



CHOROBA PARKINSONA  
XVI Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN  
Mogilany 1999  
pod redakcją Krystyny Ossowskiej  
99–105



Doc. dr hab. MARIA BARCIKOWSKA  
Centrum Medycyny Doświadczalnej  
i Klinicznej PAN  
Zakład Neuropatologii  
ul. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa  
tel.: (022) 668-65-38, fax: (022) 668-55-32  
e-mail: mariab@ibbrain.ibb.waw.pl

## NEUROPATHOLOGICZNE PODŁOŻE CHOROBY PARKINSONA

MARIA BARCIKOWSKA, MARIA DESPERAT

Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa

W 1997 roku udowodniono, że ciało Lewy'ego, morfologiczny wykładnik choroby Parkinsona, zbudowane jest z  $\alpha$ -synukleiny [51]. Badania wielu grup naukowców potwierdziły przy pomocy metod immunohistochemicznych obecność  $\alpha$ -synukleiny także w neurytach warstwy piramidowej hipokampa CA2-CA3 – typowych dla Otępienia z Ciałami Lewy'ego [27]. Prawdziwym przełomem w poszukiwaniach morfologicznych w chorobie Parkinsona było poznanie jej podłoża genetycznego. Dzięki badaniom Polymeropoulosa [45] wiadomo, że w rodzinnej postaci tej choroby przyczyną schorzenia jest mutacja w obrębie genu dla  $\alpha$ -synukleiny na chromosomie 4 (4q21-q23). Badania te dotyczyły niewielkiej grupy przypadków – idiopatycznej choroby Parkinsona o autosomalnie dominującym typie dziedziczenia, w porównaniu z większością przypadków sporadycznych, które tej mutacji nie wykazują. Poszukiwanie powyższej mutacji w populacji pacjentów ze sporadyczną postacią tej choroby w Wielkiej Brytanii oraz w Japonii nie przyniosło pozytywnych rezultatów [25, 53]. Jednakże poznanie patomechanizmu schorzenia na podstawie znanej defektu genetycznego być może w przyszłości

pozwole wyjaśnić także przyczynę tych ostatnich przypadków [4].

Akumulacja  $\alpha$ -synukleiny jest przyczyną wielu chorób zwyrodnieniowych zwanych synukleopatiami, a dotąd klasyfikowanych jako zwyrodnieniowe o nieznanym patomechanizmie. Są to przede wszystkim Choroba Neuronu Ruchowego, Choroba Parkinsona i Otępienie z Ciałami Lewy'ego.

Obraz morfologiczny choroby Parkinsona charakteryzują dwie główne cechy: zanik neuronów barwnikowych istoty czarnej i miejsca sinawego (widoczne już podczas badania makroskopowego jako wyraźne zblednięcie istoty czarnej) oraz obecność cytoplazmatycznych inkluzji neuronalnych takich jak: ciała Lewy'ego (Ryc. 1 A, B) i wtręty hialinowe [1]. Ciała Lewy'ego mogą znajdować się także poza istotą czarną, miejscem sinawym i jądrem nerwu błędnego w substancji bezimiennej, neuronach innych jąder pnia, w części piersiowej rdzenia w rogach bocznych, w jądrach podwzgórza, niekiedy także w zwojach układu sympatycznego i splotach Auerbacha i Meissnera, a także w komórkach hipokampa i jądra migdałowego. Pojawienie się licznych ciał Lewy'ego w korze nowej zawsze klinicznie przejawia się otępieniem z lub bez obecności

