

A Lewy-testes demencia klinikai és neuropatológiai jellemzői

Bencze János dr.¹ ■ Simon Viktória dr.² ■ Bereczki Erika dr.³
 Majer Réka^{1, 4} ■ Varkoly Gréta dr.¹ ■ Murnyák Balázs¹
 Kálmán János dr.⁵ ■ Hortobágyi Tibor dr.^{1, 6}

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Neuropatológiai Tanszék, Debrecen

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

³Karolinska Institute, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Division of Neurogeriatrics, Stockholm, Svédország

⁴Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Tanszék, Debrecen

⁵Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika, Szeged

⁶King's College London, Institute of Psychiatry Psychology & Neuroscience, Department of Old Age Psychiatry, London, Egyesült Királyság

A Lewy-testes demencia a második leggyakoribb neurodegeneratív demencia. A pontos diagnózisa gyakran csak neuropatológiai vizsgálattal lehetséges. A betegség fő morfológiai jellemzője a kóros α -szinukleinben gazdag Lewy-test és Lewy-neurit – csakúgy, mint a rokon kórkép Parkinson-kór és az ahhoz társuló demencia esetén. A patomechanizmus fontos tényezői a neurotranszmitter rendszerek zavara, a szinaptikus diszfunkció és az ubiquitin-proteaszóma rendszer elégtelen működése. Jellemző a kognitív teljesítmény fluktuációja, parkinsonizmus és vizuális hallucináció. Mivel gyakran nem típusos a klinikai kép és időbeni lefolyás, a képalkotó eljárások és biomarkerek elősegíthetik a korai felismerést. Noha hatékony oki terápia nincs, életminőséget javító kezelések lehetségesek. A klinikopatológiai vizsgálatok kiemelten fontosak a patomechanizmus jobb megértése, a pontos diagnózis és a hatékony terápia érdekében. *Orv Hetil.* 2017; 158(17): 643–652.

Kulcsszavak: Lewy-testes demencia, neuropatológia, biomarkerek, Parkinson-kór, α -szinuklein

Clinical and neuropathological characteristics of dementia with Lewy bodies

Dementia with Lewy bodies (DLB) is the second most common neurodegenerative dementia. The accurate diagnosis is often possible only by neuropathological examination. The morphologic hallmarks are the presence of α -synuclein-rich Lewy bodies and Lewy neurites, identical to those seen in Parkinson's disease (PD) and Parkinson's disease dementia (PDD). Neurotransmitter deficits, synaptic and ubiquitin-proteasome system (UPS) dysfunction play major role in the pathomechanism. Characteristic symptoms are cognitive fluctuation, parkinsonism and visual hallucinations. Due to the often atypical clinical presentation novel imaging techniques and biomarkers could help the early diagnosis. Although curative treatment is not available, therapies can improve quality of life. Clinicopathological studies are important in exploring pathomechanisms, ensuring accurate diagnosis and identifying therapeutic targets.

Keywords: dementia with Lewy bodies, neuropathology, biomarkers, Parkinson's disease, α -synuclein

Bencze J, Simon V, Bereczki E, Majer R, Varkoly G, Murnyák B, Kálmán J, Hortobágyi T [Clinical and neuropathological characteristics of dementia with Lewy bodies]. *Orv Hetil.* 2017; 158(17): 643–652.

(Beérkezett: 2017. február 14.; elfogadva: 2017. március 15.)

Az Orvosi Hetilap alapításának 160. évében, a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

Rövidítések

α Syn = α -szinuklein; A β = béta-amyloid; AD = Alzheimer-kór; CT = komputertomográfia; DLB = Lewy-teszt demencia; EEG = elektroencefalográfia; FDG = [¹⁸F]-fluoro-dezoxi-glükóz; fMRI = funkcionális MRI; FP-CIT = [¹²³I]-N- ω -fluoropropil-2 β -carbometoxi-3 β -(4-jodophenil)-mortalin; iLBD = incidentális Lewy-teszt betegség; LB = Lewy-teszt; LBD = Lewy-teszt betegség; LBDA = Lewy-teszt Demencia Társaság; LN = Lewy-neurit; MCI = enyhe kognitív zavar; MMSE = Mini-Mentál Teszt; MRI = mágneses rezonanciás képalkotás; MSA = multiszipstémás atrophia; NBM = nucleus basalis Meynert; NMDA = N-metil-D-aszparaginát; PD = Parkinson-kór; PDD = Parkinson-kórhoz társuló demencia; PET = pozitronemissziós tomográfia; REM = gyors szemmozgás; SPECT = single photon emission computed tomography

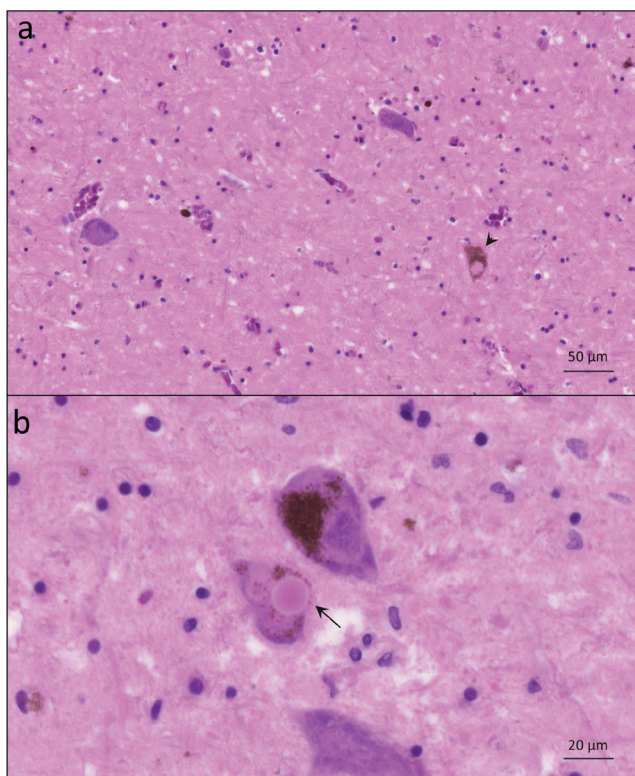
Okazaki és mtsai már 1961-ben beszámoltak egy parkinsonizmussal és corticalis Lewy-teszttekkel (LB-vel) társuló atípusos demencia variánsról [1], azonban a Lewy-teszt betegség (LBD) csak 1984-től önálló kórkép [2]. A jelenlegi nevezéktan szerint az LBD betegségcsoportot jelöl, amelybe három entitás, a Parkinson-kór (PD), a Parkinson-kórhoz társuló demencia (PDD), valamint a Lewy-teszt demencia (DLB) tartozik. A Lewy-teszt Demencia Társaság (LBDA) adatai alapján a kórkép prevalenciája az amerikai populációban megközelíti az 1,3 milliót, míg incidenciája 5,9 eset/100 000 fő egy évben [3]. A betegség előfordulása az életkor előrehaladtával nő, míg a nemek közti megoszlásban férfi dominancia mutatkozik. Annak ellenére, hogy az összes demencia 20–30%-áért felelős, a DLB indokolatlanul alulértékelt az orvostársadalomban. Habár a DLB etiológiája minden részletében nem ismert, irodalmi ritkaságként előfordulhat genetikai öröklődés. Ekkor az adott családon belül több generáció is érintett lehet, és már tizenéves korban jelentkezhetnek a betegség tünetei [4]. A definitív diagnózis felállítása nem könnyű és sokszor csak részletes szövettani vizsgálattal határozható meg. Jellegetes patológiai lelet a kórosan felhalmozódó α -szinuklein (α Syn-) aggregátumokat tartalmazó Lewy-teszttek jelenléte az idegsejtekben. Az α Syn által dominált betegségeket (DLB, multiszipstémás atrophia [MSA], PD és PDD) (α -)synucleinopathiáknak hívjuk [5]. A neuropatológiai diagnózist nehezíti, hogy az esetek nagy részében a DLB és Alzheimer-kór (AD) szövettani jellegzetességei keverednek, míg „tisztá” DLB-patológia csak ritkán detektálható [6]. A klinikai tünetekért elsősorban a kolinerg és dopaminerg rendszer zavara felelős, de utóbbi károsodásának mértéke alacsonyabb, mint PD-ben [7, 8]. A kezelőorvost neuropszichológiai tesztek és a jellegetes tüneteken alapuló szakmai irányelvek segítik a betegség felismerésében, azonban egyik sem képes minden kétséget kizáróan azonosítani a DLB-t. Áttörést jelenthet a rohamosan fejlődő, a szinaptikus szintű detektálást is biztosító képalkotó technikák jövőbeni alkalmazása. Kuratív terápia nem áll rendelkezésre, így az elsődleges cél a tünetek enyhítése. A kezelés alappillérei az életmódbeli vál-

toztatások mellett az acetyl-kolin-észteráz-gátló gyógyszerek alkalmazása. A gyakran társuló neuropszichiátriai tünetek esetén a típusos neuroleptikumok alkalmazása szigorúan tilos a súlyos túlérzékenységi reakció veszélye miatt [9].

