

Received: 2004.12.14  
 Accepted: 2005.07.05  
 Published: 2005.08.09

## Taupatie – choroby zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego związane z patologią białka tau

Tau-pathies: neurodegenerative diseases with pathology involving tau protein

Anna Pokryszko-Dragan, Mieszko M. Zagrajek, Krzysztof Słotwiński

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

### Streszczenie

Białko tau, związane z mikrotubulami (MAP-tau), odgrywa istotną rolę w stabilizacji struktury neuronu, transporcie aksonalnym, regulacji podziału komórki oraz w procesach apoptozy. W ostatnich latach znacznie dokładniej poznano strukturę i funkcję MAP-tau oraz charakter fizjologicznych i patologicznych przemian, jakim może ono ulegać. Choroby zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.), których patogenezą jest związana z patologią MAP-tau, obejmowane są wspólną nazwą taupatii. Należą do nich m.in.: choroba Alzheimera, otępienie czołowo-skroniowe, zwyrodnienie korowo-podstawne, postępujące porażenie nadjądrowe. Autorzy przedstawiają obraz kliniczny tych schorzeń (z dominującymi elementami zespołu otępiennego), a także możliwości ich diagnostyki i leczenia. MAP-tau jako marker procesu zwyrodnieniowego w o.u.n. znajduje już zastosowanie w przyżyciowej diagnostyce taupatii. Dalsze badania nad jego patologią mogą się przyczynić także do stworzenia nowych strategii terapeutycznych.

#### Słowa kluczowe:

białko tau • choroby neurodegeneracyjne • zespoły otępienne

### Summary

Microtubule-associated protein tau (MAP-tau) plays an important role in stabilizing neuronal structure, in axonal transport, regulating cellular division, and apoptotic processes. In recent years the structure and functions of MAP-tau, as well as its physiological changes and pathology, have been extensively studied. Degenerative diseases of the central nervous system having MAP-tau involved in their pathogenesis are called tau-pathies. This group includes Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. The authors present the clinical pictures of these diseases (with the dominant features of dementia), and current possibilities in their diagnosis and treatment. MAP-tau as a marker for neurodegenerative process is already used in the diagnosis of tau-pathies. Further studies on its pathology may also give rise to some new therapeutic strategies.

#### Key words:

tau protein • neurodegenerative disorders • dementia

#### Full-text PDF:

[http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol\\_59/7902.pdf](http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/7902.pdf)

#### Word count:

3047

#### Tables:

–

#### Figures:

–

#### References:

48

#### Adres autorki:

dr n. med. Anna Pokryszko-Dragan, Katedra i Klinika Neurologii AM, ul. Traugutta 118, 50-420 Wrocław;  
 e-mail: A-Z@pharmanet.com.pl

Białko tau należy do rodziny białek związanych z mikrotubulami (MAPs – microtubule associated proteins). Łączy się z podjednostkami tubulin, formuje cytoszkielet komórek nerwowych i zapewnia jego stabilność. Występuje przede wszystkim w neuronach, odpowiada za prawidłową strukturę i funkcję aksonu (zwłaszcza transport aksonalny), odgrywa ważną rolę w regulacji podziału komórkowego oraz w procesach apoptozy [3,14].

Gen MAP-tau zlokalizowano na długim ramieniu chromosomu 17 (17q21–22). Proces transkrypcji MAP-tau podlega złożonemu procesowi alternatywnego rozszczepiania (splicingu), w wyniku którego powstaje 6 izoform białka (45–70 kDa). W części C-końcowej białka (wiążącej się z mikrotubulami) znajdują się trzy (3R) lub cztery (4R) kolejno ułożone powtórzenia 31 aminokwasów, zaś część N-końcowa, łącząca się z błoną aksonalną, zawiera 29 (1N)- lub 58 (2N)-aminokwasowe wstawki. Obecność odcinka kodowanego przez ekson 10 prowadzi do powstania izoform zawierających cztery powtórzenia aminokwasów (4R); jego brak oznacza utworzenie izoform z trzema powtórzeniami (3R) [7,10,17,47]. Podczas rozwoju osobniczego dochodzi do zmian proporcji izoform 3R do 4R; proces ten prawdopodobnie ma wpływ na kształtowanie się aksonów oraz plastyczność neuronalną. W mózgu noworodków i niemowląt przeważają izoformy 3R, natomiast u osób dorosłych – 4R, które silniej wiążą się z mikrotubulami i w większym stopniu stabilizują cytoszkielet neuronalny [3,7].

MAP-tau podlega fosforylacji z udziałem kinaz białkowych, zwłaszcza w obrębie części C-końcowej i bogatego w prolinę tzw. P-regionu [16]. Zaburzenie równowagi pomiędzy dynamicznymi procesami fosforylacji i defosforylacji wpływa na zmiany regulacji aktywności białka i prowadzi do jego patologii. Białko tau podlega także innym modyfikacjom potranslacyjnym – zwłaszcza glikozylacji, ubikwitynacji oraz transglutaminacji. Proces glikozylacji MAP-tau prawdopodobnie ułatwia jego następczą patologiczną hiperfosforylację [29]. Sprzyjają jej także zaburzenia metabolizmu energetycznego komórki oraz zmniejszenie dostępności glukozy i insuliny [25].

