

# Przedkliniczny i wczesny okres choroby Parkinsona — diagnostyka i możliwości leczenia neuroprotektoryjnego

Anna Krygowska-Wajs

Klinika Neurologii Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

## STRESZCZENIE

Przedkliniczny okres choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) można określić jako okres poprzedzający rozpoznanie PD, w którym nie stwierdza się jeszcze charakterystycznych objawów ruchowych, jednak zanik neuronów dopaminergicznych stopniowo postępuje. W okresie tym mogą występować niewielkie objawy pozaruchowe lub zaburzenia wykrywane jedynie za pomocą testów fizjologicznych. Natomiast objawy ruchowe pojawiają się, gdy stężenie dopaminy w prążkowie zmniejszy się o około 60–80%, a liczba neuronów dopaminowych — o około 60%. Prowadzone w ostatnich latach badania wskazują, że przedkliniczny okres PD trwa kilka lat. Postęp w zakresie molekularnych badań genetycznych i neuroobrazujących stworzył możliwość zastosowania tych metod w diagnostyce przedklinicznego okresu choroby, gdy proces neurodegeneracyjny nie jest jeszcze zaawansowany. Badania neuroobrazujące — emisyjna tomografia komputerowa pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) i pozytronowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) — wykazują zaburzenia układu dopaminergicznego we wczesnym okresie choroby i umożliwiają ocenę stopnia jej nasilenia, a także wykrycie przedklinicznego okresu choroby, jeszcze przed wystąpieniem objawów. Stwierdzenie mutacji genetycznych może być wskaźnikiem przedklinicznego okresu choroby u osób bez objawów klinicznych i zaburzeń stwierdzanych

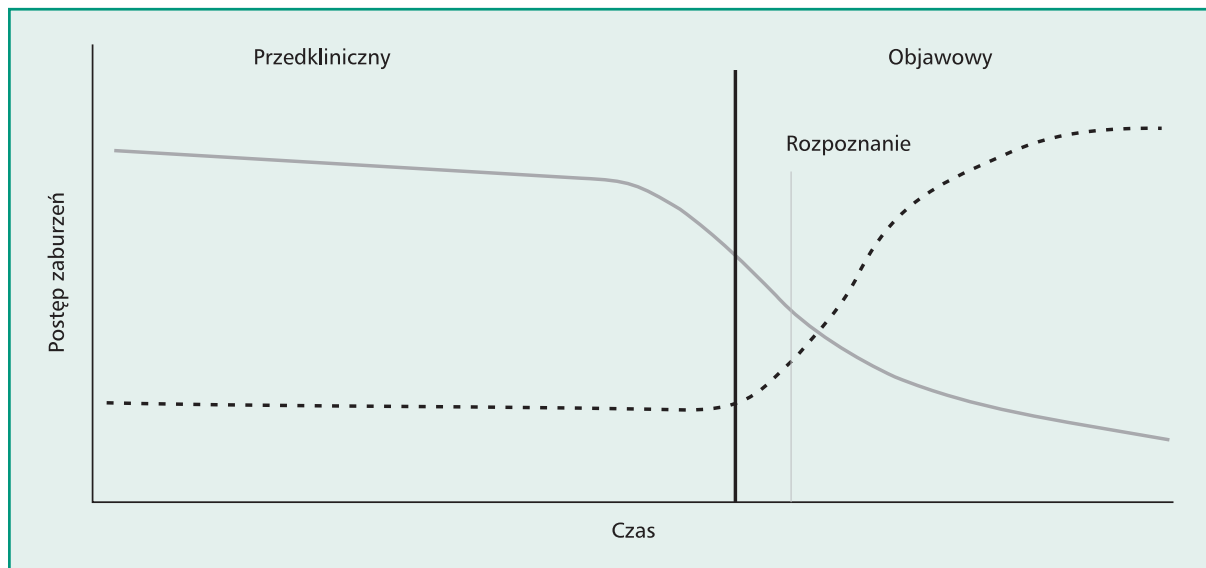
w testach fizjologicznych. Obecnie dostępnych jest wiele badań diagnostycznych umożliwiających wczesne wykrycie choroby, jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych, kiedy zanik neuronów istoty czarnej jest niewielki. Wprowadzenie leczenia hamującego lub zatrzymującego postęp choroby we wczesnym okresie neurodegeneracji dawałoby szanse na wydłużenie okresu pełnej sprawności funkcjonalnej pacjenta.