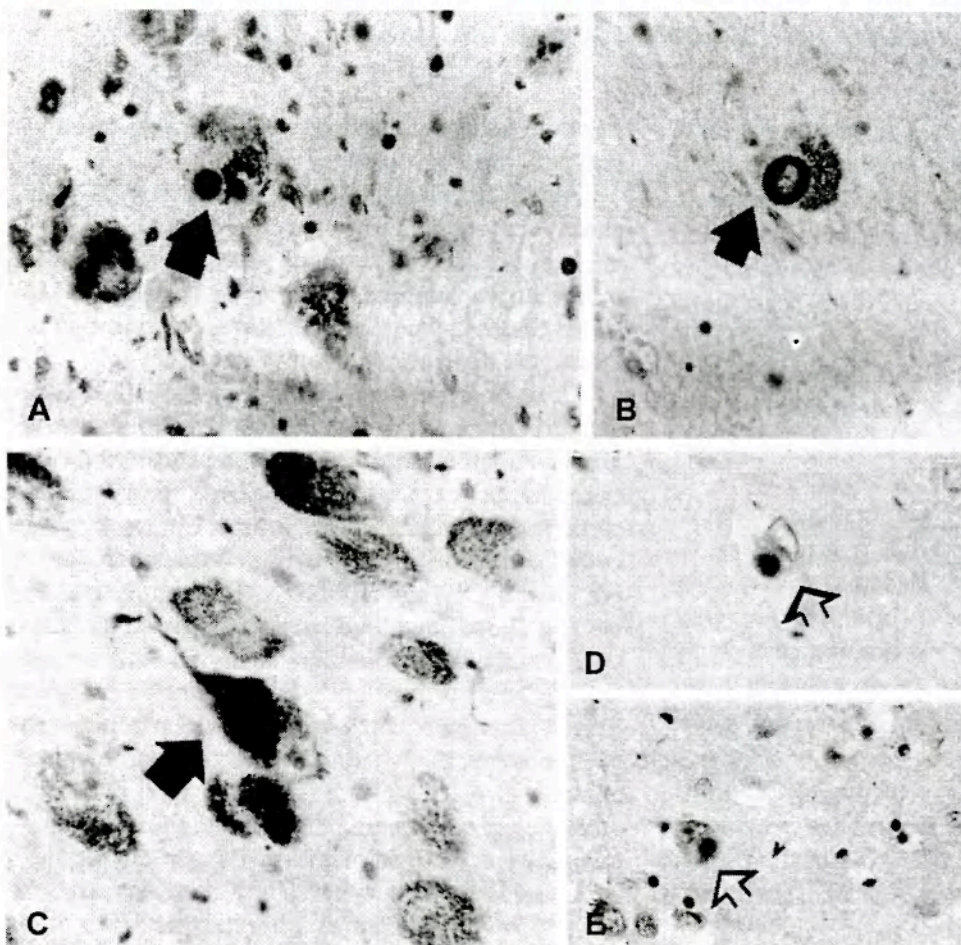
cech zespołu parkinsonowskiego. Obraz ten jest morfologicznym podłożem nowej jednostki chorobowej – Ołędzenie z Ciałami Lewy’ego.

Ciało Lewy’ego to kwasochłonny wtręt cytoplazmatyczny, okrągły, otoczony *halo*, wyraźnie odgraniczony od otaczającej go cytoplazmy. Widoczne jest ono bardzo dobrze w barwieniu hematoksyliną-eozyną i także w impregnacji srebrowej (Ryc. 1 A, B). W obrazie mikroskopowo-elektronowym utworzone jest przez krótkie neurofilamenty (8–10 nm) ułożone promieniście wokół zbitego rdzenia. Badania immunohistochemiczne wykazały obecność w ciele Lewy’ego, neurofilamentów i sprzężonych z nimi białek, patologicznie ufosforylowanych i ubikwitynowanych. Bardzo rzadko stwierdza się też immunopozytywność dla białka tau (MAP- $\tau$ ), chociaż w większości przypadków negatywne barwienie dla MAP- $\tau$  jest traktowane jako czynnik różnicujący z ciałami Picka i globoidalnym zwyrodnieniem nerwowo-włókiennym (*neurofibrilarnym*). Nie wiadomo, czy wtręty te są przyczyną procesu patologicznego, czy też są jego wynikiem. Jednakże w neuropatologii przyjęte jest, że obecność ciał Lewy’ego jest zjawiskiem wystarczającym, ażeby rozpoznać chorobę Parkinsona, nawet bez typowego zespołu klinicznego [14].

Istnieje wiele teorii tłumaczących pochodzenie ciał Lewy’ego. Jedna z nich mówi o tym, że istniejące patologiczne białka są wtórnie ubikwitynowane w celu degradacji [30]. Istnieje też inna hipoteza mówiąca, że patologiczne ubikwitynowane białka tworzą *per se* ciała Lewy’ego [14]. Zupełnie nową teorię przedstawili Montine i współpracownicy [42]. Autorzy ci twierdzą, że ciała Lewy’ego są produktem nieenzymatycznego utlenienia L-DOPA i dopaminy.

Znany jest także fakt, że poza ciałami Lewy’ego komórki barwnikowe istoty czarnej mogą zawierać inny typ patologicznych białek cytoskeletonu – NFT (ang. *neurofibrilar tangles*, zwyrodnienie nerwowo-włókiennkowe – typowe dla choroby Alzheimera, a w tej lokalizacji dla parkinsonizmu postencefalitycznego). Opisano przypadki o obrazie klinicznym choroby Parkinsona o etiologii innej niż pozapalne, w których patologia w obrębie komórek barwnikowych istoty czarnej ograniczała się do obecności NFT (Ryc. 1C) i glejozy [46].

Podłoże anatomiczne tak istotnego objawu choroby Parkinsona, jakim jest drżenie, ciągle jeszcze nie jest wyjaśnione. Wiadomo, że aktywność połączeń pomiędzy wzgórzem a korą ruchową wzrasta, jest to jednak raczej podłoże czynnościowe, a nie morfologiczne [2]



Ryc. 1. A – Przepadek choroby Parkinsona. Barwienie hematoksyliną-eozyną. Strzałka wskazuje Ciała Lewy’ego w komórkach istoty czarnej. B – Impregnacja srebrowa, widoczne charakterystyczne, klasyczne ciało Lewy’ego z typowym *halo*. Przepadek choroby Parkinsona. C – Przepadek choroby Alzheimera z zespołem parkinsonowskim. Strzałka wskazuje dodatnie dla przeciwciała przeciw białku tau zwyrodnienie neurofibrilarnie w neuronach istoty czarnej. D, E – Przepadek Ołędzenia z Ciałami Lewy’ego. Ciała Lewy’ego w neuronach kory płata skroniowego (strzałki). Barwienie immunohistochemiczne przeciw ubikwitynie

W populacji osób nie mających objawów klinicznych zespołu parkinsonowskiego stwierdza się obecność ciał Lewy'ego i zanik w obrębie neuronów istoty czarnej aż w 5–7% przypadków. Uważa się, że jest to morfologiczny obraz stanu przedklinicznego choroby [16].