Patologicznie zmienione białko tau (np. w wyniku mutacji typu „missense”, zaburzeń proporcji izoform 3R i 4R, nadmiernego ufosforylowania) wykazuje znacznie osłabione wiązanie z mikrotubulami oraz zwiększoną skłonność do agregacji [13,30,38]. Zazwyczaj tworzy podwójne, ślimakowato skręcone filamenty (PHF – paired helical filaments). Rzadziej przybierają one inną konformację (twisted, random coiled, straight filaments) [7]. Zasadniczą rolę w formowaniu PHF odgrywają izoformy 4R oraz odcinek C-końcowy białka tau [24]. Ukazały się doniesienia, że PHF-tau może być pierwszym przykładem patologicznej agregacji związanej z drugorzędową strukturą alfa (a nie beta, jak w większości procesów tego typu) [24,32,43]. PHF-tau jest bardzo stabilne i odporne na działanie czynników zewnętrznych [3,34]. Nie wykazano dotąd bezpośrednio neurotoksycznego działania patologicznie zmienionego białka tau. Stwierdzono natomiast, że jego akumulacja w neuronach prowadzi do zmniejszonej stabilności cytoszkieletu, zahamowania aktywności proteosomalnej oraz wypierania postaci nieufosforylowanej białka tau, niezbędnej do transportu aksonalnego mitochondriów pomiędzy jądrem

komórkowym a synapsą. W rezultacie dochodzi do zaburzeń funkcji neuronów i ich obumierania [41].

Złogi patologicznego tau (obecne zarówno w neuronach jak i w komórkach glejowych) mogą przybierać morfologicznie postaci zwyrodnienia włóknienkowatego (NFT – neurofibrillary tangles), nici neuropilowych, ciał Picka oraz plak neurytycznych (z dystroficznymi neurytami) [10,47].

Patologia MAP-tau jest związana ze starzeniem się mózgu; obecność nieprawidłowych postaci białka stwierdza się powszechnie w mózgu osób po 75 r.ż. (zwłaszcza w obszarze hipokampa) [11]. Choroby zwyrodnieniowe o.u.n., których patogeniza jest związana z patologią białka tau, obejmowane są wspólną nazwą taupatii. Należą do nich m.in.: choroba Alzheimerera (AD), zwyrodnienie korowopodstawne (CBD – corticobasal degeneration), postępujące porażenie nadjądrowe (PSP – progressive supranuclear palsy), otępienia czołowo-skroniowe (FTD – frontotemporal dementia). Nasilenie objawów klinicznych w przebiegu tych schorzeń koreluje z ilością patologicznego białka tau nagromadzonego w o.u.n. [10,28].

Analiza dokonana z użyciem swoistej immunoelektroforezy pozwoliła podzielić taupatie ze względu na występującą w nich patologię MAP-tau na cztery klasy [10]. Dla klasy I charakterystyczny jest główny triplet tau: 60, 64 i 69 kDa i jest ona reprezentowana przez AD i niektóre postaci FTD. W klasie II, obejmującej PSP oraz CBD, występują postaci tau 64 i 69 kDa. Klasę III charakteryzuje dublet tau: 60 i 64 kDa; typowym jej przedstawicielem jest choroba Picka (jedna z postaci FTD). Postać tau 60 kDa, obecna w dystrofii miotonicznej, jest znamieną dla klasy IV [7,11].

## CHOROBA ALZHEIMERA

Choroba Alzheimerera (AD) stanowi najczęstszą przyczynę otępienia zarówno przedstarczego, jak i u osób w podeszłym wieku [23]. Kryteria rozpoznania AD zostały sformułowane przez NINDS/ADRDA (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) w 1984 roku [35].

Około 15% przypadków AD to rodzinna postać schorzenia. Udowodniono związek AD z mutacjami genów na chromosomach 21, 1, 14 i 19. Większość z nich jest związana z powstawaniem beta-amyloidu – patologicznie zmienionego białka, o zwiększonej skłonności do agregacji w neuronach, analogicznie do patologii MAP-tau. Nie wyjaśniono dotąd jednoznacznie zależności ani kolejności występowania obu tych zjawisk. Za czynnik ryzyka AD (także postaci sporadycznych) uznawany jest polimorfizm genu apolipoproteiny E (obecność allelu E4) na chromosomie 19 [30,45]. W patogenizie AD rozważany jest także udział zaburzeń degradacji proteosomalnej i funkcji tzw. białek opiekuńczych, a także procesu zapalnego [37].

