

*Bogna Brockhuis*

**Zaburzenia perfuzji mózgowej ocenione metodą tomografii  
emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) u pacjentów z  
otępieniem z ciałami Lewy'ego, chorobą Parkinsona oraz  
chorobą Alzheimera**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych**

**Katedra Medycyny Nuklearnej i Informatyki Radiologicznej**

**Akademia Medyczna w Gdańsku**

***Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. med. Piotr Lass***

***Promotor: Dr hab. med. Jarosław Sławek***

**Gdańsk 2009**

## **Podziękowania**

Autorka składa serdeczne podziękowania swojemu pierwszemu nauczycielowi medycyny nuklearnej prof.dr hab. med. Piotrowi Lassowi oraz promotorowi dr hab. med. Jarosławowi Sławkowi za wyrozumiałość, okazaną przychylność, troskę oraz naukę wytrwałości i precyzji podczas pisania niniejszej pracy.

Gorące podziękowania za życzliwą pomoc w badaniach pacjentów z otępieniem autorka składa dr Mirosławie Derejko, dr Dariuszowi Wieczorkowi, Emilii Sitek oraz dr Mirosławie Dubaniewicz-Wyberalskiej.

Autorka dziękuje za cierpliwość i okazaną pomoc dr Tomkowi Bandurskiemu.

Autorka jest wdzięczna i serdecznie dziękuje za gromne wsparcie kolegom z Zakładu Medycyny Nuklearnej: Jackowi Teodorczykowi, dr Grzegorzowi Romanowiczowi oraz szczególnie dr Krystynie Mizan-Gross.

## Spis treści

<b>I.</b>	<b>Wstęp .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>Przegląd piśmiennictwa.....</b>	<b>3</b>
<b>1.</b>	<b>Otępienie z ciałami Lewy’ego.....</b>	<b>3</b>
1.1.	Epidemiologia.....	3
1.2.	Kryteria diagnostyczne .....	4
1.3.	Zmiany neuropatologiczne w otępieniu z ciałami Lewy’ego .....	10
<b>2.</b>	<b>Choroba Alzheimera .....</b>	<b>13</b>
2.1.	Epidemiologia.....	13
2.2.	Kryteria diagnostyczne .....	14
2.3.	Zmiany neuropatologiczne w chorobie Alzheimera .....	16
<b>3.</b>	<b>Choroba Parkinsona z otępieniem.....</b>	<b>17</b>
3.1.	Epidemiologia.....	17
3.2.	Kryteria diagnostyczne .....	18
3.3.	Zmiany neuropatologiczne w chorobie Parkinsona .....	19
<b>4.</b>	<b>Neuroobrazowanie w otępieniu z ciałami Lewy’ego, w chorobie Alzheimera i w otępieniu w chorobie Parkinsona .....</b>	<b>21</b>
4.1.	Strukturalne (anatomiczne) badania obrazowe .....	21
4.2.	Funkcjonalne badania obrazowe w DLB, AD i PDD .....	22
<b>III.</b>	<b>Cele pracy .....</b>	<b>30</b>
<b>IV.</b>	<b>Materiał i Metody .....</b>	<b>31</b>
<b>1.</b>	<b>Opis badanej grupy chorych.....</b>	<b>31</b>
<b>2.</b>	<b>Ocena neuropsychologiczna .....</b>	<b>33</b>
<b>3.</b>	<b>Metodologia badania SPECT.....</b>	<b>35</b>
3.1.	Stosowany radiofarmaceutyk .....	35
3.2.	Akwizycja danych .....	36
3.3.	Względna regionalna perfuzja mózgowa.....	38
3.4.	Wskaźnik perfuzji mózgowej przód/tył.....	38
3.5.	Wskaźnik korowo/podkorowy .....	39
<b>4.</b>	<b>Analiza statystyczna danych.....</b>	<b>41</b>

<b>V.</b>	<b>Wyniki.....</b>	<b>42</b>
1.	<b>Dane demograficzne .....</b>	<b>42</b>
2.	<b>Wyniki badania SPECT .....</b>	<b>44</b>
2.1.	Zaburzenia perfuzji mózgowej w grupach pacjentów z DLB, AD i PDD oraz w grupie kontrolnej .....	44
2.1.1.	Uśredniona wartość perfuzji mózgowej dla całego mózgu w poszczególnych grupach chorych .....	44
2.1.2.	Zaburzenia perfuzji w regionach zainteresowania.....	44
2.2.	Typ zaburzeń perfuzji .....	50
2.2.1.	Wskaźnik przód/tył perfuzji mózgowej.....	50
2.2.2.	Wskaźnik korowo-podkorowy .....	51
2.2.3.	Analiza dyskryminacyjna .....	53
2.3.	Zaburzenia poznawcze a badanie SPECT .....	54
2.3.1.	Zaburzenia funkcji poznawczych.....	54
2.3.2.	Badanie funkcji poznawczych i regionalnej perfuzji mózgowej.....	55
3.	<b>Zaburzenia perfuzji a czynniki kliniczne .....</b>	<b>56</b>
3.1.	Korelacja między czasem trwania choroby a perfuzją w regionach zainteresowania. ....	56
3.2.	Zaburzenie perfuzji a halucynacje u chorych z DLB i PDD .....	56
3.3.	Ciężkość choroby (UPDRS) a pogorszenie perfuzji u chorych z DLB i PDD.....	57
4.	<b>Podsumowanie wyników .....</b>	<b>58</b>
<b>VI.</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>60</b>
1.	<b>Ocena zaburzeń perfuzji mózgowej za pomocą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy’ego, chorobą Parkinsona oraz w chorobie Alzheimera .....</b>	<b>60</b>
1.1.	Zaburzenia uśrednionej i regionalnej perfuzji mózgowej u chorych z otępieniem z ciałami Lewy’ego, w chorobie Parkinsona i w chorobie Alzheimera .....	60
1.2.	Próba ustalenia typowego wzorca zaburzeń perfuzji u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy’ego, w chorobie Parkinsona i chorobie Alzheimera .....	73
1.2.1.	Omówienie wyznaczonego wskaźnika perfuzji przód/tył .....	73
1.2.2.	Omówienie wartości uśrednionej perfuzji korowej, podkorowej oraz wskaźnika korowo/ podkorowego.....	74
1.2.3.	Analiza dyskryminacji .....	77

1.3.	Próba znalezienia zależności pomiędzy lokalizacją zaburzeń perfuzji a profilem zaburzeń poznawczych u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego, chorobą Parkinsona oraz chorobą Alzheimera.....	78
<b>2.</b>	<b>Korelacja kliniczna między wynikami SPECT a wybranymi czynnikami klinicznymi.....</b>	<b>80</b>
2.1.	Korelacja między czasem trwania choroby a regionalną perfuzją z wyłączeniem zmiennej jaką jest wiek chorych.....	80
2.2.	Zaburzenie perfuzji potylicy a halucynacje u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy`ego w chorobie Parkinsona .....	83
2.3.	Ciężkość choroby (UPDRS) a pogorszenie perfuzji u chorych z DLB i PDD.....	83
<b>3.</b>	<b>Podsumowanie dyskusji.....</b>	<b>84</b>
<b>VII.</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>88</b>
<b>VIII.</b>	<b>Streszczenie .....</b>	<b>90</b>
<b>IX.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>93</b>
<b>X.</b>	<b>Spis tabel, rysunków i wykresów .....</b>	<b>109</b>
<b>XI.</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>111</b>

## I. Wstęp

Otępienie w związku ze starzeniem się społeczeństw występuje coraz częściej i dotyczy 7% populacji ogólnej w wieku powyżej 65 lat, a niemal 30% osób powyżej 80 roku życia (156). Wiek jak dotąd jest najpewniejszym czynnikiem ryzyka zespołów otępiennych, a w miarę postępu medycyny stale zwiększa się liczba ludzi starszych. W roku 1900 osoby powyżej 65 roku życia stanowiły mniej niż 1% światowej liczby ludności, w 1992 roku odsetek ten wynosił już 6,2 % i szacuje się, że w 2050 roku zwiększy się do 20% (237). Według Jorma i wsp. wskaźnik rozpowszechnienia otępienia od 60 roku życia podwaja się co 5 lat aż do 94 roku życia (dla przedziału wieku 60-64 l. wynosi 0,7%) (114).

Najczęstszą przyczyną otępienia w Europie oraz w krajach, gdzie większość mieszkańców wywodzi się z europejskiej emigracji, jest choroba Alzheimera (*Alzheimer Disease - AD*). Trwa dyskusja dotycząca tego, która z przyczyn otępienia zajmuje drugie miejsce. Według niektórych badaczy drugie miejsce zajmuje otępienie z ciałami Lewy'ego (*Dementia with Lewy Body - DLB*), a trzecie otępienie naczyniopochodne (*Vascular Dementia - VaD*) (21). Inni uważają, że na drugim miejscu jest otępienie naczyniowe lub mieszane naczyniowo-alzheimerowskie (122, 152).

Z powodu podobnych objawów klinicznych występujących zarówno u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego (DLB) jak i u pacjentów z chorobą Alzheimera (AD) oraz w chorobie Parkinsona z otępieniem (PDD) trudne jest różnicowanie DLB z AD i DLB z PDD (210). Niektórzy autorzy uważają, że DLB i idiopatyczna postać choroby Parkinsona to „skrajne” postacie pewnego continuum kliniczno-patologicznego tej samej choroby zwanej niekiedy chorobą ciał Lewy'ego (60). Podobnie związki między DLB i AD są również przedmiotem dyskusji. Hansen i wsp. uważają, że DLB jest wariantem AD (79), natomiast inni uznają je za dwie oddzielne jednostki chorobowe (48, 131). W DLB znajdujemy cechy neuropatologiczne typowe dla AD, natomiast w AD znajdujemy ciała Lewy'ego (*Lewy bodies - LB*), typowe dla DLB (11). Należy pamiętać, że jedyna pewna diagnoza to nadal badanie neuropatologiczne. Kryteria kliniczne mimo rewizji i poprawek nadal nie osiągnęły 100% specyficzności, a rozpoznanie - szczególnie w DLB i PDD - stawiane jest późno. Rozwój nowych

możliwości terapeutycznych np. zastosowanie inhibitorów cholinesterazy, które we wczesnym okresie poprawiają funkcje poznawcze oraz nadzieja na znalezienie skutecznej neuroprotekcji powodują, że poszukuje się jak najwcześniejszego markera otępienia. Szczególnie ważne jest trafne rozpoznanie DLB z powodu niebezpiecznej wrażliwości na leki z grupy neuroleptyków klasycznych. Ich stosowanie w tej grupie chorych powoduje znaczne nasilenie objawów pozapiramidowych i wzrost śmiertelności (156).

Badania, które są przydatne w szybkim rozpoznaniu to badania neuroobrazowe, szczególnie badania z wykorzystaniem znaczników izotopowych jak Pozytronowa Tomografia Emisyjna (*Positron Emission Tomography* - PET) czy Tomografia Emisyjna Pojedynczego Fotonu (*Single Photon Emission Computer Tomography* - SPECT). Znaczenie diagnostyczne badania układu transportującego dopaminę z wykorzystaniem  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT (jod 123-2 $\beta$ -carboxymethoxy-3 $\beta$ -[4-jodophenyl] tropan) za pomocą SPECT czy badania PET z użyciem  $^{18}\text{F}$ -dopa zostało dokładnie zbadane i wyniki tych badań zostały umieszczone w kryteriach diagnostycznych dla rozpoznania DLB. Natomiast rola badania przepływu mózgowego nie jest do końca jasna i istnieją istotne rozbieżności w interpretacji wyników. Badania z użyciem znaczników dla układów transportujących dopaminę mają znaczenie w różnicowaniu AD i DLB, ale profil zaburzeń metabolizmu czy przepływu korowego i podkorowego pozwalający różnicować AD, DLB i PDD nie jest jednoznacznie określony. Nadal poszukuje się charakterystycznego wzorca zaburzeń perfuzji czy metabolizmu typowego dla poszczególnych schorzeń.

## **II. Przegląd piśmiennictwa**

### **1. Otępienie z ciałami Lewy'ego**

Otępienie z ciałami Lewy'ego jest według większości autorów drugą po chorobie Alzheimera najczęściej występującą postacią otępienia o podłożu neurodegeneracyjnym u ludzi starszych i stanowi 10-30% przypadków otępienia potwierdzonych w badaniu pośmiertnym (35, 49, 136, 155, 182, 229).

Według innych autorów DLB występuje na trzecim miejscu po AD i otępieniu naczyniowym (VaD) lub mieszanym: AD +VAD (122, 152).

Niestety, ocena rozpowszechnienia DLB w populacji ogólnej jest niezwykle trudna, ponieważ pewne rozpoznanie może być oparte jedynie na stwierdzeniu charakterystycznego obrazu patologicznego w badaniu pośmiertnym. Stąd w 1996 roku zostały ustalone, a w 2005 roku zmodyfikowane przez International Psychogeriatric Assotiation I European Movement Disorder Society kryteria kliniczne dla rozpoznania tej jednostki chorobowej (152, 155).

Pierwszy przypadek pacjenta z DLB został opublikowany w 1961 roku przez Okazaki (178).

#### **1.1. Epidemiologia**

Szacuje się, że nawet 30% wszystkich przypadków otępienia zweryfikowanych neuropatologicznie to DLB (111, 155). Niestety, z powodu niskiej czułości kryteriów klinicznych jest to jednostka chorobowa rozpoznawana przyżyciowo stosunkowo rzadko (184). Swoistość zastosowanych kryteriów w większości badań wynosiła ponad 80%, podczas gdy czułość wahała się od 18% do 100% (156). Tak duża rozbieżność wyników jest skutkiem ich retrospektywnego charakteru, różnoczasowego pojawiania się objawów osiowych, nie do końca zdefiniowanych kryteriów diagnostycznych oraz małej liczebności grup chorych (208). Dodatkowo rozpoznanie DLB utrudnia fakt, że kryteria rozpoznania PDD, jednostki często trudnej do odróżnienia od DLB, ustalone zostały dopiero niedawno, w roku 2007 (57). Średni czas trwania DLB wynosi od 2-20 lat z wartością średnią 5-6 lat (152, 167).

Jak dotąd nie udało się znaleźć specyficznych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia otępienia z ciałami Lewy'ego (156).



## 1.2. Kryteria diagnostyczne

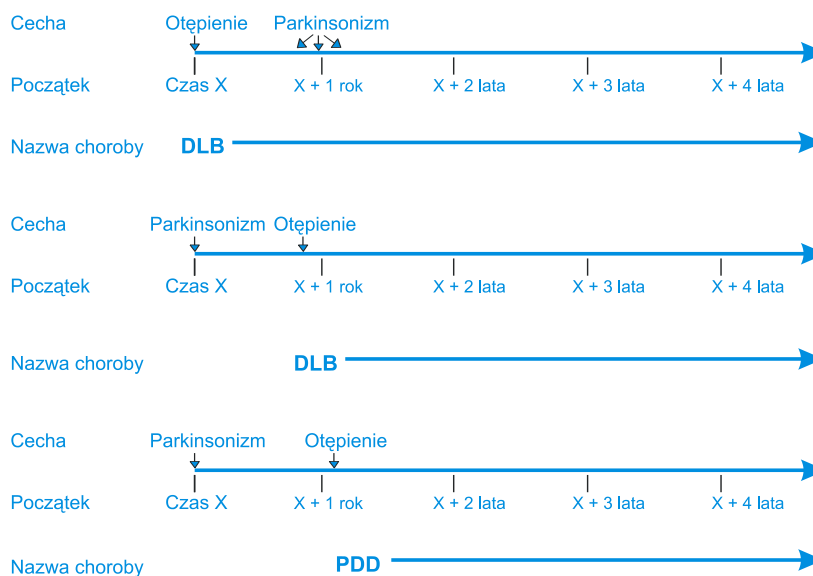
Objawem niezbędnym do rozpoznania DLB jest postępujące zaburzenie procesów poznawczych utrudniające prawidłowe funkcjonowanie społeczne i zawodowe. Przyjmuje się ponadto trzy kryteria osiowe: fluktuacyjny przebieg zaburzeń poznawczych, nawracające omamy wzrokowe oraz objawy parkinsonizmu. Do niedawna obecność dwóch z trzech objawów osiowych pozwalała na rozpoznanie prawdopodobnego DLB (*probable DLB*), a obecność tylko jednego objawu osiowego-możliwego DLB (*possible DLB*). Obecnie według nowych, zmodyfikowanych kryteriów diagnostycznych (152) do rozpoznania prawdopodobnego DLB wystarczy jeden objaw osiowy oraz patologiczny wynik badania SPECT z użyciem  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT (badanie układu transportującego dopaminę) lub badania PET za pomocą  $^{18}\text{F}$ -DOPA (120, 122). Dodatkowo istnieją objawy wspomagające rozpoznanie choroby: powtarzające się upadki, omdlenia, przemijające zaburzenia świadomości, nadwrażliwość na neuroleptyki, usystematyzowane urojenia lub omamy innego rodzaju niż wzrokowe. Kryteria diagnostyczne zostały umieszczone w tab. 1.

**Tabela 1. Poprawione kryteria diagnostyczne dla DLB (152)**

<p>Objawy zasadnicze (<i>central feature</i>)</p> <p>Niezbędne do rozpoznania możliwego lub prawdopodobnego DLB          -Postępujące zaburzenia poznawcze w stopniu zaburzającym życie społeczne i zawodowe.          Znaczące i stałe zaburzenia pamięci nie muszą konieczne występować w początkowym stadium, ale wykazują tendencję do pogarszania się. Szczególnie upośledzone są zaburzenia uwagi, funkcje wykonawcze, wzrokowo-przestrzenne</p>
<p>Objawy osiowe- podstawowe (<i>core feature</i>)</p> <p>Obecność dwóch objawów konieczna do rozpoznania prawdopodobnego, obecność jednego konieczna do rozpoznania możliwego DLB          1.Fluktuacyjny charakter zaburzeń poznawczych ze szczególnie zaburzoną uwagą i poziomem czuwania.          2.Nawracające omamy wzrokowe          3.Parkinsonizm</p>
<p>Objawy sugerujące rozpoznanie DLB (<i>suggestive features</i>)</p> <p>Wystąpienie 1 lub więcej z tej grupy objawów razem z 1 lub więcej z objawów osiowych daje rozpoznanie prawdopodobnego DLB. Przy braku objawów osiowych obecność jednego lub więcej z tej grupy wystarcza do rozpoznania możliwego DLB          -niski wychwyty znaczników transporterów dopaminy w jądrach podstawy w badaniu SPECT lub PET          -zaburzenia ruchowe związane z fazą REM          -nadwrażliwość na neuroleptyki</p>
<p>Objawy dodatkowe (<i>supportive features</i>)</p> <p>Występują również w innych niż DLB otępieniach.          -powtarzające się upadki i omdlenia          -przejściowe zaburzenia świadomości          -poważne zaburzenia autonomiczne: hipotensja ortostatyczna, nietrzymanie moczu          -halucynacje inne niż wzrokowe          -usystematyzowane urojenia          -depresja</p>
<p>Objawy zmniejszające prawdopodobieństwo diagnozy DLB</p> <p>-choroba naczyniowa manifestująca się objawami ogniskowymi lub stwierdzona w badaniach obrazowych          -obecność innych chorób (w tym ośrodkowego układu nerwowego) wyjaśniających stwierdzone objawy          -wystąpienie parkinsonizmu w zaawansowanych stadiach otępienia</p>
<p>Sekwencja czasowa objawów</p> <p>-rozpoznanie DLB można postawić, gdy otępienie wystąpiło przed lub razem z parkinsonizmem( jeżeli jest obecny)          -rozpoznanie otępienia w chorobie Parkinsona (PDD) powinno być zarezerwowane do przypadków w pewnej chorobie Parkinsona          -w praktyce klinicznej należy używać terminu najbardziej odpowiedniego do obrazu chorobowego: choroba z ciałami Lewy'ego albo alfa-synukleinopatie          -w badaniach, w których konieczne jest dokonanie rozdziału między DLB i PDD dla rozpoznania DLB rekomenduje się zasadę różnicy jednego roku pomiędzy początkiem otępienia i parkinsonizmem</p>

Ponieważ wiele cech klinicznych i patologicznych typowych dla otępienia w chorobie Parkinsona jest wspólnych również dla otępienia z ciałami Lewy'ego przyjęto tzw. „zasadę jednego roku”- jeżeli objawy otępienia pojawiły się w ciągu pierwszego roku od wystąpienia objawów zespołu parkinsonowskiego to rozpoznajemy DLB. Jeżeli natomiast otępienie wystąpiło później, po upływie co najmniej roku od początku objawów parkinsonowskich, traktujemy je jako PD z otępieniem (PDD) (156). Należy jednak dodać, że kryterium to zostało ustalone arbitralnie przez grupę ekspertów i nie jest poparte systematycznymi badaniami. Na rysunku 1 przedstawiono schematycznie „zasadę jednego roku”.

**Rysunek 1. Schematyczne przedstawienie „zasady jednego roku” w różnicowaniu DLB i PDD**



Pacjenci z DLB mają neuropsychologicznie objawy uszkodzenia jednocześnie struktur korowych i podkorowych, takie jak zaburzenia funkcji wykonawczych, wzrokowo-przestrzennych oraz deficyty uwagi. Pozwala to na różnicowanie DLB z AD, gdzie dominującym objawem są zaburzenia pamięci (51, 231). Chorzy z DLB osiągają lepsze wyniki w testach oceniających pamięć werbalną, a gorsze w zadaniach sprawdzających zdolności wzrokowo-przestrzenne w porównaniu z pacjentami z AD. Według niektórych autorów różnice w profilu

neuropsychologicznym między tymi grupami pacjentów można wykazać za pomocą tak prostego testu przesiewowego, jakim jest MMSE (5, 40, 63).

Charakterystycznym objawem DLB są fluktuacje (falowanie) funkcji poznawczych ze zmianami pojawiającymi się gwałtownie w ciągu minut - godzin lub powoli w ciągu tygodni-miesiący. Występują u 50-70% pacjentów. W późnych fazach choroby fluktuacje zwykle zanikają.

Do objawów osiowych należą również omamy wzrokowe. Są częstym zjawiskiem i występują niekiedy jako pierwszy objaw DLB. Chory widzi przedmioty ożywione: zwierzęta, często dzieci nawiedzające dom pacjenta. Obrazy są bardzo wyraźne, trójwymiarowe, barwne. W trakcie występowania halucynacji pacjenci są w stosunku do nich pozbawieni krytycyzmu. Krytycyzm może wrócić po ustąpieniu objawów (66).

Inne objawy psychiatryczne występujące w DLB to urojenia, apatia i lęk. Bywa, że objawy te stają się pierwszą przyczyną szukania pomocy specjalistycznej (156).

U 25-50% pacjentów z DLB występują objawy pozapiramidowe (zespół parkinsonowski) w chwili rozpoznania choroby, a następnie odsetek ten wzrasta do 75% w przebiegu choroby (145). Należy jednak pamiętać, że chociaż parkinsonizm jest jednym z objawów osiowych, to nie jest on warunkiem koniecznym do rozpoznania DLB. Aż w 25% przypadków potwierdzonego pośmiertnie DLB nie stwierdzono objawów pozapiramidowych za życia pacjenta. Jest to, niestety, przyczyną częstego nierozpoznania DLB. Typowymi objawami ruchowymi dla DLB jest symetryczne wzmożenie napięcia mięśniowego i spowolnienie ruchowe. Istnieje mniejsza niż w PD tendencja do występowania drżenia, większe zaburzenia równowagi, chodu i niestabilność postawy, mogąca prowadzić do upadków oraz maskowatość twarzy. Dodatkowo mogą wystąpić zaburzenia połykania i dyszartria. W przeciwieństwie do idiopatycznej postaci PD objawy parkinsonowskie w DLB są częściej symetryczne (145).

*Nadwrażliwość na neuroleptyki:* błędne rozpoznanie psychozy lub jakościowych zaburzeń świadomości (zespołów majaczeniowych) może prowadzić do włączenia leków przeciwpsychotycznych. U 50%-80% pacjentów chorych z DLB może występować zjawisko nadwrażliwości na klasyczne neuroleptyki. Podanie neuroleptyków u pacjentów z DLB powoduje gwałtowne i znaczne nasilenie

szttywności, niestabilności postawy, upadków, splątania i ogólnego pogorszenia sprawności. Wszystkie te czynniki oraz ograniczenie poruszania się, zmniejszenie ilości przyjmowanych posiłków i płynów stanowią przyczynę 2-3 - krotnego zwiększenia śmiertelności (153).

Jednym z objawów dodatkowych pomocnych w rozpoznaniu DLB są zaburzenia ruchowe w fazie snu REM. Mogą być one objawem wyprzedzającym na wiele lat pojawienie się objawów ruchowych czy zaburzeń poznawczych. Polegają one na braku obniżenia napięcia mięśniowego występującego fizjologicznie w fazie REM i na niepokoju ruchowym. Może to być przyczyną urazów samych chorych lub osób śpiących obok. Innymi objawami dodatkowymi są poważne zaburzenia czynności układu autonomicznego: hipotonia ortostatyczna oraz zwiększona wrażliwość baroreceptorów zatoki szyjnej. W następstwie powstają ortostatyczne zawroty głowy, stany przedomdleniowe, omdlenia i upadki. Nietrzymanie moczu w DLB występuje wcześniej niż w AD (156).

Otępienie z ciałami Lewy'ego poza wspomnianą AD i PD z otępieniem wymaga różnicowania z atypowym parkinsonizmem (postępujące porażenie nadjądrowe - PSP, zanik wieloukładowy - MSA, zwyrodnienie korowo-podstawne - CBD), z otępieniem naczyniowym oraz z chorobą Creutzfeldta-Jakoba. Z powodu występowania w DLB nasilonych objawów psychiatrycznych (przypadki ostrych i podostrych zespołów omamowo-urojeniowych z otępieniem i z okresowo występującymi jakościowymi zaburzeniami świadomości), chorobę tę należy różnicować z powszechnie przyjętym w praktyce klinicznej terminem „psychozy starczej”. Najprawdopodobniej pod pojęciem tym kryje się większość nierozpoznanych przypadków DLB (145). Jak już wspomniano wyżej, ma to ogromne konsekwencje ze względu na nadwrażliwość na neuroleptyki oraz brak właściwego leczenia (inhibitorami cholinesterazy i lekami przeciwparkinsonowskimi).

W tab. 2 przedstawiono znaczenie badań dodatkowych w rozpoznaniu DLB wg. kryteriów diagnostycznych McKeith z 2005.

**Tabela 2. Badania dodatkowe ujęte w kryteriach diagnostycznych dla DLB (152)**

<p>Objawy sugerujące rozpoznanie DLB (<i>suggestive features</i>)</p> <p>Wystąpienie 1 lub więcej z tej grupy objawów razem z 1 lub więcej z objawów osiowych daje rozpoznanie prawdopodobnego DLB. Przy braku objawów osiowych obecność jednego lub więcej z tej grupy wystarcza do rozpoznania możliwego DLB</p> <p>-niski wychwyty znacznika dla układu transportującego dopaminę w zwojach podstawy mózgu widoczny w badaniach SPECT lub PET</p>
<p>Objawy dodatkowe (<i>supportive features</i>)</p> <p>Zwykle obecne, ale bez udowodnionej specyficzności diagnostycznej</p> <p>-względnie zachowane struktury środkowego płata skroniowego w obrazie TK/ MRI</p> <p>-uogólniony niski wychwyty znacznika w badaniu perfuzyjnym SPECT/ PET z redukcją aktywności w okolicy potylicznej</p> <p>-nieprawidłowy wychwyty MIBG w scyntygrafii mięśnia sercowego</p> <p>-widoczna aktywność fal wolnych w badaniu EEG, z falami ostrymi z płata skroniowego</p>

Natomiast zestawienie różnic w objawach klinicznych DLB, AD oraz PDD przedstawia tab. 3.

**Tabela 3. Porównanie obrazu klinicznego DLB, AD i PDD (167)**

	PDD	DLB	AD
Objawy neuropsychiatryczne			
Halucynacje wzrokowe	++	+++	+
Urojenia	+	+++	++
Depresja	++	++	++
Apatia	+	++	++
Komentarz	Halucynacje występują w połączeniu z terapią (antycholinergiczną) i/lub terapią dopaminergiczną	Utrwalone halucynacje występują wcześniej w przebiegu choroby	Halucynacje występują późno w przebiegu choroby
Pozapiramidowe zaburzenia ruchowe			
Drżenie	+++	++	-
Sztwywność	+++	+++	+
Bradykineza (spowolnienie ruchów)	+++	+++	+
Komentarz	Występują jako pierwsze objawy choroby, często asymetrycznie	Podobny stopień ciężkości jak w PD, bardziej wyrażona sztywność i spowolnienie ruchów nie u wszystkich chorych	Występują rzadko, zwykle łagodne i w późnym stadium
Fluktuacja zaburzeń poznawczych	-	+++	+
Komentarz		Wyraźnie zaznaczone, wcześniej w przebiegu choroby	
Neuropsychologia	Uszkodzenie funkcji wykonawczych	Wczesne zaburzenie uwagi i funkcji wzrokowo-przestrzennych	Wczesne uszkodzenie pamięci deklaratywnej i uwagi

### 1.3. Zmiany neuropatologiczne w otępieniu z ciałami Lewy'ego

Ciała Lewy'ego (*Lewy bodies* - LB) po raz pierwszy zostały opisane przez niemieckiego patologa Friedricha Lewy'ego w 1913 r. Opisał on ich obecność w obrębie jądra nerwu błędnego i jądra Meynerta w preparatach mózgow chorych na chorobę Parkinsona (138), a Tretiakoff nazwał je dla uczczenia ich odkrywcy ciałami Lewy'ego.

Anatomopatologicznie LB to owalnego kształtu wtręty wewnątrzkomórkowe z ciemnym jądrem otoczone jasną obwódką, zawierające alfa-synukleinę (dlatego otępienie z ciałami Lewy'ego należy do grupy schorzeń mających wspólne podłoże neuropatologiczne związane z odkładaniem się tego białka synaptycznego, tzw. synukleinopatii). Należą do nich również choroba Parkinsona oraz zanik wieloukładowy (MSA).

Istotny jest fakt, że LB znajduje się także w PD oraz w AD. Budowa LB w PD i DLB nie wykazuje istotnych różnic (54). W przeciwieństwie jednak do PD, gdzie występują głównie podkorowo, w DLB są one rozsiane w całej korze, w układzie limbicznym oraz w innych regionach podkorowych. Korowe ciała Lewy'ego są zwykle znajdowane w głębszych warstwach kory skroniowej, czołowej oraz wyspy. Korowe ciała Lewy'ego mogą być również obecne w PD, jednak w mniejszym stopniu. Z tego powodu sugeruje się dla rozpoznania DLB obecność więcej niż pięciu korowych LB w każdym polu widzenia w stukrotnym powiększeniu (97). Miejscem powstawania korowych LB są prawdopodobnie zakończenia aksonów, potem wtręty pojawiają się w ciele neuronów (147).

Alfa-synukleina jest białkiem presynaptycznym zakończeń nerwowych i błony jądrowej neuronów (stąd nazwa syn-nucleina). Występuje w zdrowym mózgu i prawdopodobnie jest odpowiedzialna za tworzenie pęcherzyków synaptycznych. U podstaw tworzenia LB leży agregacja  $\alpha$ -synukleiny i tworzenie nierozpuszczalnych kompleksów białkowych.

Oprócz  $\alpha$ -synukleiny w skład LB wchodzi ubikwityna. To białko występuje niemal we wszystkich komórkach eukariotycznych (*ubiquitous* - *łac.* wszechobecny) i jest odpowiedzialne za usuwanie z komórek nieprawidłowo pofałdowanych lub uszkodzonych białek. Ubikwityna w nieznanym jeszcze sposób rozpoznaje

patologiczne białko i znakuje je (ubikwitynuje). Zbyt mała aktywność tego ubikwitynozależnego mechanizmu eliminacji może odgrywać ważną rolę w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych, gdzie odkładanie patologicznych białek prowadzi najpierw do dysfunkcji komórki, a ostatecznie do jej śmierci (8, 53, 222).

Dzięki wprowadzeniu immunocytochemii na poziomie mikroskopu elektronowego stało się możliwe dokładniejsze zbadanie chorób otępiennych o podłożu neurodegeneracyjnym. Nowe metody barwienia anty-ubikwityny oparte na immunologii spowodowały wzrost rozpoznawania LB u pacjentów z otępieniem (225).

#### *Lokalizacja LB a objawy kliniczne*

Samuel i wsp, twierdzą, że ilość LB oraz blaszek starczych w części środkowej kory ma istotny wpływ na ciężkość postaci klinicznej (196). Harding i wsp. oraz Gomez-Tartosa i wsp. nie znaleźli jednak korelacji między ilością LB, a ciężkością postaci klinicznej czy czasem trwania otępienia (77, 83).

Drugą charakterystyczną dla DLB zmianą są tzw. neuryty Lewy'ego, czyli degenerujące wypustki neuronów zlokalizowane w hipokampie, ciele migdałowatym i korze nowej.

Poza tym u chorych z DLB charakterystyczne są również: złoży amyloidowe (tzw. blaszki starcze) i zwyrodnienie neurofibrylarne charakterystyczne dla AD, regionalne ubytki neuronalne (głównie w obrębie pnia mózgu i jądra Meynerta, istoty czarnej), mikrowakuolizacja (zwyrodnienie gąbczaste - głównie w płatach skroniowych), ubytki neuroprzekaźników i synaps (212).

Kosaka wyróżnił dwie postacie DLB: „czystą” i „mieszaną”. Występowanie tylko jednego rodzaju zmian neuropatologicznych: LB i neurytów Lewy'ego to tzw. postać „czysta” (*pure*). Najczęściej jednak stwierdza się postać „wspólną”, mieszaną (*common*), w której współistnieje patologia ciał i neurytów Lewy'ego oraz alzheimerowska (131, 145). Hansen i wsp. uważają, że aż 75% pacjentów z DLB ma współistniejącą patologię typową dla AD: blaszki starcze i zwyrodnienie neurofibrylarne (79). Sądzi się, że pacjenci, u których występuje w dużym stopniu patologia „alzheimerowska”, mają profil objawów bardziej zbliżony do AD (11).



