

Sesja 3. Choroby układu pozapiramidowego

Przewodniczą: prof. Jarosław Sławek, prof. Andrzej Bogucki

Genetyka choroby Parkinsona

Barbara Jasińska-Myga 20

Dystonie uwarunkowane genetycznie

Agata Gajos 21

Zespół drżenia i ataksji związany z kruchym chromosomem X (FXTAS) — obraz kliniczny premutacji

Marta Leńska-Mieciek 22

Znaczenie ultrasonografii przezczaszkowej w diagnostyce zespołów parkinsonowskich

Krzysztof Sadowski 24

Genetyka choroby Parkinsona

Barbara Jasińska-Myga

Katedra i Klinika Neurologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Choroba Parkinsona (PD, *Parkinson disease*) to najczęstsza przyczyna parkinsonizmu i druga pod względem częstości występowania, po chorobie Alzheimera, choroba zwyrodnieniowa ośrodkowego układu nerwowego. Historycznie PD uznawana była za chorobę wyłącznie sporadyczną, bez uwarunkowania genetycznego, a dane epidemiologiczne wydawały się wspierać ten pogląd. Z kolei badania przekrojowe sugerowały, że PD może mieć podłoże genetyczne jedynie w przypadkach o wczesnym początku (wiek początku choroby < 50 lat) (Tanner i wsp., 1999; Wirdefeldt i wsp., 2004). Jednocześnie jednak w wielu doniesieniach klinicznych opisywano rodzinne występowanie choroby, a około 15% chorych z PD ma przynajmniej jednego krewnego pierwszego stopnia również dotkniętego PD (McDonnell i wsp., 2006). Pozytywny wywiad rodzinny jest rozpoznawany jako jeden z podstawowych czynników ryzyka PD (Semchuk i wsp., 1993).

Mutacje przyczynowe i warianty modyfikujące ryzyko PD

W 1996 roku wykorzystanie metody genomowej analizy sprzężeń (*genom-wide linkage*) we włoskiej rodzinie Contursi pozwoliło zlokalizować na chromosomie 4 (4q21; PARK1) gen odpowiedzialny za występujący w tej rodzinie parkinsonizm dziedziczony autosomalnie dominująco. Zmapowane *locus* zawierało gen α -synukleiny (SNCA OMIM#163890) (Polymeropoulos i wsp., 1996). Przyczynowa mutacja zmiany sensu 209G>A w genie SNCA prowadząca do substytucji aminokwasowej A53T została następnie zidentyfikowana w rodzinie Contursi, jak również w 3 innych rodzinach (Polymeropoulos i wsp., 1997). Dwie inne patogenne mutacje genu SNCA, 88G>C (A30P) i 188G>A (E46K) wykryto w rodzinie niemieckiej i hiszpańskiej, co ugruntowało rolę mutacji genu SNCA w etiologii PD (Kruger i wsp., 1998; Zarranz i wsp., 2004).

Od czasu tego przełomowego odkrycia 4 inne geny zidentyfikowano jako przyczynowo związane z recesywnie (*parkin*, PRKN OMIM#602544; onkogen *DJ-1*, DJ-1 OMIM#602533, kinaza 1 indukowana PTEN, PINK1 OMIM#608309) i dominująco (kinaza 2 bogata w leucynę, LRRK2 OMIM#609007) dziedziczną formą parkinsonizmu (Farrer, 2006).

Spośród wymienionych 3 genów recesywnych jedynie mutacje genu PRKN w PD o wczesnym początku (wiek początku choroby < 45 lat) są relatywnie częste. W badaniu analizującym różne populacje europejskie wykazano związek genu PRKN z PD o wczesnym początku w 49% przypadków rodzinnych i w 18% przypadków sporadycznych (Lucking i wsp., 2000). Interesujące, że badanie przeprowadzone wśród chorych z PD o wczesnym początku (wiek początku choroby < 40 lat) wykazało znacznie niższą częstotliwość mutacji genu PRKN w populacji polskiej (3,8%) (Koziorowski i wsp., 2010). Mutacje genu PINK1

i DJ-1 są znacznie rzadsze i ich rozpowszechnienie nie przekracza 1% w obrębie PD o wczesnym początku.

W 2004 roku dwie niezależne grupy badawcze odkryły przyczynowo związane z PD mutacje genu LRRK2 (p.R1441G, p.R1441C, p.R1441H, p.Y1699C, p.I2020T) (Paisan-Ruiz i wsp., 2004; Zimprich i wsp., 2004). Gen LRRK2 (144 kb) zawierający 51 egzonów koduje białko składające się z 2527 aminokwasów (Lrrk2; 286 kDa). Konsekwentne, prospektywne badania rodzin dotkniętych PD i przenoszących wymienione patogenne mutacje genu LRRK2 (rodzina A — p.Y1699C i rodzina D — p.R1441C) ujawniły znamieny pleomorfizm, z możliwą obecnością cech atypowych, zarówno na poziomie fenotypu klinicznego, jak i obrazu patologicznego.