**Słowa kluczowe:** przedkliniczny okres choroby Parkinsona, testy diagnostyczne, leczenie neuroprotektoryjne

Choroba Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) jest jednym z najczęściej występujących schorzeń neurodegeneracyjnych. Częstość jej występowania w populacji po 55. roku życia wynosi około 1%, a po 75. roku życia — 3% [1]. Przyczyną klinicznych objawów PD jest uszkodzenie neuronów dopaminergicznych istoty czarnej, prowadzące do zmniejszenia stężenia dopaminy w prążkowie [2]. Podstawowe objawy ruchowe choroby, zdefiniowane jako charakterystyczne połączenie spowolnienia ruchowego, sztywności mięśniowej i drżenia, pojawiają się, gdy ubytek neuronów w istocie czarnej wynosi 60%, a stężenie dopaminy w prążkowie zmniejszy się o 60–80%. Rozpoznanie kliniczne PD ustala się w zaawansowanym okresie postępującego procesu neurodegeneracyjnego, kiedy zanik komórek istoty czarnej jest już znaczny (ryc. 1).

Postęp w zakresie molekularnych badań genetycznych i rozwój metod neuroobrazujących stworzyły możliwość zastosowania testów diagnostycznych

**Adres do korespondencji:** dr hab. med. Anna Krygowska-Wajs  
 Klinika Neurologii Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie  
 ul. Botaniczna 3, 31-503 Kraków  
 tel./faks: 012 424 86 24  
 e-mail: krygowska@neuro.cm-uj.krakow.pl  
 Polski Przegląd Neurologiczny 2006, tom 2, 4, 177-182  
 Wydawca: Wydawnictwo Via Medica  
 Copyright © 2006 Via Medica



Rycina 1. Postęp zaburzeń w przedklinicznym okresie choroby Parkinsona

nych w przedklinicznym okresie choroby, kiedy postępujący proces neurodegeneracji nie jest jeszcze zaawansowany [3–5]. Jednocześnie wprowadzenie leczenia neuroprotekcynowego, które zwalnia lub zatrzymuje postęp choroby w okresie, gdy zanik istoty czarnej jest niewielki, dawałoby szansę na wydłużenie okresu pełnej sprawności funkcjonalnej pacjenta. Wymaga to wczesnej diagnostyki PD: zastosowania metod diagnostycznych w najwcześniejszym okresie choroby, kiedy pojawiają się pierwsze objawy ruchowe (wczesne rozpoznanie kliniczne) lub identyfikacji osób z predyspozycją do rozwoju PD przed wystąpieniem objawów klinicznych (rozpoznanie przedklinicznego okresu choroby). Obecnie testy genetyczne umożliwiają identyfikację osób z mutacją genetyczną, należących do grupy ryzyka wystąpienia PD [4, 5]. Badania neuroobrazujące — emisyjna tomografia komputerowa pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) i pozytronowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) — wykazują zmiany w układzie dopaminergicznym nawet we wczesnym okresie choroby, przed ujawnieniem się objawów klinicznych [6]. Przedkliniczny okres PD trwa kilka lat. Na podstawie badań *in vivo* PET i SPECT obrazujących układ dopaminergiczny i badań *post mortem*, oceniających liczbę komórek barwnikonośnych istoty czarnej, wykazano, że początek procesu zaniku neuronów dopaminergicznych wyprzedza kliniczne rozpoznanie PD o 4–6 lat, a postęp zmian jest największy w po-

czątkowym okresie choroby [7–9]. Stopień zaniku komórek dopaminergicznych w istocie czarnej jest największy we wczesnym okresie rozwoju schorzenia [7]. Także progresja zaburzeń ruchowych we wczesnym okresie choroby jest większa niż w okresie późniejszym. Potwierdziły to obserwacje kliniczne, w których wykazano szybszy postęp choroby w ocenie za pomocą *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) w 1. niż 10. roku jej trwania [10].