Poza neuronalnymi wtętami w chorobie Parkinsona opisano także obecność srebrochłonnych inkluzji w oligodendrogleju śródmózgowia. Po raz pierwszy zostały one opisane w MSA (ang. *Multiple System Atrophy*), a następnie również w zwyrodnieniu *striato-nigralnym*, w zaniku oliwkowo-mostowo-mózdkowym i w chorobie Shy-Dregera, chorobie Alzheimerera, zwyrodnieniu korowo-podstawnym, porażeniu nadjądrowym (ang. *progressive supranuclear palsy* – PSP) i w chorobie Picka. Charakteryzują się one srebrochłonnością i negatywną immunoreakcją na barwienie immunohistochemiczne z użyciem przeciwciał przeciw białku MAP- $\tau$  i tubulinie. Znajdują się głównie w komórkach oligodendrogleju i są odmienne od tych spotykanych w chorobie Alzheimerera i fizjologicznym starzeniu – gdyż barwią się pozytywnie na kwaśne białko włókienkowe (GFAP) [52].

Patologia prążkowania w chorobie Parkinsona jest mniej poznana. Wiadomo, że gałka biała i łupina mają zbliżoną budowę morfologiczną. Znaczna większość ich GABA-ergicznymi komórek (95%) łączy się z częścią siateczkowatą istoty czarnej i gałką białą. Morfologia tych komórek długo pozostaje prawidłowa w przebiegu choroby Parkinsona, w przeciwieństwie do wyraźnej patologii obserwowanej w prążkowie w innych chorobach zwyrodnieniowych, np. w chorobie Huntingtona, czy w zwyrodnieniu *striato-nigralnym*, jak również w porównaniu z degeneracją neuronów w istocie czarnej w samej chorobie Parkinsona [14]. Nie ma jednoznacznych dowodów pozwalających wierzyć, że główną przyczyną zaniku neuronów w chorobie Parkinsona jest apoptoza. Co prawda w roku 1994 opublikowano badania udowadniające wpływ dopaminy na stymulację procesu apoptozy wywołanej w hodowli tkankowej [55], jednak ostatnie badania wykonane przy pomocy metody TUNEL (która ujawnia fragmentację DNA) nie potwierdziły poprzednio stawianych hipotez [33]. Kwestia ta pozostaje jednak nadal otwarta.

W obrębie istoty czarnej i innych jąder barwnikowych typowe dla choroby Parkinsona jest występowanie astroglejozy, a także pomnożenia komórek mikroglejowych. Glej jest także źródłem nowo oczyszczonego czynnika troficznego pochodzącego z gleju – GDNF (ang. *glial cell line-derived neurotrophic factor*). Wiadomo, że bierze on udział w wytwarzaniu dopaminy i może być w przyszłości roz-

ważany jako środek terapeutyczny w chorobie Parkinsona [56].

Poza patologicznymi zjawiskami w obrębie istoty czarnej i prążkowania w korze nowej mózgow u chorych na chorobę Parkinsona stwierdza się także niekiedy cechy zwyrodnienia neurofibrilarnego neuronów i zwyrodnienie ziarnisto-wodniczkowe komórek nerwowych piramidowej warstwy komórek hipokampa, a także czasami amyloidowe blaszki starcze w obrębie kory nowej, hipokampa i okolicy parahipokampalnej. Zmiany te, jak wiadomo, są charakterystyczne dla choroby Alzheimerera. Problem współwystępowania zmian patologicznych typowych dla obu chorób: Alzheimerera i Parkinsona jest tematem bardzo wielu badań [9]. Znany jest fakt, że w przebiegu choroby Parkinsona może pojawić się otępienie. Z drugiej strony często obserwuje się cechy zespołu parkinsonowskiego u pacjentów z chorobą Alzheimerera. Uważa się również, że istnieje predylekcja do pojawiania się patologicznych wykładników choroby Parkinsona w populacji chorych z pierwotną patologią alzheimerowską [12]. Fenomen współwystępowania patologicznych i klinicznych cech i objawów różnych chorób z grupy zwyrodnieniowych powoduje, iż ukazuje się wiele prac dowodzących, że procesy degeneracyjne ośrodkowego układu nerwowego mogą mieć wspólny patomechanizm. Propagatorami tej teorii są m.in. Calne i współpr. [7], a wcześniej także Boller [6]. Inni natomiast podkreślają topograficzne różnice pomiędzy chorobami Parkinsona i Alzheimerera, w których uszkodzenie przejawia się klinicznie otępieniem, a więc wspólnym objawem występującym w obu tych schorzeniach. Wg Banchera i współpr. [5], o ile uszkodzenie układu limbicznego jest przyczyną upośledzenia możliwości poznawczych w chorobie Alzheimerera, to w chorobie Parkinsona typowym miejscem uszkodzenia wydaje się być przede wszystkim okolica przedczołowa (*prefrontalna*). De la Monte i współpr. [9] uważają, że takie różnicowanie można oprzeć na regule, iż w przypadku choroby Parkinsona otępienie jest spowodowane głównie przez zajęcie zwojów podstawy, w przeciwieństwie do otępienia korowego – typowego dla choroby Alzheimerera. Podobną hipotezę wysunął Dubois i Pillon [13], podkreślając jednocześnie rolę wzgórza i jego połączeń z korą przedczołową. Z drugiej strony wraz z wiekiem obserwuje się zanik hipokampa także u chorych z chorobą Parkinsona, co jest przyczyną zaburzeń pamięci krótkoterminowej [47].

