; 25:121-38.

258. Ravaglia G., Forti P., Maioli F. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:636–43.
259. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, Mørstøl K, Johnston C, Engbaek F, Schneede J, McPartlin C, Scott JM. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004; 50: 3-32.
260. Reijnders JS, Ehrt U, Weber W, i wsp. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 183-189.
261. Rektor I, Goldemund D, Sheardova K, i wsp. Vascular pathology in patients with idiopathic Parkinson's Disease. *Parkinsonism Rel Disord* 2009; 15:24-29.
262. Rektorova I, Srovnalova H, Kubikova R, Prasek J. Striatal dopamine transporter imaging correlates with depressive symptoms and tower of London task performance in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008; 23:1580-1587.
263. Religa D, Czyzewski K, Styczynska M, i wsp. Hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in patients with Parkinson's Disease. *Neurosc Lett* 2006; 404:56-60.
264. Remy P, Doder M, Lees A, i wsp. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314-1322.
265. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, i wsp. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2010; 257:1073–1082.
266. Rinne JO, Rummukainen J, Paljarvi L, i wsp. Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Ann Neurol* 1989; 26(1): 47-50.
267. Rinne JO, Portin R, Ruottinen H, i wsp. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson's disease. [18F] Fluorodopa Positron Emission Tomographic Study. *Arch Neurol.* 2000; 57: 470-475.
268. Rodriguez-Oroz MC, Lage PM, Sanchez-Mut J, i wsp. Homocysteine and cognitive impairment in Parkinson's disease: a biochemical, neuroimaging and genetic study. *Mov Disord* 2009; 24:1437-1444.
269. Rogers JD, Sanchez-Saffon A, Frol AB, Diaz-Arrastia R. Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa. *Arch Neurol* 2003;60:59–64.
270. Ryglewicz D, Graban A. Zaburzenia metabolizmu homocysteiny w chorobach zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego. *Czynniki Ryzyka*, 2005; 11: 20-22.
271. Sachdev P, Parslow R, Lux O, i wsp. Relationship of homocysteine, folic acid and vitamin B12 with depression in a middle-aged community sample. *Psychol Med.* 2005; 35(4):529-38.
272. Sami A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 363:1783-1793.
273. Sapkota S, Gee M, Sabino J i wsp. Association of homocysteine with ventricular dilatation and brain atrophy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014; 29:368-74.

274. Sawada H, Udaka F, Kameyama M, i wsp. SPECT findings in Parkinson's disease associated with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 960-963.
275. Scheltens P, Leys D, Barkhof F i wsp. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in „probable” Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:967-972.
276. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, i wsp. A semiquantative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 1993; 114:7–12.
277. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. How does Parkinson's disease affect quality of life? a comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord* 2000; 15:1112-8.
278. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 308–312.
279. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychol Med* 2001; 31: 65-73.
280. Schuurman A, van den Akker M, Ensink K i wsp. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology* 2002; 58:1501–4.
281. Scigliano G, Ronchetti G, Girotti F, Mussicco M. Sympathetic modulation by levodopa reduces vascular risk factors for Parkinson's Disease. *Parkinsonism Rel Disord* 2009; 15:138-143.
282. Scott JM. Homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:333-4.
283. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999; 19:217–46.
284. Seshadri S, Baiser A, Selhub J. Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2002; 346:476-483.
285. Shiba M, Bower J, Maraganore D, i wsp. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov. Disord.* 2000; 15: 669-677.
286. Shinawi M, Hyperhomocysteinemia and cobalamin disorders. *Mol Genet Metab* 2007; 90: 113-21.
287. Siniscalchi A, Mancuso F, Gallelli L, i wsp. Increase in plasma homocysteine levels induced by drug treatments in neurologic patients. *Pharmacological Research* 2005, 52, 367-375.
288. Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D. i wsp. Prevalance, clinical manifestations, etiology and treatment of depression In Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 187-196.
289. Sławek J, Bojko E, Szady J. Częstość występowania otępienia u chorych z chorobą Parkinsona. *Neurol Neurochir Pol* 2001; 4: 569-581.
290. Sławek J, Derejko M. Depresja i otępienie – najczęstsze pozaruchowe objawy choroby Parkinsona. *Neurol Neurochir Pol* 2003; Supl. 5: 103-115.

291. Sławek J. Naczyniowe czynniki ryzyka zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona. Rozprawa habilitacyjna Gdańsk 2004.
292. Sławek J, Lass P. Psychiatric disorders in parkinsonian syndromes – nuclear medicine contribution. [W:] Otte A, Audenaert K, Peremans K, van Heeringer K, Dierckx RA, (Eds). Nuclear medicine in psychiatry. Berlin: Springer; 2004: 201-232.
293. Sławek J, Wieczorek D. Zaburzenia poznawcze w chorobie Parkinsona: rozpowszechnienie, patogeneza i obraz kliniczny. [w:] red. T. Sobów, J. Sławek. Zaburzenia poznawcze i psychiczne w chorobie Parkinsona i w innych zespołach parkinsonowskich. Wrocław: Continuo, 2006. s. 33-65.
294. Sławek J, Wieczorek D, Derejko M, i wsp. The influence of vascular risk factors and white matter hyperintensities on the degree of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2008; 42:505-12.
295. Sławek J, Wieczorek D, Derejko M, Dubaniewicz M et al. Vascular risk factors do not contribute to motor and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010; 16:73-74.
296. Sławek J., Roszmann A., Robowski P. The impact of MRI White Matter Hyperintensities on Dementia in Parkinson's Disease in relations to the homocysteine level and other vascular risk factors. *Neuro Degenerative Diseases* 2013; 12:1-12.
297. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. Homocysteine -lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2010; 5: 1-10.
298. Starkstein SE, Preziosi TJ, Berthier ML, i wsp. Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 1989; 112: 1141-1453.
299. Starkstein SE, Berthier ML, Bolduc PL i wsp. Depression in patients with early versus late onset of Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39: 1441-1445.
300. Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, i wsp. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 29-33.
301. Starkstein SE, Merello M. Psychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.
302. Starkstein S, Dragovic M, Jorge R. Diagnostic Criteria for Depression in Parkinson's Disease: A Study of Symptom Patterns Using Latent Class Analysis. *Mov Dis* 2011; 26:2239-2245.
303. Stern Y, Tetrad JW, Martin WR, i wsp. Cognitive change following MPTP exposure. *Neurology* 1990; 40: 261-264.
304. Stocchi F, Brusa L. Cognition and emotion in different stages and subtypes of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247 (Suppl.2): II/114-II/121.
305. Stoessl J. Neuroimaging in the early diagnosis of neurodegenerative disease. *Translational Neurodegeneration* 2012; 1-5.

306. Storch A, Schneider C, Wolz M i wsp. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013; 80: 800-809.
307. Sunwoo M, Jeon S, Ham J, i wsp. The burden of white matter hyperintensities is a predictor of progressive mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2014; 21(6): 922-50.
308. Tachibana H, Kawabata K, Tomino Y, i wsp. Brain perfusion imaging in Parkinson's disease and Alzheimer's disease demonstrated by three-dimensional surface display with 123I-iodoamphetamine. *Dementia* 1993; 4: 334-341.
309. Tachibana H, Kawabata K, Tomino Y, Sugita M, Fukuchi M. Three-dimensional surface display of brain perfusion with 123I-IMP in Parkinson's disease. *Neuroradiol* 1994; 34: 276-780.
310. Takeda A, Baba T, Kikuchi T i wsp. Olfactory dysfunction and dementia in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2014 [Epub ahead of print]
311. Tandberg E, Larsen J, Aarsland D, i wsp. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol* 1996; 53: 175-179.
312. Thambyrajah J, Townend, JN, Homocysteine and atherothrombosis--mechanisms for injury. *Eur Heart J*, 2000; 21:967-74.
313. Topal G, Brunet A, Millanvoye E, i wsp. Homocysteine induces oxidative stress by uncoupling of NO synthase activity through reduction of tetrahydrobiopterin. *Free Radic Biol Med*, 2004. 36(12):1532-41.
314. Ueland PM., Refsum H., Stabler SP. i wsp. Total Homocysteine in Plasma or Serum: Methods and Clinical Applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764-79.
315. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;72(2):324-32.
316. van der Hoek T, Bus B, Matui P. Prevalence of depression in Parkinson's disease: effects of disease stage, motor subtype and gender. *J Neurol Sci* 2011; 15:220-4.
317. Varela-Moreiras G, Murphy M, Scott J. Cobalamin, folic acid, and homocysteine. *Nutrition Reviews* 2009; 67(1): 69-72.
318. Veazey C, Aki SO, Cook KF, i wsp. Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 310-323.
319. Viswanathan A, Raj S, Greenberg S, i wsp. Plasma A β , homocysteine, and cognition. *Neurology.* 2009; 72(3): 268-272.
320. Vriend C, Raijmakers P, Veltman D, i wsp. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to reduced [123I]FP-CIT binding in the caudate nucleus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2014; 85:159-64.
321. Wahlund L, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, et.al. a new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001; 32:1318-1322.

322. Wald D, Bishop L, i wsp. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Arch Intern Med.* 2001; 161:695-700.
323. Wald D, Law M, Morris J. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325:1202.
324. Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, i wsp. Parkinson's disease - like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007; 130: 1799-1807.
325. Weerkamp N, Tissingh G, Poels P i wsp. Nonmotor symptoms in Nursing Home residents with Parkinson's disease: Prevalence and effect on quality of life. *J Am Geriatr Soc.* 2013; 61(10):1714-21.
326. Weintraub D, Moberg P, Duda J, i wsp. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16: 178-183.
327. Weintraub D, Burn D. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov. Disord.* 2011; 26(6), 1022–1031.
328. Weiss N. Mechanism of increased vascular oxidant stress in hiperhomocysteinemia and its impact on endothelial function. *Curr Drug Metabolic* 2005; (6):27-36.
329. Wermuth L, Knudsen L, Boldsen J. A study of cognitive functions in young Parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand.* 1996; 93(1):21-4.
330. Wichowicz H, Sławek J, Derejko M, Cubała W. Factors associated with depression in Parkinson's disease: a cross-sectional study in a Polish population. *Eur Psychiatry* 2006; 21(8):516-520.
331. Wilcken DEL, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. a possible role for methionine metabolism. *J. Clin. Invest.* 1976; 57:1079–82.
332. Yasui K, Nakaso K, Kowa H, et al. Levodopa- induced hyperhomocysteinaemia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2003; 108:66–67.
333. Yoshimura M. Pathological basis for dementia in elderly patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1988; 28: 29-35.
334. Young V, Halliday G, Krill J. Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities. *Neurology* 2008; 71:80-4-811.
335. Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, i wsp. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Arch. Neurol.* 2003; 60:337-341.
336. Zboch M, Gwizdak-Siwkowska B, Serafin J, i wsp. Niedobór witaminy B12, jako czynnik rozwoju procesu otępiennego. *Med. Rodzinna* 2010; 1:14-19.
337. Zgaljardic D., Foldi N., Borod J. Cognitive and behavioral dysfunction in Parkinson's disease: neurochemical and clinicopathological contributions. *Journal of Neural Transmission* 2004; 111:1287-1301.

338. Zhang C, Cai Y, Adachi MT, i wsp. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cells through activation of the unfolded protein response. *J Biol Chem* 2001; 276:35867-35874.
339. Zhang D., Lipton S. L-homocysteic acid selectively activates Nmethyl- D-aspartate receptors of rat retinal ganglion cells. *Neurosci Lett*, 1992; 139:173–7.
340. Zhu BY. Catechol-O-Methyltransferase (COMT)- mediated methylation metabolism of endogenous bioactive catechols and modulation by endobiotics and xenobiotics: importance in pathophysiology and pathogenesis. *Current Drug Met* 2002; 3:321-349.
341. Zieminska E, Matyja E, Kozłowska H. Excitotoxic neuronal injury in acute homocysteineneurotoxicity: Role of calcium and mitochondrial alterations *Neurochemistry International* 2006. 48:491–497.
342. Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13:323–32.
343. Zoccolella S, Lamberti P, Iliceto G, i wsp. Plasma homocysteine levels in L-dopa treated Parkinson's Disease patients with cognitive dysfunctions. *Clin Chem Lab Med* 2005; vol. 43, no 10,1107-1110.
344. Zoccolella S, Aquila C, Abruzzese G. i wsp. Hyperhomocysteinemia in L-dopa treated Parkinson's Disease dementia. *Mov Disord* 2009; 24 (7): 1028-1033.
345. Zoccolella S, Lamberti S, Iliceto G i wsp. Hyperhomocysteinemia in L-dopa treated patients with Parkinson's disease: potential implications in cognitive dysfunction and dementia? *Curr Med Chem*. 2010; 17:3253-61.

SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria rozpoznawania otępienia w PD (wg Emre i wsp. 2007, opracowanie na podstawie: J. Sławek, <i>Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe</i> , Via Medica, Gdańsk 2011, s. 131)	18
Tabela 2. Otępienie prawdopodobne i możliwe w PD (wg Emre i wsp. 2007, opracowanie na podstawie: J. Sławek, <i>Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe</i> , Via Medica, Gdańsk 2011, s. 131)	18
Tabela 3. Czynniki ryzyka rozwoju otępienia w chorobie Parkinsona (PDD) (zmodyfikowane wg Korczyn 2001; Aarsland i wsp. 2003; Emre i wsp., 2003a, b [w:] Sławek i wsp., 2006).....	21
Tabela 4. Przegląd badań dotyczących homocysteiny oraz zmian hiperintensywnych w badaniu MRI u osób z chorobą Parkinsona	50
Tabela 5. Podział osób z PD na podgrupy kliniczne	69
Tabela 6. Podstawowe dane demograficzne osób z chorobą Parkinsona (N=192)	73
Tabela 7. Podstawowe dane kliniczne osób z chorobą Parkinsona (N=192)	74
Tabela 8. Dane demograficzne oraz kliniczne grupy kontrolnej (N=184)	75
Tabela 9. Dane demograficzne całej grupy badawczej (N=376).....	76
Tabela 10. Lata nauki w badanych podgrupach (N=192).....	76
Tabela 11. Ocena sprawności funkcjonowania poznawczego wg skali MMSE.....	77
Tabela 12. Ocena nastroju wg skali Becka	77
Tabela 13. Porównanie danych demograficznych i klinicznych w grupie PD i PDD	78
Tabela 14. Porównanie danych demograficznych i klinicznych w grupie PD i PDD.....	79
Tabela 15. Ocena stopnia nasilenia PD wg skali UPDRS II, III i IV	80
Tabela 16. Poziom zależności pacjentów PD, PDD i PDD oraz całej grupy chorych wg skali Schwaba – Englanda	81
Tabela 17. Nasilenie choroby oceniane zgodnie ze skalą Hoehn – Yahra w całej grupie chorych oraz w podziale na podgrupy pacjentów z PD, PDD i PDD.....	82
Tabela 18. Naczyniowe czynniki ryzyka w grupie PD oraz w grupie kontrolnej	83
Tabela 19. Naczyniowe czynniki ryzyka w badanych grupach PD i PDD.....	84
Tabela 20. Naczyniowe czynniki ryzyka w badanych grupach PD i PDD	84