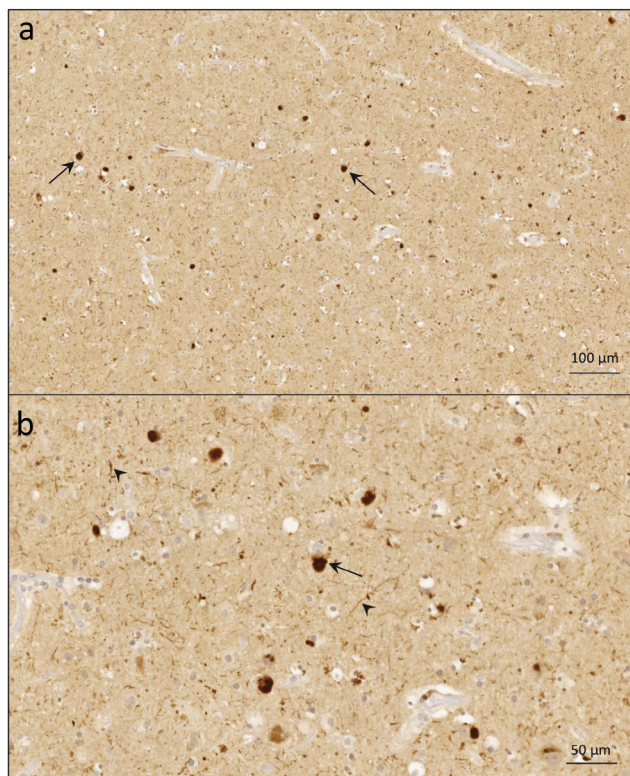
Neuropatológiai jellemzők

A DLB, PD és PDD rokon kórképek: számos átfedés mutatható ki nemcsak a klinikai tünetekben, hanem az alapvető patológiai elváltozásokban is. A corticalis atrophia, illetve ventricularis dilatáció mértéke nem különbözik jelentősen a kontroll, nem demens személyekétől. Abban az esetben, ha a betegséghez kifejezett AD-patológia társul, nem ritka a nagyfokú temporooccipitalis, hippocampalis és amygdalaatrophia megjelenése [10]. Pozitív korreláció mutatható ki a kognitív hanyatlás és a globális atrophia mértéke között Mini-Mentál Teszttel (MMSE) és Demencia Pontozó Skálával [11]. PD-ben a specifikus tünetek hátterében a substantia nigra dopaminerg neuronjainak pusztulása áll, ami makroszkóposan a neuromelanin-vesztés miatt „sápadt”, halvány; DLB esetén a neuronvesztés mértéke ennél lényegesen kisebb [7]. A hídban elhelyezkedő locus coeruleus kitüntetett szerepet tölt be a központi idegrendszeren belül a noradrenerg neurotranszmisszióban. Egy, a közelmúltban megjelent tanulmány szerint a locus coeruleus közvetlen projekciót ad a substantia nigrába, így a locus coeruleus pusztulása, ami gyakran megfigyelhető autopsziás mintákon, hozzájárulhat az LBD-ben jellegzetes motoros tünetek kialakulásához [12].

Az LB-k jelenléte karakterisztikus szövettani lelet az LBD-csoportba tartozó mindhárom kórképben. A megoszlásuk és morfológiai megjelenésük azonban különbségeket mutat. A klasszikus agytörzsi LB központi, kekek, α Syn-ben gazdag eosinophil magból és azt körülvevő világosabb „udvar” (halo) -ből álló intraneuronális elváltozás (1. ábra). Ezzel szemben a corticalisan elhelyezkedő zárványok gyakran „atípusos” megjelenésűek [13]. A szinukleinprotein-család három tagja – α -, β -, γ -szinuklein – jelentős mennyiségben mutatható ki a gerincesek agyában. Noha pontos funkciójuk nem ismert, lokalizációjuk alapján feltételezhető, hogy a szinapszios fiziológiás szabályozásában vesznek részt [14]. Habár a β - és γ -szinuklein is felelős lehet neurodegeneratív kórképek kialakulásáért [15], legtöbb bizonyíték az α Syn patognomikus szerepéről áll rendelkezésre, ezeket összefoglalóan α -synucleinopathiáknak hívjuk. A megbetegedésekben jellegzetes a kóros mértékű α Syn-aggregátumok felhalmozódása a központi idegrendszer sejtjeiben (neuronok, gliasejtek). α Syn-filamentumok az axonokban is kimutathatók, ezek a Lewy-neuritek (LN). További fontos – és a Lewy-teszt betegségektől klinikailag és patológiaiilag is egyértelműen különböző – α -synucleinopathia az MSA, jellegzetes oligodendrogliá-zárványokkal (Papp-Lantos-teszt), jelentős fehérállományi érintettséggel [16]. Az excesszív fehérjeakkumuláció oka nem



1. ábra | Mesencephalon, substantia nigra. a) Súlyos neuronvesztés. Lewy-test az egyik neuronban (nyílhegy). b) Dopaminerg neuronok, a citoplazmában barna neuromelaninnal és változatos méretű Lewy-testekkel (a nyílhegy egy típusos Lewy-testet mutat). Hematoxilin-eozin festés



2. ábra | Frontalis lebeny, neocortex. a) Kis nagyítással súlyos neuronvesztés, α -szinuklein-pozitív intraneuronális inklúziók (Lewy-testek) (nyílak). b) Nagy nagyítással Lewy-neuritek (nyílhegyek) és sejtmagot diszlokáló citoplazmatikus Lewy-testek (nyíl). Immunhisztokémiai reakció α -szinuklein-ellenes primer antitesttel, barna 3,3'-diaminobenzidin (DAB) kromogénnel

ismert. Számos hipotézis született, amelyek a sejtek „hulladékeltávolító” mechanizmusainak, úgymint az aggregozómarendszer [17], autofágia [18] vagy selejtfé-hérje-válasz („unfolded protein response”) [19] zavarát tartják a kórkép molekuláris magyarázatának [20]. A PD egyik jövőbeni kezelési módja lehet indukált pluripotens őssejtekből létrehozott substantia nigra fenotípusú neuronok transzplantációja a striatumba. Megjegyzendő, hogy egy korábbi vizsgálatban a transzplantált embriónális substantia nigra neuronokban évekkal a sikeres beültetés után LB-k jelentek meg. Ez arra utal, hogy a patogenezis során a kóros fehérjék prionszerű terjedéssel „megfertőzhetik” az eredetileg egészséges dopaminerg neuronokat is [21]. Érdekesség, hogy kísérletes egérmódelben a kóros konformációjú α Syn transzfekciója LB- és LN-patológia kialakulását indukálja „vad típusú” állatokban [22]. Az, hogy a mutáns fehérje képes a prionbetegségek analógiájára neurodegenerációt létrehozni, megerősíti az α Syn és az LB-k kitüntetett patognomikus szerepét. Ugyanakkor az LB jelenléte a központi idegrendszerben nem okoz minden esetben klinikai tüneteket. Ezt az állapotot incidentális LBD-nek (iLBD) hívjuk, ami feltételezhetően a korai stádiuma a manifeszt LBD-nek [23]. Az iLBD létezése megkérdőjelezi az LB-k kizárólagos kóros szerepét és felveti, hogy

a patogenezisben további járulékos tényezők (például cerebrovasculáris mechanizmusok) is részt vesznek [24, 25].

