

Otępienie z ciałami Lewy'go: diagnostyka i leczenie *Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management*

Paweł W. Królik¹, Ewa Rudnicka-Drożak²

¹ Oddział Geriatryczny Szpitala Specjalistycznego w Jaśle

² Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej

Streszczenie

Otępienie z ciałami Lewy'go (DLB) oraz otępienie w chorobie Parkinsona (PDD) określane często wspólnym terminem otępienie ciał Lewy'go (LBD) jest drugą po chorobie Alzheimera najczęstszą przyczyną demencji u osób starszych, charakteryzującą się różnym stopniem zaburzeń poznawczych, behawioralnych i ruchowych. Pomimo to, w praktyce klinicznej nadal nie znajduje należytego zainteresowania. Rozpoznanie wymaga dokładnego badania klinicznego, wiele jego cech występuje również w innych postaciach demencji, objawy zmieniają się z czasem oraz różnią u różnych pacjentów. Pacjenci często są źle diagnozowani, co w konsekwencji prowadzi do niewłaściwego leczenia lub braku leczenia w ogóle. Główne objawy DLB to postępująca demencja, wpływająca przede wszystkim na uwagę i funkcje wykonawcze (utrata pamięci nie jest powszechna, ale może wystąpić w późniejszym okresie choroby), fluktuacje funkcji poznawczych ze zmianą uwagi i epizodami senności, szczegółowe i nawracające halucynacje wzrokowe, urojenia, omdlenia oraz cechy parkinsonizmu, takie jak bradykineza, sztywność mięśni i drżenia. Inne mniej powszechne objawy DLB to zaburzenia snu fazy REM, dysfunkcja układu autonomicznego, niewyjaśnione upadki, nadwrażliwość na neuroleptyki oraz depresja. Nadal toczy się debata nad związkiem między otępieniem z ciałami Lewy'go oraz chorobą Parkinsona. Neuropatologicznie DLB charakteryzuje się akumulacją zagregowanego białka α -synukleiny w ciałach Lewy'go, podobnie jak w chorobie Parkinsona. Pozapiramidowe objawy motoryczne typowe dla choroby Parkinsona są powszechne w DLB, ale nie są niezbędne do jego klinicznego rozpoznania. Ponieważ u wielu pacjentów z chorobą Parkinsona rozwija się wraz z jej postępem demencja, pojawiły się kontrowersje dotyczące sposobu oddzielenia DLB od PDD. Ostatni, czwarty raport Konsorcjum DLB podtrzymał arbitralną 12-miesięczną zasadę odróżniającą DLB od PDD. Jeśli pacjent cierpi na chorobę Parkinsona przez co najmniej 12 miesięcy zanim zostanie zauważone jakiegokolwiek pogorszenie jego funkcji poznawczych uznano, że jest to najprawdopodobniej PDD, jeżeli ten okres jest krótszy, że jest to DLB. Podstawą leczenia DLB są inhibitory acetylocholinoesterazy (AChEI), ponieważ poprawiają funkcje poznawcze, zmniejszają nasilenie halucynacji wzrokowych i innych objawów behawioralnych oraz wpływają korzystnie na codzienną aktywność życiową pacjentów na wszystkich etapach choroby. *Geriatrics 2020; 14: 90-101.*

Słowa kluczowe: otępienie, ludzie starsi, ciała Lewy'go

Abstract

Dementia with Lewy bodies (DLB) and Parkinson's disease dementia (PDD) often called the common term Lewy body dementia (LBD) is the second cause of dementia among the elderly after Alzheimer's disease, characterized by varying degrees of cognitive, behavioral and movement dysfunction. Despite this fact, in clinical practice it still does not arouse proper interest. Diagnosis requires thorough clinical examination since many of its features overlap with other dementia disorders, symptoms fluctuate with time and vary among different individuals cases. Patients are often misdiagnosed, which leads to improper treatment or no treatment at all. The main symptoms DLB include progressive dementia, which primarily affects attention and executive functions (memory loss is not common, but can occur later in the disease), fluctuation of cognitive function with variation in attention and episodes of drowsiness, detailed and recurrent visual hallucinations, delusions, syncope and features of parkinsonism like bradykinesia, muscular rigidity and tremor. Other less common features include REM sleep behavior disorder, autonomic dysfunction, unexplained falls and oversensitivity to antipsychotic medication and depression. There continues to be a debate between the relationship between Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies.

Neuropathologically, DLB is characterised by the accumulation of aggregated α -synuclein protein in Lewy bodies, similar to Parkinson's disease. Extrapyramidal motor features typical of Parkinson's disease are common in cases of patients with DLB, but are not necessary for its clinical diagnosis. Because many patients with Parkinson's disease develop dementia as the disease progresses, there has been controversy about the separation of DLB from PDD. The last, fourth report of the DLB Consortium maintained an arbitrary 12-month rule to differentiate LBD from PD. If the patient has Parkinson's disease for 12 months or longer before any cognitive impairment is noticed, then the disorder is most likely to be PDD, if the time period is shorter, then the disorder is DLB. Acetylcholinesterase inhibitors (AChEI) are the mainstay of DLB treatment because they improve cognitive function, reduce the intensity of visual hallucinations and other behavioral symptoms and have a positive effect on daily living activity at all stages of the disease. *Geriatrics 2020; 14: 90-101.*

Keywords: dementia, older people, Lewy bodies

Otępienie z ciałami Lewy'go (DLB: *Dementia with Lewy Bodies*) oraz w chorobie Parkinsona (PDD: *Parkinson's disease dementia*) określane wspólnym terminem LBD (*Lewy Body Dementia*) jest drugim najczęstszym rodzajem otępienia zwyrodnieniowego po chorobie Alzheimer'a (ADD: *Alzheimer's disease dementia*) [1]. Pojęcie LBD jest używane coraz częściej przy opisywaniu całego spektrum chorób neurodegeneracyjnych charakteryzujących się obecnością w neuronach i nerytach ciał Lewy'go (LBs: *Lewy bodies*) czyli zagregowanych form białka α -synukleiny (α -syn), podczas gdy terminy DLB i PDD powinny być nadal stosowane w odniesieniu do konkretnych przypadków klinicznych oraz w badaniach naukowych [2]. Do LBD zaliczana jest też choroba Parkinsona (PD: *Parkinson's disease*) oraz inne rzadziej występujące schorzenia charakteryzujące się obecnością LBs. Nie jest natomiast zaliczany zanik wieloukładowy (MSA: *multiple system atrophy*) w przypadku którego α -syn jest obecna w oligodendrocytach w cytoplazmatycznych wtrętach glejowych (GCI: *glial cytoplasmatic inclusion*), podczas gdy LBs są nieobecne [3,4].

DLB i PDD różnią się sekwencją początku otępienia i parkinsonizmu, ale wraz z postępem choroby oba zespoły oraz leżące u ich podstaw zmiany patologiczne stają się podobne i mogą być postrzegane bardziej jako kontinuum niż jednostki dychotomiczne. Gdy rozwinie się demencja w chorobie Parkinsona, żadne kliniczne oraz diagnostyczne różnice nie mogą wiarygodnie odróżnić jej od demencji z ciałami Lewy'go [5]. Przyjęto więc, że otępienie występujące przed, jednocześnie z parkinsonizmem lub w ciągu roku od wystąpienia objawów ruchowych należy rozpoznawać jako DLB, rozpoczynające się w przypadku ugruntowanej idiopatycznej choroby Parkinsona, po

co najmniej roku od wystąpienia objawów ruchowych jako PDD [6,7,8]. Wciąż jednak trwa dyskusja czy taka jednoroczna, arbitralna reguła jest naprawdę istotna [2,3,9,10,11]. W praktyce głównym klinicznym pytaniem diagnostycznym jest sposób rozróżnienia DLB i choroby Alzheimer'a, która bardzo często współistnieje z DLB i PDD. ADD przyczynia się do upośledzenia funkcji poznawczych oraz może maskować lub osłabiać neurobehawioralne cechy DLB [12].