Wyniki badań kliniczno-patologicznych przeprowadzonych na 100 przypadkach choroby Parkinsona wykazały, że zmiany alzheimerowskie stwierdzono w 17 przypadkach, w 34 współistniały zmia-

ny naczyniopochodne. Korowe ciała Lewy'ego były obecne w każdym z badanych przypadków. W tej grupie chorych rozpoznano otępienie u 44%, z czego w 29% rozpoznano współwystępującą chorobę Alzheimera [26]. Nie ma natomiast dowodów na to, ażeby pojawianie się otępienia lub postęp choroby był zależny w jakimkolwiek stopniu od polimorfizmu apolipoproteiny E (APO E) w przeciwieństwie do choroby Alzheimera [54].

Związek otępienia i obecności rozszianych ciał Lewy'ego wykazali Okazaki i współpr. w 1961 roku [43]. Obserwację tę potwierdziło później wielu innych autorów [10, 29, 32]. Tak więc historia badań nad Otępieniem z Ciałami Lewy'ego jest stosunkowo krótka. Drugi etap pogłębiania wiedzy na ten temat datuje się od czasu, kiedy w diagnostyce chorób zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego zaczęto stosować barwienia immunohistochemiczne [34–38]. Dopiero powszechne zastosowanie przeciwciał przeciw ubikwitynie uświadomiło naukowcom, że obecność korowych ciał Lewy'ego jest związana z klinicznie stwierdzanym otępieniem [37, 40].

Otępienie z Ciałami Lewy'ego jest traktowane jako druga co do częstości, po chorobie Alzheimera, przyczyna otępienia u ludzi w podeszłym wieku [18, 31]. Udowodniono, że ciała Lewy'ego pojawiają się znacznie częściej w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera niż u osób nie cierpiących na tę chorobę [17]. Mózgi osób ze stwierdzonym Otępieniem z Ciałami Lewy'ego wykazują znacząco większą liczbę rozproszonych złogów, wyższą niż w kontrolnej grupie wiekowej, nawet wtedy gdy liczba złogów nie spełnia kryteriów niezbędnych do rozpoznania choroby Alzheimera. Ważnym argumentem na rzecz predyspozycji do pojawiania się ciał Lewy'ego, jaką stanowi obecność amyloidu, jest fakt, że w chorobie Downa także zwiększa się liczba ciał Lewy'ego wraz z rosnącą liczbą blaszek amyloidowych, co w sposób oczywisty nie może być związane z wiekiem [35].

Większość przypadków Otępienia z Ciałami Lewy'ego rozpoznawana jest dopiero na podstawie badania neuropatologicznego. Makroskopowo stwierdzany w Otępieniu z Ciałami Lewy'ego zanik pokrywa się z tym opisywanym w chorobie Alzheimera. Otępienie z Ciałami Lewy'ego charakteryzuje się obecnością ciał Lewy'ego w neuronach pnia (w tym w obrębie śródmózgowia), a także w obrębie kory nowej, niekiedy ze współwystępującą patologią typu alzheimerowskiego [32].

Ciało Lewy'ego pojawiające się w komórce kory nowej nie jest tak regularne, nie ma budowy sferycznej i nie posiada typowego dla klasycznego ciała *halo*. Korowe ciało Lewy'ego widoczne jest

znacznie lepiej przy użyciu reakcji immunohistochemicznych z przeciwciałami przeciw ubikwitynie (Ryc. 1D i E). Również ten fakt spowodował konieczność rewizji poglądów na temat rodzajów zwyrodnień ośrodkowego układu nerwowego, prowadzących do otępienia. Poza immunohistochemicznymi dowodami na obecność ubikwityny w ciele Lewy'ego stwierdzono także współwystępowanie z ubikwityną ufosforylowanych i nieufosforylowanych epitopów białek neurofilamentów, kinazy 5 zależnej od cykliny, krystaliny i łańcuchów poliubikwitynowanych [3]. Różnicę pomiędzy zwyrodnieniem neurofibrilarnym i ciałem Lewy'ego stanowi jedynie minimalna zawartość patologicznie ufosforylowanego białka tau w tym ostatnim [24].