Tabela 21. Suma naczyniowych czynników ryzyka.....	85
Tabela 22. Poziom Hcy, kwasu foliowego oraz witaminy B12 w grupie PD i grupie kontrolnej.....	86
Tabela 23. Poziom Hcy, kwasu foliowego oraz witaminy B12 w grupie PDD i grupie kontrolnej.....	86
Tabela 24. Poziom Hcy, kwasu foliowego oraz witaminy B12 w grupie PDd i grupie kontrolnej.....	86
Tabela 25. Porównanie poziom Hcy, kwasu foliowego oraz witaminy B12 w grupach PD i PDD.....	87
Tabela 26. Porównanie poziom Hcy, kwasu foliowego oraz witaminy B12 w grupach PD i PDd.....	87
Tabela 27. Poziom cholesterolu, glukozy, fibrynogenu, kreatyniny oraz TSH w badanych grupach.....	89
Tabela 28. Stosowane leczenie w badanej grupie pacjentów (N=192).....	90
Tabela 29. Korelacja poziomu lewodopy z poziomem witaminy B12 i kwasu foliowego w podziale na 3 grupy (PD, PDD, PDd).....	92
Tabela 30. Wpływ witaminy B12 i kwasu foliowego na poziom Hcy w podziale na 3 grupy (PD, PDD, PDd).....	93
Tabela 31. Częstość występowania i stopień nasilenia zmian w istocie białej i w jądrach podkorowych w skali Wahlunda w całej grupie i w podziale na PD, PDD i PDd.....	94
Tabela 32. Częstość występowania i stopień nasilenia zmian w istocie białej w skali Erkinjuntti – zmiany przykomorowe w całej grupie i w podziale na PD, PDD i PDd.....	95
Tabela 33. Częstość występowania i stopień nasilenia zmian w istocie białej w skali Erkinjuntti zmiany w głębokiej istocie białej w całej grupie i w podziale na PD, PDD i PDd.....	95
Tabela 34. Średnie wartości skali Wahlunda i Erkinjuntti w grupie PD i PDD.....	96
Tabela 35. Średnie wartości skali Wahlunda i Erkinjuntti w grupie PD i PDd.....	96
Tabela 36. Porównanie stopnia zaniku hipokampa w poszczególnych grupach PD, PDD i PDd.....	97
Tabela 37. Średnie wartości skali Scheltensa w grupie PD i PDD.....	97
Tabela 38. Średnie wartości skali Scheltensa w grupie PD i PDd.....	97

SPIS RYCIN

Rycina 1. Szlaki metaboliczne homocysteiny (za: Gąsiorowska, 2008)	42
Rycina 2. Przemiana homocysteiny w obecności lewodopy	43
Rycina 3. Procedura badania	56
Rycina 4. Grupy badawcze	59

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Rozpoznanie kliniczne PD, PDD i PDd (grupa osób chorych N=192).....	74
Wykres 2. Poziom Hcy powyżej normy w badanych grupach	88
Wykres 3. Poziom kwasu foliowego poniżej normy w grupie PD i kontrolnej	88
Wykres 4. Poziom wit. B12 poniżej normy w badanych grupach.....	88
Wykres 5. Poziom homocysteiny, a stosowana dawka lewodopy w całej grupie chorych N=192; korelacja rang Spearmana $p<0.05$	91
Wykres 6. Poziom homocysteiny, a stosowana dawka lewodopy w grupie osób z chorobą Parkinsona i depresją N=31; $p<0.05$ korelacja rang Spearmana	177
Wykres 7. Poziom homocysteiny, a stosowana dawka lewodopy w grupie osób z chorobą Parkinsona i z otępieniem N=57; $p<0.05$ korelacja rang Spearmana.....	178
Wykres 8. Poziom homocysteiny, a stosowana dawka lewodopy w grupie osób z chorobą Parkinsona N=104; $p<0.05$ korelacja rang Spearmana.....	179
Wykres 9. Poziom kw. foliowego, a poziom stosowanej dawki lewodopy w całej grupie osób z chorobą Parkinsona N=192; $p<0.05$ korelacja rang Spearmana	180
Wykres 10. Poziom wit. B12, a poziom stosowanej dawki lewodopy w całej grupie osób z chorobą Parkinsona N=192; $p<0.05$ korelacja rang Spearmana	181
Wykres 11. Poziom kw.foliowego, a stosowana dawka lewodopy w grupie osób z chorobą Parkinsona i depresją N=31; $p<0.05$ korelacja rang Spearmana	182
Wykres 12. Poziom wit. B12, a poziom stosowanej dawki lewodopy w grupie osób z chorobą Parkinsona i depresją N=31; $p<0.05$ korelacja rang Spearmana.....	183
Wykres 13. Poziom kw.foliowego, a stosowana dawka lewodopy w grupie osób z chorobą Parkinsona i otępieniem N=57; $p<0.05$ korelacja rang Spearmana.....	184
Wykres 14. Poziom wit. B12, a poziom stosowanej dawki lewodopy w grupie osób z chorobą Parkinsona i otępieniem N=57; $p<0.05$ korelacja rang Spearmana	185
Wykres 15. Poziom kw.foliowego, a stosowana dawka lewodopy w grupie osób z chorobą Parkinsona N=104; $p<0.05$ korelacja rang Spearmana.....	186
Wykres 16. Poziom wit. B12, a poziom stosowanej dawki lewodopy w grupie osób z chorobą Parkinsona N=104; $p<0.05$ korelacja rang Spearmana	187
Wykres 17. Poziom Hcy względem poziomu kwasu foliowego w całej grupie chorych N=192; $p<0.05$ korelacja rang Spearmana	188

Wykres 18. Poziom Hcy względem poziomu witaminy B12 w całej grupie chorych N=192; p<0.05 korelacja rang Spearmana.....	188
Wykres 19. Poziom Hcy względem poziomu kwasu foliowego w grupie PDD N=57; p<0.05 korelacja rang Spearmana.....	189
Wykres 20. Poziom Hcy względem poziomu witaminy B12 w grupie PDD N=57; p<0.05 korelacja rang Spearmana.....	190
Wykres 21. Poziom Hcy względem poziomu kwasu foliowego w grupie PDD N=31; p<0.05 korelacja rang Spearmana.....	191
Wykres 22. Poziom Hcy względem poziomu witaminy B12 w grupie PDD N=31; p<0.05 korelacja rang Spearmana.....	192
Wykres 23. Poziom Hcy względem poziomu witaminy B12 w grupie kontrolnej N=184; p<0.05 korelacja rang Spearmana.....	192
Wykres 24. Poziom Hcy względem poziomu kwasu foliowego w grupie kontrolnej N=184; p<0.05 korelacja rang Spearmana.....	193

ANEKS

Załącznik 1. Ujednolicona Skala Oceny choroby Parkinsona (UPDRS)	152
Załącznik 2. Wskaźnik Schwaba – Englanda	160
Załącznik 3. Skala Hoehn-Yahra	161
Załącznik 4. Wywiad chorobowy - formularz źródłowy badanego	162
Załącznik 5. Skala Scheltensa i współpracowników	171
Załącznik 6. Skala Wahlunda i współpracowników	172
Załącznik 7. Skala Erkinjuntti i współpracowników	173
Załącznik 8. Skala Depresji Becka	174

Załącznik 1. Ujednolicona Skala Oceny choroby Parkinsona (UPDRS)

(Według: S. Fahn, R.L. Elton i wsp. W: *Recent Developments in Parkinson's Disease*. T. 2, s. 293-304, Macmillan Healthcare Information, Plorhan Perk, NJ, 1987)

I. STAN INTELEKTUALNY I ZABURZENIA NASTROJU

Zaburzenia funkcjonowania intelektualnego

- 0 brak
- 1 niewielkie zaburzenia pamięci z częściowym zachowaniem pamięci świeżej, bez innych zaburzeń
- 2 zaburzenia pamięci średniego stopnia, zaburzenia orientacji, trudności w rozwiązywaniu trudniejszych problemów; niewielkie, ale wyraźne zaburzenia możliwości funkcjonowania, z konieczną niekiedy stymulacją ze strony otoczenia
- 3 zaburzenia pamięci znacznego stopnia z zaburzeniami orientacji w czasie i, równie często, w miejscu; duże trudności w rozwiązywaniu problemów
- 4 duże zaburzenia pamięci z zachowaniem orientacji jedynie co do własnej osoby; nieumiejętność rozwiązywania problemów ani oceny sytuacji; konieczna pomoc ze strony otoczenia, chory nie może pozostawać sam w domu

Zaburzenia myślenia (w związku z otępieniem lub intoksykacją lekami)

- 0 brak
- 1 bardzo żywe marzenia senne (*vivid dreams*)
- 2 łagodne halucynacje z zachowanym wglądem
- 3 sporadyczne halucynacje (mogą być częste) bez zachowanego wglądu, mogące utrudniać codzienne funkcjonowanie
- 4 stałe halucynacje, delirium lub pełna psychoza; konieczność opieki ze strony otoczenia

Depresja

- 0 brak
- 1 kresy obniżonego nastroju lub poczucia winy, trwające nie dłużej niż kilka dni lub tydzień
- 2 okresy depresji trwające dłużej niż tydzień
- 3 długotrwała depresja z objawami wegetatywnymi (bezsenna, anoreksja, utrata wagi, utrata zainteresowań)
- 4 długotrwała depresja z objawami wegetatywnymi, myśli lub zamierzenia samobójcze

Motywacja – inicjatywa

- 0 normalna
- 1 bierność nieco większa niż normalnie
- 2 utrata inicjatywy i brak zainteresowań dla pewnych nierutynowych czynności
- 3 utrata inicjatywy i brak zainteresowania dla rutynowych, codziennych czynności
- 4 całkowita utrata inicjatywy i zainteresowań

II. ŻYCIE CODZIENNE (NALEŻY OCENIAĆ DLA FAZY *ON i OFF*)

Mowa

- 0 normalna
- 1 niewielkie zaburzenia mowy, ale bez trudności w rozumieniu
- 2 zaburzenia mowy średniego stopnia; niekiedy chory musi kilkakrotnie powtarzać zdania, aby być zrozumiany
- 3 zaburzenia mowy znacznego stopnia; chory musi wielokrotnie powtarzać zdania, aby być zrozumiany
- 4 duże zaburzenia mowy; prawie stałe trudności z byciem zrozumianym

Ślinienie się

- 0 normalne
- 1 niewielki nadmiar śliny; może dochodzić do wypływu śliny z ust w czasie snu
- 2 ślinotok średniego stopnia; niekiedy wypływ śliny z ust również w ciągu dnia
- 3 wyraźny ślinotok z okresowym wypływem śliny z ust
- 4 stały wypływ śliny z ust, z koniecznością ciągłego używania chusteczki

Polykanie

- 0 normalne
- 1 rzadkie krztuszenie się
- 2 sporadyczne krztuszenie się
- 3 konieczność stosowania pokarmu półpłynnego
- 4 odżywianie możliwe jedynie przez sondę żołądkową lub gastrostomię

Pismo

- 0 normalne
- 1 niewielkie spowolnienie przy pisaniu lub początki mikrografii
- 2 wyraźne spowolnienie przy pisaniu lub mikrografia; pismo jest nadal czytelne
- 3 wyraźne trudności przy pisaniu; nie wszystkie napisane słowa dają się odczytać
- 4 większość słów całkowicie nieczytelna

Jedzenie i posługiwanie się sztucami

- 0 normalne
- 1 niewielkie spowolnienie i niezręczność, ale chory nie wymaga pomocy
- 2 chory daje sobie radę z większością posiłków, ale jest wyraźnie spowolniały i niezręczny
- 3 chory wymaga pomocy przy posiłkach, ale może dawać sobie radę, bardzo wolno, samodzielnie
- 4 wymaga karmienia

Ubieranie się

- 0 normalne
- 1 niewielkie spowolnienie, ale chory nie wymaga pomocy
- 2 chory wymaga pomocy przy zapinaniu guzików lub wkładaniu rąk do rękawów
- 3 chory wymaga istotnej pomocy; tylko niektóre części ubrania może założyć sam
- 4 chory bezsilny

Utrzymywanie czystości i higieny

- 0 normalne
- 1 chory jest spowolniały, ale nie potrzebuje pomocy
- 2 chory potrzebuje pomocy przy niektórych czynnościach (prysznic, kąpiel); jest bardzo spowolniały przy wykonywaniu zabiegów higienicznych
- 3 chory potrzebuje pomocy przy myciu się, czyszczeniu zębów, czesaniu i kąpeli
- 4 konieczność cewnika do pęcherza lub innych pomocy mechanicznych

Obracanie się w łóżku, korzystanie z kołdry i prześcieradła

- 0 normalne
- 1 niewielkie spowolnienie i niezręczność, ale chory nie potrzebuje pomocy
- 2 chory obraca się na łóżku z bardzo dużym trudem, ale samodzielnie
- 3 chory jest w stanie jedynie zapoczątkować ruch, ale nie potrafi ani samodzielnie obrócić się na łóżku, ani poprawić prześcieradła czy kołdry
- 4 chory całkowicie zależny od otoczenia

Upadki nie wynikające z „dreptania”

- 0 brak
- 1 upadki rzadkie
- 2 upadki sporadyczne, jednak rzadziej niż raz dziennie
- 3 średnio jeden raz dziennie
- 4 liczne codzienne upadki

„Dreptanie”

- 0 brak
- 1 rzadko, mogą też występować trudności z ruszaniem z miejsca
- 2 sporadyczne dreptanie w czasie chodzenia
- 3 częste dreptanie, niekiedy powodujące upadki
- 4 częste upadki w następstwie dreptania

Chód

- 0 normalny
- 1 niewielkie zaburzenia, pociąganie nogami, ograniczone balansowanie
- 2 zaburzenia chodu średniego stopnia; w zasadzie chory nie wymaga pomocy przy chodzeniu
- 3 zaburzenia chodu znacznego stopnia; chory wymaga pomocy
- 4 chory nie jest w stanie chodzić nawet z pomocą

Drżenie

- 0 brak
- 1 drżenie niewielkie i rzadko widoczne
- 2 drżenie średniego stopnia, sprawiające pewne trudności choremu
- 3 wyraźne drżenie, utrudniające niektóre czynności
- 4 duże drżenie, utrudniające większość czynności

Zaburzenia czuciowe związane z parkinsonizmem

- 0 brak
- 1 rzadkie parestezje, niewielkie bóle
- 2 częste parestezje, nie przeszkadzające w funkcjonowaniu
- 3 częste bolesne parestezje
- 4 bardzo silny ból

III. BADANIE UKŁADU RUCHOWEGO (CZĘŚĆ MOTORYCZNA)

Mowa

- 0 normalna
- 1 niewielka utrata ekspresji lub/i mowa nieco cichsza
- 2 monotonia głosu, mowa nieco bełkotliwa, ale całkowicie zrozumiała
- 3 wyraźne zaburzenia mowy; duże trudności w jej rozumieniu
- 4 mowa niezrozumiała

Wyraz twarzy

- 0 normalny
- 1 niewielka hipomimia; może sprawiać wrażenie normalnej małej ekspresyjności
- 2 niewielkie, ale wyraźne zmniejszenie ekspresyjności twarzy
- 3 hipomimia średniego stopnia; często w półotwarte usta
- 4 maskowość twarzy; znacznego stopnia lub całkowita utrata ekspresji twarzy; usta uchylone (0,6 cm lub więcej)

Drżenie spoczynkowe

- 0 brak
- 1 niewielkie i rzadko występujące
- 2 drżenie o niewielkiej amplitudzie, ale stale obecne – albo sporadyczne drżenie o średniej amplitudzie
- 3 drżenie o średniej amplitudzie, ale występujące przez większą część dnia
- 4 drżenie o dużej amplitudzie, występujące prawie stale

Drżenie zamiarowe lub drżenie pozycyjne rąk

- 0 brak
- 1 niewielkie, występujące w czasie wykonywania czynności
- 2 drżenie o średniej amplitudzie, widoczne w czasie wykonywania czynności
- 3 drżenie o średniej amplitudzie zarówno w czasie wykonywania czynności, jak i pozycyjne
- 4 duże drżenie utrudniające jedzenie

Szttywność

(oceniana w czasie ruchu biernego u chorego siedzącego, nie należy zwracać uwagi na objaw „koła zębatego”)