*Ciała Lewy'ego i ich współwystępowanie w innych jednostkach chorobowych*

Jak już wspomniano, u większości pacjentów z DLB występują również cechy anatomopatologiczne charakterystyczne dla choroby Alzheimera, m.in. blaszki starcze w korze mózgu i zwyrodnienie neurofibrylarne. U pacjentów z objawami otępienia, obecnością LB i zwyrodnieniem neurofibrylarnym małego stopnia przeważają objawy osiowe otępienia z ciałami Lewy'ego, podczas gdy u pacjentów ze zwyrodnieniem neurofibrylarnym dużego stopnia występują objawy typowe dla choroby AD (140, 159). Ciała Lewy'ego stwierdza się również w 1/3 przypadków wczesnej rodzinnej postaci AD spowodowanej mutacją genu preseniliny 1 i 2 lub mutacją białka prekursorowego amyloidu.

Kosaka i wsp. wysunęli koncepcję spektrum chorób charakteryzujących się neuropatologicznie występowaniem LB. Kliniczne objawy zaburzeń odzwierciedlają lokalizację uszkodzenia spowodowanego LB. Przykładem jest Czysta Niewydolność Autonomiczna (*ang. pure autonomic failure*), w której występowanie LB stwierdzono w układzie nerwowym centralnym i obwodowym lub Dysfagia z Ciałami Lewy'ego, z ich lokalizacją w ścianie przewodu pokarmowego (131).

Taka koncepcja wydaje się być interesująca, pozwala bowiem przypuszczać, że zaburzenia te posiadają wspólną patofizjologię czy etiologię. Znaczne nakładanie się objawów klinicznych PD i DLB oraz często brak możliwości rozróżnienia tych dwóch chorób w zaawansowanym stadium wydają się potwierdzać tę koncepcję (173).

Ciała Lewy'ego stanowią współistniejącą patologię nie tylko w PD i w AD, ale również występują w zespole Downa, zaniku wieloukładowym, postępującym porażeniu ponadjądrowym oraz zwyrodnieniu OUN typu I z odkładaniem żelaza (67).

Należy wspomnieć, że LB również u pacjentów z DLB i PD zlokalizowane są nie tylko wewnątrzczaszkowo. Występują w splocie sercowym, przewodzie pokarmowym, rdzeniu nadnerczy, splocie trzewnym, miednicznym i w zwojach współczulnych (227, 228, 234).

## 2. Choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera jest pierwotnie zwyrodnieniową chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się postępującym deficytem funkcji poznawczych, zwłaszcza pamięci, zaburzeniami korowymi (afazja, apraksja) oraz takimi zaburzeniami zachowania jak apatia, pobudzenie i objawy psychotyczne. Deficyty poznawcze oraz zaburzenia zachowania uniemożliwiają prawidłowe funkcjonowanie pacjenta w codziennym życiu, co powoduje liczne konsekwencje społeczne i ekonomiczne.

### 2.1. Epidemiologia

Choroba Alzheimera jest najczęstszą przyczyną występowania otępienia zarówno w Europie jak i w krajach gdzie większość ludności wywodzi się z europejskiej emigracji (55, 85). Dotyczy 5-10% osób powyżej 65 roku życia i niemal połowy populacji powyżej 80 roku życia (10, 58). Choroba Alzheimera jest ściśle związana z wiekiem i ogólna zasada głosi, że zachorowalność na AD podwaja się mniej więcej w okresach co 5 lat u osób pomiędzy 65 a 85 rokiem życia (189). Zasada ta nie obowiązuje po 85 roku życia - tu przeważa otępienie naczyniopochodne.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka AD jest wiek (91). Większość badań wskazuje na wzrost wskaźników chorobowości wraz z wiekiem do 90 roku życia (68, 114). Do innych czynników ryzyka AD należy niski poziom wykształcenia. Im dłuższy okres nauki, tym objawy kliniczne rozwijają się później, co może wiązać się z poziomem „rezerwy mózgowej” wyrażającej plastyczność mózgu (117).

Istnieją doniesienia na temat niższej prevalencji u kobiet przyjmujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) (119). Dane te nie są jednoznaczne i niektórzy twierdzą, że w istocie to czynnik „ochronny” edukacji daje niższe zachorowanie w tej grupie chorych (ponieważ HTZ stosują kobiety o wyższym poziomie edukacji).

Uraz głowy oraz zakażenie wirusem Herpes simplex-1 (HSV-1) to czynniki ryzyka o niejasnej patogenezie rozwoju AD, udokumentowane w niewielu pracach.

Zauważono związek ryzyka zachorowania na AD z licznymi czynnikami naczyniowymi, takimi jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu II, migotanie przedsionków, hiperhomocysteinemia, hipercholesterolemia oraz uprzednie przyjmowanie statyn. Czynniki te mogą mieć udział w patogenezie procesu

neurodegeneracyjnego (20). Według niektórych autorów mają one znaczenie wyłącznie jako czynniki spustowe dla zachorowania na AD (125, 201).

Osobnym czynnikiem ryzyka dla AD są czynniki genetyczne. Jak wspomniano wyżej, przyjętą teorią rozwoju AD jest zaburzenie metabolizmu białka prekursorowego  $\beta$ -APP (*ang.  $\beta$ -Amyloid Precursor Protein*) powodującego wzrost stężenia  $\beta$  amyloidu. Udało się zidentyfikować geny, których mutacje powodują postać rodzinną AD. Są to: gen zlokalizowany na dłuższym ramieniu chromosomu 21 kodujący białko prekursorowe -  $\beta$ -APP, gen kodujący presenilinę 1 (PSEN1) i presenilinę 2 (PSEN2). Nosicielstwo mutacji w tych genach stanowi nawet 100% czynnik ryzyka rozwoju AD. Należy jednak pamiętać, że grupa chorych o znanym czynniku dziedziczenia obejmuje jedynie 1,5 - 5% wszystkich przypadków AD (42).

Dodatkowo wykazano, że allel epsilon 4 genu apolipoproteiny E (*APOE*) zwiększa ryzyko zachorowania zarówno na rodzinną, jak i sporadyczną postać AD. Czynnikiem ten występuje w 85% przypadków sporadycznych.

Najnowsze badania donoszą o zwiększonym ryzyku wystąpienia AD u osób z polimorfizmem genu dla 24-hydroksylazy cholesterolu (CYP 46) (180).

Uważa się, że jednym z czynników inicjujących lub modulujących odkładanie amyloidu jest proces zapalny i aktywacja systemu immunologicznego poprzez wnikanie leukocytów przez uszkodzoną barierę krew-mózg np. z powodu urazu głowy. Na kumulację  $\beta$ -amyloidu wpływają białka ostrej fazy reakcji zapalnej, takie jak  $\alpha$ -1-antychymotrypsyna i  $\alpha$ -2-makroglobulina. Ochronne działanie leków przeciwzapalnych może pośrednio wskazywać na rolę procesów zapalnych i reakcji immunologicznych w patogenezie choroby AD (19).

## 2.2. Kryteria diagnostyczne

Najczęściej stosowane są w diagnostyce opisowe kryteria diagnostyczne pozwalające na kliniczne rozpoznanie AD wg Amerykańskiej Akademii Psychiatrycznej tzw DSM-IV (6). Kryteria diagnostyczne przedstawiono w tab. 4.

**Tabela 4. Kryteria diagnostyczne otępienia typu Alzheimerowskiego wg DSM-IV**

<p><b>A.</b> Rozwój licznych deficytów poznawczych przejawiających się jako zaburzenia pamięci (osłabiona zdolność do uczenia się nowych albo przypomnienia poprzednio wyuczonych informacji);</p> <p><b>B.</b> Obecność jednego lub więcej z następujących objawów:          -afazja          -apraksja          -agnozja          -zaburzenia działań wykonawczych (planowanie, organizacja, abstrakcja).</p> <p><b>C.</b> Zaburzenia poznawcze w kryterium A1 i A2 powodują znaczące zaburzenie funkcjonowania społecznego lub zawodowego i wykazują znaczące pogorszenie w porównaniu z poprzednim poziomem funkcjonowania.          Przebieg charakteryzuje się stopniowym początkiem, ciągłym narastaniem zaburzeń poznawczych.</p> <p><b>D.</b> Zaburzenia poznawcze w kryterium A1 i A2 nie są spowodowane żadną z wymienionych przyczyn:          1. inne stany patologiczne OUN powodujące deficyt pamięci i poznawania (otępienie naczyniopochodne, choroba Parkinsona, choroba Huntingtona, krwaki, wodogłowie normotensyjne, guz),          2. choroby układowe, o których wiadomo, że są przyczyną otępienia (niedoczynność tarczycy, awitaminoza B<sub>12</sub>, niedobór kwasu foliowego, niacyny, hiperkalcemia, kiła układu nerwowego, HIV),          3. stany spowodowane substancjami toksycznymi.</p> <p><b>E.</b> Deficyty poznawcze nie występują wyłącznie z zaburzeniami świadomości.</p>
--

W opinii wielu ekspertów europejskich podstawą rozpoznania otępienia powinny być kryteria Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10). Kryteria kliniczne otępienia w AD przedstawiono w tab. 5.

**Tabela 5. Kryteria kliniczne otępienia w AD wg ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, 1994)**

<p>Spełnione kryteria zespołu otępiennego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podstępny początek z powolnym pogarszaniem się stanu chorego,</li> <li>- nieobecność objawów klinicznych i inne wyniki badań wykluczające możliwość wystąpienia otępienia jako rezultatu innych chorób układowych lub chorób mózgu,</li> <li>- nieobecność nagłego, udarowego początku objawów uszkodzenia ogniskowego ośrodkowego układu nerwowego.</li> </ul>
---

Przebieg kliniczny AD można podzielić na trzy stadia w zależności od czasu trwania objawów i stopnia zaawansowania choroby. Pierwszym stadium przedklinicznym są łagodne zaburzenia procesów poznawczych (*ang. mild cognitive impairment*). Wiadomo, że faza ta musi trwać wiele lat, ale nie ma żadnych markerów biologicznych choroby w tym stadium i nie każdy chory z objawami łagodnych zaburzeń ewoluuje w kierunku AD (szacuje się 5-10% rocznie). W drugiej fazie AD (otępienie łagodne i umiarkowane) uszkodzeniu ulega świeża pamięć deklaratywna (pamięć umożliwiającą przyswajanie nowych faktów). Późna pamięć

deklaratywna i pamięć proceduralna (wymagająca treningu np. jazda na nartach) w chorobie AD długo pozostają niezaburzone. Pacjenci z AD mają także zaburzone funkcje wzrokowo-przestrzenne, planowania. Z czasem dołączają się takie zaburzenia jak afazja, agnozja i apraksja. U około 20% pacjentów występuje agresja, szczególnie uciążliwa dla opiekunów. Natomiast u 30-40% pacjentów z AD mogą wystąpić zaburzenia pozapiramidowe pod postacią sztywności mięśniowej, ale zwykle bez drżenia. Wraz z postępem choroby mogą pojawiać się mioklonie.

W ostatniej fazie terminalnej (otępienia głębokiego) chory traci orientację co do własnej osoby, nie rozpoznaje też osób najbliższych. Afazja jest prawie pełna. Chorzy są pobudzeni i agresywni lub odwrotnie - apatyczni i wyczerpani.

Dla lepszej oceny stopnia nasilenia objawów zespołu otępiennego opracowano skale: Global Deterioration Scale (GDS) i stosowaną częściej do celów badawczych Clinical Dementia Rating (CDR).

Bardzo przydatnym badaniem jest ocena neuropsychologa. Dzięki różnym testom psycholog jest w stanie ocenić rodzaj zaburzeń pamięci, wzrokowo-przestrzennych czy językowych. Może ustalić fizyczny stopień samodzielności chorego i jego funkcjonowanie. Do najbardziej znanych testów przesiewowych w rozpoznawaniu otępienia alzheimerowskiego należy Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (*Mini-Mental State Examination* - MMSE) oraz test rysowania zegara.

### 2.3. Zmiany neuropatologiczne w chorobie Alzheimera

Najbardziej charakterystyczne neuropatologicznie cechy AD to zwyrodnienie włókienkowe (neurofibrylarne) (*ang. neurofibrillary tangles*), zewnątrzkomórkowe blaszki amyloidowe (płytki starcze) (*ang. amyloid plaque*), dystroficzne neuryty, nitki neuropilowe (*ang. neuropil threads, curly fibers*), ciała Hirano i zwyrodnienie ziarnisto-włókienkowe (*ang. granulovacuolar degeneration*). Rdzeń blaszek amyloidowych zbudowany jest z peptydu o nazwie  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ), powstającego w wyniku proteolizy białka prekursorowego  $\beta$ -APP (*ang.  $\beta$ -Amyloid Precursor Protein*). Dzięki rozwojowi nowoczesnych technik molekularnych stało się możliwe obrazowanie płytek amyloidowych *in vivo* u pacjentów z otępieniem. Badania z ligandem amyloidu Pittsburgh compound (PIB) oraz FDDNP ujawniły dużą retencję tego znacznika u pacjentów w fazie prodromalnej AD (170). Zwyrodnienie włókienkowe stanowią

nieprawidłowe włókna zwane PAH (ang. *paired helical filaments*), które immunologicznie są tau-pozytywne (MAP-tau ang. *microtubule associated protein*). Jest to białko, którego podstawową rolą jest budowanie szkieletu komórki nerwowej (17). Dystroficzne neuryty to rozdęte wypustki neuronów tworzące wieniec blaszki neurytycznej.

Odległym skutkiem odkładania się w mózgu nieprawidłowych białek jest zanik neuronów i ich połączeń.

### **3. Choroba Parkinsona z otępieniem**

Obok objawów osiowych choroby Parkinsona (PD) takich jak drżenie spoczynkowe, sztywność mięśniowa, spowolnienie ruchów i zaburzenia odruchów postawnych występują tak zwane objawy pozaruchowe. Należą do nich: depresja, lęk oraz zaburzenia poznawcze, rozwijające się u części chorych w zespół otępienny.

#### **3.1. Epidemiologia**

Chociaż James Parkinson w 1817 roku napisał, że w PD nie stwierdza się objawów otępiennych, to sto lat później w pracy Lewy'ego opublikowanej w roku 1923 oszacowano występowanie otępienia na 77% (137). Istnieje bardzo duża rozpiętość częstości występowania otępienia według różnych autorów - od 4% do 93%. W jednym z ostatnich badań Aarsland i wsp. stwierdzili, że w prospektywnym badaniu chorych z PD, u których wyjściowo otępienie występowało u 26%, po 8 latach obserwacji otępienie wystąpiło aż u 78% chorych (1). Tak różne wyniki co do częstości występowania otępienia spowodowane były brakiem kryteriów rozpoznania otępienia w PD (ustalonych dopiero niedawno w 2007 roku), a także brakiem do 1991 roku definicji i kryteriów rozpoznania samej PD. Większość badań uwzględniających zasady rozpoznania otępienia (DSM-III i IV, ICD 10), testy neuropsychologiczne, metody neuroobrazowania oraz uwzględniających depresję jako czynnik współodpowiedzialny za pogorszenie funkcji poznawczych, ocenia częstość występowania otępienia w PD na 20-30 % (99, 129, 207). W pracach opartych na populacji polskiej autorzy oceniają występowanie otępienia na 19% (65, 204). W innym badaniu otępienie rozpoznano u 23,9% chorych (202).

Ryzyko otępienia koreluje z wiekiem pacjenta i z wiekiem zachorowania. Inne czynniki ryzyka to dłuższy czas trwania choroby, większy stopień zaawansowania

choroby (w skali Hoehn-Yahra), przewaga objawów sztywności i bradykinezy, obniżona fluencja słowna, depresja i objawy psychotyczne jako objaw choroby i leczenia farmakologicznego (3, 184).

### **3.2. Kryteria diagnostyczne**

Istnieje wiele czynników utrudniających rozpoznanie zaburzeń poznawczych u chorych z PD. Jednym z nich są trudności diagnostyczne samej choroby Parkinsona. Rozpoznanie choroby oparte jest jedynie na kryteriach klinicznych ustanowionych w oparciu o korelacje kliniczno-neuropatologiczne ustalonych dopiero w 1991 (98).

Istnieje duża zależność częstości występowania otępienia od czasu trwania i nasilenia choroby (65, 72). Według Mardera i wsp. zwiększona śmiertelność chorych z otępieniem powoduje sztuczne zaniżenie stwierdzanej częstości występowania otępienia (146). Dodatkowy czynnik to wpływ leków przeciwparkinsonowskich o działaniu antycholinergicznym. Jak wiadomo leki te mogą powodować zaburzenia poznawcze (52, 191). Znaczny wpływ na ocenę psychologiczną mogą mieć zaburzenia wtórne do leczenia dopaminergicznego lewodopą i agonistami receptora dopaminergicznego, takie jak fluktuacje, dyskinezy oraz zaburzenia psychotyczne. Bardzo ważnym czynnikiem mającym wpływ na rozpoznanie otępienia jest depresja, która w sposób istotny wpływa na obniżenie funkcji poznawczych. Ocenę profilu zaburzeń poznawczych w PD utrudnia występowanie spowolnienia myślenia (bradyfrenia) oraz spowolnienie ruchowe ograniczające szybkość wykonywania niektórych testów psychologicznych (203, 215).

Otępienie w PD, w przeciwieństwie do AD, należy do typu otępień podkorowych. Charakteryzuje się głównie występowaniem: apatii, spowolnienia psychoruchowego, trudności w przypominaniu, zaburzeń orientacji wzrokowo-przestrzennej, trudności w odnajdowaniu słów, koncentracji i podzielności uwagi, a także w planowaniu przyszłości oraz trudnościami w uczeniu się. Następuje upośledzenie szczególnie funkcji wykonawczych (funkcje płatów czołowych). W przeciwieństwie do zaburzeń korowych - typowych dla AD - nie występują afazja, agnozja, apraksja i akalkulia. Niestety, kryteria diagnostyczne otępienia zawarte w ogólnie przyjętych klasyfikacjach ICD-10 oraz DSM-IV zostały zaprojektowane z myślą o otępieniu alzheimerowskim (korowym) i w związku z tym są niedostateczne

czułe dla chorych z PD (213). Praca zawierająca propozycję kryteriów diagnostycznych dla PDD opublikowana została w 2007 roku przez Emre i wsp. (57). Kryteria diagnostyczne zaproponowane przez Emre w 2007 roku przedstawiono w tab. 6.

**Tabela 6. Kryteria diagnostyczne dla PDD (57)**

<p>I. Objawy osiowe:</p> <p>1. Rozpoznanie ch. Parkinsona wg kryteriów Queen Square Brain Bank</p> <p>2. Z. otępienny rozwija się podstępnie i powoli u chorego z z. parkinsonowskim i jest zdefiniowany jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-zaburzenie w więcej niż jednej domenie poznawczej</li> <li>-obecne jest pogorszenie w stosunku do okresu przedchorobowego</li> <li>-zaburzenia poznawcze zaburzają codzienne życie</li> </ul>	
<p>II. Objawy dodatkowe:</p> <p>1. Zaburzenia poznawcze:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-zaburzenia uwagi</li> <li>-zaburzenia funkcji wykonawczych</li> <li>-zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych</li> <li>-zaburzenia pamięci</li> <li>-zaburzenia funkcji językowych</li> </ul>	<p>2. Zaburzenia behawioralne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-apatia</li> <li>-depresja i lęk</li> <li>-halucynacje</li> <li>-urojenia</li> <li>-senność w ciągu dnia</li> </ul>
<p>III. Objawy nie wykluczające, ale rozpoznanie niepewne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-współistnienie innych zaburzeń, które same z siebie mogą powodować pogorszenie funkcji poznawczych, ale nie wydają się być przyczyną otępienia (np. zmiany naczyniowe w neuroobrazowaniu)</li> <li>-niejasny odstęp czasowy między zaburzeniami ruchowymi i poznawczymi</li> </ul>	
<p>IV. Objawy wskazujące na inne schorzenia, leżące u podłoża otępienia:</p> <p>1. Zaburzenia poznawcze i zachowania w przebiegu innych schorzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-chorób układowych</li> <li>-zatrucie lekami</li> <li>-dużej depresji</li> </ul> <p>2. Cechy charakterystyczne dla prawdopodobnego otępienia naczyniowego wg kryteriów NINDS-AIREN (objawy ogniskowe, nagły początek, skokowe pogarszanie się, okres 3 m-cy po udarze, fluktuacje)</p>	

Kryteria otępienia w ch. Parkinsona	
<p>Otępienie prawdopodobne:</p> <p>A. Konieczne obydwie objawy osiowe</p> <p>B. Upośledzenie przynajmniej 2 domen poznawczych</p> <p>C. Obecność przynajmniej 1 zaburzenia zachowania (wzmocnia rozpoznanie, ale nie wyklucza rozpoznania otępienia)</p> <p>D. Brak objawów z grupy III i IV</p>	<p>Otępienie możliwe:</p> <p>A. Konieczne obydwie objawy osiowe</p> <p>B. Upośledzenie przynajmniej w 1 lub więcej domenach poznawczych</p> <p>C. Zaburzenia mogą, ale nie muszą być obecne LUB</p> <p>D. Obecny 1 lub więcej objawów z grupy III</p> <p>E. Brak objawów z grupy IV</p>

### 3.3. Zmiany neuropatologiczne w chorobie Parkinsona

Jak do tej pory nie udało się zidentyfikować neuropatologicznej przyczyny otępienia w PD.



Według Kosaki i wsp. podłożem neuropatologicznym otępienia w PD jest obecność korowych ciał Lewy'ego (130). Jak wspomniano wcześniej uważa się, że istnieje związek między ilością ciał Lewy'ego a stopniem zaburzeń poznawczych u pacjentów z DLB. Nie jest jednak jasne, w jakim stopniu i czy w ogóle obecność ciał Lewy'ego jest odpowiedzialna za otępienie w PD.

Z punktu widzenia neuropatologii można również przyjąć podział na korową i podkorową lokalizację zmian będących przyczyną otępienia. Zmiany podkorowe to uszkodzenie neuronów dopaminergicznych w układzie nigrostriatalnym i mezokortykolimbicznym, uszkodzenie neuronów monoaminoergicznych: noradrenergicznych i serotonergicznych, uszkodzenie układu cholinergicznego oraz rozlane podkorowe zmiany naczyniowe. Zmiany korowe jako przyczyna otępienia w PD to obecność ciał Lewy'ego (podobnie jak w DLB), korowy zanik neuronalny oraz obecność patologii o typie Alzheimerowskim (54).

W korze skroniowej i przedczołowej u pacjentów z PDD stwierdzono również obecność hiperfosforylowanego białka tau o nieco innym wzorcu immunobarwności niż w AD (226).

Niektórzy autorzy, na podstawie obecności zmian neuropatologicznych typowych dla AD wysnuli wniosek, że otępienie w PD jest prawie zawsze następstwem współistnienia AD (110).

Bardzo ciekawą koncepcję środowiskowo-genetyczną wysunęli Braak i wsp. Autorzy zakładają, że wrotami, przez które czynnik patogenetyczny wnika do organizmu jest przewód pokarmowy z zakończeniami nerwu błędnego (w splotach Auerbacha również stwierdzono obecność LB) lub opuszka węchowa. Następnie czynnik patogenetyczny przechodzi na wyższe piętra układu nerwowego poprzez włókna pozazwojowe nerwu błędnego, uszkadzając grupy neuronów w rdzeniu przedłużonym, nakrywce mostu, śródmózgowiu, układzie limbicznym i ostatecznie w korze mózgowej. Uszkodzenie tych podatnych (genetycznie?) struktur powiązanych ze sobą anatomicznie przypomina efekt domina. Autorzy wyodrębniają 6 etapów w całym przebiegu klinicznym od występowania zaparć, zaburzeń węchu poprzez objawy ruchowe związane z uszkodzeniem istoty czarnej, aż do objawów otępienia z zajęciem kory mózgowej w późniejszym okresie choroby (25, 26, 205). Według tej koncepcji rozwój otępienia w PD związany jest z obecnością korowych LB.

#### **4. Neuroobrazowanie w otępieniu z ciałami Lewy'ego, w chorobie Alzheimerera i w otępieniu w chorobie Parkinsona**

##### **4.1. Strukturalne (anatomiczne) badania obrazowe**

Badania z zastosowaniem tomografii komputerowej (TK) czy rezonansu magnetycznego (MRI) nie mają, niestety, znaczenia rozstrzygającego o rozpoznaniu DLB, AD czy PDD.

W badaniach wolumetrycznych, zarówno w AD jak i w DLB stwierdzono podobny stopień powiększenia (objętości) układu komorowego (14, 176) oraz uogólnionych zaników mózgowych (około 1,5% - 2% rocznie w AD i DLB w porównaniu z 0,5% w grupie kontrolnej (173).

Cousins i wsp. zaobserwowali, że w DLB objętość skorupy (putamen) jest o 12% mniejsza w porównaniu z AD (41). Może to mieć związek z większą patologią prążkowania w DLB w porównaniu nie tylko z AD, ale także i PD (gdzie objętość skorupy jest prawidłowa). W przeciwieństwie do badań funkcjonalnych w DLB nie uwidoczniło zmian zanikowych w płatach potylicznych (160).

Zastosowana nowa technika badania strukturalnego: morfometria oparta na voxelu potwierdza względne zachowanie przyśrodkowej części płata skroniowego, hipokampa i ciała migdałowatego (amygdala) u pacjentów z DLB w porównaniu z AD.

Nie stwierdzono żadnych istotnych różnic w badaniach strukturalnych w PDD i DLB, co wydaje się potwierdzać teorię o bliskim pokrewieństwie obu tych patologii (173).

Często powtarzającą się cechą w badaniach strukturalnych jest zanik hipokampa znacznie bardziej wyrażony w AD niż w DLB (15, 16). Ponieważ w DLB nie udało się wyodrębnić żadnego typowego wzorca zaniku, względne zachowanie przyśrodkowego płata skroniowego może być jedynie cechą pomocniczą w diagnostyce różnicowej z AD. Z tego też powodu badanie to zostało ujęte w poprawce do kryteriów diagnostycznych DLB w 2005 jako objaw dodatkowy (Tab.2).

#### 4.2. Funkcjonalne badania obrazowe w DLB, AD i PDD

Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (*Single Photon Emission Computed Tomography* - SPECT) oraz badanie pozytronowej tomografii emisyjnej (*Positron Emission Tomography* - PET) należą do tak zwanych czynnościowych badań neuroobrazowych.

W badaniu SPECT z użyciem znacznika oceniającego przepływ mózgowy (HMPAO) w DLB uwidoczniono obraz bardzo podobny do obrazu w AD: hipoperfuzja obu płatów ciemieniowych oraz symetryczne deficyty perfuzji w płatach czołowych i skroniowych (43, 50, 106, 143, 163, 225). Według Colloby i wsp. symetryczne obniżenie perfuzji w płatach ciemieniowych w DLB, wyrażone znacznie bardziej niż w AD, może wyjaśniać zaburzenia wzrokowo-przestrzenne charakterystyczne dla DLB (39). Często opisywanym u pacjentów z DLB zaburzeniem perfuzji w badaniu SPECT czy metabolizmu w badaniu PET jest głęboka symetryczna hipoperfuzja płatów potylicznych (39, 50, 106, 143). Taki też obraz opisano w badaniach własnych w grupie 6-ciu pacjentów z DLB (29). Niektórzy naukowcy uważają, że hipoperfuzja potylicy może mieć związek z halucynacjami, które są jednym z objawów osiowych DLB (50, 181). Jednak dane na ten temat są sprzeczne i w innych pracach autorzy wykazują brak związku między halucynacjami a obniżeniem perfuzji czy metabolizmu w płatach potylicznych (101, 143). Podobnie jak w badaniach strukturalnych obserwuje się natomiast względne zachowanie perfuzji płatów skroniowych u tych pacjentów (173).

Jak dotąd na podstawie dostępnej literatury nie udało się wyodrębnić typowego dla PDD wzorca zaburzeń perfuzji. Wśród opisywanych zaburzeń perfuzji mózgowej można wyróżnić trzy grupy: przewaga hipoperfuzji w okolicach skroniowo-ciemieniowych, w płatach czołowych oraz zaburzenia perfuzji wieloogniskowe (206). Najczęściej znajdowanym zaburzeniem perfuzji (ok. 64%) jest skroniowo-ciemieniowy deficyt perfuzji (7, 44, 118, 142, 197, 209, 217, 218) opisywany również u pacjentów z AD. Innym typem zaburzeń perfuzji u chorych z PDD jest hipoperfuzja płatów czołowych (ok. 22%), obserwowana również, choć w mniejszym stopniu u chorych z PD bez cech otępienia (108, 188, 197, 239). U znacznie mniejszej liczby pacjentów (ok. 14%) obserwuje się asymetryczne, wieloogniskowe, rozsiane deficyty perfuzji (47). Takie zaburzenia perfuzji uważane są za typowe dla otępienia naczyniopochodnego (VaD) (151, 220).

Dominującym zaburzeniem perfuzji obserwowanym u pacjentów z AD jest hipoperfuzja czy hipometabolizm okolic skroniowo-ciemieniowych (87, 92, 107, 169). Uważa się, że schorzenie rozpoczyna się w obszarach tylnej kory kojarzeniowej i w miarę postępu choroby objęte zostają również płaty czołowe. Zmiany nie muszą być zlokalizowane symetrycznie. U chorych z AD może występować duża zmienność obrazu SPECT, co może mieć związek z różnym stopniem zaawansowania choroby, czy też różną postacią zaburzeń poznawczych (230). Kemp i wsp. opisuje, że chorzy z AD o wczesnym początku choroby mają bardziej wyrażony deficyt perfuzji w tylnych okolicach mózgu, niż pacjenci o późnym początku choroby (121). Według Herholz i wsp. kora pierwotnie ruchowa, czuciowa oraz wzrokowa objęta jest procesem chorobowym dopiero w bardzo zaawansowanym stadium (87) Niektórzy autorzy opisują również hipoperfuzję płatów czołowych (102, 175).

Zestawienie prac porównawczych w tych trzech jednostkach chorobowych zamieszczono w tab. 7.

**Tabela 7. Porównanie wyników badania przepływu mózgowego SPECT u pacjentów z DLB, AD i PDD (zacytowano tylko prace porównawcze)**

Autor	Suma badanych	DLB	AD	PDD	Uwagi
Kawabata 1991 (118)	n=43		Skroniowo-ciemieniowa hipoperfuzja n=7	Skroniowo-ciemieniowa hipoperfuzja n=8	<sup>123</sup> I-IMP Grupa kontrolna n=9, grupa pacjentów z PD bez otępienia n=19
Varma 1997 (225)	n=88	Obustronny typ tylny hipoperfuzji (skroniowo-ciemieniowy) n=20	Obustronny typ tylny hipoperfuzji (skroniowo-ciemieniowy) n=57		<sup>99</sup> Tc-HMPAO-SPECT Grupa kontrolna n=11
Donnemiller 1997 (50)	n=13	Skroniowo-ciemieniowa hipoperfuzja, hipoperfuzja potylicy (typ podkowy) n=7	Skroniowa i/lub ciemieniowa hipoperfuzja Dodatkowo czołowa hipoperfuzja u 2 pacjentów pacjentów i hipoperfuzja potylicy u 1 pacjenta n=6		<sup>99</sup> Tc-ECD/HMPAO SPECT Brak grupy kontrolnej
Defebvre 1999 (43)	n=40	Rozlane zaburzenia korowe, hipoperfuzja wyrażona najbardziej w płatach czołowych n=20	Skroniowo-ciemieniowa hipoperfuzja, wyrażona bardziej po stronie lewej, n=20		<sup>99</sup> Tc-HMPAO-SPECT Brak grupy kontrolnej- jako grupa porównawcza idiopatyczny PD n=20
Ishii 1999 (106)	n=42	Hipoperfuzja w płacie potylicznym. Zachowana perfuzja w płacie przyśrodkowym skroniowym n=14	Hipoperfuzja w prawym przyśrodkowym płacie skroniowym n=14		<sup>123</sup> I-IMP -SPECT Grupa kontrolna n=14
Lobotesis 2001 (143)	n=93	Hipoperfuzja skroniowo-ciemieniowa i hipoperfuzja potylicy n=23	Hipoperfuzja skroniowo-ciemieniowa i obniżenie perfuzji w płacie czołowym i skroniowym przyśrodkowym n=50		<sup>99</sup> Tc-HMPAO-SPECT Grupa kontrolna n=20
Steinling 2001 (214)	n=40	Hipoperfuzja okolicy skroniowo-ciemieniowo-potylicznej bardziej wyrażona niż w AD n=20	Hipoperfuzja okolicy skroniowo-ciemieniowo-potylicznej mniejsza niż w DLB n=20		<sup>99</sup> Tc-HMPAO-SPECT dodatkowo grupa porównawcza: FTD n=20

Pasquier 2002 (181)	n=62	Hipoperfuzja potylicy Rozlane zaburzenia korowe n=34	Hipoperfuzja lewego płata skroniowego przyśrodkowego n=28		<sup>99</sup> Tc-ECD-SPECT Brak grupy kontrolnej
Colloby 2002 (39)	n=91	Hipoperfuzja płatów ciemieniowych i czołowych Hipoperfuzja potylicy n=23	Hipoperfuzja płatów ciemieniowych i czołowych. Hipoperfuzja skroniowo-ciemieniowa n=48		<sup>99</sup> Tc-HMPAO-SPECT Grupa kontrolna n=20
Junik 2002 (115)	n=37		Hipoperfuzja okolicy skroniowo-ciemieniowej n=20	Uogólniona hipoperfuzja korowo-podkorowa n=17	<sup>99</sup> Tc-HMPAO-SPECT Grupa kontrolna n=26 Dodatkowo grupa PD bez otępienia n=7
Firbank 2003 (62)	n=81	Hipoperfuzja dolnej, bocznej części płata ciemieniowego i hipoperfuzja przedklinka. n=15	Hipoperfuzja okolicy ciemieniowej pośrodkowej: część tylna zakrętu obręczy i przedklinek n=32	Obraz podobny do DLB n=34	<sup>99</sup> Tc-HMPAO-SPECT, metoda SPM (statistical parametric mapping) n=37 dodatkowo grupa PD n=31
Shimizu 2005 (199)	n=95	Hipoperfuzja w okolicy skroniowo-ciemieniowej, czołowej i zakrętu tylnego obręczy Hipoperfuzja przyśrodkowego i boczego płata potylicznego n=20	Obniżenie perfuzji w okolicy skroniowo-ciemieniowej, czołowej i zakrętu tylnego obręczy n=75		<sup>123</sup> I-IMP Brak grupy kontrolnej. Metoda 3D-SSP (Three-dimensional stereotactic surface projection)
Mito 2005 (166)	n=25	Hipoperfuzja płata skroniowego i ciemieniowego boczego oraz przedklinka - zmiany bardziej wyrażone niż w PDD. W porównaniu z AD hipoperfuzja płata potylicznego n=6	Hipoperfuzja w zakręcie obręczy-umiarkowanie wyrażona n=12	Hipoperfuzja płata skroniowego i ciemieniowego boczego oraz przedklinka n=7	<sup>123</sup> I-IMP Metoda 3D-SSP Grupa kontrolna n=12 Dodatkowo grupa PD n=21
Kasama 2005 (116)	n=50	Hipoperfuzja płatów czołowych, skroniowych, ciemieniowych i potylicznych - zmiany wyrażone bardziej niż w PDD n=16	Hipoperfuzja okolicy skroniowo-ciemieniowej i okolicy czołowej – n=15	hipoperfuzja okolicy czołowej, ciemieniowej i potylicy n=19	<sup>123</sup> I-IMP Metoda 3D-SSP Grupa kontrolna n=24 Dodatkowo grupa pacjentów z PD bez otępienia n=50
Hanyu 2006 (81)	n=160	Hipoperfuzja części przyśrodkowej płata potylicznego (klinek i zakręt języczka) n=36	Lepsza perfuzja płata potylicznego w porównaniu z DLB n=96		<sup>123</sup> I-IMP Metoda 3D-SSP Grupa kontrolna n=28

Najczęściej powtarzającą się cechą różnicującą pacjentów z DLB i AD jest hipoperfuzja płatów potylicznych i zachowana perfuzja płata skroniowego u chorych z DLB (39, 50, 81, 106, 116, 143, 181, 166). Opisywana jest również hipoperfuzja płatów czołowych (43) w porównaniu z chorymi z AD.