Ciekawe jest także i to, że udowodnione w przeszłości klasterowe występowanie neuronów z cechami zwyrodnienia neurofibrilarnego w zależności od międzyneuronalnych projekcji korowo-korowych dotyczy także, w podobnym stopniu, występowania ciał Lewy'ego. Pojawiają się one w regularnych skupiskach świadczących o związku z drogami projekcji korowo-korowej i korowo-hipokampalnej [3, 38].

Innym nierozstrzygniętym zagadnieniem jest związek Otępienia z Ciałami Lewy'ego z idiopatyczną chorobą Parkinsona z otępieniem lub bez [22]. W literaturze przede wszystkim różnicuje się Otępienie z Ciałami Lewy'ego z chorobą Alzheimera, jednak w równym stopniu wymaga ona różnicowania z chorobą Parkinsona. Obecność ciał Lewy'ego w istocie czarnej i innych jądrach barwnikowych pnia mózgu jest uważane za klasyczny neuropatologiczny wyznacznik choroby Parkinsona. Możliwość „rozszerzenia” się tych zmian na neurony kory nowej jako przyczyna otępienia była już dyskutowana [1].

Podsumowując, należy przytoczyć definicję Mc Keitha i współpr. z 1996 roku dotyczącą kryteriów rozpoznania patologicznego Otępienia z Ciałami Lewy'ego [41]. Pewne rozpoznanie można postawić dopiero na podstawie następującej triady zmian [8]: (1) Obecności korowych ciał Lewy'ego, głównie w płacie skroniowym, niekiedy w hipokampie; opisywano również przypadki Otępienia z Ciałami Lewy'ego, w których występowały ciała Lewy'ego i zwyrodnienie neurofibrilarne bez blaszek amyloidowych [15]. (2) Często, chociaż nie zawsze, obecność blaszek starczych w korze nowej. (3) Obecność dystroficznych neurytów dodatnich dla przeciwciał przeciw ubikwitynie w sektorze CA 2 i CA 3 warstwy piramidowej hipokampa [11, 21]. Ostatnio opracowano kolejną, uproszczoną definicję Otępienia z Ciałami Lewy'ego [23]. Polega ona na ograniczeniu liczby obszarów mózgu, w któ-

rych należy oczekiwać obecności ciał Lewy'ego w neuronach. Są to: kora nowa płata skroniowego, zakręt obręczy, kora śródwęczowa z hipokampem i barwnikowe neurony pnia mózgu. Iseki i współpr. [29] opisali liczne ubikwityno-pozytywne sferoidy w jądrze migdałowatym. Smith i Lipa [50] wykazali immunoreaktywność zwyrodnienia neurofibrilarnego w Ołębieniu z Ciałami Lewy'ego, ale także w chorobie Alzheimera z przeciwciałem przeciw antygenowi Ki-67. Jak już było zaznaczone wcześniej, Hansen i współpr. [21] uważają, że Ołębienie z Ciałami Lewy'ego jest odmianą choroby Alzheimera, szczególnie w przypadkach, w których nie występuje zwyrodnienie neurofibrilarne neuronów. Udowodniono także, że w przypadkach, w których nie ma cech zwyrodnienia neurofibrilarnego neuronów, nie stwierdza się obecności tego zwyrodnienia w blaszkach, jeżeli natomiast stwierdza się takie zwyrodnienie w neuronach, obecne jest ono także w blaszkach [49]. Około 20% przypadków potwierdzonej choroby Alzheimera zawiera także ciała Lewy'ego w korze lub/i w podkorzu. Mc Keith i współpr. [40] wykazali natomiast, że Ołębienie z Ciałami Lewy'ego jest przyczyną ołębienia w 7 do 30% przypadków pierwotnie rozpoznanych jako choroba Alzheimera.

Inną cechą, poza opisanymi typowymi cechami obrazu neuropatologicznego Ołębienia z Ciałami Lewy'ego, jest obecność zgąbczeń w korze płata skroniowego i niekiedy w jądrze migdałowatym. W praktyce niemożliwe jest odróżnienie ich od zgąbczeń, które pojawiają się w chorobie Creutzfeldta-Jakoba, opisanych po raz pierwszy przez Hansena i współpr. w 1989 roku [20]. W 1997 roku Iseki i współpr. udowodnili [28], że zgąbczenia nie zależą od liczby obecnych ciał Lewy'ego i nie powodują pobudzenia mikrogleju, co wg cytowanych autorów świadczy o tym, że proces zwyrodnienia przebiega szybciej w Ołębieniu z Ciałami Lewy'ego niż w chorobie Alzheimera, gdzie glicyna jest zaznaczona dość wyraźnie.

