

Zaburzenia poznawcze w chorobie Parkinsona

Jarosław Ślawek¹, Barbara Jasińska-Myga², Dariusz Wieczorek³

¹Klinika Neurochirurgii — Oddział Neurochirurgii Czynnościowej i Chorób Układu Pozapiramidowego oraz Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Akademii Medycznej w Gdańsku

²Klinika Neurologii Wieku Podeszłego Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

³Katedra i Zakład Rehabilitacji Akademii Medycznej w Gdańsku

STRESZCZENIE

Kryteria rozpoznania choroby Parkinsona nie obejmują wprawdzie tak zwanych pozaruchowych jej objawów, ale w świetle obecnej wiedzy wydaje się, że takie objawy, jak zaburzenia autonomiczne, depresja i zaburzenia poznawcze, stanowią jej integralną część. Depresja i otępienie oraz związane z nimi zaburzenia psychotyczne stanowią prawdziwe wyzwanie dla lekarza. Utrzymanie dobrej sprawności ruchowej chorego nie może odbywać się kosztem jego funkcjonowania psychicznego. W późniejszych etapach choroby, kiedy to właśnie zaburzenia poznawcze i psychotyczne pojawiają się najczęściej i ich częstość narasta wraz z czasem trwania choroby (ok. 80% chorych po 8 latach trwania choroby), powstaje zawsze dylemat, czy zmniejszyć dawki leków dopaminergicznych kosztem sprawności ruchowej, poprawiając jednocześnie funkcjonowanie psychiczne chorego. Zaburzenia poznawcze odpowiadające otępieniu dotyczą średnio 20–40% wszystkich chorych. Jest to rodzaj otępienia podkorowego, którego rozpoznanie jest trudniej postawić, a towarzysząca depresja i bradyfrenia mogą być powodem pomyłek diagnostycznych. Postępowanie z chorym z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona zawsze wymaga wykluczenia innych przyczyn tych zaburzeń, jak stan mająceniowy (np. w przebiegu infekcji), krwiał podtwardówkowy (w wyniku upadku i urazu głowy) oraz działań niepożądanych leków (np. z grupy leków antycholinergicznych). Niezależnie od sporów o naturę otępienia w chorobie Parkinsona (zmiany alzheimerowskie, rozsiiane

ciała Lewy'ego, zmiany naczyniowe), w mózgu chorych obserwuje się deficyt cholinergiczny związany ze zwyrodnieniem jądra Meynerta. Lekiem z wyboru, o udowodnionym działaniu w otępieniu w przebiegu choroby Parkinsona, jest riwastygmina (inhibitor cholinesterazy). Natomiast w zaburzeniach psychotycznych zaleca się neuroleptyk atypowy — klozapinę, który nie pogarsza funkcji ruchowych.

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, otępienie

Wprowadzenie

Pojawienie się u pacjenta z chorobą Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) zaburzeń poznawczych, szczególnie otępienia (PDD, *Parkinson's disease with dementia*) stanowi dla lekarza prawdziwe wyzwanie. Otępienie występuje zwykle jako późny objaw, gdy zaburzenia ruchowe osiągają znaczne nasilenie. Zwiększanie dawek leków, szczególnie antycholinergicznych (np. parkopanu, akinetonu, pridinolu), a także leków dopaminergicznych (lewodopy, agonistów dopaminergicznych, amantadyny) w takiej sytuacji często prowadzi do wystąpienia zaburzeń psychotycznych (omamów i urojeń). Zaburzenia psychotyczne i pobudzenie mogą pojawić się także po stosowaniu amantadyny, która w większych dawkach jest niekiedy wykorzystywana w zwalczaniu dyskinez płasawicznych, występujących u blisko połowy pacjentów po 5 latach choroby. Sytuacja taka zmusza do dokonania niełatwego wyboru: czy kosztem pogorszenia sprawności ruchowej zmniejszać dawki leków, czy też szukać rozwiązania w zastosowaniu innych leków, które mogą poprawić pamięć i zmniejszyć nasilenie zaburzeń psychotycznych (np. inhibitory cholinesterazy czy neuroleptyki atypowe)?

