

# Diagnostyka neuropsychologiczna w atypowych zespołach parkinsonowskich

Emilia J. Sitek<sup>1, 2</sup>, Jan Wójcik<sup>3, 4</sup>, Anna Barczak<sup>5</sup>, Jarosław Sławek<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Neurologii i Oddział Udarowy Szpitala Specjalistycznego św. Wojciecha w Gdańsku, Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.

<sup>2</sup>Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>3</sup>Szpital Specjalistyczny im. dr. Józefa Babińskiego w Krakowie

<sup>4</sup>Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>5</sup>Oddział Alzheimerowski Kliniki Neurologii Szpitala Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Warszawie

## STRESZCZENIE

W zespołach parkinsonowskich objawom ruchowym często towarzyszą zaburzenia poznawcze i emocjonalne. Rozwijają się one przed wystąpieniem pierwszych objawów ruchowych lub po ich wystąpieniu, a ich nasilenie może być łagodne bądź znaczne. Ocena tych zaburzeń ma szczególne znaczenie dla ustalenia rozpoznania, rokowania i planowania dalszego postępowania.

W artykule przedstawiono problematykę rozpoznawania i różnicowania zaburzeń poznawczych w atypowych zespołach parkinsonowskich, takich jak postępujące porażenie ponadjądrowe, zespół korowo-podstawny, otępienie czołowo-skroniowe z parkinsonizmem sprzężone z chromosomem 17, otępienie z ciałami Lewy'ego oraz zanik wieloukładowy. Omówiono ogólną charakterystykę tych zaburzeń, cechy różnicujące poszczególne choroby, a także zagadnienia doboru metod do oceny przesiewowej i badania neuropsychologicznego.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2015; 11 (1): 21–32*

**Słowa kluczowe:** choroba Parkinsona, postępujące porażenie ponadjądrowe, zespół korowo-podstawny, otępienie z ciałami Lewy'ego, otępienie czołowo-skroniowe z parkinsonizmem sprzężone z chromosomem 17, zanik wieloukładowy, badanie neuropsychologiczne

## Wprowadzenie

Idiopatyczna choroba Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) charakteryzuje się spowolnieniem ruchowym, sztywnością mięśni, drżeniem spoczynkowym i zaburzeniami postawy. Rozpoznanie PD potwierdzają dobra i długotrwała odpowiedź na leczenie dopaminergiczne oraz pojawienie się dyskinez płasawicznych w przebiegu farmakoterapii preparatami lewodopy. Choroba Parkinsona jest najczęstszą postacią parkinsonizmu, który jest pojęciem szerszym — związanym na przykład z zatruciami, działaniem leków, uszkodzeniem naczyniowym oraz schorzeniami zwyrodnieniowymi (parkinsonizm plus lub atypowy). Parkinsonizmy atypowe charakteryzują się cechami klinicznymi PD oraz (plus) innymi objawami, na przykład mózdkowymi, gałkoruchowymi czy piramidowymi. Wszystkie atypowe zespoły parkinsonowskie (nazywane też zespołami „parkinsonizm plus”), charakteryzują także brak lub słaba odpowiedź na leczenie dopaminergiczne oraz nieobecność dyskinez. W związku z brakiem skutecznego leczenia w tych zespołach dochodzi do znacznie szybszej utraty niezależności przez chorych w porównaniu z PD [1]. W obrazie klinicznym atypowych zespołów parkinsonowskich dynamika narastania objawów jest znacznie szybsza niż w PD, a wiele rozwijających się późno w przebiegu PD objawów w atypowych zespołach parkinsonowskich pojawia się już w pierwszych latach choroby (np. upadki, zaburzenia postawy) [2].

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Emilia Sitek  
 Oddział Neurologii i Oddział Udarowy  
 Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha  
 Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.  
 Al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk  
 e-mail: emiliasitek@gumed.edu.pl  
 Polski Przegląd Neurologiczny 2015, tom 11, 1, 21–32  
 Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp. k.  
 Copyright © 2015 Via Medica

Do atypowych zespołów parkinsonowskich o podłożu neurozwyrodnieniowym zalicza się przede wszystkim: otępienie z ciałami Lewy'ego (DLB, *dementia with Lewy bodies*), zanik wieloukładowy (MSA, *multiple system atrophy*), zwyrodnienie korowo-podstawne (CBD, *corticobasal degeneration*), postępujące porażenie ponadjądrowe (PSP, *progressive supranuclear palsy*), otępienie czołowo-skroniowe z zespołem parkinsonowskim sprzężone z chromosomem 17 (FTDP-17, *frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17*) (patrz tab. 1). Zwiększa się jednak liczba doniesień o nowych zespołach o podłożu genetycznym, w których występują cechy typowe dla PSP czy MSA [2].

W chorobach przebiegających z zespołem parkinsonowskim, obok objawów ruchowych, mogą występować także objawy pozaruchowe. Są to głównie zaburzenia neuropsychiatryczne i autonomiczne, które mogą mieć istotne znaczenie we wczesnej diagnostyce różnicowej, a także w postępowaniu terapeutycznym. W PD niektóre objawy pozaruchowe (np. depresja) mogą występować nawet na etapie prodromalnym, jednak w umiarkowanie zaawansowanym stadium choroby, w przypadku dobrej kontroli farmakologicznej objawów ruchowych, objawy pozaruchowe często wysuwają się na pierwszy plan [3]. W atypowych zespołach parkinsonowskich objawy pozaruchowe typowe dla zaawansowanej PD pojawiają się na bardzo wczesnym etapie choroby (np. zaburzenia autonomiczne w MSA czy apatia lub znaczące zaburzenia funkcji wykonawczych w PSP). Dlatego ocena tych objawów stanowi ważny element różnicowania PD i atypowych zespołów parkinsonowskich [1, 4]. Nasilenie zaburzeń poznawczych, emocjonalnych i zaburzeń zachowania w atypowych zespołach parkinsonowskich jest zróżnicowane. Objawy poznawcze w MSA czy zespole korowo-podstawnym (CBS, *corticobasal syndrome*) mogą mieć łagodne nasilenie, natomiast w DLB, PSP czy FTDP-17 już na wczesnym etapie choroby są one na tyle znaczące, że można rozpoznać otępienie. Neuropsychologiczny profil zaburzeń ma szczególne znaczenie w diagnostyce różnicowej DLB, PSP i CBS (patrz tab. 2).

Sprawność funkcjonowania pamięci epizodycznej (zdolności zapamiętywania nowych informacji, zdarzeń) jest właściwie podobna we wszystkich zespołach parkinsonowskich. U chorych obserwuje się spowolnienie procesu uczenia się i trudności ze spontanicznym wydobyciem informacji z pamięci, ale nie mają oni trudności

amnestycznych, o czym świadczy zachowana możliwość wydobycia informacji z pamięci po zastosowaniu podpowiedzi bądź próby rozpoznawania z wielokrotnym wyborem. Podobnie apatia i zaburzenia afektywne, występujące w obrazie neuropsychiatrycznym wszystkich zespołów parkinsonowskich, nie są szczególnie użyteczne w diagnostyce różnicowej. Natomiast pozostałe aspekty funkcjonowania poznawczego, objawy psychotyczne i zaburzenia snu w poszczególnych atypowych zespołach parkinsonowskich cechuje odrębna od PD specyfika i dynamika [5, 6].

### Otępienie podkorowe

Terminu „otępienie podkorowe” po raz pierwszy użył von Stockert w kontekście śpiączkowego zapalenia mózgu w 1932 roku [7], jednak współcześnie używa się go w innym znaczeniu. Dychotomię „otępienie podkorowe” versus „otępienie korowe” wprowadzono w latach 70. XX wieku, aby zróżnicować profil zaburzeń poznawczych w PSP (a później też w innych parkinsonizmach) i w chorobie Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*) [8]. Tak rozumiane otępienie podkorowe opisano jako charakteryzujące się spowolnieniem procesów myślowych, trudnościami ze spontanicznym wydobyciem informacji z pamięci (przy braku amnezji następczej), zmianami w zakresie osobowości i/lub funkcjonowania emocjonalnego oraz nieobecnością tak zwanych objawów korowych, takich jak afazja, agnozja i apraksja [5, 8, 9]. Jednak dzięki technikom neuroobrazowym w ostatnich latach wykazano, że tak zwane objawy korowe mogą występować po wybiórczych uszkodzeniach struktur podkorowych (np. afazja wzgórzowa czy prążkowiowo-torebkowa), a zanik korowy obserwuje się dość wcześnie w przebiegu otępień „podkorowych”, takich jak PSP [10] czy choroba Huntingtona [11].