W Ołębieniu z Ciałami Lewy'ego stężenie acetylotransferazy cholinowej jest obniżone bardziej w korze nowej w porównaniu ze starą, podobnie jak w chorobie Parkinsona. Natomiast markery receptora muskarynowego wykazują, że jest ono wyraźnie większe w Ołębieniu z Ciałami Lewy'ego i chorobie Parkinsona, a znacząco mniejsze w chorobie Alzheimera. Liczba receptorów dla czynnika wzrostu nerwów (ang. *nerve growth factor* – NGF) oznaczona immunohistochemicznie spada w chorobie Parkinsona w mniejszym stopniu niż w Ołębieniu z Ciałami Lewy'ego, co jest połączone ze spadkiem liczby neuronów w jądrze Meynerta. Spadek ten jest jednak mniejszy w chorobie Alzheimera, co zdaje

się świadczyć o tym, że uszkodzenie układu cholinergicznego jest pierwotne w chorobie Alzheimera, zaś w chorobie Parkinsona i Ołębieniu z Ciałami Lewy'ego dochodzi raczej do wtórnego zwyrodnienia w obrębie tego układu [44]. Wiadomo, że leczenie, mające na celu podwyższenie stężenia acetylocholino w mózgu, np. przez użycie inhibitora acetylocholinesterazy, daje lepsze efekty w Ołębieniu z Ciałami Lewy'ego niż w chorobie Alzheimera.

Potwierdzeniem hipotezy, że istnieje powiązanie pomiędzy chorobą Alzheimera i Ołębieniem z Ciałami Lewy'ego jest fakt, że w rodzinach o udowodnionym podłożu genetycznym choroby Alzheimera, (mutacja kodonu 717  $\beta$ -APP na chromosomie 21) pojawiają się zarówno przypadki z chorobą Alzheimera, jak i przypadki z Ołębieniem z Ciałami Lewy'ego [36].

Polimorfizm APO E wzmacnia raczej hipotezę ściślejszego związku Ołębienia z Ciałami Lewy'ego z chorobą Alzheimera. APO E 4 jest czynnikiem ryzyka dla Ołębienia z Ciałami Lewy'ego wyłącznie wtedy, kiedy współwystępuje w tkance, jeżeli natomiast mamy do czynienia z czystą chorobą Ołębienia z Ciałami Lewy'ego, tej współzależności się nie obserwuje [19, 39]. Częstość występowania alleli APO E w Ołębieniu z Ciałami Lewy'ego kształtuje się następująco: e2-0.18, e3-0.57, e4-0.25. Wiadomo także, że polimorfizm APO E nie wykazuje związku z liczbą ciał Lewy'ego [31].

Saitoh i współpr. [48] badali w Ołębieniu z Ciałami Lewy'ego częstość alleli mutantu  $\beta$ -cytochromu P450 CY P2 D6, który to był wówczas podejrzewany o kodowanie choroby Parkinsona i wykazali, że jest on czynnikiem ryzyka zarówno tej choroby, jak i Ołębienia z Ciałami Lewy'ego, nie jest natomiast czynnikiem ryzyka choroby Alzheimera.

## Piśmiennictwo

1. Alvard E. X., Forno I. S., Kusske J. A.: The pathology of parkinsonism: a comparison of degeneration in cerebral cortex and brainstem. *Adv. Neurol.*, 1974, 5, 175–193.
2. Antonini A., Moeller J. R., Nakamura T., Spetsieris P., Ddhawn V., Eidelberg D.: The metabolic anatomy of tremor in Parkinson's disease. *Neurology*, 1998, 51, 803–810.
3. Armstrong R. A., Cairns N. J., Lantos P. I.: Dementia with Lewy bodies: clustering of Lewy bodies in human patients. *Neurosci. Lett.*, 1997, 224, 41–44.
4. Bajaj N. P., Shaw C., Warner T., Raychaudhuri K.: The genetics of Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. *J. Neurol.*, 1998, 245, 625–633.
5. Baner C., Braak H., Fischer P., Jellinger K.: Neuropathological staging of Alzheimer lesions and intellectual status in Alzheimer's and Parkinson's disease patients. *Neurosci. Lett.*, 1993, 179–182.