Zarówno otępienie z ciałami Lewy'go jak i choroba Parkinsona są schorzeniami związanymi z wiekiem. Mediana wieku początku choroby jest niższa w przypadku DLB, wyższa w PDD (76,3 lat v. 81,4 lat). Początek przed 65 r.ż. nie jest jednak rzadki zarówno dla DLB jak i dla PDD, obie występują też częściej u mężczyzn [5,13]. Poza jednym badaniem sugerującym, że spożycie kofeiny może być czynnikiem ochronnym, nie ma żadnych innych dowodów wskazujących na wpływ czynników środowiskowych na ryzyko wystąpienia DLB lub PDD [14].

Otępienie z ciałami Lewy'go jest trzecią najczęstszą chorobą neurodegeneracyjną po chorobie Alzheimer'a i chorobie Parkinsona [15]. Występowanie DLB jest oceniane na poziomie 0-5% w populacji ogólnej oraz 0-30,5% wszystkich przypadków otępienia [16]. Według badań neuropatologicznych przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii DLB stanowiło 15-20% przypadków demencji, ale tylko 4,6 % zostało zdiagnozowanych klinicznie [17]. W innym badaniu populacyjnym 7,6% przypadków otępienia zdiagnozowano jako DLB [18]. W jednej z metaanaliz badań epidemiologicznych wykazano, że stanowi 7,5% przypadków otępienia w populacjach klinicznych (4,2% w populacji ogólnej, 0-26% w poszczególnych kohortach) [19]. W analizie, w której uwzględniono wyniki 22 badań występowanie

DLB oceniono na poziomie 0,5-1,6 na 1000 osobołat, co odpowiada 3,2-7,1% wszystkich przypadków zachorowań na otępienie. Szacunki rozpowszechnienia DLB rosną wraz z wiekiem chorych, wahając się od 0,02 do nawet 63,5 na 1000 osób (0,3-24,4% wszystkich przypadków demencji). Według tych samych danych DLB stanowiło ok. 5% przypadków demencji w populacjach osób starszych [20]. Różnice między wskaźnikami występowania DLB w poszczególnych badaniach mogą odzwierciedlać prawdziwe różnice jej rozpowszechnienia między różnymi regionami i krajami lub różnice przyjętych praktyk metodologicznych. Wiele badań nie koreluje też danych klinicznych z ustaleniami patologicznymi, wskazującymi min. na współistnienie choroby Alzheimera z DLB [3]. Co najmniej 40% pacjentów z ADD ma klinicznie „cichą” LBD, która istotnie przyspiesza spadek ich funkcji poznawczych [87]. Złożone halucynacje wzrokowe są jedyną cechą kliniczną wskazującą na prawdopodobną obecność DLB w skądinąd typowym przypadku ADD [21].

Częstość występowania otępienia w chorobie Parkinsona jest bliska 30% (rozpowszechnienie punktowe). Średni czas od początku choroby do wystąpienia otępienia wynosi 10 lat [22]. Ryzyko sięga 50% po 10 latach trwania choroby [23]. Może rozwinąć się u co najmniej 75% pacjentów z PD, którzy przeżyją 10 lat. Wiek, ciężkie objawy ruchowe, szczególnie atypowe zaburzenia chodu i postawy, łagodne zaburzenia poznawcze na początku choroby oraz halucynacje wzrokowe są identyfikowane jako czynniki ryzyka wczesnej demencji w PD [8,22]. W jednym z badań PDD stanowiła jednak tylko 9,7% przypadków choroby Parkinsona [17]. W innym z przeglądów systematycznych wykazano częstość jej występowania na poziomie 3,6% wszystkich przypadków demencji [24].

Zrewidowane kryteria kliniczne prawdopodobnego lub możliwego otępienia z ciałami Lewy’go wg czwartego raportu Konsorcjum DLB (*Dementia with Lewy Bodies*) [25]:

Niezbędna do postawienia rozpoznania DLB jest obecność otępienia definiowanego jako postępujące pogorszenie zdolności poznawczych wpływające na funkcjonowanie społeczne i/lub zawodowe i/lub na zwykłą codzienną aktywność. Zaburzenia pamięci nie muszą być widoczne i trwałe w początkowym etapie, ale wraz z postępem choroby stają się zwykle ewidentne. Szczególnie nasilone i wcześniej pojawiające

się są deficyty w testach uwagi, funkcji wykonawczych oraz zdolności wzrokowo-przestrzennych.

I. Podstawowe cechy kliniczne DLB (*core clinical features*):

- pierwsze 3 zwykle pojawiają się wcześniej i mogą utrzymywać się przez cały okres choroby
 - zmienne nasilenie zaburzeń poznawczych, szczególnie uwagi i czuwania
 - nawracające omamy wzrokowe, które zazwyczaj są dobrze skonstruowane i szczegółowe
 - zaburzenia zachowania (ruchowe) w fazie snu REM, które mogą wyprzedzać pogorszenie funkcji poznawczych
 - jedna lub więcej głównych motorycznych cech parkinsonizmu takich jak bradykineza (spowolnienie ruchowe ze zmniejszeniem amplitudy i szybkości ruchów), drżenie spoczynkowe lub sztywność

II. Dodatkowe cechy kliniczne DLB (*supportive clinical features*):

- silna nadwrażliwość na leki przeciwpsychoetyczne; niestabilność postawy; powtarzające się upadki, omdlenia lub inne przejściowe epizody tzw. braku reakcji; silna dysfunkcja układu autonomicznego np. zaparcia, hipotonia ortostyczna, nietrzymanie moczu; nadmierna senność (*hypersomnia*); pogorszenie węchu (*hyposmia*); omamy inne niż wzrokowe; usystematyzowane urojenia; apatia; lęk i depresja.

III. Istotne wyniki badań diagnostycznych (*indicative biomarkers*):

- zmniejszony wychwyty transportera dopaminy w zwojach podstawnych mózgu w badaniu SPECT lub PET
- nieprawidłowy (zmniejszony) wychwyty MIBG-¹²³I w czasie badania scyntygraficznego mięśnia sercowego
- faza snu REM bez atonii potwierdzona podczas polisomnografii

IV. Dodatkowe wyniki badań diagnostycznych (*supportive biomarkers*):

- względne zachowanie przyśrodkowej struktury płata skroniowego w badaniu CT/MRI
- uogólniony spadek perfuzji/metabolizmu w czasie badania SPECT/PET ze zmniejszeniem aktywności płatów potylicznych +/- tzw. znak wyspy obręczy w badaniu FDG-PET

- wyraźna aktywność tylnej fali wolnej w badaniu EEG z okresowymi wahaniami (fluktuacjami) fal pre-alfa/theta

Rozpoznanie prawdopodobnego DLB może zostać postawione jeśli:

- a. obecne są co najmniej 2 podstawowe cechy kliniczne DLB z lub bez obecności istotnych wyników badań diagnostycznych
- b. obecna jest 1 podstawowa cecha kliniczna DLB oraz co najmniej 1 istotny wynik badania diagnostycznego

Prawdopodobne DLB nie może zostać rozpoznane na podstawie obecności tylko istotnych wyników badań diagnostycznych, bez obecności podstawowych cech klinicznych.