Wyniki badań neuropatologicznych dowodzą, że przedkliniczny okres PD może być nawet dłuższy niż wskazują na to badania neuroobrazujące układu nigrostriatalnego, a neurodegeneracja rozpoczyna się poza istotą czarną. Wykazano, że jednym z obszarów, w których proces neurodegeneracji w PD zaczyna się najwcześniej, może być przedni obszar węchowy — opuszka węchowa oraz obszar przedniej części jądra węchowego [11]. Zanik komórek i występowanie ciał Lewy'ego w PD rozpoczyna się w neuronach niedopaminergicznych w mózgu i obejmuje: neurony cholinergiczne w jądrze podstawnym Meynerta, neurony noradrenergiczne jądra sinawego, serotoninerne neurony jądra szwu, jądro grzbietowe nerwu błędnego, opuszkę węchową, korę limbiczną, jądra wzgórza, a także obwodowe współczulne neurony układu żołądkowo-jelitowego i sercowo-naczyniowego [11].

U większości chorych występują objawy poprzedzające zaburzenia ruchowe zależne od uszkodzenia układów neurotransmisyjnych innych niż dopaminergiczny; są to zaburzenia czuciowe, takie jak:

Tabela 1. Testy diagnostyczne przedklinicznego i wczesnego okresu choroby Parkinsona

Test	Czułość	Specyficzność
Badanie węchu	++	+
Badania neuropsychologiczne	+	Niespecyficzne
Ultrasonografia przezczaszkowa	++	++
Scyntygrafia mięśnia sercowego MIBG-SPECT	++	++
SPECT z zastosowaniem transportera dopaminowego	++	++
PET z zastosowaniem 18 F-dopy	++	++
Testy genetyczne	++	++

MIBG (*metaiodobenzylguanidine* <sup>123</sup>I) — metajodobenzylguanidyna; SPECT (*single-photon emission computed tomography*) — emisyjna tomografia komputerowa pojedynczego fotonu; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna

ból, zaburzenia węchu, zaburzenia funkcji wegetatywnych, zaburzenia snu i objawy psychiczne.

Obecnie dostępnych jest wiele metod diagnostycznych uszkodzenia układu nigrostriatalnego i obszarów poza nim, pojawiającego się bardzo wcześnie w przebiegu choroby (tab. 1).

Badania neuroobrazujące — PET z zastosowaniem 18-fluorodopy, SPECT z zastosowaniem znacznika transportera dopaminy i przezczaszkowa ultrasonografia śródmózgowia — wykazują zaburzenia układu dopaminergicznego. Scyntygrafia mięśnia sercowego i testy oceniające zaburzenia węchowe mogą być szczególnie przydatne w wykrywaniu zaburzeń układu pozanigralnego. Testy neurofizjologiczne, choć cechują się dużą wrażliwością, nie są specyficzne w wykrywaniu przedchorobowych zaburzeń funkcji poznawczych i zaburzeń nastroju u osób z grupy ryzyka. W wybranych przypadkach testy genetyczne mogą wskazywać na zwiększone ryzyko choroby Parkinsona u osób bez objawów klinicznych i zaburzeń stwierdzanych w testach fizjologicznych.