Termin „otępienie podkorowe” jest zbyt mało specyficzny, aby mógł być efektywnie stosowany w praktyce klinicznej i obecnie ma znaczenie historyczne. Zdaniem Alberta [9] wyodrębnienie tego typu otępienia zwróciło uwagę badaczy również na parametry czasowe (tempo) przetwarzania informacji oraz dynamikę procesów poznawczych, tj. ich inicjowanie, hamowanie, podtrzymywanie i przełączanie, a tym samym sprzyjało rozwojowi badań nad innymi niż AD otępieniami.

### Atypowe zespoły parkinsonowskie a otępienie czołowo-skroniowe

Albert i wsp. w publikacji, w której opisali profil otępienia podkorowego [8], zwrócili uwagę na

Tabela 1. Porównanie zaburzeń ruchowych w chorobie Parkinsona (PD, Parkinson's disease) i atypowych zespołach parkinsonowskich

Zaburzenie ruchowe	PD	DLB	MSA-P	CBS/CBD	PSP	FTDP-17
Spowolnienie ruchowe	Od początku choroby	Zazwyczaj od początku choroby	Zazwyczaj od początku choroby	Pojawia się w przebiegu choroby	Pojawia się w toku choroby; od początku choroby w PSP-P	Pojawia się w toku choroby
Ruchy mimowolne	Drżenie spoczynkowe; później dyskinezy pląsawicze	Drżenie	Drżenie posturalno-kinetyczne o charakterze zrywającym; dystonia ustno-twarzowa; anterocolitis; drżenie zamiarowe i ataksja w MSA-C	Ruchy dystoniczne; mioklonie ogniskowe lub asymetryczne; objaw obcej kończyny; drżenie pozycyjno-kinetyczne zrywające, nieregularne	Retrocolitis; apraksja otwierania powiek	Rzadko — drżenie, objawy dystonii
Wzmoczone napięcie mięśni	Głównie dystalnie	Dystalnie, podobnie jak w PD	Dystalnie, podobnie jak w PD, ale silniej wyrażone	Głównie w zajętej kończynie górnej, dystoniczne napięcie mięśni	Głównie osiowo	Podobnie jak w PD
Upadki	Późno	Wcześniej niż w PD	Wcześniej niż w PD	Wcześniej	Bardzo wcześnie	Późno
Asymetria objawów ruchowych	Wyraźna i charakterystyczna na początku choroby, potem zaznaczona	Mniej typowa niż w PD, możliwe objawy symetryczne	Asymetria typowa na początku i utrzymująca się w toku choroby	Znaczna	Brak	Brak lub niewielka
Zaburzenia postawy	Przodopochylenie	Przodopochylenie	Pochylenie w jedną stronę (tzw. zespół krzywej wieży w Pizie), znacznego stopnia pochylenie głowy do przodu (tzw. anterocolitis)	Brak charakterystycznych zaburzeń	Wyprostowana sylwetka, niekiedy z odgięciem głowy (hiperekstensja) ku tyłowi — tzw. retrocolitis	Brak charakterystycznego obrazu

DLB (dementia with Lewy bodies) — otępienie z ciałami Lewy'ego; MSA-P (multiple system atrophy-parkinsonism) — zanik wieloukładowy z dominującymi objawami parkinsonowskimi; CBS/CBD (corticobasal syndrome/corticobasal degeneration) — zespół korowo-podstawny/zwyrodnienie korowo-podstawne; PSP (progressive supranuclear palsy) — postępujące porażenie ponadjądrowe; FTDP-17 (frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17) — otępienie czolowo-skroniowe z zespołem parkinsonowskim sprzężone z chromosomem 17; PSP-P (progressive supranuclear palsy-parkinsonism) — postępujące porażenie ponadjądrowe z dominującymi objawami parkinsonowskimi; MSA-C (multiple system atrophy-cerebellar predominant) — zanik wieloukładowy z dominującymi objawami mózdkowymi

Tabela 2. Porównanie wybranych objawów neuropsychologicznych i neuropsychiatrycznych w schorzeniach przebiegających z zespołem parkinsonowskim

Objaw	PD/PD-D	DLB	MSA	CBS	PSP	FTDP-17
Fluktuacje stanu poznawczego	W zaawansowanym okresie choroby, <i>on/off</i>	Typowe od początku choroby; objaw osiowy	Nie	Nie	Nie	Nie
Impulsywność	Możliwa (jako działanie niepożądane leczenia agonistami dopaminy)	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak
Objawy psychotyczne	Omamy wzrokowe oraz niekiedy powiązane z nimi urojenia — w zaawansowanym okresie choroby	Wczesne omamy wzrokowe	Rzadko	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Uwaga	Zaburzona; zmienność współgra ze zmianami stanu ruchowego <i>on/off</i>	Zmienna (fluktuacje); znacząca dystrykcyjność w zakresie modalności wzrokowej	Męczliwość; trudności z podtrzymywaniem uwagi	Możliwe zaburzenia uwagi przestrzennej (pomijanie stron)	Zaburzona	Zaburzenia uwagi dowolnej związane z zaburzeniami funkcji wykonawczych
Funkcje językowe	Zachowane; możliwa łagodna anomia	Anomia	Zachowane	Możliwy wariant z afazją z zaburzoną płynnością mowy (CBS-PNFA)	Możliwy wariant z afazją z zaburzoną płynnością mowy (PSP-PNFA)	Zaburzone; ograniczenie mowy spontanicznej, aż do mutyzmu
Zaburzenia mowy	Dyzartria hipokinetyczna	Dyzartria hipokinetyczna	Nasilona dyzartria hipokinetyczna; dysfonia; <i>stridor</i>	Dyzartria hipokinetyczna; możliwa apraksja mowy i/lub niepłynna afazja	Dyzartria hipokinetyczna; możliwa niepłynna afazja; palilalie, echolalia	Ograniczenie mowy spontanicznej; niepłynna afazja; dyzartria hipokinetyczna; w zaawansowanym okresie echolalia i mutyzm
Funkcje wzrokowo-przestrzenne	Zaburzone	Głęboko zaburzone	Zachowane	Możliwe pomijanie stron	Dość dobrze zachowane, izolowane zaburzenia praktyki konstrukcyjnej	Dość dobrze zachowane
Apraksja	Raczej nie	Raczej nie	Nie	Objaw osiowy	Możliwy wariant z apraksją (PSP-CBS)	Możliwa
Pamięć epizodyczna	Zachowana we wczesnej fazie, zaburzona w późniejszym okresie, często zaburzona wtórnie do dysfunkcji wykonawczych	Łagodnie zaburzona (wtórnie do dysfunkcji wykonawczych)	Zachowana	Zazwyczaj zachowana	Zazwyczaj zachowana	Zachowana
Czucie korowe	Zachowane	Zachowane	Zachowane	Zaburzone	Zachowane	Zachowane

PD (Parkinson's disease) — choroba Parkinsona; PD-D (Parkinson's disease with dementia) — otępienie w chorobie Parkinsona; DLB (dementia with Lewy bodies) — otępienie z ciałami Lewy ego; MSA (multiple system atrophy) — zanik wielo-układowy; CBS (corticobasal syndrome) — zespół korowo-podstawny; PSP (progressive supranuclear palsy) — postępujące porażenie ponadjądrowe; FTDP-17 (frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17) — otępienie czolowo-skroniowe z zespołem parkinsonowskim sprzężone z chromosomem 17; PNFA (progressive nonfluent aphasia) — afazja z zaburzoną płynnością mowy

podobieństwo objawów chorób pozapiramidowych z objawami uszkodzenia płatów czołowych. Współcześnie w jeszcze większym stopniu zwraca się uwagę na te podobieństwa. Do spektrum zwyrodnienia czołowo-skroniowego (FTLD, *fronto-temporal lobar degeneration*) zalicza się nie tylko behawioralny wariant otępienia czołowo-skroniowego (bvFTD, *behavioral variant of fronto-temporal dementia*) oraz afazję pierwotną postępującą (PPA, *primary progressive aphasia*), ale również FTDP-17, CBS oraz PSP. Trzy ostatnie z wymienionych chorób zwykle są klasyfikowane jako zespoły pozapiramidowe, jednak włączenie ich do spektrum FTLD ma uzasadnienie kliniczne, neuroobrazowe, genetyczne oraz neuropatologiczne [12, 13].