Rozpoznanie możliwego DLB może zostać postawione jeśli:

- a. obecna jest 1 podstawowa cecha kliniczna DLB, bez obecności istotnych wyników badań diagnostycznych
- b. obecny jest co najmniej 1 istotny wynik badania diagnostycznego, bez obecności podstawowych cech klinicznych DLB

Rozpoznanie DLB jest mniej prawdopodobne:

- a. w przypadku obecności jakichkolwiek innych schorzeń w tym chorób naczyniowych mózgu, pozwalających na częściowe lub całkowite wyjaśnienie stwierdzanych objawów; nie wykluczają one rozpoznania DLB, mogą natomiast służyć do wskazania mieszanych przyczyn prezentowanych objawów klinicznych
- b. jeśli obecne są tylko cechy parkinsonizmu, które pojawiły się po raz pierwszy przed okresem silnego otępienia.

Czułość, swoistość i dokładność klinicznej diagnozy DLB według kryteriów wcześniejszego raportu Konsorcjum z 2005 r. zostały ocenione na poziomie 85,6%, 77,1 % oraz 81,7% [26]. Tak więc ok. 20% rozpoznań DLB opartych o kryteria kliniczne jest niepoprawnych. Pewne rozpoznanie otępienia z ciałami Lewy'ego może zostać postawione wyłącznie na podstawie weryfikacji neuropatologicznej rozpoznania klinicznego [27].

DLB (*Demetia with Lewy Bodies*) może zostać rozpoznane jeśli otępienie wystąpiło przed lub jednocześnie z parkinsonizmem. Określenie otępienie w chorobie Parkinsona (PDD: *Parkinson disease dementia*) powinno być używane w przypadku wystąpienia otę-

pienia u chorych z ugruntowaną chorobą Parkinsona. W praktyce należy stosować termin najbardziej odpowiadający sytuacji klinicznej, często bardzo pomocne jest użycie określenia LBD (*Lewy Body Disease*), które obejmuje obydwie rozpoznania. W badaniach naukowych nadal zalecane jest przestrzeganie zasady maksymalnie roku dzielącego wystąpienie otępienia od początku parkinsonizmu dla postawienia rozpoznania DLB. Jeśli objawy demencji wystąpią po tym okresie powinno rozpoznawać się PDD [25]. Nasilenie upośledzenia funkcji poznawczych można ocenić za pomocą testów przesiewowych np. *Mini-Mental State Examination*, *Mini-Cog* lub *Montreal Cognitive Assesment* (szczególnie w przypadku łagodnych zaburzeń poznawczych), status funkcjonalny przy użyciu np. skali Lawton-Brody *Activity of Daily Living* [28,29].

Otępienie z typowym, nieproporcjonalnie dużym deficytem uwagi, funkcji wykonawczych oraz przetwarzania wzrokowego (funkcji wzrokowo-przestrzennych) w stosunku do pamięci i nazywania jest niezbędnym warunkiem rozpoznania DLB. Pacjenci mogą zgłaszać trudności z wielozadaniowością w pracy, gubić się podczas jazdy samochodem, popełniać błędy w finansach, tracić wątek w czasie rozmowy. Znacząca może być też wczesna utrata pamięci krótkotrwałej związana z wyszukiwaniem przechowywanych informacji, którą można jednak poprawić za pomocą udzielanych wskazówek (w ADD występuje zależne od zaniku hipokampa upośledzenie kodowania pamięci krótkotrwałej) [2,8]. Objawy związane z trudnościami wizualno-przestrzennymi obejmują siadanie na krawędziach krzeseł, potykanie się na schodach lub błędne ustalanie odległości podczas jazdy. Wykazano, że pacjenci z DLB mają gorsze w porównaniu z ADD wyniki w testach kopiowania pięciokąta, są też wolniejsi w innych zadaniach przetwarzania wizualnego. Wczesne zmiany poznawcze w DLB i PDD mogą być trudne do wykazania w krótkich testach przesiewowych np. MMSE, bardziej przydatne są formalne testy neuropsychologiczne [12,30]. Zaburzenia wzrokowo-przestrzenne lub konstruktywne występują u 74% pacjentów z wczesnym stadium potwierdzonego autopsyjnie DLB w porównaniu do 45% pacjentów z ADD [31]. Przewidują szybkie wystąpienie halucynacji wzrokowych i rozwój LBD [32].

Fluktuacje zaburzeń poznawczych są podobne do występujących w stanach majaczeniowych. Obejmują spontaniczne zmiany w poznaniu, uwadze i podtrzymywaniu zainteresowania. Pomocne w rozpoznaniu są

pytania o zmiany w poziomie funkcjonowania pacjenta w ciągu dnia: nadmierną senność i/lub ospałość (*lethargy*), co najmniej 2 godzinny sen w ciągu dnia, wpatrywanie się w przestrzeń (*staring into space*) oraz epizody niezorganizowanej mowy. Występowanie 3 lub 4 z wymienionych cech stwierdzono u 63% pacjentów z DLB w porównaniu do 12% pacjentów z ADD i 0,5% prawidłowo funkcjonujących osób starszych (wartość predykcyjna w diagnostyce klinicznej DLB w porównaniu do alternatywnej diagnozy ADD wyniosła 83%) [33]. Przy stosowaniu kryteriów diagnostycznych DLB należy udokumentować co najmniej jedną miarę fluktuacji. Mogą one być obecne również w zaawansowanych stadiach innych demencji, dlatego najlepiej przewidują DLB wtedy, gdy występują wcześniej [3,8,25]

Nawracające, złożone halucynacje wzrokowe występują nawet u 80% pacjentów z DLB, pojawiają się zwykle na początku choroby, są często uważane za jej kliniczny znak rozpoznawczy [2,25]. W jednym z badań jednomiesięczna i skumulowana częstość ich występowania wynosiła u kobiet 55,4% i 60%, u mężczyzn odpowiednio 41,4% i 44,8% [34]. Zwykle są dobrze uformowane, szczegółowe, przedstawiają „małych ludzi”, dzieci lub zwierzęta, zmarłych członków rodziny np. rodziców siedzących cicho przy łóżku, aż po „rowery” zwisające z drzew na podwórku. Mogą towarzyszyć im tzw. halucynacje przejściowe składające się z obrazów osób lub zwierząt przechodzących poza pole widzenia, poczucie obecności niewidzialnych bytów oraz złudzenia wzrokowe w których np. w słabym oświetleniu lampa stojąca w rogu pokoju jest interpretowana jako osoba. We wczesnych stadiach choroby halucynacje wzrokowe są dobrze tolerowane i neutralne emocjonalnie, ale z czasem stają się dla chorych coraz bardziej przerażające, mogą wywoływać dysforię i strach [3,8,25]. Co istotne mają wysoką wartość diagnostyczną jeszcze na etapie bardzo łagodnego otępienia występując wtedy znacznie częściej w DLB w porównaniu z innymi schorzeniami (DLB, PDD i AD = 31,6%, 11,4% i 4,0%; $p < 0,001$) [35]. Halucynacje wzrokowe są też częste w PDD. Podobnie jak w DLB często ożywione, rzadko jednak dysforyczne lub wywołujące strach. Złudzenia są mniej powszechne [8]. W DLB mogą również, zwykle w późniejszym okresie choroby pojawić się urojenia, które zazwyczaj mają charakter paranoiczny np. kradzieży czy niewierności małżonka. W miarę pogarszania się zdolności poznawczych pacjenci mogą być przekonani, że jego partner lub inni

członkowie rodziny zostali zamienieni na identycznie wyglądające obce osoby (zespół Capgrasa) lub rzadziej, że wszystkie osoby, które spotyka to w rzeczywistości ta sama osoba zmieniająca swój wygląd (zespół Fregoliego). Zespoły błędnej identyfikacji mogą występować nawet u 40% pacjentów z DLB [2,8].