Adres do korespondencji: dr hab. med. Jarosław Ślawek
Klinika Neurochirurgii — Oddział Neurochirurgii Czynnościowej i Chorób Układu Pozapiramidowego oraz Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
e-mail: jaroslawek@amg.gda.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2006, tom 2, 4, 203–209
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica
Copyright © 2006 Via Medica

Ważne pytania dotyczą także tego, jakie leki można u tych chorych odstawić oraz jakie kroki diagnostyczne należy podjąć w celu wyjaśnienia możliwych przyczyn zaburzeń poznawczych. Przyczyną otępienia w tej grupie chorych może być na przykład przewlekły krwioak podtwardówkowy (z uwagi na upadki), infekcja lub przeżyty zabieg operacyjny.

Zaburzenia poznawcze, a szczególnie otępienie wyraźnie skracają okres przeżycia chorych z PD. Są też powodem częstszego umieszczania tych osób w domach opieki (20% chorych w stosunku do 4,5% w grupie kontrolnej) i znacznego obciążenia dla rodzin i opiekunów [1, 2].

Kryteria diagnostyczne otępienia w przebiegu choroby Parkinsona

Zasadniczy problem w diagnozowaniu i klasyfikacji otępienia w PD stanowi brak jego jasnej definicji. W zasadzie podstawą rozpoznania jest postawienie diagnozy PD na podstawie kryteriów ruchowych, definicji otępienia według klasyfikacji *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV) oraz ustanowionego arbitralnie kryterium 1. roku. Zgodnie z nim, jeżeli objawy ruchowe zespołu parkinsonowskiego poprzedzają przynajmniej o rok pojawienie się otępienia, to można rozpoznawać PDD, natomiast wcześniejsze (jednoczesne z objawami ruchowymi) lub poprzedzające objawy ruchowe pojawienie się otępienia (szczególnie gdy towarzyszą temu halucynacje wzrokowe) o charakterystycznym, fluktuacyjnym przebiegu (stany poprawy i pogorszenia w ciągu godzin–dni) przemawia za rozpoznaniem otępienia z ciałami Lewy'ego (DLB, *dementia with Lewy bodies*) [3, 4] (tab. 1, 2). Jak dla wszystkich otępień, a także dla samej PD, istotny jest czynnik czasu i stopniowa progresja objawów.

Częstość występowania i czynniki ryzyka zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona

Obok objawów osiowych, takich jak: drżenie czynnikowe, sztywność mięśniowa, spowolnienie ruchów i zaburzenia odruchów postawnych, w chorobie Parkinsona występują objawy pozaruchowe. Zalicza się do nich zaburzenia układu autonomicznego, takie jak: zaparcia, częste oddawanie moczu (szczególnie w nocy), hipotonia ortostatyczna, impotencja, zaburzenia potliwości oraz zaburzenia snu (fragmentacja snu, żywe marzenia senne, niepokój w czasie snu — tak zwana *REM-sleep behaviour disorder* [RBD]) oraz depresję, apatię, lęk i zaburzenia poznawcze (tab. 3), które u części chorych rozwijają się w zespół otępienny. Otępienie w PD opisuje

Tabela 1. Kryteria kliniczne rozpoznania demencji w chorobie Parkinsona według *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV) (wg [3], zmodyfikowano na podstawie kryteriów dla otępienia jako takiego; specjalnie wyodrębnionych kryteriów dla choroby Parkinsona z otępieniem dotychczas nie opracowano)

Rozpoznanie wymaga znalezienia:

- deficytów poznawczych w zakresie zaburzeń pamięci
- i obecności jednego (lub więcej) spośród następujących zaburzeń: afazja, apraksja, agnozja, zaburzenia funkcji wykonawczych

Zaburzenia poznawcze wywołują znaczne upośledzenie funkcjonowania społecznego lub zawodowego oraz mają charakter postępujący; otępienie charakteryzuje się spowolnieniem myślenia i spowolnieniem ruchowym, zaburzeniami funkcji wykonawczych, zaburzeniami przypominania; zaburzenia poznawcze często są nasilane przez współistniejącą depresję