Szósta patogenna mutacja genu LRRK2 (p.G2019S) okazała się najczęstszą poznaną do tej pory przyczyną PD, odpowiedzialną za 1–2% przypadków sporadycznych i 4–5% przypadków rodzinnych w populacjach pochodzenia europejskiego, podczas gdy wśród Żydów Aszkenazyjskich i Arabów Berberyjskich z Afryki Północnej rozpowszechnienie p.G2019S sięga nawet 30–40%. Jednocześnie wariant ten jest praktycznie nieobecny w populacjach azjatyckich (Hulihan i wsp., 2008; Lesage i wsp., 2006; Ishihara i wsp., 2007; Orr-Urtreger i wsp., 2007; Ozelius i wsp., 2006; Tan i wsp., 2005). Mutacja p.G2019S genu LRRK2 wydaje się nieodróżnialna pod względem klinicznym i patologicznym od typowej, odpowiadającej na leczenie lewodopą, sporadycznej PD, z obecną patologią typu ciał Lewy'ego.

Do tej pory zidentyfikowano ponad 100 kodujących wariantów genu LRRK2, których związek z ryzykiem i kontrybucja w rozwoju PD jest bardzo różna. Obok sześciu, wymienionych wyżej, potwierdzonych mutacji patogennych istnieje wiele potencjalnie patogennych wariantów rzadkich, wykrywanych jedynie w bardzo małych rodzinach lub u pojedynczych pacjentów, jak również warianty populacyjnie powszechne, mogące prowadzić do podwyższonego ryzyka PD.

Rozpowszechnienie wariantów genu LRRK2 charakteryzuje się znamieną specyficznością etniczną. Obok omówionych różnic populacyjnych w występowaniu mutacji p.G2019S, szczególnie godne uwagi są zidentyfikowane ostatnio dwa warianty stanowiące funkcjonalne czynniki ryzyka PD (p.R1628P, p.G2385R), specyficzne dla populacji azjatyckich i całkowicie nieobecne w populacji kaukaskiej (Di Fonzo i wsp., 2006; Ross i wsp., 2008).

Postacie rodzinne a patomechanizm PD

Odkrycie pierwszej genetycznej przyczyny PD — mutacji genu SNCA, bezpośrednio poprzedziło identyfikację białka α -synukleiny jako podstawowej składowej ciał Lewy'ego, stanowiących patologiczny marker zarówno rodzinnej, jak i sporadycznej PD. Obserwacje te umieściły gen SNCA w centrum zainteresowania, jako ważną składową podatności na PD. Dodatkowo, identyfikacja zwielokrotnienia *locus* SNCA (duplikacja i triplikacja genu) jako związanego przyczynowo z PD przyczyniła się do stworzenia hipotezy patomechanizmu tej choroby opartej o nadekspresję, zarówno mRNA genu SNCA, jak i jego produktu białkowego.

Lokalizacja najczęstszej patogenicznej mutacji Lrrk2 p.G2019S w segmencie aktywującym domeny kinazy, łącznie z autosomalnie dominującym wzorcem dziedziczenia, było zgodne z hipotezą nadmiaru funkcji i wykreowało kinazę Lrrk2 jako kolejnego ważnego gracza w patomechanizmie PD. Czy nadmierna aktywność kinazy Lrrk2 jest toksyczna dla neuronów oraz czy charakteryzuje wszystkie patogeniczne warianty Lrrk2, pozostaje przedmiotem kontrowersji.

Postacie rodzinne a leczenie PD

Mimo postępów w leczeniu objawowym PD, do tej pory brak jest udokumentowanych metod terapeutycznych wpływających na naturalny przebieg lub zapobiegających wystąpieniu choroby. Zrozumienie podłoża genetycznego może dostarczyć nam wiedzy i narzędzi dla projektowania przyszłych strategii terapeutycznych skierowanych na zjawiska molekularne prowadzące do dysfunkcji i zaniku neuralnego typowego dla PD.

Identyfikacja genetycznych postaci PD pozwala nie tylko na lepszy wgląd w patomechanizm choroby, ale jednocześnie nominuje nowe cele terapeutyczne. Przykładem jest postulowany patomechanizm toksycznej nadekspresji genu *SNCA*, który sprowokował wiele grup badawczych do poszukiwania metod obniżenia jego ekspresji, np. przy wykorzystaniu *short interfering* (si) RNA.

Podobnie w przypadku hipotezy toksycznej nadczynności Lrrk2, do której dochodzi poprzez zwiększenie aktywności kinazy. W oparciu o tę przesłankę poszukuje się aktualnie substancji o potencjalnym efekcie neuroprotekcynym wśród dużej grupy inhibitorów kinaz.

Przyszłe cele i strategie

W ciągu kilkunastu lat od odkrycia roli mutacji genu *SNCA* w PD dokonał się kolosalny postęp, który rzucił światło na mechanizmy molekularne zaangażowane w PD.