Hisztopatológiai osztályozás

Kosaka és mtsai az LB-k anatómiai megoszlása alapján három csoportot hoztak létre: 1. agytörzspredomináns, 2. limbicus (transitionalis), 3. diffúz corticalis [2]. Az agytörzspredomináns forma jellegzetes PD-ben, ahol a tünetek kialakulásában a substantia nigra pusztulása meghatározó. Ezzel szemben DLB-ben elsősorban a limbicus és diffúz corticalis formák fordulnak elő, noha a betegség progressziója során az LB-k számos agyterületen megjelenhetnek. A terjedési mintázatot tükrözik a Braak α Syn-stádiumok is [26]. A neuropatológiai kritériumrendszerek az LB-k immunhisztokémiai vizsgálatán alapulnak. A rutindiagnosztikában a legfontosabb az α Syn kimutatása (2. ábra), azonban a proteindegradációban szerepet játszó ubiquitin, valamint a nukleáris transzportfolyamatokban kiemelt jelentőségű p62 protein immunhisztokémiai azonosítása is szükséges lehet [27]. A széles körben elterjedt McKeith- [6] és Braak- [26] kritériumok 10, illetve 13 különböző agyi régió szemikvantitatív vizsgálatát javasolják. A módszerek al-

kalmazása során a legnagyobb probléma a viszonylag alacsony, vizsgálók közötti (inter-observer) egyezés volt, így 2009-ben a „BrainNet Europe” konzorcium a korábbiak alapján megalkotott egy új egységes rendszert annak érdekében, hogy ezt a hiányosságot kiküszöböljék [28].

Komoly kihívást jelent a neuropatológus számára az AD-ben jellegzetes béta-amyloid (A β)-plakkok és kóros tau-fehérjét tartalmazó neurofibrilláris kötegek gyakori jelenléte, míg a tiszta DLB-patológia relatíve ritka. A McKeith-kritérium megadja, hogy az LB-k elhelyezkedése és a társuló AD szövettani elváltozások alapján mekkora az esélye annak, hogy a látott klinikai kép valóban DLB [6]. Általánosságban elmondható, hogy a nagyobb LB-terheltség DLB-t valószínűsít, míg jelentős mennyiségű A β -plakk és neurofibrilláris köteg esetén megfontolandó a kevert DLB és AD diagnózis. Ugyanakkor az AD és DLB jellegzetes elváltozásai között szinergizmus áll fenn, így hozzájárulhatnak a korábban kezdődő és súlyosabb kognitív funkciózavar kialakulásához [29].

Változások a neurotranszmisszióban

Pozitronemissziós tomográfia (PET) és single photon emission computed tomography (SPECT) vizsgálatokkal *in vivo* azonosítható a neurotranszmitter-rendszer károsodása neurodegeneratív betegségekben. A dopaminrendszer funkciózavara kimutatható minden, par-

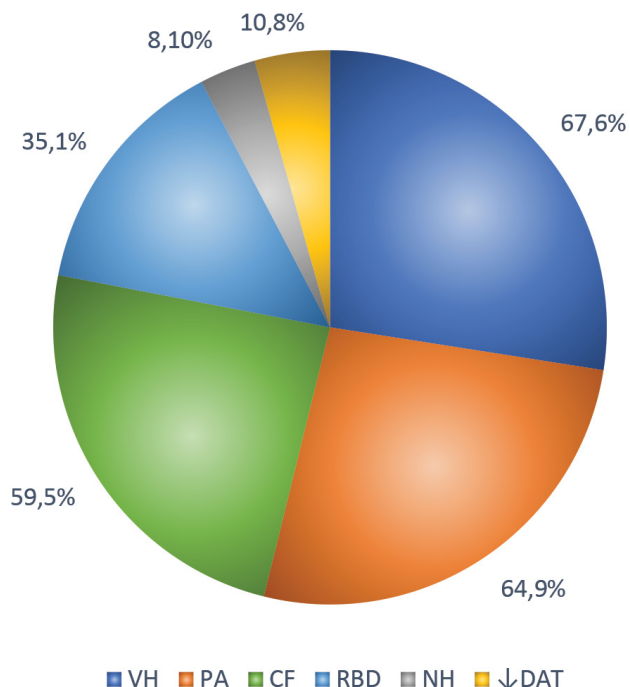
kinsonizmussal járó kórképben. DLB-ben és PDD-ben a frontális és striatalis dopaminergdeficiten túl, a kognitív hanyatlással összhangban, a kolinergrendszer kiterjedt károsodása is megfigyelhető, míg demenciával nem járó PD-ben a kolinergtranszmisszióban csak kisfokú csökkenés detektálható [30]. A központi idegrendszer acetilkolin-rendszerének központi tagja a nucleus basalis Meynert (NBM); a magban nagyfokú neuronpusztulás mutatható ki DLB esetén [31]. [¹⁸F]-fluoro-dezoxi-glükóz (FDG)-PET vizsgálattal a metabolizmus alapján meghatározhatjuk az idegsejtek károsodásának mértékét, ami összefüggést mutat az MMSE eredményével [30].

A szinaptikus diszfunkcióban kitüntetett szerepe van a SNARE-komplex károsodásának. Szignifikáns csökkenés mutatkozik a szinaptikus vesiculák dokkolásában részt vevő synaptotagmin, synapsin, synaptophysin, VAMP2 és SNAP25 fehérjék szintjében [32]. Következésképpen a preszinaptikus neuronokból nem tudnak neurotranszmitterek felszabadulni, így a posztzinaptikus sejtek elvesztik „input”-jaikat, ami a központi idegrendszer kiterjedt funkciózavarához vezet, ezt a posztzinaptikus PSD95, valamint a neurogranin fehérje csökkent szintje is alátámasztani látszik. A szinaptikus vesiculák újrafelhasználásában kruciális szerepet játszó Rab3A, PSD95, valamint Dynamin 1 fehérjék csökkenése korrelál a DLB-páciensek kognitív teljesítményének hanyatlásával [33–35].

Klinikai vonatkozások

A PD-ben szenvedők 20–25%-ában figyelhető meg enyhe kognitív zavar (MCI). Ezeknek a betegeknek hosszútávon lényegesen magasabb a kockázatuk PDD kifejlődésére, összehasonlítva a PD-MCI-t nem mutató társaikkal [36]. DLB esetén a heterogén tünetcsoport miatt nehéz meghatározni a betegség korai szakaszának klinikai jeleit. Ugyanakkor jellegzetesnek tűnik a REM (gyors szemmozgás) alvászavar, valamint az autonóm diszfunkció, azon belül is az ortosztatis hipotenzió, akár a kognitív tüneteket megelőző megjelenése [37].

A DLB olyan progresszív neurodegeneratív kórkép, amiben a corticalis és subcorticalis agyi régiók károsodásának tünetei egyaránt megfigyelhetők, habár ezek gyakoriságában különbségek mutatkoznak (3. ábra) [38]. Mivel gyakran társul hozzá AD-patológia, a két betegség elkülönítése rendkívül nehéz feladat elé állítja a klinikusokat. Nem áll rendelkezésre olyan szakmai irányelv, amivel a definitív diagnózis megadható lenne *in vivo*, szövettani feldolgozás nélkül. A klinikumban használt aktuális McKeith-kritériumrendszer [6] valószínű („probable”) és lehetséges („possible”) DLB-t különböztet meg a kötelező („central”), központi („core”), szuggesztív és támogató („supportive”) tünetek jelenléte, illetve hiánya alapján, továbbá megadja azokat a kondíciókat, amikor a DLB kevésbé valószínű (1. táblázat) [39, 40].