Tabela 2. Kryteria rozpoznania choroby Parkinsona z otępieniem

Brak sprecyzowanych definicji

Podstawą jest definicja wg DSM-IV

Rozpoznanie choroby Parkinsona wg przyjętych kryteriów
Dołączenie się zaburzeń poznawczych nie wcześniej niż rok od początku zaburzeń ruchowych (inaczej niż w DLB)

DSM-IV — *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*; DLB (*dementia with Lewy bodies*) — otępienie z ciałami Lewy'ego

Tabela 3. Cechy charakterystyczne zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona (wg [5])

Zaburzenia funkcji wykonawczych

Zaburzenia uwagi z fluktuacjami

Zaburzenia pamięci (głównie przypominania, dobry efekt podpowiedzi, dobrze zachowane rozpoznawanie)

Zaburzenia wzrokowo-przestrzenne

Zaburzenia fluencji słownej

się średnio u 20–40% chorych (w dawniejszych badaniach, zanim sformułowano definicję wg DSM-IV, nawet do 90%) [5].

Wśród czynników ryzyka rozwoju otępienia w PD wyróżnia się przede wszystkim podeszły wiek, dłuższy czas trwania choroby i starszy wiek w momencie zachorowania (tab. 4). Zaburzenia ru-

Tabela 4. Czynniki ryzyka rozwoju otępienia w chorobie Parkinsona

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

chowe (głównie te niezwiązane z deficytem dopaminergicznym, jak dyzartria czy zaburzenia osiowe z niestabilnością postawy) łącznie z podeszłym wiekiem chorych zwiększają ryzyko wystąpienia otępienia aż o 9,7 raza w stosunku do młodszych pacjentów z mniejszym stopniem niesprawności [6].

Wśród innych czynników w większości publikacji zgodnie wymienia się większy stopień zaawansowania niesprawności ruchowej, postać choroby z przewagą sztywności i bradykinezji, większą symetrię objawów, wczesne pojawienie się zaburzeń wegetatywnych i gorszą odpowiedź na leki dopaminergiczne [7, 8].

Natomiast obecność allelu Apo E4, która 15-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania na chorobę Alzheimera, nie wpływa na pojawienie się otępienia u chorych na PD [9, 10]. Natomiast ostatnie badania wskazują, że obecność allelu Apo E4 zwiększa ryzyko i obniża wiek zachorowania na samą PD [11], a z występowaniem otępienia dodatnio koreluje obecność allelu Apo E2 [12].

Badanie częstości występowania otępienia w PD jest jednak obarczone pewnym błędem, ponieważ chorzy z otępieniem żyją krócej niż pacjenci bez otępienia, a ryzyko wystąpienia otępienia jest związane z dłuższym czasem trwania samej choroby. W jednym z najnowszych badań prospektywnych, trwającym 8 lat, Aarsland i wsp. [13] stwierdzili otępienie w momencie rozpoczęcia badania u 26% w obserwowanej grupie chorych. Po 8 latach liczba przypadków otępienia wzrosła aż do 78,2%. Czynnikiem ryzyka wystąpienia otępienia

w tej populacji chorych były halucynacje na początku obserwacji oraz postać PD z dominującą bradykinezją lub mieszana, z bradykinezją i drżeniem.

W badaniach własnych z zastosowaniem testu *Mini-Mental State Examination* (MMSE) i kryteriów rozpoznania demencji DSM-IV w grupie 100 chorych z PD otępienie (MMSE \leq 23 pkt.) stwierdzono u 19% pacjentów [14]. Natomiast w innym badaniu własnym w grupie 46 chorych, stosując oprócz MMSE, test Wechslera-Bellevue, otępienie rozpoznano u 23,9% badanych [15]. W innym badaniu w populacji polskiej Friedman i Barcikowska [16] w grupie 79 pacjentów stwierdzili występowanie otępienia u 19% badanych (podstawą rozpoznania był test Wechslera-Bellevue). Autorzy zwrócili dodatkowo uwagę na większą podatność chorych z otępieniem na ośrodkowe powikłania polekowe (zaburzenia psychotyczne) oraz na brak związku otępienia z zanikiem korowo-podkorowym ocenianym w badaniu metodą tomografii komputerowej.

