

MARIA BARCIKOWSKA i MARIA DESPERAT

Zakład Neuropatologii CMDiK PAN

Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa

e-mail: mariab@ibb.waw.pl

desperat@cmdik.pan.pl

## CHOROBA ALZHEIMERA A SCHORZENIA POKREWNE

### WSTĘP

Choroba Alzheimerera (ChA) należy do grupy chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego. Klinicznie charakteryzuje się ona postępującą utratą pamięci i upośledzeniem funkcjonowania intelektualnego i społecznego. Choroba Alzheimerera jest najczęstszą przyczyną otępienia w wieku podeszłym. Istnieją jednak inne schorzenia pierwotnie zwyrodnieniowe, występujące częściej niż się powszechnie sądzi, które z powodu podobnego przebiegu klinicznego mylnie traktowane są jako choroba Alzheimerera. Do grupy tej należą przede wszystkim: Otępienie

Czołowe i Otępienie z Ciałami Lewy'ego. Dlatego też przyjęto, że do postawienia pewnego rozpoznania zarówno choroby Alzheimerera, jak i innych chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego konieczne jest zestawienie obrazu klinicznego z wynikiem badania neuropatologicznego. Jednakże rozwój wiedzy na temat leczenia schorzeń zwyrodnieniowych przebiegających z otępieniem, często odmiennego w różnych jednostkach chorobowych powoduje, że wczesne postawienie właściwego rozpoznania klinicznego nabiera coraz większego znaczenia.

### ETIOPATOGENEZA CHOROBY ALZHEIMERA

Jak już wspomniano, do jednoznacznego rozpoznania choroby Alzheimerera konieczne jest przeprowadzenie badania neuropatologicznego. Typowe dla tej choroby zmiany morfologiczne to obecność blaszek starczych i zwyrodnienia neurofibrilarnego neuronów. Blaszkę starczą utworzone są przez pozakomórkowe złoże  $\beta$ -amyloidu.  $\beta$ -amyloid jest niewielkim peptydem złożonym z 39–43 aminokwasów, powstającym w efekcie proteolizy większego białka błonowego, zwanego prekursorem białka  $\beta$ -amyloidu (APP). Procesy proteolityczne APP mogą przebiegać w różny sposób, a głównym szlakiem katabolizmu jest rozszczepienie pozakomórkowego fragmentu APP w obrębie sekwencji  $\beta$ -amyloidu. Produkty tej reakcji są łatwo rozpuszczalne, dzięki czemu nie dochodzi do odkładania patogennych złożeń. Jeżeli jednak w wyniku proteolizy odcięta zostanie nienaruszona cząsteczka  $\beta$ -amyloidu, nie jest możliwe usunięcie jej drogą endocytozy. Mechanizm odkładania złożeń  $\beta$ -amyloidu nie jest dokładnie poznany. Wiadomo jednak, że  $\beta$ -amyloid ma

charakterystyczną  $\beta$ -fałdową konformację, która polega na równoległym i przeciwrównoległym ułożeniu łańcuchów aminokwasowych względem siebie. Obecność tej struktury powoduje, że  $\beta$ -amyloid nie poddaje się działaniu enzymów proteolitycznych.

Zwyrodnienie neurofibrilarne neuronów spowodowane jest obecnością nierozpuszczalnych złożeń, które w przeciwieństwie do amyloidu, odkładają się wewnątrzkomórkowo. Są one zbudowane z białka o nazwie tau, które ulega nieprawidłowej fosforylacji i glikozylacji. Białko to również charakteryzuje się  $\beta$ -fałdową konformacją. Obecność złożeń amyloidu i zwyrodnienia neurofibrilarnego początkowo upośledza przekazywanie sygnałów między neuronami, a w późniejszym okresie powoduje rozpad błony komórkowej i śmierć neuronów. W badaniach neuroobrazowych przejawia się to zanikiem w różnych obszarach mózgu, a zwłaszcza w okolicy hipokampalnej, płatach czołowych, skroniowych i potylicznych.

Liczne badania wykazały również, że w chorobie Alzheimera zanikowi ulega jądro Meynerta, produkujące około 97% znajdującej się w mózgu acetylocholinę. Badania neurochemiczne dowiodły, że dla choroby tej charakterystyczny jest znaczny spadek aktywności acetylocholinę. Rozwiązanie problemu następstwa wydarzeń w chorobie Alzheimera i momentu, w którym dochodzi do uszkodzenia układu cholinergicznego, a także ustalenia czasu pojawiania się amyloidu, zwyrodnienia neurofibrylarnego i spadku poziomu acetylocholinę od lat jest bodźcem do przeprowadzania wielu doświadczeń. Wyjaśnieniu tych zagadnień poświęcone były badania nad najwcześniejszymi fazami amyloidozę, czego przykładem jest hipoteza Terryego i jego grupy (SAMUEL i współaut. 1994). Autorzy ci uważają, iż powodem otępienia nie jest zanik neuronów w następstwie odkładania się amyloidu i zmian w cytoszkieletu komórki, lecz wyłącznie znaczne zmniejszenie liczby neuronalnych połączeń synaptycznych (LASSMANN i współaut. 1992, MASLIAH i współaut. 1990). Ci sami autorzy dowodzą, że zmiany patologiczne synaps wyprzedzają pojawianie się zmian typowych dla ChA. Ubytek liczby połączeń synaptycznych, w tym przede wszystkim cholinergicznę, łączy się ściśle z tak zwaną „cholinergiczną” teorią choroby Alzheimera. Przedmiotem szczególnego zainteresowania jest zajęcie przez proces patologiczny hipokampa i okolicy parahipokampalnej. Dowodów na kluczową rolę hipokampa w zaburzeniach neurotransmiterowych, dotyczących głównie metabolizmu acetylocholinę, w patogenezie choroby Alzheimera dostarczają między innymi obserwacje kliniczne. Stwierdzono, że przy umiarkowanie nasilonym zaniku hipokampa, istnieją szanse poprawy klinicznej po leczeniu preparatami z grupy inhibitorów acetylocholinęsterazy. Przy znacznym zaniku szanse terapeutyczne już nie istnieją (RIEKINEN i współaut. 1995). Obecność złogów amyloidowych w hipokampie świadczy o większym zaawansowaniu procesu, przeciwnie niż obecność neuronów z cechami zwyrodnienia neurofibrylarnego (BRAAK i współaut. 1986).