Identyfikacja populacyjnie specyficznych wariantów genetycznych charakteryzujących się niską penetracją wskazała na udział czynników genetycznych nawet w sporadycznej PD oraz ujawniła rolę wariantów genetycznych jako czynników ryzyka PD. Odkrycia te podkreśliły znaczenie wszechstronnej analizy zmienności genetycznej w etnicznie zróżnicowanych populacjach. Badania prospektywne specyficznych wariantów mogą dostarczyć informacji na temat rozpowszechnienia, stopnia zależnej od wieku penetracji i patogeniczności każdego z nich. Umożliwią one również ocenę wpływu więcej niż jednego wariantu na ryzyko PD. Sugeruje się bowiem, że PD — jako złożona patogenetycznie jednostka — może podlegać połączonemu wpływowi wielu rzadkich wariantów, w większym stopniu niż kilku powszechnym wariantom (Frazer i wsp., 2009; Schork i wsp., 2009; Li i wsp., 2009).

Dlatego niezwykle obiecujące są badania mające na celu wykrywanie rzadkich wariantów, szczególnie przy zastosowaniu ultranowoczesnych technik nowej generacji o superwysokiej wydajności, polegających na sekwencjonowaniu wszystkich egzonów genomu (*exome sequencing*) czy nawet całego genomu (*genome sequencing*).

Dystonie uwarunkowane genetycznie

Agata Gajos^{1,2}

¹Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Oddział Neurologii III Szpitala Miejskiego im. dr. K. Jonschera w Łodzi

Obecnie znanych jest przynajmniej 17 (możliwe, że 20) typów dystonii uwarunkowanych genetycznie. Bliskie położenie *locus* genowego oraz wspólne elementy obrazu klinicznego w przypadku DYT8 i DYT20, DYT9 i DYT18 oraz DYT10 i DYT19 sugerują, że mogą być one tymi samymi postaciami dystonii. Zmutowane geny zidentyfikowano w przypadku 7 dystonii dziedziczonych w sposób autosomalny dominujący (*TOR1A/DYT1*, *GCH1/DYT5a*, *THAP1/DYT6*, *PNKD1/MR-1/DYT8*, *SGCE/DYT11*, *ATP1A3/DYT12*, *SLC2A1/DYT18*), 2 dystonii dziedziczonych w sposób autosomalny recesywny (*TH/DYT5b*, *PRKRA/DYT16*) oraz 1 dystonii dziedziczonej w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X (*TAF1/DYT3*). Według klasyfikacji dokonywanych w oparciu o obraz kliniczny wyróżnia się dystonie pierwotne (charakteryzujące się występowaniem jedynie ruchów dystonicznych, wyjątkowo może towarzyszyć im drżenie) oraz zespoły *dystonia plus*. Ponadto część autorów wyodrębnia grupę dystonii napadowych.

Dystonia DYT1 jest najczęściej występującą dystonią pierwotną w populacji Żydów Aszkenazyjskich. Mutacja *DYT1* jest spowodowana delecją trzech nukleotydów (GAG) położonych w piątym eksonie genu zlokalizowanego na chromosomie 9q32-34, kodującego białko torsynę A (*TOR1A*). Występująca w obrębie 4 eksonu *TOR1A* wymiana asparatanu na histydynę (polimorfizm *D216H*) jest prawdopodobnie genetycznym modyfikatorem zmutowanej torsyny A. Polimorfizm *D216H* może być odpowiedzialny za niepełną penetrację genu (30–40%). Typowy obraz kliniczny dystonii DYT1 obejmuje: wczesny początek, zwykle przed 24. rż., pierwotne zajęcie jednej z kończyn oraz stopniowe uogólnienie się dystonii. Fenotyp określany jako „atypowy” ujawnia się zwykle po 26. rż. Ruchy dystoniczne pierwotnie występują w obrębie tułowia, szyi, głowy i twarzy. Dominują różne formy ogniskowe i segmentalne.

Fenotyp DYT6 ma wiele cech wspólnych z dystonią typu 1. Charakteryzuje się wczesnym początkiem. Ruchy dystoniczne pierwotnie obejmują mięśnie unerwiane przez nerwy czaszkowe, mięśnie szyi, a także kończyn górnych. Często występuje dysfonia. Dystonia może rozszerzyć się na inne części ciała. Gen *THAP1* kodujący *thanatos-associated protein* (zawierający *apoptosis-associated protein 1*) został zmapowany na chromosomie 8p21-q22 w 3 rodzinach Amiszów-Menonitów (1997 r.) i ostatnio (2009 r.) w rodzinie zamieszkującej północne Niemcy. *THAP1* zbudowany jest z trzech eksonów, w obrębie których mogą wystąpić różne typy mutacji (zmiany sensu, mutacje nonsensowne, zmiany odczytu ramki). Penetracja genu wynosi około 50%.