Jak dotychczas nie udało się wyodrębnić istotnych cech różnicujących DLB i PDD w badaniach czynnościowych (173). Obraz scyntygraficzny u pacjentów z PDD jest bardzo często zbliżony do obrazu występującego u chorych z DLB, należy jednak zaznaczyć, że niektórzy obserwują większy stopień hipoperfuzji u chorych z DLB (116, 166).

Jak wynika z tabeli większość prac cytowanych pochodzi sprzed roku 2005, kiedy to opracowano kryteria diagnostyczne dla DLB. Powyższe wyniki opierają się również na stosunkowo niewielkim materiale chorych, a niektóre z prac nie posiadają grupy kontrolnej. W dostępnym autorce piśmiennictwie istnieją tylko trzy prace porównujące badania wykonane tą samą techniką bezpośrednio chorych z DLB, AD i PDD (62, 116, 166).

Opisując znaczenie badań funkcjonalnych nie można nie wspomnieć o nowych możliwościach, jeszcze nie w pełni dostępnych dla klinicystów. Są to badania za pomocą PET, odzwierciedlające nie tylko metabolizm glukozy, ale również innych znaczników. Używając związków znakowanych tlenem  $^{15}\text{O}$  można zmierzyć mózgowy przepływ krwi (*Cerebral Blood Flow*), wskaźnik zużycia tlenu (*Cerebral Metabolic Rate of Oxygen - CMRO*) oraz frakcję ekstrakcji tlenu (*Oxygen Extraction Fraction OEF*), która odzwierciedla frakcję tlenu przeniesionego z włośniczki do neuronu, a także objętość krwi mózgowej (*Cerebral Blood Volume CBV*). Badania te są głównie przydatne do oceny zaburzeń hemodynamicznych, stąd najważniejsze ich zastosowanie to zaburzenia naczyniowe mózgu. Nadal jednak pozostają one jedynie niespecyficznymi markerami neurodegeneracji. Nieco inne perspektywy stwarza możliwość obrazowania z użyciem znakowanych ligandów specyficznie wiążących amyloid. Metody te umożliwiają przyżyciową, nieinwazyjną diagnostykę zarówno wczesnych postaci AD, jak i DLB (171, 172).

Badania układów neurotransmiterów:

#### *Układ dopaminergiczny*

W DLB i PD wraz z utratą komórek dopaminergicznych dochodzi do zmniejszenia wychwytu znacznika dla układu transportującego dopaminę w części presynaptycznej. W badaniach receptorowych za pomocą analogów kokainy:  $^{123}\text{I}$ - (FP-CIT, DaTScan) lub  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT, oceniających system transportujący dopaminę wykazano znacznie mniejszy wychwyt znacznika w jądrze ogoniastym i skorupie u pacjentów z DLB i PD w porównaniu z chorymi z AD (50, 174, 233). Bardzo ważne jest, że u pacjentów z DLB, w tym również u pacjentów bez objawów klinicznych zespołu pozapiramidowego, obserwuje się nieprawidłowy obraz wychwytu znacznika, świadczący o utracie presynaptycznych neuronów dopaminergicznych w skorupie i gałce bladej. Badania te nie rozróżniają zatem DLB od PDD, ale mogą różnicować obie te postaci z AD.

W dostępnym piśmiennictwie znaleziono jedną pracę opartą o badania PET z użyciem  $^{18}\text{F}$ -fluorodopa przeprowadzoną na grupie 17 pacjentów z DLB i AD. Otrzymano podobne wyniki jak przy użyciu DaTScanu: znaczne obniżenie wychwytu fluorodopy w jądrze ogoniastym i skorupie u 86% pacjentów z DLB i prawidłowy wychwyt znacznika w grupie AD (94). Badania te mogą ułatwić różnicowanie AD i DLB i z tego powodu zostały umieszczone na zmodyfikowanej w 2005 roku liście kryteriów diagnostycznych jako kryteria sugerujące rozpoznanie DLB (Tab. 2). Należy jednak pamiętać, że inne zespoły otępienne czy parkinsonowskie przebiegające z uszkodzeniem układu nigrostriatalnego również będą dawały wynik zaburzonego wychwytu znacznika dla transportu dopaminy, tak więc nie jest możliwe różnicowanie DLB z innymi atypowymi parkinsonizmami takimi jak: zanik wieloukładowy (MSA), postępujące porażenie ponadjądrowe (PSP) oraz zwyrodnienie korowo-podstawne (CBD) i otępienie czołowo-skroniowe (FTD) z parkinsonizmem.

Innym badaniem receptorowym jest badanie z użyciem radioznacznika  $^{123}\text{I}$ -IBZM obrazującym postsynaptyczny receptor D2. Walker i wsp. wykazali niższy wychwyt tego znacznika w jądrze ogoniastym i skorupie u chorych z DLB w porównaniu z pacjentami z AD czy grupą kontrolną. Zdaniem autorów badanie



receptorów postsynaptycznych umożliwia różnicowanie pacjentów z DLB i AD (30, 232).

#### *Układ cholinergiczny*

U pacjentów z AD i DLB występuje obniżenie funkcji układu cholinergicznego. W pracy Tiraboschi i wsp. zbadano autopsyjnie pacjentów w różnym stadium zaawansowania choroby, oceniając aktywność transferazy cholinowej w korze mózgu. Wykazano, że deficyt cholinergiczny jest znacznie bardziej wyrażony i występuje wcześniej w przebiegu DLB niż AD (223). W badaniach za pomocą PET z nowo odkrytym lipofilnym analogiem acetylocholinylu N-<sup>11</sup>C-metyl-4-piperidyl-acetate (<sup>11</sup>C-MP4A) stała się możliwa ocena aktywności regionalnej esterazy cholinowej (AChE) w mózgu *in vivo*. Istnieje bardzo mało doniesień na temat wychwytu tego znacznika u pacjentów z DLB. Herholz i wsp. wykazał na małej grupie pacjentów obniżoną aktywność tego enzymu u pacjentów z DLB w porównaniu z pacjentami z AD (88). W przyszłości okaże się, czy neuroobrazowanie metodą SPECT za pomocą ligandu receptora muskarynowego <sup>123</sup>I-iodo-quinuclidinyl-benzilate (<sup>123</sup>I-QNB) dostarczy dalszych informacji przydatnych w różnicowaniu DLB i AD i zidentyfikuje tych chorych, którzy w największym stopniu skorzystają z nowo rozwiniętej terapii cholinergicznego (235).

Deficyt acetylocholinergicznego tłumaczyłby lepszą efektywność terapii cholinergicznego zastosowanej u chorych z DLB, w porównaniu z AD, zwłaszcza w początkowym stadium choroby. Wydaje się, że badania te, będące obecnie na etapie doświadczalnym, będą mogły odgrywać znaczącą rolę zwłaszcza w wykrywaniu deficytu cholinergicznego we wczesnych fazach choroby, jeszcze przed pojawieniem się rozwiniętych objawów klinicznych.

#### Badania pozaczaszkowe

Jak wspomniano powyżej, LB zlokalizowane są również pozaczaszkowo w układzie nerwowym obwodowym np. w splocie sercowym. W scyntygrafii unerwienia współczulnego mięśnia sercowego za pomocą fizjologicznego analogu noradrenaliny: *m*-iodobenzylguanidyna (MIBG) u pacjentów z DLB zaobserwowano znacznie obniżony wychwyt MIBG w porównaniu z pacjentami z AD oraz grupą kontrolną (234, 240). Niektórzy autorzy twierdzą nawet, że badanie to wykazuje

większą czułość i specyficzność w różnicowaniu DLB i AD w porównaniu z badaniem SPECT z użyciem FP-CIT (ocena transporterów dopaminy) (240). W opublikowanej niedawno pracy Inui i wsp. wykazują użyteczność wykonania łącznie badania perfuzji mózgowej za pomocą znacznika  $^{123}\text{I}$ -IMP oraz  $^{123}\text{I}$ -MIBG. Sugerują oni, że badania te mogą być pomocne w diagnostyce chorych z DLB, zwłaszcza u pacjentów z możliwym DLB, u których nie stwierdza się hipoperfuzji w płatach potylicznych w badaniu perfuzji mózgowej (104). Badanie z MIBG ujęto jako czynnik dodatkowy w kryteriach diagnostycznych dla rozpoznania DLB.

Podsumowanie wyników neuroobrazowania w badaniach TK, MRI i SPECT w otępieniu z ciałami Lewy'ego, w chorobie Alzheimerera i w chorobie Parkinsona ujęto w tab. 8.

**Tabela 8. Porównanie DLB, AD i PD w neuroobrazowaniu: TK, MRI, SPECT (167)**

Neuroobrazowanie	PD	DLB	AD
Uogólnione zaniki mózgowe	-	++	++
Zanik przyśrodkowego płata skroniowego	-	+	+++
Hipoperfuzja potylicy	+	+++	-
Zaburzenie funkcji układu dopaminergicznego	+++	+++	-
Obniżony wychwyt MIBG przez mięsień serca	++	+++	-

### III. Cele pracy

Postawiono następujące cele badania:

1. Ocena zaburzeń perfuzji mózgowej za pomocą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego, chorobą Parkinsona oraz chorobą Alzheimerera.

1.1 Porównanie wyników zaburzeń perfuzji w tych trzech jednostkach chorobowych z grupą kontrolną oraz między grupami.

1.2 Próba ustalenia wzorca zaburzeń perfuzji typowego dla danej jednostki chorobowej.

1.3. Próba różnicowania chorych z otępieniem z ciałami Lewy'ego, chorobą Parkinsona oraz chorobą Alzheimerera na podstawie zaburzeń perfuzji oraz zaburzeń funkcji poznawczych.

2. Ocena korelacji klinicznej między zaburzeniami perfuzji w trzech jednostkach chorobowych a wybranymi czynnikami klinicznymi.

2.1 Korelacja między czasem trwania choroby a perfuzją.

2.2 Zaburzenie perfuzji potylicy i skroni a halucynacje u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego oraz w chorobie Parkinsona.

2.3 Ciężkość choroby mierzona za pomocą skali UPDRS a zaburzenia perfuzji u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego oraz w chorobie Parkinsona.

## **IV. Materiał i Metody**

### **1. Opis badanej grupy chorych**

Materiał stanowiło 50 chorych w wieku od 54 do 88 lat: 18 pacjentów z PDD: średnia wieku 71,66 (66-76) lat, 19 pacjentów z AD: średnia wieku 74,73 (54-88) lat i 13 pacjentów z DLB: średnia wieku 73,76 (62-78) lat. Wszyscy pacjenci leczeni byli w Poradni Konsultacyjnej Chorób Układu Pozapiramidowego Akademii Medycznej w Gdańsku, a od roku 2007 w Poradni Chorób Układu Pozapiramidowego przy Szpitalu Św. Adelberga w Gdańsku. Rozpoznanie DLB oraz AD postawiono na podstawie kryteriów diagnostycznych odpowiednich dla tych jednostek chorobowych (w kolejności odpowiednio Tab.1, Tab.4). Wszyscy pacjenci z DLB spełniali kryteria prawdopodobnej choroby DLB. Ponieważ propozycja kryteriów diagnostycznych dla PDD opublikowana została dopiero w roku 2007, rozpoznanie PDD postawiono w oparciu o przyjęte kryteria według zaleceń United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank oraz kryteria diagnostyczne opracowane przez Gelba i wsp.(69, 96).

Dane demograficzne obejmowały płeć, wiek w momencie zachorowania, wiek w momencie badania oraz czas trwania choroby (charakterystykę grup przedstawiono w rozdziale „Wyniki”).

Wszyscy chorzy byli badani neurologicznie przez neurologa specjalizującego się w zaburzeniach pozapiramidowych. Z grupy badanej wykluczono chorych, u których stwierdzono cechy parkinsonizmu objawowego, przebyty udar mózgowy, urazy głowy z utratą przytomności, zapalenie mózgu, padaczkę, krwotok mózgowy, guz mózgu, przemijający incydent niedokrwienia mózgu. Wykluczono pacjentów z odstępstwami od normy w badaniu neurologicznym przedmiotowym: objawami piramidowymi, mózdkowymi, a także pacjentów z przewlekłymi chorobami upośledzającymi sprawność fizyczną i psychiczną jak np. choroba nowotworowa, choroba dwubiegunowa. Wykluczono pacjentów z chorobą alkoholową w wywiadzie oraz tych, którzy w czasie ostatnich 6 miesięcy przebyli zabieg operacyjny w znieczuleniu ogólnym oraz w grupie PDD chorych po operacjach ablacyjnych lub wszczepieniu stymulatora. Badanie neurologiczne u chorych z DLB i PDD uzupełniono przeprowadzając ocenę w skali:

*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) - stopień nasilenia zaburzeń ruchowych podskala II: aktywności dnia codziennego, podskala III: ocena sprawności ruchowej i podskala IV: ocena obecności powikłań przebiegu choroby.

*Schwab - England Scale* (S-E) – stopień zaburzeń funkcjonowania w życiu codziennym.

*Hoehn - Yahr* (H-Y) - stopień zaawansowania PD, wyniki od 0-5.

W celu wykluczenia przebytego w przeszłości udaru lub obecności parkinsonizmu objawowego (guz mózgu, wodogłowie normotensyjne: zespół Hakima –Adamsa) u wszystkich chorych wykonano badanie MRI. U tych pacjentów, u których badanie to było przeciwwskazane np. ze względu na obecność rozrusznika serca wykonano badanie TK (trzech pacjentów). Dodatkowo uwzględnione zostały takie naczyniowe czynniki ryzyka otępienia jak występowanie nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, cukrzycy, chorób serca oraz palenie papierosów. U pacjentów z rozpoznaniem AD w celu wykluczenia naczyniowego pochodzenia otępienia dokonano oceny według skali Hachińskiego. U wszystkich pacjentów wartość skali nie przekroczyła 4 punktów (Skala Hachińskiego załączona w aneksie).

Następnie chorzy byli poddani ocenie neuropsychologicznej z użyciem szeregu testów w celu dokładnego określenia profilu zaburzeń poznawczych i emocjonalnych. Oceniono także częstość występowania zaburzeń psychicznych, szczególnie takich jak halucynacje. U wszystkich pacjentów przeprowadzono wywiad dotyczący przyjmowanych leków.

U wszystkich pacjentów oraz u osób z grupy kontrolnej wykonano badanie tomograficzne perfuzji mózgowej (SPECT) w Zakładzie Medycyny Nuklearnej w Gdańsku.

Do dalszych badań nie włączono chorych z klinicznie przebyłym udarem mózgu, natomiast dopuszczalne były drobne ogniska niedokrwienne w MRI lub TK. Ogniska takie często występują w badaniach obrazowych u ludzi starszych i ich obecność nie wyklucza rozpoznania DLB czy AD.

Wszystkie testy psychologiczne oraz testy oceniające sprawność ruchową wykonane były w okresie dobrej sprawności ruchowej pacjentów z chorobą Parkinsona (w okresie „on”) celem uniknięcia zafałszowania wyników u pacjentów z gorszą wydolnością ruchową i związanym z nią często zaburzeniem nastroju.

Projekt posiada zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku nr 207/2008.

## 2. Ocena neuropsychologiczna

Badanie neuropsychologiczne zostało przeprowadzone przez neuropsychologa klinicznego w Zakładzie Rehabilitacji Akademii Medycznej w Gdańsku. Badanie przeprowadzano podczas dwóch spotkań, trwających każdorazowo około 2-3 godzin, zawsze w godzinach przedpołudniowych w okresie dobrej sprawności ruchowej „on” pacjenta (w przypadku badanych z DLB czy PDD).

Badanie neuropsychologiczne obejmowało:

-Globalną ocenę funkcji poznawczych. Przesiewową ocenę funkcji poznawczych wykonano przy użyciu Skali Mini-Mental State Examination (MMSE). Uwzględnia ona pomiar orientacji, pamięci epizodycznej i operacyjnej, funkcji językowych oraz praktyki konstrukcyjnej. Wynik skali przyjmuje wartości od 0 do 30, gdzie wyższym wynikom odpowiada lepszy poziom funkcjonowania poznawczego, zaś wartość 24/25 jest uznawana za punkt odcięcia dla otępienia (63). Do badania włączeni zostali pacjenci, którzy osiągnęli wartości  $\leq 23$  punkty.

-Uczenie się materiału werbalnego. Test 15 słów (*Auditory Verbal Learning Test* - AVLT) (186) wykorzystano jako miarę pamięci materiału werbalnego. Test ten polega na pięciokrotnej werbalnej prezentacji badanemu listy 15 słów. Badany po każdej prezentacji podaje wszystkie zapamiętane słowa z listy. Po tych 5 seriach przeprowadzana jest próba rozpoznania, w której badany ma za zadanie zidentyfikować słowa z listy w krótkim opowiadaniu. Po 10 minutach wykonuje się próbę odroczonego odtwarzania. Porównanie wyników 5 prób pozwala ocenić, czy krzywa uczenia jest rosnąca, tzn. czy badany uczy się z próby na próbę więcej niż wynosi pojemność pamięci bezpośredniej. W analizie wyników wykorzystano wskaźnik efektywności uczenia, wskaźnik utraty wyuczonych informacji oraz wskaźnik selektywności procesów wydobycia materiału z pamięci. Wskaźnikiem efektywności uczenia była suma słów odtworzonych w 5 próbach bezpośredniego odtwarzania. Wskaźnik utraty wyuczonego materiału po odroczeniu (średnia z dwu najlepszych prób minus wynik próby odroczonej dzielone przez średnią z dwu najlepszych prób razy 100%) stanowił miarę tempa zapominania. Liczba reakcji

konfabulacyjnych z wszystkich prób testowych (podawanie przez badanego słów, które nie wystąpiły na liście) pozwoliła ocenić selektywność procesów wydobycia materiału z pamięci.

-Ocenę pamięci bezpośredniej. Miarą pamięci bezpośredniej była maksymalna liczba cyfr powtórzonych wprost w podteście Powtarzanie Cyfr ze Skali WAIS-R (4). W tym zadaniu badany powtarza za badającym wprost szeregi zawierające od 3 do 9 cyfr. Dla szeregu danej długości są dwie próby z różnymi cyframi. Badanie przerywa się po błędnym powtórzeniu obu szeregów cyfr danej długości. Większa liczba powtórzonych cyfr oznacza większą pojemność pamięci bezpośredniej.

-Ocenę pamięci operacyjnej. Miarą pamięci operacyjnej była maksymalna liczba cyfr powtórzonych wspank w podteście Powtarzanie Cyfr ze Skali Inteligencji dla Dorosłych Wechslera WAIS-R (4). W tym zadaniu badany powtarza za badającym wspank szeregi od 2 do 8 cyfr. Również w tej części badanie przerywa się po dwóch kolejnych niepowodzeniach w ramach serii. Większa liczba powtórzonych cyfr oznacza lepszą sprawność pamięci operacyjnej.

-Ocenę pamięci semantycznej. Zasoby pamięci semantycznej badanych oceniano wybranymi podtestami ze Skali WAIS-R (Słownik i Wiadomości) (31). Podtest Słownik wymaga definiowania słów o wysokiej i niskiej częstotliwości użycia, zaś podskala Wiadomości zawiera pytania odwołujące się do wiedzy ogólnej. Obie próby są przerywane po udzieleniu 5 kolejnych błędnych odpowiedzi. W analizie uwzględniono wyniki przeliczone na skali 1-19, gdzie wartości 8-12 odpowiadają wynikom przeciętnym, a wyższe wartości odpowiadają lepszej pamięci semantycznej.

-Funkcje wykonawcze- fluencja słowna. Badanie fluencji słownej obejmowało ocenę zdolności do aktualizacji słownictwa i systematycznego przeszukiwania zasobów pamięci semantycznej oraz ocenę tempa przetwarzania informacji. Próbę fluencji semantycznej polegającą na wymienianiu nazw zwierząt w ciągu 1 minuty, oceniano zgodnie z zaleceniami z Bostońskiego Testu do Badania Afazji (74).

-Ocenę tempa pracy motorycznej. Tempo czynności manualnych mierzono za pomocą Testu Tappingu (Finger Tapping Test, FTT) z baterii testów neuropsychologicznych Halsteda-Reitana (185). Celem testu jest zmierzenie maksymalnej szybkości izolowanych ruchów palca wskazującego w postaci stukania,

czyli tzw. tappingu. Do badania wykorzystywany jest przyrząd składający się z aparatu z licznikiem oraz podkładki z przyciskiem do stukania, które są połączone kablem. Przeprowadza się pięć 10-sekundowych prób, najpierw dla ręki preferowanej, a następnie dla niepreferowanej. Po każdej z prób następuje 30-sekundowa przerwa, a przerwa po trzeciej próbie trwa 1 minutę. Wynik surowy stanowi średnia z pięciu kolejnych prób dla każdej z rąk. Następnie wynik ten jest odnoszony do norm z uwagi na płeć i wykształcenie. Ostateczny wynik jest podawany w jednostkach T, gdzie oczekiwany wynik wynosi  $50 \pm 10$  i gdzie wyższym wynikom odpowiada większa szybkość motoryczna.

-Ocenę nastroju. Oceny nastroju dokonano przy użyciu Geriatrycznej Skali Depresji (28) oraz skali depresji Becka (*Beck Depression Inventory*) (18).

### **3. Metodologia badania SPECT**

U każdego pacjenta ( $n=50$ ) wykonano badanie SPECT w Zakładzie Medycyny Nuklearnej AMG. Wyniki porównano z grupą kontrolną, którą stanowiło 14 osób (4 mężczyźni i 10 kobiet, średnia wieku 70,14 (64-84) lat). Byli to zdrowi ochotnicy, w większości personel medyczny lub współmałżonkowie/opiekunowie osób badanych, którzy wyrazili zgodę na badanie.

#### **3.1. Stosowany radiofarmaceutyk**

W badaniu zastosowano znacznik dimer etyl cysteiny (ECD - FAM, Łódź, Polska) w połączeniu z  $^{99m}\text{Tc}$  o aktywności 20 mCi (740 MBq). Obciążenie radiacyjne: równoważnik dawki wynosi  $11 \mu\text{Sv/MBq}$  (50). Ten lipofilny związek, którego napływ do tkanki nerwowej jest wprost proporcjonalny do przepływu mózgowego ulega konwersji do postaci hydrofilnej. Szybki wychwyty przez tkankę oraz wydłużona stabilność związku pozwalają na wykonanie badania nawet do 2h po iniekcji.



Krótką charakterystyką farmakokinetyczną związku podana jest w tab. 9.

**Tabela 9. Charakterystyka farmakokinetyczna  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD**

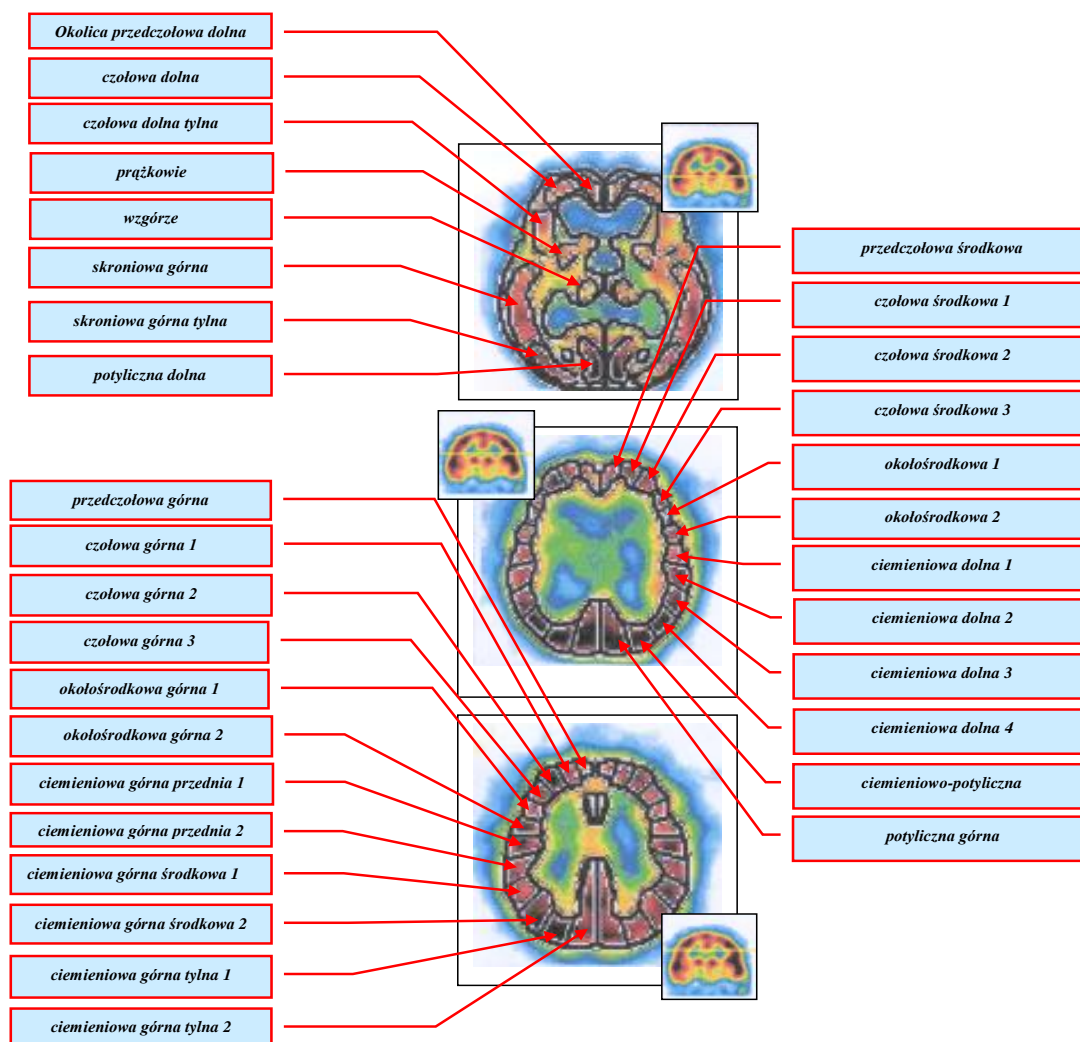
Parametr	$^{99m}\text{Tc}$ -ECD
Szczyt aktywności w mózgu	2 min
Wychwył mózgowy (%podanej dawki)	4-7%
Washout	12-14% podczas pierwszej godziny, potem 6%/godz
Ekstrakcja (% ekstrakcji 48 godz po iniekcji)	15% wątrobaprzewód pokarmowy 75% nerki
Organ najbardziej narażony	Pęcherz moczowy Ściana pęcherzyka żółciowego
Wskaźnik istoty szarej do istoty białej (perfuzji)	4:1
Obrazowanie	Do 2 godz po iniekcji

### 3.2. Akwizycja danych

Badanie perfuzji mózgowej wykonano w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Akademii Medycznej w Gdańsku po upływie około 30 min. od dożylnego podania  $\text{Tc-}^{99m}\text{-ECD}$  (FAM, Łódź, Polska) o aktywności 20 mCi (740 MBq). Badanie przeprowadzono w wyciszonym pomieszczeniu za pomocą trzygłowicowej gammakamery Multispect 3 (Siemens, Erlangen, Niemcy). Głowę pacjenta unieruchomiono za pomocą specjalnego podgłówka do badań tomograficznych i wykonano akwizycję danych na matrycy 128x128, 4,3 mm na pixel. Zastosowane zostały wysokorozdzielcze, niskoenergetyczne kolimatory obracające się o kąt 120 stopni, zbierające dane metodą *step-and-shoot*. Wykonano 128 projekcji, 20 000 zliczeń na projekcję. Badania opracowano z wykorzystaniem filtra Butterworth na progu odcięcia 0,35 i przedstawiono w dziesięciostopniowej skali barwnej. Oceny obrazu dokonał lekarz (specjalista medycyny nuklearnej) nieświadomy danych klinicznych ani innych badań obrazowych (TK, MRI).

Wybrano trzy przekroje poprzeczne: przekrój wzgórzowy, na którym zaznaczono manualnie 8 regionów zainteresowania na jednej półkuli mózgu, przekrój ciemieniowy dolny, powyżej istoty szarej struktur podkorowych i górny, powyżej ciała modelowatego. Na przekroju ciemieniowym dolnym i górnym zaznaczono, wykorzystując program komputerowy firmy Siemens stosowany w Zakładzie Medycyny Nuklearnej w Gdańsku, automatycznie po 12 sektorów na jednej półkuli mózgu. Otrzymano 64 regiony zainteresowania. Rysunek 2 przedstawia podział na 64 regiony zainteresowania.

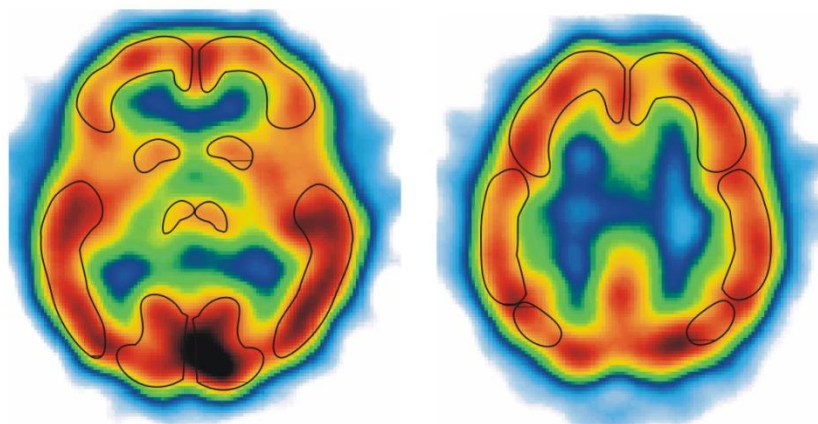
**Rysunek 2. Podział na regiony zainteresowania na przekroju wzgórzowym, ciemieniowym dolnym i górnym**



W celu zmniejszenia liczby zmiennych analizowanych w badaniu i dla uzyskania większej przejrzystości wyników pogrupowano kilka sąsiadujących ze sobą sektorów (patrz rys.1) i wyodrębniono na podstawie prac Pisquier i wsp. i Chang i wsp. 16 regionów zainteresowania (symetrycznie 8 regionów dla każdej półkuli) (181, 38). W ten sposób wyznaczono region zainteresowania dla okolicy przedczołowej i czołowej dolnej, czołowej środkowej i górnej, okolicy skroniowej, ciemieniowej, potylicznej, pogranicza ciemieniowo-potylicznego, prążkowie oraz

wzgórza symetrycznie dla obu półkul mózgowych. Opisane regiony zainteresowania ilustruje rys. 3.

**Rysunek 3. Przedstawienie podziału na 16 regionów na przekroju skroniowym, ciemieniowym dolnym**



### 3.3. Względna regionalna perfuzja mózgowa

W celu obiektywizacji wyników przeprowadzono porównanie regionalnego wychwytu znacznika z wychwytem znacznika w mózdzku jako obszarem referencyjnym wg. metody Catafau i wsp. w modyfikacji Lassa (135). Względną regionalną perfuzję mózgową obliczono według wzoru:

$$Z=Y1/Y2 \times 100\%$$

gdzie:

**Y1**—średnia ilość zliczeń w wybranym regionie zainteresowania

**Y2**—średnia ilość zliczeń na pixel dla wybranej półkuli mózdzku dla danego pacjenta

### 3.4. Wskaźnik perfuzji mózgowej przód/tył

W celu dokładniejszej analizy danych wyznaczono na podstawie Varma i wsp. wskaźnik perfuzji korowej przód/ tył czyli procentową różnicę między średnią perfuzją korową przednią a średnią perfuzją korową tylną. Podobnie jak w pracy Varma i wsp.

do wyznaczenia wartości średniej perfuzji korowej tylnej wyłączono wartość perfuzji okolicy potylicznej (225). Wzór na wskaźnik przód/tył przedstawiony jest poniżej:

$$\text{Wskaźnik przód/tył} = \frac{\text{CBF przód} - \text{CBF tył}}{\text{CBF korowy}} \times 100$$

gdzie:

*CBF przód* oznacza średni przepływ korowy w płatach czołowych i przedczołowych

*CBF tył* oznacza średni przepływ korowy w płatach ciemieniowych i skroniowych

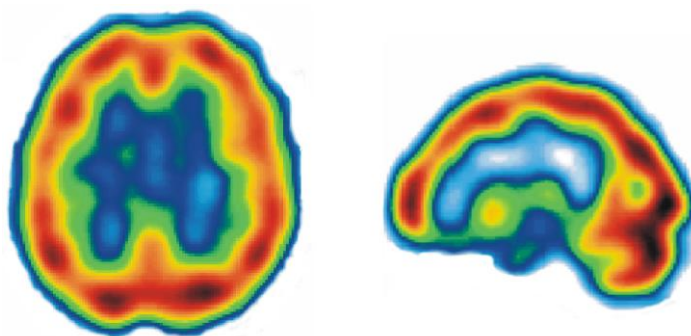
*CBF korowy* oznacza średni przepływ w całej korze.