Zmienione MAP-tau odkłada się w postaci zwyrodnienia włóknienkowatego lub plak neurytycznych. Złogi beta-amyloidu tworzą blaszki starcze (amyloidowe) [11]. Te charakterystyczne dla AD zmiany histopatologiczne, wraz z zanikiem neuronów, obecne są początkowo w strukturach układu limbicznego (zwłaszcza w hipokampie), w jądrze Meynerta i ciele migdałowatym, a następnie obejmują dalsze obszary kory mózgowej i jądra podstawy [14].

Choroba rozpoczyna się po 65 r.ż. (w postaci rodzinnej w 5 lub 6 dekadzie) i ma przebieg postępujący. Charakterystycznym wczesnym objawem są zaburzenia pamięci, początkowo świeżej (trudności z przyswojeniem nowych informacji w zakresie semantycznym), następnie także trwałej i proceduralnej (dotyczącej ogólnej wiedzy i posiadanych umiejętności). Wcześniej dochodzi również do zaburzeń uwagi, orientacji wzrokowo-przestrzennej i praktyki [12]. W zaawansowanym stadium AD chorzy nie rozpoznają bliskich osób i otoczenia, a nawet własnego odbicia w lustrze. W późniejszym okresie choroby dołączają się zaburzenia mowy, początkowo o charakterze dysnomii (trudności w znalezieniu odpowiednich słów), następnie związane z upośledzonym rozumieniem i płynnością mowy [20,48]. Chorzy są zazwyczaj apatyczni, niekiedy jednak obserwuje się u nich pobudzenie psychoruchowe z cechami agresji. Zaburzenia zachowania obejmują ponadto bezcelowe wykonywanie prostych lub bardziej złożonych czynności; chorych cechuje także niezdolność modyfikacji zachowań i reakcji. Często współistnieje zespół depresyjny. W części przypadków występują objawy wytwórcze: urojenia (o treści prześladowczej, związanej z poczuciem winy itp.) oraz omamy, głównie wzrokowe (niekiedy trudne do odróżnienia od zaburzeń rozpoznawania) [6].

Rozwiniętemu zespołowi otępiennemu towarzyszą zazwyczaj nieznaczne odchylenia od normy w badaniu fizykalnym. Często stwierdza się objawy deliberacyjne. Już we wczesnym okresie choroby mogą się rozwinąć zaburzenia wegetatywne w postaci zaburzeń snu i rytmu dobowego, zaburzeń łaknienia ze spadkiem masy ciała oraz obniżonego popędu seksualnego; do zaburzeń zwieraczy dochodzi stosunkowo późno. U kilkunastu procent chorych w zaawansowanym stadium AD występują mioklonie, napady drgawkowe oraz objawy pozapiramidowe (sztywność, spowolnienie) [20,45].

Badania obrazowe (TK, MRI) uwidaczniają zanik płata skroniowego, zwłaszcza w obszarze hipokampa (MTA – medial temporal atrophy). Badania czynnościowe (fMRI, SPECT) wykazują symetrycznie obniżony przepływ w okolicach czołowo-ciemiennych. Spektroskopia MRI wykazuje swoiste zaburzenia metabolizmu w postaci spadku stężenia NAA (zwłaszcza w stosunku do stężenia kreatyny oraz wysokoenergetycznych związków fosforu) [22,27]. W EEG stwierdza się nieswoiste spowolnienie czynności podstawowej.

Ze względu na dominujące w etiologii AD zaburzenia przekąźnictwa cholinergicznego w o.u.n, we wczesnych i umiarkowanie zaawansowanych postaciach choroby stosuje się inhibitory acetylocholinoesterazy (donepezyl, riwastygmina, galantamina), w celu spowolnienia progresji zaburzeń poznawczych [34,40]. W zaawansowanych stadiach otępienia pewną skuteczność wykazuje memantina, antagonist receptoru NMDA. W leczeniu wspomagającym mogą być pomocne leki przeciwdepresyjne lub – w przypadku stanów pobudzenia lub objawów wytwórczych - neuroleptyki nowej generacji [34].

#### **OTĘPIENIE CZOŁOWO-SKRONIOWE**

Otępienia czołowo-skroniowe, uznawane za trzecią co do częstości przyczynę otępienia (po chorobie Alzheimera

i otępieniu naczyniowym), stanowią 10–20% przypadków demencji wieku przedstarczego. Nazwę otępienia czołowo-skroniowego (frontotemporal dementia – FTD) zaproponowano w 1987 r. dla grupy schorzeń zwyrodnieniowych o.u.n. Do grupy tej zaliczane są: choroba Picka, wariant czołowy i skroniowy FTD, afazja pierwotnie postępująca (PPA), otępienie semantyczne (SD), FTD z parkinsonizmem oraz FTD towarzyszące chorobie neuronu ruchowego [46]. Kryteria diagnostyczne FTD zostały opracowane przez tzw. grupę Lund-Manchester w 1994 r. i zmodyfikowane w 1998 r. [8].