3. ábra

A DLB leggyakoribb tüneteinek százalékos megoszlása [38]

VH = vizuális hallucináció; PA = parkinsonizmus; CF = kognitív fluktuáció; RBD = REM (gyors szemmozgás) alvászavar; NH = neuroleptikus hiperszenzitivitás; ↓DAT = dopamintranszporter-szint csökkenése a basalis ganglionokban pozitronemissziós tomográfia (PET) vizsgálattal

1. táblázat | A DLB klinikai tüneteinek alapuló diagnosztikus kritériumrendszer (Módosítva *McKeith és mtsai* [6] alapján)

<p>Centrális tünetek (jelenlétiük elengedhetetlen mind a valószínű, mind a lehetséges DLB diagnózisához)</p> <ul style="list-style-type: none"> o Progresszív demencia, amelynek súlyossága a munkaképesség és a szociális funkciók jelentős hanyatlásával társul. o Súlyos, állandó memóriazavar, ami a betegség korai fázisában hiányozhat, ugyanakkor a progresszió során megjelenik. o A figyelem, az exekutív (tervezés, előrelátás, végrehajtás) funkciók és a térbeli orientáció jelentékeny zavara.
<p>„Core” tünetek (kettő jelenléte szükséges a valószínű és egy a lehetséges DLB diagnózisához)</p> <ul style="list-style-type: none"> o A kognitív képességek fluktuációja (perceken vagy akár napokon keresztül), hangsúlyozva a figyelem és éberség zavarát. o Visszatérő, részletes (gyakran tárgyak, állatok, személyek) vizuális hallucinációk. o Spontán parkinsonizmus.
<p>Szuggestív tünetek (≥1 szuggestív tünet, valamint ≥1 „core”-tünet esetén a diagnózis valószínű DLB; ≥1 szuggestív tünet „core”-tünet nélkül lehetséges DLB-t feltételez; a valószínű DLB diagnózisa nem állítható fel csak a szuggestív tünetek alapján)</p> <ul style="list-style-type: none"> o REM alvászavar (élénk, ijesztő rémálmok és motoros tünetek). o Súlyos neuroleptikus hiperszenzitivitás. o SPECT- vagy PET-vizsgálattal alacsony dopaminfelvétel a basalis ganglionok területén.
<p>Szupportív tünetek (gyakran jelen vannak, de nincs bizonyított diagnosztikus értékük)</p> <ul style="list-style-type: none"> o Ismétlődő esések, syncope. o Átmeneti, mással nem magyarázható eszméletvesztések. o Az autonóm idegrendszer súlyos zavara (ortosztatikus hipotenzió, inkontinencia). o Nem vizuális hallucinációk. o Rendszerezett téveszmék. o CT/MRI felvételeken relatíve megőrzött temporalis lebeny. o SPECT-vizsgálattal általános perifúziócsökkenés, valamint az occipitalis lebeny csökkent aktivitása PET-en. o Kórosan csökkent MIBG myocardiumszcintigráfias lelet. o Kifejezett lassúhullám-tevékenység az EEG-vizsgálaton, tranzienstemporalis tüskékkel.
<p>A DLB diagnózisa kevésbé valószínű</p> <ul style="list-style-type: none"> o Cerebrovasculáris betegségre utaló góctünetek vagy képzővizsgálatok esetén. o Olyan általános betegség vagy központi idegrendszeri elváltozás megléte, amelyek önmagukban részben vagy egészben okozhatják a klinikai képet. o Ha a parkinsonizmus tünete első alkalommal a súlyos demencia fázisában jelentkeznek.
<p>A tünetek időbeni megjelenése</p> <p>Az alapján, hogy a tünetek a betegség mely fázisában jelentkeznek, különbséget kell tennünk a DLB és a PDD között. A mai napig vitatott, hogy valóban két külön entitásról vagy egyazon kórkép különböző megjelenési formájáról van szó. <i>Aarsland és mtsai</i> áttekintették a két betegség genetikai, elektrofiziológiai, képzővizsgálatos (strukturális és funkcionális), neurobiokémiai, neuropatológiai, klinikai és farmakológiai aspektusait. Eredményeik szignifikáns hasonlóságokat és csupán árnyalatnyi különbségeket igazoltak [39]. Az egyetlen jelentős eltérés a demencia megjelenésének időpontjában van. Ha a demencia megelőzi vagy egy éven belül követi a parkinsonizmus megjelenését, a diagnózis DLB, ha a PD kialakulása után több mint egy évvel jelentkezik a demencia, akkor PDD-ről beszélhetünk [40].</p>

CT = komputertomográfia; DLB = Lewy-testes demencia; EEG = elektroencefalográfia; MIBG = meta-jodo-benzil-guanidin; MRI = mágneses rezonanciás képzővizsgálat; PDD = Parkinson-kórhoz társuló demencia; PET = pozitronemissziós tomográfia; REM = gyors szemmozgás; SPECT = single photon emission computed tomography

A diagnózishoz, illetve a differenciáldiagnosztikus kérdések megválaszolásához jelentős segítséget nyújthat a betegek neuropszichiátriai állapotának felmérése, illetve neuropszichológus bevonása. *Feast és mtsai* áttekintették az elmúlt 30 évben megjelent vizsgálatok eredményeit, amelyeknek központi témája a demenciában előforduló neuropszichiátriai tünetek voltak. Ez alapján a demens betegek több mint 90%-ánál fennállt legalább két neuropszichiátriai tünet, amelyek egyértelmű össze-

függést mutatnak a hosszabb kórházi tartózkodással, a gyógyszer visszaélésekkel és a megnövekedett egészségügyi költségekkel. A demenciában szenvedő páciensek gyakran elvesztik alapvető személyiségjegyeiket, identitásukat, ami hozzájárulhat a neuropszichiátriai eltérések kialakulásához [41]. A pszichiátriai zavarok (agitáció, agresszió, irritabilitás, aktivitászavarok, gátlástalan viselkedés, hangulatzavarok, szorongásos zavarok, hallucinációk, téveszmék, alvászavarok vagy étvágyzavarok) a be-

tegség bármely szakaszában előfordulhatnak, változó gyakorisággal és súlyossággal. Nem megfelelő kezelésük esetén felgyorsul a betegség progressziója, csökken a napi aktivitás, romlik az életminőség és nőnek az egészségügyi kiadások [42].

A neuropszichiátriai tünetek mintázata jellemző az egyes demenciaformákra. DLB-ben az egyik vezető tünet a színes, változatos tartalmú vizuális hallucinációk jelenléte, amihez gyakran miszidentifikáció is kapcsolódik, azaz a beteg tévesen azonosítja a körülötte lévő embereket, illetve környezetét [43]. A vizuális hallucinációk és a depressziós zavarok gyakran megelőzik a kognitív hanyatlás klinikailag észlelhető tüneteit. Ezzel szemben, az AD-ben előforduló hallucinációk kevésbé élénkek és elsősorban hallási, szaglási, illetve taktilis jellegűek [44]. Egy 2015-ös PET-tanulmány alapján, az AD-re jellemző, a parietalis területeken, illetve a precuneus területén hipoperfúziót mutató DLB-betegek esetében jelentősen magasabb volt a vizuális és az extracampin hallucináció prevalenciája az AD-re jellemző hipoperfúziót nem mutató DLB-betegekhez képest, annak ellenére, hogy az occipitalis régióban nem volt a metabolizmusban a két csoport között kimutatható különbség. Mindemellett demográfiai mutatókban és a betegség kezdete óta eltelt időben sem volt különbség a két csoport között. Érdekes, hogy a parietalis és precuneus hipoperfúzió mellett az AD-re jellemző metabolizmust mutató DLB-csoportban a posterior cingulum területén is hipoperfúzió mutatkozott, szignifikáns különbséggel az AD-re jellemző hipoperfúziót nem mutató DLB-csoportéhoz képest [45].