Dystonia typu 3 (ang. *X-linked dystonia-parkinsonism, lubag*) jest dziedziczona w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X. Występuje głównie u mężczyzn zamieszkujących archipeląg Filipiński. Evidente i wsp. (2004 r.) opisali również występowanie mutacji *DYT3* u kobiet. *DYT3* zwykle ujawnia się w wieku dorosłym (35 ± 8 lat) jako dystonia ogniskowa, następnie ruchy dystoniczne rozszerzają się na pozostałe części ciała. Objawy zespołu parkinsonowskiego (bez odpowiedzi na lewodopę, u 35–50% chorych) mogą być obecne od początku choroby lub dołączyć kilka lat później. Mutacje w obrębie genu zlokalizowanego na Xq13.1 powodują uszkodzenie białek transkrypcyjnych (dla *TATA-box binding protein*).

Dystonia typu 5 (choroba Segawy [DRD, *dopa-responsive dystonia*]) w większości przypadków jest spowodowana mutacją genu kodującego cyklohydrolazę I (GCHI), zlokalizowanego na chromosomie 14q22.1 (*DYT5a*). U pozostałych pacjentów stwierdza się obecność mutacji w genie hydroksylazy tyrozyny (*DYT5b*). Mutacja *DYT5b* jest zlokalizowana na chromosomie 11p. *DYT5* ujawnia się najczęściej między 4. a 8. rż. Pierwsze ruchy dystoniczne pojawiają się zwykle w obrębie kończyny dolnej, powodując zaburzenia chodu. Dystonia szerzy się na tułów, kończyny górne i szyję. Do ruchów dystonicznych mogą dołączyć się objawy zespołu parkinsonowskiego. *DYT5* rzadko (zwykle w wieku dorosłym) rozpoczyna się objawami zespołu parkinsonowskiego. Znamienne jest narastanie dystonii w ciągu dnia i zmniejszanie po wypoczynku. U części pacjentów występuje asymetria odruchów ścięgniętych i objaw Babińskiego. Charakterystyczna dla *DYT5* jest bardzo dobra odpowiedź na małe dawki lewodopy. Objawy kliniczne i neuropatologiczne identyczne z *DYT5* zostały opisane w rodzinie, w przypadku której *locus* zmapowano na chromosomie 14p. Dystonia ta została oznaczona jako *DYT14*.

Zespół dystonia-parkinsonizm o nagłym początku (*DYT12*) ujawnia się zwykle w 2.–3. dekadzie życia. Ruchy dystoniczne (obejmujące przede wszystkim kończyny górne oraz twarz, powodujące dyzartrię i dysfagię) i objawy parkinsonowskie pojawiają się nagle, najczęściej po wysiłku fizycznym, stresie, podczas gorączki. Mogą wystąpić napady padaczkowe. Gen *DYT6* (kodujący podjednostkę α 3 NaK ATP-azy) został zmapowany na chromosomie 19q13. U chorych z dystonią typu 12 stężenie kwasu homowanilinowego w płynie mózgowo-rdzeniowym jest obniżone.

W zespole mioklonie-dystonia zwykle pierwszym objawem choroby są ruchy miokloniczne. U ok. 50% pacjentów występuje ogniskowa bądź segmentalna dystonia (najczęściej kurcz pisarski lub/i kręcz karku). Choroba ujawnia się najczęściej w pierwszej bądź drugiej dekadzie życia z równą częstością u obu płci. Nasilenie mioklonii, u niektórych pacjentów, zmniejsza się pod wpływem alkoholu. U większości chorych z rodzinnym zespołem mioklonie-dystonia stwierdza się obecność mutacji w genie dla ϵ -sarkoglikanu (należącego do rodziny genów kodujących kompleksy dystrofia-glikoproteina) zmapowanego na chromosomie 7q21 (*DYT11*). Mutacja *DYT11* jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Zespół mioklonie-dystonia z *locus* genowym o innej lokalizacji na chromosomie 18p (fenotypowo zbliżony do *DYT11*) został opisany w przypadku pojedynczej rodziny i oznaczony w klasyfikacji jako *DYT15*.

Piśmiennictwo

1. Muller U. The monogenic primary dystonias. *Brain* 2009; 132: 2005–2005.
2. Bressman S.B. Genetics of dystonia: an overview. *Parkinsonism & Related Disorders* 2007; 13: S347–S355.
3. Ozilius L.J., Hewett J.W., Page C.E. i wsp. The early-onset torsion dystonia gene (*DYT1*) encodes an ATP-binding protein. *Nature Genet.* 1997; 17: 40–48.
4. Bressman S.B., Sabatti C., Raymond D. i wsp. The *DYT1* phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurol.* 2000; 54: 1746–1753.
5. Bressman S.B., Raymond D., Fuchs T. i wsp. Mutations in *THAP1* (*DYT6*) in early-onset dystonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 441–446.
6. Evidente V.G., Nolte D., Niemann S. i wsp. Phenotypic and molecular analysis of X linked dystonia-parkinsonism ("lubag") in women. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 1956–1959.
7. Bandmann O., Valente E.M., Holmans P. i wsp. Dopa-responsive dystonia: a clinical and molecular genetic study. *Ann. Neurol.* 1998; 44: 649.
8. Furukawa Y., Guttman M., Sparagena S.P. i wsp. Dopa response dystonia due to a large deletion in the GTP cyclohydrolase I gene. *Ann. Neurol.* 2000; 47: 517–520.
9. Pittcock S.J., Joyce C.O., Keane V. Rapid-onset dystonia-parkinsonism: a clinical and genetic analysis of a new kindred. *Neurology* 2000; 55: 991–995.
10. Valente E.M., Edwards M.J., Mir P. i wsp. The epsilon-sarcoglycan gene in myoclonic syndromes. *Neurology* 2005; 64: 737–739.
11. Saunders-Pullman R., Ozilius L., Bressman S.B. Inherited myoclonus-dystonia. *Adv. Neurol.* 2002; 89: 185–191.