### Neuroobrazowanie układu dopaminergicznego

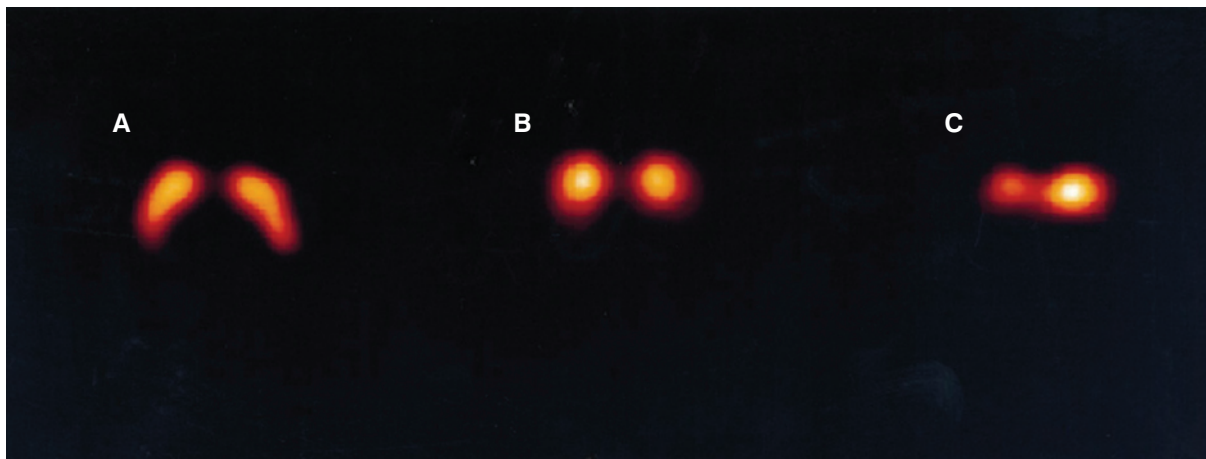
Badania neuroobrazowe — PET z zastosowaniem 18-fluorodopy i SPECT z zastosowaniem znacznika transportera dopaminowego — wykazują zaburzenia układu dopaminergicznego przed ujawnieniem się objawów ruchowych i umożliwiają ocenę stopnia ich nasilenia oraz postępu procesu neurodegeneracyjnego. Badania PET z zastosowaniem znakowanej 18-fluorodopy dowiodły zmniejszenia wychwytu 18-fluorodopy w prążkowie większe w skorupie niż w jądrze ogoniastym u bliźniąt bez objawów z PD przed wystąpieniem u nich objawów choroby [12]. U bliźniąt, u których w badaniu PET stwierdzono dysfunkcję układu dopaminergicznego, objawy kliniczne parkinsonizmu wystąpiły po kilku latach.

Badania z zastosowaniem znacznika transportera dopaminowego — [<sup>123</sup>I]-β-CIT i [<sup>123</sup>I]-FP-CIT SPECT — umożliwiają wykrycie zaburzeń w dopaminergicznym układzie presynaptycznym, wykazując zmniejszenie wiązania znacznika transportera dopaminowego w prążkowie bardziej nasilone w skorupie niż w jądrze ogoniastym we wczesnym okresie choroby i umożliwiając ocenę stopnia jej nasilenia [6]. Głównym ograniczeniem zastosowania PET i SPECT we wczesnej diagnostyce jest ich duży koszt i ograniczona dostępność znaczników.

Innym potencjalnym (choć nie do końca poznany) wskaźnikiem wczesnego rozpoznania PD jest zwiększona echogenność istoty czarnej stwierdzana w ultrasonografii przezczaszkowej. Zaburzenie to występowało u około 90% osób z PD [13]. Zwiększoną echogenność istoty czarnej obserwowano u ponad 60% osób bez objawów choroby, u których w badaniu PET stwierdzono zmniejszenie wychwytu fluorodopy w prążkowie. W innym badaniu zwiększoną echogenność wykazano u 50% krewnych pierwszego stopnia osób z PD [14]. Trwają badania zmierzające do określenia ryzyka wystąpienia PD u osób, u których stwierdzono zaburzenia węchu i zwiększoną echogenność istoty czarnej.