U 50% chorych wywiad rodzinny w kierunku zespołów otępiennych jest pozytywny. Jednak tylko u około 500 chorych, głównie z FTD współistniejącym z parkinsonizmem, stwierdzono różnorodne mutacje genu MAP-tau. Patologia tau może odpowiadać klasie I, II lub III; została wykazana także w przypadkach mutacji genów na chromosomie 3 (pojedyncze rodziny). Opisano także rodziny z mutacjami genów na chromosomach 9 i 15. Zwraca uwagę duża różnorodność fenotypowa, nawet wśród członków rodziny z tą samą mutacją [42,47].

Patologiczne złogi białka tau przybierają postać NFT lub ciałek Picka (również ubikwitynopozytywnych). Obraz histopatologiczny FTD cechuje zanik płatów czołowych i przedniej części płatów skroniowych, a także zmiany w obrębie prążkowania, układu limbicznego i wzgórze. Ubytkowi dużych neuronów ze zwyrodnieniem gąbczastym lub mikrowakuolizacją powierzchniowych warstw kory towarzyszy odczyn glejowy. W prawie 25% przypadków stwierdza się komórki Picka (achromatyczne balonowate neurony); a w FTD współistniejącym z MND – zanik neuronów ruchowych rogów przednich oraz wtęty ubikwitynopozytywne (tzw. „coiled bodies”) [8,46].

FTD rozpoczyna się zazwyczaj w 4–6 dekadzie życia, z jednakową częstością u kobiet i mężczyzn [46]. Przebieg początkowo ma charakter podostry, a następnie wolno postępujący. Już we wczesnym okresie choroby dochodzi do utraty tzw. świadomości osobistej i społecznej, przejawiającej się brakiem troski o higienę i wygląd, zaniedbaniem dotychczasowych obowiązków, niestosownym zachowaniem, a niekiedy popełnianiem wykroczeń przeciw prawu. Charakterystyczne są objawy odhamowania w postaci hałaśliwego, często wulgarnego lub agresywnego zachowania i demonstrowania popędu seksualnego. Chorych cechuje tzw. hiperoralność: skłonność do poznawania otoczenia głównie za pomocą zmysłu smaku oraz nieumiarowane spożywanie pokarmów, palenie tytoniu i picie alkoholu. Charakterystyczne są zachowania stereotypowe: wielokrotne powtarzanie zarówno prostych gestów, jak i złożonych rytuałów. Obserwuje się także zachowania utylizacyjne: używanie wszystkich przedmiotów znajdujących się w otoczeniu, często niezgodnie z ich przeznaczeniem. Obok wzmożonej aktywności z opisanymi powyżej elementami odhamowania i persewacji, u chorych może wystąpić także obniżony napęd, brak spontaniczności i inercja [20,21]. W sferze emocjonalnej dominuje spłylenie afektu: niezdolność do wyrażania uczuć i brak zaangażowania emocjonalnego w sprawy własne i innych osób, zdarzają się stany depresyjne i lękowe. Myślenie i działanie chorych charakteryzuje brak elastyczności, a także zaburzenia koncentracji uwagi i myślenia abstrakcyjne-

go. Orientacja wzrokowo-przestrzenna, praktyka i pamięć są względnie zachowane, zwłaszcza we wczesnym okresie choroby, co umożliwia chorym samodzielne funkcjonowanie w pewnym zakresie. Wczesna utrata krytycyzmu powoduje że chorzy z FTD nie zdają sobie zazwyczaj sprawy z własnych zaburzeń poznawczych i zachowania; dla uzyskania pełnego ich obrazu niezbędna jest relacja rodziny lub otoczenia [20,36].

Bardzo istotnym elementem obrazu klinicznego FTD są postępujące zaburzenia mowy: jej stereotypowość i zubożenie aż do zupełnego mutyzmu. Zaburzenia te wysuwają się na plan pierwszy w PPA i SD, podczas gdy w pozostałych postaciach FTD dominują zaburzenia zachowania i osobowości. W PPA zaburzona jest płynność mowy i składnia, występują trudności w znalezieniu odpowiednich słów (dysnomia) oraz zniekształcenia słów (parafazy fonemiczne), przy względnie zachowanym rozumieniu ich znaczenia. Zaburzeniom mowy mogą towarzyszyć aleksja i agrafia oraz elementy agnozji wzrokowej i słuchowej. W przebiegu SD płynność mowy i poprawność składni jest zachowana, natomiast w znacznym stopniu zaburzone jest rozumienie znaczenia słów, a także zdolność rozpoznawania przedmiotów, twarzy, dźwięków [21,46]. Charakterystycznym dla FTD zespołowi otępiennemu towarzyszą zazwyczaj skąpe objawy fizykalne. We wczesnym okresie ograniczają się do objawów deliberacyjnych oraz innych, związanych z uszkodzeniem płatów czołowych (objaw chwytny, „buldoga”, Kraala). Mogą wystąpić również zaburzenia zwieraczy oraz hipotonia lub wahania ciśnienia tętniczego krwi. W późniejszym okresie może rozwinąć się zespół pozapiramidowy z akinezją, sztywnością i drżeniem [8]. Za odrębną postać FTD uznawany jest zespół otępienny towarzyszący chorobie neuronu ruchowego, z objawami postępującego uszkodzenia ośrodkowego i obwodowego neuronu ruchowego [20,46].