Zespół drżenia i ataksji związany z kruchym chromosomem X (FXTAS) — obraz kliniczny premutacji

Marta Leńska-Mieciek

Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP w Warszawie

Zespół drżenia i ataksji związany z kruchym chromosomem X (FXTAS) opisano głównie wśród męskich krewnych chorych z zespołem kruchego chromosomu X (FraX), u których występuje premutacja w obrębie genu *FMR1*.

Genetyka

Gen *FMR1* jest zlokalizowany w regionie Xq27.3. W wyniku mutacji dochodzi do ekspansji liczby powtórzeń trójk nukleotydowych (CGG) w niekodującym końcu 5' (UTR) eksonu. W przypadku FraX skutkiem jest nadmierna metylacja regionu promotora genu, co hamuje jego transkrypcję. W efekcie dochodzi do zaburzenia ekspresji białka *FMR1*. Mutacja ma charakter dynamiczny. Liczba powtórzeń w grupie chorych z FraX jest większa od 200 i może wynosić nawet 1000. Wśród osób z premutacją mieści się ona w przedziale 55–200, co nie ma wpływu na metylację promotora genu. Stwierdza się natomiast 5–10-krotny wzrost poziomu mRNA dla białka *FMR1* [1].

Epidemiologia

Premutację w obrębie genu *FMR1* stwierdza się u 1 na 130–250 kobiet oraz rzadziej w populacji mężczyzn (1:250–800 osób) [2, 3]. Częstość występowania objawów klinicznych FXTAS wśród nosicieli wynosi 8%, a w grupie mężczyzn rośnie wraz z wiekiem i wynosi odpowiednio: 40% w populacji powyżej 50. rż. oraz ponad 50% powyżej 70. rż. [4].

Neuropatologia

Zmiany morfologiczne w FXTAS polegają głównie na degeneracji istoty białej mózgu i mózdzku. Stwierdza się również atrofię korową oraz poszerzenie układu komorowego. Badania mikroskopowe wykazują zwyrodnienie gąbczaste istoty białej. Patologicznym wykładnikiem

FXTAS jest obecność ubikwitynododatnich wtretów we-wnątrządro-nych w neuronach i astrocytach. Występują one głównie w obrębie hipokampów, gdzie uwidacznia się je w około 40% komórek nerwowych. Obserwuje się je także w neuronach kory mózgu, mózdkowych komórkach Purkiniego, komórkach jądra nerwu podjęzykowego i neuronach autonomicznych rdzenia kręgowego [4].

Obraz kliniczny

FXTAS występuje typowo wśród dziadków dzieci, u których stwierdzono FraX. Pierwsze objawy pojawiają się u tych chorych w szóstej i siódmej dekadzie życia. Wśród nich dominuje drżenie zamiarowe. Dotyczy ono zwykle obu kończyn górnych. Średnio po 2 latach od jego wystąpienia obserwuje się ataksję kończyn, a następnie upadki i nie-zborność chodu. Cechy zespołu parkinsonowskiego z do-minującym drżeniem spoczynkowym stwierdza się u 30% chorych. Typowym objawom może towarzyszyć neuropatia z zaburzeniami czucia wibracji, osłabieniem odruchów głębokich i bólem zlokalizowanym w częściach dystalnych kończyn dolnych. Mogą wystąpić również objawy psychiatryczne o różnym charakterze. Zaburzenia poznawcze stwierdza się u ponad 10% chorych. Obserwuje się także objawy uszkodzenia układu autonomicznego: niedociśnienie ortostatyczne, impotencję, zaparcia oraz zaburzenia czynności zwieraczy. Nadciśnienie tętnicze występuje u większości chorych z FXTAS, często poprzedzając objawy ruchowe. Średni czas przeżycia wynosi 5–25 lat [4, 5].

Badania dodatkowe

Badania rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgu w grupie chorych z FXTAS wykazują uogólniony jego zanik. Poza tym stwierdza się roz-lane hiperintensywne zmiany w obrębie istoty białej pół-kul oraz środkowych konarów mózdku w obrazach T2-zależnych i Flair. Opisywano je również w obrębie mostu. Poza tym występuje poszerzenie układu komorowego [6].