U pacjentów z FTLD dominują zaburzenia zachowania (w bvFTD) [14] i/lub zaburzenia językowe z dominującym deficytem syntaktycznym i/lub apraksja mowy (w afazji pierwotnej postępującej z zaburzoną płynnością mowy [nfvPPA, *nonfluent variant primary progressive aphasia*]) lub zaburzenia semantyczne (w semantycznym wariacie PPA [svPPA, *semantic variant primary progressive aphasia*]) [15, 16]. W obrazie klinicznym FTDP-17, PSP oraz CBD występują zaburzenia zachowania charakterystyczne dla bvFTD, takie jak na przykład rozhamowanie czy apatia. W PSP oraz CBD może również występować afazja niepełna lub/i apraksja mowy [17]. Elementem różnicującym PSP i CBD od PPA jest obecność zespołu parkinsonowskiego. W badaniach przepływu mózgowego w PSP obserwuje się hipoperfuzję w płatach czołowych [18], obserwowaną również w bvFTD [14]. Z kolei w CBD w badaniach neuroobrazowych stwierdza się asymetrię zaniku mózgu. U chorych występuje nasilenie objawów ruchowych większe po stronie przeciwnej do półkuli mózgu, w której jest obserwowany większy zanik. Zanik prawostronny wiąże się też z występowaniem dodatkowych objawów pomijania lewostronnego, zaś zanik lewej półkuli — objawów afatycznych [19]. Tego rodzaju asymetrię obserwuje się również w FTLD, z lewopółkulową dominacją zaniku w większości przypadków PPA [15, 16] oraz, rzadszą, asymetrię prawopółkulową w otępieniu semantycznym (SD, *semantic dementia*) z prozopagnozją [20]. Badania Kertesza i wsp. [21–23] wskazują, że obraz kliniczny pacjenta z FTLD może ewoluować od dominujących zaburzeń językowych do zaburzeń ruchowych lub/i zaburzeń zachowania lub odwrotnie, dlatego rozpoznanie kliniczne u tego samego pacjenta badanego na różnych etapach choroby być inne.

## Atypowe zespoły parkinsonowskie z punktu widzenia neuropsychologa i neuropsychiatry

### Otępienie z ciałami Lewy'ego

W DLB zespół parkinsonowski pojawia się równolegle lub po pewnym czasie od wystąpienia objawów neuropsychiatrycznych [24]. Tymczasem w PD sytuacja jest odwrotna — zespół parkinsonowski znacznie (zwykle o > 5 lat) poprzedza wystąpienie objawów neuropsychiatrycznych. W rozpoznawaniu PD z otępieniem (PD-D, *Parkinson's disease with dementia*) przyjmuje się odstęp co najmniej jednego roku między wystąpieniem objawów ruchowych i poznawczych, choć jest to kryterium arbitralne, nieoparte w badaniach [25, 26]. Kryterium czasu jest najważniejszym kryterium różnicującym PD-D oraz DLB. O ile zaburzenia zachowania w fazie snu REM (RBD, *REM sleep behaviour disorder*) mogą poprzedzać zarówno objawy kliniczne DLB, jak i PD [27], o tyle już wcześniej w przebiegu DLB występują omamy wzrokowe. Równie wcześnie w DLB uwidaczniają się fluktuacje stanu poznawczego na tle względnie stabilnego stanu ruchowego chorego lub w ogóle przy braku objawów zespołu parkinsonowskiego w stadium początkowym. W PD fluktuacje są typowe dla późniejszych faz choroby i występują równolegle do fluktuacji stanu ruchowego i emocjonalnego pacjenta (*on/off*).

W obrazie neuropsychologicznym DLB dominują zaburzenia uwagi, funkcji wykonawczych i wzrokowo-przestrzennych [28, 29]. Większe nasilenie zaburzeń wzrokowo-przestrzennych w DLB na początku choroby wiąże się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia omamów wzrokowych w późniejszych fazach [30]. W DLB częściej niż w innych chorobach neurozwyrodnieniowych obserwuje się „zespoły błędnego rozpoznawania” (ang. *misidentification syndromes*), w szczególności zespół Capgrasa, który polega na urojeniowym przeświadczeniu, że bliską osobą zastąpił sobowtór. Jest to związane z zaburzeniem rozpoznawania osób na poziomie emocjonalnym [31].

W różnicowaniu DLB i AD kluczową rolę odgrywa analiza jakościowa. W DLB obserwuje się większe nasilenie zaburzeń uwagi i procesów wzrokowo-przestrzennych, podatność na dystrakcję (szczególnie wzrokową), trudności z inicjowaniem czynności i zmianą nastawienia poznawczego, niespójności w wypowiedziach, tendencji perseweracyjnych oraz intruzji w porównaniu z AD. Ponadto typowe dla DLB są

intruzje (wtrącenia) wynikające z zaburzeń uwagi wzrokowej i funkcji wykonawczych [32].

### Postępujące porażenie ponadjądrowe

Pojęciem PSP współcześnie obejmuje się zarówno zespół Richardsona (PSP-RS, *PSP-Richardson syndrome*) — klasyczną postać tej choroby opisaną przez Steele'a, Richardsona oraz Olszewskiego w 1963 roku [33], jak i PSP z parkinsonizmem (PSP-P), czystą akinezę z przymrożeniami chodu (PAGF, *pure akinesia with gait freezing*), wariant z afazją z zaburzoną płynnością mowy (PSP-PNFA, *PSP-progressive nonfluent aphasia*,) oraz mieszany zespół PSP-CBS. Niektórzy autorzy wyróżniają też warianty z FTD, ataksją mózdkową oraz chorobą neuronu ruchowego [34]. W związku z opisaniem nowych wariantów PSP trwają prace nad rewizją dotychczasowych kryteriów rozpoznawania choroby [35].

Choroba zwykle rozpoczyna się po 40. roku życia — od upadków i/lub zaburzeń zachowania. Zespół parkinsonowski cechuje pewna odmienność od PD — sztywność dotyczy głównie tak zwanych mięśni osiowych (czyli ksobnych, nie zaś dystalnych, jak w PD), co powoduje nadmierne wyprostowaną sylwetkę i sztywność mięśni karku. Patognomoniczną (choć nie zawsze pojawiającą się wcześniej) cechą PSP jest porażenie pionowych ruchów gałek ocznych, co dodatkowo nasila zaburzenia równowagi, zwiększa ryzyko upadków oraz utrudnia komunikację z otoczeniem i czytanie. Typowe cechy w badaniach obrazowych (rezonans magnetyczny [MRI, *magnetic resonance imaging*]), takie jak zmniejszenie przednio-tylnego wymiaru śródmózgowia z tak zwanym objawem kolibra, czy scieńczenie konaru górnego mózdku, niestety, pojawiają się tylko u niektórych chorych i zazwyczaj nie występują na samym początku choroby [36].

Objawy ruchowe w PSP mogą być poprzedzone wystąpieniem zaburzeń zachowania i wykonawczych [37], które charakterem i nasileniem mogą przypominać bvFTD [13, 38–40]. Pacjenci z PSP mają trudności z inicjowaniem, kontrolą i hamowaniem własnej aktywności oraz z elastycznością poznawczą [5, 41, 42]. Często impulsywnie podejmują nieprzemysłane i ryzykowne działania, mając obniżony wgląd w objawy choroby [43]. Przejawiają trudności ze zmianą raz przyjętego nastawienia, sposobu myślenia czy strategii działania oraz z hamowaniem działania (np. objaw wiewiórki [ang. *squirrel sign*] — wkładanie do ust zbyt dużej ilości pokarmu bez uprzedniego przełknięcia jego poprzedniej porcji). Ich zachowanie charakteryzuje

zależność od otoczenia (ang. *environmental dependency*), między innymi echolalia, echopraksja czy zachowanie użytkownika [44]. Nierzadko obserwuje się też tendencje perseweracyjne w ruchach (wykorzystane w tzw. teście klaskania; *patrz niżej*), a w mowie — palilalię (mimowolne powtarzanie wypowiedzianych przez siebie słów). W niewielkim odsetku zachorowań opisywano także afazję z zaburzoną płynnością mowy (nfvPPA) [45].

