

Etiologija Alzheimerjeve bolezni in drugih najpogostejših demenc

Aleš Kogoj

1 Uvod

Demenca je sindrom, za katerega je značilen upad spominskih sposobnosti, ki se običajno nanašajo na pomnjenje in priklic novih informacij, čeprav je z napredovanjem bolezni prizadet tudi spomin za davne dogodke. Poleg motenj spomina je opazno osiromašeno mišljenje, zmanjšana je sposobnost orientacije, razumevanja, računskih zmožnosti, učnih sposobnosti, govornega izražanja in presoje. Upad omenjenih višjih živčnih dejavnosti je zadosten, da prizadene dnevne dejavnosti. Posledica je tudi pomembno zmanjšanje sposobnosti za obvladovanje čustev, socialnega vedenja ali motivacije. Pomembno je, da omenjene spremembe niso posledica motenj zavesti.

Obstaja več kot dvesto različnih vzrokov demenc med katerimi so poleg primarno degenerativnih bolezni tudi endokrine, metabolne, nutricijske motnje, travma, tumorji, infekcije in drugi (1, 2).

V nadaljevanju prispevek obravnava etiologijo in klinično sliko štirih najpogostejših oblik demence (Alzheimerjeva bolezen, demenca z Lewyjevim telesci, vaskularna demenca in frontotemporalne demence), ki predstavljajo približno 80-90 % vseh primerov demenc.

2 Demenca pri Alzheimerjevi bolezni

Primarna degenerativna demenca Alzheimerjevega tipa je progresivna motnja s presenilnim ali senilnim začetkom. Izraz se je nekdaj uporabljal le za presenilno obliko demence, danes pa z njim označujemo tako obliko z zgodnjim začetkom (pred 65. letom) kot tisto s kasnim začetkom (po 65. letu), nekdaj imenovano senilna demenca. Alzheimerjeva bolezen je najpogostejši vzrok demence (50-65% vseh demenc). Njena pogostnost s starostjo hitro narašča.

2.1 Etiologija

Ocenjujejo, da je do 5 % oblik dednih Alzheimerjeve bolezni dednih. Večinoma so to primeri s presenilnim začetkom, ki se dedujejo avtosomno dominantno, in so povezani z geni za presenilin I (z začetkom bolezni med 30. in 40. letom starosti), presenilin II (začetek med 50. in 60. letom) in amiloidni prekursor protein (APP) (začetek pred 50. letom).

Vendar tudi pri t.i. sporadničnih primerih ne moremo povsem zanemariti genetskih dejavnikov. Poznano je večje tveganje za nastanek Alzheimerjeve bolezni pri nosilcih gena za apolipoprotein Apo E4. V starosti 85 let imajo homozigoti za Apo E4, ki predstavljajo 2 % celotne populacije, več kot 50 % možnosti za nastanek demence. V celotni populaciji pa je ta verjetnost 20 % (3).

Osnovne patološke spremembe v možganih bolnikov, ki jih je povezal s klinično sliko demence že Alzheimer, so senilne lehe in nevrofibrilarne pentlje. Senilne lehe so manjša področja tkivne degeneracije izven nevronov in v okolici možganskih žil. Največ leh je v hipokampusu in možganski skorji (4). Tipične lehe imajo strukturo trojnega obroča z zunanjim področjem degeneracije nevrta, srednjim področjem nabrekanja aksonov in dendritov in amiloidno sredico (5).

Amiliod sestavljajo agregati netopnih fibril amiloidnega proteina beta (A β). A β je polipeptid z 39-43 aminokisljinami, ki nastane po proteolitičnem odcepu od predstopnje amiloidnega prekursorkega proteina (APP). APP, ki ima več izooblik z različno dolgo peptidno verigo (695-770 aminokisljin), je glikozilirani transmembranski protein, ki se vgrajuje v plazmalemo tako, da večji del peptidne verige štrli iz celice. APP se sintetizira v nevronih ter celicah glije (zlasti med razvojem možganov in po poškodbah možganov npr. hipoksija, epilepsija). Alfa sekretaza (metaloproteaza) odcepi od APP topni neamiloidogeni APPs (ki ni nevrotoksičen, imel naj bi nevrotrofičen učinek). Gama sekretaza pa od preostalega APP odcepi še p3 protein.