### Badanie SPECT mięśnia sercowego z zastosowaniem <sup>123</sup>I-metajodobenzylguanidyny

Zaburzenie unerwienia współczulnego serca można oceniać za pomocą znakowanej jodem metajodobenzylguanidyny (MIBG, *metaiodobenzylguanidine* <sup>123</sup>I) — prekursora noradrenaliny. W badaniach metodą SPECT z zastosowaniem MIBG u chorych z PD wykazano zmniejszenie radioaktywności w mięśniu sercowym, wskazujące na zaburzenie funkcji układu współczulnego obejmujące włókna pozazwojowe [15]. Badanie MIBG-SPECT przeprowadzone u osób we wczesnej fazie



**Rycina 2.** Przedkliniczny okres choroby: zaburzenia układu dopaminergicznego u krewnych osób z chorobą Parkinsona (PD, *Parkinson disease*), u których stwierdzono hiposmię. **A.** Prawidłowy wychwyty znacznika transportera [ $^{123}$ I]b-CIT SPECT u krewnego osoby z PD bez zaburzeń węchu; **B.** Zmniejszenie wychwyty transportera dopaminowego w prążkowiu większe w skorupie niż w jądrze ogoniastym u osoby bez objawów PD podobne do występującego u chorego z objawami klinicznymi; **C.** Zmniejszenie wychwyty znacznika transportera dopaminowego w prążkowiu, większe w skorupie niż w jądrze ogoniastym, bardziej nasilone jednostronnie u osoby z PD (dzięki uprzejmości i za zgodą dr H. Berendse, *Ann. Neurol.* 2001; 50: 34–41)

PD bez zaburzeń wegetatywnych wykazuje zmniejszenie wychwyty sercowego MIBG bez zmian w innych narządach. Nie stwierdzono zmian wychwyty w zwyrodnieniu wielosystemowym i postępującym porażeniu nadjądrowym, zatem metoda ta może być pomocna także w diagnostyce różnicowej we wczesnym okresie chorób neurodegeneracyjnych. Możliwość wykazania zaburzeń wychwyty MIBG we wczesnym okresie choroby oraz u pacjentów bez klinicznych objawów zaburzeń funkcji wegetatywnych sugeruje, że zmniejszenie wychwyty sercowego MIBG można rozważać jako wskaźnik wczesnego rozpoznania choroby (przed wystąpieniem objawów ruchowych) [3].

### Badanie węchu

Zaburzenia węchu stwierdza się u około 90% chorych z PD, również w bardzo wczesnym jej okresie, a ich wykrycie u krewnych pierwszego stopnia bez objawów PD jest związane z dużym prawdopodobieństwem wystąpienia choroby [16]. Zaburzenia węchu występują bardzo wcześnie w przebiegu PD, nie stwierdza się ich natomiast w zwyrodnieniu wielosystemowym i postępującym porażeniu nadjądrowym, co uzasadnia ich uwzględnienie we wczesnej diagnostyce PD, a także w rozpoznaniu przedklinicznego okresu choroby. Hiposmia może być wskaźnikiem ryzyka PD o potencjalnie szerokim zastosowaniu. Testy oceniające funkcje węchu nie są kosztowne i jeśli potwierdzi się ich skuteczność w identyfikowaniu osób z grupy ryzyka, mogą się stać badaniem przesiewowym. W badaniu obejmującym 361 kre-

wnych pierwszego stopnia osób z PD wykazano, że u 10% pacjentów z idiopatyczną hiposmią w ciągu 2 lat wystąpiły objawy kliniczne PD, nie stwierdzono ich natomiast u żadnej osoby bez zaburzeń węchu z grupy kontrolnej. Co więcej, u 12% osób z hiposmią w badaniu SPECT przeprowadzonym po 2 latach zaobserwowano zmniejszenie wychwyty transportera o 30–45% [16]. Zaburzenia w presynaptycznym układzie dopaminergicznym stwierdzono w badaniu SPECT u krewnych osób z PD, u których występowały zaburzenia węchu (ryc. 2) [17].

### Badania neuropsychologiczne

U wielu chorych przed wystąpieniem objawów ruchowych pojawiają się zaburzenia nastroju, depresja, zaburzenia orientacji wzrokowo-przestrzennej oraz zaburzenia funkcji planowania i wykonawczych [18]. Objawy te często o wiele lat wyprzedzają wystąpienie objawów ruchowych.

Ograniczeniem zastosowania testów neuropsychologicznych w identyfikacji osób z grupy ryzyka wystąpienia PD jest brak ich specyficzności.