Kryteria rozpoznania

Wymaganiem kryterium molekularnym jest stwierdzenie wzrostu ilości trójek nukleotydowych w zakresie 55–200 powtórzeń CGG. Kryteria rozpoznania uwzględnia-jące objawy kliniczne oraz obraz MRI podzielono na kry-teria główne i dodatkowe [7].

Objawy kliniczne	
Główne	Dodatkowe
• Drżenie zamiarowe • Niezborność chodu	• Parkinsonizm • Zaburzenia pamięci świeżej • Zaburzenia funkcji wykonawczych
Kryteria radiologiczne — obraz MRI mózgu	
• Zmiany w istocie białej w obrębie środkowych konarów mózdku lub pnia mózgu	• Zmiany w istocie białej w obrębie półkul mózgu • Uogólniony zanik mózgu o umiarkowanym lub znacznym nasileniu

Postawienie **pewnego rozpoznania** FXTAS jest możli- we przy obecności jednego głównego objawu klinicznego oraz jednego głównego kryterium radiologicznego. **Roz- poznanie prawdopodobne** stawiane jest, jeśli stwierdza się jedno główne kryterium radiologiczne oraz jeden do- datkowy objaw kliniczny lub też jeśli występują dwa do- datkowe objawy kliniczne. Do postawienia **rozpoznania możliwego** konieczna jest obecność jednego dodatkowe- go kryterium radiologicznego oraz jednego dodatkowego objawu klinicznego.

Diagnostyka różnicowa

Diagnostyka różnicowa powinna obejmować schorze- nia, które są najczęściej rozpoznawane w grupie pacjen- tów z FXTAS przed postawieniem właściwej diagnozy. Należą do nich zespoły parkinsonowskie oraz drżenie sa- moistne, zespoły otępienne, udar mózgu, wieloogniskowe naczyniopochodne uszkodzenie ośrodkowego układu ner- wowego, TIA, depresja, neuropatia, SM, wodogłowie nor- motensyjne itd. [5].

Leczenie

Farmakoterapia FXTAS ma charakter objawowy. W przy- padku drżenia można ją rozpocząć od preparatów z grupy β -blokerów oraz primidonu. Preparaty lewodopy należy stosować w grupie chorych z objawami zespołu parkinso- nowskiego. W leczeniu zaburzeń poznawczych wykorzy- stuje się schematy stosowane w chorobie Alzheimerera. Po- prawę w zakresie sprawności chodu u osób z niezborno- ścią uzyskano po zastosowaniu preparatów lewodopy, agonistów dopaminy, amantadyny oraz selegiliny. Tera- pia zaburzeń psychiatrycznych wymaga stosowania leków przeciwdepresyjnych oraz antypsychotycznych. W lecze- niu bólu neuropatycznego wykorzystuje się, oprócz nie- sterydowych leków przeciwzapalnych, również środki przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe oraz analgetyki. Leczenie farmakologiczne powinno być wsparte rehabili- tacją oraz psychoterapią [8].

Piśmiennictwo

1. Zajac M., Wiśniewska M. Zastosowanie fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) w identyfikacji zmian materiału genetycznego u osób z niepełnospraw- nością intelektualną. *Nowiny Lekarskie* 2003; 72 (1): 9–13.
2. Hagerman R.J., Leavitt B.R., Farzin F. i wsp. Fragile-X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS) in Females with the FMR1 Premutation. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 74: 1051–1056.
3. Hagerman R.J., Berry-Kravis E., Kaufmann W.E. i wsp. Advances in the Treat- ment of Fragile X Syndrome. *Pediatrics* 2009; 123: 378–390.
4. Amiri K., Hagerman R.J., Hagerman P.J. Fragile X-associated tremor/ataxia syn- drome: an aging face of the fragile X gene. *Arch. Neurol.* 2008; 65 (1): 19–25.
5. Hall D.A., Berry-Kravis E., Jacquemont S. i wsp. Initial diagnoses given to per- sons with the fragile X associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Neurology* 2005; 65: 299–301.
6. Hagerman R.J., Hagerman P.J. Fragile X Syndrome and Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome. W: Wells R.D., Ashizawa T. (red.). *Genetic instabili- ties and neurological disease*. Elsevier. 2006; 165–174.
7. Jacquemont S., Hagerman R.J., Leehey M. i wsp. Fragile X Premutation Tre- mor/Ataxia Syndrome: Molecular, Clinical, and Neuroimaging Correlates. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72 (4): 869–878.
8. Hagerman R.J., Hall D.A., Coffey S. i wsp. Treatment of fragile X-associated tremor ataxia syndrome (FXTAS) and related neurological problems. *Clin. In- terv. Aging* 2008; 3 (2): 251–262.