Profil neuropsychologiczny otępienia w chorobie Parkinsona

Jak zauważają Dubois i Pillon [17], kryteria rozpoznania otępienia w DSM-IV, dla których pierwowzorem była choroba Alzheimera, a które akcentują znaczenie zaburzeń pamięci z towarzyszącymi zaburzeniami o typie afazji, apraksji, agnozji, niedokładnie odpowiadają obrazowi zaburzeń u większości pacjentów z PD. Użyteczną alternatywą mogłaby być w tym przypadku kategoria otępienia podkorowego [18], która akcentuje zaburzenia funkcji wykonawczych, spowolnienie przetwarzania informacji, ilościowe raczej niż jakościowe zaburzenia pamięci oraz zaburzenia nastroju. W praktyce jednak trudno o powszechnie akceptowane, niedwuznaczne i powtarzalne wskaźniki empiryczne dla rozpoznawania tej formy otępienia, w szczególności w głębszych postaciach otępienia trudno dobrać metody testowe służące do oceny funkcji wykonawczych lub badające tempo przetwarzania informacji. Co więcej, większość testów używanych w badaniach przesiewowych, jak na przykład test MMSE, jest przystosowana do badania otępień korowych o typie alzheimerowskim. Dlatego też wyniki tych testów mogą zaniżać częstość otępienia w PD, które ma charakter podkorowy.

Fakt, że w PD może współistnieć depresja, której częstość ocenia się na około 40% [19], jest źródłem dodatkowych kontrowersji. W podeszłym wieku głęboka depresja przebiega szczególnie czę-

sto z zaburzeniami czynności poznawczych [20], w tym funkcji wykonawczych i pamięci [21], co daje pewne podobieństwo do obrazu klinicznego w otępieniu podkorowym. Związek otępienie–depresja jest także często stwierdzany w badaniach pacjentów z PD [1, 14], wiążąc się przy tym z globalnym obniżeniem jakości życia [22, 23]. Problem komplikuje fakt, że rozpoznanie depresji u chorego z PD nie zawsze jest łatwe, ponieważ wiele objawów samej PD przypomina objawy zespołu depresyjnego (np. spowolnienie ruchowe, spowolnienie myślenia, hipomimia, zaburzenia snu, zaburzenia seksualne, chudnięcie itd.).

Ponieważ rozpoznanie otępienia w PD wymaga badania neuropsychologicznego, należy także wspomnieć o trudnościach wynikających z metodyki tego badania u pacjentów z PD. Są to między innymi problemy ruchowe spowalniające wykonanie testów, w których wynik zależy od sprawności ruchowej i czasu wykonania, w związku z czym interpretacja wyników w kategoriach zaburzeń funkcji poznawczych jest nieuprawniona. Charakterystyczny typ zachowania chorych, nie odpowiadający jeszcze kryteriom otępienia (spowolnienie myślowe — bradyfrenia), może być odpowiedzialny za zbyt częste rozpoznawanie tego zespołu. Jeżeli choremu nie pozwoli się na chwilę zastanowienia, to można wysnuć fałszywy wniosek, że nie zna on odpowiedzi na postawione pytanie. Potwierdza to badanie Pate i Margolin [24], którzy porównali stopień spowolnienia myślowego w PD i chorobie Alzheimera. W PD stopień spowolnienia myślowego był nieproporcjonalnie duży w stosunku do ogólnego poziomu zaburzeń poznawczych. Chorzy z PD bez otępienia wykonywali zadania tak samo wolno, jak pacjenci z chorobą Alzheimera i łagodnym otępieniem. Wahania stanu klinicznego w ciągu dnia związane ze stanami „on-off” dodatkowo zmniejszają możliwości oceny.