- 0 brak
- 1 minimalna lub pojawiająca się tylko przy próbach uwrażliwiających (próba Fromenta)
- 2 niewielka lub średniego stopnia
- 3 wyraźna, ale nie upośledzająca możliwości ruchu kończyną
- 4 duża; wyraźnie upośledza ruchy

Szybkie ruchy palców

(chory wykonuje szybkie ruchy przeciwstawiania kciuka i palca wskazującego)

- 0 normalne
- 1 niewielkie spowolnienie i/lub zmniejszenie amplitudy ruchu
- 2 zaburzenia średniego stopnia; chory wyraźnie szybko się męczy; może dojść do zahamowania ruchu
- 3 zaburzenia znacznego stopnia; trudności w rozpoczynaniu ruchu i zahamowanie w trakcie jego wykonywania
- 4 prawie lub zupełnie niewykonalne

Ruchy dłoni

(chory otwiera i zamyka pięść, starając się wykonywać szybkie ruchy o maksymalnej amplitudzie, każdą dłonią oddzielnie)

- 0 normalne
- 1 niewielkie spowolnienie i/lub zmniejszenie amplitudy ruchu
- 2 zaburzenia średniego stopnia; chory wyraźnie szybko się męczy; może dojść do zahamowania ruchu
- 3 zaburzenia znacznego stopnia; trudności w rozpoczynaniu ruchu i zahamowanie w trakcie jego wykonywania
- 4 prawie lub zupełnie niewykonalne

Szybkie ruchy naprzemiennie

(ruch pronacji-supinacji dłoni, równocześnie obu dłoni)

- 0 normalne
- 1 niewielkie spowolnienie i/lub zmniejszenie amplitudy ruchu
- 2 zaburzenia średniego stopnia; chory wyraźnie szybko się męczy; może dojść do zahamowania ruchu
- 3 zaburzenia znacznego stopnia; trudności w rozpoczynaniu ruchu i zahamowanie w trakcie jego wykonywania
- 4 prawie lub zupełnie niewykonalne

Szybkie ruchy kończyn dolnych

(chory uderza piętą o podłogę, podnosząc całą stopę do góry; amplituda tego ruchu powinna wynosić około 7,5 cm)

- 0 normalne
- 1 niewielkie spowolnienie i/lub zmniejszenie amplitudy ruchu
- 2 zaburzenia średniego stopnia; chory wyraźnie szybko się męczy; może dojść do zahamowania ruchu
- 3 zaburzenia znacznego stopnia; trudności w rozpoczynaniu ruchu i zahamowanie w trakcie jego wykonywania
- 4 prawie lub zupełnie niewykonalne

Wstawanie z krzesła

(chory wstaje z krzesła bez pomocy rąk)

- 0 normalne
- 1 chory jest nieco spowolniony lub potrzebuje więcej niż jednej próby podniesienia się
- 2 chory wstaje, pomagając sobie rękoma
- 3 tendencja do upadku do tyłu; chory potrzebuje kilku prób, ale potrafi wstać bez pomocy
- 4 chory nie potrafi wstać bez pomocy

Sylwetka

- 0 prawidłowo wyprostowana
- 1 niezupełnie wyprostowana; lekkie pochylenie, które może być uznane za normę dla osoby w zaawansowanym wieku
- 2 sylwetka wyraźnie pochylona, bez wątpliwości nieprawidłowa; może występować również niewielkie skrzywienie sylwetki na bok
- 3 znaczne pochylenie sylwetki z kifozą
- 4 duże pochylenie; sylwetka bardzo nieprawidłowa

Stabilność postawy

(odpowiedź na nagłe pociągnięcie stojącego chorego za barki w tył; pacjent musi być o tym uprzedzony)

- 0 norma
- 1 zaznaczona retropulsja, ale chory utrzymuje równowagę bez pomocy
- 2 brak reakcji, chory może upaść, jeśli nie jest podtrzymany przez badającego
- 3 brak stabilności postawy, chory może upaść, zanim zostanie przeprowadzona próba
- 4 chory nie jest w stanie samodzielnie utrzymać pozycji stojącej

Ruszanie z miejsca, chód

- 0 norma
- 1 chory idzie wolno, ciągnąc nogi, drobnymi krokami, ale bez dreptania i propulsji
- 2 chory idzie z wyraźną trudnością, ale nie potrzebuje wcale albo potrzebuje tylko minimalnej pomocy; może pojawiać się dreptanie lub propulsja
- 3 duże zaburzenia chodu z koniecznością korzystania z pomocy
- 4 chory nie potrafi chodzić nawet z pomocą

Spowolnienie

(połączenie spowolnienia ruchowego, trudności w rozpoczynaniu ruchu, zmniejszenia balansowania, zmniejszenia amplitudy ruchów)

- 0 brak
- 1 minimalne spowolnienie, które może być jeszcze uznane za normę; możliwość zmniejszenia amplitudy ruchu
- 2 niewielkie spowolnienie i zubożeni ruchów, wyraźnie patologiczne; ponadto wyraźnie mniejsza amplituda ruchu
- 3 spowolnienie średniego stopnia, zubożenie ruchów i zmniejszenie amplitudy ruchu
- 4 spowolnienie znacznego stopnia, zubożenie ruchów i zmniejszenie amplitudy ruchów

IV. POWIKŁANIA LECZENIA

A. Dyskinezy

Czas trwania

(jaką część dnia zajmują?)

- 0 nie występują
- 1 1 do 25% dnia
- 2 26 do 50% dnia
- 3 51 do 75% dnia
- 4 76 do 100% dnia

Stopień upośledzenia w wyniku dyskinez

- 0 żadne
- 1 niewielkie
- 2 średniego stopnia
- 3 znacznego stopnia
- 4 bardzo duże

Bolesność dyskinez

- 0 żadna
- 1 lekka
- 2 średniego stopnia
- 3 znacznego stopnia
- 4 dyskinezy bardzo bolesne

Dystonia wczesnego poranka

- 0 brak
- 1 występuje

B. Fluktuacje

Dające się przewidzieć stany *off*

- 0 brak
- 1 występują

Nie dające się przewidzieć stany *off*

- 0 brak
- 1 występują

Nagle *off*

- 0 brak
- 1 występują

Jaki procent dnia zajmuje stan *off*?

- 0 nie występuje
- 1 1 do 25% dnia
- 2 26 do 50% dnia
- 3 51 do 75% dnia
- 4 76 do 100% dnia

C. Inne powikłania**Anoreksja, nudności lub wymioty**

0 brak

1 występują

Zaburzenia snu – bezsenność lub nadmierna senność

0 brak

1 występują

Objawowa hipotonia ortostatyczna

0 brak

1 występuje

Załącznik 2. Wskaźnik Schwaba – Englanda

100% chory całkowicie niezależny od otoczenia, wykonuje wszystkie codzienne czynności bez trudności i spowolnienia; normalna sprawność ruchowa, brak poczucia jakiegokolwiek niesprawności

90% chory całkowicie niezależny od otoczenia, jest w stanie wykonywać wszystkie codzienne czynności z pewnym spowolnieniem i trudnością, potrzebuje na niektóre czynności 2 razy tyle czasu, co przed chorobą, ma świadomość trudności w poruszaniu się

80% chory całkowicie niezależny w większości czynności, potrzebuje 2 razy więcej czasu na większość czynności, świadomy swoich trudności w poruszaniu się i spowolnienia

70% chory potrzebuje pomocy w niektórych czynnościach, jest 3-4 razy wolniejszy przy niektórych z nich, większą część dnia spędza na wykonywaniu podstawowych czynności

60% chory częściowo zależny od otoczenia, niektóre czynności wykonuje samodzielnie, ale bardzo wolno i z dużym wysiłkiem, niektórych czynności nie jest w stanie wykonać

50% chory bardziej uzależniony od otoczenia, potrzebuje pomocy w połowie codziennych czynności, jest jeszcze bardziej spowolniały, ma trudności ze wszystkim

40% chory bardzo uzależniony od otoczenia, przy wszystkich czynnościach potrzebuje pomocy, tylko niektóre wykonuje sam

30% chory bardzo niewiele czynności może próbować wykonać samodzielnie, kosztem dużego wysiłku; potrafi je jedynie rozpocząć, dalej potrzebuje pomocy

20% chory niczego nie jest w stanie wykonać samodzielnie, pomaga przy wykonywaniu niektórych czynności; upośledzenie znacznego stopnia

10% chory całkowicie zależny od otoczenia, nie potrafi nawet pomóc przy wykonywaniu czynności, całkowicie zinvalidyzowany

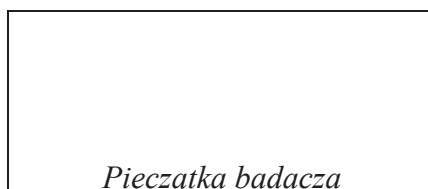
0% chory unieruchomiony w łóżku; zaburzenia niektórych czynności wegetatywnych (połykanie, oddawanie moczu i stolca)

Załącznik 3. Skala Hoehn-Yahra

- Stadium 0** brak objawów chorobowych
- Stadium 1** jednostronne objawy choroby
- Stadium 1.5** jednostronne objawy choroby plus objawy osiowe
- Stadium 2** obustronne objawy choroby bez zaburzeń równowagi
- Stadium 2.5** obustronne objawy choroby o niewielkim nasileniu, z zaznaczoną niepewnością przy badaniu stabilności postawy
- Stadium 3** obustronne objawy choroby o niewielkim lub średnim nasileniu, z wyraźnymi zaburzeniami stabilności postawy; chory nie wymaga pomocy ze strony otoczenia
- Stadium 4** znacznego stopnia upośledzenie sprawności ruchowej; chory jest nadal w stanie stać i chodzić bez pomocy
- Stadium 5** chory jest przykuty do wózka inwalidzkiego lub łóżka

Załącznik 4. Wywiad chorobowy - formularz źródłowy badanego

Numer pacjenta..... Inicjały.....

Formularz źródłowy badanego**Nazwisko badanego:**

Nazwisko Imię

Adres, numer telefonu:

Data:**Grupa (I, II, III)****Grupa I** - pacjenci ze sporadyczną chorobą Parkinsona, bez otępienia (PD)**Grupa II** - pacjenci ze sporadyczną chorobą Parkinsona i otępieniem (PDD)**Grupa III** - pacjenci ze sporadyczną chorobą Parkinsona i depresją (ale bez otępienia) (PDd)

Badanie

Numer pacjenta..... Inicjały.....

Badanie początkowe

Kryteria włączenia		
	Tak	Nie
Rozpoznanie kliniczne choroby Parkinsona w oparciu o kryteria rozpoznania UK PDS BB (obecność spowolnienia ruchowego oraz przynajmniej jednego z następujących objawów: sztywności typu pozapiramidowego, drżenia spoczynkowego lub zaburzenia odruchów postawnych oraz kryteria wspomagające rozpoznanie UK PDS BB).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brak danych z wywiadu, objawów w badaniu klinicznym i w badaniach obrazowych mózgu sugerujących rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego (objawowego parkinsonizmu lub innej choroby neurodegeneracyjnej) zgodnie z kryteriami wykluczającymi rozpoznanie choroby Parkinsona UK PDS BB.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pisemna zgoda chorego na udział w badaniu w oparciu o „Informację dla badanego” zaaprobowaną przez lokalną Komisję Etyczną	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Numer pacjenta..... Inicjały.....

Badanie początkowe

Kryteria rozpoznawania otępienia w chorobie Parkinsona wg Starkstein, Merello 2002 zmodyfikowane		
	Tak	Nie
A. Obecny każdy z objawów: 1. Pogorszenie pamięci (nabywania nowych informacji, w nasilonych trudności z przypominaniem dawnych upośledzające życie codzienne), 2. Pogorszenie innych funkcji poznawczych: planowania i organizacja wykonania zadań, przetwarzania informacji	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Obecna jest wystarczająco długo trwająca zachowana świadomość swojego otoczenia co pozwala na ujawnienie objawów zawartych w punkcie A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Obecne są zaburzenia behawioralne i emocjonalne (labilność emocjonalna, apatia, drażliwość, zachowania grubiańskie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Ustalone rozpoznanie choroby Parkinsona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E. Objawy otępienia trwają dłużej niż 6 miesięcy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F. Nie stwierdza się innych przyczyn otępienia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Numer pacjenta..... Inicjały.....

Badanie początkowe

Kryteria wyłączenia		
	Tak	Nie
• Podejrzenie lub rozpoznanie zespołu parkinsonowskiego (chorzy z parkinsonizmem wtórnym G21 wg ICD-10) lub zespołem parkinsonowskim towarzyszącym innym schorzeniom neurodegeneracyjnym (G23 wg ICD-10)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Przyjmowanie neuroleptyków i/lub innych leków dopaminolitycznych	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Obecność schorzeń ogólnoustrojowych przebiegających z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek, wątroby	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Data badania..... Podpis.....

Badanie początkowe

Badania przedmiotowe			
<i>Choroby przebyte i współistniejące</i>			<i>Jeżeli tak, komentarz</i>
Choroby układu krążenia	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Nadciśnienie tętnicze (jeżeli tak jak długo)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Niedociśnienie tętnicze	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Choroba wieńcowa (jeżeli tak jak długo)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Zaburzenia rytmu serca (jeżeli tak jakiego typu)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Niewydolność krążenia (jeżeli tak jakiego stopnia według WHO)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Zaburzenia krążenia obwodowego (tętnicze, żyłne)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Wady serca, zabiegi kardiochirurgiczne (jeżeli tak, jakiego typu)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Przebyte zaburzenia krążenia ośrodkowego (kiedy, typ zaburzeń)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	

Badania przedmiotowe			
<i>Choroby przebyte i współistniejące</i>			<i>Jeżeli tak, komentarz</i>
Choroby: układu pokarmowego	<input type="checkbox"/> Norma	<input type="checkbox"/> Odchylenia	
Choroba wrzodowa żołądka i/lub dwunastnicy (Helicobacter pylori)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Zaburzenia funkcji jelit (zaparcia, wzmoczenie perystaltyki)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Zaburzenia funkcji wątroby (kamica żółciowa)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
układu moczowo-płciowego	<input type="checkbox"/> Norma	<input type="checkbox"/> Odchylenia	
Przebyte choroby nerek (jeżeli tak, jakie)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Kamica nerkowa	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Zakażenia dróg moczowych (jeżeli tak, jak często)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Mikcja (rodzaj zaburzeń)	<input type="checkbox"/> Norma	<input type="checkbox"/> Odchylenia	
Przerost gruczołu krokowego	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
układu moczowo-płciowego - Kobiety			
Pierwsza, ostatnia miesiączka			
Liczba porodów			
Zabiegi ginekologiczne (jeżeli tak, jakiego typu, kiedy)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Przebyte schorzenia dróg rodnych	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
układu oddechowego	<input type="checkbox"/> Norma	<input type="checkbox"/> Odchylenia	
Astma oskrzelowa (jeżeli tak od kiedy, jaki stopień zaawansowania)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Nawracające zakażenia dróg oddechowych	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
układu kostno-mięśniowego	<input type="checkbox"/> Norma	<input type="checkbox"/> Odchylenia	
Przebyte złamania (kiedy, jakiego rodzaju)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Osteoporoza (od kiedy, jakiego stopnia)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Schorzenia skórne (jeżeli tak, jakiego typu)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	

Choroby nowotworowe (jeżeli tak, jakiego typu)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Choroby endokrynologiczne	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Niedoczynność/nadczynność tarczycy	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Cukrzyca (jeżeli tak od kiedy, jakiego typu)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Zaburzenia metaboliczne	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Hipercholesterolemia (jeżeli tak, jakiego typu)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Hipertrójglicerydemia	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Choroby autoimmunologiczne	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Przebyte choroby w ciągu ostatnich 4 tygodni			