Typowe dla choroby Parkinsona cechy parkinsonizmu takie jak bradykineza w połączeniu z drżeniem spoczynkowym i/lub sztywnością mogą być nieobecne nawet u 25% pacjentów z DLB potwierdzonym później w badaniu sekcyjnym, a nawet jeżeli występują mogą być bardzo łagodne. Dlatego też wymagana jest dokumentacja tylko jednej z nich. Objawy ruchowe często są symetryczne, a bradykineza i zaburzenia chodu występują częściej niż drżenie spoczynkowe [8]. Należy też uważać, aby nie dokonać złej interpretacji objawów ze strony układu ruchu spowodowanych chorobami współistniejącymi np. chorobą zapalną czy zwyrodnieniową stawów. Objawy parkinsonowskie mogą być również wtórne do blokującego receptory dopaminy działania silnych leków neuroleptycznych [3,12,25].

Zaburzenia zachowania podczas fazy REM snu (RBD: *REM sleep behavior disorder*) są rodzajem parasomnii związanej z brakiem normalnej atonii snu. Objawia się ona powtarzającymi się w czasie snu zachowaniami, które naśladują jego treść (gwałtowne ruchy, krzyki lub uderzenia). Bardzo pomocne w rozpoznaniu RBD są relacje opiekunów pacjentów [3,25]. RBD jest obecnie uwzględniona jako podstawowa cecha kliniczna, ponieważ występuje bardzo często w potwierdzonych autopsją przypadkach DLB (76% vs 4%) [36]. Może dotyczyć nawet 5-13% osób starszych, znacznie częściej mężczyzn, zaczynając się wiele lat przed wystąpieniem innych objawów chorób neurodegeneracyjnych w piątej i szóstej dekadzie życia (badania autopsyjne chorych z RBD wykazały synukleinopatię u 94% z nich). Wykazano, że u ok. 7-90% pacjentów dochodzi do rozwoju otępienia, najczęściej DLB lub parkinsonizmu, rzadziej choroby Parkinsona w ciągu 10-15 lat od początku RBD [37,38]. Z czasem objawy mogą stawać się mniej energiczne, a nawet ustępować [39].

Dodatkowe, tzw. sugerujące cechy kliniczne, chociaż pozbawione specyficzności klinicznej, mogą u pacjentów z otępieniem wskazywać na DLB, szczególnie gdy występują jednocześnie i utrzymują się dłużej. Obok nadwrażliwości na neuroleptyki obejmują powtarzające się upadki, urojenia i depresję. Nowością w stosunku do poprzednich jest wymienienie

w aktualnych wytycznych hypersomnii występującej częściej u chorych z DLB niż u tych z otępieniem typu ADD oraz hyposmii, która podobnie jak zaparcia, ortostatyczne zawroty głowy czy RBD może o kilka lat wyprzedzić pojawienie się zaburzeń pamięci w DLB [8,40,41]. Przejściowe epizody tzw. braku reakcji mogą reprezentować ekstremalną formę fluktuacji poznawczych, trudną do odróżnienia od prawdziwych omdleń. Do innych objawów dysfunkcji układu autonomicznego w DLB należą zwiększone lub zmniejszone pocenie się, nietolerancja ciepła, nadmierne wydzielanie śliny, zaburzenia erekcji i zmiany libido. Co ciekawe zaparcia mogą poprzedzać objawy poznawcze lub ruchowe o ponad dekadę [2]. Powtarzające się upadki mogą wynikać z parkinsonizmu, upośledzenia odruchów posturalnych, zaburzeń układu autonomicznego oraz oceny wzrokowo-przestrzennej, a także ogólnych czynników takich jak brak aktywności i demencja. Powszechna w DLB jest depresja [12]. Ciężka nadwrażliwość na neuroleptyki w związku z coraz rzadszym zapisywaniem chorym klasycznych leków przeciwpsychotycznych blokujących receptory dopaminergiczne D2 ma obecnie malejące znaczenie. Zastrzeżenia dotyczące ich stosowania pozostają jednak nadal aktualne, szczególnie wobec ryzyka rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS: *Neuroleptic Malignant Syndrome*). Odradza się więc stosowania neuroleptyków w DLB, a tzw. prowokacja neuroleptyczna powinna być zdecydowanie przeciwwskazana [8,12,42,43].

Chociaż nie ma sposobu na zobrazowanie czy biochemiczne wykrycie w mózgu agregatów α -synukleiny, pośrednich dowodów α -synukleinopatii mogą dostarczyć tzw. biomarkery czyli wyniki badań obrazowych [12].

Ligandy takie jak $^{123}\text{FP-CIT}$ zostały opracowane dla SPECT w celu wizualizacji utraty transportera dopaminy (DAT: *dopamine transporter*) *in vivo*: w DLB wychwyty jest prawie nie obecny w skorupie i zmniejszony w jądrze ogoniastym. Użyteczność $^{123}\text{FP-CIT}$ -SPECT w odróżnieniu DLB od ADD jest dobrze znana z sięgającą 78% czułością i 90% swoistością [44]. W innym badaniu autopsyjnym czułość i swoistość w różnicowaniu DLB i ADD została oceniona na poziomie 88% i 100% [45]. Gdy parkinsonizm jest jedyną podstawową cechą kliniczną DLB u pacjentów z demencją, zmniejszone pobieranie DAT uzasadnia prawdopodobną diagnozę DLB pod warunkiem, że można wykluczyć inne zaburzenia związane z upośledzeniem funkcji poznawczych i zmniejszonym

pobieraniem DAT np. postępujące porażenie nadjądrowe, zanik wieloukładowy, zwyrodnienie korowo-podstawne czy otępienie czołowo-skroniowe [46].

Scyntygrafia mięśnia sercowego przy użyciu MIBG- ^{123}I określa ilościowo zwoje współczulne, których liczba zmniejsza się w LBD. Czułość rzędu 69% i swoistość 87% w różnicowaniu prawdopodobnego DLB od prawdopodobnego ADD zwiększają się w przypadku łagodniejszych postaci demencji (MMSE ≥ 22 pkt) do odpowiednio 77% i 94% [47]. Wyniki MIBG- ^{123}I należy jednak interpretować ostrożnie, szczególnie w sytuacji towarzyszącej chorobie niedokrwiennej serca, niewydolności serca, cukrzycy czy neuropatii obwodowej oraz w przypadku stosowania leków, które zmniejszają wychwyty ^{123}I np. labetalolu, rezerpiny czy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

Jeżeli polisomnografia (PSM) pokazuje fazę REM snu bez atonii u osoby z demencją i wywiadem RBD, istnieje $\geq 90\%$ prawdopodobieństwo synukleinopatii wystarczające do uzasadnienia rozpoznania prawdopodobnego DLB, nawet przy braku jakiegokolwiek innej cechy podstawowej lub wyniku badania diagnostycznego [48].