Domnevajo, da sta za nastanek patoloških sprememb odgovorni beta (imenovana tudi BACE – ang. beta site APP cleaving enzyme) in gama sekretazi (intramembranska aspartil proteaza, ki jo sestavljajo štiri podenote: presenilin, nikastrin, APH1 in PEN2). Omenjeni sekretazi odcepita od APP polipeptid - A β (6). Oligomere A β težijo k agregaciji, ki jo pospešujejo dvovalentni ioni kovin (Cu $_2^+$, Zn $_2^+$). A β razgrajujeta encim za razgradnjo insulina (ang. insulin degrading enzyme - IDE) in neprilizin (6).

Obstajajo številne hipoteze o patogenezi Alzheimerjeve bolezni. Domnevno naj bi nastajalo preveč A β zaradi hiperekspresije gena za APP, oziroma naj bi nastajale bolj netopne oblike zaradi nepravilne proteolitične obdelave APP. Morda pa je moteno odstranjevanje nastalega amiloida, ker ga 'slab' Apo-E, ne more uspešno vezati in odstraniti. Sprva so menili, da imajo ključno vlogo v mehanizmu patogeneze lehe nakopičenega beta amiloida. Kaže pa, da lahko monomere in oligomere A β prizadenejo funkcijo sinaps že veliko pred nastankom senilnih leh.

Prevladujoča hipoteza amiloidne kaskade pravi, da odlaganje amiloida v bližini nevrone spodbudi nevron, da začne sintetizirati APP, ki se prenaša z aksonskim transportom v aksonske končiče. Tam se izloči A β , ki toksično deluje na bližnje nevrone in jih spodbuja k zvečani sintezi APP.

Domnevni učinki Apo E4 (ene izmed treh oblik Apo E) vključujejo: inhibicijo razraščanja nevrinov, porušijo citoskelet nevronov, stimulirajo fosforilacijo tau proteinov, povzročajo neurodegeneracijo ter posledično upad spoznavnih sposobnosti, potencirajo z A β inducirano apoptozo in pospešujejo odlaganje A β (7).

Drugo pomembno patološko spremembo predstavljajo pentlje, sestavljene iz nevrofibril zviti v trikotne in zankaste oblike. Nevrofibrile so sestavljene iz parnih nevrofilamentov hiperfosforiliranega proteina tau zviti v vijačnico. Vsak nevrofilament je širok 10 nm. Vijačnica naredi zavoj vsakih 80 nm (8). Niso specifične za Alzheimerjevo demenco. Prisotne so tudi pri bolnikih z Downovim sindromom, pri progresivni supranuklearni paralizi, demenci pugilistik in številnih drugih boleznih.

Najznačilnejša neurotransmitterska sprememba je upadanje aktivnosti holinaciltransferaze in acetilholinesteraze v Meynertovem jedru, hipokampusu in neokorteksu, kar kaže na propadanje holinergičnih nevronov. Odsev tega je tudi zmanjšana koncentracija acetilholina v hipokampusu in možganski skorji. Koncentracija muskarinskih receptorjev je normalna ali zmerno zmanjšana, koncentracija nikotinskih receptorjev je zmanjšana, ker so nikotinski receptorji tudi presinaptični avtoreceptorji na holinergičnih končičih. V amigdaloidnih jedrih, neokorteksu in hipokampusu so prizadeti tudi somatostatinski nevroni. Ko bolezen zajame lokus ceruleus in jedra rafe, je zmanjšana tudi koncentracija noradrenalina in serotonina. V Meynertovem jedru, v lokus ceruleus in jedrih rafe je zmanjšano število nevronov, v preostalih celicah teh jeder pa najdemo nevrofibrilarne pentlje (9).