Znaczenie ultrasonografii przezczaszkowej w diagnostyce zespołów parkinsonowskich

Krzysztof Sadowski

Klinika Neurologii, Wydział Nauki o Zdrowiu
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Rozpoznanie choroby Parkinsona, mimo wielu lat intensywnych badań nad etiologią i patogenezą, opiera się wciąż wyłącznie na badaniu klinicznym. W pełnoobjawowej fazie choroby trafność rozpoznania klinicznego sięga w najlepszych ośrodkach klinicznych 90%. Trudności przysparza postawienie rozpoznania we wczesnej fazie choroby. Biorąc pod uwagę intensywny rozwój badań dotyczących postępowania neuroprotektynowego w chorobie Parkinsona, wzrasta znaczenie technik umożliwiających wczesne, przedkliniczne rozpoznanie choroby.

Najbardziej obiecujące wydają się badania nad wykorzystaniem rozmaitych sekwencji rezonansu magnetycznego, zwłaszcza przy użyciu aparatury wysokopolewej. Sprzeczne niejednokrotnie wyniki, wysokie wymagania sprzętowe i znaczny koszt, skutecznie jak dotąd hamują szersze zastosowanie tego typu diagnostyki. W wybranych przypadkach klinicznych nieocenione jest badanie DaT-SCAN-SPECT. Ultrasonografia przezczaszkowa może stanowić proste, niedrogie i skuteczne uzupełnienie powyższych technik.

W badaniu USG wykorzystuje się odmienne od CT czy MR podstawy fizyczne. Potencjalnie można więc spodziewać się uwidocznienia zmian niewykrywalnych przy użyciu tych technik. Badanie jest całkowicie bezpieczne i może być wielokrotnie powtarzane. W 1995 roku wykazano po raz pierwszy możliwość zastosowania ultrasonografii przezczaszkowej w diagnostyce choroby Parkinsona. Wykorzystano aparaturę USG stosowaną rutynowo w dopplerowskich badaniach przezczaszkowych. W badaniach uzyskiwano obraz hipoechogenicznego śródmózgowia, o známym z przekrojów anatomicznych i badań MR kształcie motyla, otoczonego hiperechogenicznym płynem mózgowo-rdzeniowym. U około 60% pacjentów z chorobą Parkinsona stwierdzono hiperechogeniczne pasma w okolicy odpowiadającej anatomicznej lokalizacji istoty czarnej. W grupie kontrolnej obserwowano jednorodną echogeniczność śródmózgowia w stosunku do otaczających struktur. Autorzy sugerowali, że zmiana w echostrukturze śródmózgowia uwidoczniona u pacjentów z rozpoznaniem choroby Parkinsona wynika z rozplemu mikrogleju i odzwierciedla stopień zaawansowania procesu neurodegeneracyjnego. W kolejnych badaniach przy użyciu bardziej zaawansowanych aparatów USG udało się uwidocznnić hiperechogeniczność istoty czarnej u blisko 90% chorych. Nie potwierdzono związku zmian w echogeniczności istoty czarnej z czasem trwania choroby. Nie stwierdzono również związku hiperechogeniczności istoty czarnej z postacią kliniczną choroby Parkinsona. Nieprawidłowości obserwowano również często u pacjentów z przewagą drżenia, sztywności, jak i u chorych z postacią mieszaną choroby Parkinsona. Badania w grupie 330 zdrowych ochotników wykazały wzmożenie echogeniczności istoty czarnej

u 8,6%. W powyższych badaniach opracowano ilościową metodę pomiaru echogeniczności istoty czarnej. Polega ona na przyłożeniu głowicy do okolicy łuski kości skroniowej, równolegle do linii łączącej szczyt oczodołu i otwór słuchowy zewnętrzny, maksymalnie dokładnym uwidocznieniu śródmózgowia, a następnie zamrożeniu i powiększeniu obrazu. Na uzyskanym obrazie śródmózgowia zaznacza się istotę czarną i przeprowadza pomiar pola powierzchni. Stwierdzono, że w pięcioletniej obserwacji mierzona wyżej opisaną metodą powierzchnia istoty czarnej u pacjentów nie uległa zmianie, mimo obserwowanego postępu choroby. Co intrygujące, jak dotąd nie stwierdzono związku między stroną ciała bardziej zajęta objawami chorobowymi, a stroną, po której stwierdza się hiperechogeniczność istoty czarnej. Wyniki szeregu prac badawczych przeprowadzonych w ostatnich latach wskazują, że ultrasonografia przezczaszkowa może znaleźć zastosowanie w przedklinicznym rozpoznawaniu choroby Parkinsona. Częstość występowania zmian w echogeniczności istoty czarnej u ludzi zdrowych sięga 9%, co koreluje z częstością występowania w populacji ogólnej zmian neuropatologicznych nazywanych *incidental Lewy bodies*, które mogą być wykładnikiem przedklinicznej fazy choroby Parkinsona. U prawie 60% spośród zdrowych ochotników ze zmienioną echogenicznością istoty czarnej stwierdzano zmiany w wychwycie znacznika F-dopa w badaniu PET, wskazujące na deficyt nigrostriatalny. U osób w wieku powyżej 85 lat stwierdzono związek zmian obrazu ultrasonograficznego z zaburzeniami ruchowymi o niewielkim nasileniu pod postacią spowolnienia ruchowego. Krewni pacjentów z chorobą Parkinsona mają znamienne częściej zmiany w echostrukturze śródmózgowia. U osób z tymi zmianami wychwyt znacznika F-dopa w badaniu PET jest w ponad 60% nieprawidłowy.