Dodatkowe wyniki badań czyli tzw. biomarkery wspomagające chociaż pozbawione wyrażnej specyficzności diagnostycznej są również pomocne w rozpoznaniu DLB.

Pacjenci z ADD wykazują większą atrofię struktur przyśrodkowego płata skroniowego (MTL: *medial temporal lobe*), szczególnie hipokampa niż pacjenci z DLB w badaniu MRI. Względne zachowanie struktur MTL w DLB może pomóc odróżnić je od ADD [2]. Jest też zgodne z lepiej reprezentowanymi przez chorych z DLB w porównaniu z ADD funkcjami pamięci epizodycznej [49]. Badania potwierdzone oceną autopsyjną wykazały czułość i swoistość tej cechy w różnicowaniu z ADD na poziomie odpowiednio 64% i 68% [50]. Zachowanie prawidłowej objętości hipokampa w badaniu MRI może być pomocne w rozpoznaniu prodromalnego DLB, szczególnie w przypadku pacjentów z MCI (*mild cognitive impairment*) z cechami nieamnestycznymi [51]. Objętości hipokampa mogą z czasem ulec zmniejszeniu w grupie chorych z DLB, ale w znacznie wolniejszym tempie niż w ADD. Mniejsze objętości hipokampa pacjentów z DLB są istotnie związane w wyższym ryzykiem ich zgonu [52].

W DLB topograficzny wzorec hipometabolizmu w badaniu SPECT/PET obejmuje głównie obszary

potyliczne z korą wzrokową oraz tylne obszary skroniowo-ciemieniowe. Hipoperfuzja skroniowo-ciemieniowa jest wspólna zarówno dla ADD jak i DLB, potyliczna jest częściej obserwowana w DLB ($p < 0,01$), z czułością i swoistością w różnicowaniu z ADD i osobami zdrowymi na poziomie 65% i 87% [53]. Wykazano związek między większym hipometabolizmem potylicznym a częstszym występowaniem cech klinicznych DLB takich jak halucynacje wzrokowe, fluktuacje oraz dłuższy czas trwania RBD [54]. Kolejną charakterystyczną cechą DLB jest zachowany metabolizm tylnej części zakrętu obręczy w badaniu z zastosowaniem fluorodeoksyglukozy FDG-PET (w przeciwieństwie do ADD) [55]. Nazywane jest to znakiem wyspy obręczy (*cingulate island sign*) i może być związane z pewnymi objawami klinicznymi np. pogorszeniem funkcji poznawczych czy halucynacjami wzrokowymi u pacjentów z DLB [56,57]. Upośledzona pamięć u pacjentów z MCI (*mild cognitive impairment*) jest związana ze zmniejszonym metabolizmem w obszarach płatów skroniowych i ciemieniowych, podczas gdy deficyty pamięci obserwowane u pacjentów z ADD z hipometabolizmem w obszarach czołowych i oczodołowo-czołowych (regiony czołowe mogą odgrywać rolę w kompensowaniu pamięci); niezależność metabolizmu glukozy od innych biomarkerów sugeruje, że spadek zdolności poznawczych u pacjentów z MCI ze zmniejszoną objętością hipokampa, ale wyższym metabolizmem glukozy może być opóźniony lub zmniejszony [58].

Typowy zapis ilościowego EEG (QEEG) u chorych z DLB min. niższa częstotliwość szczytowa i większa aktywność fali wolnej występuje niezależnie nawet od współistniejącej ADD [59,60]. Zmiany są rejestrowane w odprowadzeniach tylnych, z dominującym rytmem w zakresie fal alfa, spowolnionym w kierunku pre-alfa/szybkiej theta i większą zmiennością częstotliwości dominującej [61,62]. EEG może w przyszłości stać się ważnym biomarkerem DLB, ponieważ zmiany mogą być wykrywane na wczesnym etapie choroby, przewidując postęp od MCI do DLB z czułością i swoistością sięgającą 100% [63].

Szacuje się, że dziedziczny komponent demencji z ciałami Lewy'go wynosi ok. 36%. Największe ryzyko wystąpienia choroby związane jest z locus apolipoproteiny E (APOE) oraz z mutacjami w genie glukocerebrozydazy (GBA), które zwiększają ryzyko zarówno DLB jak i PD [64,65]. Udowodniono też wyższy poziom postaci oligomerycznej i niższy całkowitej α -synukleiny (SNCA) w DLB i PD w porównaniu do ADD w płynie mózgowo-rdzeniowym ($p < 0,05$ i $p < 0,001$) [66]. W warunkach klinicznych testy genetyczne nie mogą jednak na razie pełnić funkcji diagnostycznych [67].

Dokładność diagnostyczną w różnicowaniu ADD i DLB może natomiast poprawić łączenie wyników kilku biomarkerów. Przykładem może być obrazowanie PET Tau (znacznie wyższe, szczególnie środkowego płata skroniowego w ADD), które wspólnie z atrofią

Tabela I. Złożony wskaźnik oceny ryzyka dla demencji z ciałami Lewy'go (LBCRS: *Lewy Body Composite Risk Score*) [4]

Table I. Dementia with the Lewy bodies - composite risk score (LBCRS) [4]

Czy następujące objawy wystąpiły co najmniej 3 razy w okresie ostatnich 6 miesięcy?	Tak	Nie
spowolnienie podczas rozpoczynaniu i kontynuacji ruchu, częste wahania lub przerwy podczas ruchu?		
sztywność z lub bez koła zębatego podczas biernego ruchu w którejkolwiek z kończyn?		
brak stabilności postawy/równowagi z częstymi upadkami lub bez nich?		
drżenie spoczynkowe w którejkolwiek z kończyn i/lub drżenie głowy?		
nadmierna senność w ciągu dnia i /lub senność/ospałość po przebudzeniu?		
epizody nielogicznego myślenia lub niespójnych/przypadkowych myśli?		
częste okresy wypatrywania się przed siebie lub tzw. pustego spojrzenia?		
halucynacje wzrokowe (pacjent widzi rzeczy, których tak naprawdę nie ma)?		
wydaje się, że pacjent realizuje swoje sny (kopie, uderza, walczy, krzyczy podczas snu)?		
hipotonia ortostatyczna lub inne objawy niewydolności układu autonomicznego?		
Suma punktów		

MTL (*Medial Temporal Lobe*) jest ważnym wskaźnikiem współistniejącej ADD [68].

Aby poprawić w warunkach klinicznych możliwość wykrywania, opracowano na podstawie objawów oraz dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów ze zweryfikowanym podczas sekcji LBD, złożony wskaźnik oceny ryzyka LBD (Tabela I). LBCRS (*Lewy Body Composite Risc Score*) jest 10 pkt kwestionariuszem, gdzie wynik ≥ 3 pkt oznacza wysokie prawdopodobieństwo, że to właśnie LBs przyczyniają się do pogorszenia funkcji poznawczych chorego. Kwestionariusz LBCRS może być szczególnie pomocny w przypadku objawów klinicznych dla których nie ma powszechnie akceptowanych metod oceny ich występowania np. fluktuacji zaburzeń poznawczych [2,69].

Najbardziej optymalne w leczeniu DLB jest połączenie podejścia farmakologicznego i nie farmakologicznego, które obejmuje min. ćwiczenia fizyczne, trening poznawczy, leczenie światłem, terapię zajęciową oraz edukację opiekunów osób chorych [8,25,67].