2.2 Klinična slika

Alzheimerjeva bolezen je primarna degenerativna možganska bolezen. Napreduje razmeroma počasi vendar enakomerno, postopoma več let, zlasti pri poznem začetku. Remisij ni, so pa možna krajša ali daljša obdobja, ko se proces upočasni. Od prvih kliničnih znakov do smrti mine od 3 do 20 let, v povprečju od 8 do 10 let. V začetnem stadiju ni opaznih nevroloških motenj. Računalniška tomografija pokaže nespecifične atrofije možganske skorje. Bolj specifične so atrofije hipokampusa, ki so opazne že v začetnem stadiju bolezni.

Značilno zanjo je, da se običajno začne postopoma z motnjami spomina za sveže dogodke, s slabšo časovno orientacijo in možnimi konfabulacijami. Čeprav imajo hude spominske motnje, do njih pogosto niso kritični, interesni krog se jim oži, sposobnost abstraktnega mišljenja in ostalih višjih možganskih funkcij se manjša, osebnostne poteze se spreminjajo. Pogosto se pojavljajo tudi zapleti osnovne bolezni, kot so delirantna stanja ter vedenjske in psihične spremembe. V zadnjem stadiju je bolnik povsem neboljten in v celoti odvisen od pomoči okolice, tako pri zagotavljanju osnovnih življenjskih funkcij, kot tudi pri zagotavljanju varnosti.

3 Demenca z Lewyjevimimi telesci

Demence z Lewyjevimimi telesci je bolezen z značilno klinično sliko in patomorfološki spremembami. V povprečju traja 7 let. Mogoč pa je tudi hiter potek z razvojem globalne demence v nekaj mesecih. Na osnovi avtopsije postavljena diagnoza demence z Lewyjevimimi telesci je v mnogih bolnišnicah na drugem mestu med vzroki demenc (10).

3.1 Etiologija

Podobno kot pri Parkinsonovi bolezni se zmanjša število pigmentnih celic črnega jedra (substancia nigra). Črno jedro postane že s prostim očesom vidno blede (11). Ko se običajno število celic (v povprečju jih je 550 000) zmanjša za dve tretjini se pokažejo ekstrapiramidni znaki. Preostale celice vsebujejo eozinofilne citoplazemske inkluzije imenovane Lewyjeva telesca. V področju izgube celic je opazna fibrozna glialna reakcija.

Lewyjeva telesca, ki so prisotna pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, so okrogla hialina telesca z bledim perifernim vencem. Lewyjeva telesca v možganski skorji pa so brez perifernega venca. Jedro je sestavljeno iz strnjenih filamentov in granul. Venec sestavljajo redkejši filamentni. Eno ali več takih telesc je vključenih v citoplazmo (12, 13, 14).

Začetna, oblakom podobna telesca, ki vsebujejo alfa-sinuklein, se kasneje razvijejo v blede telesca, ki vsebujejo ubikvinin, iz teh pa nastanejo klasična Lewyjeva telesca z obročem. Alfa-sinuklein sestavlja 140 aminokislin, osrednji hidrofobni del (med 65. in 91. aminokislino, imenovan NAC) je pomemben za nastajanje fibril. Alfa-sinuklein predstavlja 0,5 do 1,0 % citosolnih proteinov.