Idiopatyczne zaburzenia zachowania w czasie fazy REM snu są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PD [18]. Stan ten definiuje się jako atonię mięśniową w czasie fazy snu REM, a także występowanie gwałtownych oraz skręcających ruchów ciała i kończyn w powiązaniu z marzeniami sennymi. W badaniu prospektywnym u 38% chorych, u których rozpoznano idiopatyczne zaburzenia zachowania podczas snu, w ciągu 7 lat wystąpiły objawy PD [18].

## Testy genetyczne w chorobie Parkinsona

Wykrycie mutacji genetycznych, które wywołują PD lub zwiększają ryzyko jej wystąpienia, pozwala na rozważenie możliwości zastosowania testów genetycznych u krewnych osób z PD w rodzinach, w których podejrzewa się obecność rodzinnej postaci choroby.

Dotychczas zidentyfikowano 11 genetycznych *loci*, oznaczonych jako PARK1–PARK11, wśród których wykryto mutacje w 5 genach odpowiedzialnych za występowanie PD: *PARK1* ( $\alpha$ -synukleiny), *PARK2* (parkiny), *PARK6* (białka PINK1), *PARK7* (białka DJ-1) oraz *PARK 8* (LRRK-2) [3–5, 19]. Zidentyfikowano również mutacje w 4 genach wywołujących atypowy parkinsonizm.

Obecnie można przeprowadzić testy wykrywające mutacje genu kodującego białko parkinę,  $\alpha$ -synukleinę oraz test wykrywający częstą mutację genu kodującego kinazę 2 z powtórzeniami bogatymi w leucynę (LRRK-2), wykonywany rutynowo w wielu krajach, który prawdopodobnie w nieodległej przyszłości będzie powszechnie dostępny [3, 4]. Badanie mutacji genu białka parkiny w parkinsonizmie o wczesnym początku zachorowania i u krewnych osób z mutacją genu parkiny umożliwia zidentyfikowanie osób z grupy ryzyka, nie pozwala jednak określić, kiedy wystąpią u nich zmiany neurodegeneracyjne i objawy kliniczne. Dotychczas wykryto wiele mutacji genu parkiny i ustalono, że polimorfizm tego genu nie zawsze wywołuje PD. Stopień penetracji mutacji genu *LRRK-2* nie został określony, dlatego stwierdzenie tej mutacji nie zawsze wiąże się z wystąpieniem choroby.

Testy genetyczne należy przeprowadzać w rodzinach, w których wykryto mutację genetyczną lub istnieje duże prawdopodobieństwo, że choroba Parkinsona jest wywołana nową mutacją (np. spokrewnieni rodzice albo co najmniej dwoje rodzeństwa, u których choroba wystąpiła w 2.–3. dekadzie życia).

Testy wykrywające mutację genu parkiny można przeprowadzić u osób, które dziedziczą chorobę w sposób autosomalny recesywny oraz u krewnych chorych ze stwierdzoną mutacją genu parkiny, u których objawy chorobowe wystąpiły przed 40. rokiem życia.

Badania w kierunku mutacji genu białka  $\alpha$ -synukleiny zaleca się w diagnostyce przedklinicznego okresu choroby u osób bez objawów klinicznych wyłącznie w rodzinach z wykrytą mutacją  $\alpha$ -synukleiny. U większości członków rodzin z mutacją lub triplikacją genu kodującego  $\alpha$ -synukleinę objawy chorobowe występują w 5. dekadzie życia,

a stopień penetracji genu jest pełny. Badania oceniające znaczenie testów genetycznych w PD (zarówno w okresie przedklinicznym, jak i diagnostycznych) wpływają na przyszłość praktyki klinicznej. Wykrywanie osób z grupy ryzyka PD będzie miało szczególne znaczenie w przyszłości, kiedy będzie możliwe leczenie neuroprotektynowe, zwalniające lub zatrzymujące postęp choroby.