W PSP może wystąpić również apraksja ideomotoryczna, lecz jest mniej nasiloną niż w CBS, a obserwowane trudności dotyczą obu rąk i przejawiają się przede wszystkim w czynnościach sekwencyjnych [46, 47]. W PSP-P w początkowych etapach choroby dominuje zespół parkinsonowski, zaś objawy typowe dla klasycznej postaci PSP-RS dołączają się później. Zaburzenia zachowania oraz zaburzenia poznawcze w PSP-P mają też zwykle łagodniejszy przebieg niż w PSP-RS [48].

Początkowo opisywano też „test trzech klaśnień” jako prosty test do potwierdzania diagnozy PSP. W teście tym chory jest proszony o 3-krotne klaśnięcie w dłoń po demonstracji tej czynności przez badającego. Początkowo uważano, że wyłącznie w PSP obserwuje się objaw aplauzu, tj. chorzy uderzają w dłonie znacznie więcej razy [49]. Współczesne badania wskazują jednak na małą użyteczność tej próby w ocenie różnicowej, ponieważ objaw aplauzu ujawnia się także u pewnego odsetka chorych z PD [50], innymi atypowymi parkinsonizmami [51], jak również z AD [52] i FTD [53]. Opisano także objaw aplauzu u chorego z obustronnym udarem jąder podkorowych [54].

### Zespół korowo-podstawny/

#### /zwyródnienie korowo-podstawne

Współcześnie pojęcie zespołu korowo-podstawnego (CBS) ma charakter objawowy, w odróżnieniu od określenia „zwyródnienie korowo-podstawne” (CBD), które jest terminem neuropatologicznym. Do spektrum CBS można zaliczyć zarówno klasyczną postać choroby — CBD, jak i wariant z afazją z zaburzoną płynnością mowy (CBS-PNFA), wariant z zaburzeniami funkcji wykonawczych, zachowania i dysfunkcjami przestrzennymi (FBSS, *frontal behavioral spatial syndrome*), mieszany zespół CBS-PSP [55] oraz mieszany zespół CBS-AD [56]. Podtypy CBS opisali niedawno w piśmiennictwie polskim Gołąb-Janowska i Nowacki [19].

Objawy ruchowe tego zespołu są bardzo zróżnicowane. Charakterystyczną cechą jest wybitna jednostronność objawów na początku choroby

(dość długo utrzymująca się), co może być źródłem mylenia go z PD (odróżnienie bradykinezy i apraksji na początkowym etapie może być trudne). Do spektrum objawów należą także: dystonia kończyny górnej (zgięciowa, niekiedy z bardzo dużym napięciem mięśni), mioklonie spontaniczne i prowokowane dotykiem, korowe zaburzenia czucia (trudności w identyfikacji kształtów rysowanych na skórze) oraz zjawisko obcej kończyny (ang. *alien limb phenomenon*), które niekiedy manifestuje się jej lewitacją. Chorzy mówią niekiedy, że jest ona autonomiczna, niezależna; nie mają nad nią kontroli [57]. W badaniu MRI zanik korowo-podkorowy czołowo-skroniowy jest kontralateralny do strony występowania objawów; na wczesnym etapie bardziej przydatne może być badanie metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*). Typowy jest całkowity brak reakcji na podawanie leków dopaminergicznych [58].

Do typowych objawów CBS, które dominują w badaniu neuropsychologicznym, należą apraksja, zaburzenia mowy, funkcji wykonawczych i wzrokowo-przestrzennych [59, 60]. Stosunkowo często stwierdza się również akalkulię i zaburzenia czucia korowego [48]. W początkowym etapie CBS jest rozpoznawana apraksja kinetyczna kończyn (ang. *limb-kinetic apraxia*), później apraksja ideomotoryczna (ang. *ideomotor apraxia*) [61], a niekiedy — w zaawansowanym okresie choroby — apraksja ideacyjna (ang. *ideational apraxia*) [62, 63]. Pacjenci z klasyczną postacią CBD nie mają większych trudności z odwzorowaniem przestrzennego układu ułożenia kończyny górnej względem własnego ciała, problemy sprawia im natomiast naśladowanie układu palców demonstrowanego przez badającego (tzw. praksja pozy), co jest efektem ogólniejszych trudności ze swobodnym ułożeniem kończyn [61, 64]. Zdolność demonstracji gestów symbolicznych (np. grożenie, przywołanie, machanie na pożegnanie) oraz użycia realnych przedmiotów są w tym przypadku lepiej zachowane niż zdolność demonstracji wyobrażonego użycia przedmiotów (np. naśladowanie czynności czesania, wbijania gwoźdźcia) [48, 65]. Podczas badania praksji pacjent może podejmować próby ułożenia palców kończyny niesprawnej za pomocą kończyny sprawnej, mogą u niego występować synkinety (takie jak ruchy lustrzane) w kończynie pozostającej akurat w spoczynku bądź objaw „obcej ręki”.

U pacjentów z prawostronnymi objawami ruchowymi nierzadko obserwuje się apraksję mowy

i/lub cechy afazji z zaburzoną płynnością mowy [60, 66]. W przypadku lewostronnych objawów ruchowych często występują cechy zespołu pomijania stronnego [67] w sferach wzrokowej, czuciowej i motorycznej. Pacjenci mają trudności z ukierunkowaniem uwagi i działania na pomijaną stronę własnego ciała i otaczającej przestrzeni. Często obserwuje się wygaszanie (ang. *extinction*) w próbach obustronnej stymulacji, szczególnie czuciowej, tj. pacjent przy stymulacji jednostronnej (prawo- v. lewostronnej) jest w stanie prawidłowo rozpoznać, która strona jest stymulowana, zaś przy stymulacji obustronnej identyfikuje bodziec dotykowy tylko po jednej stronie [60].

Różnicując CBD, należy również uwzględnić AD, w której wśród wariantów choroby o wczesnym początku wyróżnia się wariant apraktyczny [64]. Aktualne kryteria rozpoznawania CBD na poziomie klinicznym nie pozwalają na rozróżnienie CBS w przebiegu patologii CBD oraz typowej dla AD [55, 68]. Najnowsze badania wskazują jednak, że diagnostyka różnicowa na poziomie klinicznym jest możliwa. U osób z CBS, u których stwierdza się obecność AD, potwierdzoną w badaniu neuropatologicznym lub za pomocą obrazowania beta-amyloidu, wyraźnie zaznaczają się zaburzenia percepcji przestrzennej. Chorzy ci mają trudności w wykonywaniu zdań wymagających wizualizacji kształtów trójwymiarowych, takich jak próba analizy sześciątów z Baterii Testów Percepcji Wzrokowej Obiektów i Przestrzeni (VOSP, *Visual Object and Space Perception Battery*) [69, 70], a popełniane przez nich błędy w próbach praksji mają charakter przestrzenny. U osób z CBS w przebiegu AD obserwuje się również głębsze deficyty pamięci epizodycznej [71] oraz pamięci bezpośredniej [69] niż u pacjentów z CBD.