Prekomerna ekspresija gena za alfa-sinuklein v celičnih kulturah povzroči nastajanje amorfnih in granularnih agregatov alfa-sinukleina. Agregacijo pospešijo tudi oksidacija in prisotnost železovih ionov, tau protein, fosforilacija na ser-129 ter motena razgradnja. V normalnih razmerah je fosforiliranih 4 % alfa-sinukleina (na ser-129), v Lewyevih telescih pa skoraj 90 %. Ni še jasno ali so Lewyjeva telesca patogena ali morda celo preventivna. Mehanizem patogeneze ni razjasnjen. Nekateri menijo, da so patogene protofibrile. Morda lahko agregati alfa-sinukleina povzročijo nastanek 1-3 nm velik por v membrani mitohondrija in s tem prizadenejo mitohondrijsko funkcijo (15).

Pri tej obliki demence je opazna degeneracija možganske skorje z nevroni, ki vsebujeje značilna Lewyjeva telesca. Degeneracija prizadene zlasti temporalni in parietalni reženj ter girus cinguli. Lokus ceruleus je običajno popolnoma depigmentiran, medtem ko substancia nigra pri demenci z Lewyjevimimi telesci ni povsem depigmentirana. Zmanjšanje števila nevronov v holinergičnem Meynertovem jedru je primerljivo z Alzheimerjevo demenco (16).

Aktivnost holin aciltransferaze v možganski skorji je manjša kot pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco (17, 18). Opisana manjša encimska aktivnost je domnevno povezana s klinično izrazitimi in pogostimi vidnimi halucinacijami, običajno že v začetnem stadiju bolezni.

Manjša aktivnost holin aciltransferaze v striatumu je morda odgovorna za klinično manj izrazito ekstrapiramidno simptomatiko pri bolnikih z demenco z Lewyjevimimi telesci glede na enako obsežne spremembe v substanci nigri pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo (.). Količina nikotinskih receptorjev je zmanjšana podobno kot pri Alzheimerjevi bolezni, količina muskarinskih M₁ receptorjev pa je povečana kot odgovor na holinergično denervacijo (19). Zaradi opisanih sprememb v acetilholinergičnem sistemu so po pričakovanjih inhibitorji acetilholinesteraze uspešni tudi pri zdravljenju demence z Lewyjevimimi telesci, vključno z ugodnim delovanjem na halucinacije. V nasprotju s pričakovanji se ekstrapiramidna simptomatika ob zdravljenju z inhibitorji acetilholinesteraze le redko poslabša.

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo se kot odgovor na manjše izločanje dopamina poveča količina D₂ receptorjev, kar pa se ne zgodi pri demenci z Lewyjevim telesci. Tu morda leži odgovor na izredno občutljivost teh bolnikov na večino antipsihotikov (20).

3.2 Klinična slika

Začetna klinična slika je zelo podobna Alzheimerjevi ali vaskularni demenci. Lahko se začne kot tipična Parkinsonova bolezen (pri približno 30% bolnikov), pri kateri se kasneje razvije demenca. Parkinsonizem je običajno relativno blag. Časovna razlika med začetkom kognitivnih in ekstrapiramidnih simptomov naj ne bi bila večja od enega leta. Pri manjšem delu bolnikov se istočasno pokažejo znaki demence in parkinsonizma. Še vedno ni enotnega mnenja ali predstavljata demenca z Lewyjevim telesci in demenca pri Parkinsonovi bolezni spekter iste motnje z različnim začetkom, ali sta to morda dve različni bolezni. Patomorfološke spremembe so v poznem stadiju pri obeh omenjenih boleznih enake.

Zgodaj v poteku bolezni se razvijejo halucinacije, ki so značilno kompleksne, scenske vidne halucinacije. Bolnik npr. vidi ljudi ali živali in jih prepozna. Nekateri bolniki vidijo barvne vzorce. Halucinacije pogosto spremljajo blodnje, običajno preganjalne.

Značilno je izrazito nihanje spoznavnih sposobnosti in zavesti tekom ur, dni ali tednov v začetnem stadiju bolezni. Pri nekaterih bolnikih so izrazita obdobja stuporja. Vzrok za ta nihanja ni znan. Opisujejo tudi pogoste mioklonizme, ki so običajni blagi, spontani in multifokalni. Ponavljajoči padci, sinkope ali prehodne izgube zavesti so posledica prisotnosti Lewyjevih telescev v perifernem, zlasti avtonomnem živčevju.