Badania obrazowe (TK i MRI) w FTD uwidoczniają zanik płatów czołowych i skroniowych (niekiedy asymetryczny – np. w PPA zanik dotyczy głównie półkuli dominującej). W czynnościowych badaniach obrazowych (fMRI, PET i SPECT) wykazano obniżenie aktywności metabolicznej tych obszarów. Zapis EEG jest prawidłowy, nawet w zaawansowanych postaciach FTD [36].

W leczeniu zaburzeń nastroju i zachowania w przebiegu FTD stosuje się inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), natomiast w łagodzeniu pobudzenia psychoruchowego i agresji przydatne są neuroleptyki nowej generacji (risperidon, olanzapina) oraz leki przeciwpadaczkowe: karbamazepina lub kwas walproinowy. Należy zwrócić uwagę, że inhibitory acetylocholinoesterazy nie są skuteczne w leczeniu FTD, a w niektórych przypadkach mogą nasilać zaburzenia zachowania. Zespoły pozapiramidowe współistniejące z FTD nie poddają się zazwyczaj leczeniu L-dopą [20,21].

### **ZESPOŁY „PARKINSONIZM-PLUS”**

Postępujące porażenie nadjądrowe (PSP) oraz zwyrodnienie korowo-podstawne (CBD) są zaliczane do tzw. zespołów „parkinsonizm-plus” i stanowią wśród nich 3–10% częstości występowania około 5/100 000 [39]. Stwierdzana w tych schorzeniach patologia białka tau zaliczana jest do klasy II.

Przewaga izoform 4R jest prawdopodobnie związana z polimorfizmem genu MAP-tau (tzw. A0, dotyczy powtarzającej się dwunukleotydydowej sekwencji). Zaobserwowano także wydłużony haplotyp H1 tego genu [3,4,9,30].

W PSP i CBD złoży białka tau w postaci NFT występują w neuronach i komórkach gleju (głównie w astrocytach). W badaniu histopatologicznym stwierdza się zanik neuronów z gliozą w obrębie kory mózgowej (zwłaszcza okolic czołowych i ciemieniowych) i jąder podstawy (przede wszystkim istoty czarnej i prądkowia). Charakterystycznymi zmianami są achromatyczne, balonowato rozdęte neurony oraz zasadochłonne wtręty w astrogleju w obszarach objętych zanikiem [3,31].

W patogenezie PSP rozważa się także rolę zaburzeń czynności mitochondriów, polegających zwłaszcza na obniżeniu aktywności kompleksu dehydrogenazy alfa-ketoglutaranu oraz fosforylacji oksydacyjnej. Być może ma to związek z odmiennym w PSP i CBD charakterem przemian, jakim podlegają wewnątrzkomórkowe złoży MAP-tau [2].

PSP rozpoczyna się około 60 r.ż.; choroba szybko postępuje i doprowadza do zgonu po kilku latach. Najbardziej charakterystyczny objaw stanowi zaburzenie pionowych ruchów gałek ocznych, zwłaszcza ku dołowi, dochodzi także do spowolnienia ruchów sakkadowych gałek [15,31]. Inne typowe objawy, według kryteriów Golbe'a i wsp. [18], to: zespół rzekomoopuszkowy oraz zaburzenia odruchów postawnych (i związane z nimi zaburzenia równowagi z częstymi upadkami) obecne już we wczesnym okresie choroby, przymusowe ustawienie głowy i szyi z odchyleniem do tyłu (retrocollis), dodatnie objawy piramidowe, sztywność bardziej zaznaczona w mięśniach osiowych niż kończym. Niekiedy współistnieje drżenie spoczynkowe o niewielkim nasileniu. Stałym elementem obrazu klinicznego są zaburzenia funkcji poznawczych. Otępienie w przebiegu PSP ma charakter podkorowy z wyraźnie zaznaczonym zespołem czołowym i deficytem funkcji wykonawczych. W obrazie klinicznym dominuje spowolnienie psychoruchowe, zaburzenia uwagi oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych. Procesy pamięci, zarówno świeżej jak i trwałej, są względnie niezaburzone (w całym okresie choroby możliwe jest nabywanie nowych i odtwarzanie już nabytych informacji). Zaburzenia mowy obejmują przede wszystkim stronę wykonawczą z zaburzeniami artykulacji i jej spowolnieniem, na ogół bez zaburzeń strony językowej (zachowana jest gramatyka i składnia zdaniowa). W zakresie sfery emocjonalno-motywacyjnej obserwuje się przede wszystkim utratę zainteresowań, ze współwystępującą apatią i zaznaczoną drażliwością. Charakterystyczna jest nadmierna drobiazgowość, ze skłonnością do rozpamiętywania i „zaleganiem” negatywnych emocji. Niezależnie od stadium zaawansowania choroby zaburzenia poznawcze wykazują znaczną zmienność nasilenia (fluktuacje niekiedy nawet dobowe). Należy zaznaczyć, że mimo rozwijającego się pełnego obrazu zespołu otępiennego możliwe jest planowanie i organizowanie codziennych zajęć. Tak więc możliwe jest względnie samodzielne funkcjonowanie [15,31].