#### **Otępienie czołowo-skroniowe z zespołem parkinsonowskim sprzężone z chromosomem 17**

Obraz kliniczny FTDP-17 [72, 73] odpowiada kryteriom bvFTD [14]. W przebiegu choroby do zaburzeń funkcji wykonawczych i zachowania dołączają się zaburzenia funkcji językowych [74]. Mogą występować także typowe objawy opisywane w innych chorobach ze spektrum FTLD, takie jak afazja z zaburzoną płynnością mowy, pomijanie stronne (typowe dla CBS) [75, 76] czy zaburzenia gałkoruchowe (typowe dla PSP), jak również objawy charakterystyczne dla innych zespołów parkinsonowskich, takie jak dysautonomia (typowa dla MSA) [77]. Obraz kliniczny FTDP-17 jest bardzo zróżnicowany, co wynika

między innymi z heterogennych uwarunkowań genetycznych [78]. W jednej rodzinie mogą być chorzy z dominującymi objawami ruchowymi (zespół parkinsonowski) lub neuropsychiatrycznymi. Pomocne w rozpoznaniu może być badanie MRI mózgu ukazujące wzorzec zaniku podobny do obserwowanego w innych otępieniach czołowo-skroniowych [73, 74].

### Zanik wieloukładowy

#### — wariant z zespołem parkinsonowskim

Zanik wieloukładowy charakteryzuje nakładanie się objawów zespołu parkinsonowskiego (podobnego do PD, z wyjątkiem drżenia, które w MSA jest nieregularne i określane niekiedy jako poliminimioklonie palców ręki) oraz dysautonomii (nietrzymanie moczu, hipotonia ortostatyczna, zaparcia) i zespołu mózdkowego. W przypadku dominującego zespołu parkinsonowskiego rozpoznaje się MSA-P (*multiple system atrophy-parkinsonism*), a w przypadku dominacji zaburzeń mózdkowych — MSA-C (*multiple system atrophy-cerebellar predominant*). W początkowym okresie u 25% chorych obserwuje się dobrą reakcję na podawanie lewodopy. W badaniu MRI (niestety nie we wczesnym etapie) widoczne są: odkładanie żelaza w gałkach białych (sygnał hipointensywny), z rąbkami gliozy do boku od skorupy (niekiedy objaw tzw. pękniętej skorupy), gliozę w kształcie krzyża na przekrojach poprzecznych mostu (tzw. objaw krzyża lub kajzerki), scieńczenie konara środkowego mózdku, zanik mózdku (głównie w MSA-C) [79].

Neuropsychologiczny obraz kliniczny MSA-P jest znacznie bliższy PD niż w przypadku innych atypowych zespołów parkinsonowskich. Zaburzenia poznawcze mają zazwyczaj łagodne nasilenie, a poziom wykonania testów neuropsychologicznych w dużym stopniu zależy od czynników emocjonalnych [80], jako że często jedynymi objawami neuropsychiatrycznymi w MSA jest obniżenie nastroju lub podwyższony poziom niepokoju. Obserwuje się spowolnienie przetwarzania informacji, zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych [81–84], znacznie mniej nasilone niż w PSP [83]. Nie stwierdza się zaburzeń językowych (które mogą wystąpić w CBS, PSP i FTDP-17) czy zaburzeń wzrokowo-przestrzennych (które mogą wystąpić w DLB), aczkolwiek poziom wykonania zadań konstrukcyjnych jest obniżony [81]. Przez długi czas w MSA nie rozpoznawano otępienia; obecnie stwierdza się je u kilkunastu procent chorych [85,

86]. W rozumieniu klasyfikacji *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV) jednak otępienie jest nietypowe dla MSA [87].

Piśmiennictwo dotyczące porównania zaburzeń poznawczych w MSA-P i MSA-C jest bardzo ograniczone. W jednym badaniu nie zaobserwowano różnic w zakresie funkcjonowania poznawczego między osobami z MSA-C i MSA-P [84], w drugim badaniu z kolei stwierdzono niewielką różnicę w zakresie prób fluencji słownej na niekorzyść osób z MSA-P [81]. Niestety, w żadnym z tych badań nie dokonano kompleksowej oceny neuropsychologicznej, a jedynie porównywano wybrane aspekty funkcjonowania poznawczego.

### Diagnoza neuropsychologiczna

Dobór narzędzi diagnostycznych podczas badania chorych z zespołem parkinsonowskim wymaga uwzględnienia występujących objawów ruchowych. W atypowych zespołach parkinsonowskich mogą znaleźć zastosowanie metody badania neuropsychologicznego przedstawione niedawno w kontekście PD [4]. Poniżej omówiono głównie aspekty oceny funkcji poznawczych użyteczne w diagnostyce różnicowej.

#### Przesiewowa ocena funkcji poznawczych

W przesiewowej diagnostyce różnicowej atypowych zespołów parkinsonowskich nie zaleca się stosowania jako jedynego narzędzia Krótkiej Skali Oceny Funkcji Poznawczych (MMSE, *Mini-Mental State Examination*) [88]. Słabo różnicuje ono zaburzenia poznawcze w poszczególnych chorobach innych niż AD i ma niewystarczającą czułość. Wskazane jest uzupełnienie wyniku badania z użyciem MMSE o rezultaty badań za pomocą dodatkowych skal do oceny funkcji wykonawczych, takich jak na przykład *Frontal Assessment Battery* (FAB) [89], bądź zastąpienie jej dokładniejszymi narzędziami, takimi jak *Addenbrooke's Cognitive Examination III* (ACE-III) czy Skala Demencji Mattisa (DRS-2, *Mattis Dementia Rating Scale*) [90, 91]. W PSP i FTD obserwuje się znacznie niższe wyniki uzyskane w FAB niż w PD przy względnie wysokiej punktacji w MMSE [92, 93]. Wyniki w ACE III w PSP są obniżone w podskali fluencji słownej, zaś w DRS — w skali do oceny inicjowania i perseweracji [90, 91]. W CBS [90] i DLB [94] wyraźnie obniżone są wyniki podskal do oceny sprawności konstrukcyjnej.

Ponadto w przesiewowej diagnostyce różnicowej DLB i AD można wykorzystać Test Rysowania



Zegara i kopię sześcianu. Osoby z DLB ujawniają trudności w rysowaniu tarczy zegara oraz sześcianu, przy znacznie lepiej niż w AD zachowanym odtwarzaniu trzech słów po dystrakcji [94]. Wszystkie te kluczowe zadania zawiera skala ACE-III [95]. W MMSE pacjenci z DLB w porównaniu z osobami z AD mają również znacznie większe problemy z przerysowaniem nakładających się pięciokątów i seryjnym odejmowaniem siódemek [96].

### Ocena uwagi

Najprostszą próbą służącą do oceny uwagi jest próba wymieniania miesięcy wprost i wstecz. O zaburzeniach uwagi świadczy wydłużony czas wykonania oraz błędy [97]. We wszystkich atypowych zespołach parkinsonowskich obserwuje się trudności w próbach powtarzania cyfr wstecz, choć są one bardziej wyraźne w DLB i PSP. Próby przeszukiwania pola widzenia, takie jak testy wykreślenia czy Test Łączenia Punktów (TMT, *Trail Making Test*) [98], są najgorzej wykonywane przez osoby z DLB, u których dominują zaburzenia uwagi, a mogą być niemożliwe do wykonania przez pacjentów z PSP z powodu zaburzeń gałkoruchowych oraz chorych z CBS z powodu pomijania stronnego.

Dysfunkcje uwagi mogą się także uwidocznić w przebiegu krzywej uczenia się uzyskiwanej w próbach uczenia się listy słów. W takim przypadku krzywa zamiast rosnać, będzie fluktuować i przybierze kształt „piły” (wyniki będą raz wysokie, raz niskie) i/lub po początkowym wzroście wystąpi spadek końcowych wyników.

### Ocena funkcji językowych

We wszystkich atypowych zespołach parkinsonowskich mogą wystąpić trudności z aktualizacją słów, przy czym najbardziej widoczne są w PSP, CBS oraz FTDP-17 [99], w których mogą wystąpić cechy niepełnej afazji. W badaniu funkcji językowych szczególnie użyteczne są próby nazywania konfrontacyjnego oraz mowy opowieściowej. Prób fluencji słownej nie należy traktować jako metody oceny wyłącznie funkcji językowych. Chorzy z zespołami parkinsonowskimi zwykle mają więcej trudności w próbach fluencji słownej niż w próbach nazywania konfrontacyjnego. Wynika to z faktu, że poziom wykonania prób fluencji słownej zależy od efektywności wytworzenia i zdolności zmiany strategii przeszukiwania zasobów pamięci, a więc od funkcji wykonawczych. W szczególności bardzo niskie wyniki prób fluencji fonemicznej (literowej; < 7 słów), przy lepiej

zachowanej fluencji semantycznej, świadczą o dysfunkcjach wykonawczych [48].