Pri nekaterih bolnikih se težave začnejo z motnjami spomina za nedavne dogodke, pri drugih pa z vedenjskimi spremembami. Nevropsihološki pregled kaže motnje značilne tako za kortikalne (spominske motnje, motnje govora, izvršilnih funkcij, vizuospatialnih sposobnosti), kot tudi subkortikalne (psihomotorna upočasnjenost, motnje pozornosti, učenja, vizualnokonstruktivnih sposobnosti) demence (21).

4 Vaskularna demenca

Po nekaterih podatkih je to druga najpogostejša oblika demence. Pogoste so tudi kombinacije z Alzheimerjevo boleznijo.

4.1 Etiologija

Vaskularna demenca je posledica infarktov možganov zaradi vaskularne bolezni. Infarkti so navadno majhni, se pa v svojem učinku kumulirajo. Mogoče so različne oblike vaskularne demence:

- Hitro nastala vaskularna demenca se navadno razvije kmalu po več zaporednih kapeh zaradi cerebrovaskularne tromboze, embolije ali krvavitve. Malokdaj je lahko vzrok en sam velik infarkt.
- Multiinfarktna demenca nastaja postopno, po številnih prehodnih ishemičnih epizodah, ki nakopičijo infarkte v možganskem parenhimu.
- Subkortikalna vaskularna demenca vključuje primere z anamnezo hipertenzije in fokusov ishemične destrukcije v globoki beli substanci možganskih hemisfer. Možganski korteks je navadno ohranjen, kar je v nasprotju s klinično sliko, ki je lahko zelo podobna demenci pri Alzheimerjevi bolezni.

4.2 Klinična slika

Najpogosteje se prične med 60. in 70. letom starosti, po številnih zaporednih inzultih v področju malih do srednje velikih možganskih žil, redkeje je posledica enega samega, večjega inzulta. Začetek je pogosto nenaden z značilnim stopničastim upadom spoznavnih sposobnosti, ki pogosto niso prizadete vse v enaki meri. Bolezen lahko spremljajo glavoboli, vrtoglavica, žariščni nevrološki znaki, motnje spomina, spanja, osebnostne spremembe, pogosto tudi psevdobulbarna paraliza, dizartrija in disfagija. Slikovne metode razkrijejo infarktne lezije skorje in globljih struktur.

Zdravljenje je usmerjeno v zgodnje odkrivanje in preprečevanje dejavnikov tveganja (hipertenzija, hiperlipidemija, bolezen srca, diabetes in kajenje) in preventivno antiagregacijsko ali antikoagulantno terapijo.

5 Fronto-temporalne demence

Skupina frontotemporalnih demenc (FTD) predstavlja 5-7 % vseh demenc. Ker se začnejo 10 let bolj zgodaj kot Alzheimerjeva bolezen predstavljajo v starostni skupini do 70 let 8-17 % bolnikov.

Spoznanja zadnjih let s področja kliničnih, patoloških, biokemičnih in genetskih značilnosti so bistveno prispevala k razumevanju teh oblik demenc. Še vedno pa obstajajo precejšnje razlike glede klasifikacij in uporabljene terminologije. V novejši opredelitvi so določili tri tipične klinične sindrome (22): frontotemporalna demenca, progresivna nefluentna afazija in progresivna fluentna (semantična) afazija. Sindromi niso vezani na posamezno bolezensko entiteto. Z razvojem bolezni lahko postane prevladujoč drug sindrom (npr. bolnik z progresivno nefluentno afazijo lahko kasneje postane dezinhibiran, kar je tipično za frontalni sindrom).