### 3.5. Wskaźnik korowo/podkorowy

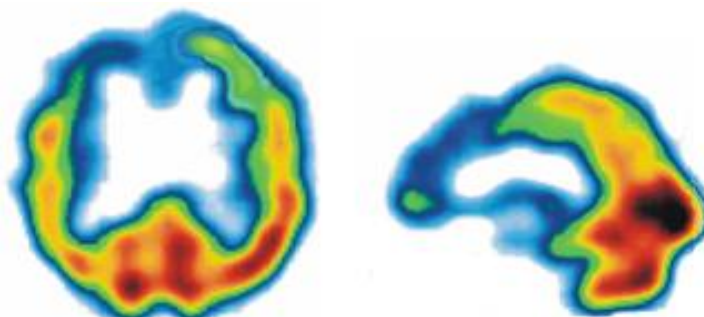
Wyznaczono średnią wartość perfuzji korowej oraz podkorowej na podstawie pracy Varma i wsp. (225). Ponadto autorka zaproponowała wyznaczenie wskaźnika korowo-podkorowego czyli wartości określającej stosunek uśrednionej perfuzji kory do uśrednionej perfuzji struktur podkorowych.

$$\text{Wskaźnik korowo/podkorowy} = \frac{\text{Uśredniona wartość perfuzji korowej}}{\text{Uśredniona wartość perfuzji podkorowej}}$$

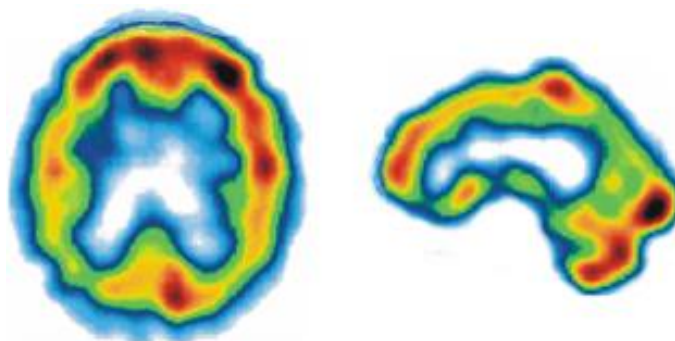
Rysunek 4. Przedstawienie typowych obrazów badania perfuzji mózgowej SPECT na przekroju strzałkowym i poprzecznym



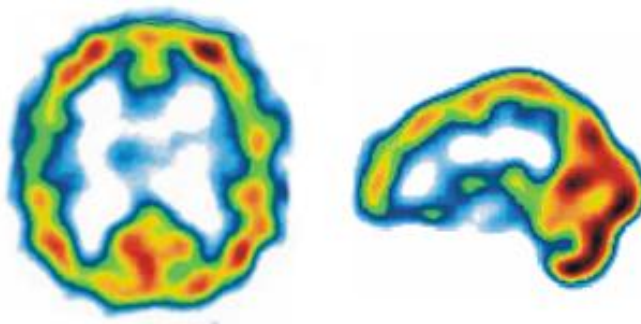
Obraz w normie



Typ przedni hipoperfuzji (obniżenie perfuzji w okolicy czołowej)



Typ tylny hipoperfuzji (obniżenie perfuzji w okolicy ciemieniowej)



Liczne deficyty perfuzji w całym mózgu typowe dla VaD.

#### 4. Analiza statystyczna danych

Porównania pomiędzy dwoma niezależnymi próbami dokonywano przy użyciu testu t-Studenta, porównań pomiędzy więcej niż dwoma grupami dokonywano przy użyciu analizy wariancji ANOVA, zaś porównania post hoc z tej analizy obliczano przy pomocy testu Scheffe. Zależności między zmiennymi obliczano przy użyciu współczynnika korelacji r-Pearsona. W celu ustalenia przydatności badanych czynników dla diagnozy różnicowej używano funkcji dyskryminacyjnej (59). Za statystycznie znamienne przyjęto wartość  $p \leq 0,05$ .

## V. Wyniki

### 1. Dane demograficzne

Badana grupa liczyła 64 osoby: 14 osób z grupy kontrolnej (10 kobiet, 4 mężczyzn), średnia wieku 74,14±6,09 lat (64-84) oraz 50 chorych (26 kobiet i 24 mężczyzn), średnia 72,67±5,61 lat (54-88). Badana grupa chorych obejmowała trzy grupy pacjentów: 13 z DLB, średnia 73,76±4,45 lat (62-78), 19 z AD, średnia wieku 74,73±6,98 lat (54-88) oraz 18 pacjentów z PDD, średnia wieku 71,66±3,27 lat (66-76). Zebrane dane demograficzne przedstawia tab. 10.

**Tabela 10. Czynniki demograficzne w grupie DLB, PDD i AD**

Charakterystyka	DLB n=13	AD n=19	PDD n=18	F	Istotność
wiek w momencie badania	73,76 (4,45)	74,73 (6,98)	71,66 (3,27)	2,29	0,087
Płeć	5M/8K	7M/12K	12M/6K	-	-
Liczba lat nauki (stacjonarnej)	10,53 (±3,23)	10,56 (±4,47)	9,27 (±4,07)	0,58	0,56
Liczba lat choroby od pierwszych (subiektywnie) objawów	2,84 (±1,67)	4,78 (±2,52)	8,94 (±3,15)	22,98	0,001*
MMSE	16,92 (±6,56)	14,52 (±5,76)	19,05 (±4,49)	3,06	0,06
Średni wiek zachorowania	71,61 (±4,85)	73,77 (±6,92)	62,66 (±4,40)	16,13	0,001*
Łączna punktacja UPDRS (II+III+IV)	41 (±19,49)	-	63,89 (±22,00)	0,183	0,672

\*różnice istotne statystycznie  $p \leq 0,05$

Pacjenci nie różnili się istotnie statystycznie między grupami pod względem wieku i lat edukacji. Wyniki testów MMSE również nie różniły się istotnie statystycznie w badanych trzech grupach pacjentów.

Najdłuższy czas choroby subiektywnie odczuwanej od pierwszych objawów obserwowano u pacjentów z PDD i była to wartość różniąca się statystycznie od pozostałych grup pacjentów, podobnie jak średni wiek zachorowania.

Wartości łącznej punktacji UPDRS (II+III+IV) będące miarą sprawności ruchowej w grupie DLB i PDD nie różniły się istotnie statystycznie między sobą.

U wszystkich pacjentów zebrano informacje dotyczące przyjmowanych leków mających wpływ na funkcje poznawcze, objawy pozapiramidowe, stosowanych z powodu depresji czy występowania halucynacji. Według wielu autorów przewlekłe stosowanie leków takich jak: L-DOPA, agoniści dopaminy czy leki antycholinergiczne nie wpływa na korowy przepływ krwi (86, 112, 124). Kobara i wsp. opisali, że podanie L-DOPY w postaci bolusa zwiększa korowy przepływ krwi u pacjentów z PSP (127). Mimo widocznej poprawy funkcji poznawczych u chorych z AD przyjmujących donepezil - inhibitor esterazy cholinowej, nie udowodniono jeszcze z całą pewnością wpływu tego leku na polepszenie perfuzji mózgowej u tych pacjentów (150). Wykonanie badania u pacjentów z zaburzeniami pozapiramidowymi w stanie tzw. „off” byłoby utrudnione technicznie, a także wątpliwe pod względem etycznym. W niniejszej pracy przyjęto podobnie jak w pracy Kasama i wsp., że długotrwałe stosowanie leków nie miało wpływu na perfuzję mózgu w badanej grupie chorych (116). *(Z tego też powodu odstąpiono od analizy przyjmowanej dawki leku u pacjentów w poszczególnych grupach).*



## 2. Wyniki badania SPECT

### 2.1. Zaburzenia perfuzji mózgowej w grupach pacjentów z DLB, AD i PDD oraz w grupie kontrolnej

#### 2.1.1. Uśredniona wartość perfuzji mózgowej dla całego mózgu w poszczególnych grupach chorych

We wszystkich grupach pacjentów oraz w grupie kontrolnej obliczono uśrednioną wartość perfuzji mózgowej dla całego mózgu, w stosunku do perfuzji mózdzku. Wyniki przedstawiono w tab. 11.

**Tabela 11. Wyniki wartości uśrednionej perfuzji mózgowej w trzech grupach chorych**

	Grupa Kontrolna n=14	DLB n=13	AD n=19	PDD n=18
Uśredniona wartość względnej perfuzji mózgowej	95,00 ±3,86	79,60 ±4,89	80,84 ±4,52	84,24 ±5,58

Stwierdzono istotne różnice uśrednionej perfuzji mózgowej w poszczególnych grupach badanych ( $p < 0,001$ ). Dokładna analiza w poszczególnych parach grup wykazała, że uśredniona perfuzja mózgowa grupy kontrolnej jest statystycznie istotnie wyższa od wszystkich pozostałych grup. Ponadto nie stwierdzono istotnych różnic uśrednionej perfuzji mózgowej w poszczególnych grupach chorych między sobą. Oznacza to, że wartość uśrednionej perfuzji mózgowej różni się statystycznie istotnie tylko między zdrowymi a chorymi (niezależnie od rodzaju choroby).

#### 2.1.2. Zaburzenia perfuzji w regionach zainteresowania

W celu określenia statystycznie znamiennego zaburzenia perfuzji w regionie zainteresowania w poszczególnych grupach chorych i w grupie kontrolnej dokonano analizy statystycznej typu ANOVA.

Wykonana analiza zaburzeń perfuzji u wszystkich pacjentów wykazała, że pacjenci z AD różnili się istotnie statystycznie pod względem zaburzeń perfuzji we wszystkich regionach zainteresowania od badanych z grupy kontrolnej, natomiast nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami z DLB i AD. W związku z tym podjęto próbę wyodrębnienia z całej grupy pacjentów z AD chorych z najbardziej

„czystym” pod względem neuropsychologicznym obrazem otępienia typu alzheimerowskiego. Odrzucono tych, u których profil neuropsychologiczny mógł sugerować patologię mieszaną korowo-podkorową, mimo że według kryteriów nie spełniali oni warunków rozpoznania otępienia innego niż alzheimerowskie. Należy wspomnieć, że u żadnego pacjenta nie stwierdzono zmian poudarowych w badaniu MRI/TK i wartość punktów w skali Hachińskiego u nikogo nie przekraczała 4. Jedynie na podstawie badania neuropsychologicznego zdecydowano się na wykluczenie tych chorych, u których obraz otępienia mógłby mieć charakter mieszany i zawężono w związku z tym grupę z AD do 13 osób.

Wykonana analiza statystyczna przeprowadzona po włączeniu 13 chorych z AD dała następujące wyniki przedstawione w tab. 12.

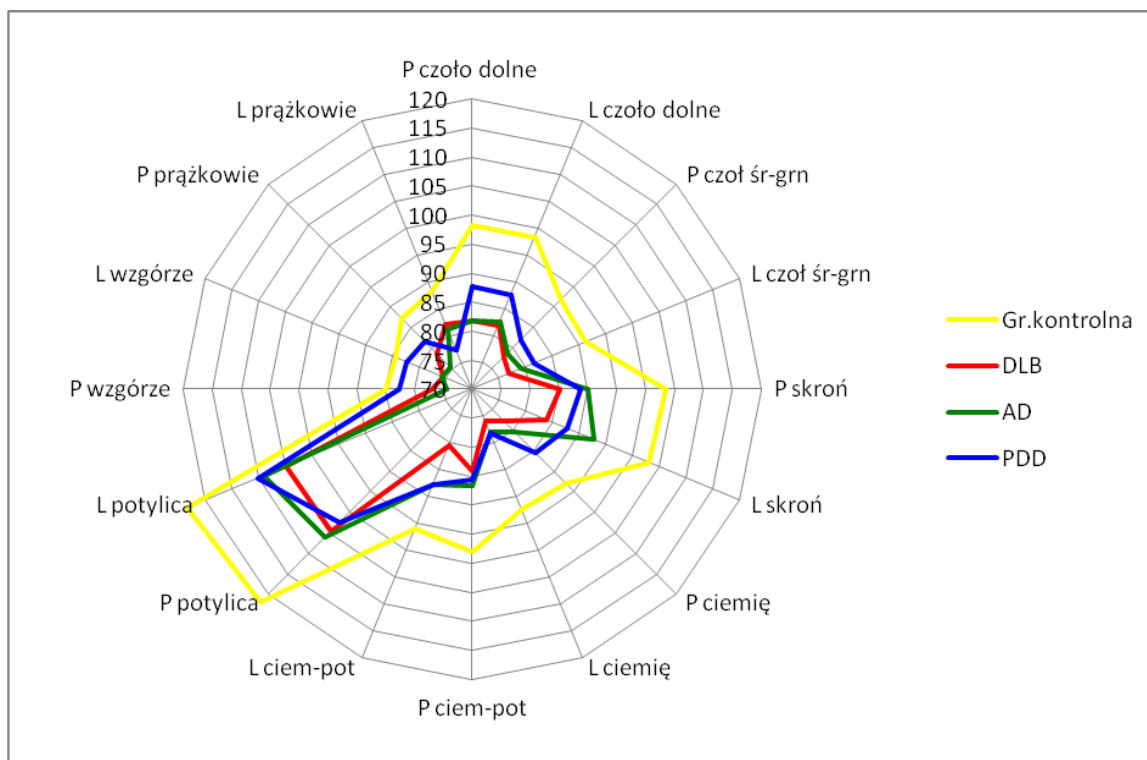
**DLB w porównaniu z grupą kontrolną:** w grupie chorych z DLB w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono znamienne niższą perfuzję mózgową (%perfuzji mózdkowej) we wszystkich regionach mózgu z wyjątkiem prawych struktur podkorowych i lewego prążkowie.

**PDD w porównaniu z grupą kontrolną:** w grupie chorych z PDD w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono znamienne niższą perfuzję mózgową (%perfuzji mózdkowej) we wszystkich regionach mózgu z wyjątkiem lewego wzgórza i prawych struktur podkorowych.

**AD w porównaniu z grupą kontrolną:** w grupie chorych z AD w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono znamienne niższą perfuzję mózgową (%perfuzji mózdkowej) we wszystkich regionach mózgu z wyjątkiem lewego prążkowie.

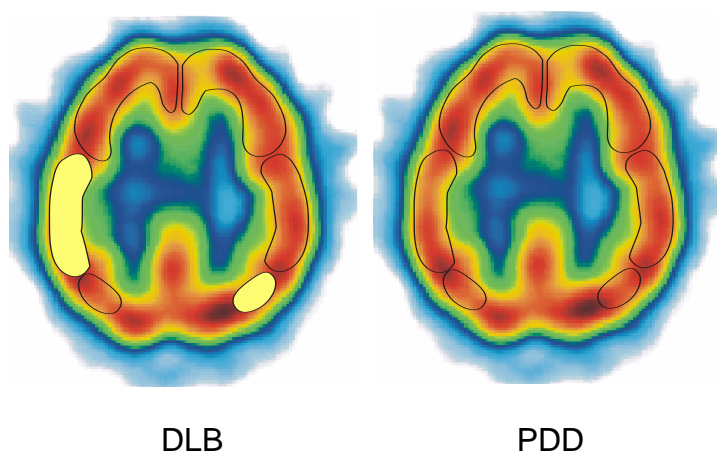
Poniżej przedstawiono schematycznie wyniki za pomocą wykresu 1.

**Wykres 1. Przedstawienie wyników średniej wartości perfuzji w 16 regionach zainteresowania w grupie kontrolnej, DLB, AD i PDD**



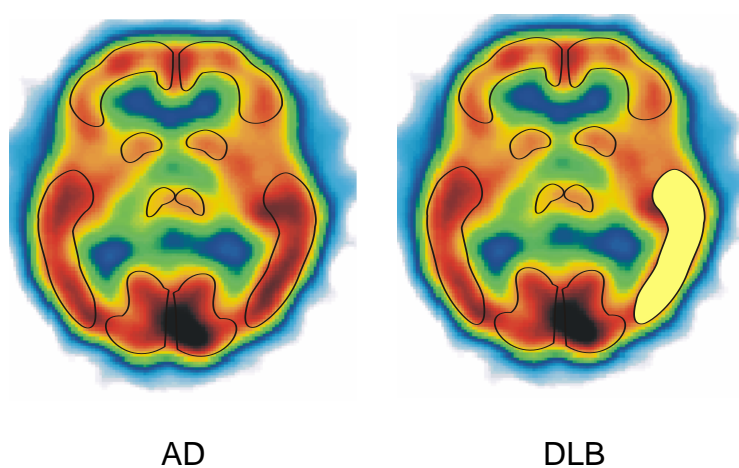
**DLB w porównaniu z PDD:** u pacjentów z DLB w porównaniu z PDD stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie regionalnej perfuzji mózgowej (% perfuzji mózdkowej) w prawym płacie ciemieniowym, w lewym pograniczu ciemieniowo-potylicznym oraz w lewym wzgórzu. Schematyczne przedstawienie wyników na przekroju ciemieniowym obrazuje rys. 5. (na rysunkach kolorem żółtym zaznaczono niższe wartości perfuzji).

**Rysunek 5. Regiony zainteresowania różniące się znamienne pomiędzy DLB a PDD na przekroju ciemieniowym (nie przedstawiono różnicy w lewym wzgórzu na przekroju skroniowym)**



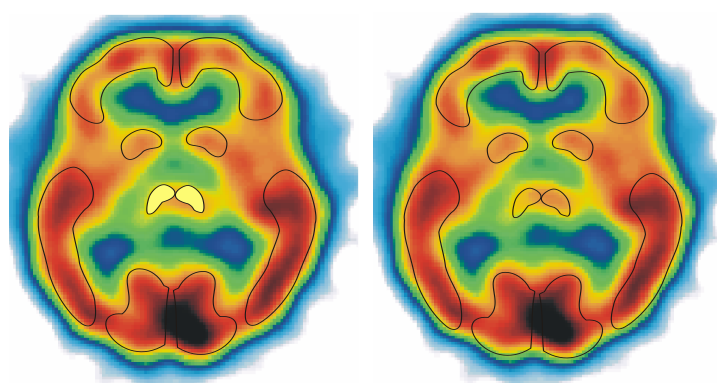
**DLB w porównaniu z AD:** u pacjentów z DLB stwierdzono znamienne obniżenie perfuzji mózgowej w porównaniu z chorymi z AD w płacie skroniowym lewym. Schematyczne przedstawienie wyników obrazuje rys. 6.

**Rysunek 6. Regiony zainteresowania różniące się znamienne pomiędzy AD a DLB**



**PDD w porównaniu z AD:** pacjenci z PDD w porównaniu z grupą AD mieli w badaniu SPECT zmiennie niższą perfuzję mózgową w obu wzgórzach. Schematyczne przedstawienie wyników obrazuje rys. 7.

**Rysunek 7. Regiony zainteresowania różniące się zmiennie pomiędzy AD a PDD**



AD

PDD

Dokładne wartości rCBF we wszystkich grupach chorych i w grupie kontrolnej przedstawiono w tab. 12.

**Tabela 12. Wartości rCBF w regionach zainteresowania w trzech grupach pacjentów i w grupie kontrolnej**

(w nawiasach zwykłych podano wartości SD, w nawiasach kwadratowych podano numery grup różniących się istotnie statystycznie między sobą).

Badany obszar	Grupa Kontrolna 1	DLB 2	AD 3	PDD 4	Istotność
prawe prążkowie	87,14 (±6,07) [1-3]	78,61(±5,23)	75,46 (±7,33) [3-1]	81,66 (±10,24)	p<0,05
prawe wzgórze	85 (±5,46) [1-3]	77 (±6,63)	74,38 (±8,38) [3-1, 3-4]	82,66 (±8,06) [4-3]	p<0,05
prawa okolica przedczołowa i czołowa dolna	98,25 (±6,20) [1-2, 1-3, 1-4]	81,88 (±4,65) [2-1]	81,80 (±7,17) [3-1]	87,72 (±9,62) [4-1]	p<0,05
prawa okolica czołowa środkowa i górna	91,72 (±3,75) [1-2, 1-3, 1-4]	77,61 (±5,32) [2-1]	78,64 (±5,17) [3-1]	81,81 (±5,92) [4-1]	p<0,05
prawa skroń	103,5 (±6,07) [1-2, 1-3, 1-4]	85,07 (±8,12) [2-1]	89,92 (±5,80) [3-1]	88,63 (±7,13) [4-1]	p<0,05
prawe ciemię	93,02 (±4,20) [1-2, 1-3, 1-4]	77,6 (±6,97) [2-1, 2-4]	80,48 (±6,81) [3-1]	85,53 (±6,64) [4-1, 4-2]	p<0,05
prawe pogranicze ciemieniowo-potyliczne	98,07 (±5,74) [1-2, 1-3, 1-4]	84,15 (±6,74) [2-1]	86,61 (±5,07) [3-1]	85,5 (±7,87) [4-1]	p<0,05
prawa potylica	121,92 (±11,61) [1-2, 1-3, 1-4]	104,53 (±7,41) [2-1]	105,92 (±10,58) [3-1]	102,38 (±9,89) [4-1]	p<0,05
lewe prążkowie	88,28 (±5,06) [1-4]	82,15 (±6,20)	81,23 (±7,24)	77,33(±11,3) [4-1]	p<0,05
lewe wzgórze	84,35 (±5,91) [1-2, 1-3]	75,38 (±6,33) [2-1, 2-4]	75,61 (±5,92) [3-1, 3-4]	82,27 (±6,09) [4-2, 4-3]	p<0,05
lewa okolica przedczołowa i czołowa dolna	98,35 (±6,49) [1-2, 1-3, 1-4]	81,92 (±4,92) [2-1]	82,53 (±6,81) [3-1]	87,58 (±9,37) [4-1]	p<0,05
lewa okolica czołowa środkowa i górna	91,26 (±4,40) [1-2, 1-3, 1-4]	76,87 (±4,56) [2-1]	79,22 (±5,58) [3-1]	81,52 (±6,53) [4-1]	p<0,05
lewa skroń	103,14 (±4,98) [1-2, 1-3, 1-4]	83,92 (±8,03) [2-1, 2-3]	92,76 (±7,08) [3-1, 3-2]	87,86 (±6,83) [4-1]	p<0,05
lewe ciemię	92,36 (±4,54) [1-2, 1-3, 1-4]	75,91 (±5,38) [2-1]	78,05 (±6,29) [3-1]	78,14 (±6,49) [4-1]	p<0,05
lewe pogranicze ciemieniowo-potyliczne	96,07 (±4,74) [1-2, 1-3, 1-4]	80,38 (±8,51) [2-1, 2-4]	87,76 (±5,70) [3-1]	87,72 (±7,37) [4-1, 4-2]	p<0,05
lewa potylica	123,35 (±11,09) [1-2, 1-3, 1-4]	104,92(±10,5) [2-1]	108,84 (±9,49) [3-1]	110,16 (±8,29) [4-1]	p<0,05

## 2.2. Typ zaburzeń perfuzji

### 2.2.1. Wskaźnik przód/tył perfuzji mózgowej

W związku z najczęściej powtarzającymi się doniesieniami o obniżonej perfuzji mózgowej w okolicy skroniowo-ciemieniowej w AD i częściowo również w PDD oraz ciemieniowo-potylicznej w DLB (tzw. tylnym typie hipoperfuzji) wyznaczono procentową różnicę między średnią perfuzją korową przednią a średnią perfuzją tylną (patrz Materiał i Metody). Ponieważ pacjenci z AD i DLB nie różnili się znamienne pod względem wartości perfuzji potylicy, natomiast wystąpiły istotne statystycznie różnice w wartościach perfuzji skroni, przy wyznaczeniu wskaźnika przód/tył wyłączono okolicę potyliczną. Również Varma i wsp. w swojej pracy dla wyznaczenia powyższego wskaźnika wyłączyli okolicę potylicy (224).

Wartości wskaźnika przód/tył w poszczególnych grupach chorych i w grupie kontrolnej przedstawiono w tab. 13.

**Tabela 13. Wartość wskaźnika przód/tył**

	Grupa kontrolna	DLB	AD	PDD	Wartość testu F	Istotność
Wartość wskaźnika przód/tył	-2,65 (±2,82)	-0,58 (±4,93)	-3,03 (±6,11)	-1,35 (±4,44)	0,800	p=0,499

W tabeli 14 przedstawiono ilość badanych w poszczególnych grupach z typem przednim lub tylnym perfuzji.

**Tabela 14. Liczba osób (%) z przednim/tylnym typem perfuzji w DLB, AD, PDD i w grupie kontrolnej**

	Typ przedni perfuzji		Typ tylny perfuzji	
	liczba chorych	(%)	liczba chorych	(%)
Grupa kontrolna	11	78,60%	3	21,40%
DLB	7	53,80%	6	46,20%
AD	10	76,90%	3	23,10%
PDD	10	55,60%	8	44,40%

Jak wynika z powyższej tabeli najbardziej zaznaczoną hipoperfuzję okolic „tylnych” w stosunku do „przednich” obserwuje się u chorych z DLB, a najbardziej zbliżony wynik do grupy kontrolnej występuje w grupie AD.

Mimo znacznych bezwzględnych różnic pomiędzy grupami, nie były one statystycznie istotne.

Aby dokładniej sprawdzić ewentualne różnice w zakresie przewagi przedniego lub tylnego typu perfuzji porównano częstości występowania typu przedniego i tylnego perfuzji w poszczególnych grupach pacjentów. Nie stwierdzono istotnych różnic w proporcjach typu przedniego/ tylnego w poszczególnych grupach pacjentów. Uwagę zwraca jednak fakt relatywnie zwiększonego odsetka występowania typu tylnego u chorych z DLB i PDD.

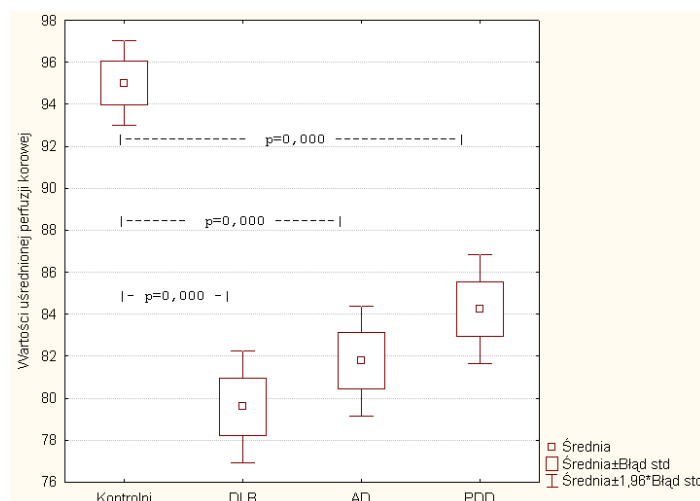
### **2.2.2. Wskaźnik korowo-podkorowy**

W związku z różnym typem otępienia: korowym występującym w AD czy podkorowym, które występuje u chorych z DLB i PDD, wyznaczono średnią wartość perfuzji korowej oraz podkorowej. Dodatkowo określono wartość wskaźnika korowo-podkorowego (patrz Materiał i Metody).

Wykresy 2, 3 i 4 przedstawiają odpowiednio wartości uśrednionej perfuzji korowej, podkorowej i wskaźnika korowo-podkorowego w poszczególnych grupach chorych i w grupie kontrolnej.

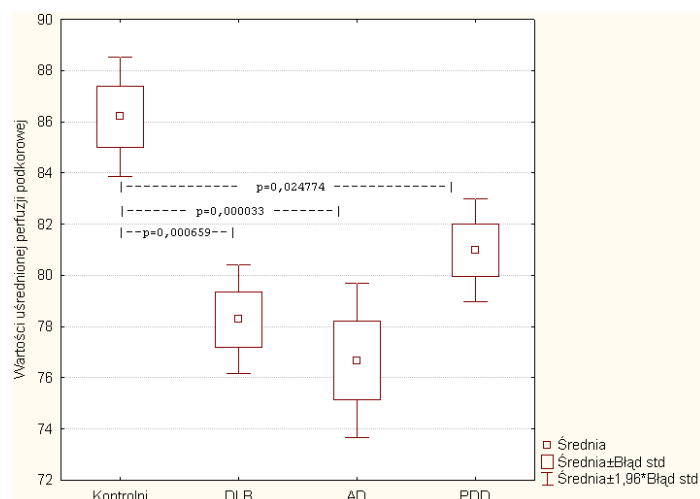


**Wykres 2. Wartości uśrednionej perfuzji korowej w grupie kontrolnej, DLB, AD i PDD**



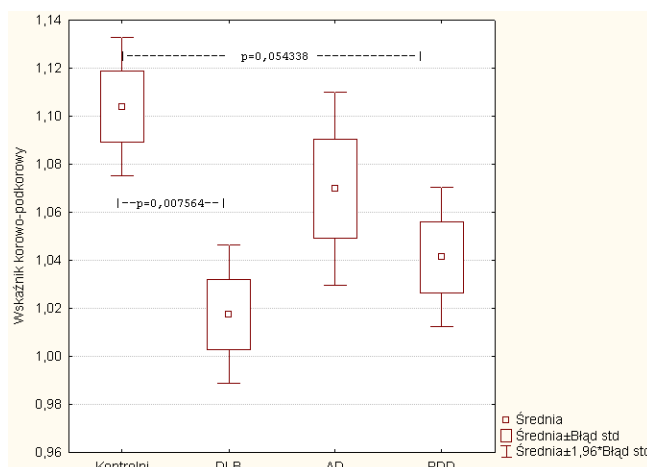
Analiza porównawcza wartości uśrednionej perfuzji korowej wykazała statystycznie istotne różnice pomiędzy grupą kontrolną a każdą z analizowanych grup otępień, natomiast nie wykazała statystycznie istotnych różnic w wartościach uśrednionej perfuzji kory pomiędzy poszczególnymi grupami chorych.

**Wykres 3. Wartości uśrednionej perfuzji podkorowej w grupie kontrolnej, DLB, AD i PDD**



Podobny wynik uzyskano w analizie porównawczej wartości uśrednionej perfuzji struktur podkorowych. Istotna statystycznie różnica wystąpiła pomiędzy grupą kontrolną a trzema grupami chorych, natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami chorych.

**Wykres 4. Wartości wskaźnika korowo-podkorowego w grupie kontrolnej, DLB, AD i PDD**



Analiza wartości wskaźnika korowo-podkorowego wykazała różnicę statystycznie istotną pomiędzy grupą kontrolną a DLB (wykazano niższe wartości w tej grupie). Uwagę zwraca granicznie istotna statystycznie różnica wskaźnika korowo-podkorowego dla grupy kontrolnej i PDD ( $p=0,054$ ).

### 2.2.3. Analiza dyskryminacyjna

Celem określenia możliwości dokonywania za pomocą badania perfuzji mózgowej SPECT diagnozy różnicowej pomiędzy grupami pacjentów, zastosowano analizę dyskryminacyjną.

Do analizy dyskryminacyjnej wybrano wartości względnej perfuzji mózgowej (% perfuzji mózdkowej) z 16 regionów zainteresowania: dla okolicy przedczołowej i czołowej dolnej, czołowej środkowej i górnej, okolicy skroniowej, ciemieniowej, potylicznej, pogranicza ciemieniowo-potylicznego, prążkowiec oraz wzgórza odpowiednio dla obu półkul mózgowych.

Wyniki analizy dyskryminacyjnej wykazały, że czynnikiem, który najlepiej różnicował poszczególne grupy chorych były wartości perfuzji w lewym wzgórzu (najniższe wartości w grupie AD i DLB) oraz perfuzja w okolicach skroniowych (najniższe wartości w DLB).

Na podstawie regionalnego względnego przepływu mózgowego w badaniu SPECT można było dokonać obliczeń prawdopodobieństwa przynależności chorych do poszczególnych grup: DLB, AD czy PDD. W tab. 15 przedstawiono wyniki poprawności klasyfikacji chorych do poszczególnych grup.

**Tabela 15. Wyniki analizy dyskryminacyjnej: liczba poprawnych klasyfikacji**

Rzeczywista przynależność grupowa	Przewidywana klasyfikacja na podstawie badania SPECT			Procent poprawnych klasyfikacji
	DLB	AD	PDD	
DLB (n=13)	6	3	4	46,15%
AD (n=13)	2	9	2	69,23%
PDD (n=18)	2	1	15	83,33%
Razem poprawnych	6	9	15	68,18%

Jak ilustruje powyższa tabela przy pomocy wyników badania perfuzji mózgowej SPECT udało się poprawnie sklasyfikować 68% wszystkich badanych pacjentów. Najdokładniej sklasyfikowano osoby z grupy PDD - 83%, najslabiej osoby z DLB - 46%

### 2.3. Zaburzenia poznawcze a badanie SPECT

#### 2.3.1. Zaburzenia funkcji poznawczych

Poniżej przedstawiono wyniki testów neuropsychologicznych najbardziej różnicujących poszczególne grupy między sobą.

Wykonano osobno trzy porównania między poszczególnymi grupami: DLB-AD, DLB-PDD i AD-PDD.

#### *DLB w porównaniu z AD*

Pacjentów z AD w porównaniu z DLB cechowała bardzo silna utrata świeżo prezentowanego im materiału werbalnego. Tempo zapominania po 10 minutach to ponad 84 % wyuczonego wcześniej krótkotrwałe materiału z testu AVLT. Selektywność procesów wydobywania rozumiana jako liczba konfabulacji w tym teście oraz ogólna suma informacji przechowywanych bezpośrednio po każdej z 5 kolejnych prezentacji materiału nie różnicowały grup. Tempo pracy motorycznej wiążące się ze spowolnieniem motorycznym było z kolei bardziej zaburzone u chorych z DLB (choć w obu grupach było poniżej normy, gdzie wynik oczekiwany,

przeliczony na jednostki T wynosi 50 z SD=10). Straty w zakresie zasobu wyuczonych w przeszłości informacji (grupy nie różniły się czasem kształcenia) większe były w AD, wiążąc się zapewne z utratą zasobów pamięci semantycznej (podtest Wiadomości). Pacjenci z DLB mieli też zwykle bardziej obniżony nastrój.

#### *DLB w porównaniu z PDD*

Wybrane do oceny funkcji poznawczych u pacjentów próby nie różnicowały pomiędzy grupami DLB i PDD.