A REM alvászavar kapcsán a betegek élénk, félelmetes, ijesztő rémálmokról számolnak be, amelyekhez gyakran motoros zavarok is társulnak. Ez eltér az AD-hez társuló alvászavaroktól, ahol a legnagyobb problémát az alvászavar ciklus zavarai miatt a fokozott éjszakai aktivitás jelenti. A REM parasomniához kapcsolódhat még hypersomnia, hallucinációk, valamint catalepsia [46]. Az alvászavar hozzájárulhat a DLB egyik vezető tünetehez, a kognitív fluktuáció kialakulásához is. Míg AD-ben a tünetek lassú progressziót mutatnak, addig DLB-ben akár órák–napok alatt is változhat a kognitív tünetek súlyossága [47].

A neuropszichiátriai zavar felmérésére a leghasznosabb és leggyakrabban használt vizsgálómódszer a „Neuropsychiatric Inventory” skála, amely 12 tünet (hallucinációk, téveszmék, agitáció/agresszió, depresszió, szorongás, eufória, apátia, irritabilitás, motoros zavarok, nappal és éjszaka felcserélése, evészavarok, gátlástalan viselkedés) kapcsán méri azok gyakoriságát, súlyosságát és ebből kifolyólag a hozzátartozók terheit [48].

Az utóbbi években egyre több vizsgálat próbálja megragadni a PDD és DLB, valamint az AD és DLB közötti klinikai különbségeket a pontosabb differenciáldiagnózis, illetve a patomechanizmus feltárása érdekében. Ezek alapján úgy tűnik, hogy DLB esetében gyorsabb progresszió mutatkozik a kognitív tünetek szempontjából a

PDD-hez képest [49], a kognitív diszfunkciók profiljában pedig szintén eltérés tapasztalható, már korai fázisban, amennyiben a DLB-ben kifejezett a vizuospatialis orientáció zavara, ami mellett a végrehajtó funkciók zavara is súlyosabb károsodást mutat a PDD-hez és AD-hez képest is [37]. A memóriakárosodást DLB-ben az AD-hez képest kisebb fokúnak, a PDD-hez képest súlyosabbnak mutatták ki a vizsgálatok a betegség korai szakaszában [50]. A pszichiátriai tünetek tekintetében mind a PDD-hez, mind az AD-hez képest gyakoribbak és súlyosabbak az affektív tünetek és a pszichotikus tünetek (különösen a vizuális és extracampin hallucinációk, téveszmék) [37].

Képalkotó vizsgálatok

A McKeith-kritériumrendszernek [6] is szerves részét adják a képalkotó vizsgálatok. A változatos és jelentős átfedést mutató klinikai tünetek értékeléséhez komoly segítséget nyújtanak a legújabb strukturális és funkcionális neuroradiológiai technikák. A rohamosan fejlődő módszerek által a jövőben realitássá válhat a neurodegeneratív kórképek *in vivo* diagnózisa.

Strukturális modalitások

Sajnos a mai napig a demens betegek kivizsgálása során az első alkalmazott képalkotó eljárás legtöbbször a számítortomográfia (CT). Ez sikeresen azonosíthatja a kognitív funkciózavar szekunder okait (például térfoglaló folyamat, cerebrovascularis károsodás), primer kórképek esetén azonban a CT diagnosztikus értéke messze elmarad a mágneses rezonanciás képalkotástól (MRI), így használatát csupán a készülék széles körű elérhetősége, illetve anyagi megfontolások indokolhatják [51]. DLB-ben kisebb fokú globális agyi atrophia és a temporális lebeny viszonylagos megőrzöttsége látható összehasonlítva AD-vel. A hippocampalis atrophia mértéke elmarad az AD-ben tapasztalható képest, ami korrelál a kevésbé kifejezett memóriazavarral [52]. A központi idegrendszeri kolinerg apparátus súlyos érintettségének megfelelően jelentős nucleus basalis Meynert-destrukció látható [53]. *Beyer és mtsai* DLB-ben jelentős atrophiat találtak a temporo-parieto-occipitalis régióban a PDD-hez képest [54]. A cortextvastagság-analízis 82%-os szenzitivitással és 85%-os specificitással tudja differenciálni a DLB-t az AD-tól [55].

Funkcionális képalkotás

A SPECT jól alkalmazható a dopaminrendszer integritásának vizsgálatára; a [¹²³I]-N- ω -fluoropropil-2 β -carbomoxi-3 β -(4-jodophenil)-mortalan (FP-CIT) ligand használata egy effektív módszer a posztzinaptikus dopamintranszporter mennyiségének kimutatására. A striatumban súlyos fokú dopamintranszporter-csökkenés ta-

pasztalható DLB-ben az AD-hez képest, magyarázva az extrapyramidalis tünetek gyakori társulását [7]. N-izopropil-para-[¹²³I]-jodoamfetamin SPECT-tel DLB-ben az agyi perfúzió kifejezett csökkenést mutat az occipitalis régióban – alátámasztva a vizuális hallucináció gyakori jelenlétét –, míg viszonylag megőrzött a temporális lebenyben, összehasonlítva AD-vel [56].

FDG-PET vizsgálattal a látókéregben jelentős hipometabolizmus észlelhető, utalva a régió kitértetett szerepére DLB-ben [57]. N-[¹¹C]-metil-4-piperidil-acetát PET segítségével globális corticalis acetil-kolin-észteráz-aktivitás-csökkenés detektálható, különösképpen a posterior régióban és a thalamusban. A kolinergdeficit megoszlása megfelelhet a PD-ben látott mintázatnak, azonban mértéke sokkal súlyosabb, mint demenciával nem társuló PD vagy AD esetén [58].

A funkcionális MRI (fMRI) lehetőséget ad az agyműködés vizsgálatára nyugalomban, illetve valamilyen feladat elvégzése során, a véroxigénszint-függő változások értékelése alapján. DLB-ben nyugalomban fokozott konnektivitás mutatható ki a precuneus és a hátsó figyelemzőna (dorsal attention network) között, míg csökkent konnektivitás a praefrontalis és vizuális cortex között az AD-hez képest [59]. A hippocampust vizsgálva DLB-ben nem találtak eltérést a konnektivitásban az egészséges kontrollcsoporthoz képest, ez összhangban van a memóriefunkciók relatív megőrzöttségével AD-hez viszonyítva. A DLB-ben jelen lévő térérzékelési zavar feltételezi, hogy feladatfüggő aktivitás során az occipitalis régiók konnektivitásában eltérés mutatkozik, azonban az eddigi eredmények inkonzisztensek [57].

Elektroencefalográfia (EEG) és liquor-biomarkerek

Az EEG számos neurodegeneratív betegség esetében jelentős lassulást mutat. Az, hogy a McKeith-kritériumban is említésre kerül, tükrözi a módszer fontosságát a DLB diagnózisában [6]. *Roks és mtsai* DLB-ben lassabb háttéraktivitást, diffúzabb lassúhullám-tevékenységet, csökkent reaktivitást és magasabb proximális aktivitást detektáltak az AD-hez képest. Feltételezik, hogy a kifejezettebb EEG-változások háttérben a súlyosabb kolinergdeficit állhat [60].

A PD mint rokon entitás, valamint az AD mint gyakran társuló patológiai elváltozás markereinek lehetséges szerepét széles körben vizsgáltak DLB-ben. Az α Syn-nel kapcsolatban a tanulmányok nem egységesek, egyes szerzők a fehérje csökkenését [61] mérték a liquorban, míg mások magasabb értéket detektáltak [62]. Érdekes módon az α Syn oligomerjeit vizsgálva *Hansson és mtsai* kimutatták, hogy az oligomerikus α Syn, illetve a totál α Syn szintjének hányadosa képes nagy biztonsággal elkülöníteni a PD- és DLB-betegeket az AD-páciensektől [63]. Mivel az AD egyik biomarkere, az A β 1-42 DLB esetén is csökkenést mutat a kontrollcsoporthoz viszonyítva, így alkalmatlan a két betegség differenciálására, ugyanak-

kor mennyisége korrelál a DLB-páciensek agyában kialakult A β -plakkok számával [64]. A PD-ben mért csökkent A β 1-42 előre jelezheti a korai kognitív hanyatlás kialakulását [65]. A posztzinaptikus neurogranin fehérje vizsgálata a liquorban nem hozott meggyőző eredményt. Noha AD-ben és PD-ben is emelkedett szintet mértek az egészséges csoporthoz képest, a DLB-ben mért szint nem képes biztosan különbséget tenni sem a kontrollcsoporttól, sem az egyéb, demenciával járó betegségektől [66]. A kiterjedt vizsgálatok ellenére eddig nem sikerült olyan liquor-biomarkert azonosítani, amelyik specifikus lenne DLB-re és biztonsággal el tudná azt különíteni más neurodegeneratív kórképektől.