Zaburzenia poznawcze w stopniu niemożliwym jeszcze rozpoznanie otępienia pojawiają się już we wczesnych stadiach PD. W niedawno opublikowanej pracy Green i wsp. [25] poddali ocenie grupę 61 chorych z zaawansowaną PD, ale bez współistniejącej depresji i otępienia. Autorzy stwierdzili głównie obecność zaburzeń funkcji płata czołowego (aż u 67% stwierdzono zaburzenia za pomocą testu sortowania kart *Wisconsin*, u 30% — w testach fluencji literowej i u 30% — w testach uczenia się materiału werbalnego). Gorsze wyniki testów neuropsychologicznych korelowały z gorszą sprawnością w testach ruchowych *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS). Wyciągnęli też

podobne do powyższych wnioski, że za pogorszenie funkcji poznawczych są odpowiedzialne zmiany w grzbietowo-bocznych okolicach przedczołowych, związane z deafferentacją na drodze jądra podstawy–wzgórze–kora. Zatem różne odchylenia w testach psychologicznych są najpewniej wynikiem wtórnych zaburzeń, nawet w rejonach odległych (np. korowych), „odciętych” niejako od informacji płynących z bezpośrednio objętych procesem zwyrodnieniowym jąder podkorowych.

Powszechnie przyjmuje się, że zaburzenia funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona obejmują: zaburzenia funkcji wykonawczych, deficyty pamięci, zaburzenia wzrokowo-przestrzenne, spowolnienie przetwarzania informacji oraz dołączające się w późniejszych stadiach zaburzenia językowe [3, 17].

Różnicowanie otępienia w chorobie Parkinsona

Jak w każdym przypadku pogorszenia funkcji poznawczych zawsze należy wykluczyć tak zwane przyczyny odwracalne. Należą do nich: wodogłowie normotensyjne, krwaki podtwardówkowy, guzy mózgu, niedoczynność tarczycy, niedobór witaminy B₁₂. Jednak za najważniejszy czynnik należy chyba uznać stan majaczeniowy, na przykład w wyniku uogólnionej infekcji czy odstawienia leków. Chorzy z PD, szczególnie starsi i dłużej chorujący, cechują się małą rezerwą kognitywną i każda uogólniona infekcja (np. zapalenie płuc czy dróg moczowych) może być powodem gwałtownego pogorszenia sprawności intelektualnej. Krwaki podtwardówkowy może być efektem upadków, również częstszych w zaawansowanym stadium choroby (tab. 5). W każdym przypadku pojawienia

Tabela 5. Różnicowanie choroby Parkinsona przebiegającej z otępieniem

Choroba rozsianych ciał Lewy'ego (DLB)
Współistniejąca choroba Alzheimera
Współistniejące zmiany naczyniowe
Niedoczynność tarczycy
Niedobór witaminy B ₁₂
Guz mózgu
Wodogłowie normotensyjne
Zespół majaczeniowy (np. w przebiegu uogólnionej infekcji)
Stosowanie leków pogarszających funkcje poznawcze (leki antycholinergiczne, leki z komponentą antycholinergiczną, np. amitryptylina, amantadyna)
Krwaki podtwardówkowy

DLB (*dementia with Lewy bodies*) — otępienie z ciałami Lewy'ego

się zaburzeń poznawczych w przebiegu PD konieczna jest diagnostyka neuroobrazowa głowy (tomografia komputerowa [CT, *computed tomography*] lub rezonans magnetyczny [MRI, *magnetic resonance imaging*]).

Patogeneza otępienia w chorobie Parkinsona

Patogeneza zmian poznawczych w chorobie Parkinsona jest złożona i ciągle jeszcze nie do końca wyjaśniona. Zmiany leżące u jej podłoża można rozpatrywać na gruncie zaburzeń w układach neuroprzekąźnikowych lub współistniejącej patologii w mózgu chorego z PD.

Sugeruje się udział różnych mechanizmów odpowiedzialnych za pogorszenie pamięci w rozwiniętym otępieniu w przebiegu PD: współistnienie patologii alzheimerowskiej, obecność korowych ciał Lewy’ego, współistnienie podkorowych zmian naczyniowych. Współistnienie zmian o typie alzheimerowskim czy zmian naczyniowych może sugerować częstsze otępienie u chorych z PD w podeszłym wieku [26].