Badanie początkowe

Styl życia			
Alkohol	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	1. Jeżeli tak, określić ile _____ jedn/dzień (1 jedn=0.5 l piwa, 200 ml wina, 50 g spirytusu)
Palenie papierosów	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	Jeżeli tak, określić ile: tak (<10, 10-20, >20), nie, nigdy, tak w przeszłości (przez ile lat) 2. paczolata:
Kawa/herbata/cola	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	3. Jeżeli tak, określić ile _____ filiżanki/dzień
Specjalna dieta (np. wegetariańska)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	4. Jeżeli tak, określić jaka

Farmakoterapia			
<i>Leki stosowane w:</i>			<i>Jeżeli tak, komentarz</i>
Chorobach układu krążenia			
Hipotensyjne (grupa, preparat, dawka, od kiedy stosowany)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Hipertensyjne (jak wyżej)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Przeciwdusznicowe (jak wyżej)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Przeciwyarytmiczne (jak wyżej)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Leki stosowane w niewydolności krążenia (jak wyżej)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Leki stosowane w zaburzeniach krążenia obwodowego (tętnicze, żyłne)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Leki przeciwzakrzepowe (jak wyżej)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Leki przeciwagregacyjne (jak wyżej)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Chorobach układu pokarmowego			
Leki stosowane w leczeniu choroby wrzodowej (grupa, preparat, dawka)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Leki prokinetyczne	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Leki żółciopędne, żółciotwórcze	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Układ moczowo-płciowy			
Leki stosowane w schorzeniach układu moczowego	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Układ moczowo-płciowy - Kobiety			
Leczenie hormonalne (jaka grupa, preparat, jak długo)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Układ oddechowy	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	
Leki stosowane w astmie oskrzelowej (betamimetyki, metyloksantyny, glikokortykosteroidy)	<input type="checkbox"/> Nie	<input type="checkbox"/> Tak	

Farmakoterapia		
		<i>Komentarz</i>
Lewodopa		
Wiek chorego w chwili rozpoczęcia farmakoterapii		
Łączny czas leczenia do chwili badania (lata)		
Dawka początkowa (mg bez inhibitora)		
Dawka w 5 i 10 roku leczenia		
Dawka obecnie stosowana (mg bez inhibitora)		
Agoniści receptorów dopaminowych		
Lek, dawka, czas stosowania, monoterapia, terapia skojarzona		
Inhibitory MAOB		
Lek, dawka, czas stosowania, monoterapia, terapia skojarzona		
Inhibitory COMT		
Lek, dawka, czas stosowania		
Amantadyna		
Lek, dawka, czas stosowania, monoterapia, terapia skojarzona		
Cholinolityki		
Lek, dawka, czas stosowania, monoterapia, terapia skojarzona		

UWAGA! W przypadku każdego leku, którym jest leczony pacjent należy uwzględnić dawkę i czas trwania terapii

Badanie początkowe

Wywiad chorobowy pacjentów ze sporadyczną chorobą Parkinsona		
		<i>Komentarz</i>
Płeć	<input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> M	-
Wiek w latach		
Liczba lat edukacji		
Zawód wykonywany		
Wykształcenie		
Początek choroby (rok życia EOPD <40 rż, LOPD >50 rż)		
Dodatni wywiad rodzinny w kierunku PD		
Czas trwania choroby (liczba lat)		
Skala Hoehn –Yahr (stadium)		
Skala Schwaba-Englanda		
Obecność dyskinez: TAK, NIE		
Rok wystąpienia dyskinez od początku leczenia		
Skala UPDRS, część I (w punktach)		
Skala UPDRS, część II „on” (w punktach)		
Skala UPDRS, część III badana w fazie „on” (w punktach)		
Skala UPDRS, część IV a - dyskinezy		
Skala UPDRS, część IV b - fluktuacje ruchowe		

Numer pacjenta.....

Inicjały.....

Badanie początkowe (ciąg dalszy)**Badania laboratoryjne***(Uwaga: krew należy pobrać rano, na czczo)*

Parametr	Jednostka	Zakres normy	Wartość oznaczona	Znaczenie kliniczne
Glukoza	Mg/dl	70-110		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Kreatynina	Mg/dl	M: 0,7-1,4 K: 0,6-1,2		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
AST	U/l	M: 0-40 K: 0-35		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ALT	U/l	M: 0-40 K: 0-35		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
TSH	Metoda radioimmunologiczna - mU/l	M, K: 0,32-5,0		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Fibrynogen	Mg/dl	M, K: 200-400		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Homocysteina	umol/l	M, K: 5-15		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Witamina B12				<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Kwas foliowy	nmol/l ng/ml	M, K: 4,1-20,4 1,8-9		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Cholesterol całkowity	Mg/dl	M, K: 150-200		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
LDL	Mg/dl	M, K: 135		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
HDL	Mg/dl	M: 35-70 K: 40-80		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Trójglicerydy	Mg/dl	M, K: 50-200		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

 Wartości prawidłowe Odchylenie od normy ale bez klinicznego znaczenia Odchylenie od normy istotne klinicznie

W przypadku 2 lub 3, komentarz:

Załącznik 5. Skala Scheltensa i współpracowników

Sposób obliczania stopnia zaniku hipokampa wg Scheltens i wsp.

Punktacja	Szerokość szczeliny naczyńówki	Szerokość rogu skroniowego	Wysokość hipokampa
0	Prawidłowa	Prawidłowa	Prawidłowa
1	<input type="checkbox"/>	Prawidłowa	Prawidłowa
2	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Załącznik 6. Skala Wahlunda i współpracowników

Ocena stopnia nasilenia zmian w istocie białej wg Wahlunda i wsp. Zmiany w istocie białej zdefiniowano jako jasne, powyżej 5mm ogniska w obrazach T-2 zależnych, PD (proton density) lub FLAIR

Zmiany w istocie białej	
0	Brak zmian
1	Zmiany ogniskowe
2	Zaczynające się zmiany zlewne
3	Rozlane zajęcie całego obszaru, z lub bez zajęcia włókien U
Zmiany w jądrach podkorowych	
0	Brak zmian
1	1 zmiana ogniskowa (\square 5mm)
2	>1 ogniska uszkodzenia
3	zmiany zlewne

Załącznik 7. Skala Erkinjuntti i współpracowników

Sposób oceny nasilenia zmian w skali wg Erkinjuntti

Okolice przykomorowa (PVH)	
0	Brak zmian
1	Zmiany w postaci czapeczek (rogi przednie i tylne komór bocznych)
2	Linijne, cienkie obrysowania wokół komór
3	Gładka obwódka wokół komór
4	Nieregularne hiperintensywne ogniska przechodzące na głęboką istotę białą
Okolice głębokiej istoty białej (DWMH)	
0	Brak zmian
1	< 5 małych ognisk i/lub < 2 dużych ognisk
2	5-12 małych ognisk i/lub 2-4 dużych ognisk
3	>12 małych ognisk i/lub >4 dużych ognisk lub częściowo zlewne zmiany
4	dominujące zmiany zlewne

Załącznik 8. Skala Depresji Becka

Kwestionariusz Becka

/w przekładzie M. Lewińskiej i J. Czapińskiego/

Poniżej w punktach A, B, C itd. opisane są różne kategorie odczuć i zachowań. W każdym punkcie przeczytaj uważnie wszystkie cztery twierdzenia i wybierz jedno, które najlepiej oddaje twoje odczucia lub przekonania z okresu ostatniego miesiąca. Zaznacz swój wybór obwodząc kółkiem odpowiednią cyfrę: 0, 1, 2 lub 3.

A

0. Nie jest mi smutno.
1. Odczuwam smutek.
2. Ciągłe jest mi smutno i nie mogę się od tego uwolnić.
3. Jestem tak smutny i czuję się tak nieszczęśliwy, że jest to nie do wytrzymania.

B

0. Patrzę w przyszłość bez zniechęcenia.
1. Przyszłość jest dla mnie zniechęcająca.
2. Obawiam się, że już nic dobrego mnie nie czeka.
3. Czuję, że przyszłość jest beznadziejna i że nie ma co liczyć na poprawę.

C

0. Nie uważam się za życiowego nieudacznika.
1. Mam wrażenie, że odnoszę w życiu więcej niepowodzeń niż inni.
2. Kiedy patrzę wstecz na swoje życie, dostrzegam same niepowodzenia.
3. Jestem człowiekiem skazanym na porażki.

D

0. Życie daje mi tyle samo zadowolenia co dawniej.
1. Życie daje mi obecnie mniej radości.
2. Nic już nie daje mi prawdziwego zadowolenia.
3. z wszystkiego jestem niezadowolony lub wszystko mnie nuży.

E

0. Nie dręczą mnie wyrzuty sumienia.
1. Dość często miewam wyrzuty sumienia.
2. Bardzo często dręczą mnie wyrzuty sumienia.
3. Stale dręczą mnie wyrzuty sumienia.

F

0. Nie sędzę, abym miał ponieść jakąś karę.
1. Myślę, że może mnie spotkać jakaś kara.
2. Jestem pewien, że prędzej czy później spotka mnie kara.
3. Ponoszę już teraz karę.

G

0. Jestem z siebie zadowolony.
1. Nie jestem z siebie zadowolony.
2. Czuję do siebie niechęć.
3. Nienawidzę siebie.

H

0. Nie czuję się gorszy od innych ludzi
1. Wyrzucam sobie własne słabości lub błędy.
2. Stale obwiniam siebie za własne błędy.
3. Winię siebie za wszelkie zło, które mnie otacza.

I

0. Nie myślę o odebraniu sobie życia.
1. Myślę o samobójstwie, ale nie mógłbym tego zrobić.
2. Chciałbym odebrać sobie życie.
3. Popęnię samobójstwo, gdy nadarzy się ku temu sposobność.

J

0. Nie płaczę częściej niż dawniej.
1. Płaczę częściej niż dawniej.
2. Ciągle płaczę.
3. Dawniej potrafiłam płakać, teraz – nawet, gdy chce mi się płakać- nie jestem w stanie.

K

0. Nie denerwuję się łatwiej niż dawniej.
1. Łatwiej jest mi obecnie rozdrażnić lub zdenerwować.
2. Jestem stale podenerwowany.
3. Stałem się zupełnie zobojętniały na rzeczy, które dawniej mnie drażniły.

L

0. Nie przestałem się interesować sprawami innych ludzi.
1. Obecnie sprawy innych ludzi mniej mnie zajmują.
2. W znacznym stopniu straciłem zainteresowanie sprawami innych ludzi.
3. Sprawy innych ludzi przestały mnie interesować.

M

0. Decyzje podejmuję równie łatwo jak dawniej.
1. Częściej niż kiedyś zwlekam z podjęciem decyzji.
2. Obecnie znacznie trudniej mi jest podejmować decyzje.
3. Nie jestem w stanie podjąć żadnej decyzji.

N

0. Sądzę, że nie wyglądam gorzej niż dawniej.
1. Martwię się tym, że wyglądam staro i nieatrakcyjnie.
2. Czuję, że wyglądam coraz gorzej.
3. Jestem przekonany, że wyglądam okropnie.

O

0. Mam równie dużo zapału do pracy co dawniej.
1. Z trudem przychodzi mi się zabrać do zrobienia czegokolwiek.
2. Z ogromnym wysiłkiem zmuszam się do czegokolwiek.
3. Nie jestem w stanie nic zrobić.

P

0. Sypiam równie dobrze jak dawniej.
1. Sypiam gorzej niż dawniej.
2. Rano budzę się teraz o 1-2 godzin wcześniej i trudno jest mi ponownie zasnąć.
3. Budzę się kilka godzin za wcześnie i nie mogę ponownie zasnąć.

Q

0. Nie męczę się bardziej niż dawniej.
1. Męczę się łatwiej niż dawniej.
2. Męczy mnie prawie wszystko, co robię.
3. Jestem zbyt zmęczony aby cokolwiek robić

R

0. Apetyt mam nie gorszy niż dawniej.
1. Obecnie mam trochę gorszy apetyt.
2. Apetyt mam wyraźnie gorszy.
3. Nie mam w ogóle apetytu.

S

0. Moja waga nie uległa zmianie.
1. Straciłam na wadze więcej niż 2 kilogramy.
2. Straciłam na wadze więcej niż 4 kilogramy.
3. Straciłam na wadze więcej niż 6 kilogramów.

Jadam specjalnie mniej, aby stracić na wadze:

- 1-tak
- 2-nie

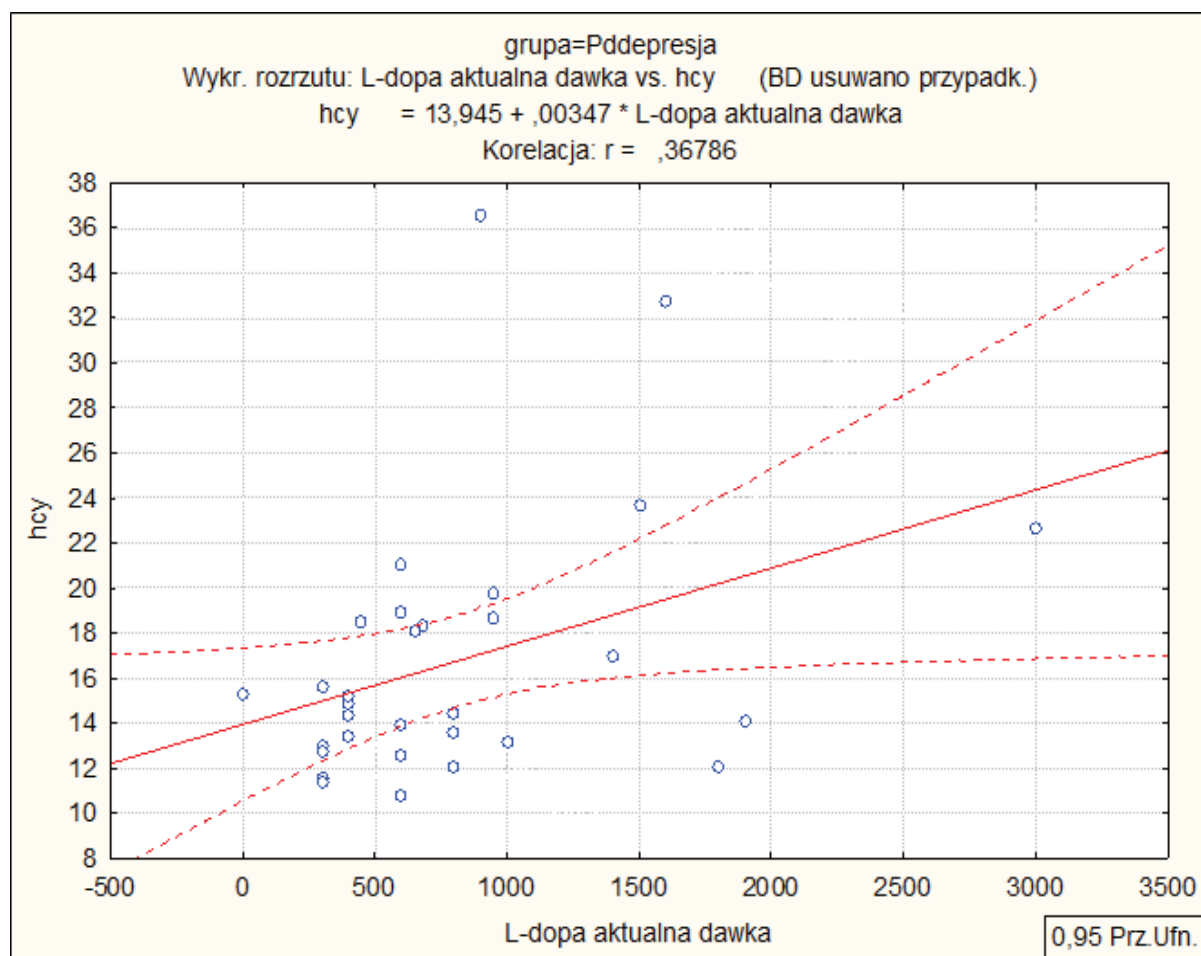
T

0. Nie martwię się o swoje zdrowie bardziej niż dawniej.
1. Martwię się swoimi dolegliwościami, takimi jak: bóle, rozstrój żołądka lub zaparcia.
2. Bardzo martwię się o stan swojego zdrowia; ciągle o tym myślę.
3. Tak bardzo martwi mnie stan mojego zdrowia, że nie mogę o niczym innym myśleć.