Decyzja o włączeniu konkretnego leku zależy od stwierdzanego nasilenia objawów. Leczenie należy rozpoczynać od małych, stopniowo zwiększanych dawek leków. Te objawy, które nie stanowią dla pacjenta zagrożenia, mogą nie wymagać leczenia farmakologicznego [8,12]. Opierając się między innymi na wynikach metaanaliz badań klinicznych na wszystkich etapach DLB zalecane jest stosowanie inhibitorów acetylocholinoesterazy (AChEI): rywastygminy, galantaminy i donepezilu, ponieważ poprawiają one ogólnie funkcje poznawcze, zmniejszają halucynacje wzrokowe i inne objawy behawioralne oraz wpływają korzystnie na codzienną aktywność życiową chorych (badania neuropatologiczne w DLB wskazują na poważny deficyt cholinergiczny w obszarach limbicznych i korowych). Z drugiej strony, nawet jeżeli stan chorych nie poprawi się jest mniej prawdopodobne, że dojdzie podczas stosowania AChEI do jego pogorszenia. Istnieje niewiele dowodów wskazujących, że AChEI różnią się skutecznością, różnią się jednak prawdopodobieństwem wystąpienia działań niepożądanych. Większość z nich jest zależna od dawki, a nudności występują szczególnie często. Ponieważ najczęściej są efektem tzw. dawki szczytowej, mogą ustąpić po przejściu na preparat podskórny. Innymi ważnymi działaniami niepożądanymi, które należy brać pod uwagę jest bradykardia, rzadziej nasilone drżenie. Skuteczność memantyny (antagonista N-metylo-D-asparginianu) jest słabiej udokumentowana, zwłaszcza w zakresie

poprawy funkcji poznawczych i behawioralnych, ale jest dobrze tolerowana i może przynieść korzyść zarówno w monoterapii jak i w połączeniu z AChEI [2,5,8,12,70,71,72,73].

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych u pacjentów z demencją wiąże się z większym ryzykiem śmierci. W przypadku chorych z DLB należy unikać zwłaszcza typowych takich jak haloperidol oraz silnych atypowych leków przeciwpsychotycznych np. olanzapiny czy rysperydonu dodatkowo z powodu niebezpieczeństwa wystąpienia objawów nadwrażliwości z NMS włącznie oraz nasilenia się objawów pozapiramidowych [2,8,12,67]. Należy też pamiętać, że bardzo skuteczne w leczeniu halucynacji wzrokowych oraz urojeń mogą być AChEI, nie niosąc przy tym ze sobą ryzyka sercowego związanego z zażywaniem neuroleptyków [8]. Udowodniono między innymi, że pacjenci zażywający rywastygminę w dawce 6-12 mg/dobę byli znacznie mniej apatyczni i niespokojni, mieli również znacznie mniej urojeń oraz halucynacji w porównaniu z grupą kontrolną (30 % poprawa u 37,63 % v. 18,30 % w grupie kontrolnej) [74]. U pacjentów z DLB i halucynacjami wzrokowymi leczonych donepezilem w dawce 5 mg/dobę zwiększenie dawki do 10 mg/dobę może być skuteczne w leczeniu ich nawrotu [75]. Z leków przeciwpsychotycznych szeroko stosowana w niskich dawkach jest względnie bezpieczna kwetiapina (krótki okres półtrwania), pomimo braku wiarygodnych dowodów na istotne zmniejszanie przez nią objawów psychotycznych [76]. Można wziąć pod uwagę trazodon i gabapentynę [12]. W PD bezpieczna może być klozapina, chociaż odnotowano pojedyncze przypadki indukowanej przez nią kardiomiopatii [77]. Alternatywą jest zarejestrowana w Stanach Zjednoczonych do leczenia psychoz w PD pimawanseryna, agonista 5-hydroksytryptofanu (5-HT_{2A}). Ze względu na ryzyko wydłużenia odcinka QT, należy unikać jej stosowania u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca oraz zażywających inne leki wpływające na jego wydłużenie [78]. Zgodnie z ogólnymi zasadami dotyczącymi leczenia depresji w otępieniu można w DLB stosować inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, serotoniny i norepinefryny oraz mirtazapinę [2,25]. Należy jednak unikać tych leków przeciwdepresyjnych o wyraźnym działaniu antycholinergicznym [5]. Wbrew wcześniejszym opiniom mówiącym o możliwości łączenia kwasu walproinowego z niskimi dawkami atypowych leków przeciwpsychotycznych w celu leczenia silnego pobudzenia u pacjentów z demencją, ostatnia metaanaliza

pięciu badań z udziałem 430 uczestników wykazała nie tylko nieskuteczność takiego leczenia, ale też wyższy odsetek działań niepożądanych w tym bardzo poważnych (SAE: *serious adverse events*). Dlatego też nie zaleca się obecnie stosowania kwasu walproinowego w leczeniu pobudzenia w przebiegu demencji [79].

Parkinsonizm w DLB jest często mniej wrażliwy na leczenie dopaminergiczne [8]. Wobec zwiększonego ryzyka wystąpienia lub nasilenia się objawów psychotycznych, zwłaszcza halucynacji wzrokowych, pobudzenia lub nadmiernej senności w ciągu dnia oraz niskiego prawdopodobieństwa poprawy funkcji motorycznych, tylko niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści z preparatów lewodopy, co istotne wprowadzanych w małych, zwiększanych powoli dawkach [12,25,80]. Lewodopa jest jednak preferowana w porównaniu z agonistami dopaminy (pramipeksol, ropinirol), ze względu na większe ryzyko wywołania przez nie halucynacji, splątania i senności, ale też nudności, zaparc, obrzęków obwodowych oraz zaburzeń kontroli impulsów z kompulsywnym jedzeniem i przybieraniem na wadze [81]. Pomocnym dodatkiem do lewodopy w leczeniu parkinsonizmu, nie wpływającym na funkcje poznawcze i stan psychiczny chorych może być zonisamid (lek p/drgawkowy) [82].

Ostrożne stosowanie klonazepamu przed snem (0,5-2,0 mg/d) może zmniejszyć ryzyko związanych z RBD urazów, ale może też prowadzić do pogorszenia funkcji poznawczych oraz zaburzeń chodu. Bezpieczniejszą opcją ze względu na rzadsze działania niepożądane są preparaty melatoniny (3,0-10 mg/d) [2,83,84].

Obecnie opracowywanych jest kilka leków, które mogą modyfikować przebieg DLB, min. inhi-

bitor nieprawidłowego fałdowania α -synukleiny NPT200-11, który zmniejsza nagromadzenie ciał Lewy'ego i astroglizę, powszechnie stosowany lek wykrztuśny ambroksol, który zwiększając aktywność lizosomalnego enzymu glukocerebrozydazy może obniżyć centralny poziom α -synukleiny oraz inhibitor fosfodiesterazy-1 E2027, który zwiększając poziom cGMP może potencjalnie zmniejszać toksyczność α -synukleiny [67].