#### *AD w porównaniu z PDD*

Tempo zapominania w teście AVLT było szybsze w grupie AD, również w porównaniu z grupą z PDD. Dodatkowo badanych różnicowało tempo uczenia się nowego materiału – suma odtworzeń 5 serii po 15 słów w teście AVLT wyższa była w PDD. Test tappingu lepiej wykonali pacjenci z AD, co wynika z mniejszego spowolnienia tempa czynności motorycznych w tej grupie badanych. Pacjenci z PDD zachowali w większym stopniu zasoby wiadomości i słownictwa badane testem Wechslera. Wobec faktu, że grupy były zrównoważone pod względem czasu kształcenia (lata edukacji) i globalnego funkcjonowania poznawczego (MMSE), wskazuje to na lepiej zachowane zasoby pamięci semantycznej w tej grupie badanych.

### **2.3.2. Badanie funkcji poznawczych i regionalnej perfuzji mózgowej**

W celu poprawy różnicowania pacjentów z DLB, AD i PDD przeprowadzono próbę równoczesnej interpretacji wyników testów neuropsychologicznych i badania SPECT. Przeprowadzono analizę dyskryminacji i podjęto próbę przyporządkowania poszczególnej lokalizacji zaburzeń perfuzji odpowiedniemu profilowi zaburzeń poznawczych. Nie udało się znaleźć takiej zależności, która tłumaczyłaby związek pomiędzy lokalizacją zaburzonej perfuzji, a odpowiednim profilem zaburzeń poznawczych.

### 3. Zaburzenia perfuzji a czynniki kliniczne

#### 3.1. Korelacja między czasem trwania choroby a perfuzją w regionach zainteresowania.

Wartości współczynnika r-Pearsona przedstawia tab. 16.

**Tabela 16. Wartości współczynnika r-Pearsona w poszczególnych regionach (a czas trwania choroby) dla chorych z DLB i PDD**

Grupy chorych	DLB	AD	PDD
Okolica	r-Pearson		
prawe prążkowie	0,13	-0,20	0,02
prawe wzgórze	-0,63	-0,46	-0,20
prawa okolica przedczołowa i czołowa dolna	-0,71	-0,36	-0,02
prawa okolica czołowa środkowa i górna	-0,47	-0,10	-0,19
prawa skroń	-0,72	-0,17	-0,29
prawe ciemię	0,76	0,29	-0,13
prawe pogranicze ciemieniowo-potyliczne	-0,65	-0,41	-0,36
prawa potylica	-0,41	-0,25	-0,34
lewe prążkowie	0,09	-0,11	-0,17
lewe wzgórze	-0,07	-0,16	-0,41
lewa okolica przedczołowa i czołowa dolna	-0,36	-0,28	-0,15
lewa okolica czołowa środkowa i górna	-0,44	-0,07	-0,03
lewa skroń	-0,53	-0,12	-0,16
lewe ciemię	-0,22	-0,001	0,18
lewe pogranicze ciemieniowo-potyliczne	-0,70	-0,003	0,19
lewa potylica	-0,52	-0,32	0,41

Przeprowadzono ocenę korelacji perfuzji w wybranych regionach mózgu z czasem trwania choroby. Zaobserwowano istotne korelacje perfuzji w prawej półkuli mózgu: wzgórzu, okolicy przedczołowej i czołowej dolnej, płacie ciemieniowym, skroniowym i w okolicy ciemieniowo-potylicznej obustronnie w grupie chorych z DLB. W innych grupach nie obserwowano istotnych korelacji.

#### 3.2. Zaburzenie perfuzji a halucynacje u chorych z DLB i PDD

Porównano perfuzję mózgową u wszystkich pacjentów halucynujących (16 osób: 10 chorych z grupy DLB i 6 pacjentów z grupy PDD) z chorymi, którzy nie halucynowali (3 osoby z grupy DLB i 12 osób z PDD), próbując znaleźć zależność między występowaniem halucynacji a perfuzją płatów potylicznych i skroniowych. Nie otrzymano wyników statystycznie istotnych.

### 3.3. Ciężkość choroby (UPDRS) a pogorszenie perfuzji u chorych z DLB i PDD

Tab. 17 przedstawia wartości współczynnika r-Pearsona w poszczególnych regionach dla chorych z DLB i PDD.

**Tabela 17. Wartości współczynnika r-Pearsona w poszczególnych regionach (a łączna punktacja UPDRS) dla chorych z DLB i PDD**

REGION	Łączna punktacja UPDRS: [UPDRS_II+III+IV]	
	DLB	PDD
prawe prążkowie	0,06	0,34
prawe wzgórze	-0,26	-0,11
prawa okolica przedczołowa i czołowa dolna	-0,41	-0,02
prawa okolica czołowa środkowa i górna	-0,12	-0,07
prawa skroń	-0,27	-0,05
prawe ciemię	-0,42	-0,06
prawe pogranicze ciemieniowo-potyliczne	-0,15	0,10
prawa potylicza	-0,29	-0,16
lewe prążkowie	-0,07	0,35
lewe wzgórze	0,07	-0,23
lewa okolica przedczołowa i czołowa dolna	-0,36	-0,12
lewa okolica czołowa środkowa i górna	-0,28	-0,10
lewa skroń	-0,66	-0,07
lewe ciemię	-0,49	0,05
lewe pogranicze ciemieniowo-potyliczne	-0,45	-0,19
lewa potylicza	-0,26	-0,17

Nie stwierdzono zależności między regionalną perfuzją mózgową a skalą oceny UPDRS, będącą miarą zaburzeń ruchowych.

Przeprowadzono również korelację między wartością uśrednionej perfuzji całego mózgu a łączną punktacją ocenioną w skali UPDRS. Nie otrzymano wyników istotnych statystycznie. Tab. 18 przedstawia wyniki powyższej analizy.

**Tabela 18. Wartości współczynnika r-Pearsona dla uśrednionej perfuzji całego mózgu dla chorych z DLB i PDD**

REGION	Łączna punktacja UPDRS: [UPDRS II+III+IV]	
	DLB	PDD
uśredniona wartość perfuzji mózgowej	-0,38	-0,1

#### 4. Podsumowanie wyników

##### 1. Ocena zaburzeń perfuzji mózgowej badanej za pomocą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego, chorobą Parkinsona oraz chorobą Alzheimera

Wykonane badanie przepływu mózgowego wykazało zmniejszenie **uśrednionej perfuzji mózgowej** we wszystkich grupach chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w uśrednionej perfuzji mózgowej pomiędzy grupami.

Analiza **regionalnej perfuzji mózgowej** u chorych w porównaniu z grupą kontrolną wykazała istotne różnice we wszystkich regionach z wyjątkiem struktur podkorowych: grupa chorych z AD nie różniła się od grupy kontrolnej perfuzją lewego prążkowiec, pacjenci z DLB nie różnili się istotnie statystycznie od grupy kontrolnej perfuzją lewego prążkowiec i prawych struktur podkorowych, natomiast pacjenci z PDD prawymi strukturami podkorowymi i perfuzją lewego wzgórca.

Analiza porównująca regionalną perfuzję mózgową pomiędzy grupami chorych wykazała obniżenie perfuzji w grupie chorych z DLB w lewym płacie skroniowym w porównaniu z grupą AD.

W grupie chorych z DLB w porównaniu z chorymi z PDD stwierdzono zmniejszenie perfuzji w prawym płacie ciemieniowym oraz w lewym wzgórzu i w lewej okolicy ciemieniowo-potylicznej.

U pacjentów z grupy PDD stwierdzono znamienne wyższą perfuzję prawego i lewego wzgórca w porównaniu z chorymi z AD.

Wszystkie grupy pacjentów różniły się wartością **wskaźnika asymetrii przód/tył** od grupy kontrolnej, natomiast wskaźnik ten nie różnicował chorych między poszczególnymi grupami.

Wartość **uśrednionej perfuzji korowej** nie różnicowała chorych między sobą a jedynie z grupą kontrolną. Podobnie wartość **uśrednionej perfuzji podkorowej** nie różnicowała pacjentów między sobą a jedynie z grupą kontrolną. Wyznaczony **wskaźnik korowo-podkorowy** różnicował grupę kontrolną od DLB. Uwagę zwraca granicznie istotna statystycznie różnica wskaźnika korowo-podkorowego dla grupy kontrolnej i PDD ( $p=0,054$ ).

W celu określenia praktycznej roli badania SPECT w diagnozowaniu chorych z otępieniem przeprowadzono analizę dyskryminacji. Przy pomocy samych tylko wyników SPECT udało się poprawnie sklasyfikować 68% wszystkich badanych. Najdokładniej klasyfikowano osoby z PDD (83%), następnie z AD (69%), najslabiej osoby z DLB (46%).

Nie udało się znaleźć zależności pomiędzy lokalizacją zaburzeń perfuzji a profilem zaburzeń poznawczych w otępieniu z ciałami Lewy'ego, w chorobie Alzheimera i w chorobie Parkinsona z otępieniem.

## **2. Korelacja kliniczna między wynikami SPECT a wybranymi czynnikami klinicznymi**

Tylko u chorych z DLB zaobserwowano korelację między czasem trwania choroby a hipoperfuzją w prawej półkuli mózgu: we wzgórzu, okolicy przedczołowej i czołowej dolnej, płacie ciemieniowym, skroniowym i obustronnie w okolicy ciemieniowo-potylicznej. W innych grupach nie obserwowano istotnych korelacji.

Nie znaleziono istotnych statystycznie różnic pomiędzy występowaniem halucynacji u chorych z DLB i PDD a zaburzeniem perfuzji mózgowej w płacie potylicznym czy skroniowym.

W powyższej pracy nie stwierdzono zależności pomiędzy stopniem ciężkości choroby wyrażonej za pomocą skali UPDRS a hipoperfuzją w poszczególnych regionach zainteresowania, ani uśrednioną wartością perfuzji całego mózgowia.



## VI. Dyskusja

Celem niniejszej pracy jest ocena zaburzeń perfuzji mózgowej w badaniu SPECT u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego, z chorobą Parkinsona i z chorobą Alzheimerera oraz próba ustalenia typowego dla danej choroby wzorca zaburzenia perfuzji. W dalszym etapie pracy podjęto próbę praktycznego zastosowania wyników badania SPECT w celu różnicowania chorych z objawami otępienia. Ponadto dokonano próby ustalenia korelacji zaburzeń perfuzji mózgowej w badaniu SPECT z czasem trwania choroby, natomiast w grupie DLB i PDD ustalenia korelacji zaburzeń perfuzji z występowaniem halucynacji i stopniem ciężkości choroby (mierzonym za pomocą skali UPDRS).

### 1. Ocena zaburzeń perfuzji mózgowej za pomocą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego, chorobą Parkinsona oraz w chorobie Alzheimerera

#### 1.1. Zaburzenia uśrednionej i regionalnej perfuzji mózgowej u chorych z otępieniem z ciałami Lewy'ego, w chorobie Parkinsona i w chorobie Alzheimerera

Wykonane badanie przepływu mózgowego wykazało zmniejszenie **uśrednionej perfuzji mózgowej** we wszystkich grupach chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w uśrednionej perfuzji mózgowej pomiędzy grupami. Uogólnione obniżenie perfuzji u chorych z DLB w porównaniu z grupą AD zaobserwował również Steinling i wsp., a metabolizmu za pomocą PET Ishii i wsp. oraz Mirzaei i wsp. (105, 165, 214). Chociaż, wartości numerycznie uśrednionej perfuzji mózgowej były najniższe w grupie DLB w porównaniu z AD i PDD, nie różniły się one istotnie statystycznie między sobą. Być może badanie przeprowadzone na większej ilości pacjentów dałoby wynik statystycznie znamieny.

Analiza **regionalnej perfuzji mózgowej** u chorych w porównaniu z grupą kontrolną wykazała istotne różnice we **wszystkich regionach z wyjątkiem struktur podkorowych**: grupa chorych z AD nie różniła się od grupy kontrolnej perfuzją lewego prążkowiec, pacjenci z DLB nie różnili się istotnie statystycznie od grupy

kontrolnej perfuzją lewego i prawego prążkowiec oraz prawego wzdęcia, natomiast pacjenci z PDD perfuzją prawego prążkowiec i obu wzdęć.

Analiza porównująca regionalną perfuzję mózgową pomiędzy grupami chorych wykazała większego stopnia obniżenie perfuzji w grupie chorych z DLB w **lewym płacie skroniowym** w porównaniu z grupą AD.

W grupie chorych z DLB w porównaniu z chorymi z PDD stwierdzono zmniejszenie perfuzji w **prawym płacie ciemieniowym**, w **lewym pograniczu ciemieniowo-potylicznym** oraz w **lewym wzdęciu**.

U pacjentów z grupy PDD stwierdzono znamienne wyższą perfuzję **prawego i lewego wzdęcia** w porównaniu z chorymi z AD.

Istnieje bardzo wiele prac, w których opisuje się obniżenie perfuzji w różnych regionach mózgu w zależności od typu otępienia. Niestety, nie jest jednoznacznie wyjaśnione na ile hipoperfuzja czy obniżony metabolizm danego regionu są typowe dla danego rodzaju otępienia. Nie wiadomo też, jaka istnieje zależność między zaburzeniem perfuzji w danym regionie a typowym dla danej choroby obrazem klinicznym. Obraz perfuzji mózgowej wynika z wielu współistniejących ze sobą czynników strukturalnych i funkcjonalnych występujących w różnym czasie, dlatego interpretacja tego badania przysparza badaczom wiele trudności. O ile różnicowanie chorób przebiegających z otępieniem w swojej typowej postaci nie stanowi najczęściej problemu dla klinicystów, to prawidłowe postawienie diagnozy we wczesnej postaci choroby albo w chorobie przebiegającej nietypowo powoduje już wiele trudności.

### *DLB*

Jednym z najczęściej opisywanych w literaturze obszarów hipoperfuzji w chorobie DLB jest okolica potyliczna. Wielu autorów uważa, że jest to cecha charakterystyczna dla tej choroby (39, 50, 106, 143, 181, 199). W materiale własnym w serii przypadków z rozpoznaniem klinicznym prawdopodobnego DLB w obrazie SPECT również wykazano hipoperfuzję okolicy ciemieniowej i ciemieniowo-potylicznej, jednak badanie to oparte było jedynie na ocenie półilościowej bez analizy statystycznej i bez porównania z grupą kontrolną (29). U pacjentów z DLB, podobnie jak u chorych z AD, opisywany jest bardzo często typ tylny hipoperfuzji: okolic ciemieniowo-skroniowych i ciemieniowo-potylicznych (106, 143, 199, 225). Innym

często powtarzającym się wzorcem perfuzji jest zachowanie perfuzji płata skroniowego przyśrodkowego (106, 181). Istnieją również prace, w których jako cechę typową dla DLB opisuje się hipoperfuzję płatów czołowych (43).

W niniejszej pracy pacjenci z DLB mieli obniżoną perfuzję w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich regionach zainteresowania w wyjątkiem prawego wzgórza i prążkowiec obustronnie. Podobny wynik rozlanej, obniżonej perfuzji czy metabolizmu u chorych z DLB otrzymali również inni badacze (105, 165, 214, 225). Tak zróżnicowane wyniki mogą być skutkiem wieloczynnikowej patologii opisanej w DLB (współdziałanie zmian naczyniowych i alzheimerowskich). Ponadto ocena może zależeć także od etapu choroby i różnić się w zależności od mniejszego lub większego zaawansowania choroby.

#### AD

Za obraz typowy dla AD według ostatnich doniesień uważane jest tradycyjnie skroniowo-ciemieniowe obniżenie perfuzji czy metabolizmu (107, 169). Taki obraz zaburzeń ma mieć swoje potwierdzenie w pracach neuropatologicznych (32). W miarę postępu choroby zmiany rozprzestrzeniają się i zajęciu ulegają również płaty czołowe (120). Z drugiej strony obserwuje się zachowanie kory pierwotnie ruchowej, czuciowej oraz kory wzrokowej aż do bardzo zaawansowanego stadium choroby (121). Istnieją także prace, w których autorzy wykazali, że w chorobie AD występuje bardzo różnorodny obraz zaburzeń i nie jest możliwe znalezienie typowego wzorca zaburzeń perfuzji (168, 221).

#### DLB a AD

Pacjentów z DLB i AD charakteryzuje według wielu autorów podobny typ hipoperfuzji skroniowo-ciemieniowej, jednak bez istotnych różnic między tymi grupami (106, 143, 166, 181, 199).

W niniejszej pracy perfuzja w lewej okolicy skroniowej była niższa u pacjentów z grupy DLB w porównaniu z chorymi z AD, natomiast nie znaleziono istotnych różnic w perfuzji płatów ciemieniowych czy potylicznych pomiędzy tymi grupami. Po dokładnej analizie dostępnego piśmiennictwa nie znaleziono jednoznacznych danych na ten temat. Podobny wynik pracy przeprowadzonej na grupie chorych z AD (n=20), DLB (n=20) i otępieniem czołowo-skroniowym (*fronto-temporal dementia FTD*) (n=20) prezentuje Steinling i wsp. Autor opisuje u chorych z DLB w porównaniu z grupą AD

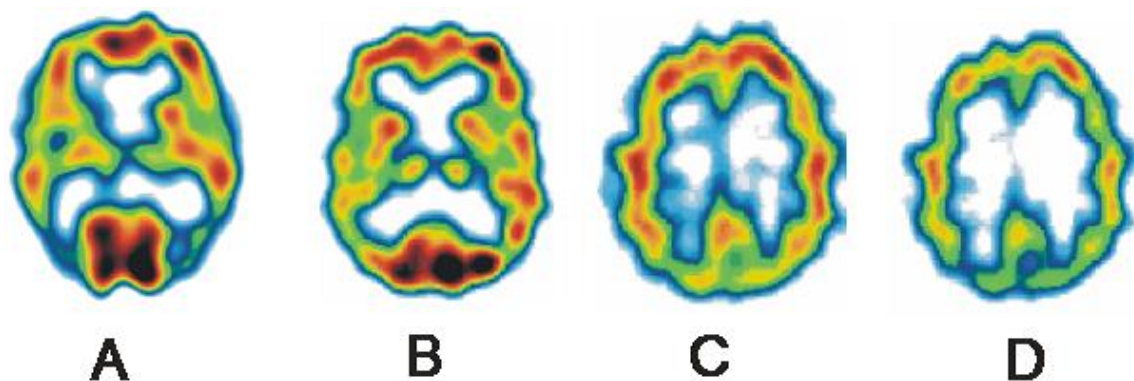
obniżenie perfuzji we wszystkich regionach, ale zmiany są najbardziej wyrażone obustronnie w okolicy skroniowo-ciemieniowo-potylicznej u chorych z DLB (214). Dokładna analiza pracy Steinlinga i wsp. wykazuje, że chorzy z DLB uzyskali niższy wynik testu MMSE (15,9) w stosunku do grupy AD (17,8), co wskazywało na bardziej zaawansowane stadium choroby. Natomiast w pracy niniejszej odwrotnie: pacjenci z DLB uzyskali lepsze wyniki testu MMSE (16,9) w porównaniu z AD (14,5). Fakt ten może tłumaczyć, dlaczego w cytowanej pracy zmiany u chorych z DLB były bardziej wyrażone nie tylko w okolicy skroniowej, ale także w okolicach ciemieniowych i potylicznych w porównaniu z niniejszą pracą.

Istnieje również doniesienie, w którym autorzy opisują u pacjentów z AD obniżenie perfuzji w okolicy skroniowo-ciemieniowej większe w porównaniu z chorymi z DLB (37). W pracy tej u pacjentów z DLB i AD wykonano dodatkowo badanie za pomocą znacznika oceniającego system transportujący dopaminę ( $^{123}\text{I}$ -FP-CIT) i na podstawie jego obniżonej kumulacji u chorych z DLB możliwe było prawidłowe różnicowanie tych grup chorych.

Jedną z możliwych przyczyn, która może tłumaczyć tak różnorodne doniesienia na temat zaburzeń perfuzji u chorych z DLB i AD może być fakt, że kryteria diagnostyczne dla DLB zostały ustalone stosunkowo niedawno (w 1996 roku) i że część pacjentów z DLB z bardzo dużym prawdopodobieństwem w badaniach sprzed tego okresu kwalifikowana była do badań jako chorzy z AD lub PDD.

Zdaniem Kempa i wsp. , wobec tak sprzecznych doniesień na ten temat, należałoby w codziennej praktyce przy opisywaniu badań z widoczną hipoperfuzją skroniowo-ciemieniową używać sformułowania: *obraz scyntygraficzny sugeruje chorobę AD, możliwa również DLB* (122). Na rys. nr 8 przedstawiono przykładowe postacie „typu tylnego” hipoperfuzji.

**Rysunek 8. Przykładowe postacie typu tylnego hipoperfuzji występujące zarówno w chorobie DLB, AD i PDD**



- A:** AD - hipoperfuzja skroni z zachowaniem perfuzji potylicy  
**B:** PDD - hipoperfuzja skroni z zachowaniem perfuzji pogranicza skroniowo-potylicznego, dodatkowo obniżenie perfuzji w płatach czołowych tylnych  
**C:** DLB - hipoperfuzja okolicy ciemieniowo-potylicznej  
**D:** DLB - (postać zaawansowana)- hipoperfuzja okolicy ciemieniowo-potylicznej na tle uogólnionej hipoperfuzji całego mózgowia

W wielu pracach wyróżnia się osobno jako region zainteresowania płat skroniowy przyśrodkowy. Podobnie jak w badaniach strukturalnych, według niektórych autorów perfuzja płata skroniowego przyśrodkowego jest lepiej zachowana u pacjentów z DLB niż u pacjentów z AD (106, 143, 181). Obniżenie perfuzji w strukturach hipokampa w płacie skroniowym przyśrodkowym miałyby być odpowiedzialne za zaburzenie pamięci krótkotrwałej u chorych z grupy AD. Nie we wszystkich pracach jednak ma to swoje potwierdzenie (39, 43, 89, 105, 163). W pracy niniejszej ujęto płat skroniowy jako całość.

Zarówno w grupie DLB jak i AD opisywana jest hipoperfuzja płatów czołowych (106, 143, 181, 199). Należy tu wspomnieć o pracy Defebvre i wsp., w której hipoperfuzja płata czołowego u chorych z DLB jest jedyną cechą różnicującą te grupy chorych. Autorzy uważają, że bezpośrednią przyczyną jest wysoka gęstość ciał Lewy'ego w korze czołowej oraz częściowo fenomen podkorowej deafferentacji czyli wtórnego uszkodzenia kory w stosunku do patologii podkorowej (43). Badanie tej dysfunkcji podkorowej za pomocą znacznika oceniającego system transportujący dopaminę  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT lub  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT jest już rutynowo stosowane w wielu ośrodkach przy różnicowaniu pacjentów z DLB i AD. Badanie to znalazło się również w nowych, udoskonalonych kryteriach diagnostycznych dla choroby DLB (152). Colloby i wsp.

również opisuje hipoperfuzję płatów czołowych, lecz jego zdaniem może ona wynikać z atrofikii mózgu w tym miejscu, co obserwuje się w DLB (33, 39).

W jednej z ostatnich prac przeprowadzonej na 20 pacjentach z DLB i 75 chorych z AD autorzy (199) opierając się na 3D-SSP czyli trójwymiarowej analizie statystycznej (mapowaniu mózgu) wykazali, że pacjenci z DLB różnią się od chorych z AD obniżoną perfuzją przyśrodkowej części potylicy (klinka i zakrętu jęczyczka). Osiągnęli oni znacznie lepsze wartości specyficzności (85%) i czułości (85%) niż w pracach poprzednich (143, 181). Autorzy tej pracy upatrują tak różnych wyników w metodologii badań: wybór manualny regionów zainteresowania versus mapowanie statystyczne mózgu, jakość akwizycji i rekonstrukcji obrazu czy fiksacja radioznacznika w mózgu. Inną przyczyną może być fakt, że względny wychwyty znacznika w różnych regionach mózgu jest inny dla różnych znaczników:  $^{123}\text{I}$ -IPM (stosowany niemal wyłącznie w Japonii),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD czy dla  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO (132, 177, 224). Odano i wsp. opisują wyższą wartość  $^{123}\text{I}$ -IPM w stosunku do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD i  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO w wykrywaniu hipoperfuzji potylicy u pacjentów z DLB (177). Również warunki związane z obrazowaniem: poziom światła w pomieszczeniu akwizycyjnym, otwarte czy zamknięte oczy pacjenta podczas iniekcji znacznika czy samo zachowanie pacjenta podczas fiksacji znacznika w mózgu (np. czytanie) mają ogromne znaczenia dla gromadzenia znacznika w płacie potylicznym (162). Tak wiele różnych czynników niezależnych od samej choroby, które mają wpływ na obraz perfuzji, z całą pewnością dodatkowo utrudnia interpretację wyniku badania SPECT.

Osobnego omówienia wymaga ocena perfuzji przedklinka (precuneus) i tylnego zakrętu obręczy (posterior cingulate). Są to struktury należące do płata ciemieniowego, które mogą zostać ocenione jedynie za pomocą specjalnego oprogramowania niedostępnego jeszcze we wszystkich pracowniach. Uważa się, że hipoperfuzja w tych strukturach występuje na początku i jest cechą typową dla wczesnej postaci AD (27, 95, 164, 193). Small i wsp. uważają, że obniżenie metabolizmu w tych regionach może zwiastować zaburzenie procesów poznawczych u osób jeszcze bez jakichkolwiek objawów choroby. Taka teoria świadczyłaby o tym, że procesy patofizjologiczne występują na długo zanim u chorego wystąpią objawy otępienia (211). Zaburzenie perfuzji czy metabolizmu może wynikać bezpośrednio z powodu zmian neuropatologicznych występujących w danym regionie np. „alzheimerowskich” albo z powodu deaktywacji metabolicznej w strukturach

odległych czyli tak zwanej deafferentacji. Pierwszym obszarem zajęтым w AD ma być uszkodzenie kory węchowej (76), natomiast Hirao i wsp. w badaniu perfuzji mózgowej oraz Masoni i wsp. w badaniu PET wykazali funkcjonalną łączność pomiędzy korą węchową a zakrętem tylnym obręczy (90, 148). Może to świadczyć o tym, że obniżenie perfuzji w tylnym zakręcie obręczy i przedklinku jest odległym skutkiem zmian patologicznych, które zaszły już wcześniej w korze węchowej (150).

Niestety, inni autorzy opisują hipoperfuzję przedklinka i zakrętu tylnego obręczy również w DLB (89), a jeszcze inni nawet niższą perfuzję u chorych z DLB w porównaniu z AD (39).

Jak wspomniano powyżej, do oceny powyższych struktur czyli przedklinka i tylnego zakrętu obręczy potrzebne jest odpowiednie oprogramowanie. Umożliwia ono za pomocą trójwymiarowej analizy metodą *voxel-by-voxel* uniknięcia subiektywnej oceny badającego i opiniowanie oparte na analizie danych. W klasycznej ocenie metodą wizualną nie jest również możliwa ocena przestrzenna wielkości zmiany (166). Dane uzyskane z akwizycji nakładane są na atlas anatomiczny mózgu i są porównane metodą *pixel-by-pixel* z bazą danych, jaką stanowi grupa kontrolna. Daje to możliwość oceny zmian, trudnych do zobrazowania metodą konwencjonalną. Metoda ta nie tylko umożliwia ocenę zaburzeń perfuzji u indywidualnego pacjenta, ale również daje możliwość porównania grupy chorych z grupą kontrolną. Badając pacjentów przed i po leczeniu można ocenić również jego skuteczność. Najbardziej znane metody mapowania anatomicznego to *three-dimensional stereotactic surface projections* 3D SSP (81) i *statistical parametric mapping* SPM (150). Najczęściej używane jest oprogramowanie SPM. Ma ono szerokie zastosowanie u chorych z AD oraz u pacjentów z grupy ryzyka tej choroby. Dzięki tej metodzie możliwe jest bardzo wczesne rozpoznanie AD. Trójwymiarowa analiza danych metodą *voxel-by-voxel* umożliwia wyróżnienie i ocenę CBF czy metabolizmu w PET tych struktur, których ocena w klasycznej, wizualnej ocenie SPECT nie jest możliwa (150). Wyróżnienie na przykład tylnego zakrętu obręczy w ocenie wizualnej SPECT nie jest możliwe, ponieważ wychwyty znacznika w tej okolicy jest tak wysoki, jak w pierwotnej korze wzrokowej u osób zdrowych w spoczynku (128, 164). W ten sposób powyższe oprogramowanie daje możliwość uwidocznienia zmian bardzo słabo wyrażonych u pacjentów w początkowym stadium AD. Wyższość analizy 3D-SSP nad oceną wizualną w rozpoznaniu chorych z wczesną postacią AD

w porównaniu z grupą kontrolną wykazał w swojej pracy Imabayashi i wsp.. Zmiany ocenione za pomocą 3D-SSP w zakręcie tylnym obręczy i przedklinku pozwoliły z wyższą czułością rozpoznać pacjentów z AD niż przy użyciu metody konwencjonalnej oceny okolicy ciemieniowej, skroniowej czy skroni przyśrodkowej (100).

Są autorzy, którzy uważają, że konwencjonalne analizy wizualne mają wiele wad: niską powtarzalność, zbyt wysoką subiektywność oceny i możliwość oceny jedynie w wyznaczonym regionie zainteresowania. Dlatego, ich zdaniem, dopiero użycie zaawansowanych technik takich jak 3D-SSP lub SPM umożliwia dokładną analizę *pixel-by-pixel* przepływu mózgowego krwi (199).

W niniejszej pracy perfuzja okolicy potylicznej nie odróżniała chorych z DLB i AD. Takie wyniki uzyskano również w pracach innych autorów (43, 214). W pracy Lobotesis i wsp. w ocenie wizualnej zaobserwował on hipoperfuzję potylicy u 39% pacjentów z DLB i u 20 % pacjentów z AD (143). W innej pracy stosującej do oceny obrazu trójwymiarową analizę mapowania 3D-SSP Kemp i wsp. wykazali hipoperfuzję potylicy w równej proporcji u pacjentów z DLB (28%) i non-DLB (grupa chorych z otępieniem w przebiegu innych chorób (31%)), chociaż należy tu wspomnieć, że w pracy tej pacjenci mieli mniej zaawansowaną postać choroby (120). Stan zaawansowania choroby wydaje się mieć w ogóle kluczową rolę w ocenie perfuzji czy metabolizmu. Im bardziej zaawansowane stadium choroby, z tym większą pewnością pacjent spełnia kryteria diagnostyczne dla rozpoznania odpowiedniej choroby i tym bardziej wyrażone są zmiany w badaniach funkcjonalnych (120).

W najnowszej pracy poświęconej różnicowaniu pacjentów z DLB z innymi chorobami przebiegającymi z otępieniem (non-DLB) Kemp i wsp. opisują, że hipoperfuzja potylicy występuje u mniejszości pacjentów z DLB i u znaczącej liczby pacjentów non-DLB i dlatego ma ograniczoną rolę w rozpoznawaniu choroby DLB (122). Podobne zdanie wygłosił również podczas swojej prezentacji prof. Bradley F. Boeve, podczas konferencji Mayo Clinic Faculty w 2008 roku w Gdańsku (22).

### *PDD*

Uogólnione obniżenie perfuzji czy metabolizmu w PDD w porównaniu z grupą kontrolną znajduje potwierdzenie w większości doniesień na ten temat (115, 133,



236). Również Kasama i wsp. zaobserwowali u pacjentów z PDD w porównaniu z grupą kontrolną dwupółkulową hipoperfuzję w płatach czołowych, ciemieniowych z zajęciem tylnego zakrętu obręczy i przedklinka oraz dodatkowo hipoperfuzję potylicy i płatów skroniowych (116). Niektórzy autorzy uważają, że w zależności od nasilenia objawów otępienia, następuje pogłębienie zaburzeń metabolizmu u pacjentów z PD. Piert i wsp. zaobserwowali w miarę postępu procesu otępienia u chorych z PD uogólnione obniżenie metabolizmu glukozy, najbardziej wyrażone w okolicy ciemieniowo-potylicznej (183). Również w pracy z naszego ośrodka zaobserwowano u pacjentów z PDD hipoperfuzję lewej okolicy skroniowo-ciemieniowej w porównaniu z chorymi z PD bez cech otępienia i ustalono, że taki obraz może być pomocny w klinicznym różnicowaniu tych schorzeń (45).

Podobny wynik otrzymano w niniejszej pracy, gdzie pacjentów z PDD w porównaniu z grupą kontrolną cechowało obniżenie perfuzji mózgowej we wszystkich regionach z wyjątkiem prawego prążkowiec oraz obu wzgórz. Niektórzy autorzy zaobserwowali na tle uogólnionej hipoperfuzji całego mózgowia dominację hipoperfuzji w okolicy ciemieniowo-potylicznej (43, 142). Sawada i wsp. opisują u pacjentów z otępieniem w chorobie PD dwa wzorce zaburzeń perfuzji: izolowane obniżenie perfuzji płatów czołowych i obniżenie perfuzji w płatach czołowych i skroniowych (197). Hipoperfuzję ciemieniowo-potyliczną przedstawia Antonini i wsp. u pacjentów z PD i z otępieniem o wczesnym początku. Natomiast u pacjentów z PD o późnym początku otępienia zaobserwował on czołowo-skroniowo-ciemieniowy typ hipoperfuzji (7). Hipoperfuzja płatów potylicznych jest również opisana przez niektórych autorów u chorych zarówno z PD jak i PDD (24, 62). Stosunkowo najrzadziej opisywanym zaburzeniem perfuzji w badaniu SPECT u chorych z PDD są rozsiane, małe, asymetryczne deficyty perfuzji, których przyczyną są zmiany naczyniowe. Według niektórych autorów mogą one przyczynić się do obrazu otępienia (151, 220), chociaż badania Sławka i wsp. (209) nie wykazały wpływu zmian naczyniowych na zaburzenia poznawcze (ocenionych za pomocą naczyniowych czynników ryzyka i ogniskowych zmian hiperintensywnych w badaniu MRI).

Podsumowując, najczęściej powtarzającym się wzorcem zaburzeń perfuzji u pacjentów z PDD jest obustronna hipoperfuzja „tylna” czyli obniżenie perfuzji w płatach skroniowych i ciemieniowych (118, 142, 194, 206, 209, 217, 218, 219,).

Jak wspomniano w przeglądzie piśmiennictwa na obraz otępienia w PDD może mieć wpływ patologia „alzheimerowska”. Gibb i wsp. zidentyfikowali trzy główne neuropatologiczne cechy mogące prowadzić do wystąpienia otępienia w PDD: obecność patologii alzheimerowskiej, neurytów Lewy’ego w jądrach podkorowych oraz obecność korowych ciał Lewy’ego (71).

Sawada i wsp. jako możliwą przyczynę hipoperfuzji korowej upatruje bezpośrednio obecność zmian typowych dla AD (płytek starczych) i ciał Lewy’ego lub współistnienia obu tych patologii (197).