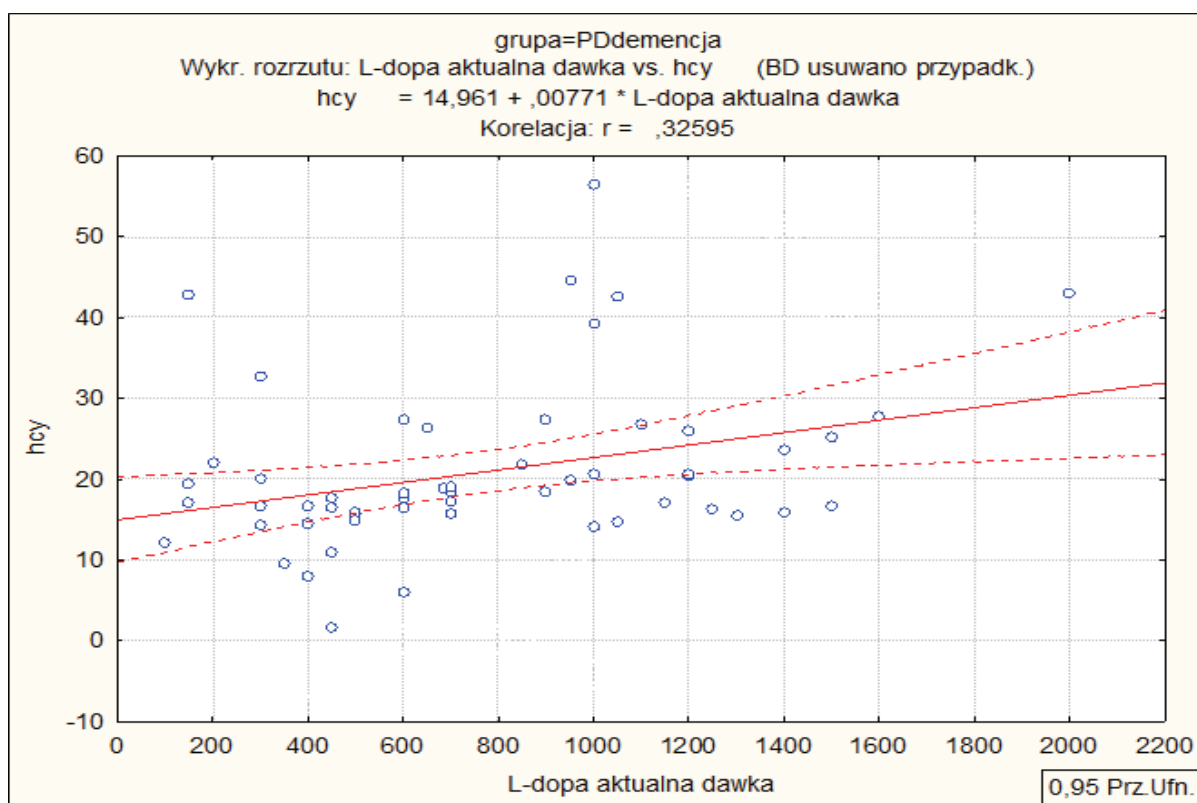
U

0. Moje zainteresowanie sprawami seksu nie zmieniło się.
1. Obecnie jestem mniej zainteresowany sprawami seksu.
2. Sprawy seksu znacznie mniej mnie interesują.
3. Utraciłem wszelkie zainteresowanie sprawami seksu.

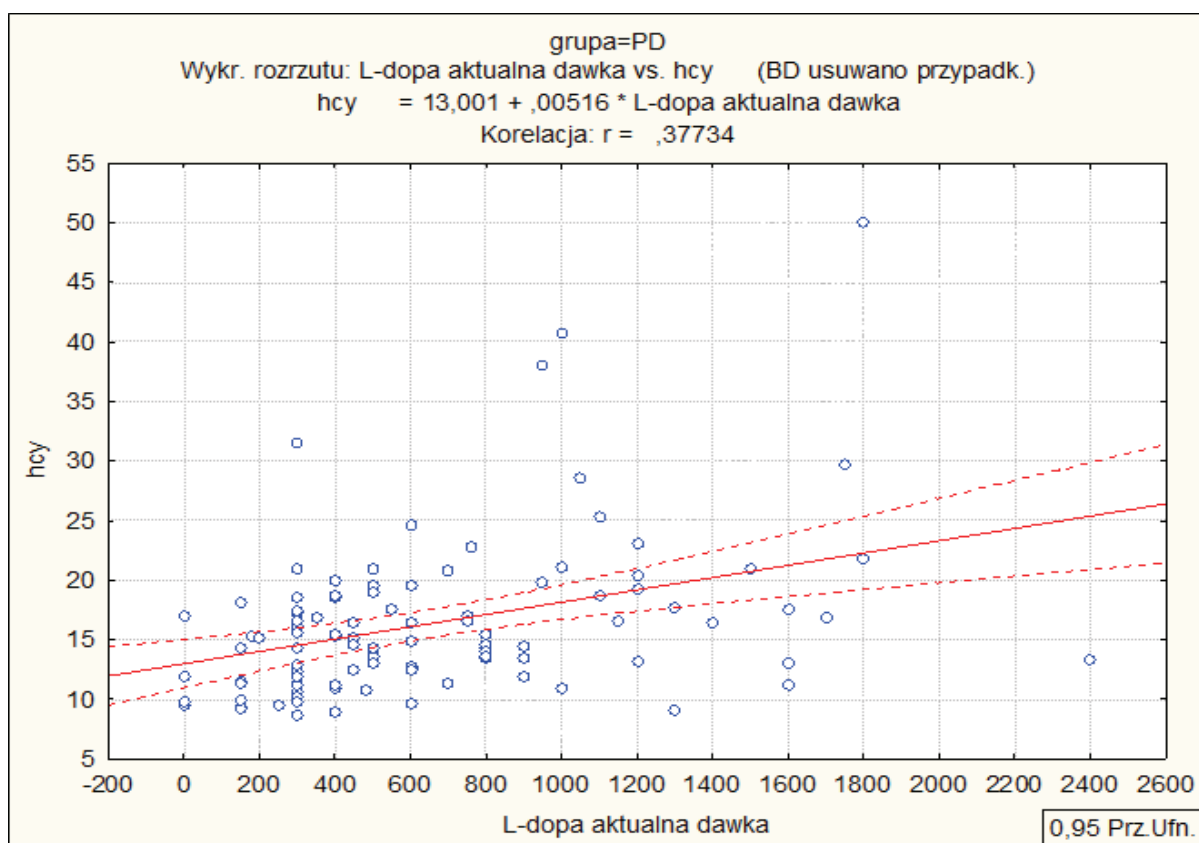
WYKAZ WYKRESÓW



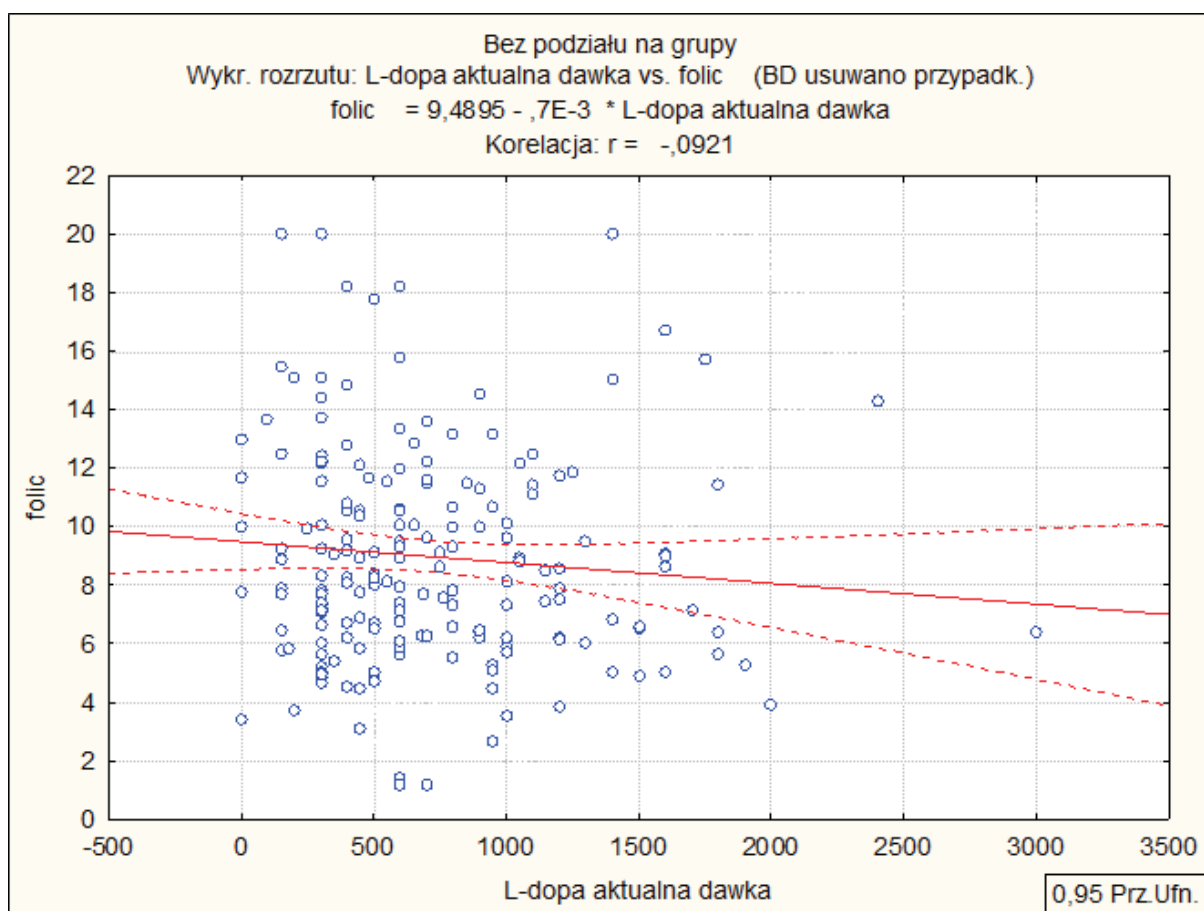
Wykres 6. Poziom homocysteiny, a stosowana dawka lewodopy w grupie osób z chorobą Parkinsona i depresją N=31; $p < 0.05$ korelacja rang Spearmana



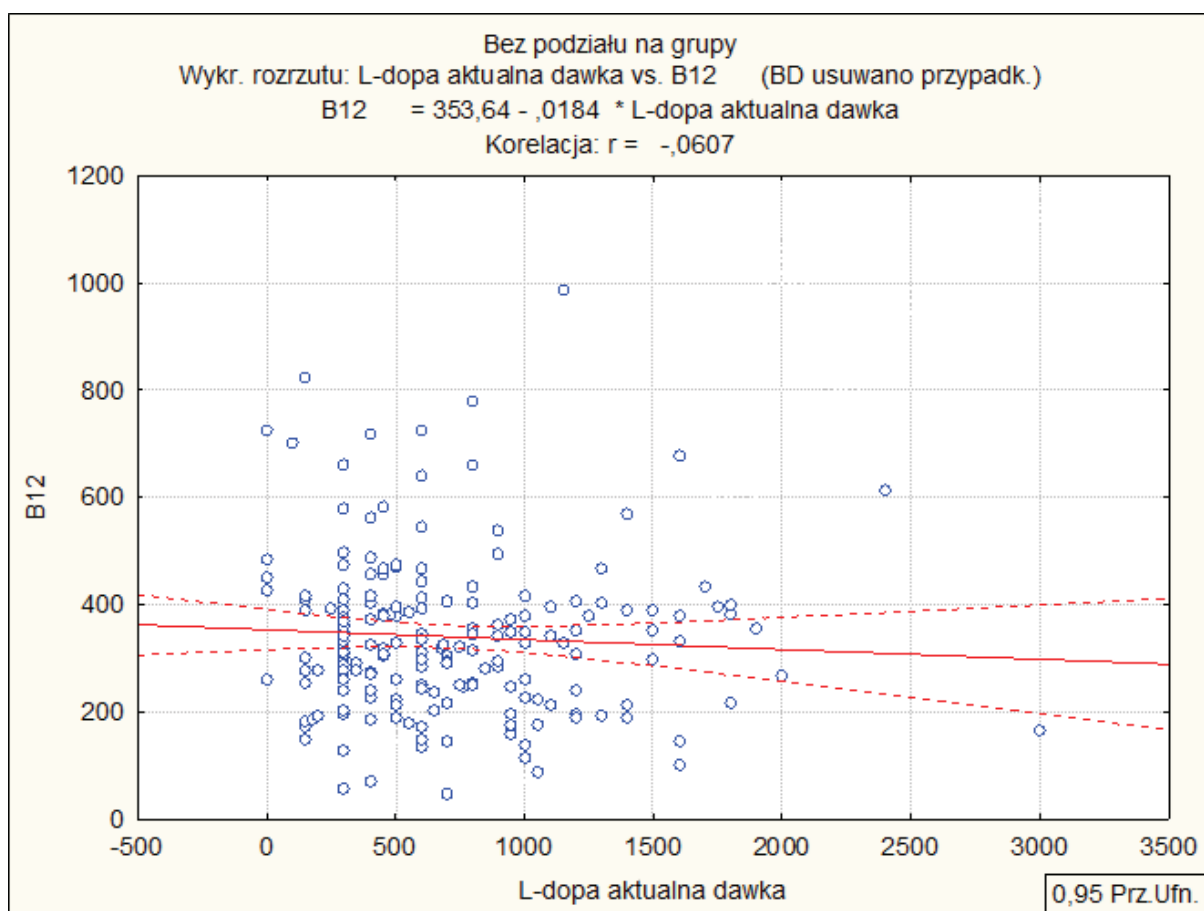
Wykres 7. Poziom homocysteiny, a stosowana dawka lewodopy w grupie osób z chorobą Parkinsona i z otępieniem N=57; $p < 0.05$ korelacja rang Spearmana