Nowsze badania Braaka i wsp. [27] nad patogeną i neuropatologią PD wskazują na ruchowe jądra grzbietowe nerwu błędnego jako pierwszą w kolejności (w rozwoju choroby) zajęłą strukturę anatomiczną. Autorzy ci sugerują, że „wrotami”, przez które czynnik uszkodzający (np. środowiskowy) wnika do organizmu, jest przewód pokarmowy z zakończeniami nerwu błędnego (w splotach Auerbacha przewodu pokarmowego także znajduje się ciała Lewy’ego), a dalej proces szerzy się na wyższe piętra układu nerwowego przez niezmielinizowane włókna pozazwojowe nerwu błędnego, uszkodzając po kolei wybrane, wrażliwe na czynnik uszkodzający (podatność genetyczna?), grupy neuronów w rdzeniu przedłużonym, nakrywce mostu, śródmózgowiu, układzie limbicznym i w końcu — w korze mózgowej. Te struktury są ze sobą blisko anatomicznie i funkcjonalnie związane, a proces przypomina efekt domina. Autorzy dzielą cały okres przebiegu klinicznego PD na 6 etapów. Objawy ruchowe choroby Parkinsona pojawiają się zatem dość późno, bo po zajęciu istoty czarnej mózgu (między etapami 3. i 4.), a mogą być poprzedzone występowaniem zapać oraz depresji. Ta atrakcyjna teoria łącząca koncepcje środowiskowo-genetyczne, również dobrze wpisuje się w obserwacje epidemiologiczne otępienia w PD. Jeżeli głównym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój otępienia jest czas trwania PD, to rzeczywiście zmiany w układzie limbicznym i uogólnione zmiany korowe pojawiają się w ostatnich (5.–6. sta-

dium wg Braaka) etapach choroby. W okresie tym patologia (ciała Lewy’ego) obejmuje już obszary kory przejściowej (*mesocortex*) w płatach skroniowych i dalej kolejno obszary kory nowej (*neocortex*), pola kojarzeniowe, korę przedruchową i ostatecznie, w niektórych przypadkach, także korę czuciową i ruchową.

Istnieje jednak także wiele badań, w których na plan pierwszy w obrazie neuropatologicznym wysuwa się patologia alzheimerowska, a także opisywane są przypadki „czystej” patologii parkinsonowskiej, gdzie w obrazie klinicznym także występowało otępienie [28].

W PD obserwuje się deficyty neuroprzekąźnikowe. Do najważniejszych dla patologii otępienia należy deficyt cholinergiczny związany z degeneracją jądra Meynerta.

Za rolę układu cholinergicznego w patogenie otępienia w PD przemawiają obserwacje kliniczne. Pogorszenie pamięci często obserwuje się u chorych leczonych preparatami antycholinergicznymi (np. triheksyfenidyl, biperiden, pridinol). O roli układu cholinergicznego może także świadczyć poprawa stanu chorych po zastosowaniu inhibitorów cholinesterazy, co udowodniono w opublikowanych pod koniec 2004 roku wynikach dużego kontrolowanego badania *Express* [29]. Za potencjalną rolę układu cholinergicznego mogą przemawiać także badania neuroobrazowe z użyciem radioizotopów. Za pomocą specyficznego dla układu transportującego acetylocholinę we włóknach presynaptycznych znacznika IBVM (5-Iodobenzovesamicol) w grupie chorych z PDD wykazano rozległe korowe zmniejszenie wychwyty, o wzorcu podobnym do obserwowanego w AD [30]. Za rolę układu cholinergicznego przemawiają także badania wykazujące znaczny stopień degeneracji cholinergicznego jądra Meynerta. Tiraboschi i wsp. [31] w badaniach pośmiertnych oceniali aktywność acetylocholinotransferazy w mózgach chorych i stwierdzili, że deficyt cholinergiczny u chorych z PDD i DLB jest większy niż w grupie kontrolnej, ale także wyraźnie większy niż w grupie chorych z AD.

Badania z użyciem znaczników radioizotopowych (pozytronowa tomografia emisyjna [PET, *positron emission tomography*] tomografia emisyjna pojedynczego fotonu [SPECT, *single-photon emission computed tomography*]) mogą pomóc w diagnostyce PDD. Wzorzec zaburzeń perfuzji jest w tym przypadku podobny jak w chorobie Alzheimera i dotyczy głównie tak zwanej części tylnej (ciemieniowo-skroniowej) i różni się od wzorca w DLB (płaty potyliczne) [32].