6. Boller F.: Parkinson's disease and Alzheimer's disease: are they associated? W: *Senile Dementia of the Alzheimer Type*. Wyd. A. R. Liss, 1985, 119–129.
7. Calne D. B., Eisen A., Mc Geer E., Spencer P.: Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and motor neuron disease: abiotropic interaction between ageing and environment. *Lancet*, 1986, 1067–1070.
8. Crystal H. A., Dickson D.W., Lizardi J. E., Davies P., Wolfson L.: Ante mortem diagnosis of Diffuse Lewy Body Disease. *Neurology*, 1990, 40, 15–23.
9. de la Monte S. M., Wells S. E., Hedley-Whyte T., Growdon J. H.: Neuropathological distinction between Parkinson's dementia and Parkinson's plus Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 1989, 26, 309–320.
10. Dickson D. W., Davies P., Mayeux R., Crystal H., Horoupian D. S., Thompson A., Goldman J. E.: Diffuse Lewy body disease. Neuropathological and biochemical studies of six patients. *Acta Neuropathol.*, 1987, 75, 8–15.
11. Dickson D. W., Schmidt M. L., Lee V. M., Zhao M. L., Yen S. H., Trojanowski J. Q.: Immunoreactivity profile of hippocampal CA 2/3 neurites in diffuse Lewy body disease. *Acta Neuropathol.*, 1994, 87, 269–276.
12. Ditter S. M., Mirra S. S.: Neuropathologic and clinical features of Parkinson's disease in Alzheimer's disease patients. *Neurology*, 1987, 37, 754–760.
13. Dubois B., Pillon B.: Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J. Neurol.*, 1997, 244, 2–8.
14. Forno I. S.: Neuropathology of Parkinson's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1996, 55, 259–272.
15. Forno I. S., Barbour P. J., Norville M. A.: Presenile dementia with Lewy bodies and neurofibrillary tangles. *Arch. Neurol.*, 1978, 35, 818–823.
16. Gibb W., Lees A. J.: The prevalence of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1988, 51, 745–752.
17. Gibb W., Mountjoy C., Mann D., Iles A.: A pathological study of the association between Lewy body disease and Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1989, 52, 701–708.
18. Graham C., Ballard C., Saad K.: Variables which distinguish patients fulfilling clinical criteria for dementia with Lewy bodies from those with Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiat.*, 1997, 12, 314–318.
19. Hansen L. A., Masliah E., Galasko D., Terry R.: Plaque-only Alzheimer disease is usually the Lewy body variant, and vice versa. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1993, 52, 648–654.
20. Hansen L. A., Masliah E., Terry R. D., Mirra S. S.: A neuropathological subset of Alzheimer's disease with concomitant Lewy body disease and spongiform change. *Acta Neuropathol.*, 1989, 78, 194–201.
21. Hansen L. A., Salmon D., Galasko D., Masliah E., Katzman R., DeTeresa R., Thal L., Pay M. M., Hofstetter R., Klauber M., Rice V., Butters N., Alford M.: The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology*, 1990, 40, 1–8.
22. Hansen L. A., Samuel W.: Criteria for Alzheimer's disease and the nosology of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 1997, 48, 126–132.
23. Harding A. J., Halliday G. M.: Simplified neuropathological diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 1998, 24, 195–201.
24. Harrington C. R., Louwagie J., Rossau R.: Influence of apolipoprotein E genotype on senile dementia of the Alzheimer and Lewy body types. *Amer. J. Pathol.*, 1994, 145, 1472–1484.
25. Higuchi S., Arai H., Matsushita S., Matsui T., Kimpara T., Takeda A., Shirakura K.: Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene and sporadic Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and Dementia with Lewy bodies. *Exp. Neurol.*, 1998, 1153, 164–166.
26. Hughes A. J., Daniel S. E., Blankson S., Lees A. I.: A clinicopathological study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch. Neurol.*, 1993, 50, 140–148.
27. Irizarry M. C., Growdon W., Gomez-Isla T., Newell K., George J. M., Clayton D. F., Hyman B.: Nigral and cortical Lewy bodies and dystrophic nigral neurites in Parkinson's disease and cortical Lewy body disease contain  $\alpha$ -synuclein immunoreactivity. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1998, 57, 334–337.
28. Iseki E., Li F., Kosaka K.: Close relationship between spongiform change and ubiquitin-positive granular structures in diffuse Lewy body disease. *J. Neurol. Sci.*, 1997, 146, 53–57.
29. Iseki E., Odawara T., Suzuki K., Kosaka K., Akiyama H., Ikeda K.: A pathological study of Lewy bodies and senile changes in the amygdala in diffuse Lewy body disease. *Neuropathology*, 1995, 15, 112–116.
30. Iwatsubo T., Yamaguchi H., Fujimuro M., Yokosawa H., Ihara Y., Trojanowski J., Lee M. Y.: Lewy body purification from diffuse Lewy body disease-associated polyubiquitin chains. *Movement Disord.*, 1995, 10, 688.
31. Kosaka K., Iseki E.: Dementia with Lewy bodies. *Curr. Opin. Neurol.*, 1996, 9, 271–275.
32. Kosaka K., Yoshimura M., Budka H.: Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree – a new disease? *Clin. Neuropathol.*, 1984, 3, 185–192.
33. Kosel S., Egensperger R., Von Eitzen U., Mehraein P., Graeber M. B.: On the question of apoptosis in the Parkinsonian substantia nigra. *Acta Neuropathol.*, 1997, 93, 105–108.
34. Kuzuhara S., Mori H., Izumiyama N., Yoshimura M., Ihara Y.: Lewy body are ubiquitinated. *Acta Neuropathol.*, 1988, 75, 345–353.
35. Lantos P. I., Ovenstone M. K., Johnson J., Clelland C. A., Roques P., Rossor M. N.: Lewy bodies in the brain of two members of a family with the 717 (Val to Ile) mutation of the amyloid precursor protein gene. *Neurosci. Lett.*, 1994, 172, 77–79.
36. Leigh P. N., Probst A., Dale G. E., Power D. P., Brion J. P., Dodson A., Anderton B. H.: New aspects of the pathology of neurodegenerative disorders as revealed by ubiquitin antibodies. *Acta Neuropathol.*, 1989, 79, 61–72.
37. Lennox G., Lowe J., Morrell K., Landon M., Mayer J.: Anti-ubiquitin immunocytochemistry is more sensitive than conventional techniques in the detection of diffuse Lewy body disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1989, 52, 67–71.
38. Lippa C. F., Pulaski S., Dickson D. W., Smith J.: Alzheimer's disease, Lewy body disease and aging: a com-