## Leczenie we wczesnym okresie choroby Parkinsona

Dotychczasowe leczenie dopaminergiczne łagodzi objawy choroby szczególnie we wczesnym okresie, wiąże się jednak z wystąpieniem objawów niepożądanych, obejmujących dyskinezy i fluktuacje ruchowe. Chociaż leczenie objawowe łagodzi objawy PD, postępowanie zatrzymujące lub zwalniające proces neurodegeneracji nie jest znane. Pojawiają się również objawy, które nie odpowiadają na leczenie lewodopą, takie jak: niestabilność postawy, zaburzenia chodu z zamrożeniem, dysfagia i dyzartria. Dlatego poszukiwania leczenia neuroprotektynowego są podstawowym celem obecnych badań w PD [20, 21].

W badaniach klinicznych, których celem było opracowanie terapii neuroprotektynowych, nie uzyskano jednoznacznych wyników, chociaż wyniki ostatnich badań z zastosowaniem rasagiliny, koenzymu Q10 i agonistów dopaminy są obiecujące [21]. Badania agonistów receptorów dopaminowych — pramipeksolu i ropinirolu — wskazują na ich działanie neuroprotektynowe, potwierdzone wynikami badań neuroobrazujących. Zanim jednak wyciągnięto ostateczne wnioski dotyczące ich skuteczności neuroprotektynowej, konieczne są wieloletnie badania, ponieważ wiadomo, że mimo optymistycznych doniesień dotyczących deprenylu, wielośrodkowe badania tego związku przeprowadzone w latach 90. ubiegłego stulecia nie potwierdziły jednoznacznie jego skuteczności jako leku neuroprotektynowego.

Innym postępowaniem, które mogłoby spowalniać zanik neuronów dopaminergicznych, jest bezpośrednio osłabienie nadmiernej aktywności neuronów glutaminianergicznych poprzez zahamowanie aktywności jądra niskowzgórzowego lub przez farmakologiczną blokadę receptorów glutaminianergicznych.

Leczenie neurochirurgiczne, polegające na głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego, bezpośrednio osłabia transmisję glutaminianergiczną przez elektryczne zahamowanie aktywności jądra niskowzgórzowego, prowadzi do złagodzenia ob-

jawów klinicznych parkinsonizmu i może działać neuroprotekcynie. Amantadyna, blokując receptory NMDA, również zmniejsza transmisję glutaminianergiczną, której działanie spowalniające postęp choroby potwierdzono dotychczas wyłącznie w jednym badaniu klinicznym.

Trwają próby zastosowania terapii genowej, polegające na bezpośrednim wprowadzeniu genu kodującego dekarboksylazę kwasu glutaminowego (GAD, *glutamic acid decarboxylase*) — enzymu syntetyzującego kwas gamma-aminomasłowy (GABA, *gamma aminobutyric acid*) — do jądra niskowzgórzowego. Prowadzi to do zahamowania nadmiernej aktywności jądra niskowzgórzowego Luysa i szlaków wychodzących z tej struktury [22].

Na podstawie badań eksperymentalnych wykazano, że antagonisty receptorów adenylinowych A<sub>2</sub>A (istradefylina), stosowany w monoterapii lub w połączeniu z lewodopą we wczesnej fazie choroby Parkinsona, może wykazywać działanie neuroprotekcjne. Obecnie trwa III faza badań klinicznych oceniających skuteczność istradefiliny.

Dalsze badania zmierzające do ustalenia przyczyny oraz patogenyzy PD będą wytyczać cele i strategię dla przyszłych badań neuroprotekcjnego działania leków.

Postęp w zakresie molekularnych badań genetycznych, który doprowadził do zidentyfikowania 5 mutacji genetycznych kodujących białka, wskazuje na znaczenie zaburzeń ubikwitylizacji proteasomalnej odpowiedzialnej za degradację i eliminację nadmiaru białek w rodzinnej postaci PD. Ponadto u chorych ze sporadyczną postacią PD wykryto zaburzenie struktury i funkcjonowania proteasomu [23].