Postępowanie

Patogeneza zaburzeń poznawczych w PD wciąż jeszcze pozostaje niejasna i wymaga systematycznych badań poszukujących zależności między obrazem klinicznym a badaniem pośmiertnym. Wspólną, kliniczno-patologiczną obserwacją jest natomiast spadek unerwienia cholinergicznego, większy w PDD nawet niż w AD. Ma to swoje implikacje terapeutyczne — w postępowaniu z chorym z PDD zawsze należy uwzględnić: rodzaj stosowanej farmakoterapii (odstawienie leków antycholinergicznycy), włączenie leków z grupy inhibitorów cholinesterazy, leczenie depresji (pseudodemencja, zalecane leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny [SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*], szczególnie sertralina), leczenie zaburzeń psychotycznych (neuroleptyki atypowe). Chory z PDD jest zagrożony rozwojem zaburzeń psychotycznych, dlatego też w takich przypadkach zaleca się odstawienie leków sprzyjających takim powikłaniom (w kolejności: leków antycholinergicznycy, amantadyny, selegiliny, agonistów dopaminy). W takich przypadkach zaleca się utrzymanie jedynie stosowania lewodopy lub niewielkie zmniejszenie jej dawki (ryzyko pogorszenia sprawności ruchowej) oraz podawanie tylko tak zwanych standardowych jej preparatów (odstawienie postaci o powolnym uwalnianiu, takich jak np. Madopar HBS czy Sinemet CR). Należy także pamiętać, że wiele leków nienależących do antycholinergicznycy wykazuje jednak takie działania (amantadyna, amitryptylina) i już ich odstawienie lub zmniejszenie dawek może samo w sobie przynieść poprawę. Jeżeli nie obserwuje się poprawy, to należy rozważyć włączenie riwastygminy (jedeny inhibitor cholinesterazy o udowodnionym działaniu w dużym badaniu klinicznym; stopniowe powolne zwiększanie dawek od 1,5 mg na dobę; dawka skuteczna w badaniu *Express* wynosiła ok. 9 mg/d.). Riwastygmina ma jeszcze dodatkową zaletę — nie tylko poprawia funkcje poznawcze, ale zmniejsza także ryzyko pojawienia się zaburzeń psychotycznych [29]. Stwarza to większy „komfort” leczenia, gdy zmniejszanie dawek lewodopy pogarsza sprawność ruchową chorego. Jako lek stwarzający najmniejsze ryzyko pogorszenia ruchowego w zaburzeniach psychotycznych zaleca się neuroleptyk atypowy — klozapinę w dawkach już od 6,25 mg na dobę, podawaną raz na dobę wieczorem (dawki można stopniowo zwiększać) [33]. Pewnym ograniczeniem w stosowaniu tego leku jest ryzyko wystąpienia leukopenii, co zmusza do regularnej kontroli morfologii krwi, oraz jej dodatkowego badania przy każdej pojawiającej się infekcji.