Jellinger i wsp. stwierdził u 94% chorych z PDD występowanie zmian typu „alzheimerowskiego” i zdaniem tego autora stopień zaburzeń poznawczych ma związek z występowaniem patologii „alzheimerowskiej” (109). Bardzo interesującym przypadkiem nakładania się obrazu klinicznego i neuropatologicznego może być opis chorego z początkowym rozpoznaniem choroby AD, u którego zmieniono następnie rozpoznanie na PDD. W badaniu PET opisano obniżoną perfuzję w okolicy ciemieniowo-skroniowej, natomiast w badaniu pośmiertnym stwierdzono zmiany typowe dla PD, bez obecności patologii alzheimerowskiej (198). Praca ta może przemawiać za tym, że dla wystąpienia otępienia w PDD nie są konieczne ani patologia alzheimerowska, ani obecność ciał Lewy’ego.

### *PDD a DLB*

Nakładanie się zmian neuropatologicznych (czy to „alzheimerowskich” czy też typowych dla występowania w DLB) u chorych z otępieniem w PD i DLB może tłumaczyć podobny obraz zaburzeń perfuzji obserwowany w tych schorzeniach.

Również w prezentowanej pracy chorzy z DLB i PDD mieli podobne wyniki w stosunku do grupy kontrolnej, a analiza statystyczna między tymi grupami wykazała u pacjentów z DLB bardziej zaznaczoną hipoperfuzję „tylną”, ale widoczną jedynie w prawym płacie ciemieniowym i w lewym pograniczu ciemieniowo-potylicznym. Podobieństwo obrazów w badaniu SPECT wykazał również w swojej pracy Firbank i wsp., gdzie hipoperfuzję w DLB i PDD uwidocznił w płacie ciemieniowym i potylicznym w porównaniu z grupą kontrolną (62). W pracy Defebvre i wsp. autorzy porównali chorych z idiopatyczną postacią PD (IPD) bez cech otępienia oraz chorych z AD i DLB (43). Opisują oni rozlane obniżenie perfuzji korowej z wyjątkiem tylnych

płatów czołowych i okolicy potylicy u pacjentów z DLB porównaniu z chorymi z IPD. Wynik ten, zdaniem autorów, potwierdza rozsiane zmiany w korze mózgu obserwowane w badaniach neuropatologicznych u chorych z DLB (64, 71). Obniżenie perfuzji w płatach potylicznych jest również zmianą opisywaną u chorych z PDD i DLB (106, 116, 143, 181). Taki typ hipoperfuzji może mieć związek z zaburzeniami wzrokowo-przestrzennymi, które występują zarówno w PDD, jak i w DLB. Niektórzy autorzy opisują związek między omamami wzrokowymi a zaburzeniem perfuzji w płatach potylicznych w tych grupach chorych (62, 181).

Obniżenie perfuzji w płatach czołowych i skroniowo-ciemieniowych zostało opisane przez Kasama i wsp. u pacjentów z DLB, PDD i AD. Zmiany u chorych z AD były najbardziej wyrażone w płatach skroniowo-ciemieniowych z względnie zachowanym przepływem w płatach potylicznych. U pacjentów z DLB i PDD obserwowano za to wyraźniejszy deficyt perfuzji w płatach ciemieniowo-potylicznych w porównaniu z grupą AD (116).

W jednym z ostatnich doniesień Lippa i wsp. wprowadza termin *choroby ciał Lewy'ego* (*Lewy body disorders*) jako pojęcie obejmujące PD, PDD i DLB w oparciu o wspólne podłoże neuropatologiczne:  $\alpha$ -synukleinę (139). Należy dodać, że obraz kliniczny *chorób ciał Lewy'ego* może być heterogenny z powodu nakładania się patologii alzheimerowskiej. Zmiany te, zdaniem niektórych autorów, mogą nawet zdominować obraz kliniczny upodabniając go do AD (159). Niestety, nakładanie się patologii naczyniowej, która również występuje w DLB (według McKeith nawet u 31% przypadków potwierdzonych w badaniu autopsyjnym), może dodatkowo jeszcze modyfikować obraz choroby (157). Różnice między poszczególnymi postaciami otępienia z zakresu *chorób ciał Lewy'ego* zależą od stadium zaawansowania choroby i w miarę postępu choroby obserwuje się nakładanie cech klinicznych. Wielu pacjentów z powodu nakładania się objawów klinicznych może reprezentować tak zwaną „szarą strefę”.

Należy zdawać sobie sprawę, że nie znaleziono dotąd objawu klinicznego, który z całą pewnością odróżnia PDD od DLB (2, 23, 139). Kryteria kliniczne ustanowione dla DLB w dość sztuczny sposób dokonują podziału chorych z objawami otępienia i parkinsonizmem na DLB i PDD według zasady „jednego roku” (patrz rysunek 1) (155). Pacjenci, u których parkinsonizm wystąpił w czasie poniżej 1 roku od pojawienia się objawów otępienia, kwalifikowani są jako DLB. Natomiast jeżeli

objawy otępienia wystąpią w czasie powyżej 1 roku u chorego z parkinsonizmem, rozpoznaje się PDD. Takie kryterium czasowe stosowane dla rozpoznania tych schorzeń budzi wiele kontrowersji.

Wobec powyższego, z punktu widzenia zaburzeń perfuzji, trudności w znalezieniu jednolitego, typowego dla danej choroby obrazu (uwzględniając dostępne piśmiennictwo) DLB, PD i PDD może potwierdzać koncepcję spectrum choroby ciał Lewy'ego (139). O ile coraz bardziej dostępne są już metody obrazowania amyloidu będącego składnikiem płytek starczych położonych zewnątrzkomórkowo za pomocą PIB (*Pittsburgh compound*) w badaniu PET, to nadal nie ma znaczników dla obrazowania  $\alpha$ -synukleiny. Badanie takie dałoby możliwość oceny ilości i lokalizacji LB w DLB i PDD. Niestety, wewnątrzkomórkowa lokalizacja  $\alpha$ -synukleiny znacznie utrudnia pracę badaczy.

To nakładanie się różnych patologii oraz różny stopień zaawansowania choroby, a także różna dominacja objawów mogą być odpowiedzialne za tak zróżnicowany obraz zaburzeń perfuzji.

#### *PDD a AD*

Obniżenie perfuzji w płatach skroniowo-ciemieniowych jest cechą typową zarówno dla PDD, jak i AD (217, 218, 219). Bardzo wielu autorów opisuje u chorych z PDD hipoperfuzję okolic tylnych czyli płatów skroniowych i ciemieniowych podobnie jak u pacjentów z AD (108, 118, 142, 197 i 209, 217, 218, 219). Zdaniem Kawabata i wsp. takie podobieństwo zaburzeń perfuzji może wynikać z obecności zmian neuropatologicznych "alzheimerowskich" w obu tych jednostkach chorobowych. Jego zdaniem podobieństwo w obrazie zaburzeń perfuzji może potwierdzać fakt „nakładania się” obrazu klinicznego u niektórych pacjentów w tych jednostkach chorobowych (118). W niniejszej pracy zarówno chorzy z PDD, jak i AD wykazywali obniżenie perfuzji korowej we wszystkich regionach w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast analiza pomiędzy chorymi z PDD i AD wykazała identyczny obraz zaburzeń perfuzji z wyjątkiem zwiększonej perfuzji obu wzgórz u pacjentów z PDD.

#### *Zaburzenie perfuzji struktur podkorowych*

Pacjenci z PDD różnili się od grupy kontrolnej obniżoną perfuzją prawego prążkowiec oraz obu wzgórz, chorzy z AD perfuzją lewego prążkowiec, natomiast pacjenci z DLB mieli w porównaniu z grupą kontrolną niższą perfuzję prawego wzgórca oraz prawego i lewego prążkowiec. Najbardziej zaskakujący wynik dało porównanie pacjentów z AD i PDD - pacjenci z PDD wykazywali wyższą perfuzję wzgórz.

Takie wyniki analizy regionalnej perfuzji mózgowej w poniższej pracy dotyczące perfuzji w strukturach podkorowych u pacjentów w trzech grupach chorych w porównaniu z grupą kontrolną znajdują tylko częściowe potwierdzenie w dostępnym piśmiennictwie. Większość autorów opisuje obniżoną perfuzję struktur podkorowych jako następstwo bezpośrednich neuropatologicznych zmian w tych strukturach lub w następstwie czynnościowego ich uszkodzenia w procesie deafferentacji bądź nakładania się tych procesów (225). W PD czy DLB przepływ mózgowy w obrębie jąder podkorowych uzależniony jest od stadium zaawansowania choroby, lateralizacji objawów ruchowych oraz od terapii L-dopą. Zwiększoną perfuzję w jądrach przeciwnych w stosunku do zaburzeń ruchowych można zaobserwować u chorych z PD nie leczonych jeszcze L-dopą we wczesnym etapie choroby z powodu tzw. up-regulation w wyniku denerwacji dopaminergicznej jąder podkorowych w procesie neurodegeneracji (149, 161). Podobnie Firbank i wsp. opisali w badaniu odroczonym po roku zwiększoną perfuzję prążkowiec w grupie DLB w porównaniu z PDD (61).

Przyczyną tak odmiennych wyników wartości perfuzji w strukturach podkorowych związanych z metodologią badań może być sposób analizy obrazów. Jest to problem dotyczący wyboru regionów zainteresowania. W wielu pracach podobnie jak w pracy autorki, poddaje się analizie struktury podkorowe zaznaczone manualnie na przekroju poprzecznym (38, 181).

Badanie SPECT daje obraz proporcjonalny do przepływu mózgowego, to znaczy, że znacznik, w tym przypadku Tc 99m ECD, jest wychwytywany przez mózg proporcjonalnie do przepływu krwi. Przepływ ten jest około 4-5 razy większy w istocie szarej od przepływu w istocie białej, a zerowy w układzie komorowym. Z powodu dość niskiej rozdzielczości badania SPECT (ok. 1 cm) pixel w obrazie reprezentuje uśredniony sygnał pochodzący z różnych struktur wymienionych powyżej (158). Różnice w badaniu SPECT w grupach chorych mogą wynikać z różnic w przepływie krwi lub z różnic w strukturze mózgu (zanikach) bądź z sumowania się obu tych

czynników. Badane przez nas struktury podkorowe mają co prawda przepływ mózgowy zbliżony do przepływu korowego, czyli dużo wyższy niż w istocie białej lub układzie komorowym, jednak z powodu małych rozmiarów przy niskiej rozdzielczości metody istnieje trudność z odpowiednim zaznaczeniem obszaru czy też odpowiednim określeniem jego wielkości (62).

Dodatkową trudnością związaną z metodologią badania scyntygraficznego jest efekt częściowej objętości (*ang. partial-volume effect*), który wynika z ograniczonej rozdzielczości przestrzennej SPECT czy PET np. w porównaniu z badaniem MRI. Zjawisko to powoduje zaniżenie pomiaru aktywności znacznika w małej strukturze mózgu. Ponieważ zaniki mózgowie wzmacniają efekt częściowej objętości, pomiary perfuzji mózgowej czy metabolizmu u chorego z atrofią mogą ulec zafałszowaniu. W praktyce oznacza to, że zaburzenia perfuzji w regionach zainteresowania o małych rozmiarach takich jak struktury podkorowe u pacjentów z otępieniem i jednoczesnymi zmianami atroficznymi mózgu mogą być zaniżone. Równoczesna analiza obrazu SPECT (czy PET) i badania MRI umożliwia wykonanie korekcji efektu objętości (*partial-volume correction PVC*) i w ten sposób ogranicza wpływ artefaktu, jakim jest zanik mózgu, na ocenę zaburzeń perfuzji (150).

## **1.2. Próba ustalenia typowego wzorca zaburzeń perfuzji u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego, w chorobie Parkinsona i chorobie Alzheimerera**

### **1.2.1. Omówienie wyznaczonego wskaźnika perfuzji przód/tył**

Wszystkie grupy pacjentów różniły się wartością wskaźnika przód/tył od grupy kontrolnej, natomiast wskaźnik ten nie różnicował chorych między poszczególnymi grupami.

W niniejszej pracy posłużono się (na podstawie pracy Varma i wsp.) wskaźnikiem perfuzji przód-tył (225). Celem jego zastosowania miało być ustalenie za pomocą jednego parametru typu asymetrii perfuzji przód- tył i ułatwienie porównania go między grupami chorych i z grupą kontrolną. Wynik wskaźnika przód/tył dla grupy kontrolnej w prezentowanej pracy (-2,65) był niemal identyczny jak w pracy Varma i wsp. (-2,8), co świadczy o takim samym doborze badanych do grupy kontrolnej. Również podobnie jak w pracy Varmy wartość tego wskaźnika

różnicowała chorych AD i DLB z grupą kontrolną, ale nie różnicowała pacjentów z AD i DLB między sobą.

Jak wynika z tabeli 14 najbardziej zaznaczoną hipoperfuzję okolic tylnych – typ tylny perfuzji w stosunku do okolic przednich - zaobserwowano u chorych z DLB, a wynik zbliżony do normy - to znaczy przewagę hipoperfuzji okolic przednich w stosunku do tylnych - u chorych z AD. Należy pamiętać, że u zdrowych osób starszych w porównaniu z młodymi stwierdzono fizjologicznie mniejsze gromadzenie znacznika najbardziej wyrażone w płatach czołowych, (średnia wieku grupy kontrolnej w niniejszej pracy - 70,14) (75), stąd w grupie kontrolnej znaczna przewaga asymetrii przód /tył na niekorzyść okolic czołowych. Nasuwa się zatem konkluzja, że pacjenci z DLB oraz z PDD mają w przeciwieństwie do chorych z AD bardziej obniżoną perfuzję okolic tylnych, skroniowo-ciemieniowych w stosunku do przednich w porównaniu z grupą AD. Niestety, obserwacja ta nie znalazła swojego potwierdzenia w obliczeniach statystycznych i musi z pewnością zostać sprawdzona na większej grupie chorych.

### **1.2.2. Omówienie wartości uśrednionej perfuzji korowej, podkorowej oraz wskaźnika korowo/ podkorowego**

Wartość **uśrednionej perfuzji korowej** nie różnicowała chorych między sobą, a jedynie z grupą kontrolną. Podobnie wartość **uśrednionej perfuzji podkorowej** nie różnicowała pacjentów między sobą, a jedynie z grupą kontrolną.

Taki wynik otrzymał również w swojej pracy Varma i wsp., porównując pacjentów z AD i DLB (225). Być może świadczy to o podobnym stopniu zaawansowania choroby i procesu neurodegeneracji w badanych grupach chorych. W niniejszej pracy pacjenci nie różnili się również znamienne pod względem wyników testu MMSE, ani też czasem trwania choroby. Należy jednak wspomnieć, że test ten, wykonywany często u pacjentów z otępieniem postrzegany jest jako diagnozujący jedynie typ otępienia korowego, typowego dla AD.

Nowością niniejszej pracy jest zaproponowanie przez autorkę wskaźnika korowo-podkorowego – próba znalezienia parametru odróżniającego zaburzenie perfuzji czysto „korowej” typowej dla choroby Alzheimera od zaburzeń perfuzji korowo-podkorowej, która występuje w PDD i DLB.

U pacjentów z DLB stwierdza się patologię podkorową podobną do występującej u pacjentów z PDD, jednak z mniejszą ilością LB i mniejszym stopniem utraty komórek w substancji czarnej oraz innych jądrach pnia mózgu (miejsca sinawym, jądrze grzbietowym nerwu błędnego) (80, 103, 182). Wiadomo również, że w przeciwieństwie do DLB, gdzie uszkodzeniu ulegają głównie struktury podkorowe, zmiany neuropatologiczne w AD dotyczą przede wszystkim kory (34, 70, 136). W pracy niniejszej u pacjentów z AD stwierdzono różnicę statystycznie znamiennej w porównaniu z grupą kontrolną zarówno w wartości uśrednionej perfuzji korowej, jak i podkorowej, jednak wartość wskaźnika korowo-podkorowego nie różnicowała tej grupy pacjentów z chorymi z otępieniem typu podkorowego (wartość ta była bliższa wartości wskaźnika korowo-podkorowego w grupie kontrolnej).

Wobec takich doniesień zaskakujący może się wydać wynik, gdzie uśredniony przepływ podkorowy nie różnicował chorych między sobą, a jedynie z grupą kontrolną. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupą chorych z AD i DLB czy AD i PDD, choć możnaby tego oczekiwać na podstawie wiedzy neuropatologicznej (34, 70, 136).

Wartość wskaźnika korowo-podkorowego różnicuje w sposób statystycznie znamiennej jedynie grupę kontrolną od DLB. Pacjenci z PDD wykazują tendencję do wystąpienia wyniku statystycznie istotnego. W praktyce oznacza to podobny stopień hipoperfuzji kory i struktur podkorowych u pacjentów z DLB (wartość wskaźnika bliska 1). W grupie kontrolnej perfuzja struktur podkorowych jest relatywnie niska. Znaczna hipoperfuzja kory u chorych z DLB mogłaby potwierdzać tezę, że jest ona wynikiem nakładania się bezpośrednich zmian neurodegeneracyjnych w korze mózgowej oraz jednocześnie deafferentacji wtórnie do uszkodzenia jąder podkorowych. Podobną tezę postawili również Varma i wsp. (225).

Pacjenci z AD nie mają objawów zarówno neurologicznych jak i neuropsychologicznych uszkodzenia struktur podkorowych, stąd też można przyjąć, że zaburzenia perfuzji korowej odzwierciedlają zmiany neuropatologiczne w korze. Pozostaje do wyjaśnienia, dlaczego grupa AD różniła się również istotnie statystycznie od grupy kontrolnej wartością perfuzji podkorowej. Może to wynikać z „wygaszenia” impulsacji do jąder podkorowych wtórnie do uszkodzenia kory. Należy pamiętać, że do badania zostali włączeni pacjenci w dość zaawansowanym stadium choroby. Tak więc u pacjentów z AD możemy mieć do czynienia z uszkodzeniem



kory i być może wtórnie do niej z dysfunkcją struktur podkorowych, co klinicznie może wywoływać objawy pozapiramidowe w późniejszym okresie choroby u tych pacjentów. Deaferentacja korowo-podkorowa jest więc jednym z możliwych wyjaśnień patologii w strukturach podkorowych w tej grupie chorych i może zwiastować wystąpienie objawów pozapiramidowych w dalszym przebiegu choroby. Lopez i wsp. opisują, że objawy pozapiramidowe mogą wystąpić nawet u 30% - 70% pacjentów, u których rozpoznano AD (144).

Jak wspomniano powyżej, u pacjentów z AD zmiany patologiczne zlokalizowane są głównie w korze, natomiast u pacjentów z DLB patologia dotyczy zarówno kory mózgowej, jak i obszarów podkorowych (34, 70, 136). Pojawia się pytanie, w jakim stopniu ta patologia wpływa na zaburzenie perfuzji? Można zakładać, że przyczyną obniżonej perfuzji jest atrofia: pierwotnie w korze, a następnie wtórnie podkorowa. Jednak wiele badań wykazuje, że nawet połowa patologicznych wyników obniżenia perfuzji może występować u pacjentów z prawidłowym wynikiem TK, w którym nie stwierdza się cech atrofii (238). Jednakże rCBF SPECT jest badaniem bardziej czułym niż TK w wykrywaniu zmian patologicznych powstałych w procesie neurodegeneracji.

Istnieją prace, w których autorzy na podstawie badania MRI określają proporcje między istotą szarą i białą w każdym vokselu i po dokonaniu subtrakcji takiego obrazu od obrazu SPECT określają obszary o zmniejszonej perfuzji z uwzględnieniem zmian zanikowych mózgu (62, 187). Tak więc autorzy wyodrębniają regiony hipoperfuzji większej, niż mogłoby to wynikać z atrofii mózgu. Wzajemna zależność między zanikiem mózgu, a zmniejszeniem perfuzji jest bardzo złożona. Oczywiście jest, że atrofia powoduje redukcję perfuzji in situ. Inna koncepcja zakłada, że atrofia w jednym obszarze może powodować hipoperfuzję w odległym regionie, do którego „zabrakło” projekcji włókien z atroficznej struktury. Jeszcze inna hipoteza głosi, że sama hipoperfuzja może doprowadzić do zaniku mózgu. Zależności te nadal są niejasne i wymagają dalszych badań (62). Brak możliwości dyskryminacji DLB, AD i PDD jest najpewniej skutkiem nakładania się w obrazie SPECT hipoperfuzji „in situ” i odległej, wynikającej z deaferentacji i pokazuje w pewnym sensie ograniczenia tej metody przy analizowaniu grup chorych z różnorodnym obrazem klinicznym.

### 1.2.3. Analiza dyskryminacji

W celu określenia praktycznej roli badania SPECT w diagnozowaniu chorych z otępieniem przeprowadzono analizę dyskryminacji. Przy pomocy samych tylko wyników SPECT udało się poprawnie sklasyfikować 68% wszystkich badanych. Najdokładniej sklasyfikowano chorych z grupy PDD (83%), następnie osoby z AD (69%), a najslabiej osoby z DLB (46%).

Po raz pierwszy podobną analizę dyskryminacji u pacjentów z AD i DLB za pomocą zaburzeń perfuzji w badaniu SPECT (również z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD) przeprowadził Pasquier i wsp. Udało mu się poprawnie sklasyfikować 22 pacjentów z DLB na 34 badanych (czułość 65%) i 20 pacjentów z AD na 28 badanych (specyficzność 71%) (181).

W pracy Defebvre i wsp. autorzy przeprowadzili analizę dyskryminacji w grupie chorych z idiopatyczną postacią PD (IPD) bez cech otępienia, chorych z AD i DLB, uzyskując poprawną klasyfikację 88% pacjentów (43). W niniejszej pracy analiza dyskryminacji umożliwiła poprawną klasyfikację jedynie 68 % pacjentów. Należy zaznaczyć, że w badaniu Defebvre wszystkie grupy pacjentów różniły się znacznie czasem trwania choroby (AD-6,2 lat; DLB-6,0 lat; i IPD-4,8 lat) w porównaniu do pracy niniejszej (odpowiednio 4,8; 2,8; 8,9 lat). Fakt, iż pacjenci z grupy PD nie mieli cech otępienia, co z całą pewnością daje „lepszy” obraz w badaniu SPECT, a także dłuższy czas trwania choroby w grupie AD i DLB z dużym prawdopodobieństwem tłumaczy wyższy odsetek poprawnej klasyfikacji w badaniu Defebvre i wsp. w porównaniu z pracą autorki.

Wyniki analizy pacjentów z AD, DLB i PDD przedstawione w niniejszej pracy są zbliżone do uzyskanych w badaniu Pasquier i wsp. Niestety, nie pozwalają one na to, aby rutynowo stosować badanie SPECT do różnicowania chorych z otępieniem w chorobie DLB, AD i PDD. Pomimo, że nie udało się ustalić typowego wzorca zaburzeń perfuzji w poszczególnych grupach chorych, to należy zaznaczyć, że chociaż samo badanie SPECT ma zbyt małą wartość dla różnicowania powyższych schorzeń, to może być ono traktowane jako badanie pomocnicze w trudnych do różnicowania przypadkach.

### **1.3. Próba znalezienia zależności pomiędzy lokalizacją zaburzeń perfuzji a profilem zaburzeń poznawczych u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego, chorobą Parkinsona oraz chorobą Alzheimera**

Od czasu zdefiniowania cech kliniczno-patologicznych typowych dla DLB wielu autorów próbuje znaleźć cechy neuropsychologiczne charakterystyczne dla tej choroby i mogące pomóc w różnicowaniu DLB z AD. Poszukiwania neuropsychologicznych cech typowych dla DLB utrudnia między innymi fakt współwystępowania w tej chorobie patologii typowej dla AD tj. płytek neurotycznych i zwyrodnienia neurofibrilarnego. Zmiany te występują w tych samych obszarach korowych, jak LB (9). Podobna natura zmian neuropatologicznych powoduje, że objawy kliniczne otępienia w tych chorobach mogą być bardzo podobne, szczególnie w późniejszym etapie choroby. Obie choroby charakteryzują się podstępny początkiem występowania zaburzeń poznawczych, bez towarzyszących innych zaburzeń neurologicznych (79, 154). Praca Samuela i wsp. wskazuje, że patologia ciał Lewy'ego ma znacznie większy wpływ na stopień ciężkości otępienia niż neuropatologiczne cechy typowe dla AD (195, 196). Również w AD stwierdzono obecność ciał Lewy'ego i niektórzy uważają, że mogą być one odpowiedzialne za występowanie takich objawów psychotycznych, jak halucynacje czy urojenia (11).

Cechy otępienia korowego, takie jak zaburzenia językowe, zaburzenia funkcji wykonawczych i funkcji wzrokowo-przestrzennych, mogą być kształtowane przez rozlaną patologię korową LB, podczas gdy deficyty poznawcze typowe dla dysfunkcji podkorowej: zaburzenie uczenia, obniżenie uwagi, zaburzenie funkcji konstrukcyjnych czy spowolnienie psychomotoryczne, mogą być kształtowane przez zmiany neuropatologiczne w układzie nigro-striatalnym (182). Objawem uszkodzenia jąder podkorowych u pacjentów z DLB i PDD są cechy parkinsonizmu: spowolnienie ruchowe, sztywność, maskowata twarz oraz inne objawy takie jak nawracające halucynacje wzrokowe, falowanie zaburzeń poznawczych, wahania uwagi (bardziej wyrażone w DLB) oraz drżenia spoczynkowe (znacznie rzadsze w DLB). Objawy te są główną cechą odróżniającą AD od DLB (173). Również w niniejszej pracy tempo pracy motorycznej wiążące się ze spowolnieniem ruchowym, wyrażone w teście tappingu było najbardziej zaburzone u chorych z DLB, a w mniejszym stopniu u chorych z PDD, w porównaniu z AD.

Wielu badaczy próbuje znaleźć korelację między zaburzeniami perfuzji mózgowej a profilem zaburzeń neuropsychologicznych (38, 56, 81, 169, 220). Jednak istnieje niewiele prac, w których autorzy porównują bezpośrednio wyniki zaburzeń perfuzji w badaniu SPECT i wyniki testów neuropsychologicznych. W większości doniesień wyniki testów psychologicznych służą jako pomoc w postawieniu rozpoznania i włączenia danego pacjenta do odpowiedniej grupy (220).

Bardzo interesujący eksperyment przeprowadziła grupa badaczy ze Szwecji, w którym grupa pacjentów z AD i grupa kontrolna poddani zostali testom pamięciowym podczas iniekcji radioznacznika ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO), a następnie badaniu SPECT. W badaniu tym, prowokowanym testami pamięciowymi (pacjenci musieli rozpoznawać na ekranie imiona i twarze przedstawione wcześniej), okazało się, że chorzy z AD mieli znaczące obniżenie perfuzji w lewym płacie ciemieniowym w porównaniu z grupą kontrolną (216). Celem tego badania było zwiększenie czułości rozpoznania zaburzeń perfuzji mózgu u pacjentów z AD, u których w badaniu bez prowokacji testem pamięciowym zmiany byłyby zbyt subtelne, aby rozróżnić chorych od grupy kontrolnej.

Według niektórych autorów różnicowanie między DLB i AD umożliwia już prosty test MMSE (5, 63, 81). U pacjentów z DLB stwierdza się zaburzenia uwagi, procesów wzrokowo-przestrzennych i konstrukcji, natomiast znacznie mniejsze zaburzenia pamięci. Defebvre i wsp. dokonali analizy statystycznej z wykorzystaniem testu MMSE i regionów perfuzji mózgowej w celu rozróżnienia chorych z DLB, AD i idipatyczną postacią PD. Autorom udało się poprawnie sklasyfikować aż 88% chorych z DLB, przy czym regionami najbardziej różnicującymi okazały się obszary w lewej półkuli mózgowej (płaty czołowe, skroniowe, ciemieniowe i potyliczne) (43). W innej pracy Hanyu i wsp. podjęli udaną próbę zwiększenia czułości różnicowania między AD i DLB jednocześnie za pomocą MMSE i SPECT, wyznaczając wskaźnik MMSE/SPECT (81). W badaniu SPECT pacjenci z DLB mieli obniżoną perfuzję w płacie potylicznym przyśrodkowym w porównaniu z chorymi z AD. Łączne wykonanie badania SPECT i MMSE umożliwiło dokładniejsze zróżnicowanie między chorymi z DLB i AD niż wykonanie samego badania SPECT lub tylko testu MMSE i osiągnęło czułość 81% i specyficzność 85%.

Bardzo wielu autorów wskazało, że deficyty pamięci są znacznie bardziej wyrażone u pacjentów z AD w porównaniu z chorymi z DLB (13, 36, 40, 78, 192,

200, 231). Podobny wynik oceny pamięci otrzymano w pracy niniejszej, gdzie w teście AVLT największy procent utraty zapamiętanego materiału po 10 min. wykazywali pacjenci z AD.

To uszkodzenie procesów pamięciowych widoczne w wynikach testów neuropsychologicznych u pacjentów z DLB i AD ma również swoje odzwierciedlenie w innych badaniach. Zarówno w pracach neuropatologicznych (141), jak i obrazowych w rezonansie magnetycznym (84, 14) czy wreszcie w funkcjonalnym badaniu SPECT (106, 143, 181) opisywane jest znacznie głębsze uszkodzenie płata skroniowego przyśrodkowego: hipokampa, kory śródwęchowej i zakrętu hipokampa u pacjentów z AD porównaniu z DLB.

Niestety w niniejszej pracy nie udało się znaleźć związku pomiędzy lokalizacją zaburzeń perfuzji mózgowej a mogącym jej odpowiadać profilem zaburzeń poznawczych. Oznacza to, że na podstawie topografii zaburzeń perfuzji nie można wnioskować o konkretnym zaburzeniu poznawczym, ponieważ odzwierciedla ona raczej globalne upośledzenie funkcji poznawczych. Podobne wyniki otrzymali również inni autorzy (46, 73, 93). Brak wyraźnej zależności deficytów poznawczych od lokalizacji zaburzeń perfuzji może wynikać po części z bardzo złożonej reprezentacji w mózgu poszczególnych funkcji poznawczych i dodatkowo z ich wzajemnych skomplikowanych zależności. Nie można w związku z tym z całą pewnością powiedzieć, która część kory jest odpowiedzialna za wystąpienie danego deficytu poznawczego (113). Należy również pamiętać o małej specyficzności wielu testów neuropsychologicznych, ponieważ ich wykonanie wymaga jednoczesnej aktywacji wielu czynności poznawczych.

## **2. Korelacja kliniczna między wynikami SPECT a wybranymi czynnikami klinicznymi**

### **2.1. Korelacja między czasem trwania choroby a regionalną perfuzją z wyłączeniem zmiennej jaką jest wiek chorych**

W grupie z DLB zaobserwowano korelację między czasem trwania choroby a perfuzją. U chorych z DLB zaobserwowano hipoperfuzję w prawej półkuli mózgu: w wzgórzu, okolicy przedczołowej i czołowej dolnej, płacie ciemieniowym, skroniowym i

obustronnie w okolicy ciemieniowo-potylicznej. W innych grupach nie obserwowano istotnych korelacji.

*Dynamika postępu choroby.* Bardzo interesujący wynik pracy zaprezentowali Salmon i wsp. obserwując 20 pacjentów z DLB i 20 chorych z AD (wszystkie przypadki potwierdzone autopsyjnie) przez 1 rok. Okazało się, że u pacjentów z DLB i AD w podobnym tempie narastało zaburzenie wielu funkcji poznawczych - z wyjątkiem testów na fluencję słowną i zaburzenia wzrokowo-przestrzenne, które znacznie szybciej pogarszały się u pacjentów z DLB (13, 192). Może to świadczyć o znacznie większej progresji tej choroby. Średni czas trwania DLB wynosi 5-6 lat (156, 167) i w większości analiz przebiegu otępienia u tych pacjentów stwierdza się zwiększoną śmiertelność i skrócony czas przeżycia (12, 179). Wiadomo również, że otępienie w chorobie Parkinsona dołącza dopiero po pewnym czasie trwania choroby, która najczęściej zaczyna się od objawów ruchowych. Dlatego czas trwania choroby, jaki podają pacjenci w wywiadzie, jest najdłuższy w tej grupie. W niniejszej pracy czas choroby w grupie DLB okazał się najkrótszy (2,85 l.), a w PDD najdłuższy (8,94 l.). Podobny wynik otrzymali Mito i wsp. Zaobserwowali oni większy stopień obniżenia perfuzji u chorych z DLB w porównaniu z AD i PDD, mimo krótszego przebiegu choroby (166). Zdaniem autorów może to odzwierciedlać odmienne procesy patologiczne i neurochemiczne leżące u podłoża tych schorzeń. Szczególnie jednak wykazuje to większą dynamikę procesu neurodegeneracji w DLB niż w PD. Przemawia za tym krótszy średni czas przeżycia w DLB w stosunku do PD i AD. Z drugiej jednak strony tempo narastania niesprawności ruchowej w PD i DLB jest podobne. Zatem być może o krótszym przeżyciu decydują zaburzenia poznawcze.

W dostępnym autorce piśmiennictwie nie znaleziono podobnych wyników zależności zaburzeń perfuzji od czasu trwania choroby w tych trzech jednostkach chorobowych, jednak opisywany często typ zaburzeń perfuzji w okolicy potylicznej (50, 106, 143, 181) i skroniowo-ciemieniowej w zaawansowanym stadium DLB wydaje się częściowo potwierdzać ten wynik.

Fakt, że korelację taką znaleziono tylko u pacjentów z DLB, zważywszy na to, że pacjenci z tej grupy różnili się istotnie statystycznie liczbą lat choroby tylko od grupy PDD (PDD=8,94 l., DLB=2,94 l.) może potwierdzać, że otępienie z rozszanymi ciałami Lewy'ego postępuje najszybciej. Interesujące wydaje się, dlaczego

zaburzenia perfuzji w miarę postępu choroby obejmują asymetrycznie głównie prawą półkulę.