### Ocena funkcji wzrokowo-przestrzennych

W różnicowaniu atypowych zespołów parkinsonowskich znaczącą rolę odgrywa ocena funkcji wzrokowo-przestrzennych, przy czym typowe zadania konstrukcyjne (np. rysowanie, układanie konstrukcji z klocków) nie mogą być stosowane jako jedyne metody oceny funkcji przestrzennych. Kompleksowa ocena funkcji wzrokowo-przestrzennych wymaga zastosowania również prób rozpoznawania obiektów, percepcji relacji przestrzennych i przeszukiwania pola widzenia. Zaburzenia elementarnej gnozy wzrokowej (percepcji kształtów i obiektów) obserwuje się jedynie w DLB [28, 32]. Trudności z percepcją relacji przestrzennych występują natomiast zarówno w DLB, jak i w PD oraz CBS. Zaburzenia przeszukiwania pola widzenia stwierdza się w DLB, CBS oraz PSP. Pomijanie stronne natomiast opisywano jedynie w CBS [100] i FTDP-17 [75, 76].

### Ocena prakcji

W badaniu prakcji, obok oceny obu kończyn górnych, zaleca się także ocenę sprawności kończyn dolnych oraz twarzy. W ocenie prakcji powinno się uwzględniać następujący profil błędów: a) błędy przestrzenne (typowe dla CBS na tle AD, ale nie dla CBD); b) trudności z dowolnym ułożeniem palców dłoni (w CBD); c) trudności z sekwencyjną organizacją ruchów (typowe dla wszystkich chorób z uszkodzeniem zwojów podstawy, najbardziej zaznaczone w PSP i FTDP-17) [47]; d) trudności w próbach wyobrazonego użycia przedmiotów wynikające z konkretyzacji myślenia (głównie w FTDP-17); e) obecność asymetrii apraksji (w CBS oraz PSP-CBS); f) apraksję zamykania/otwierania powiek (w PSP); g) apraksję mowy (w CBS oraz PSP; ocenianą w toku badania mowy i funkcji językowych).

### Ocena pamięci

Zaburzenia pamięci proceduralnej (uczenia się nowych procedur motorycznych) oraz zaburzenia pamięci operacyjnej obserwuje się we wszystkich dysfunkcjach jąder podstawy — zarówno w PD, jak i innych zespołach parkinsonowskich. Ocena pamięci epizodycznej jest niezbędna przede wszystkim w celu wykluczenia zespołu amnestycznego, nietypowego w zespołach parkinsonowskich, a typowego dla klasycznej postaci AD.

W DLB obserwuje się głębsze zaburzenia pamięci epizodycznej niż w innych atypowych zespołach

parkinsonowskich, a w próbach odroczonego rozpoznania stwierdza się znacząco podwyższoną liczbę fałszywie pozytywnych rozpoznań, co może wynikać z zaburzeń kontroli poznawczej. Typowa jest również tendencja do kontaminacji śladów pamięciowych [32]. Ponadto w DLB zaznaczają się również dominujące zaburzenia pamięci wzrokowej, które są wtórne do zaburzeń percepcji wzrokowej [28].

Łagodnie nasilone zaburzenia semantyczne mogą występować w DLB czy FTDP-17, nie są natomiast typowe dla innych atypowych zespołów parkinsonowskich [5].

### Ocena funkcji wykonawczych

Najgłębsze zaburzenia funkcji wykonawczych obserwuje się w PSP i FTDP-17, natomiast w mniejszym nasileniu występują one również w DLB, CBS czy MSA. We wszystkich atypowych zespołach parkinsonowskich zaznaczają się trudności z inicjowaniem lub efektywnością przeszukiwania zasobów poznawczych oraz z inicjowaniem aktywności behawioralnej. Nasilone trudności ze zmianą raz przyjętego nastawienia (szybkość myślenia) i hamowaniem działania są natomiast szczególnie typowe dla PSP i FTDP-17.

W ocenie funkcji wykonawczych wykorzystuje się narzędzia, które nie wymagają szczególnego zaangażowania ruchowego oraz których wynik nie zależy od czasu. Szczególnie użyteczne mogą być próby sortowania klocków Weigla, układanie historyjek obrazkowych oraz próby *Go/noGo*. W przypadku zaburzeń o łagodnym nasileniu zasadne może być wykorzystanie metod bardziej złożonych, na przykład Testu Sortowania Kart z Wisconsin (WCST, *Wisconsin Card Sorting Test*) czy nieco krótszego i nieobciążającego nadmiernie pamięci operacyjnej *The Brixton Spatial Anticipation Test* (Test Antycypacji Przestrzennej Brixton). Oba wymienione testy pozwalają ocenić zdolność uczenia się na własnych błędach i zmiany nastawienia. Kolejne testy to służący do oceny planowania Test Wieży Londyńskiej (ang. *Tower*

*of London Test*) czy test Interferencji Poznawczej Stroopa (ang. *Stroop Interference Test*) do oceny hamowania kontekstowo nieadekwatnej reakcji z jednoczesną zdolnością do uruchamiania innej zastępczej reakcji [101].

W zakresie zadań z limitem czasowym pomocny może być profil wykonania prób fluencji słownej. Dla dysfunkcji wykonawczych charakterystyczne jest wybiórcze obniżenie wyników prób fluencji fonemicznej, przy lepiej zachowanej fluencji semantycznej.

### Podsumowanie

Ocena neuropsychologiczna jest niezbędna w diagnostyce różnicowej atypowych zespołów parkinsonowskich — zarówno dobrze zdefiniowanych, jak i związanych z nowymi mutacjami genetycznymi [102, 103]. Szczegółowe badanie neuropsychologiczne pozwala nie tylko na różnicowanie zaburzeń poznawczych chorego jako typowych dla PD-D i AD, ale również na różnicowanie tych zaburzeń w obrazie klinicznym poszczególnych atypowych zespołów parkinsonowskich. Profil zaburzeń poznawczych w MSA-P jest zbliżony do profilu zaburzeń w PD, zaś w obrazie klinicznym DLB występują cechy typowe zarówno dla PD, jak i AD. Wzorzec dysfunkcji poznawczych w FTDP-17, PSP oraz CBS wpisuje się natomiast w spektrum FTLD. Zważywszy na nakładanie się i niejednoczesowe pojawianie się charakterystycznych zaburzeń ruchowych oraz zmian w neuroobrazowaniu, we wczesnym etapie choroby badanie neuropsychologiczne pomaga ustalić wstępne rozpoznanie kliniczne. Dobór odpowiednich narzędzi badawczych oraz doświadczenie badającego są niezbędne do ustalenia właściwego rozpoznania.

### Podziękowania

W trakcie opracowywania manuskryptu EJS otrzymywała stypendium Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców.

## PIŚMIENNICTWO

- Berardelli A., Wenning G.K., Antonini A. i wsp. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20: 16–34.
- Stamelou M., Hoeglinger G.U. Atypical parkinsonism: an update. *Curr. Opin. Neurol.* 2013; 26: 401–405.
- Ślawek J., Sobów T., Magierski R. i wsp. Zaburzenia neuropsychiatryczne W: Ślawek J., Friedman A., Bogucki A., Opala G. (red.). *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe*. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 2012: 130–162.
- Sitek E.J., Wójcik J., Wieczorek D., Ślawek J. Ocena neuropsychologiczna i neuropsychiatryczna w chorobie Parkinsona — specyfika badania i dobór metod diagnostycznych. *Pol. Przegl. Neurol.* 2013; 9: 105–112.
- Magherini A., Litvan I. Cognitive and behavioral aspects of PSP since Steele, Richardson and Olszewski's description of PSP 40 years ago and Albert's delineation of the subcortical dementia 30 years ago. *Neurocase* 2005; 11: 250–262.
- Ślawek J. Otepienie w zespołach pozapiramidowych. *Pol. Przegl. Neurol.* 2008; 4: 129–139.
- Turner M.A., Moran N.F., Kopelman M.D. Subcortical dementia. *Br. J. Psychiatry* 2002; 180: 148–151.
- Albert M.L., Feldman R.G., Willis A.L. The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 121–130.
- Albert M.L. Subcortical dementia: historical review and personal view. *Neurocase* 2005; 11: 243–245.