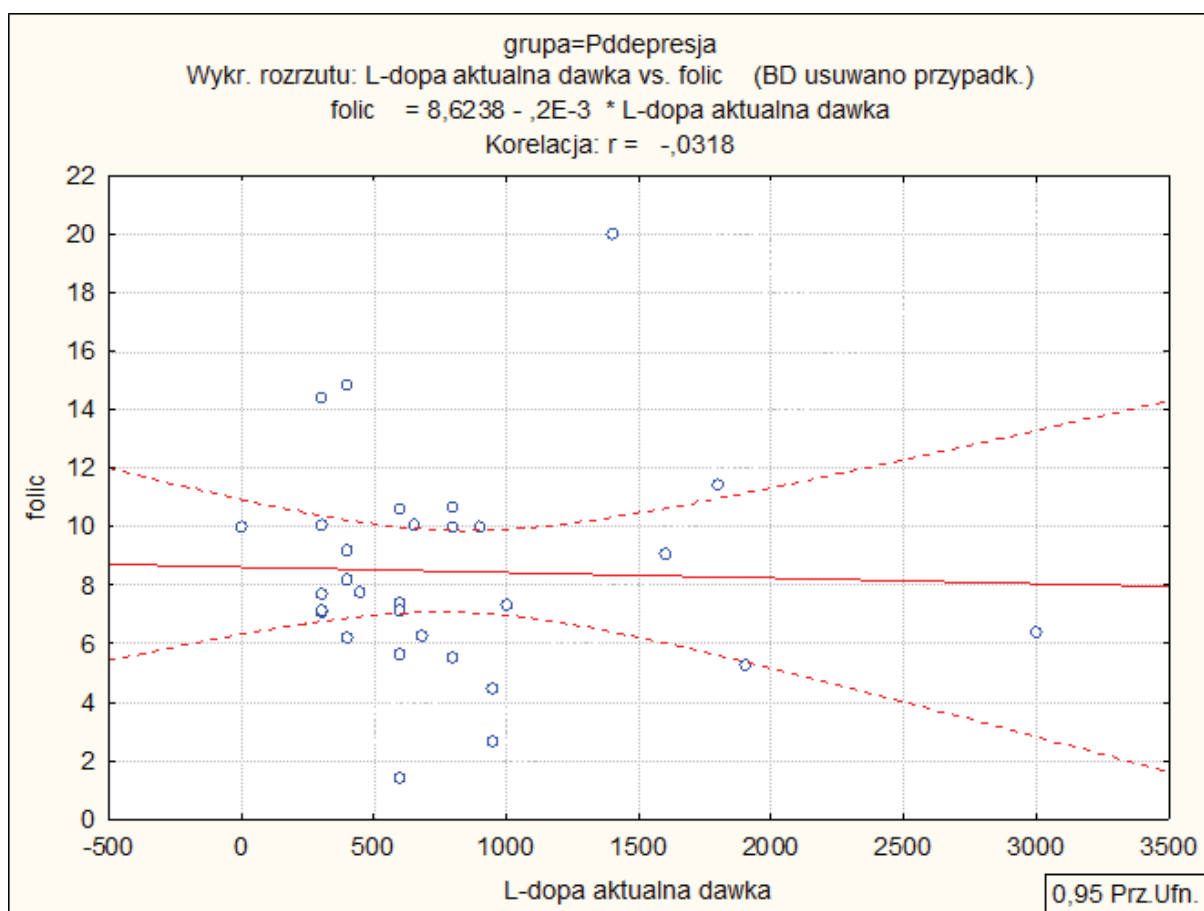
Wykres 8. Poziom homocysteiny, a stosowana dawka lewodopy w grupie osób z chorobą Parkinsona N=104; $p < 0.05$ korelacja rang Spearmana



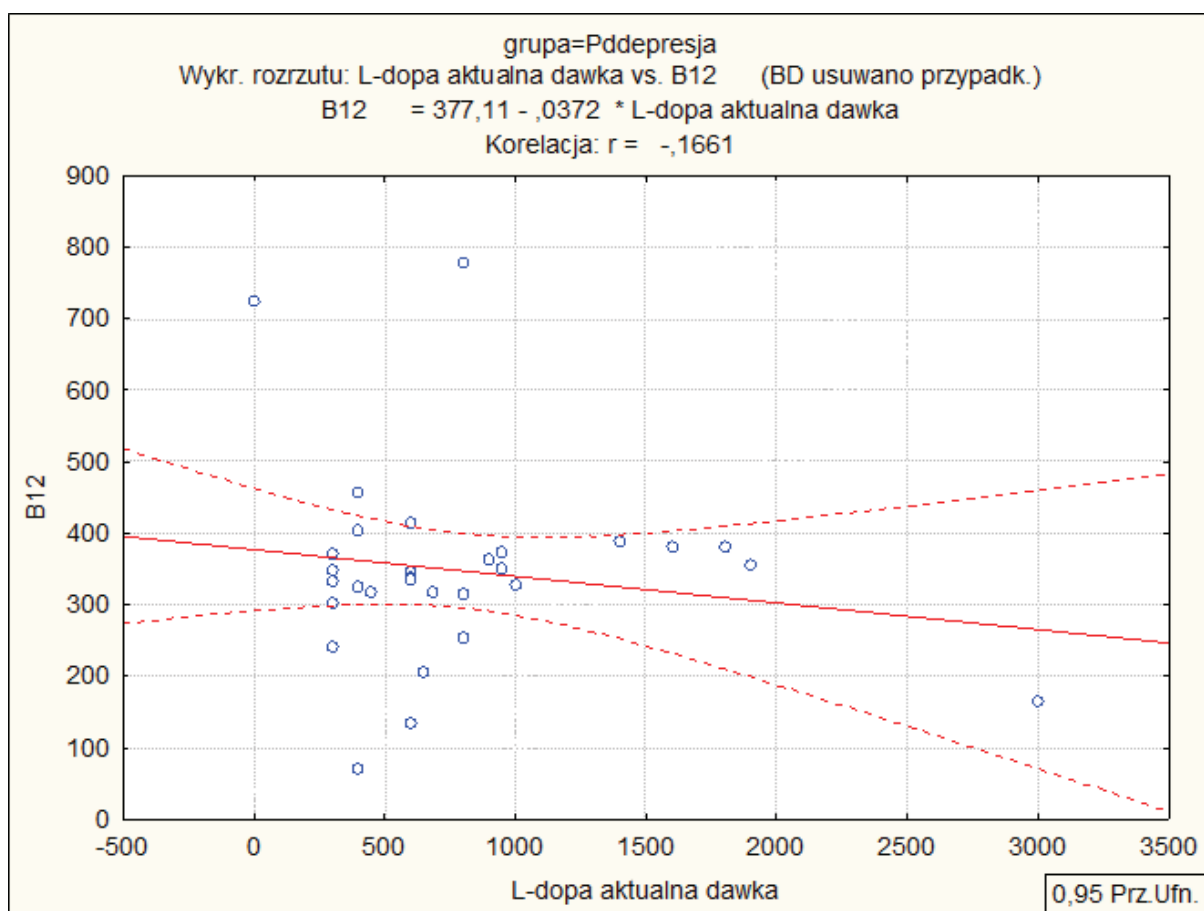
Wykres 9. Poziom kw. foliowego, a poziom stosowanej dawki lewodopy w całej grupie osób z chorobą Parkinsona $N=192$; $p < 0.05$ korelacja rang Spearmana



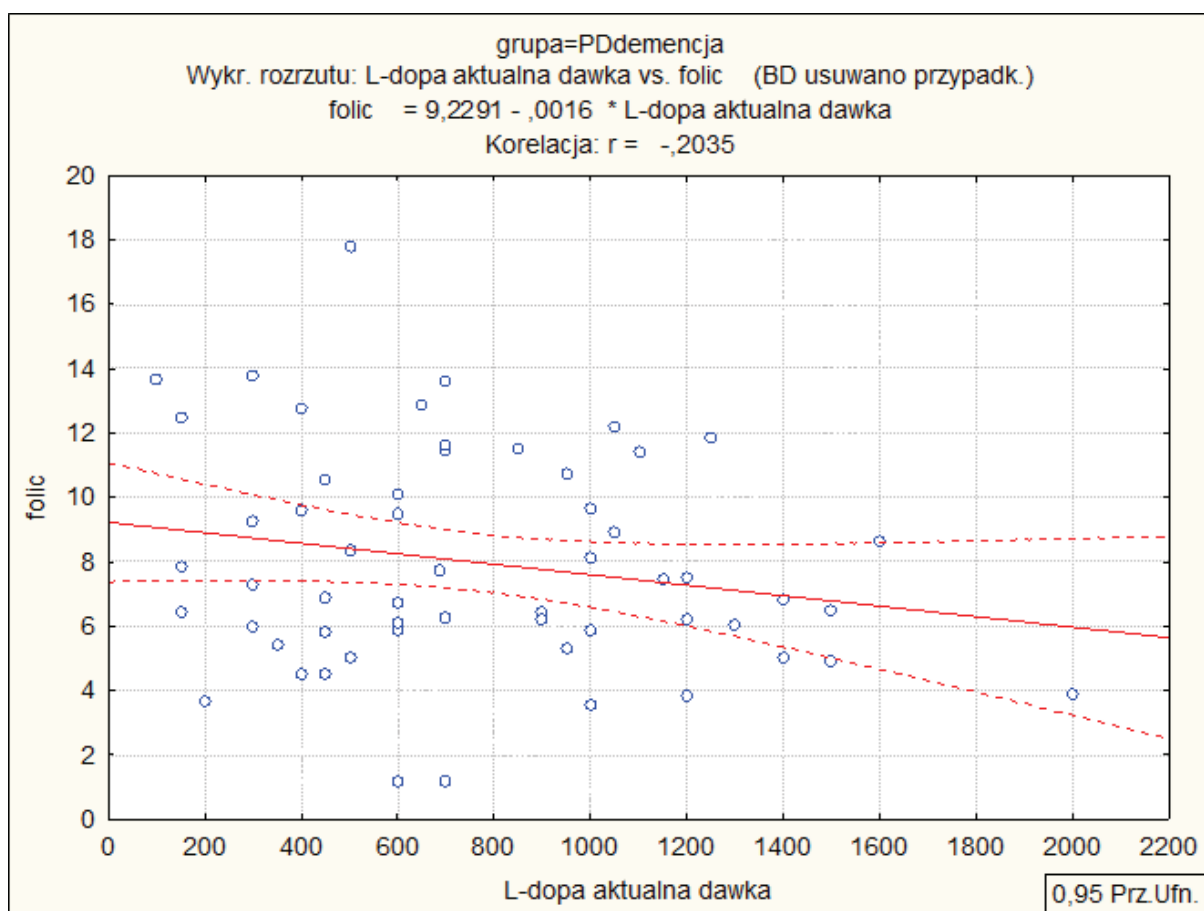
Wykres 10. Poziom wit. B12, a poziom stosowanej dawki lewodopy w całej grupie osób z chorobą Parkinsona N=192; $p < 0.05$ korelacja rang Spearmana



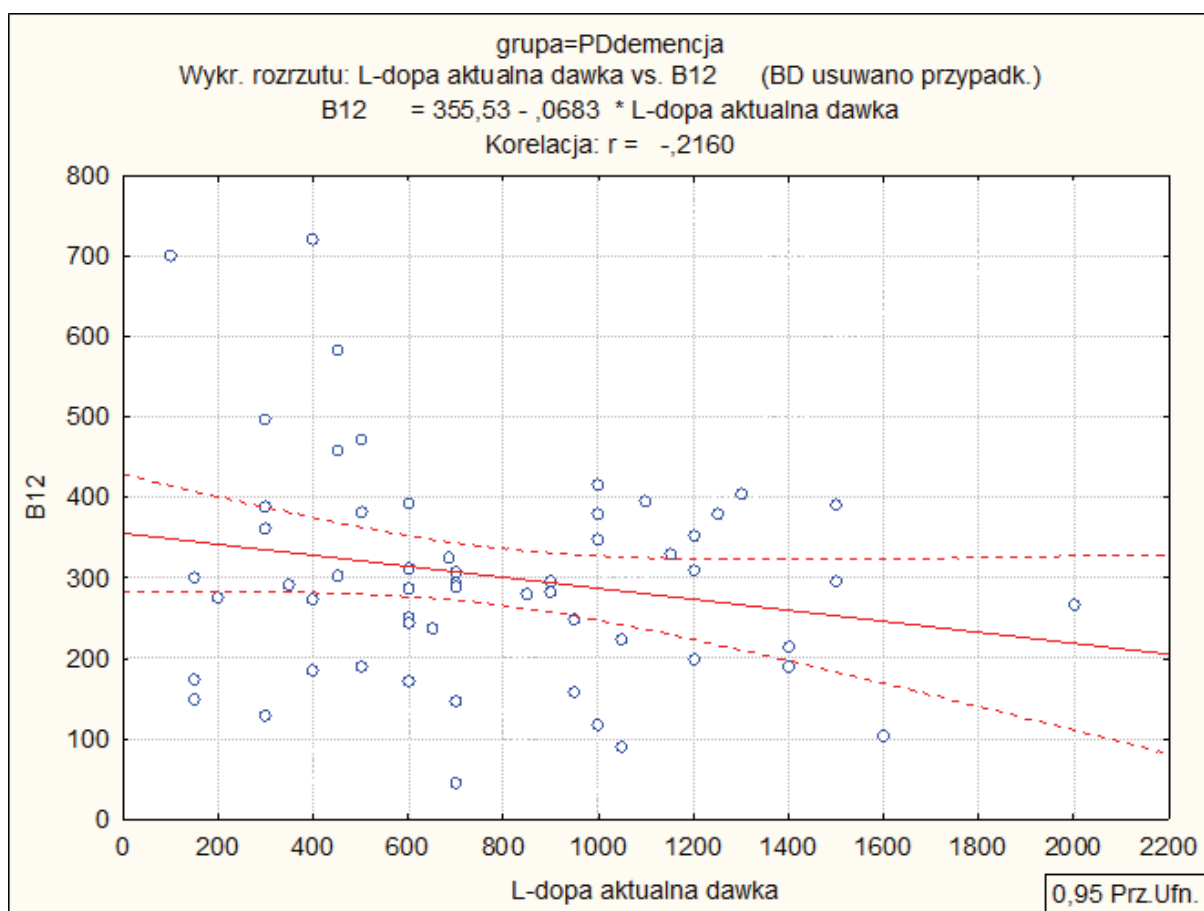
Wykres 11. Poziom kw.foliowego, a stosowana dawka lewodopy w grupie osób z chorobą Parkinsona i depresją N=31; $p < 0.05$ korelacja rang Spearmana



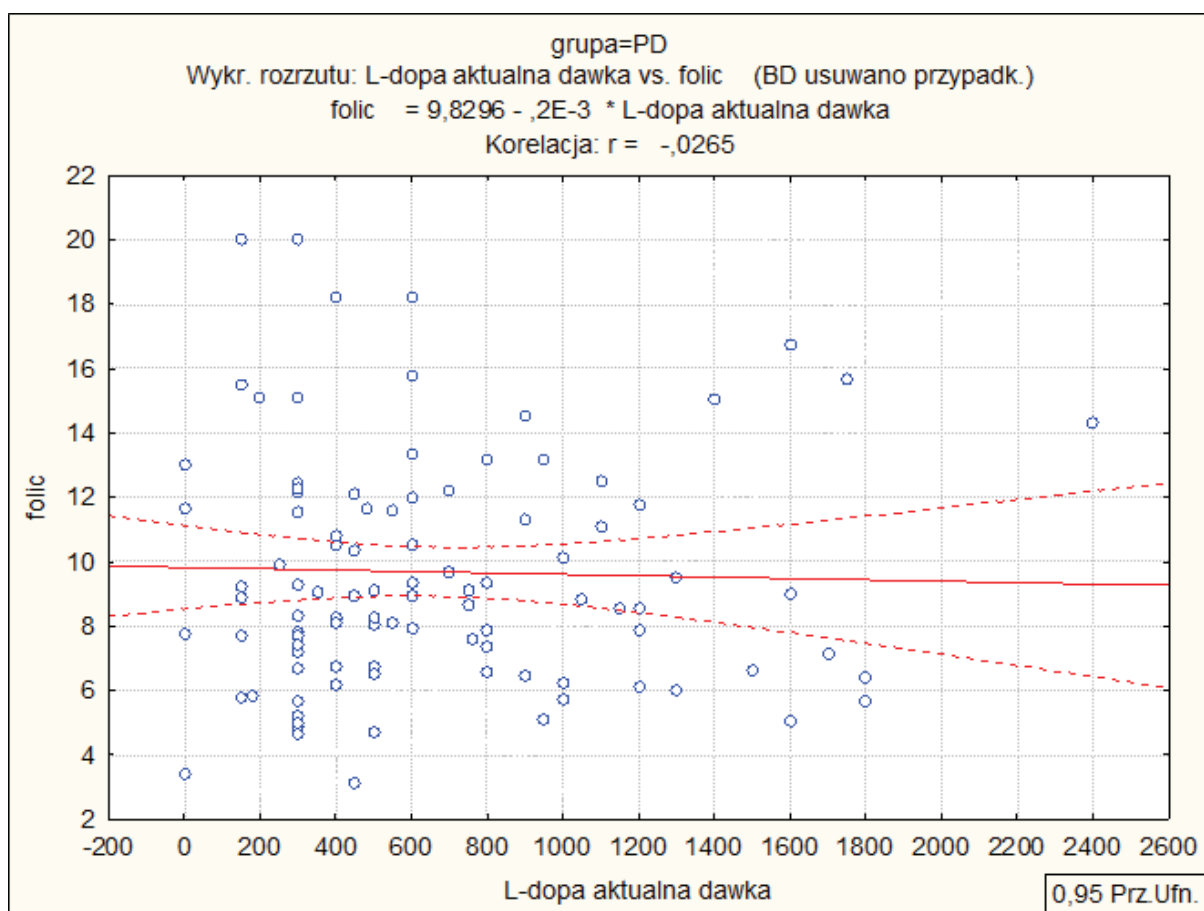
Wykres 12. Poziom wit. B12, a poziom stosowanej dawki lewodopy w grupie osób z chorobą Parkinsona i depresją N=31; $p < 0.05$ korelacja rang Spearmana