W badaniach neuroobrazowych (TK, MRI głowy) widoczny jest zanik w obrębie pnia mózgu (dotyczący zwłaszcza śródmózgowia i mostu) oraz poszerzenie układu komorowego (głównie komory III i IV) [15,18,31].

W przebiegu zwyrodnienia korowo-podstawnego (CBD) objawy pozapiramidowe (spowolnienie, sztywność i hipokinetyza, a także dystonia kończyn) występują początkowo asymetrycznie, stopniowo mogą obejmować także drugą połowę ciała. Bardzo charakterystycznym objawem jest uczucie „obcości kończyny” (alien limb syndrome) z jej apraxją. Mogą współistnieć zaburzenia czucia i mioklonie, sporadycznie także zaburzenia pionowych ruchów gałek ocznych lub zespół rzekomoopuszki [26,33]. W późniejszym okresie choroby rozwijają się – zazwyczaj niezbyt nasilone – zaburzenia funkcji poznawczych: pamięci (zwłaszcza epizodycznej) i orientacji wzrokowo-przestrzennej, zaburzenia mowy (związane głównie z apraxją twarzy i języka, niekiedy także o charakterze niepełnej afazji) oraz zaburzenia zachowania (charakterystyczne dla zespołu czołowego). Schorzenie ma przebieg postępujący [19].

W badaniach obrazowych (TK, MRI) stwierdza się asymetryczny (częściej po stronie półkuli dominującej) zanik korowo-podkorowy, głównie okolice ciemieniowej. Badanie SPECT wykazuje zmniejszenie metabolizmu w okolicy czołowo-ciemieniowo-skroniowej oraz w jądrach podstawy [44].

Dotychczas nie jest znane skuteczne leczenie PSP ani CBD. Podobnie jak w innych zespołach parkinsonizm-plus, brak reakcji na L-dopę i inne leki przeciwparkinsonowskie.

Jako odrębny IV typ sklasyfikowano patologiczne zmiany MAP-tau (z przewagą tzw. krótkich izoform 3R) stwierdzane w dystrofii miotonicznej. Schorzenie to dziedziczy się autosomalnie dominująco i zaliczane jest do mutacji dynamicznych: związanych ze zwielokrotnieniem tripleatów nukleotydowych (mutacja w obrębie genu kinazy białkowej na chromosomie 19) [3,17]. W obrazie klinicznym dominuje zanik mięśni z objawem miotonicznym (przetrwałym skurczem mięśni, samoistnym lub po zadziałaniu bodźca zewnętrznego). Chorych cechuje spowolnienie psychoruchowe, wzmożona senność, apatia, nierzadko cechy zespołu depresyjnego. Stwierdza się łagodne zaburzenia poznawcze, które dotyczą przede wszystkim uwagi, orientacji przokowo-przestrzennej oraz percepcji. W większości przypadków IQ jest obniżony [5]. Współistnieją zazwyczaj: zaćma, zaburzenia hormonalne, uszkodzenie mięśnia serca i wątroby. W ustaleniu rozpoznania dystrofii miotonicznej pomocne jest badanie EMG, wykazujące cechy

uszkodzenia miogenego i obecność ciągów miotonicznych, a niekiedy także badanie histopatologiczne wycinka mięśnia. Badania obrazowe potwierdzają zajęcie o.u.n. w tym schorzeniu, uwidaczniając zanik korowy (głównie płatów czołowych) i podkorowy (z poszerzeniem układu komorowego) oraz obniżoną perfuzję i metabolizm glukozy w okolicach czołowo-ciemieniowo-skroniowych. W badaniach autopsyjnych oprócz NFT wykazano obecność kwasochłonnych wtrętów w neuronach wzgórza oraz charakterystycznych, pręcikowatych tworów w neuronach jądra ogoniastego [1,5].

W ostatnich latach patologię MAP-tau stwierdzono w wielu innych schorzeniach o.u.n.: m.in. w zespole Downa, podostym stwardniającym zapaleniu mózgu, niektórych chorobach prionowych (choroba Gerstmann-Strauslra-Scheinkera), parkinsonizmie pośpiączkowym, chorobie Hallervordena-Spatza oraz w rzadkich postaciach otępień (z ziarnistościami argyrofilnymi, z NFT i zwapnieniami, z angiopatią amyloidową). Większość z nich charakteryzuje zajęcie kory mózgowej oraz struktur podkorowych, objawiające się zaburzeniami funkcji poznawczych i wyższych czynności nerwowych oraz elementami zespołu pozapiramidowego. Jest to jednak grupa niejednorodna zarówno pod względem obrazu klinicznego, jak i etiologii (schorzenia pierwotnie zwyrodnieniowe i infekcyjne, genetycznie uwarunkowane lub nabyte). W większości z tych schorzeń zwraca uwagę współistnienie z taupatią patologii innego białka (białko prionowe PrP, alfa-synukleina, białko prekursorowe amyloidu), które również ulega nadmiernej agregacji. Zaburzeniom tego typu przypisuje się istotną rolę w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych [7,10,20,30].