10. Shi H.C., Zhong J.G., Pan P.L. i wsp. Gray matter atrophy in progressive supranuclear palsy: meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Neurol. Sci.* 2013; 34: 1049–1055.
11. Hobbs N.Z., Henley S.M., Ridgway G.R. i wsp. The progression of regional atrophy in premanifest and early Huntington's disease: a longitudinal voxel-based morphometry study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 81: 756–763.
12. Kertesz A., Davidson W., Munoz D.G. Clinical and pathological overlap between frontotemporal dementia, primary progressive aphasia and corticobasal degeneration: the Pick complex. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999; 10 (supl. 1): 46–49.
13. Kertesz A. Pick Complex: an integrative approach to frontotemporal dementia: primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy. *Neurologist* 2003; 9: 311–317.
14. Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D. i wsp. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134: 2456–2477.
15. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S. i wsp. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006–1014.
16. Sitek E.J., Barczak A., Narożańska E. i wsp. Ałazja pierwotna postępująca — zastosowanie nowych kryteriów diagnostycznych w praktyce klinicznej. *Pol. Przegl. Neurol.* 2014; 10: 23–33.
17. Josephs K.A., Duffy J.R. Apraxia of speech and nonfluent aphasia: a new clinical marker for corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Curr. Opin. Neurol.* 2008; 21: 688–692.
18. Sławek J., Lass P., Derejko M., Dubaniewicz M. Cerebral blood flow SPECT may be helpful in establishing the diagnosis of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur.* 2001; 4: 73–76.
19. Gołąb-Janowska M., Nowacki P. Zwyródnienie korowo-podstawne. *Pol. Przegl. Neurol.* 2014; 10: 59–65.
20. Snowden J.S., Thompson J.C., Neary D. Famous people knowledge and the right and left temporal lobes. *Behav. Neurol.* 2012; 25: 35–44.
21. Kertesz A., Blair M., McMonagle P., Munoz D. The diagnosis and course of frontotemporal dementia. *Alzh. Dis. Assoc. Disord.* 2007; 21: 155–163.
22. Marcziński C.A., Davidson W., Kertesz A. A longitudinal study of behavior in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Cogn. Behav. Neurol.* 2004; 17: 185–190.
23. Harciarek M., Sitek E.J., Kertesz A. The patterns of progression in primary progressive aphasia — implications for assessment and management. *Aphasiology*. 2014; 28: 964–980.
24. McKeith I., Mintzer J., Aarsland D. i wsp. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurology* 2004; 3: 19–28.
25. Emre M., Aarsland D., Brown R. i wsp. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1689–1707.
26. Wieczorek D., Sitek E.J., Wójcik J., Sławek J. Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych i otępienie w chorobie Parkinsona — obraz kliniczny i aktualne kryteria diagnostyczne. *Pol. Przegl. Neurol.* 2013; 9: 96–104.
27. Ratti P.L., Terzaghi M., Minafra B. i wsp. REM and NREM sleep enactment behaviors in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies. *Sleep Med.* 2012; 13: 926–932.
28. Metzler-Baddeley C. A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex* 2007; 43: 583–600.
29. Wieczorek D., Brockhuis B., Sitek E.J. i wsp. Memory impairment in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Acta Neuropsychol.* 2013; 11: 289–297.
30. Hamilton J.M., Salmon D.P., Galasko D. i wsp. Visuospatial deficits predict rate of cognitive decline in autopsy-verified dementia with Lewy bodies. *Neuropsychol.* 2008; 22: 729–737.
31. Harciarek M., Kertesz A. The prevalence of misidentification syndromes in neurodegenerative diseases. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2008; 22: 163–169.
32. Doubleday E.K., Snowden J.S., Varma A.R., Neary D. Qualitative performance characteristics differentiate dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 72: 602–607.
33. Steele J.C., Richardson J.C., Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical supranuclear gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch. Neurol.* 1964; 10: 333–359.
34. Colosimo C., Bak T.H., Bologna M., Berardelli A. Fifty years of progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2014; 85: 938–944.
35. Litvan I., Agid Y., Calne D. i wsp. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1–9.
36. Sławek J. Postępujące porażenie ponadjądrowe. W: Sławek J., Friedman A., Bogucki A., Opala G. (red.). *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe*. Tom 2. Via Medica, Gdańsk 2012: 259–264.
37. Maher E.R., Smith E.M., Lees A.J. Cognitive deficits in the Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1985; 48: 1234–1239.
38. Kertesz A., Munoz D. Relationship between frontotemporal dementia and corticobasal degeneration/progressive supranuclear palsy. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2004; 17: 282–286.
39. Kertesz A., McMonagle P. Behavior and cognition in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Sci.* 2010; 289: 138–143.
40. Lagarde J., Valabrègue R., Corvol J.C. i wsp. Are frontal cognitive and atrophy patterns different in PSP and bvFTD? A comparative neuropsychological and VBM study. *PLoS One* 2013; 8: e80353.
41. Wójcik J. Zaburzenia poznawcze w postępującym porażeniu nadjądrowym: przegląd piśmiennictwa i opis przypadku. W: Janowski K., Grzesiuk K. (red.). *Człowiek chory — aspekty biopsychosocjalne*. Tom 3. Best Print, Lublin 2009: 314–338.
42. Gerstenecker A., Mast B., Duff K., Ferman T.J., Litvan I.; ENGINE-PSP Study Group. Executive dysfunction is the primary cognitive impairment in progressive supranuclear palsy. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2013; 28: 104–113.
43. O'Keefe F.M., Murray B., Coen R.F. i wsp. Loss of insight in frontotemporal dementia, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Brain* 2007; 130: 753–764.
44. Ghika J., Tennis M., Growdon J., Hoffman E., Johnson K. Environment-driven responses in progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Sci.* 1995; 130: 104–111.
45. Rohrer J.D., Paviour D., Bronstein A.M. i wsp. Progressive supranuclear palsy syndrome presenting as progressive nonfluent aphasia: a neuropsychological and neuroimaging analysis. *Mov. Disord.* 2010; 25: 179–188.
46. Leiguarda R.C., Pramstaller P.P., Merello M. i wsp. Apraxia in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy and neuroleptic-induced parkinsonism. *Brain* 1997; 120: 75–90.
47. Soliveri P., Piacentini S., Girotti F. Limb apraxia in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2005; 64: 448–453.
48. Burrell J.R., Hodges J.R., Rowe J.B. Cognition in corticobasal syndrome and progressive supranuclear palsy: a review. *Mov. Disord.* 2014; 29: 684–693.
49. Dubois B., Slachevsky A., Pillon B. i wsp. "Applause sign" helps to discriminate PSP from FTD and PD. *Neurology* 2005; 64: 2132–2133.
50. Somme J., Gomez-Esteban J.C., Tijero B. i wsp. The applause sign and neuropsychological profile in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013; 115: 1230–1233.
51. Abdo W.F., van Norden A.G., de Laat K.F. i wsp. Diagnostic accuracy of the clapping test in Parkinsonian disorders. *J. Neurol.* 2007; 254: 1366–1369.
52. Luzzi S., Fabi K., Pesallaccia M., Silvestrini M., Provinciali L. Applause sign in Alzheimer's disease: relationships to cognitive profile and severity of illness. *J. Neurol.* 2013; 260: 172–175.
53. Luzzi S., Fabi K., Pesallaccia M. i wsp. To clap or not to clap? Applause sign in apathetic and disinhibited/stereotypical behavioural variants of FTD. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2014; 85: 823–824.
54. Walsh R.A., Duggan J., Lynch T. Localisation of the applause sign in a patient with acute bilateral lenticular infarction. *J. Neurol.* 2011; 258: 1180–1182.
55. Armstrong M.J., Litvan I., Lang A.E. i wsp. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013; 80: 496–503.
56. Hassan A., Whitwell J.L., Josephs K.A. The corticobasal syndrome — Alzheimer's disease conundrum. *Expert Rev. Neurother.* 2011; 11: 1569–1578.
57. Sławek J. Zwyródnienie korowo-podstawne W: Sławek J., Friedman A., Bogucki A., Opala G. (red.). *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe*. Tom 2. Via Medica, Gdańsk 2012: 265–269.
58. Sławek J., Walczak A., Krupa-Olchawa J., Dubaniewicz M., Lass P. Zwyródnienie korowo-podstawne. Diagnostyka i różnicowanie oraz pierwszy polski opis przypadku. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1998; 32: 1523–1531.
59. Graham N.L., Bak T.H., Hodges J.R. Corticobasal degeneration as a cognitive disorder. *Mov. Disord.* 2003; 18: 1224–1232.
60. Mathew R., Bak T.H., Hoges J.R. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2012; 83: 405–410.