Rokowanie w przypadku otępienia z ciałami Lewy'ego nie jest korzystne. Średnia długość życia wynosi 5,5-7,7 lat od początku choroby i 1,9-6,3 lat od chwili postawienia rozpoznania [85]. Mediana przeżycia od pierwszej prezentacji zaburzeń poznawczych wynosi w DLB 3,72 lat (95% CI 3,33 do 4,14), podczas gdy w ADD została oceniona na poziomie 6,95 lat (95% CI 5,78 do 8,12) [86]. Dlatego między innymi niezwykle ważne jest upowszechnianie wśród lekarzy i innych pracowników służby zdrowia wiedzy na temat otępienia z ciałami Lewy'ego oraz prowadzenie kampanii społecznych podnoszących świadomość problemów związanych z tą nadal niedocenianą w praktyce klinicznej chorobą.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Paweł W. Królik

Oddział Geriatryczny, Szpital Specjalistyczny w Jaśle
ul. Lwowska 22; 38-200 Jasło

☎ (+48 13) 443 77 96

✉ pawkrolik@interia.pl

Piśmiennictwo/References

1. Lewy Body Dementia Association, www.Ibda.org
2. Galvin J.E.: Lewy Body Dementia. The second highest causa of dementia is highly variable, www.practicalneurology.com/articles/2019-june/lewy-body-dementia-1
3. Fleming Outeiro T., Koss D.J., Erskine D. et al.: Dementia With Lewy Bodies: An Update and Outlook. *Mol Neurodegener.* 2019;14(1):5 doi: 10.1186/s13024-019-0306-8
4. Budrewicz S., Koszewicz M., Zimny A., Słotwiński K.: Zanik wieloukładowy - algorytm diagnostyczny i możliwości leczenia. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2016;12 (3): 139-45
5. Walker Z., Possin K.L., Boeve B.F., Aarsland D.: Non-Alzheimer's dementia 2. *Lancet* 2015;386(10004):1683-97
6. McKeith I.G., Dickson D.W., Lowe J. et al. the Consortium on DLB: Diagnosis and management of dementia with Lewy Bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005;65:1863-72
7. Emre M., Aarsland D., Brown R. et al.: Clinical diagnosis criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22: 1689-707

8. Gomperts S.N.: Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(2 Dementia):435-63
9. Berg D., Postuma R.B., Bloem B. et al.: Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(4):454-64
10. Boeve B.F., Dickson D.W., Duda J.E. et al.: Arguing against the proposed definition changes of PD. *Mov. Disord*. 2016;31(11):1619-22
11. Jellinger K.A., Korczyn A.D.: Are Dementia With Lewy Bodies and Parkinson's Disease Dementia the Same Disease? *BMC Med*. 2018;16(1),34 doi:10.1186/s12916-018-1016-8
12. Galasko D.: Lewy Body Disorders. *Neurol Clin*. 2017;35(2):325-38
13. Savica R., Grossardt B.R., Bower J.H. et al.: Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *JAMA Neurol*. 2013;70(11):1396-1402
14. Boot B.P., Orr C.F., Ahlskog J.E. et al.: Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study. *Neurology*. 2013;81(9):833-40
15. Mason A.R., Ziemann A., Finkbeiner S.: Targeting the low-hanging fruit of neurodegeneration. *Neurology*. 2014;83:1470-73
16. Zaccai J., McCracken C., Brayne C.: A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing*. 2005;34(6):561-66.
17. Kane J.P., Surendranathan A., Bentley A. et al.: Clinical prevalence of Lewy body dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10:19 doi: 10.1186/s13195-018-02350-6
18. Tola-Arribas M.A., Yugueros M.I., Garea M.J. et al.: Prevalence of dementia and subtypes In Valladolid northwestern Spain: the DEMINVALL study. *PLoS One*. 2013;8:e77688 doi: 10.1371/journal.pone.0077688
19. Vann Jones S.A., O'Brien J.T.: The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med*. 2014;44:673-83
20. Hogan D.B., Fiest K.M., Roberts J.L., et al.: The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(S1):S83-S95.
21. Thomas A.J., Mahin-Babaei F., Saidi M. et al.: Improving the identification of dementia with Lewy bodies in the context of an Alzheimer's-type dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10:27 doi: 10.1186/s13195-018-0356-0
22. Aarsland D., Kurz M.W.: The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol*. 2010;20(3):633-39
23. Williams-Gray C.H., Mason S.L., Evans J.R. et al.: The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year Outlook In an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:1258-64
24. Aarsland D., Zaccai J., Brayne C.: A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20:1255-63
25. McKeith I.G., Boeve B.F., Dickson D.W. et al.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100
26. Rizzo G., Arcuti S., Copetti M. et al.: Accuracy of Clinical Diagnosis of Dementia With Lewy Bodies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89 (4), 358-66
27. Magierski R., Kłoszewska I., Sobów T.: Otepienie z ciałami Lewy'ego – nowe kryteria diagnostyczne i postępowanie terapeutyczne. *Aktualn Neurol*. 2006;6(2):116-23
28. Tsoi K.K., Chan J.Y., Hirai H.W. et al.: Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1450-58
29. Ricci M., Guidoni S.V., Sepe-Monti M. et al.: Clinical Findings, Functional Abilities and Caregiver Distress in the Early Stage of Dementia With Lewy Bodies (DLB) and Alzheimer's Disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49(2), e101-e104 doi:10.1016/j.archger.2008.10.001
30. Cagnin A., Busse C., Gardini S. et al.: Clinical and cognitive phenotype of mild cognitive impairment evolving to dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2015;5(3):442-49.
31. Tiraboschi P., Salmon D.P., Hansen L.A. et al.: What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? *Brain*. 2006;129:729-35
32. Hamilton J.M., Landy K.M., Salmon D.P. et al.: Early visuospatial deficits predict the occurrence of visual hallucinations in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(9):773-81
33. Ferman T.J., Smith G.E., Boeve B.F. et al.: DLB Fluctuations: Specific Features That Reliably Differentiate DLB From AD and Normal Aging. *Neurology* 2004;62(2):181-7
34. Chiu P.Y., Teng P.R., Wei C.Y. et al.: Gender difference in the association and presentation of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study. *International journal of geriatric psychiatry*. 2018;33(1):193-39
35. Lin W., Xie YC, Cheng P.Y.: Association of visual hallucinations with very mild degenerative dementia due to dementia with Lewy bodies. *PLoS One*. 2018;13(10): e205909 doi: 10.1371/journal.pone.0205909
36. Ferman T.J., Boeve B.F., Smith G.E. et al.: Inclusion of RBD improves the diagnostics classification of dementia with Lewy Bodies. *Neurology*. 2011;77(9):875-82
37. Iranzo A., Fernandez-Arcos A., Tolosa E. et al.: Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One*. 2014;9:e89741 doi: 10.1371/journal.pone.0089741
38. Postuma R.B., Gagnon J.F., Bertrand J.A.: Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology*. 2015;84(11):1104-13