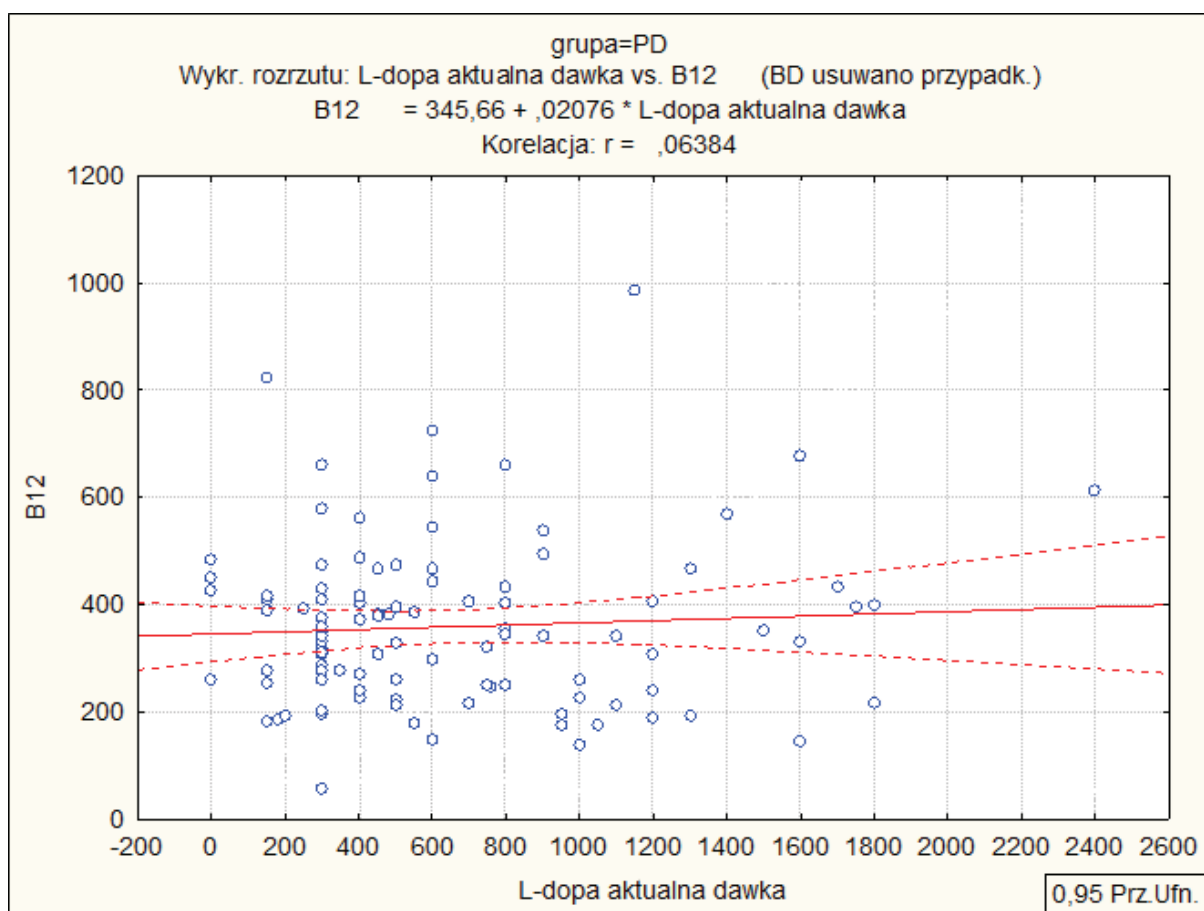
Wykres 13. Poziom kw.foliowego, a stosowana dawka lewodopy w grupie osób z chorobą Parkinsona i otepieniem N=57; $p < 0.05$ korelacja rang Spearmana



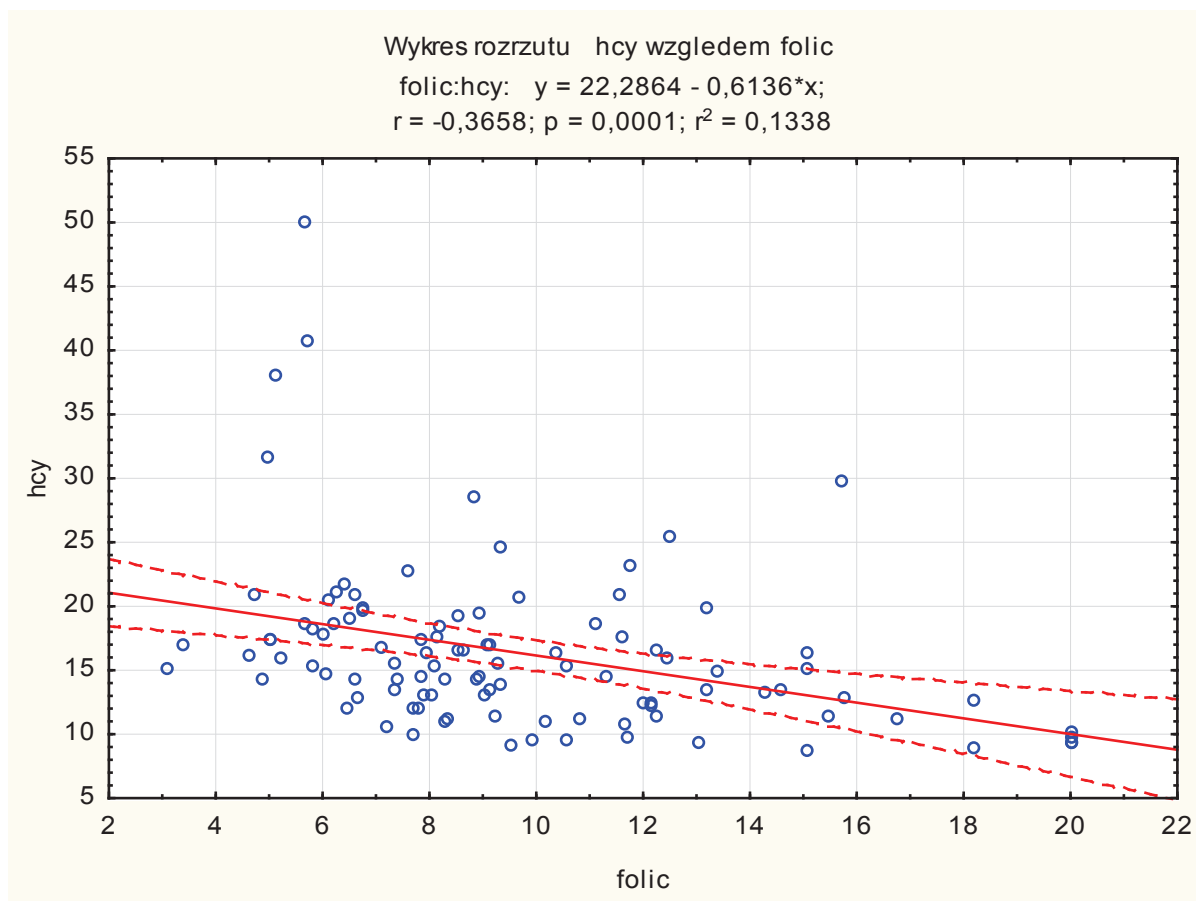
Wykres 14. Poziom wit. B12, a poziom stosowanej dawki lewodopy w grupie osób z chorobą Parkinsona i otepieniem N=57; $p < 0.05$ korelacja rang Spearmana



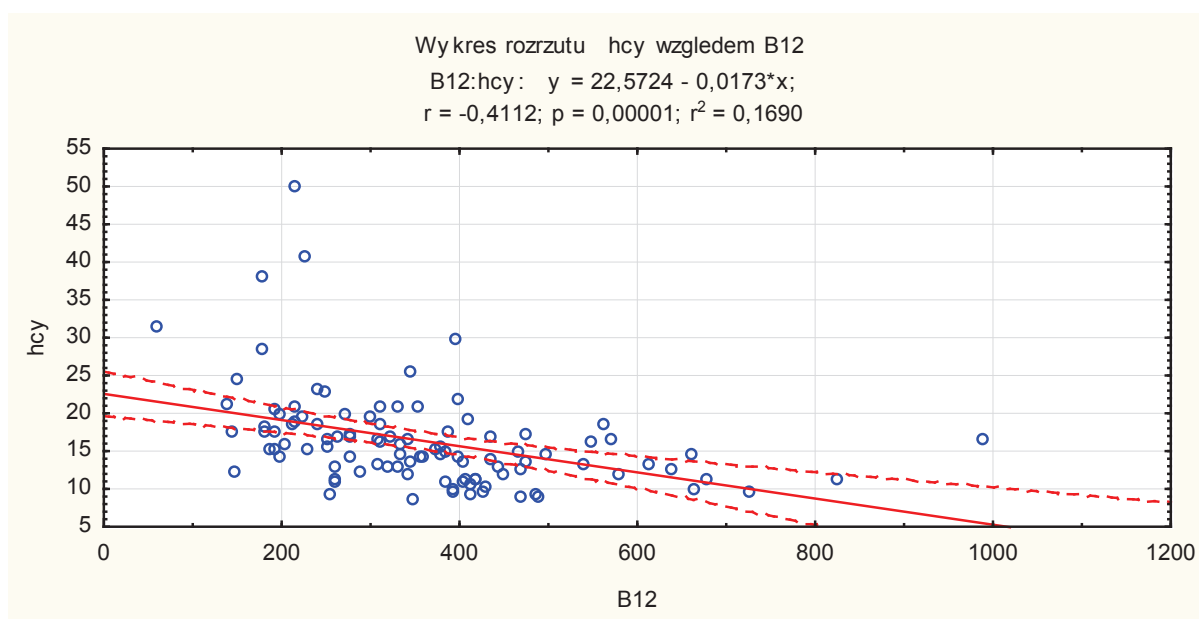
Wykres 15. Poziom kw.foliowego, a stosowana dawka lewodopy w grupie osób z chorobą Parkinsona N=104; $p < 0.05$ korelacja rang Spearmana



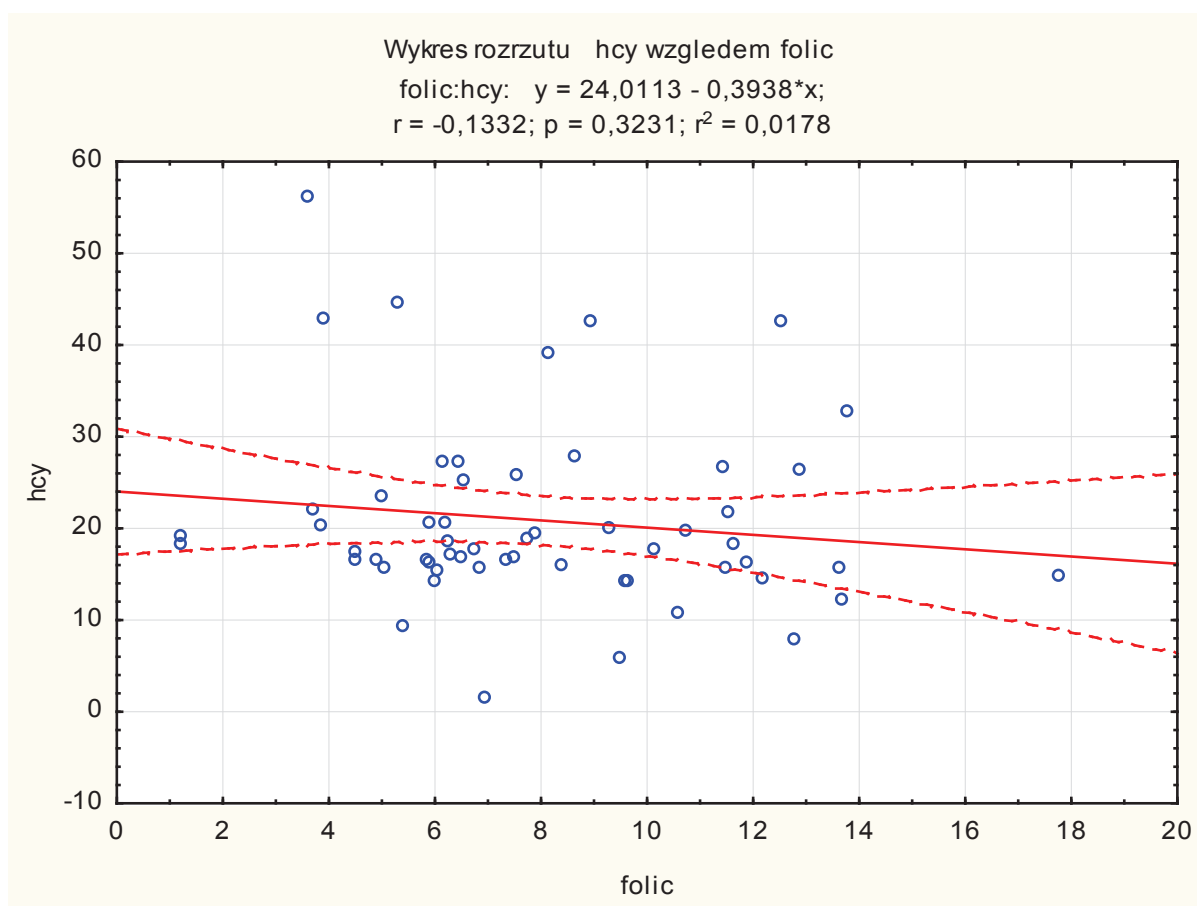
Wykres 16. Poziom wit. B12, a poziom stosowanej dawki lewodopy w grupie osób z chorobą Parkinsona N=104; $p < 0.05$ korelacja rang Spearmana