Terápiás megfontolások

Figyelembe véve, hogy a DLB tünetei széles skálán mozognak, a kezelési tervet személyre szabottan kell kidolgozni. Mivel jelenleg nem áll rendelkezésre olyan terápia, ami gyógyítaná a betegséget, így a tünetek csökkentése, a progresszió lassítása és az életminőség javítása az elsődleges cél. Ehhez elengedhetetlen a nem gyógyszeres és gyógyszeres kezelések együttes alkalmazása.

A nem gyógyszeres terápiához tartozik az étrend megváltoztatása, előnyös lehet a magas antioxidáns tartalmú ételek fogyasztása [67]. A fokozott fizikai aktivitás javíthatja a motoros funkciókat, csökkentve a parkinsonizmus tüneteit, fokozva az agyi vérátáramlást, ami kedvezően befolyásolhatja a kognitív zavarokat is [68]. Ortosztatikus hipotenzióban a magasabb sóbevitel, kompressziós harisnya viselése, valamint alvás során a fej megemelése az ágyban csökkentheti a tüneteket [69]. Kiemelt jelentőségű a páciensek és hozzátartozóik pszichoterápiás vezetése, támogatása; a kognitív viselkedésterápia hatásos lehet a depressziós és szorongásos tünetek kezelésében [70]. Intézeti körülmények között a specifikus, több módszert alkalmazó csoportpszichoterápiás programok jó hatásúak lehetnek a viselkedésproblémák és a hangulati tünetek kezelésében is [71].

A kolinerg rendszer kiterjedt károsodása alapján nem meglepő, hogy az acetil-kolin-észteráz-gátlók a leghatásosabb szerek a DLB kezelésében. A jelenleg elérhető vizsgálati adatok metaanalízise alapján a rivastigmin és a donepezil kedvező hatást fejt ki DLB-ben mind a kognitív, mind a neuropszichiátriai tünetek vonatkozásában. A mellékhatások tekintetében a donepezil tűnik jobban tolerálhatónak a két hatóanyag közül [72]. Ezeknél a szereknél leggyakrabban gastrointestinalis mellékhatásokkal kell számolni a paraszimpatikus idegrendszer fokozott aktivitása miatt, ugyanakkor ez előnyös lehet abban az esetben, ha az autonóm diszfunkció miatt obstipatio jelentkezik [69].

Az N-metil-D-aszparaginát- (NMDA-) antagonistáknak jó tolerálhatósága mellett nem mutatott konzisztens és jelentős klinikai hatást a kognitív, motoros és neuropszichiátriai tünetekre [72].

A parkinsonizmus kezelésére megfontolandó a dopaminerg szerek használata, szem előtt tartva azt, hogy mellékhatásként súlyosbodhatnak a pszichotikus tünetek. Ennek elkerülésére tanácsolják a legkisebb effektív dózis alkalmazását [69].

A típusos neuroleptikumok használata DLB-ben kerüendő, mivel jelentősen emelik a neuroleptikus malignus szindróma előfordulásának gyakoriságát, valamint kifejezetten súlyosbítják az extrapyramidalis tüneteket. Ugyanakkor ez a mellékhatás kevésbé figyelhető meg PD és PDD esetén [9]. A pszichotikus tünetek kezelésében a nem típusos szerek közül a clozapinról van a legtöbb tapasztalat, azonban alkalmazását limitálja, hogy agranulocytosist okozhat, ezért a vérszintet folyamatosan monitorozni kell [69]. Mindemellett a clozapin antikolinerg mellékhatása az egyébként is jelen lévő kognitív tünetekre negatív hatással lehet, illetve gyors dóziscsökkentés vagy -emelkedés delíriumot okozhat.

Az antidepresszánsok hatása kifejezetten előnyös lehet PD-ben, azonban komoly gyógyszerhatástani vizsgálatok nem érhetőek el DLB és PDD vonatkozásában [73]. A rendelkezésre álló adatok és a klinikai tapasztalat alapján a szerotonerg szerek kevésbé tolerálhatók, valamint depressziós és szorongásos tünetekre való hatásukban sem jelentősek ebben a betegcsoportban [72]. Egy közelmúltban megjelent tanulmány szignifikáns összefüggést mutatott ki a cinkmetabolizmus csökkenése és a depresszió kialakulása között, így ennek befolyásolása ígéretes terápiás célpont lehet a jövőben [74].

A REM alvászavar kezelésében a legfontosabb a beteg védelme, ezért az életterét úgy kell berendeznünk, hogy minimális legyen a sérülés veszélye. Ha felmerül a gyógyszeres kezelés, a clonazepam és melatonin hatásos lehet [75].

Következtetések

Az AD után a DLB a leggyakoribb, demenciával járó neurodegeneratív megbetegedés. Noha több mint 40 éve ismert, úgy tűnik, hogy a szélesebb orvostársadalom tájékozottsága nem kielégítő a kórképről. Az LBDA felmérése alapján átlagosan négy orvost keres fel a beteg, mire a DLB kórimzésre kerül, 31%-ban pedig két év után sincs helyes diagnózis [76]. Az esetek 78%-ában az első diagnózis hibás, legtöbbször PD-vel (39%), AD-vel (26%) vagy valamilyen primer pszichiátriai kórképpel (24%) tévesztik össze [77].

2008-as adatok szerint a DLB-ellátás éves költsége jóval magasabb, mint az AD kezelése (35 143 \$, illetve 25 129 \$, azaz aktuális árfolyamon 10 334 853, illetve 7 389 936 forint) [78]. Magyarországi adatok alapján a demenciák kezelésének éves költsége 6432 €/fő (~1 997 457 Ft) az otthoni és 6068 €/fő (~1 884 417 Ft) az idősek otthonában történő ápolás esetén. A hazai demens populációra vonatkoztatva ez évi 846,6 millió € (azaz aktuális árfolyamon 262 911 630 000 Ft) [79]. Figyelembe véve, hogy a „fejlett” ipari társadalmak egyik

legnagyobb problémája a népesség elöregedése, a magasabb átlagéletkorral előre láthatóan nőni fog a DLB-esetek száma, ami további jelentős terhet fog róni a családtagok mellett az egészségügyre és a szociális ellátórendszerre. A sikeres kezelés feltétele, hogy hatásos gyógyszereket tudjunk fejleszteni – erre azonban csak a patomechanizmus pontosabb megismerése adhat esélyt. A korai diagnózis, a betegek és gondviselők képzése és pszichés támogatása, a progressziót lassító időben elkezdett terápia hozzájárulhat a jobb életminőséghez [80]. Ezekhez a kihívásokhoz nyújthat segítséget egy, a közelmúltban kidolgozott ápolási-gondozási modell [81]. A korai diagnózist megkönnyíthetné a legújabb neuro-radiológiai módszerek meghonosodása a mindennapi gyakorlatban. A substantia nigra hiperechogenitása ultrahangvizsgálattal, a szív szimpatikus denervációját tükröző meta-jodo-benzil-guanidin- (MIBG-) szcintigráfia, valamint az α Syn-patológia kimutatása a bélrendszert beidegző plexusokból nyert biopsziából egyaránt ígéretes módszerek a DLB korai diagnózisában [82]. Mindez jelzi az alapkutatási eredményekre épülő klinikai és patológiai vizsgálatok fontosságát annak érdekében, hogy jelentős változást lehessen elérni a ma még gyógyíthatatlan betegség kezelésében.