Stężenie MAP-tau w płynie mózgowo-rdzeniowym jest uznawane za marker procesu zwyrodnieniowego w o.u.n. i odgrywa coraz większą rolę m.in. we wczesnej diagnostyce choroby Alzheimera [14]. Marker ten może znaleźć także zastosowanie w monitorowaniu przebiegu choroby i skuteczności leczenia. Substancje modyfikujące metabolizm białka tau (np. hamujące jego glikozylację lub zapobiegające jego nadmiernej fosforylacji) są przedmiotem eksperymentalnych badań jako leki potencjalnie zapobiegające rozwojowi AD [40]. Dalsze badania nad MAP-tau i jego patologią mogą się przyczynić do jeszcze lepszego poznania etiopatogenezy chorób neurozwyrodnieniowych, otwierając nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Abe K., Fujimura H., Toyooka K., Yorifuji S., Nishikawa Y., Hazama T., Yanagihara T.: Involvement of the central nervous system in myotonic dystrophy. *J. Neurol. Sci.*, 1994; 127: 179–185
- [2] Arai T., Ikeda K., Akiyama H., Tsuchiya U., Yagishita S., Takamatsu J.: Intracellular processing of aggregated tau differs between corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neuroreport*, 2001; 12: 935–938
- [3] Arvanitakis Z., Wszolek Z.K.: Recent advances in the understanding of tau protein and movement disorders. *Curr. Opin. Neurol.*, 2001; 14: 491–497
- [4] Baker M., Litvan I., Houlden H., Adamson J., Dickson D., Perez-Tur J., Hardy J., Lynch T., Bigio E., Hutton M.: Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy. *Hum. Mol. Genet.*, 1999; 8: 711–715
- [5] Bird T.D., Follett C., Griep E.: Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1983; 46: 971–980
- [6] Bozzola F.G., Gorelick P.B., Freels S.: Personality changes in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*, 1992; 49: 297–300
- [7] Buee L., Delacourte A.: Comparative biochemistry of tau in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, FTDP-17 and Pick's disease. *Brain Pathol.*, 1999; 9: 681–693
- [8] Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1994; 57: 416–418
- [9] Conrad C., Andreadis A., Trojanowski J.Q., Dickson D.W., Kang D., Chen X., Wiederholt W., Hansen L., Masliah E., Thal L.J., Katzman R., Xia Y., Saitoh T.: Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear palsy. *Ann. Neurol.*, 1997; 41: 277–281
- [10] Delacourte A., Buee L.: Tau pathology: a marker of neurodegenerative disorders. *Curr. Opin. Neurol.*, 2000; 13: 371–376