PIŚMIENNICTWO

- Tröster A.I., Paolo A.M., Lyons K.E., Glatt S.L., Hubble J.K., Koller W.C. The influence of depression on cognition in Parkinson's Disease: a pattern of impairment distinguishable from Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 672–676.
- Carters J.H., Stewart B.J., Archbold P.G. i wsp. Living with a person who has Parkinson's Disease: the spouse's perspective by stage of disease. *Mov. Disord.* 1998; 1: 20–28.
- Starkstein S.E., Merello M. *Psychiatric and cognitive disorders in Parkinson's Disease.* Cambridge University Press, Cambridge 2002.
- McKeith I.G., Galasko D., Kosaka K. i wsp. Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies: report of the consortium on DLB International Workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113–1124.
- Emre M. Dementia associated with Parkinson's Disease. *Lancet Neurology* 2003; 2: 229–237.
- Levy G., Schupf N., Tang M.X. i wsp. Combined effect of age and the severity on the risk of dementia in Parkinson's Disease. *Ann. Neurol.* 2002; 51: 722–729.
- Aarsland D., Tandberg E., Larsen J.P., Cummings J.L. Frequency of dementia in Parkinson's Disease. *Arch. Neurol.* 1996; 53: 538–542.
- Mayeux R., Stern Y., Rosenstein R. i wsp. An estimate of the prevalence of dementia in idiopathic Parkinson's Disease. *Arch. Neurol.* 1988; 45: 260–262.
- Inzelberg R., Chapman J., Treves T.A. i wsp. Apolipoprotein E4 in Parkinson's Disease and dementia: new data and meta-analysis of published studies. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 1998; 12: 45–48.
- Jasińska-Myga B., Opala G., Ochudło S., Tustanowski J. Ocena genotypu apolipoproteiny E u pacjentów z chorobą Parkinsona przebiegającą z otępieniem i bez otępienia. *Wiad. Lek.* 2004; 57 (1–2): 20–24.
- Li Y.J., Hauser M.A., Scott W.K. i wsp. Apolipoprotein E controls the risk and age at onset of Parkinson's Disease. *Neurology* 2004; 62 (11): 2005–2009.
- Harhangi B.S., de Rijk M.C., van Duijn C.M., Van Broeckhoven C., Hofman A., Breteler M.M. APOE and the risk of PD with or without dementia in a population-based study. *Neurology* 2000; 54 (6): 1272–1276.
- Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P., Lolk A., Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 387–392.
- Ślawek J., Derejko M. Depresja i otępienie — najczęstsze pozaruchowe objawy choroby Parkinsona. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2003; (supl. 5): 103–115.
- Ślawek J., Bojko E., Szady J. Częstość występowania otępienia u chorych z chorobą Parkinsona. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2001; 4: 569–581.
- Friedman A., Barcikowska M. Dementia in Parkinson's Disease. *Dementia* 1994; 5: 12–16.
- Dubois B., Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J. Neurology* 1997; 244: 2–8.
- Cummings J.L., Benson F. Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Archives of Neurology* 1984; 41: 874–879.
- Kremer J., Starkstein S.E. Affective disorders in Parkinson's disease. *Intern. Rev. Psych.* 2000; 12: 290–297.
- Adler G., Chwalek K., Jajcevic A. Six-month course of mild cognitive impairment and affective symptoms in late-life depression. *European. Psychiatry* 2004; 19: 502–505.
- La Rue A. *Aging and Neuropsychological Assessment*, Plenum Press, New York & London 1992.
- Zach M., Friedman A., Ślawek J., Derejko M. Quality of life in Polish patients with long lasting Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* 2004; 6: 667–672.
- Ślawek J., Derejko M., Lass P. Factors affecting the quality of life in Parkinson's Disease- cross-sectional study in an out-patients attendees. *Parkinsonism Rel. Disord.* 2005; 11: 465–468.
- Pate D.S., Margolin D.I. Cognitive slowing in Parkinson's and Alzheimer's patients: distinguishing bradyphrenia from dementia. *Neurology* 1994; 44: 669–674.
- Green J., McDonald W.M., Vitek J.L. i wsp. Cognitive impairments in advanced PD without dementia. *Neurology* 2002; 59: 1320–1324.
- Litvan I., McIntyre A., Goetz C.G. Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy Body disease, Parkinson's Disease and dementia with Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 969–978.
- Braak H., Rüb U., Gai W.P., 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.
- Jellinger K.A., Seppi K., Wenning G.K., Poewe W. Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 2002; 109: 329–339.
- Emre M., Aarsland D., Albanese A., Byrne E.J. i wsp. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's Disease. *New Engl. J. Med.* 2004; 351, 24: 2509–2518.

30. Kuhl D.E., Minoshima S., Fessler J.A., Frey K.A. i wsp. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1996; 40 (3): 399–410.
31. Tiraboschi P., Hansen L.A., Alford B.A., Sabbagh M.N. i wsp. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy Bodies. *Neurology* 2000; 54: 407–411.
32. Sławek J., Lass P. Psychiatric Disorders in parkinsonian syndromes — nuclear medicine contribution. W: Otte A., Audenaert K., Peremans K., van Heeringen K., Dierckx R.A. (red.). *Nuclear Medicine in Psychiatry*. Springer, Berlin 2004; 201–232.
33. Goetz C.G. i wsp. management of Parkinson's Disease: An evidence-based review. *Mov. Disord.* 2002; 17 (supl. 4).