- parative study of the perforant pathway. *J. Neurol. Sci.*, 1997, 147, 161–166.
39. Mattila P. M., Koskela T., Roytta M., Lehtimäki T., Pirttilä T. A., Ilveskoski E., Karhunen P., Rinne J. O.: Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele frequency is increased in Parkinson's disease only with co-existing Alzheimer pathology. *Acta Neuropathol.*, 1998, 96, 417–420.
  40. Mc Keith I.G., Fairbairn A.F., Bothwell R.A., Moore P.B., Ferrier I.N., Thompson P., Perry R.H.: An evaluation of the predictive validity and interrater reliability of clinical diagnostic criteria for senile dementia of Lewy body type. *Neurology*, 1994, 44, 872–877.
  41. Mc Keith I. G., Galasko D., Kosaka K., Perry E. K., Dickson D., Hansen L., Salmon D., Lowe J., Byrne J., Quinn N., Ince P. G., Bergeron C., Burns A., Miller B., Lovestone S., Jansen E., Wilcock G., Jellinger K., Perry R. H.: Clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the CDLB international workshop. *Neurology*, 1996, 47, 1113–1124.
  42. Montine T. J., Farris D. B., Graham D. G.: Covalent crosslinking of neurofilament protein by oxidized catechols as a potential mechanism of Lewy body formation. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1995, 54, 311–319.
  43. Okazaki H., Lipkin I. E., Aronson S. M.: Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriparesis in flexion. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1961, 20, 237–244.
  44. Perry E. K., Irving D., Kerwin J. M., Mc Keith I. G., Thompson P., Collerton D., Fairbairn A. F., Ince P. G., Morris C. M., Cheng A. V., Perry R.: Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction from Alzheimer's disease. *Alzh. Dis. Assoc. Disorder.*, 1993, 7, 69–79.
  45. Polymeropoulos M. H.: Autosomal dominant Parkinson's disease. *J. Neurol.*, 1998, 245, Suppl. 3, P1–P3.
  46. Rajput A. H., Ryan J., Uitti M. D., Sudhaker S., Rozdilsky B.: Parkinson and neurofibrillary tangle pathology in pigmented nuclei. *Ann. Neurol.*, 1989, 25, 602–606.
  47. Riekkinen P., Kejonen K., Laakso M. P., Soiniinen H., Partanen K., Riekkinen M.: Hippocampal atrophy is related to impaired memory, but not frontal functions in non-demented Parkinson's disease patients. *NeuroReport*, 1998, 9, 1507–1511.
  48. Saitoh T., Chen X., Chen E., Masliach E., Galsko D., Shults G., Thal I. J., Hansen I. A., Katzman R.: The CYP2D6 mutant allele is overrepresented in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 1995, 37, 110–112.
  49. Samuel W., Crowder R., Hofstetter R., Hansen I.: Neuritic plaques in the Lewy body variant of Alzheimer disease lack paired helical filaments. *Neurosci. Lett.*, 1997, 223, 73–76.
  50. Smith T. W., Lippa C. F.: Ki-67 immunoreactivity in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1995, 54, 297–303.
  51. Spillantini M. G., Schmidt M. L., Lee M. Y., Trojanowski J. Q., Jakes R., Goedert M.:  $\alpha$ -Synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 1997, 338, 839–840.
  52. Wakabayashi K., Takahashi H.: Gallyas-positive, tau-negative glial inclusion in Parkinson's disease midbrain. *Neurosci. Lett.*, 1996, 217, 133–136.
  53. Warner T. T., Schapira A. H.: The role of the  $\alpha$ -synuclein gene mutation in patients with sporadic Parkinson's disease in the United Kingdom. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1998, 65, 378–379.
  54. Whitehead A., Bertrand S., Finna F., Butler A., Smith G. D., Ben-Sholmo Y.: Frequency of the apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele in a case-control study of early onset Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1996, 61, 347–351.
  55. Ziv I., Melamed E., Nardi N., Luria D., Achiron A., Offen D., Barzilai A.: Dopamine induces apoptosis like cell death in cultured chick sympathetic neurons – a possible novel pathogenetic mechanism in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.*, 1994, 170, 136–140.
  56. Zurn A. D., Baegatze E. E., Hammang J. P., Tan S. A., Aebischer P.: Glial cell-derived (GDNF), a new neurotrophic factor for motoneurons. *NeuroReport*, 1994, 6, 113–118.