39. St. Louis E.K., Bradley F., Boeve M.: REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications and Future Directions. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(11):1723-36
40. Ferman T.J., Smith G.E., Dickson D.W. et al.: Abnormal daytime sleepiness in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease using the Multiple Sleep Latency Test. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(9):76
41. Donaghy P.C., McKeith I.G.: The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(4):46
42. Oka M., Komasa N., Nishihara I. et al.: A Case of Neuroleptic Malignant Syndrome Associated With Undiagnosed Dementia With Lewy Bodies. *Masui.* 2015;64(11): 1190-92
43. Kobayashi A., Kawanishi C., Matsumura T. et al.: Quetiapine-induced Neuroleptic Malignant Syndrome in Dementia With Lewy Bodies: A Case Report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30(6):1170-72
44. McKeith I., O'Brien J., Walker Z. et al.: Sensitivity and Specificity of Dopamine Transporter Imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy Bodies: a Phase III, Multicentre Study. *Lancet Neurol.* 2007;6(4):305-13
45. Walker Z., Jaros E., Walker R.W. et al.: Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;6:1176-81
46. Surendranathan A., O'Brien J.T.: Clinical Imaging in Dementia With Lewy Bodies. *Evid Based Ment Health.* 2018;21(2):61-65
47. Yoshita M., Arai H., Arai H. et al.: Diagnostic Accuracy of 123I-meta-iodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Dementia With Lewy Bodies: A Multicenter Study. *PLoS One* 2015;10:e0120540
48. Boeve B.F., Silber M.H., Ferman T.J. et al.: Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med.* 2013;14(8):754-62
49. Mak E., Su L., Williams G.B., O'Brien J.T.: Neuroimaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(2):18 doi: 10.1186/alzrt248
50. Harper L., Fumagalli G.G., Barkhof F. et al.: MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain.* 2016;139(4):1211-25
51. Kantarci K., Lesnick T., Ferman T.J. et al.: Hippocampal volumes predict risk of dementia with Lewy bodies in mild cognitive impairment. *Neurology.* 2016;87:2317-23.
52. Graff-Radford J., Lesnick T.G., Boeve B.F. et al.: Predicting Survival in Dementia With Lewy Bodies With Hippocampal Volumetry. *Mov Disord.* 2016;31(7):989-94
53. Lobotesis K., Fenwick J.D., Phipps A. et al.: Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology.* 2001;56(5):643-49
54. Kantarci K., Lowe V.J., Boeve B.F. et al.: Multimodality Imaging Characteristics of Dementia with Lewy Bodies. *Neurobiol Aging.* 2012;33(9): 2091-105
55. Graff-Radford J., Murray M.E., Lowe V.J. et al.: Dementia with Lewy bodies: basis of cingulate island sign. *Neurology.* 2014;83(90):801-9
56. Lim S.M., Katsifis A., Villemagne V.L. et al.: The 18F-FDG PET cingulate island sign and comparison to 123I-beta-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med.* 2009;50(10):1638-45
57. Yousaf T., Dervenoulas G., Valkimadi P-E., Politis M.: Neuroimaging in Lewy body dementia. *J Neurol.* 2019;266(1):1-26
58. Weiner M.W., Veitch D.P., Aisen P.S. et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: 2014 Update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception. 2015;11(6):e1-120
59. Van der Zande J.J., Gouw A.A., van Steenoven I. et al.: EEG Characteristics of Dementia With Lewy Bodies, Alzheimer's Disease and Mixed Pathology. *Front Aging Neurosci.* 2018; 3,10:190 doi: 10.3389/fnagi.2018.00190. eCollection 2018.
60. Stylianou M., Murphy N., Peraza L.R. et al.: Quantitative electroencephalography as a marker of cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies and an aid to differential diagnosis. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(6):1209-20
61. Bonanni L., Franciotti R., Nobili F. et al.: EEG Markers of Dementia With Lewy Bodies: A Multicenter Cohort Study. *J Alzheimers Dis.* 2016;54(4):1649-57
62. Lee H., Brekelmans G.J., Roks G.: The EEG as a Diagnostic Tool in Distinguishing Between Dementia With Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *Clin Neurophysiol.* 2015;126 (9),1735-9
63. Bonanni L., Perfetti B., Bifulchetti S. et al.: Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies. *Neurobiology of aging.* 2015;36(1):434-45
64. Guerreiro R., Ross O.A., Kun-Rodrigues C. et al.: Investigating the Genetic Architecture of Dementia With Lewy Bodies: A Two-Stage Genome-Wide Association Study. *Lancet Neurol.* 2018;17(1):64-74
65. Seto-Selvia N., Pagonabarraga J., Houlden H. et al.: Glucocerebrosidase Mutations Confer a Greater Risk of Dementia during Parkinson's Disease Course. *Mov Disord.* 2012;27(3):393-9
66. Van Steenoven I., Majbour N.K., Vaikath N.N. et al.: α -Synuclein Species as Potential Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Dementia With Lewy Bodies. *Mov Disord.* 2018;33(11):1724-33
67. Hershey L.A., Coleman-Jackson R.: Pharmacological Management of Dementia with Lewy Bodies. *Drugs Aging.* 2019;36(4):309-19
68. Kantarci K., Lowe V.J., Boeve B.F. et al.: AV-1451-Tau and β -Amyloid Positron Emission Tomography Imaging In Dementia With Lewy Bodies. *Ann Neurol.* 2017;81(1),58-67

69. Galvin J.E.: Improving the clinical detection of Lewy body dementia with the Lewy body composite risk score. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015;1(3):316-24
70. Stinton C., McKeith I., Taylor J.P. et al.: Pharmacological management of Lewy body dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2015;172(8):731-42
71. Hershey L.A., Coleman-Jackson R.: Pharmacological Management of Dementia with Lewy Bodies. *Drugs Aging*. 2019;36(4):309-19
72. Wang H.F., Yu J.T., Tang S.W. et al.: Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(2):135-43
73. Edwards K., Royall D., Hershey L. et al.: Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23(6):401-5
74. McKeith I., Del-Ser T., Spano P.F., et al.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomized, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 2000;356(9247):2031-6
75. Cummings J., Lai T-J., Hemrungsri S. et al.: Role of Donepezil in the Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *CNS Neurosci Ther*. 2016;22(3):159-66
76. Desmarais P., Massoud F., Filion J. et al.: Quetiapine for Psychosis in Parkinson Disease and Neurodegenerative Parkinsonian Disorders: A Systematic Review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016; 29(4):227-36
77. Lertxundi U., Hernandez R., Medrano J. et al.: Clozapine-Induced Cardiomyopathy in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4(4):643-45
78. Cummings J., Ballard C., Tariot P. et al.: Pimavanserin: Potential Treatment For Dementia-Related Psychosis. *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5(4):253-58
79. Baillon S.F., Narayana U., Luxenberg J.S., Clifton A.V.: Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018; 2018(10): CD003945 doi: 10.1002/14651858.CD003945.pub4
80. Goldman J.G., Goetz C.G., Brandabur M. et al.: Effects of Dopaminergic Medications on Psychosis and Motor Function in Dementia With Lewy Bodies. *Mov Disord*. 2008;23(15):2248-50
81. Borovac J.A.: Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology. *Yale J Biol Med*. 2016;89(1):37-47
82. Murata M., Odawara T., Hasegawa K. et al.: Adjunct zonisamide to levodopa for DLB parkinsonism: a randomized, double-blind phase 2 study. *Neurology*. 2018;90:e664-e672. doi: 10.1212/WNL.0000000000005010
83. Aurora R.N., Zak R.S., Maganti R.K. et al.: Best Practice Guide for the Treatment of REM Sleep Behavior Disorder (RBD). *J Clin Sleep Med*. 2010;6(1):85-95
84. McCarter S.J., Boswell C.L., St. Luis E.K. et al.: Treatment Outcomes in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep Med*. 2013;14(3):237-42
85. Mueller C., Ballard C., Corbett A. et al.: The prognosis of dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2017;16(5):390-8
86. Price A., Farooq R., Yuan J-M et al.: Mortality in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's dementia: a retrospective naturalistic cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(11):e017504 doi: 10.1136/bmjopen-2017-017504
87. Malek-Ahmadi M., Beach T.G., Zamrini E. et al.: Faster cognitive decline in dementia due to Alzheimer disease with clinically undiagnosed Lewy body disease. *PLoS One*. 2019;14(6): e0217566 doi: 10.1371/journal.pone.0217566