Odkrycia te sugerują, że leki zapobiegające nieprawidłowym przemianom konformacyjnym białek lub nasilające funkcje hamujące mogą wykazywać działanie protekcjne w PD i powinny być przedmiotem badań dotyczących nowych kierunków leczenia neuroprotekcjnego [23]. Wyniki badań laboratoryjnych wskazują, że wiele leków wykazuje działanie neuroprotekcjne, dotychczas nie zostało to jednak potwierdzone w badaniach klinicznych [24]. Wczesne rozpoznanie PD stwarza możliwość podjęcia leczenia neuroprotekcjnego we wczesnym okresie neurodegeneracji, kiedy zanik neuronów istoty czarnej jest jeszcze niewielki i jego spowolnienie dawałoby szansę wydłużenia okresu pełnej sprawności funkcjonalnej chorego.

## PIŚMIENNICTWO

1. de Rijk M.C., Breteler M.M., Graveland G.A. i wsp. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: The Europarkinson Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol. Neurosurg. Psych.* 1997; 67: 10–15.
2. Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O. i wsp. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. *J. Neurol. Sci.* 1973; 20: 415–455.
3. Siderowf A., Stern M.B. Preclinical diagnosis of Parkinson's disease: Are we there yet? *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2006; 6: 295–301.
4. McInerney-Leo A., Hadley D.W., Gwin-Hardy K. i wsp. Genetic testing in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2005; 20: 1–10.
5. Klein C., Schlossmacher G. The genetics of Parkinson's disease: implications for neurological care. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2006; 2: 136–146.
6. Booij J., Speelman J.D., Horstink M.W. i wsp. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur. J. Nucl. Med.* 2001; 28: 266–272.
7. Fearnley J.M., Lees A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283–2301.
8. Morrish P.K., Sawle G.V., Brooks D.J. The rate of progression of Parkinson's disease. A longitudinal [<sup>18</sup>F]DOPA PET study. *Adv. Neurol.* 1996; 69: 427–431.
9. Marek K.L., Seibyl J.P., Zoghbi S.S. i wsp. [<sup>123</sup>I]beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46: 231–237.
10. Lee C.S., Schulzer M., Mak E.K. i wsp. Clinical observations on the rate of progression of idiopathic parkinsonism. *Brain* 1994; 117: 501–507.
11. Braak H., Del Tredici K., Rub U. i wsp. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 2003; 24: 197–211.
12. Piccini P., Burn D.J., Ceravolo R. i wsp. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: Evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann. Neurol.* 1999; 45: 577–582.
13. Berg D., Roggendorf W., Schroder U. i wsp. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 999–1005.
14. Ruprecht-Dorfler P., Berg D., Tucha O. i wsp. Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroimage* 2003; 18: 416–422.
15. Courbon F., Brefel-Courbon C., Thalamas C. i wsp. Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2003; 18: 890–897.
16. Ponsen M.M., Stofers D., Booij J. i wsp. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2004; 56: 173–181.
17. Berendse H.W., Booij J., Chantal M.J. i wsp. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 34–41.
18. Schenck C.H., Bundlie S.R., Mahowald M.W. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older and initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology* 1996; 46: 388–393.
19. Wszolek Z., Pfeiffer R.F., Tsui Y. i wsp. Autosomal dominant parkinsonism-associated with variable synuclein and tau pathology. *Neurology* 2004; 62: 1619–1622.
20. Stawek J. Czy istnieje skuteczne leczenie neuroprotekcjne choroby Parkinsona? (Możliwości terapeutyczne na tle koncepcji etiopatogenetycznych). *Neurol. Neurochir. Pol.* 2000; 34 (4): 733–742.
21. Poewe W. The need for neuroprotective therapies in Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 23 (supl. 4): 2–9.
22. Hauser R.A., Lyons K.E. Future therapies for Parkinson's disease. *Neurol. Clin.* 2004; 22: 149–166.
23. McNaught K.P., Jackson T., JnoBaptiste R., Kapustin A., Olanow C.W. Proteasomal dysfunction in sporadic Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 23 (supl. 4): 37–49.
24. Uitti R.J., Wszolek Z.K. Concerning neuroprotective therapy for Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. Suppl.* 2006; 70: 433–437.