Diagnostyka różnicowa choroby Parkinsona i atypowych zespołów parkinsonowskich na wczesnym ich etapie może być trudna. Próby zastosowania ultrasonografii przezczaszkowej wykazały znaczną czułość i specyficzność tej metody w różnicowaniu choroby Parkinsona i atypowych parkinsonizmów. Również pierwsze badania prospektywne potwierdzają skuteczność tej techniki diagnostycznej. U pacjentów z MSA i PSP stwierdza się hiperechogeniczność istoty czarnej w 10–15% przypadków. Wykorzystuje się również jakościową ocenę echogeniczności w rzucie jądra soczewkowatego (istotnie częściej wzmożona u pacjentów z atypowym parkinsonizmem), jednak jest to technicznie trudniejsze, a uzyskany obraz może podlegać tylko przybliżonej ocenie. W badaniach prowadzonych w naszej Klinice wykonano jak dotąd ultrasonografię przezczaszkową u 41 pacjentów z rozpoznaniem choroby Parkinsona i 21 z rozpoznaniem parkinsonizmu atypowego (MSA, PSP). Stwierdzono hiperechogeniczność istoty czarnej u 29 pacjentów z grupy PD i 6 z grupy parkinsonizmu atypowego, uzyskując czułość metody rzędu 84% i specyficzność 68%. Nie obserwowano korelacji hiperechogeniczności istoty czarnej z czasem trwania choroby Parkinsona, dominującymi objawami, dawką leków, oceną w skalach klinicznych. Dalsze badania trwają.

Badania nad patogenezą hiperechogeniczności istoty czarnej skupiają się na roli zaburzeń metabolizmu mózgowego żelaza. W badaniach mózgów ludzkich *post mortem* stwierdzano korelację hiperechogeniczności istoty czarnej ze zwiększoną zawartością żelaza (pomiar spektroskopowy) oraz ferrytyny H i L (test ELISA). Badania genetyczne w większości przypadków nie przyniosły wyników znamiennych statystycznie, stwierdzono jedynie niewielki związek hiperechogeniczności istoty czarnej i polimorfizmu genu kodującego ceruloplazminę.

Mimo licznych przesłanek przemawiających za wpływem żelaza na zmiany w echogeniczności istoty czarnej nie można wykluczyć udziału innych czynników. Prawdopodobnie mamy do czynienia ze zjawiskiem o złożonej etiologii.

Badania z zastosowaniem ultrasonografii przezczaszkowej w diagnostyce zespołów parkinsonowskich, jakkolwiek obiecujące i wartościowe poznawczo, zrodziły wiele pytań. Po pierwsze i najważniejsze — co tak naprawdę widzimy, stwierdzając hiperechogeniczność istoty czarnej? Eksperci w tej dziedzinie zgodnie i otwarcie przyznają obecnie, że patogenezą hiperechogeniczności istoty czarnej jest niejasna. Niemalże trudności interpretacyjne rodzi brak związku występowania i pola powierzchni hiperechogeniczności istoty czarnej z zaawansowaniem i czasem trwania choroby. Czy mamy do czynienia z niezależnym,

„genetycznym” markerem podatności na chorobę Parkinsona? Również interpretacja uzyskanych obrazów jest niejednokrotnie trudna. U 10–20% pacjentów wykonanie ultrasonografii przezczaszkowej nie jest możliwe z uwagi na brak okna kostnego. Z doświadczenia autora wynika jednak, że dużych trudności interpretacyjnych może przysparzać obraz o „średniej” jakości, gdzie wprawdzie widzimy interesujące nas struktury anatomiczne, jednak trudno wnioskować o zróżnicowaniu ich echogeniczności.

Ocena hiperechogeniczności istoty czarnej może w przyszłości stanowić jeden z „markerów” zagrożenia chorobą Parkinsona i stanowić obok badań węchu, polisomnografii czy badań genetycznych część zestawu testów przesiewowych, być może ułatwiających decyzję o wdrożeniu leczenia przyczynowego bądź neuroprotektynowego, jeśli takie zostanie opracowane.

Piśmiennictwo

1. Becker G. i wsp. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 1995; 45: 182–184.
2. Berg D. i wsp. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J. Neurol.* 2001; 8: 684–689.
3. Berg D. i wsp. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2005; 20: 383–385.
4. Walter U. i wsp. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003; 60: 74–77.
5. Gaenslen A. i wsp. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurology* 2008; 7: 417–424.