Anyagi támogatás: NAP_KTIA_13_NAP-A-II/7, AGR_PIA_13-1-2013-0008, GINOP-2.3.2-15-2016-00043 (H.T.); NAP_KTIA_13_NAP-A-II/16 (K.J.).

Szerzői munkamegosztás: A kézirat elkészítésében minden szerző részt vett. A szerzők a cikk végleges változatát elolvasták és jóváhagyták.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Okazaki, H., Lipkin, L. E., Aronson, S. M.: Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadripareisis in flexion. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1961, 20, 237–244.
- [2] Kosaka, K., Yoshimura, M., Ikeda, K., et al.: Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree – a new disease? *Clin. Neuropathol.*, 1984, 3(5), 185–192.
- [3] Incidence of Lewy body dementias in a general population. Available from: <https://www.lbda.org/content/incidence-lewy-body-dementias-general-population>.
- [4] Tsuang, D. W., Dalan, A. M., Eugenio, C. J., et al.: Familial dementia with lewy bodies: a clinical and neuropathological study of 2 families. *Arch. Neurol.*, 2002, 59(10), 1622–1630.
- [5] McCann, H., Stevens, C. H., Cartwright, H., et al.: α -Synucleinopathy phenotypes. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2014, 20(S1), S62–S67.
- [6] McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., et al.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology*, 2005, 65(12), 1863–1872.
- [7] Piggott, M. A., Marshall, E. F., Thomas, N., et al.: Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's

- and Parkinson's diseases: Rostrocaudal distribution. *Brain*, 1999, 122(8), 1449–1468.
- [8] Perry, E. K., Curtis, M., Dick, D. J., et al.: Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1985, 48(5), 413–421.
- [9] Aarsland, D., Perry, R., Larsen, J. P., et al.: Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias. *J. Clin. Psychiatry*, 2005, 66(5), 633–637.
- [10] Nedelska, Z., Ferman, T. J., Boeve, B. F., et al.: Pattern of brain atrophy rates in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Neurobiol. Aging*, 2015, 36(1), 452–461.
- [11] Jack, C. R., Shiung, M. M., Gunter, J. L., et al.: Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*, 2004, 62(4), 591–600.
- [12] Vermeiren, Y., De Deyn, P. P.: Targeting the norepinephrinergic system in Parkinson's disease and related disorders: The locus coeruleus story. *Neurochem. Int.*, 2017, 102, 22–32.
- [13] Kosaka, K.: Lewy bodies in cerebral cortex, report of three cases. *Acta Neuropathol.*, 1978, 42(2), 127–134.
- [14] Chen, X., de Silva, H. A. R., Pettenati, M. J., et al.: The human NACP/ α -synuclein gene: chromosome assignment to 4q21.3–q22 and TaqI RFLP analysis. *Genomics*, 1995, 26(2), 425–427.
- [15] Peters, O. M., Shelkownikova, T., Highbly, J. R., et al.: Gamma-synuclein pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 2015, 2(1), 29–37.
- [16] Papp, M. I., Kahn, J. E., Lantos, P. L.: Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J. Neurol. Sci.*, 1989, 94(1–3), 79–100.
- [17] Olanow, C. W., Perl, D. P., DeMartino, G. N., et al.: Lewy-body formation is an aggresome-related process: a hypothesis. *Lancet Neurol.*, 2004, 3(8), 496–503.
- [18] Cuervo, A. M., Stefanis, L., Fredenburg, R., et al.: Impaired degradation of mutant alpha-synuclein by chaperone-mediated autophagy. *Science*, 2004, 305(5688), 1292–1295.
- [19] Back, J. H., Whitfield, D., Howlett, D., et al.: Unfolded protein response is activated in Lewy body dementias. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2016, 42(4), 352–365.
- [20] Penke, B., Hortobágyi, T., Fülöp, L.: Aging and Alzheimer's disease. [Az öregedés és az Alzheimer-kór.] *Magyar Tudomány*, 2016, 177(5), 573–583. [Hungarian]
- [21] Kordover, J. H., Chu, Y., Hausser, R. A., et al.: Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat. Med.*, 2008, 14(5), 504–506.
- [22] Luk, K. C., Lee, V. M.: Modeling Lewy pathology propagation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2014, 20(1), S85–S87.
- [23] DelleDonne, A., Klos, K. J., Fujishiro, H., et al.: Incidental Lewy body disease and preclinical Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, 2008, 65(8), 1074–1080.
- [24] Toledo, J. B., Arnold, S. E., Raible, K., et al.: Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain*, 2013, 136(9), 2697–2706.
- [25] McAleese, K. E., Alafuzoff, I., Charidimou, A., et al.: Post-mortem assessment in vascular dementia: advances and aspirations. *BMC Med.*, 2016, 14(1), 129.
- [26] Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., et al.: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging*, 2003, 24(2), 197–211.
- [27] Kuusisto, E., Parkkinen, L., Alafuzoff, I.: Morphogenesis of Lewy bodies: dissimilar incorporation of alpha-synuclein, ubiquitin, and p62. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2003, 62(12), 1241–1253.
- [28] Alafuzoff, I., Ince, P. G., Arzberger, T., et al.: Staging/typing of Lewy body related α -synuclein pathology: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Acta Neuropathol.*, 2009, 117(6), 635–652.
- [29] Howlett, D. R., Whitfield, D., Johnson, M., et al.: Regional multiple pathology scores are associated with cognitive decline in Lewy body dementias. *Brain Pathol.*, 2015, 25(4), 401–408.
- [30] Klein, J. C., Eggers, C., Kalbe, E., et al.: Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology*, 2010, 74(11), 885–892.
- [31] Lippa, C. F., Smith, T. W., Perry, E.: Dementia with Lewy bodies: choline acetyltransferase parallels nucleus basalis pathology. *J. Neural. Transm.*, 1999, 106(5–6), 525–535.
- [32] Vallortigara, J., Whitfield, D., Quelch, W., et al.: Decreased Levels of VAMP2 and monomeric alpha-synuclein correlate with duration of dementia. *J. Alzheimer's Dis.*, 2016, 50(1), 101–110.
- [33] Berezcki, E., Francis, P. T., Howlett, D., et al.: Synaptic proteins predict cognitive decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *Alzheimer's Dement.*, 2016, 12(11), 1149–1158.
- [34] Whitfield, D. R., Vallortigara, J., Alghamdi, A., et al.: Assessment of ZnT3 and PSD95 protein levels in Lewy body dementias and Alzheimer's disease: Association with cognitive impairment. *Neurobiol. Aging*, 2014, 35(12), 2836–2844.
- [35] Vallortigara, J., Rangarajan, S., Whitfield, D., et al.: Dynamin1 concentration in the prefrontal cortex is associated with cognitive impairment in Lewy body dementia. *F1000Research*, 2014, 3, 108.
- [36] Wood, K. L., Myall, D. J., Livingston, L., et al.: Different PD-MCI criteria and risk of dementia in Parkinson's disease: 4-year longitudinal study. *Npj Parkinson's Dis.*, 2016, 2, 15027.
- [37] Yoon, J. H., Lee, J. E., Yong, S. W., et al.: The mild cognitive impairment stage of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease: A comparison of cognitive profiles. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2013, 28(2), 151–155.
- [38] Sohn, B. K., Byun, M. S., Choe, Y. M., et al.: Frequencies of various clinical symptoms or signs of dementia with Lewy bodies (DLB). *Alzheimer's Dement.*, 2014, 10(4), P677.
- [39] Aarsland, D., Londos, E.: Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: different aspects of one entity. *Int. Psychogeriatr.*, 2009, 21(2), 216–219.
- [40] Tsuboi, Y., Dickson, D. W.: Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: are they different? *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2005, 11(S1), S47–S51.
- [41] Feast, A., Orrell, M., Charlesworth, G., et al.: Behavioural and psychological symptoms in dementia and the challenges for family carers: Systematic review. *Br. J. Psychiatry*, 2016, 208(5), 429–434.
- [42] Cooper, C., Sommerlad, A., Lyketsos, C. G., et al.: Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry*, 2015, 172(4), 323–334.
- [43] Kálmán, J., Kálmán, S., Pákáski, M.: Recognition and treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias: lessons from the CATIE-AD study. [Demenciához társuló viselkedési és pszichés zavarok felismerése és kezelése antipszichotikumokkal: a CATIE-AD vizsgálat tanulságai.] *Neuropsychopharmacol. Hung.*, 2008, 10(4), 233–249. [Hungarian]
- [44] Perri, R., Monaco, M., Fadda, L., et al.: Neuropsychological correlates of behavioral symptoms in Alzheimer's disease, frontal variant of frontotemporal, subcortical vascular, and Lewy body dementias: A comparative study. *J. Alzheimers Dis.*, 2014, 39(3), 669–677.
- [45] Chiba, T., Fujishiro, H., Ota, K., et al.: Clinical profiles of dementia with Lewy bodies with and without Alzheimer's disease-like hypometabolism. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2015, 30(3), 316–323.
- [46] Faludi, B., Janszki, J., Komoly, S., et al.: Sleep disturbances in Parkinson's disease: characteristics, evaluation and therapeutic approaches. [Alvászavarok Parkinson-kórban: megjelenés, kiviz-