W świetle dynamiki procesu neurodegeneracji i lokalizacji zaburzeń perfuzji być może odpowiedź na to pytanie znajdziemy w wynikach badania PET z użyciem analogu amyloidu. Jak wspomniano powyżej (przegląd piśmiennictwa), odległym skutkiem odkładania się w mózgu nieprawidłowych białek jest zanik neuronów i ich połączeń. Nie jest znany dokładny czas trwania tego procesu. Neuropatologiczne cechy AD, takie jak płytki starcze oraz zwyrodnienie włókienkowe występują najprawdopodobniej już na wiele lat wcześniej przed pojawieniem się pierwszych objawów klinicznych. Za pomocą ligandu amyloidu (głównego składnika płytek starczyc, położonych zewnątrzkomórkowo) *Pittsburgh compound* (PIB) istnieje możliwość zobrazowania płytek amyloidowych in vivo metodą PET. Wysoką retencję  $^{11}\text{C}$ -PIB zaobserwowano u pacjentów z AD w płacie czołowym, skroniowym, ciemieniowym i potylicznym oraz w prążkowie (126). Bardzo ciekawe rezultaty przedstawili Nordberg i wsp. Po 2 latach od badania wyjściowego poziom retencji  $^{11}\text{C}$ -PIB był porównywalny z badaniem wyjściowym. Natomiast u pacjentów tych (w porównaniu z badaniem wyjściowym) nastąpiło obniżenie metabolizmu glukozy w badaniu PET oraz pogorszenie funkcji poznawczych o minimum 3 punkty w MMSE (170). Wydaje się więc, że „obciążenie” amyloidem nie idzie w parze z zaawansowaniem hipoperfuzji czy obniżeniem metabolizmu u pacjentów z chorobą AD. To sugeruje zupełnie inny przebieg w czasie odkładania złogów amyloidu i obniżenia aktywności funkcjonalnej w mózgu. Jest prawdopodobne, że maksimum obciążenia amyloidem występuje już w fazie prodromalnej AD. Tezę tę potwierdza praca Kempainen i wsp., w której wysoką retencję  $^{11}\text{C}$ -PIB obserwowano u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami pamięci (mild cognitive impairment - MCI), którzy po dwóch latach konwertowali do AD, natomiast u pacjentów z MCI i niskim poziomem  $^{11}\text{C}$ -PIB nie rozwinęła się AD (123). Podobne wyniki wysokiej retencji znacznika  $^{11}\text{C}$ -PIB obserwowano również u pacjentów z DLB (190). Badania te zdają się potwierdzać podobieństwo podłoża neuropatologicznego obu tych chorób i wyjaśniać, dlaczego również w badaniu funkcjonalnym perfuzji mózgowej nie udaje się określić regionu jednoznacznie różnicującego te dwie jednostki chorobowe.

## **2.2. Zaburzenie perfuzji potylicy a halucynacje u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy`ego w chorobie Parkinsona**

W niniejszej pracy porównanie wszystkich pacjentów z halucynacjami z grupy DLB i PDD (n=16; 10 chorych z grupy DLB i 6 pacjentów z grupy PDD) z chorymi, którzy nie halucynowali (3 osoby z grupy DLB i 12 z PDD) nie wykazało różnic istotnych statystycznie, co jest zgodne z większością doniesień na ten temat (38, 101, 143).

Nie znaleziono istotnych statystycznie różnic pomiędzy występowaniem halucynacji z zaburzeniem perfuzji mózgowej w płacie potylicznym czy skroniowym.

Istnieją sprzeczne doniesienia na temat związku między hipoperfuzją/hipometabolizmem płatów potylicznych a występowaniem halucynacji typowych dla DLB (143, 163). W literaturze opisuje się, że hipoperfuzja potylicy w chorobie DLB może mieć związek z występowaniem halucynacji w tej grupie chorych (134, 156, 181). Pasquier i wsp. w swojej pracy wykazali, że wskaźnik perfuzji potylicy był znacznie niższy u pacjentów z halucynacjami (181). Teoria ta nie znajduje potwierdzenia w badaniach metabolizmu za pomocą  $^{18}\text{F}$ -FDG PET (101) czy też w badaniu za pomocą  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - HMPAO (116, 143). W pracy Chang i wsp. przeprowadzona analiza również nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między halucynującymi i niehalucynującymi pacjentami z DLB. Należy jednak wspomnieć o niskiej wartości tej analizy z powodu małej liczebności grupy (n=17) (38).

Według Harding i wsp. występowanie halucynacji związane jest z obecnością LB w płacie skroniowym tylnym (82.). Inni autorzy uważają jednak, że halucynacje mają raczej związek z uszkodzeniem neuronów dopaminergicznych czy też cholinergicznych (24).

## **2.3. Ciężkość choroby (UPDRS) a pogorszenie perfuzji u chorych z DLB i PDD**

W powyższej pracy nie znaleziono zależności pomiędzy stopniem nasilenia choroby wyrażonej za pomocą skali UPDRS a hipoperfuzją w poszczególnych regionach zainteresowania.

Czynnikiem, który predysponuje do wystąpienia otępienia w chorobie PDD jest - obok dłuższego czasu trwania choroby - wyższy stopień niesprawności ruchowej z



dominującą sztywnością i bradykinezą (w skali Unified Parkinson's Disease Rating Scale: UPDRS). Potwierdzają to wyniki badań Giladiego i wsp., w których stwierdzono większą częstość występowania otępienia w grupie chorych z większym nasileniem objawów choroby. Podobny wynik otrzymali Friedman i wsp. oraz Barcikowska i wsp. (65, 72). W niniejszej pracy nie znaleziono zależności pomiędzy stopniem ciężkości choroby a hipoperfuzją w poszczególnych regionach zainteresowania, czy też średnią wartością perfuzji dla całego mózgu u pacjentów z DLB i PDD. Dysfunkcja ruchowa wyrażona za pomocą skali UPDRS może mieć swoje odzwierciedlenie w zaburzonej perfuzji jąder podkorowych, której dokładna ocena stwarza wiele trudności w badaniu SPECT. Problem ten omówiono wcześniej.

### **3. Podsumowanie dyskusji**

W pracy dokonano oceny zaburzeń perfuzji w badaniu SPECT u chorych z otępieniem z ciałami Lewy'ego, chorobą Parkinsona i chorobą Alzheimera oraz podjęto próbę różnicowania chorych z otępieniem za pomocą wyników badania SPECT.

Ogromna różnorodność zaburzeń perfuzji u pacjentów z objawami otępienia świadczy o tym, że wynik zaburzenia perfuzji jest wypadkową wielu nakładających się na siebie czynników strukturalnych i funkcjonalnych. Takimi przyczynami strukturalnymi zaburzeń perfuzji są zmiany neurodegeneracyjne, a także zmiany naczyniowe. Ogromnym utrudnieniem jest tutaj fakt nakładania czy współwystępowania zmian neurodegeneracyjnych w różnych chorobach przebiegających z otępieniem, np. LB uważane za typowe dla DLB stwierdzono również u chorych z PDD, płytki starcze jako typowe dla AD występują również w DLB. Według wielu autorów ma to wpływ na „nakładanie się” elementów obrazu klinicznego u tych chorych, co znacznie utrudnia różnicowanie tych chorób i prawidłowe rozpoznanie.

Bardzo ważną przyczyną, która może tłumaczyć trudności związane z ustaleniem wzorca zaburzonej perfuzji charakterystycznego dla DLB, AD czy PDD jest fakt, że kryteria diagnostyczne dla DLB zostały ustalone stosunkowo niedawno w 1996 roku i że pacjenci z DLB z bardzo dużym prawdopodobieństwem w badaniach

sprzed tego okresu kwalifikowani byli do badań jako AD lub PDD. Podobnie kryteria otępienia w PD zostały ustalone dopiero niedawno w roku 2007.

Należy zdawać sobie również sprawę, że kryteria kliniczne ustanowione dla DLB w dość sztuczny sposób dokonują podziału chorych z objawami otępienia i parkinsonizmem na DLB i PDD według zasady „jednego roku”.

Nie istnieje jak dotąd metoda diagnostyczna, która przyżyciowo może określić rodzaj i stopień zaawansowania zmian neurodegeneracyjnych jak np. LB czy płytki starcze w mózgu. Pośrednio stopień neurodegeneracji objawiający się jako zaburzenie funkcji poznawczej typowy dla danego schorzenia możemy ocenić za pomocą testów neuropsychologicznych. Tu także istnieje wiele ograniczeń. Powszechnie stosowany test MMSE jest sprofilowany na ocenę typu otępienia korowego, jakie widzimy u chorych AD, natomiast dużo gorzej ocenia chorych z otępieniem w chorobie DLB i PDD. Na zmiany przepływu mózgowego mają również wpływ czynniki związane ze starzeniem się, które powodują np. atrofię mózgu, a ponieważ badanie perfuzyjne jest wypadkową perfuzji w istocie szarej, białej oraz układu komorowego, wynik ostateczny może być efektem zmian patologicznych i fizjologicznego starzenia się. Również zmiany naczyniowe mają bezpośredni wpływ na wynik perfuzji i nie jest do końca ustalone, jaki jest ich wpływ na przebieg otępienia u chorych z AD, DLB i PDD.

Zaburzenia funkcjonalne na tle deafferentacji czyli hipoperfuzji spowodowanej wygaszeniem impulsacji aferentnej wynikającej z uszkodzenia w miejscu odległym (zwane także diaschizą) związane z dysfunkcją przekaźnictwa nerwowego na poziomie synaps są cały czas na etapie badań i również mogą wpłynąć na ostateczny obraz zaburzenia perfuzji. Za pomocą badania perfuzji mózgowej SPECT możemy jedynie pośrednio ocenić stopień zaburzenia neurotransmisji, a nie jego rodzaj. Wszystkie powyższe czynniki, czy to strukturalne, czy funkcjonalne, współwystępują ze sobą w różnym związku czasowym (różne etapy procesu neurodegeneracji) i wyjaśniają dlaczego tak trudno jest znaleźć typowy dla danego rodzaju otępienia wzorzec zaburzonej perfuzji.

W niniejszej pracy dokonano próby znalezienia typowego dla danej choroby zaburzenia perfuzji oraz cech zaburzeń mogących pomóc w różnicowaniu grup chorych z DLB i AD oraz DLB i PDD. Niestety, nie udało się znaleźć typowego

wzorca zaburzeń perfuzji charakterystycznego dla danego schorzenia, co jest zgodne z większością doniesień z literatury na ten temat.

U wszystkich chorych przeprowadzono szereg testów neuropsychologicznych i podjęto próbę znalezienia zależności pomiędzy lokalizacją zaburzeń perfuzji a profilem zaburzeń poznawczych. Mimo znacznie obniżonej pamięci w grupie AD w porównaniu z DLB, w niniejszej pracy nie wykazano takiego związku, co może wynikać po części z bardzo złożonej reprezentacji w mózgu poszczególnych funkcji poznawczych i dodatkowo z ich wzajemnych skomplikowanych zależności. Lokalizacja różnych zaburzeń procesów poznawczych, np. uszkodzenie pamięci u pacjentów z AD, wiąże się z hipoperfuzją płata przyśrodkowego skroniowego i ten właśnie region na podstawie literatury wydaje się różnicować pacjentów z AD i DLB między sobą. W prezentowanej pracy chorych z AD i DLB różnicowała wartość perfuzji w płacie skroniowym i była ona niższa u chorych z DLB, co częściowo znajduje swoje potwierdzenie w piśmiennictwie. Niestety, nie było możliwe dokonanie oceny płata skroniowego przyśrodkowego u tych pacjentów, co z całą pewnością obniża wartość tej pracy.

Autorka zdaje sobie sprawę, że innym poważnym ograniczeniem prezentowanej pracy jest to, że badani pacjenci spełniali kryteria kliniczne bez potwierdzenia neuropatologicznego (uważanych jako jedyne pewne w rozpoznaniu otępienia w badanych grupach chorych). Zwiększało to prawdopodobieństwo nieprawidłowego rozpoznania choroby.

W dobie nowoczesnej terapii nie będzie przesadą stwierdzenie w stosunku do pacjentów z objawami otępienia, że stają oni do „wyścigu z czasem”. Im szybciej zostanie włączone leczenie cholinergiczne u pacjentów z AD czy DLB, tym wolniejszy będzie postęp choroby. Wprawdzie leczenie to nie ma charakteru neuroprotekcyjnego, istnieją jednak doniesienia, które informują o wolniejszym postępie choroby pod wpływem tej terapii. Dodatkowo u pacjentów z DLB - im szybciej zostanie postawiona prawidłowa diagnoza, tym większe będzie prawdopodobieństwo uniknięcia błędnego leczenia: zastosowania klasycznych neuroleptyków, których podanie powoduje znaczne zwiększenie śmiertelności. Tomograficzne badanie perfuzji mózgowej metodą SPECT z powodu wysokiej czułości w wykrywaniu zaburzeń przepływu mózgowego, niewidocznych jeszcze w badaniach strukturalnych, odgrywa dużą rolę w wczesnym rozpoznaniu u chorych z

otępieniem z ciałami Lewy'ego, z chorobą Parkinsona oraz chorobą Alzheimera. Niestety, w przedstawionej pracy nie udało się samym badaniem SPECT w sposób zadowalający zróżnicować pacjentów z poszczególnymi typami otępienia. Tak więc obrazy scyntygraficzne u pacjentów z chorobami neurodegeneracyjnymi nie mogą być interpretowane odrębnie bez danych klinicznych czy neuropsychologicznych i badanie to należy traktować jako wspomagające.

W przyszłości okaże się czy neuroobrazowanie receptora acetylocholinylu za pomocą  $^{123}\text{I}$ -QNB SPECT lub badanie z użyciem ligandu amyloidu dostarczy dalszych informacji przydatnych w różnicowaniu DLB i AD i zidentyfikuje tych chorych, którzy w największym stopniu skorzystają z nowo rozwiniętej terapii cholinergicznej.

## VII. Wnioski

1. U wszystkich pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego, chorobą Parkinsona i chorobą Alzheimera stwierdzono obniżoną perfuzję mózgową w porównaniu z grupą kontrolną z wyjątkiem niektórych struktur podkorowych.

1.1 Pacjentów z grupy DLB charakteryzowała hipoperfuzja lewego płata skroniowego w porównaniu z chorymi z AD, co jest zgodne z częścią doniesień na ten temat.

Chorych z DLB, w porównaniu z pacjentami z PDD, cechowało obniżenie perfuzji w prawym płacie ciemieniowym, lewym pograniczu ciemieniowo-potylicznym oraz w lewym wzgórzu. Niższa perfuzja u chorych z DLB, nie różniących się od grupy PDD pod względem stopnia zaburzeń poznawczych (MMSE), lat edukacji czy wieku może odpowiadać większej dynamice postępu choroby DLB.

1.2 Wyznaczony wskaźnik asymetrii przód-tył różnicował wszystkie grupy chorych od grupy kontrolnej, jednak nie było różnic pomiędzy grupami pacjentów.

Wyznaczony wskaźnik korowo-podkorowy różnicował jedynie chorych DLB i grupę kontrolną, co świadczy o największym stopniu uszkodzenia kory i struktur podkorowych w tej grupie chorych w porównaniu z pacjentami z PDD i AD.

Analiza dyskryminacji przeprowadzona w trzech grupach pacjentów umożliwiła poprawną klasyfikację 68% wszystkich badanych. Niestety, chorych z DLB udało się poprawnie sklasyfikować jedynie w 46% co daje wynik zbyt niski, aby badanie SPECT mogło być wykorzystane w praktyce w rutynowym różnicowaniu tej jednostki chorobowej. Badanie to może być jednak traktowane jako badanie pomocnicze w trudnych do różnicowania przypadkach wraz z danymi klinicznymi i neuropsychologicznymi.

1.3 Nie znaleziono zależności pomiędzy lokalizacją zaburzeń perfuzji a profilem zaburzeń poznawczych w otępieniu z ciałami Lewy'ego, w chorobie Parkinsona i w chorobie Alzheimera.

**2. Wykazano korelacje kliniczne:**

**2.1.** U chorych z DLB zaobserwowano hipoperfuzję w prawej półkuli mózgu oraz w lewej okolicy ciemieniowo-potylicznej w korelacji z czasem trwania choroby.

**2.2.** Nie znaleziono korelacji między halucynacjami a obniżeniem perfuzji płata potylicznego czy skroniowego u pacjentów z grupy DLB i PDD.

**2.3.** Nie znaleziono korelacji między regionem zaburzonej perfuzji mózgowej a stopniem ciężkości objawów (mierzonym za pomocą skali UPDRS) u pacjentów z grupy DLB i PDD.

## VIII. Streszczenie

Otępienie z powodu starzenia się społeczeństwa staje się coraz większym problemem medycznym i społecznym, co stwarza konieczność doskonalenia diagnostyki w celu jak najwcześniejszego rozpoznania tego zespołu.

Nakładanie się objawów klinicznych występujących u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego (DLB), jak i u pacjentów z chorobą Alzheimerera (AD) oraz w chorobie Parkinsona z otępieniem (PDD) stwarza klinicytom wiele trudności. Rozwój nowych możliwości terapeutycznych np. zastosowanie inhibitorów cholinesterazy, które we wczesnym okresie poprawiają funkcje poznawcze powoduje, że poszukuje się jak najwcześniejszego markera otępienia. Niezmiernie ważne jest również trafne rozpoznanie DLB z powodu niebezpiecznej nadwrażliwości na leki z grupy neuroleptyków klasycznych u tych chorych.

O ile niektóre badania scyntygraficzne metodą SPECT (*Single Photon Emission Computer Tomography*) czy PET (*Positron Emission Tomography*) u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego, w chorobie Parkinsona i w chorobie Alzheimerera znalazły swoją ustaloną pozycję w postępowaniu diagnostycznym (badania układu transportującego dopaminę z wykorzystaniem  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT czy  $^{18}\text{F}$ -DOPA) to rola badania przepływu mózgowego za pomocą znacznika  $^{99}\text{Tc}$ -ECD czy  $^{99}\text{Tc}$ -HMPAO nie jest do końca jasna i istnieją istotne rozbieżności w interpretacji wyników. Nadal poszukuje się charakterystycznego wzorca zaburzeń perfuzji korowej i podkorowej typowej dla tych schorzeń.

Celem prezentowanej pracy była ocena zaburzeń perfuzji w tomograficznym badaniu perfuzji mózgowej (SPECT) u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego, chorobą Parkinsona oraz chorobą Alzheimerera. Podjęto próbę ustalenia charakterystycznego wzorca zaburzeń perfuzji typowego dla danej choroby, który pozwoliłby na różnicowanie tych schorzeń. Dodatkowo ustalono korelacje kliniczne między zaburzeniami perfuzji a czasem trwania choroby w trzech grupach chorych oraz występowaniem halucynacji i stopniem ciężkości choroby (oznaczonej za pomocą UPDRS) w grupie DLB i PDD.

Materiał stanowiło 50 chorych: 19 pacjentów z AD, 13 pacjentów z DLB i 18 pacjentów z PDD. Rozpoznanie DLB oraz AD postawiono na podstawie kryteriów diagnostycznych odpowiednich dla tych jednostek chorobowych. Wszyscy chorzy byli

badani neurologicznie przez neurologa specjalizującego się w zaburzeniach pozapiramidowych, a następnie zostali poddani szczegółowej (bateria testów) ocenie neuropsychologicznej. U wszystkich chorych wykonano badanie tomograficzne perfuzji mózgowej (SPECT) w Zakładzie Medycyny Nuklearnej w Gdańsku i wyniki porównano z grupą kontrolną, którą stanowiło 14 osób.

Wykonane badanie przepływu mózgowego wykazało zaburzenie perfuzji mózgowej we wszystkich grupach chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Podobnie, wyznaczone wskaźniki asymetrii przód/tył oraz wskaźnik korowo-podkorowy różnicowały grupy chorych od grupy kontrolnej, natomiast nie różnicowały chorych między sobą (między poszczególnymi schorzeniami). W celu określenia praktycznej roli badania SPECT w diagnozowaniu chorych z otępieniem przeprowadzono analizę dyskryminacji, która umożliwiła poprawną klasyfikację 68% wszystkich badanych. Niestety, chorych z DLB udało się poprawnie sklasyfikować jedynie w 46% co daje wynik zbyt niski, aby badanie SPECT mogło być wykorzystane praktycznie w rutynowym różnicowaniu tej jednostki chorobowej. Badanie to może być jednak traktowane jako badanie pomocnicze w trudnych do różnicowania przypadkach wraz z danymi klinicznymi i neuropsychologicznymi. Nie udało się znaleźć zależności pomiędzy lokalizacją zaburzeń perfuzji a profilem zaburzeń poznawczych w tych trzech grupach chorych. U pacjentów z DLB zaobserwowano korelację między czasem trwania choroby a hipoperfuzją w prawej półkuli mózgu. Nie znaleziono istotnych statystycznie różnic pomiędzy występowaniem halucynacji u chorych z DLB i PDD a zaburzeniem perfuzji mózgowej w płacie potylicznym czy skroniowym. Nie stwierdzono zależności pomiędzy stopniem ciężkości choroby wyrażonej za pomocą skali UPDRS a hipoperfuzją w poszczególnych regionach zainteresowania, ani uśrednioną wartością perfuzji całego mózgowia.

Tomograficzne badanie perfuzji mózgowej metodą SPECT z powodu wysokiej czułości w wykrywaniu zaburzeń przepływu mózgowego, niewidocznych jeszcze w badaniach strukturalnych, odgrywa istotną rolę we wczesnym rozpoznaniu u chorych z otępieniem z ciałami Lewy'ego, z chorobą Parkinsona oraz chorobą Alzheimer'a czy też w otępieniach czołowo-skroniowych. Niestety, w prezentowanej pracy nie udało się samym badaniem SPECT w sposób zadowalający zróżnicować pacjentów z poszczególnymi typami otępienia, co częściowo jest zgodne z doniesieniami na ten



temat. Tak ogromna różnorodność lokalizacji zaburzeń perfuzji w tej grupie pacjentów świadczy o tym, że wynik zaburzenia perfuzji jest wypadkową wielu nakładających się na siebie czynników strukturalnych (neurodegeneracji, czynników naczyniowych), funkcjonalnych (zjawisko deafferentacji) oraz dodatkowo procesu starzenia się. Wszystkie te czynniki powodują nakładanie się obrazu klinicznego mającego swoje odzwierciedlenie w złożonym obrazie zaburzonej perfuzji.

## IX. Piśmiennictwo

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol.* 2003; 60: 387-392.
2. Aarsland D, Perry R, Larsen JP, McKeith IG, O'Brien JT, Perry EK, Burn D, Ballard CG. Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 633-637.
3. Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, Cummings JL. Frequency of dementia in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1996 ;53 :538-42.
4. Abe Y, Kachi T, Arahata Y, Yamada T, Washimi Y, Iwai Y, Ito K, Yanagisawa N. Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 419-422.
5. Ala TA, Hughes LF, Kyrouac GA, Ghobrial MW, Elble RJ. The Mini-Mental State exam may help in the differentiation of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 503-509.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Wyd.4, Washington 1994.
7. Antonini A, Benti R, Sacilatto G, Meucci N, Canesi M, Gerundini P, Pezzoli G: ECD/SPECT perfusion in Parkinson's disease with and without dementia . *Mov. Disord.* 2000; 15:supl 3: 219.
8. Ardley HC, Scott GB, Rose SA, Tan NG, Markham AF, Robinson PA. Inhibition of proteasomal activity causes inclusion formation in neuronal and non-neuronal cells overexpressing Parkin. *Mol Biol Cell.* 2003; 14: 4541-4556.
9. Armstrong RA, Cairns NJ, Lantos PL. The spatial patterns of Lewy bodies, senile plaques and neurofibrillary tangles in dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol.* 1998; 150: 122-127.
10. Bachman DL, Wolf PA, Linn R, Knoefel JE, Cobb J, Belanger A, D'Agostino RB, White LR. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. *Neurology* 1992; 42: 115-119.
11. Ballard CG, Jacoby R, Del Ser T, Khan MN, Munoz DG, Holmes C, Nagy Z, Perry EK, Joachim C, Jaros E, O'Brien JT, Perry RH, McKeith IG. Neuropathological substrates of psychiatric symptoms in prospectively studied patients with autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 843-849.
12. Ballard CG, Margallo-Lana M, Fossey J, Reichelt K, Myint P, Potkins D, O'Brien J. A 1-year follow-up study of behavioral and psychological symptoms in dementia among people in care environments. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 631-636.
13. Ballard CG, Patel A, Oyebode F, Wilcock G. Cognitive decline in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and senile dementia of Lewy body type. *Age Ageing.* 1996; 25: 209-213.
14. Barber R, Ballard CG, McKeith IG, Gholkar A, O'Brien JT. MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies: a comparison with AD and vascular dementia. *Neurology* 2000; 54: 1304-1309.

15. Barber R, Gholkar A, Scheltens P, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT. Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 52: 1153-1158.
16. Barber R, Scheltens P, Gholkar A, Ballard C, McKeith I, Ince P, Perry R, O'Brien J. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 66-72.
17. Barcikowska M. Choroba Alzheimerera. W: Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów rozpoznawania i Leczenia otępień (IGERO 2006). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006; 34-51.
18. Beck A.T. Beck Depression Inventory. San Antonio T.X.: Psychological Corporation 1987.
19. Bidzan L. Choroba Alzheimerera. Via media. Gdańsk 2005.
20. Bidzan L. Czynniki naczyniowe w zaburzeniach otępiennych. *Psychiatria Polska* 2005; 39: 977-986.
21. Bilikiewicz A. Słowo wstępne. W: Leszek J. (red). Choroby otępienie. Wyd Continuo, Wrocław 2003; 9-14.
22. Boeve BF. Dementia and Movement Disorders. Mayo Clinic Faculty; Gdańsk, Poland 5-6 June 2008. Personal Communication.
23. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, Parisi JE, Olson EJ, Petersen RC. REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology* 1998; 15: 363-370.
24. Bohnen NI, Minoshima S, Giordani B, Frey KA, Kuhl DE. Motor correlates of occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurology* 1999; 52: 541-546.
25. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-259. Review.
26. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm.* 2003; 110: 517-536.
27. Bradley KM, O'Sullivan VT, Soper ND, Nagy Z, King EM, Smith AD, Shepstone BJ. Cerebral perfusion SPET correlated with Braak pathological stage in Alzheimer's disease. *Brain.* 2002; 125: 1772-1781.
28. Brink TL, Yesavage JA, Owen L, Heersema PH, Ady M, Rose T.L. Screening tests for geriatric depression. *Clinical Gerontology* 1982; 1: 37-43.
29. Brockhuis B, Sławek J, Wieczorek D, Ussorowska D, Derejko M, Romanowicz G, Marks W, Dubaniewicz M. Cerebral blood flow changes in patients with dementia with Lewy bodies (DLB). A study of 6 cases. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2006; 9: 114-118.
30. Brooks DJ. Functional imaging in relation to parkinsonian syndromes. *J Neurol Sci.* 1993; 115: 1-17.
31. Brzeziński J, Gaul M, Hornowska A, Machowski A, Zakrzewska M. Skala Inteligencji D. Wechslera dla dorosłych - wersja zrewidowana WAIS-R (PL) – podręcznik. [Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised. Manual]. Warszawa 1996: Pracownia Testów Psychologicznych PTP.

32. Burn A, Englund E. Regional pattern of degeneration in Alzheimer's disease: neuronal loss and histopathological grading. *Histopathology* 2002; 41: 40-55.
33. Burton EJ, Karas G, Paling SM, Barber R, Williams ED, Ballard CG, McKeith IG, Scheltens P, Barkhof F, O'Brien JT. Patterns of cerebral atrophy in dementia with Lewy bodies using voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2002; 17: 618-630.
34. Byrne EJ, Lennox G, Lowe J, Godwin-Austen RB. Diffuse Lewy body disease: clinical features in 15 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 709-717.
35. Byrne EJ, Lennox G, Lowe J, Reynolds G. Diffuse Lewy body disease: the clinical features. *Adv Neurol.* 1990; 53: 283-286.
36. Calderon J, Perry RJ, Erzinclioglu SW, Berrios GE, Dening TR, Hodges JR. Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 157-164.
37. Ceravolo R, Volterrani D, Gambaccini G, Rossi C, Logi C, Manca G, Berti C, Mariani G, Murri L, Bonuccelli U. Dopaminergic degeneration and perfusional impairment in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *Neurol Sci.* 2003; 24: 162-163.
38. Chang CC, Liu JS, Chang YY, Chang WN, Chen SS, Lee CH. (99m)Tc-ethyl cysteinate dimer brain SPECT findings in early stage of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease patients: a correlation with neuropsychological tests. *Eur J Neurol.* 2008; 15: 61-65.
39. Colloby SJ, Fenwick JD, Williams ED et al. A comparison of (99m)Tc-HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 615-622.
40. Connor DJ, Salmon DP, Sandy TJ, Galasko D, Hansen LA, Thal LJ. Cognitive profiles of autopsy-confirmed Lewy body variant vs pure Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1998; 55: 994-1000.
41. Cousins DA, Burton EJ, Burn D, Gholkar A, McKeith IG, O'Brien JT. Atrophy of the putamen in dementia with Lewy bodies but not Alzheimer's disease: an MRI study *Neurology* 2003; 61: 1191-1195.
42. Cruts M, Van Duijn CM, Backhovens H, Van den Broeck M, Wehnert A, Serneels S, Sherrington R, Hutton M, Hardy J, St George-Hyslop PH, Hofman A, Van Broeckhoven C. Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer disease. *Hum Mol Genet.* 1998; 7: 43-51.
43. Defebvre LJ, Leduc V, Duhamel A, Lecouffe P, Pasquier F, Lamy-Lhullier C, Steinling M, Destée A. Technetium HMPAO SPECT study in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and idiopathic Parkinson's disease. *J Nucl Med.* 1999; 40: 956-962.
44. Derejko M, Sławek J, Lass P, Nyka WM. Cerebral blood flow changes in Parkinson's disease associated with dementia. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2001; 4: 123-127.
45. Derejko M, Sławek J, Wiczorek D, Brockhuis B, Dubaniewicz M, Lass P. Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease as an indicator of cognitive impairment. *Nucl Med Comm.* 2006; 27: 945-951.

46. Derejko M. Diagnostyka zespołu otępiennego w chorobie Parkinsona z zastosowaniem Tomograficznego badania przepływu mózgowego krwi (SPECT) Rozprawa na stopień doktora 2003.
47. Desmond DW. Cognition and white matter lesions. *Cerebrovasc Dis.* 2002; 13: 53-57.
48. Dickson DW, Crystal HA, Davies P, Hardy H. Cytoskeletal and Alzheimer-type pathology in Lewy body disease. W: Perry R, McKeith I, Perry E, eds. *Dementia with Lewy Bodies. Clinical, Pathological and Treatment Issues.* Cambridge, UK: Cambridge University Press 1996; 224-237.
49. Dickson DW, Ruan D, Crystal H, Mark MH, Davies P, Kress Y, Yen SH. Hippocampal degeneration differentiates diffuse Lewy body disease (DLBD) from Alzheimer's disease: light and electron microscopic immunocytochemistry of CA2-3 neurites specific to DLBD. *Neurology* 1991; 41: 1402-1409.
50. Donnemiller E, Heilmann J, Wenning GK, et al. Brain perfusion scintigraphy with 99mTc-HMPAO or 99mTc-ECD and 123I-beta-CIT single-photon emission tomography in dementia of the Alzheimer-type and diffuse Lewy body disease. *Eur J Nucl Med.* 1997; 24: 320-325.
51. Doubleday EK, Snowden JS, Varma AR, Neary D. Qualitative performance characteristics differentiate dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 602-607.
52. Dubois B, Danzé F, Pillon B, Cusimano G, Lhermitte F, Agid Y. Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 22: 26-30.
53. Dziewulska D, Rafałowska J. Rola zaburzeń przestrzennej budowy białek w patomechanizmie chorób układu pozapiramidowego. *Neurol Neurochir Pol.* 2005; 39: 397-404.
54. Dziewulska D. Obraz zmian morfologicznych w układzie nerwowym w chorobie Parkinsona i innych parkinsonizmach. W: Friedman A. *Choroba Parkinsona* Wydawnictwo Czelej, Lublin 2005; 7-24.
55. Eastwood MR, Rifat SL, Roberts D The epidemiology of dementia in North America. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1991; 240: 207-211.
56. Elgh E, Sundström T, Näsman B, Ahlström R, Nyberg L. Memory functions and rCBF (99m)Tc-HMPAO SPET: developing diagnostics in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29:1140-1148.
57. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 22: 1689-1707. Review.
58. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, Hebert LE, Hennekens CH, Taylor JO. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA.* 1989 ;262: 2551-2556.
59. Ferguson GA. *Statistical analysis in psychology and education.* (5th ed.). New York 1981: McGraw-Hill.
60. Filley CM. Neuropsychiatric features of Lewy body disease. *Brain Cogn* 1995; 28: 229-239. Review.

61. Firbank MJ, Burn DJ, McKeith IG, O'Brien JT. Longitudinal study of cerebral blood flow SPECT in Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20 :776-782.
62. Firbank MJ, Colloby SJ, Burn DJ, McKeith IG, O'Brien JT. Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuroimage* 2003; 20: 1309-1319.
63. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12: 189-198.
64. Förstl H, Burns A, Luthert P, Cairns N, Levy R. The Lewy-body variant of Alzheimer's disease. Clinical and pathological findings. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 385-392.
65. Friedman A, Barcikowska M. Dementia in Parkinson's disease. *Dementia.* 1994; 5: 12-6.
66. Gabryelewicz T, Pfeffer A. Otepienie z ciałami Lewy'ego. W: Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów rozpoznawania i Leczenia otępień (IGERO 2006). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006; 70-74.
67. Gabryelewicz T. Otepienie z ciałami Lewy'ego. W: Szczudlik A, Liberski PP, Barcikowska M.(red) Otepienie. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego. Karków 2004; 332-338.
68. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 809-815.
69. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease *Arch Neurol.* 1999; 56: 33-39.
70. Gibb WR, Esiri MM, Lees AJ,. Clinical and pathological features of diffuse cortical Lewy body disease (Lewy body dementia). *Brain* 1985; 110: 1131-1153.
71. Gibb WR. Dementia and Parkinson's disease. *Br J Psychiatry.* 1989; 154: 596-614.
72. Giladi N, Treves TA, Paleacu D, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, Simon ES, Korczyn AD. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2000; 107: 59-71.
73. Globus M, Mildworf B, Melamed E. Cerebral blood flow and cognitive impairment In Parkinson's disease. *Neurology* 1985; 35: 1135-1139.
74. Goodglass H, Kaplan E, Weintraub S, Ackerman N. The "tip-of-the-tongue" phenomenon in aphasia. *Cortex* 1976; 12: 145-153.
75. Goto R, Kawashima R, Ito H, Koyama M, Sato K, Ono S, Yoshioka S, Fukuda H. A comparison of Tc-99m HMPAO brain SPECT images of young and aged normal individuals. *Ann Nucl Med.* 1998; 12: 333-339.
76. Gómez-Isla T, Price JL, McKeel DW Jr, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 1996; 16: 4491-4500.
77. Gómez-Tortosa E, Newell K, Irizarry MC, Albert M, Growdon JH, Hyman BT. Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53: 1284-1291.