- [11] Delacourte A., David J.P., Sergeant N., Buee L., Wattez A., Vermersch P., Ghazali F., Fallet-Bianco C., Pasquier F., Lebert F., Petit H., Di Menza C.: The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 1999; 52: 1158–1165
- [12] de la Torre J.C.: Alzheimer's disease: how does it start? *J. Alzheimers Dis.*, 2002; 4: 497–512
- [13] de Silva R., Lashley T., Gibb G., Hanger D., Hope A., Reid A., Bandopadhyay R., Utton M., Strand C., Jowett T., Khan N., Anderton B., Wood N., Holton J., Revesz T., Lees A.: Pathological inclusion bodies in tauopathies contain distinct complements of tau with three of four microtubule-binding repeat domains as demonstrated by new specific monoclonal antibodies. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2003; 29: 288–302
- [14] Dobryszcka W., Leszek J.: Molekularne i kliniczne aspekty choroby Alzheimer'a. *Volumed, Wrocław* 2001, 14–15
- [15] Dubois B., Pillon B., Legault F., Agid Y., Lhermitte F.: Slowing of cognitive processing in progressive supranuclear palsy. A comparison with Parkinson's disease. *Arch. Neurol.*, 1988; 45: 1194–1199
- [16] Eidenmuller J., Fath T., Maas T., Sontag E., Brandt R.: Phosphorylation-mimicking glutamate clusters in the proline-rich region are sufficient to simulate the functional deficiencies of hyperphosphorylated tau protein. *Biochem. J.*, 2001; 357: 759–767
- [17] Goedert M., Spillantini M.G., Jakes R., Rutherford D., Crowther R.A.: Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron*, 1989; 3: 519–526
- [18] Golbe L.I., Davis P.H., Schonberg B.S., Duvoisin R.C.: The natural history and prevalence of progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 1987; 37(Suppl.): 121
- [19] Graham N.L., Bak T.H., Hodges J.R.: Corticobasal degeneration as a cognitive disorder. *Mov. Disord.*, 2003; 18: 1224–1232
- [20] Greicius M.D., Geschwind M.D., Miller B.L.: Presenile dementia syndromes: an update on taxonomy and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2002; 72: 691–700
- [21] Gustafson L.: Clinical picture of frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. *Dementia*, 1993; 4: 143–148
- [22] Haxby J.V., Grady C.L., Koss E., Horwitz B., Heston L., Schapiro M., Friedland R.P., Rapoport S.I.: Longitudinal study of the cerebral metabolic asymmetries and associated neuropsychological patterns in early dementia of the Alzheimer type. *Arch. Neurol.*, 1990; 47: 753–760
- [23] Hendrie H.C.: Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 1998; 6 (2 Suppl.1): S3–S18
- [24] Hiraoka S., Yao T.M., Minoura K., Tomoo K., Sumida M., Taniguchi T., Ishida T.: Conformational transition state is responsible for assembly of microtubule-binding domain of tau protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004; 315: 659–663
- [25] Hoyer S.: Brain glucose and energy metabolism abnormalities in sporadic Alzheimer disease. Causes and consequences: an update. *Exp. Gerontol.*, 2000; 35: 1363–1372
- [26] Jankowicz E., Drozdowski W., Halicka D.: Zwyrodnienie korowo-podstawne. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2000; 34: 121–131
- [27] Johnson K.A., Albert M.S.: Perfusion abnormalities in prodromal AD. *Neurobiol. Aging*, 2000; 21: 289–292
- [28] Keck S., Nitsch R., Grune T., Ullrich O.: Proteasome inhibition by paired helical filament-tau in brains of patients with Alzheimer's disease. *J. Neurochem.*, 2003; 85: 115–122
- [29] Liu F., Zaidi T., Iqbal K., Grundke-Iqbal I., Merkle R.K., Gong C.X.: Role of glycosylation in hyperphosphorylation of tau in Alzheimer's disease. *FEBS Lett.*, 2002; 512: 101–106
- [30] Lovestone S., McLoughlin D.M.: Protein aggregates and dementia: is there a common toxicity? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2002; 72: 152–161
- [31] Maher E.R., Lees A.J.: The clinical features and natural history of the Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology*, 1986; 36: 1005–1008
- [32] Mandelkow E., Song Y.H., Schweers O., Marx A., Mandelkow E.M.: On the structure of microtubules, tau, and paired helical filaments. *Neurobiol. Aging*, 1995; 16: 347–354
- [33] Mathuranath P.S., Xuereb J.H., Bak T., Hodges J.R.: Corticobasal ganglionic degeneration and/or frontotemporal dementia? A report of two overlap cases and review of literature. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2000; 68: 304–312
- [34] Mayeux R., Sano M.: Treatment of Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1670–1679
- [35] McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M.: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 1984; 34: 939–944
- [36] Miller B.L., Cummings J.L., Villanueva-Meyer J., Boone K., Mehinger C.M., Lesser I.M., Mena I.: Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. *Neurology*, 1991; 41: 1374–1382
- [37] Morrison J.H., Hof P.R.: Life and death of neurons in the aging brain. *Science*, 1997; 278: 412–419
- [38] Nagiec E.W., Sampson K.E., Abraham I.: Mutated tau binds less avidly to microtubules than wildtype tau in living cells. *J. Neurosci. Res.*, 2001; 63: 268–275
- [39] Nath U., Ben-Shlomo Y., Thomson R.G., Morris H.R., Wood N.W., Lees A.J., Burn D.J.: The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain*, 2001; 124: 1438–1449
- [40] Palmer A.M.: Pharmacotherapy for Alzheimer's disease: progress and prospects. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2002; 23: 426–433
- [41] Rapoport S.I.: Coupled reductions in brain oxidative phosphorylation and synaptic function can be quantified and staged in the course of Alzheimer disease. *Neurotox. Res.*, 2003; 5: 385–398
- [42] Rosso S.M., van Swieten J.C.: New developments in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. *Curr. Opin. Neurol.*, 2002; 15: 423–428
- [43] Sadqi M., Hernandez F., Pan U., Perez M., Schaeberle M.D., Avila J., Munoz V.: Alpha-helix structure in Alzheimer's disease aggregates of tau-protein. *Biochemistry*, 2002; 41: 7150–7155
- [44] Schneider J.A., Watts R.L., Gearing M., Brewer R.P., Mirra S.S.: Corticobasal degeneration: neuropathologic and clinical heterogeneity. *Neurology*, 1997; 48: 959–969
- [45] Selkoe D.J.: Alzheimer's disease: genotypes, phenotypes, and treatments. *Science*, 1997; 275: 630–631
- [46] Snowden J.S., Neary D., Mann D.M.: Frontotemporal dementia. *Br. J. Psychiatry*, 2002; 180: 140–143
- [47] Spillantini M.G., Goedert M.: Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci.*, 1998; 21: 428–433
- [48] Teri L., McCurry S.M., Edland S.D., Kukull W.A., Larson E.B.: Cognitive decline in Alzheimer's disease: a longitudinal investigation of risk factors for accelerated decline. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 1995; 50A: M49–M55