61. Soliveri P, Piacentini S., Paridi D. i wsp. Distal-proximal differences in limb apraxia in corticobasal degeneration but not progressive supranuclear palsy. *Neurol. Sci.* 2003; 24: 213–214.
62. Spatt J., Bak T., Zozeat S., Patterson K., Hodges J.R. Apraxia, mechanical problem solving and semantic knowledge: contributions to object usage in corticobasal degeneration. *J. Neurol.* 2002; 249: 601–608.
63. Leiguarda R., Lees A.J., Merello M., Starkstein S., Marsden C.D. The nature of apraxia in corticobasal degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994; 57: 455–459.
64. Snowden J.S., Thompson J.C., Stopford C.L. i wsp. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain* 2011; 134: 2478–2492.
65. Graham N.L., Zeman A., Young A.W., Patterson K., Hodges J.R. Dyspraxia in a patient with corticobasal degeneration: the role of visual and tactile inputs to action. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 67: 334–344.
66. Graham N.L., Bak T., Patterson K., Hodges J.R. Language function and dysfunction in corticobasal degeneration. *Neurology* 2003; 61: 493–499.
67. Kleiner-Fisman G., Black S.E., Lang A.E. Neurodegenerative disease and the evolution of art: the effects of presumed corticobasal degeneration in a professional artist. *Mov. Disord.* 2003; 18: 294–302.
68. Alexander S.K., Rittman T., Xuereb J.H. i wsp. Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2014; 85: 925–929.
69. Burrell J.R., Hornberger M., Villemagne V.L., Rowe C.C., Hodges J.R. Clinical profile of PiB-positive corticobasal syndrome. *PLoS One* 2013; 8: e61025.
70. Boyd C.D., Tierney M., Wassermann E.M. i wsp. Visuoperception test predicts pathologic diagnosis of Alzheimer disease in corticobasal syndrome. *Neurology* 2014; 83: 510–519.
71. Shelley B.P., Hodges J.R., Kipps C.M., Xuereb J.H., Bak T.H. Is the pathology of corticobasal syndrome predictable in life? *Mov. Disord.* 2009; 24: 1593–1599.
72. Foster N.L., Wilhelmsen K., Sima A.A. i wsp. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. *Ann. Neurol.* 1997; 41: 706–715.
73. Boeve B.F., Hutton M. Refining frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17: introducing FTDP-17 (MAPT) and FTDP-17 (PGRN). *Arch. Neurol.* 2008; 65: 460–464.
74. Narożańska E., Sitek E.J., Sławek J. Ołpienie czółowo-skroniowe z parkinsonizmem sprzężone z chromosomem 17 (FTDP-17): perspektywa neurologiczna i neuropsychologiczna. W: Pąchalska M., Bidzan L. (red.). Ołpienie czółowo-skroniowe: ujęcie interdyscyplinarne. Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego, Kraków 2012: 209–236.
75. Sitek E.J., Narożańska E., Sławek J. i wsp. Unilateral neglect in a patient diagnosed with frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. *Acta Neuropsychiatr.* 2009; 21: 209–210.
76. Sitek E.J., Narożańska E., Barczak A. i wsp. Agraphia in patients with frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 with P301L MAPT mutation: dysexecutive, aphasic, apraxic or spatial phenomenon? *Neurocase* 2014; 20: 69–86.
77. Narożańska E., Jasińska-Myga B., Sitek E.J. i wsp. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 — the first Polish family. *Eur. J. Neurol.* 2011; 18: 535–537.
78. Siuda J., Fujioka S., Wszolek Z.K. Parkinsonian syndrome in familial frontotemporal dementia. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20: 957–964.
79. Sławek J. Zanik wielokładowy W: Sławek J., Friedman A., Bogucki A., Opala G. (red.). Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe. Tom 2. Via Medica, Gdańsk 2012: 248–258.
80. Balas M., Balash Y., Giladi N., Gurevich T. Cognition in multiple system atrophy: neuropsychological profile and interaction with mood. *J. Neural. Transm.* 2010; 117: 369–375.
81. Kawai Y., Suenaga M., Takeda A. i wsp. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology* 2008; 70: 1390–1396.
82. Dujardin K., Defebvre L., Krystkowiak P., Degreef J.F., Destee A. Executive function differences in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2003; 9: 205–211.
83. Brown R.G., Lacomblez L., Landwehrmeyer B.G. i wsp. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain* 2010; 133: 2382–2393.
84. Siri C., Duerr S., Canesi M. i wsp. A cross-sectional multicenter study of cognitive and behavioural features in multiple system atrophy patients of the parkinsonian and cerebellar type. *J. Neural. Transm.* 2013; 120: 613–618.
85. Kollensperger M., Geser F., Ndayisaba J.P. i wsp. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov. Disord.* 2010; 25: 2604–2612.
86. Kim H.J., Jeon B.S., Kim Y.E. i wsp. Clinical and imaging characteristics of dementia in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19: 617–621.
87. Gilman S., Wenning G.K., Low P.A. i wsp. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670–676.
88. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975; 12: 189–198.
89. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000; 55: 1621–1626.
90. Bak T.H., Crawford L.M., Hearn V.C., Mathuranath P.S., Hodges J.R. Subcortical dementia revisited: similarities and differences in cognitive function between progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD) and multiple system atrophy (MSA). *Neurocase* 2005; 11: 268–273.
91. Bak T.H., Rogers T.T., Crawford L.M. i wsp. Cognitive bedside assessment in atypical parkinsonian syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 420–422.
92. Slachevsky A., Villalpando J.M., Sarazin M. i wsp. Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 1104–1107.
93. Paviour D.C., Winterburn D., Simmonds S. i wsp. Can the frontal assessment battery (FAB) differentiate bradykinetic rigid syndromes? Relation of the FAB to formal neuropsychological testing. *Neurocase* 2005; 11: 274–282.
94. Palmqvist S., Hansson O., Minthon L., Londo E. Practical suggestions on how to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease with common cognitive tests. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2009; 24: 1405–1412.
95. Hsieh S., Schubert S., Hoon C., Mioshi E., Hodges J.R. Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2013; 36: 242–250.
96. Barczak A. Jak rozpoznać ołpienie? Wskazówki neuropsychologa. *Med. Dypl.* 2013; 2: 4–7.
97. Dubois B., Burn D., Goetz C. i wsp. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov. Disord.* 2007; 22: 2314–2324.
98. Mondon K., Gochard A., Marqué A. i wsp. Visual recognition memory differentiates dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007; 78: 738–741.
99. Rohrer J.D., Knight W.D., Warren J.E. i wsp. Word-finding difficulty: a clinical analysis of the progressive aphasia. *Brain* 2008; 131: 8–38.
100. Boeve B.F., Lang A.E., Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann. Neurol.* 2003; 54: S15–S19.
101. Lezak M.D., Howieson D.B., Bigler E.D., Tranel D. *Neuropsychological assessment*. 5th edition. Oxford University Press, Oxford 2012.
102. Pillon B., Blin J., Vidailhet M. i wsp. The neuropsychological pattern of corticobasal degeneration: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 1477–1483.
103. Stamelou M., Quinn N.P., Bhatia K.P. "Atypical" atypical parkinsonism: new genetic conditions presenting with features of progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, or multiple system atrophy — a diagnostic guide. *Mov. Disord.* 2013; 28: 1184–1199.