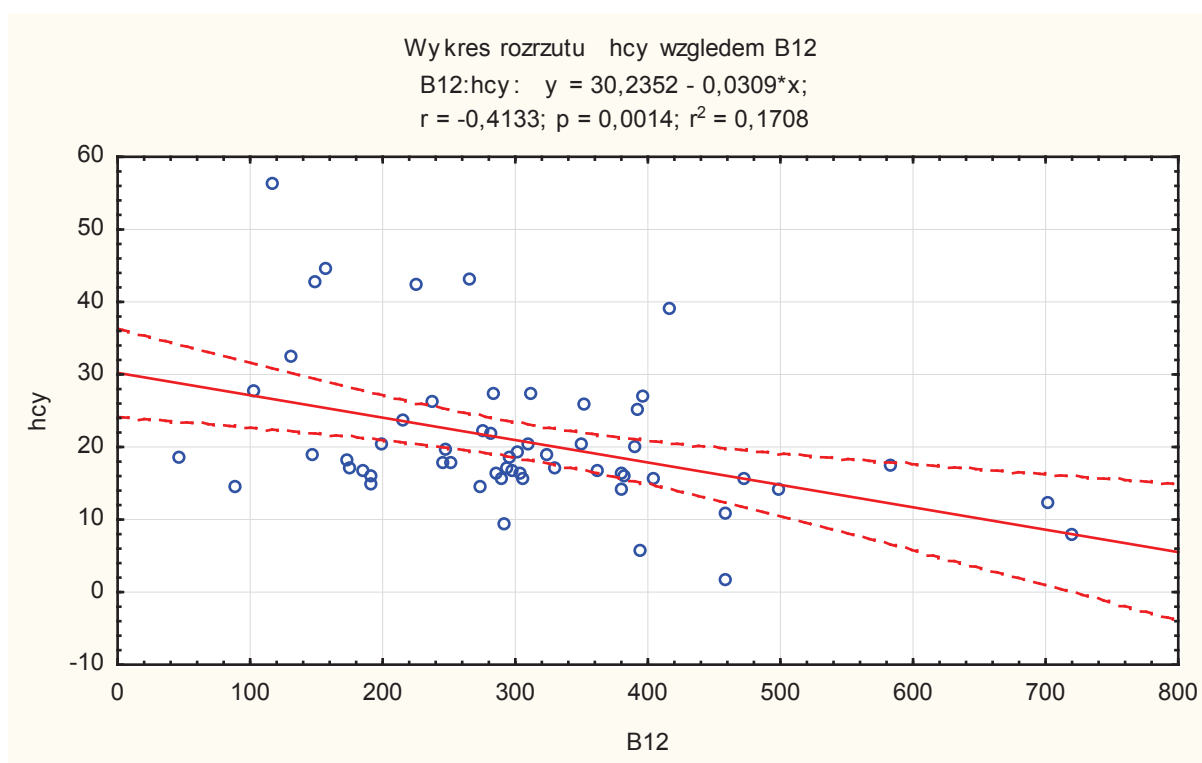
Wykres 17. Poziom Hcy względem poziomu kwasu foliowego w całej grupie chorych N=192; $p < 0.05$ korelacja rang Spearmana



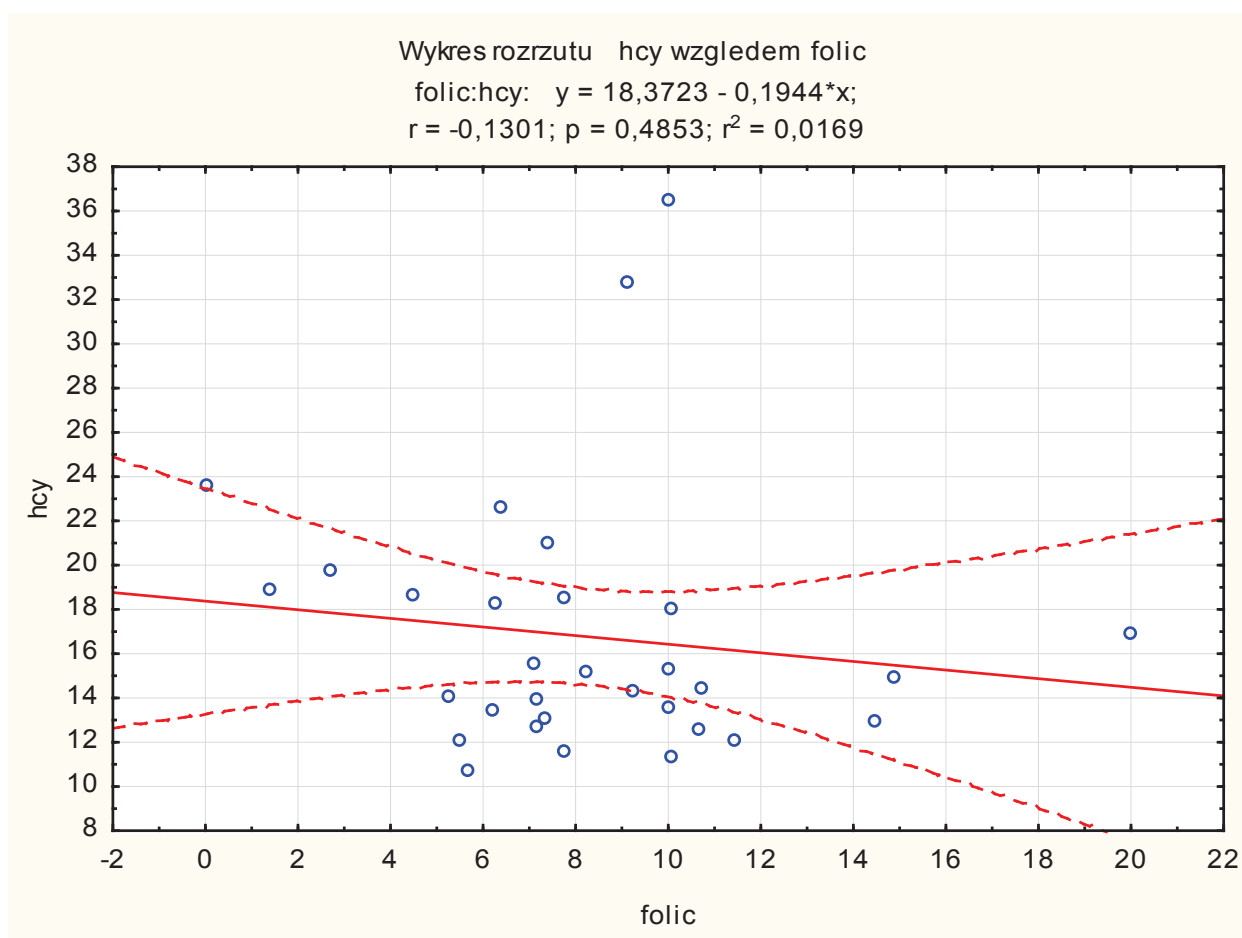
Wykres 18. Poziom Hcy względem poziomu witaminy B12 w całej grupie chorych N=192; $p < 0.05$ korelacja rang Spearmana



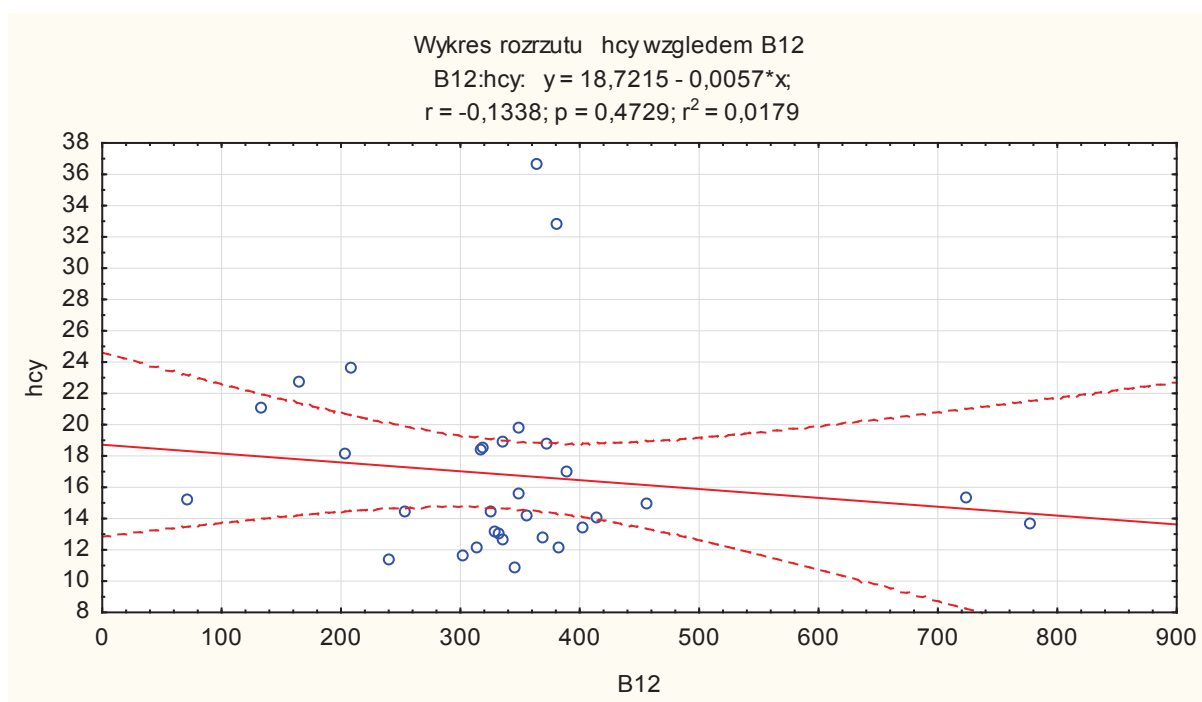
Wykres 19. Poziom Hcy względem poziomu kwasu foliowego w grupie PDD N=57; $p < 0.05$
korelacja rang Spearmana



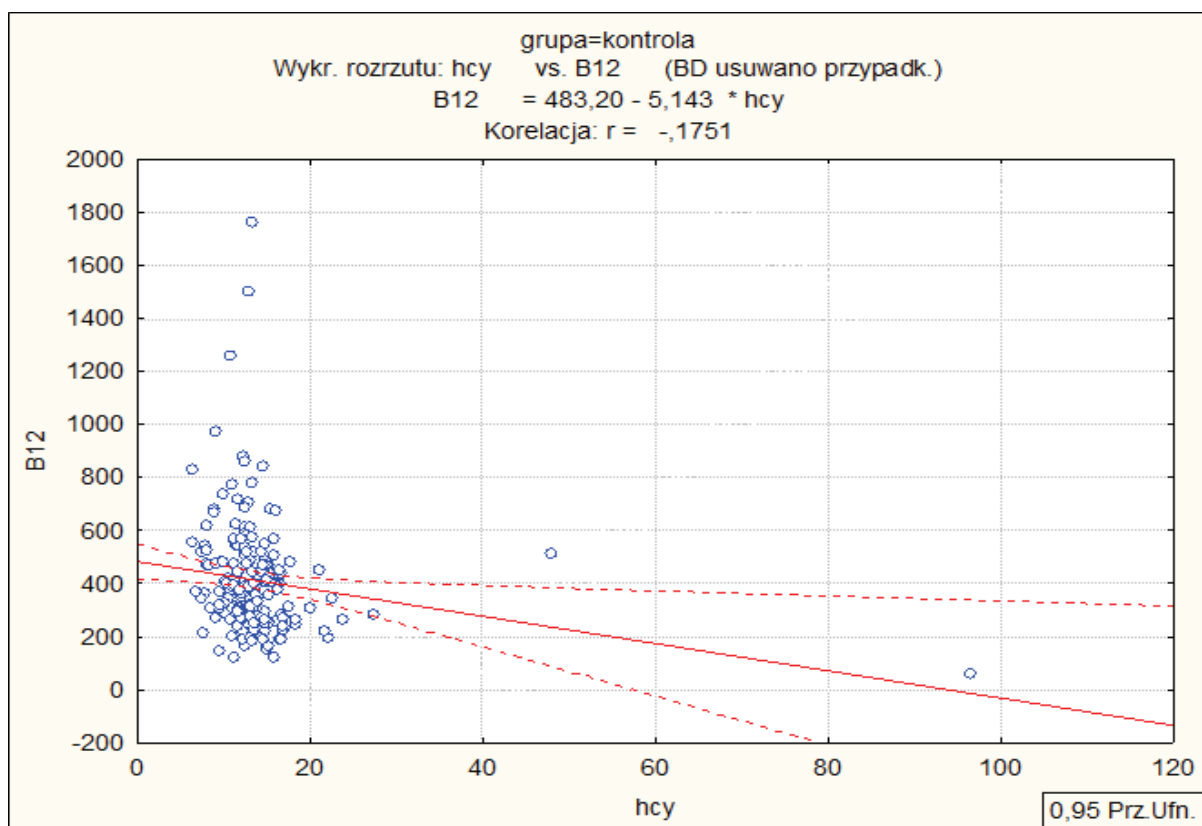
Wykres 20. Poziom Hcy względem poziomu witaminy B12 w grupie PDD N=57; $p < 0.05$
korelacja rang Spearmana



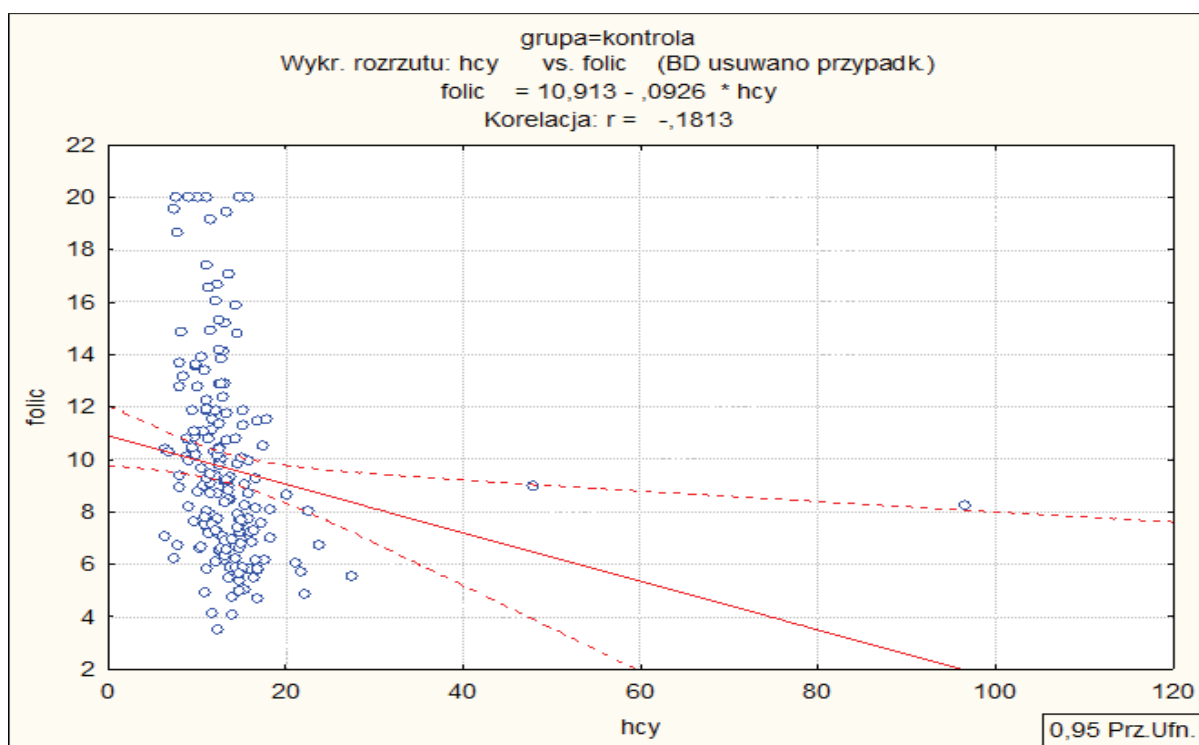
Wykres 21. Poziom Hcy względem poziomemu kwasu foliowemu w grupie PDD N=31; $p < 0.05$
korelacja rang Spearmana



Wykres 22. Poziom Hcy względem poziomu witaminy B12 w grupie PDD N=31; $p < 0.05$
 korelacja rang Spearmana



Wykres 23. Poziom Hcy względem poziomu witaminy B12 w grupie kontrolnej N=184; $p < 0.05$
 korelacja rang Spearmana



Wykres 24. Poziom Hcy względem poziomu kwasu foliowego w grupie kontrolnej N=184; $p < 0.05$
korelacja rang Spearmana