5.1 Etiologija

FTD vključujejo bolezni kot so Pickova bolezen, progresivna afazija, progresivna supranuklearna paraliza, kortikobazalna degeneracija, frontotemporalna demenca s parkinsonizmom (FTDP-17) vezana na kromosom 17, frontotemporalna demenca z boleznijo motoričnega nevrona (FTD/MND) in druge.

Pri približno 40 % bolnikov so opisane podobne motnje v najožjem sorodstvu (23), kar daje dednosti pri FTD bistveno večji pomen kot pri Alzheimerjevi bolezni.

Osnovni tipi patohistoloških sprememb FTD so (24, 25):

- inkluzije s tau proteinom (Pick, FTDP-17) s pridruženno izgubo nevronov in gliozo,
- 3R tauopatije (Pickova bolezen),
- 4R tauopatije (kortikobazalna degeneracija, progresivna supranuklearna paraliza, bolezen argirifilnih zrn),
- 3R in 4R (demenca z nevrofibrilarnimi pentljami, FTDP-17),
- brez specifičnih patohistoloških sprememb z mikrovakuolacijo in blago do zmerno astrocitno gliozo,

- inkluzije z ubikvitinom (brez tau inkluzij) ter pridruženo izgubo nevronov in gliozo (FTD/MND, nekatere semantične demence in FTD z izrazito striatalno degeneracijo).

5.2 Klinična slika

Pogosto se prve opazne težave kažejo kot osebnostne spremembe, ki so lahko dokaj zakrite. Opazno je dezinhbirano in socialno neustrezno vedenje (kraje, vznemirjenost, izbruhi nasilnega vedenja, tavanje, ...), neustrezno spolno vedenje (nepriemerne šale, kompulzivno masturbiranje, ...), izguba občutka za ustreznost vedenja, izguba občutka za izgled in osebno higieno, motnje hranjenja (pretirano hranjenje, zgolj določena vrsta hrane, neužitni dodatki, ekscesivno popivanje, kajenje, ...), oralna fiksacija (v pozni fazi si dajejo predmete v usta), izguba interesov (apatija, socialni umik, pomanjkanje skrbi za druge), motnje govora in jezika, kompulzivno in ponavljajoče vedenje (drgnjenje rok, ploskanje, prebiranje iste knjige, prepevanje iste pesmi, nakupovanje, zbiranje določenih stvari – tudi smeti...), izguba spomina običajno ni prvi znak se pa pojavi kasneje v poteku bolezni.

Klinične značilnosti frontotemporalne demence so (Neary kriteriji, dopolnjeno (23).

1. Osnovne diagnostične značilnosti: neopazen začetek in postopno napredovanje, zgodnje motnje socialnih odnosov, zgodnje osebnostne spremembe, zgodnja čustvena zbledelost, zgodnja izguba uvida.
2. Podporne diagnostične značilnosti so:
 - A. vedenjske spremembe: upad sposobnosti za osebno nego in videz, duševna rigidnost in nefleksibilnost, odkrenljivost in nevtrajnost, hiperoralno vedenje in prehrabene spremembe, ponavljajoče in stereotipno vedenje, utilizacijsko vedenje,
 - B. motnje govora in jezika (redkobesednost ali vrvežavost): stereotipija govora, eholalija, perseveracije, mutizem.
3. Slikovne metode razkrijejo okvare frontalni in/ali temporalnega režnja.
4. Podporni znaki so: začetek pred 65 letom, bulbarna paraliza, izguba mišične moči, fascikulacije.

6 Zaključek

Čprav zaenkrat za večino bolnikov z demenco ni na voljo zdravil, ki bi učinkovito zaustavile razvoj bolezni, pa sedanji razvoj vendarle prinaša upanje za čedalje številčnejšo populacijo bolnikov z demenco. Poznavanje bolezenskih procesov v razvoju demence je pogoj za razvoj učinkovitih vzročno delujočih zdravil. Za uspešno zdravljenje pa je nujno tudi pravilno, po možnosti čimbolj zgodno, diagnosticiranje.