- gálás, terápiás lehetőségek.] Orv. Hetil., 2015, 156(27), 1091–1099. [Hungarian]
- [47] *Ferman, T. J., Boeve, B. F., Smith, G. E., et al.*: REM sleep behavior disorder and dementia: cognitive differences when compared with AD. *Neurology*, 1999, 52(5), 951–957.
- [48] *Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., et al.*: The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 1994, 44(12), 2308–2314.
- [49] *Rongve, A., Soennesyn, H., Skogseth, R., et al.*: Cognitive decline in dementia with Lewy bodies: a 5-year prospective cohort study. *BMJ Open*, 2016, 6(2), e010357.
- [50] *Takemoto, M., Sato, K., Hatanaka, N., et al.*: Different clinical and neuroimaging characteristics in early stage Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *J. Alzheimers Dis.*, 2016, 52(1), 205–211.
- [51] *Pasi, M., Poggesi, A., Pantoni, L.*: The use of CT in dementia. *Int. Psychogeriatrics*, 2011, 23(S2), S6–S12.
- [52] *Chow, N., Aarstrand, D., Honarpisheh, H., et al.*: Comparing hippocampal atrophy in Alzheimer's dementia and dementia with Lewy bodies. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2012, 34(1), 44–50.
- [53] *Hanyu, H., Tanaka, Y., Shimizu, S., et al.*: Differences in MR features of the substantia innominata between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J. Neurol.*, 2005, 252(4), 482–484.
- [54] *Beyer, M. K., Larsen, J. P., Aarstrand, D.*: Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 2007, 69(8), 747–754.
- [55] *Lebedev, A. V., Westman, E., Beyer, M. K., et al.*: Multivariate classification of patients with Alzheimer's and dementia with Lewy bodies using high-dimensional cortical thickness measurements: an MRI surface-based morphometric study. *J. Neurol.*, 2013, 260(4), 1104–1115.
- [56] *Ishii, K., Yamaji, S., Kitagaki, H., et al.*: Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD. *Neurology*, 1999, 53(2), 413–416.
- [57] *Mak, E., Su, L., Williams, G. B., et al.*: Neuroimaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res. Ther.*, 2014, 6(2), 18.
- [58] *Klein, J. C., Eggers, C., Kalbe, E., et al.*: Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology*, 2010, 74(11), 885–892.
- [59] *Galvin, J. E., Price, J. L., Yan, Z., et al.*: Resting bold fMRI differentiates dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology*, 2011, 76(21), 1797–1803.
- [60] *Roks, G., Korf, E. S. C., van der Flier, W. M., et al.*: The use of EEG in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2008, 79(4), 377–380.
- [61] *Shi, M., Bradner, J., Hancock, A. M., et al.*: Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression. *Ann. Neurol.*, 2011, 69(3), 570–580.
- [62] *Kapaki, E., Paraskevas, G. P., Emmanouilidou, E., et al.*: The diagnostic value of CSF α -synuclein in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies vs. normal subjects and patients with Alzheimer's disease. *PLoS ONE*, 2013, 8(11), e81654.
- [63] *Hansson, O., Hall, S., Öhrfelt, A., et al.*: Levels of cerebrospinal fluid α -synuclein oligomers are increased in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.*, 2014, 6(3), 25.
- [64] *Brunnström, H., Hansson, O., Zetterberg, H., et al.*: Correlations of CSF tau and amyloid levels with Alzheimer pathology in neuropathologically verified dementia with Lewy bodies. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2013, 28(7), 738–744.
- [65] *Alves, G., Lange, J., Blennow, K., et al.*: CSF A β 42 predicts early-onset dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 2014, 82(20), 1784–1790.
- [66] *Bereczki, E., Bogstedt, A., Höglund, K., et al.*: Synaptic proteins in CSF relate to Parkinson's disease stage markers. *Npj Parkinsons Dis.*, 2017, 3, 7. doi: 10.1038/s41531-017-0008-2
- [67] *Lucza, T., Karádi, K., Komoly, S., et al.*: Diagnosis and therapy for neurocognitive disorders in Parkinson's disease. [Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórban.] *Orv. Hetil.*, 2015, 156(23), 915–926. [Hungarian]
- [68] *Aarstrand, D.*: Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2015, 22(1), S144–148.
- [69] *Walker, Z., Possin, K. L., Boeve, B. F., et al.*: Lewy body dementias. *Lancet*, 2015, 386(10004), 1683–1697.
- [70] *Dobkin, R. D., Menza, M., Allen, L. A., et al.*: Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: A randomized, controlled trial. *Am. J. Psychiatry*, 2011, 168(10), 1066–1074.
- [71] *Cheston, R., Ivanecka, A.*: Individual and group psychotherapy with people diagnosed with dementia: A systematic review of the literature. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2017, 32(1), 3–31.
- [72] *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), 731–742.
- [73] *Richard, I. H., McDermott, M. P., Kurlan, R., et al.*: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*, 2012, 78(16), 1229–1236.
- [74] *Whitfield, D. R., Vallortigara, J., Alghamdi, A., et al.*: Depression and synaptic zinc regulation in Alzheimer disease, dementia with Lewy bodies, and Parkinson disease dementia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 2015, 23(2), 141–148.
- [75] *McCarter, S. J., Boswell, C. L., St. Louis, E. K., et al.*: Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med.*, 2013, 14(3), 237–242.
- [76] *Galvin, J. E., Duda, J. E., Kaufer, D. I., et al.*: Lewy body dementia: the caregiver experience of clinical care. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2010, 16(6), 388–392.
- [77] *Zweig, T. R., Galvin, J. E.*: Lewy body dementia: the impact on patients and caregivers. *Alzheimers Res. Ther.*, 2014, 6(2), 21.
- [78] *Zhu, C. W., Scarmeas, N., Stavitsky, K., et al.*: Comparison of costs of care between patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Dement.*, 2008, 4(4), 280–284.
- [79] *Érsek, K., Kovács, T., Wimo, A., et al.*: Costs of dementia in Hungary. *J. Nutr. Health Aging*, 2010, 14(8), 633–639.
- [80] *Kincses, P., Kovács, N., Kárádi, K., et al.*: Critical issues of the biopsychosocial treatment of Parkinson's disease. [A Parkinson-kór biopszichoszociális ellátásának kritikus kérdései.] *Orv. Hetil.*, 2015, 156(12), 472–478. [Hungarian]
- [81] *Csóka, M., Molnár, S., Kellős, É., et al.*: Problem solving care models for Parkinson's disease. [Problémamegoldó ápolási-gondozási modell Parkinson-kórban.] *Orv. Hetil.*, 2016, 157(22), 855–868. [Hungarian]
- [82] *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.

(Hortobágyi Tibor dr.,
Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
e-mail: hortobagyit@med.unideb.hu)