78. Graham C, Ballard C, Saad K. Variables which distinguish patients fulfilling clinical criteria for dementia with Lewy bodies from those with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997; 12: 314-318.
79. Hansen L, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R, Thal L, Pay MM, Hofstetter R, Klauber M, et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology* 1990; 40: 1-8.
80. Hansen LA, Galasko D. Lewy body disease *Curr Opin Neurol Neurosurg*. 1992; 5: 889-894.
81. Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T, Koizumi K, Abe K. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using Mini-Mental State Examination and brain perfusion SPECT. *J Neurol Sci*. 2006; 250: 97-102.
82. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; 125: 391-403.
83. Harding AJ, Halliday GM. Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia. *Acta Neuropathol* 2001;102: 355-363.
84. Hashimoto M, Kitagaki H, Imamura T, Hirono N, Shimomura T, Kazui H, Tanimukai S, Hanihara T, Mori E. Medial temporal and whole-brain atrophy in dementia with Lewy bodies: a volumetric MRI study. *Neurology* 1998; 51: 357-362.
85. Henderson AS. Alzheimer's disease in its epidemiological context. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1993; 149: 1-3. Review
86. Henriksen L, Boas J. Regional cerebral blood flow in hemiparkinsonian patients. Emission computerized tomography of inhaled <sup>133</sup>Xenon before and after levodopa. *Acta Neurol Scand*. 1985; 71: 257-266.
87. Herholz K, Adams R, Kessler J, Szelies B, Grond M, Heiss WD. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease with PET. *Dementia* 1990; 1: 156-164.
88. Herholz K, Bauer B, Wienhard K, Kracht L, Mielke R, Lenz MO, Strotmann T, Heiss WD. In-vivo measurements of regional acetylcholine esterase activity in degenerative dementia: comparison with blood flow and glucose metabolism. *J Neural Transm*. 2000; 107: 1457-1468.
89. Higuchi M, Tashiro M, Arai H, Okamura N, Hara S, Higuchi S, Itoh M, Shin RW, Trojanowski JQ, Sasaki H. Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol*. 2000; 162: 247-256.
90. Hirao K, Ohnishi T, Matsuda H, Nemoto K, Hirata Y, Yamashita F, Asada T, Iwamoto T. Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun*. 2006; 27: 151-156.
91. Hofman A, Rocca WA, Brayne C. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol*. 1991; 20: 736-748.
92. Holman BL, Johnson KA, Gerada B, Carvalho PA, Satlin A. The scintigraphic appearance of Alzheimer's disease: a prospective study using technetium-99m-HMPAO SPECT. *J Nucl Med*. 1992; 33: 181-185.

93. Holthoff-Detto VA, Kessler J, Herholz K, Bonner H, Pietrzyk U, Wurker M, Ghaemi M, Wienhard K, Wagner R, Heiss WD. Functional effects of striatal dysfunction in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1997; 54: 145-150.
94. Hu XS, Okamura N, Arai H, Higuchi M, Matsui T, Tashiro M, Shinkawa M, Itoh M, Ido T, Sasaki H. 18F-fluorodopa PET study of striatal dopamine uptake in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 55: 1575-1577.
95. Huang C, Wahlund LO, Svensson L, Winblad B, Julin P. Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol.* 2002; 12: 2-9.
96. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1993; 50: 140-148.
97. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-184.
98. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonizm-a prospective study. *Can J Neurol Sci.* 1991; 18: 275.
99. Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH, Spokes EG. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54: 1596-1602.
100. Imabayashi E, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Sakamoto S, Nakano S, Inoue T. Superiority of 3-dimensional stereotactic surface projection analysis over visual inspection in discrimination of patients with very early Alzheimer's disease from controls using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med.* 2004; 45: 1450-1457.
101. Imamura T, Ishii K, Hirono N, Hashimoto M, Tanimukai S, Kazuai H, Hanihara T, Sasaki M, Mori E. Visual hallucinations and regional cerebral metabolism in dementia with Lewy bodies (DLB). *Neuroreport* 1999; 23; 10: 1903-1907.
102. Imran MB, Kawashima R, Awata S, Sato K, Kinomura S, Ono S, Sato M, Fukuda H. Tc-99m HMPAO SPECT in the evaluation of Alzheimer's disease: correlation between neuropsychiatric evaluation and CBF images. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 228-232.
103. Ince PG, Perry EK, Morris CM. Dementia with Lewy bodies. A distinct non-Alzheimer dementia syndrome? *Brain Pathol.* 1998; 8: 299-324.
104. Inui Y, Toyama H, Manabe Y, Sato T, Sarai M, Kosaka K, Iwata N, Katada K. Evaluation of probable or possible dementia with lewy bodies using 123I-IMP brain perfusion SPECT, 123I-MIBG, and 99mTc-MIBI myocardial SPECT. *J Nucl Med.* 2007; 48: 1641-1650.
105. Ishii K, Imamura T, Sasaki M, Yamaji S, Sakamoto S, Kitagaki H, Hashimoto M, Hirono N, Shimomura T, Mori E. Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 51: 125-130.
106. Ishii K, Yamaji S, Kitagaki H, Imamura T, Hirono N, Mori E. Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD. *Neurology* 1999; 53: 413-416.
107. Jagust WJ, Johnson KA, Holman BL. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of dementia. *J Neuroimaging* 1995; 5: 45-52.



108. Jagust WJ, Reed BR, Martin EM, Eberling JL, Nelson-Abbott RA. Cognitive function and regional cerebral blood flow in Parkinson's disease. *Brain* 1992; 115: 521-537.
109. Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK, Poewe W. Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2002; 109: 329-339.
110. Jellinger KA. Quantitative changes in some subcortical nuclei in aging, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 1987; 8: 556-61. Review.
111. Jellinger KA. The frequency of LB in a consecutive autopsy series. *Clin Neuropathol.* 1999; 18: 214-215.
112. Jenkins IH, Fernandez W, Playford ED, Lees AJ, Frackowiak RS, Passingham RE, Brooks DJ. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann Neurol.* 1992; 32: 749-757
113. Jodzio K. Pamięć, mowa a mózg. Podejście afazjologiczne. Rozprawa doktorska. Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk 2003.
114. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr. Scand* 1987; 76:465-479.
115. Junik R, Lenart –Jankowska D, Kozubski W, Sowiński J, Gembicki M, Wender M. Przydatność badania SPECT w chorobie Alzheimera i chorobie Parkinsona – doświadczenia własne. *Rocznik psychogeriatryczny* 2002; 5: 13-22.
116. Kasama S, Tachibana H, Kawabata K, Yoshikawa H. Cerebral blood flow in Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease according to three-dimensional stereotactic surface projection imaging. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005; 19: 266-275.
117. Katzman R, Epidemiology of Alzheimer's disease and dementia. W: Alzheimer's disease advances in etiology pathogenesis and therapeutics. Iqbal K, Sisodia SS, Winblad B, John Wiley & Sons Ltd Chichester, 2001; 11-21.
118. Kawabata K, Tachibana H, Sugita M. Cerebral blood flow and dementia in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1991; 4: 194-203.
119. Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, Bacal C, Lingle DD, Metter E. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997; 48: 1517-1521.
120. Kemp PM, Hoffmann SA, Tossici-Bolt L, Fleming JS, Holmes C. Limitations of the HMPAO SPECT appearances of occipital lobe perfusion in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Nucl Med Commun.* 2007; 28: 451-456.
121. Kemp PM, Holmes C, Hoffmann SM, Bolt L, Holmes R, Rowden J, Fleming JS. Alzheimer's disease: differences in technetium-99m HMPAO SPECT scan findings between early onset and late onset dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 715-719.
122. Kemp PM, Holmes C. Imaging in dementia with Lewy bodies: a review. *Nucl Med Commun.* 2007; 28: 511-519.

123. Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, Någren K, Helin S, Brück A, Oikonen V, Kailajärvi M, Scheinin M, Viitanen M, Parkkola R, Rinne JO. PET amyloid ligand [<sup>11</sup>C]PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology* 2007; 68: 1603-1606.
124. Kikuchi A, Takeda A, Kimpara T, Nakagawa M, Kawashima R, Sugiura M, Kinomura S, Fukuda H, Chida K, Okita N, Takase S, Itoyama Y. Hypoperfusion in the supplementary motor area, dorsolateral prefrontal cortex and insular cortex in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2001; 15; 193: 29-36.
125. Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology* 2001; 56: 1683-1689.
126. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergström M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausén B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Långström B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 2004; 55: 306-319.
127. Kobari M, Fukuuchi Y, Shinohara T, Nogawa S, Takahashi K. Local cerebral blood flow and its response to intravenous levodopa in progressive supranuclear palsy. Comparison with Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1992; 49: 725-730.
128. Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, Nakano S, Takasaki M. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med.* 2000; 41: 1155-1162.
129. Korczyn AD. Dementia in Parkinson's Disease. *J Neurol* 2001; supl 3:III/1.
130. Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H. Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease? *Clin Neuropathol.* 1984; 3:185-192.
131. Kosaka K. Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol.* 1990; 237: 197-204.
132. Koulibaly PM, Nobili F, Migneco O, Vitali P, Robert PH, Girtler N, Darcourt J, Rodriguez G. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO and <sup>99m</sup>Tc-ECD perform differently in typically hypoperfused areas in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1009-1013.
133. Kuhl DE, Metter EJ, Reige WH. Patterns of local cerebral glucose utilization determined in Parkinson's disease by the (<sup>18</sup>-F) fluorodeoxyglucose method. *Ann Neurol* 1984; 15: 419-424.
134. Landos E, Passant U, Burn A, Rosen I, Risberg J, Gustafson L. Regional cerebral blood flow and EEG in clinically diagnosed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 36: 231-145.
135. Lass P. Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu jako metoda oceny zmian mózgowego przepływu krwi w wybranych układowych chorobach tkanki łącznej. Rozprawa habilitacyjna, Gdańsk 1998.
136. Lennox G, Lowe J, Landon M, Byrne EJ, Mayer RJ, Godwin-Austen RB. Diffuse Lewy body disease: correlative neuropathology using anti-ubiquitin immunocytochemistry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1236-1247.

137. Lewy FH. Die lehre vom Thonus und der Bewegung. Zugleich Systematische Untersuchung zur Klinik, Physiologie, Pathologie und Pathogenese der Paralysis Agitans. Monogr. Gesamtgeb. Neurol. Psychiatr 1923; 34:1-673.
138. Lewy FH. Zur patologischen Anatomie der Paralysis agitans. Dtsch Z Nervenheilkd 1913; 50: 50-55.
139. Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF, Brooks DJ, Dickson DW, Dubois B, Emre M, Fahn S, Farmer JM, Galasko D, Galvin JE, Goetz CG, Growdon JH, Gwinn-Hardy KA, Hardy J, Heutink P, Iwatsubo T, Kosaka K, Lee VM, Leverenz JB, Masliah E, McKeith IG, Nussbaum RL, Olanow CW, Ravina BM, Singleton AB, Tanner CM, Trojanowski JQ, Wszolek ZK; DLB/PDD Working Group DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers . Neurology 2007; 68: 812-819.
140. Lippa CF, McKeith I. Dementia with Lewy bodies: improving diagnostic criteria. Neurology 2003; 60: 1571-1572.
141. Lippa CF, Smith TW, Swearer JM. Alzheimer's disease and Lewy body disease: a comparative clinicopathological study. Ann Neurol. 1994 Jan;35(1):81-8. Erratum in: Ann Neurol 1994; 35: 380.
142. Liu RS, Lin KN, Wang SJ, Shan DE, Fuh JL, Yeh SH, Liu HC. Cognition and 99Tcm-HMPAO SPECT in Parkinson's disease. Nucl Med Commun 1992; 13: 744-748.
143. Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, et al. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. Neurology 2001; 56: 643-649.
144. Lopez OL, Litvan I, Catt KE, Stowe R, Klunk W, Kaufer DI, Becker JT, DeKosky ST. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegeneratives dementias. Neurology 1999; 53: 1292-1299.
145. Magierski R, Kłoszewska I, Sobów T. Otepienie z ciałami Lewy'ego. W: Sobow T, Sławek J. Zaburzenia poznawcze i psychiczne w chorobie Parkinsona i w innych zespołach parkinsonowskich. Wydawnictwo Continuo. Wrocław 2006; 87-112.
146. Marder K, Leung D, Tang M, Bell K, Dooneief G, Cote L, Stern Y, Mayeux R. Are demented patients with Parkinson's disease accurately reflected in prevalence surveys? A survival analysis. Neurology 1991: 1240-1243.
147. Marui W, Iseki E, Nakai T, Miura S, Kato M, Uéda K, Kosaka K. Progression and staging of Lewy pathology in brains from patients with dementia with Lewy bodies. J Neurol Sci. 2002; 195: 153-159.
148. Masconi I, Pupi A, De Crisrofarò MT, Fayyaz M, Sorbi S, Herholz K. Functional inteactions of the entorhinal cortex: an 18 F-FDG PET study on normal aging and Alzheimer's disease. J Nucl med. 2004; 45: 382-392.
149. Masdeu JC, Van Heertum RL, Yudd A, Anselmi G. Single photon emission computed tomography findings in unilateral parkinsonism. J Neuroimag 1991; 1: 200-202.
150. Matsuda H. Role of neuroimaging in Alzheimer's disease, with emphasis on brain perfusion SPECT. J Nucl Med. 2007; 48: 1289-300.
151. McKeith IG, Bartholomew P, Irvine E, Cook J, Adams R, Simpson A. Single photon emission computerised tomography in elderly patients with Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. Regional uptake of technetium-labelled HMPAO related to clinical measurements. Br J Psychiatry. 1993 ;163: 597-603.

152. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-1872.
153. McKeith IG, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ*. 1992; 305: 673-678.
154. McKeith IG, Fairbairn AF, Perry RH, Thompson P. The clinical diagnosis and misdiagnosis of senile dementia of Lewy body type. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 324-332.
155. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-1124.
156. McKeith IG, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, Dickson D, Dubois B, Duda JE, Feldman H, Gauthier S, Halliday G, Lawlor B, Lippa C, Lopez OL, Carlos Machado J, O'Brien J, Playfer J, Reid W; International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004; 3: 19-28.
157. McKeith IG. Spectrum of Parkinson's disease, Parkinson's dementia, and Lewy body dementia. *Neurol Clin*. 2000; 18: 865-902.
158. Meltzer CC, Kinahan PE, Greer PJ, Nichols TE, Comtat C, Cantwell MN, Lin MP, Price JC. Comparative evaluation of MR-based partial-volume correction schemes for PET. *J Nucl Med*. 1999; 40: 2053-2065.
159. Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV, Galasko D, Hofstetter CR, Ho GJ, Thal LJ, Corey-Bloom J Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2003; 60: 1586-1590.
160. Middelkoop HA, van der Flier WM, Burton EJ, Lloyd AJ, Paling S, Barber R, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT. Dementia with Lewy bodies and AD are not associated with occipital lobe atrophy on MRI. *Neurology* 2001; 57: 2117-2120.
161. Miletich RS, Quarantelli M, Di Chiro G. Regional cerebral blood flow imaging with 99m Tc-Bicisate SPECT in asymmetric Parkinson's disease: studies with and without chronic drug therapy. *Journal Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1994; 14: 106-114.
162. Minoshima S, Foster NL, Petrie EC, Albin RL, Frey KA, Kuhl DE. Neuroimaging in dementia with Lewy bodies: metabolism, neurochemistry, and morphology. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2002; 15: 200-209.
163. Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 2001; 50: 358-365.
164. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1997; 42: 85-94.

165. Mirzaei S, Rodrigues M, Koehn H, Knoll P, Bruecke Th. Metabolic impairment of brain metabolism in patients with Lewy body dementia. *Europ Journal of Neurology* 2003; 10: 573-575.
166. Mito Y, Yoshida K, Yabe I, Makino K, Hirotsu M, Tashiro K, Kikuchi S, Sasaki H. Brain 3D-SSP SPECT analysis in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease with and without dementia, and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005; 107: 396-403.
167. Mosimann UP, McKeith IG. Dementia with lewy bodies- diagnosis and treatment. *Schweiz Med Wochenschr* 2003; 133: 131-142.
168. Müller H, Möller HJ, Stippel A, Fric M, Grünwald F, Laux G, Klemm E, Biersack HJ. SPECT patterns in probable Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999; 249: 190-196.
169. Neary D, Snowden JS, Shields RA, Burjan AW, Northen B, MacDermott N, Prescott MC, Testa HJ. Single photon emission tomography using 99mTc-HMPAO in the investigation of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1101-1109.
170. Nordberg A. Amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20: 398-402.
171. Nordberg A. Amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2008; 46: 1636-1641.
172. Nordberg A. Amyloid plaque imaging in vivo: current achievement and future prospects. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 46-50.
173. O'Brien JT, Colloby S. *Neuroimaging*. W: O'Brien JT, McKeith I, Ames D, Chiu E. *Dementia with Lewy Bodies*. Wyd Taylor & Francis, London and New York 2006; 129-140.
174. O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol*. 2004; 61: 919-925.
175. O'Brien JT, Egger S, Syed GM, Sahakian BJ, Levy R. A study of regional cerebral blood flow and cognitive performance in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 1182-1187.
176. Ochudło S, Opala G. Otępienie z ciałami Lewy'ego- neuroobrazowanie. W: Leszek J. (red). *Choroby otępienie*. Continuo, Wrocław 2003; 314-329.
177. Odano I, Ohkubo M, Takahashi M, Noguchi E, Ohtaki H, Kasahara T, Shibaki M, Hatano M. A comparative study of the quality of SPECT images obtained by 123I-IMP, 99mTc HMPAO and 99mTc-ECD. *Kaku Igaku*. 1997; 34: 189-194.
178. Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol* 1961; 20: 237-244.
179. Olichney JM, Galasko D, Salmon DP, Hofstetter CR, Hansen LA, Katzman R, Thal LJ. Cognitive decline is faster in Lewy body variant than in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 51: 351-357.
180. Papassotiropoulos A, Streffer JR, Tsolaki M, Schmid S, Thal D, Nicosia F, Iakovidou V, Maddalena A, Lütjohann D, Ghebremedhin E, Hegi T, Pasch T, Träxler M, Brühl A, Benussi L, Binetti G, Braak H, Nitsch RM, Hock C. Increased brain beta-amyloid load, phosphorylated tau, and risk of Alzheimer

- disease associated with an intronic CYP46 polymorphism. *Arch Neurol.* 2003; 60: 29-35.
181. Pasquier J, Michel BF, Brenot-Rossi I, Hassan-Sebbag N, Sauvan R, Gastaut JL. Value of (99m)Tc-ECD SPET for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002 ;29 :1342-1348.
  182. Perry RH, Irving D, Blessed G, Fairbairn A, Perry EK. Senile dementia of Lewy body type. A clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci.* 1990; 95: 119-139.
  183. Piert M, Koeppe RA, Giordani B, Minoshima S, Kuhl DE. Determination of regional rate constants from dynamic FDG-PET studies in Parkinson's disease. *J Nucl Med.* 1996; 37: 1115-1122.
  184. Ransmayr G, Wenning GK, Seppi K, Jellinger K, Poewe W. Dementia with Lewy bodies. *Nervenarzt* 2000; 71: 929-935.
  185. Reitan RM, Hom J, Wolfson D. Verbal processing by the brain. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1988; 10: 400-408.
  186. Rey A. *L'examen clinique en psychologie.* Paris: Press Universitaire de France 1964.
  187. Richardson MP, Friston KJ, Sisodiya SM, Koeppe MJ, Ashburner J, Free SL, Brooks DJ, Duncan JS. Cortical grey matter and benzodiazepine receptors in malformations of cortical development. A voxel-based comparison of structural and functional imaging data. *Brain* 1997; 120: 1961-1973.
  188. Rinne J.O, Portin R, Ruottinen H, Nurmi E, Bergman J, Haaparanta M, Solin O. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson's disease. [18F] Fluorodopa Positron Emission Tomographic Study. *Arch Neurol.* 2000; 57: 470-475.
  189. Ritchie K. *Epidemiology of the dementias and Alzheimer disease.* W: Evidence based Dementia practice, wyd Qizilbach N. Schneider LS, Chiu H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjuntti T. Blackwell Science Ltd 2002; 238-259.
  190. Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, Pike K, Savage G, Cowie TF, Dickinson KL, Maruff P, Darby D, Smith C, Woodward M, Merory J, Tochon-Danguy H, O'Keefe G, Klunk WE, Mathis CA, Price JC, Masters CL, Villemagne VL. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 2007; 68: 1718-1725.
  191. Sadeh M, Braham J, Modan M. Effects of anticholinergic drugs on memory in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1982; 39: 666-667.
  192. Salmon DP, Galasko D, Hansen LA, Masliah E, Butters N, Thal LJ, Katzman R. Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. *Brain Cogn.* 1996; 31: 148-165.
  193. Salmon E, Collette F, Degueldre C, Lemaire C, Franck G. Voxel-based analysis of confounding effects of age and dementia severity on cerebral metabolism in Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp.* 2000; 10: 39-48.
  194. Sampinato U, Habert MO, Mas JL, Bourdel MC, Ziegler M, de Recondo J, Askienazy S, Rondot P. (99mTc)-HM-PAO SPECT and cognitive impairment in Parkinson's disease: a comparison with dementia of the Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 787-792.
  195. Samuel W, Alford M, Hofstetter r, Hansen LA. Dementia with Lewy bodies versus pure Alzheimer;s disease: Differences in cognition, neuropathology,

- cholinergic dysfunction and synapse density. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 499-508.
196. Samuel W, Galasko D, Masliah E, Hansen LA. Neocortical lewy body counts correlate with dementia in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996; 55: 44-52.
  197. Sawada H, Udaka F, Kameyama M, Seriu N, Nishinaka K, Shindou K, Kodama M, Nishitani N, Okumiya K. SPECT findings in Parkinson's disease associated with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 960-963.
  198. Schapiro MB, Pietrini P, Grady CL, Ball MJ, DeCarli C, Kumar A, Kaye JA, Haxby JV. Reductions in parietal and temporal cerebral metabolic rates for glucose are not specific for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 859-864.
  199. Shimizu S, Hanyu H, Kanetaka H, Iwamoto T, Koizumi K, Abe K. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using brain SPECT. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005; 20: 25-30.
  200. Shimomura T, Mori E, Yamashita H, Imamura T, Hirono N, Hashimoto M, Tanimukai S, Kazui H, Hanihara T. Cognitive loss in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1998; 55: 1547-1552.
  201. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Odén A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996; 347: 1141-1145.
  202. Sławek J, Bojko E, Szady J. Częstość występowania otępienia u chorych chorych chorobą Parkinsona. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2001; 4: 569.
  203. Sławek J, Derejko M, Lass P. Depresja w chorobie Parkinsona. *Neurol Neurochir. Pol* 2003; 2: 351.
  204. Sławek J, Derejko M. Depresja i otępienie - najczęstsze pozaruchowe objawy choroby Parkinsona. *Neuro. Neurochir. Pol.* 2003; supl.5: 103.
  205. Sławek J, Jasińska-Myga B, Wieczorek D. Zaburzenia poznawcze w chorobie Parkinsona. *Polski Przegląd Neurol* 2006; 2: 203-209.
  206. Sławek J, Lass P. Psychiatric disorders in parkinsonian syndromes- nuclear medicine contribution. W: Otte A, Audenaert K, Peremans K, Van Heeringen K, Dierckx RA. *Nuclear Medicine in Psychiatry*. Springer, Berlin 2004; 201-232.
  207. Sławek J, Wieczorek D. Zaburzenia poznawcze w chorobie Parkinsona: rozpowszechnienie, patogeneza i obraz kliniczny. W: Sobow T, Sławek J. *Zaburzenia poznawcze i psychiczne w chorobie Parkinsona i w innych zespołach parkinsonowskich*. Wydawnictwo Continuo. Wrocław 2006; 33-74.
  208. Sławek J. Atypowy parkinsonizm. W: Friedman A. *Choroba Parkinsona* Wydawnictwo Czelej, Lublin 2005; 94-109.
  209. Sławek J. Naczyniowe czynniki ryzyka zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona. *Rozprawa habilitacyjna Gdańsk* 2004.
  210. Small G.W. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17 suppl. 1, 25-31.
  211. Small GW, Ercoli LM, Silverman DH, Huang SC, Komo S, Bookheimer SY, Lavretsky H, Miller K, Siddarth P, Rasgon NL, Mazziotta JC, Saxena S, Wu HM, Mega MS, Cummings JL, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Roses AD, Barrio JR, Phelps ME. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 23: 6037-6042.

212. Sobów T, Barcikowska M, Liberski PP. Otępienie z ciałami Lewy'ego. W: Neurodegeneracje t.l. Liberski PP, Kossakowski MJ (red). Polska Akademia Nauk, centrum Upowszechniania nauki, Warszawa 2003; 246-251.
213. Starkstein SE, Preziosi TJ, Berthier ML, Bolduc PL, Mayberg HS, Robinson RG. Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 1989; 112: 1141-1453.
214. Steinling M, Defebvre L, Duhamel A, Lecouffe P, Lavenu I, Pasquier F, Charpentier P. Is there a typical pattern of brain SPECT imaging in Alzheimer's disease? *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001; 12: 371-378.
215. Stocchi F, Brusa L. Cognition and emotion in different stages and subtypes of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2000; 247 Suppl 2: II/1:14-21.
216. Sundström T, Elgh E, Larsson A, Näsman B, Nyberg L, Riklund KA. Memory-provoked rCBF-SPECT as a diagnostic tool in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 73-80.
217. Tachibana H, Kawabata K, Tomino Y, Sugita M, Fukuchi K. 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.
218. 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.
219. Tachibana H, Tomino Y, Kawabata K, Sugita M, Fukuchi. Twelve-month follow-up study of regional cerebral blood flow in Parkinson's disease. *Dementia* 1995; 6: 89-93.
220. Talbot PR, Lloyd JJ, Snowden JS, Neary D, Testa HJ. A clinical role for 99m Tc-HMPAO SPECT in the investigation of dementia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 306-313.
221. Talbot PR, Testa HJ. The value of SPET imaging in dementia. *Nucl Med Commun*. 1995; 16: 425-437.
222. Taylor JP, Hardy J, Fischbeck KH. Toxic proteins in neurodegenerative disease. *Science* 2002; 296: 1991-1995.
223. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Merdes A, Masliah E, Thal LJ, Corey-Bloom J. Early and widespread cholinergic losses differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2002 ;59: 946-951.
224. Van Dyck CH, Lin CH, Smith EO, Wisniewski G, Cellar J, Robinson R, Narayan M, Bennett A, Delaney RC, Bronen RA, Hoffer PB. Comparison of technetium-99m-HMPAO and technetium-99m-ECD cerebral SPECT images in Alzheimer's disease. *J Nucl Med*. 1996; 37: 1749-1755.
225. Varma AR, Talbot PR, Snowden JS, Lloyd JJ, Testa HJ, Neary D. A 99mTc-HMPAO single-photon emission computed tomography study of Lewy body disease. *J Neurol*. 1997; 244: 349-359.
226. Vermersch P, Delacourte A, Javoy-Agid F, Hauw JJ, Agid Y. Dementia in Parkinson's disease: biochemical evidence for cortical involvement using the immunodetection of abnormal Tau proteins. *Ann Neurol*. 1993; 33: 445-450.
227. Wakabayashi K, Takahashi H, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: an immunohistochemical study of Lewy body-containing neurons in the enteric nervous system. *Acta Neuropathol (Berl)* 1990; 79: 581-583.



228. Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1997; 38 Suppl 2: 2-7.
229. Wakisaka Y, Furuta A, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Iida M, Iwaki T. Age-associated prevalence and risk factors of Lewy body pathology in a general population: the Hisayama study. *Acta Neuropathol.* 2003; 106: 374-382.
230. Waldemar G, Bruhn P, Kristensen M, Johnsen A, Paulson OB, Lassen NA. Heterogeneity of neocortical cerebral blood flow deficits in dementia of the Alzheimer type: a [<sup>99m</sup>Tc]-d,l-HMPAO SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 285-295.
231. Walker Z, Allen RL, Shergill S, Katona CLE. Neuropsychological performance in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 156-158.
232. Walker Z, Costa DC, Janssen AG, Walker RW, Livingstone G, Katona CL. Dementia with lewy bodies: a study of post-synaptic dopaminergic receptors with iodine-123 iodobenzamide single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med.* 1997; 24: 609-614.
233. Walker Z, Costa DC, Walker RW, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 134-140.
234. Watanabe H, Leda T, Katayama T, Takeda A, Aiba I, Doyu M, Hirayama M, Sobue G. Cardiac (123)I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) uptake in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 781-783.
235. Weinberger DR, Gibson R, Coppola R, Jones DW, Molchan S, Sunderland T, Berman KF, Reba RC. The distribution of cerebral muscarinic acetylcholine receptors in vivo in patients with dementia. A controlled study with 123IQNB and single photon emission computed tomography. *Arch Neurol.* 1991 ;48:169-176.
236. Wolfson LI, Leenders KL, Brown LL, Jones T. Alternations of cerebral blood flow and oxygen metabolism in Parkinson's disease. *Neurology* 1985; 35: 1399-1405.
237. World Health Organization. Eight Report on the World Health Situation 1991; 89: 10.
238. Wyper D, Teasdale E, Patterson J, Montaldi D, Brown D, Hunter R, Graham D, McCulloch J. Abnormalities in rCBF and computed tomography in patients with Alzheimer's disease and in controls. *Br J Radiol.* 1993; 66: 23-27.
239. Yoshimura M. Pathological basis for dementia in elderly patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1988; 28: 29-35.
240. Yoshita M, Taki J, Yamada M. A clinical role for [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71: 583-588.

## X. Spis tabel, rysunków i wykresów

### Spis tabel

Tabela 1.	Poprawione kryteria diagnostyczne dla DLB (152) .....	5
Tabela 2.	Badania dodatkowe ujęte w kryteriach diagnostycznych dla DLB (152).....	9
Tabela 3.	Porównanie obrazu klinicznego DLB, AD i PDD (167).....	9
Tabela 4.	Kryteria diagnostyczne otępienia typu Alzheimerowskiego wg DSM-IV.....	15
Tabela 5.	Kryteria kliniczne otępienia w AD wg ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, 1994).....	15
Tabela 6.	Kryteria diagnostyczne dla PDD (57) .....	19
Tabela 7.	Porównanie wyników badania przepływu mózgowego SPECT u pacjentów z DLB, AD i PDD (zacytowano tylko prace porównawcze) .....	24
Tabela 8.	Porównanie DLB, AD i PD w neuroobrazowaniu: TK, MRI, SPECT (167).....	29
Tabela 9.	Charakterystyka farmakokinetyczna <sup>99m</sup> Tc-ECD .....	36
Tabela 10.	Czynniki demograficzne w grupie DLB, PDD i AD .....	42
Tabela 11.	Wyniki wartości uśrednionej perfuzji mózgowej w trzech grupach chorych .....	44
Tabela 12.	Wartości rCBF w regionach zainteresowania w trzech grupach pacjentów i w grupie kontrolnej .....	49
Tabela 13.	Wartość wskaźnika przód/tył.....	50
Tabela 14.	Liczba osób (%) z przednim/tylnym typem perfuzji w DLB, AD, PDD i w grupie kontrolnej.....	50
Tabela 15.	Wyniki analizy dyskryminacyjnej: liczba poprawnych klasyfikacji.....	54
Tabela 16.	Wartości współczynnika r-Pearsona w poszczególnych regionach (a czas trwania choroby) dla chorych z DLB i PDD.....	56
Tabela 17.	Wartości współczynnika r-Pearsona w poszczególnych regionach (a łączna punktacja UPDRS) dla chorych z DLB i PDD .....	57
Tabela 18.	Wartości współczynnika r-Pearsona dla uśrednionej perfuzji całego mózgu dla chorych z DLB i PDD .....	57

**Spis rysunków**

Rysunek 1.	Schematyczne przedstawienie „zasady jednego roku” w różnicowaniu DLB i PDD.....	6
Rysunek 2.	Podział na regiony zainteresowania na przekroju wzgórzowym, ciemieniowym dolnym i górnym .....	37
Rysunek 3.	Przedstawienie podziału na 16 regionów na przekroju skroniowym, ciemieniowym dolnym .....	38
Rysunek 4.	Przedstawienie typowych obrazów badania perfuzji mózgowej SPECT na przekroju strzałkowym i poprzecznym.....	40
Rysunek 5.	Regiony zainteresowania różniące się znamienne pomiędzy DLB a PDD na przekroju ciemieniowym (nie przedstawiono różnicy w lewym wzgórzu na przekroju skroniowym) .....	47
Rysunek 6.	Regiony zainteresowania różniące się znamienne pomiędzy AD a DLB .....	47
Rysunek 7.	Regiony zainteresowania różniące się znamienne pomiędzy AD a PDD .....	48
Rysunek 8.	Przykładowe postacie typu tylnego hipoperfuzji występujące zarówno w chorobie DLB, AD i PDD .....	64

**Spis wykresów**

Wykres 1.	Przedstawienie wyników średniej wartości perfuzji w 16 regionach zainteresowania w grupie kontrolnej, DLB, AD i PDD .....	46
Wykres 2.	Wartości uśrednionej perfuzji korowej w grupie kontrolnej, DLB, AD i PDD .....	52
Wykres 3.	Wartości uśrednionej perfuzji podkorowej w grupie kontrolnej, DLB, AD i PDD.....	52
Wykres 4.	Wartości wskaźnika korowo-podkorowego w grupie kontrolnej, DLB, AD i PDD.....	53

## XI. Aneks

**Tabela A. Wskaźnik ischemiczny Hachińskiego (Hachiński V.S., Iliff L.D., Zilkha E. i wsp. Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol 1975; 32:632-637)**

Objaw	Punkty
Nagły początek	2
Skokowe pogarszanie się	1
Fluktuacyjny przebieg	2
Nocne zamęcenia	1
Względne zachowanie osobowości	1
Depresja	1
Skargi somatyczne	1
Patologiczny śmiech lub płacz	1
Nadciśnienie tętnicze w wywiadzie	1
Udar w wywiadzie	2
Objawy miażdżycy	1
Ogniskowe objawy podmiotowe	2
Ogniskowe objawy przedmiotowe	2
Maksimum 18 punktów	
Rozpoznanie: AD: $\leq 4$ , VaD: $\geq 7$	