7 Literatura:

1. Cummings JL. Dementia syndromes: neurobehavioral and neuropsychiatric features. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 3-8.
2. Jenike MA. Geriatric psychiatry and psychopharmacology. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1990: 127-201.
3. Huang Y. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 66(2 Suppl 1):S79–S85.
4. Jervis GA. Alzheimer's disease – the so-called juvenile type. *Am J Psychiatry* 1936; 93: 39-56.
5. Kidd M. Alzheimer's disease – an electron microscopical study. *Brain* 1964; 87: 307-20.
6. Wolfe MS, Guénette SY. APP at a glance. *Journal of Cell Science* 2007; 120 (18): 3157-61.
7. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: A causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *PNAS* 2006; 103(15): 5644-51.
8. Terry RD. Ultrastructural alterations in senile dementia: In: Katzman R, Terry RD, Rick KL, eds. *Alzheimer's disease: senile dementia and related disorders*. New York: Raven Press, 1978: 375-82.
9. Zubenko GS. Neurobiology of Alzheimer disease. In: Salzman C, ed. *Clinical geriatric psychopharmacology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 463-509.
10. Perry RH, Irving D, Blessed G, Fairbairn A, Perry EK. Senile dementia of Lewy body type: a clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci* 1990; 95: 119-39.
11. Adams RD, Victor M. *Principles of neurology*. New York: McGraw- Hill Inc, 1993: 968-79.
12. Oppenheimer DR. Diseases of the basal ganglia, cerebellum, and motor neurons. In: Blackwood W, Corsellis JAN, eds. *Greenfield's neuropathology*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1976: 608-51.
13. Alford EC jr. The pathology of Parkinsonism. Part II. An interpretation with special reference to other changes in the aging brain. In: McDowell FH, Markham CH, eds. *Recent advances in Parkinson's disease*. Philadelphia: FA Davis, 1971: 131-61.
14. Turner B. Pathology of paralysis agitans. In: Vinken PJ, BruynGW, eds. *Diseases of the basal ganglia*. Vol 6. *Handbook of clinical neurology*. New York: American Elsevier, 1968: 212-17.
15. Shults CW. Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(6): 1661–1668.
16. Jellinger KA, Bancher C. Dementia with Lewy bodies: relationships to Parkinson's and Alzheimer's diseases. In: Perry RH, McKeith IG, EKP, eds. *Dementia with Lewy Bodies* Cambridge: Cambridge University Press, 1996: 268-86.
17. Langlais PJ, Thal L, Hansen L, Galasko D, Alford M, Masliah E. Neurotransmitters in basal ganglia and cortex of Alzheimer's disease with and without Lewy bodies. *Neurology* 1993; 43: 1927-34.
18. Perry EK, Haroutunian V, Davis KL, Levy R, Lantos P, Eagger S, Mrinalini H, Dean A, Griffiths M, McKeith IG, Perry RH. Neocortical cholinergic activities differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1994; 5: 747-9.
19. Perry EK, Smith CJ, Court JA, Perry RH. Cholinergic nicotinic and muscarinic receptors in dementia of Alzheimer, Parkinson and Lewy body types. *J Neural Trans* 1990; 2: 149-58.
20. Louis ED, Klatka LA, Lui Y, Fahn S. Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48:376-80.
21. Salmon DP, Galasko D, Hansen LA, Masliah E, Butters N, Thal LJ, Katzman R. Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. *Brain Cognition* 1996; 31: 148-65.
22. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-54.
23. Chow TW, Miller BL, Hayashi VN, et al. Inheritance of frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 1999;56:817-22.
24. Cummings JL. *The neuropsychiatry of Alzheimer's disease and related dementias*. London: Martin Dunitz; 2003: 217-242.
25. Munoz DG, Dickson DW, Bergeron C, et al. The neuropathology and biochemistry of frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003;54(suppl 5):S24-S28.