Od wielu lat trwają poszukiwania genów odpowiedzialnych za wystąpienie choroby Alzheimera. Początkowo zainteresowanie naukowców skupiło się na poszukiwaniu mutacji w obrębie genu kodującego białko prekursorowe (APP), gdyż sądzono, że taka mutacja może być odpowiedzialna za nieprawidłową proteolizę i odkładanie większej ilości nierozpuszczalnego  $\beta$ -amyloidu (GOATE i współaut. 1991). Znalezione jak dotąd 7 mutacji w obrębie genu dla APP (znajdującego się na 21 chromosomie), które powodują wystąpienie choroby Alzheimera o

wczesnym początku (przed 65 r.ż.). Jednakże mutacje te stwierdzono u niewielkiej liczby chorych, co dowodzi, że istnieją inne przyczyny rozwoju tej choroby. Z tego powodu poszukiwanie mutacji w obrębie genu dla APP nie mogło stać się przydatnym testem diagnostycznym w chorobie Alzheimera. Kolejnym przedmiotem zainteresowania badaczy stały się geny kodujące białka o nazwie presenilina 1 (PS-1, chromosom 14) i presenilina 2 (PS-2, chromosom 1). Jak dotąd nie znana jest funkcja tych białek, jednakże wykryto już około 50 mutacji w obrębie genu kodującego PS-1 oraz 2 mutacje PS-2 odpowiedzialne za wystąpienie rodzinnej postaci choroby Alzheimera o wczesnym początku (De SILVA i współaut. 1997, HUTTON i HARDY 1997, Van BROECKHOVEN 1995). Podobnie jak w przypadku mutacji w obrębie genu APP nie mogą one być wykorzystane w diagnostyce, gdyż prawie w każdej badanej rodzinie stwierdzano inną mutację. Mutacje w omówionych powyżej trzech genach odpowiadają za około 50% przypadków choroby Alzheimera o wczesnym początku. Ogółem dotyczy to jednak małej liczby chorych, gdyż znacznie częściej występuje postać choroby Alzheimera o późnym początku (po 65 r.ż.). Większa część tych przypadków to zachorowania sporadyczne. Dotychczas nie udało się wykryć genów odpowiedzialnych za wystąpienie tej postaci choroby. Duże nadzieje wiązano z polimorfizmem genu kodującego białko apolipoproteiny E (APO E). Stwierdzono bowiem, że osoby u których występuje jedna lub dwie kopie allelu nazwanego *APO E 4* częściej chorują na chorobę Alzheimera. Liczne badania dowiodły jednak, że obecność allelu *APO E 4* można uznać jedynie za czynnik ryzyka i w przeciwieństwie do omawianych wcześniej mutacji APP, PS-1 i PS-2 nie jest to ani czynnik konieczny, ani wystarczający by spowodować rozwój choroby Alzheimera (SAUNDES i współaut. 1996). Według niektórych autorów obecność allelu *APO E 4* decyduje nie o tym, czy choroba się rozwinie, a raczej o tym, w jakim wieku to nastąpi (BLACKER i współaut. 1997). Od około dwóch lat zainteresowanie wielu grup badaczy zwróciło się również ku genom znajdującym się na chromosomie 12, choć nie wiadomo jeszcze, który ze zlokalizowanych tam genów ma związek z chorobą Alzheimera. Na razie istnieje na ten temat kilka hipotez. Między innymi grupa R. Tanzięgo uważa, że mutacje w obrębie genu znajdującego się na tym chromosomie, kodującego  $\alpha$ -2 makroglobulinę, powszechnie występujący inhibitor proteaz, mogą zwiększać ryzyko tej choroby (BLACKER i współaut. 1998). Jednak potwierdzenie tej teorii wymaga jeszcze dalszych badań.



## OTEPIENIE CZOŁOWE

Jest to proces zwyrodnieniowy, w którym obecność złożeń pozakomórkowych  $\beta$ -amyloidu nie jest objawem wiodącym. Schorzenie to dotyczy według różnych autorów od 10 do 20% osób z otępieniem. Opis Otępienia Czołowego we współczesnym ujęciu pochodzi z lat 80-tych, kiedy to zaczęto używać nazwy Otępienie Czołowe (OCz) lub Otępienie Czołowo-Skroniowe dla grupy schorzeń, w których jako jedno z wielu mieści się znana od stu lat choroba Picka. Jednakże do tej pory nie powstał jednoznaczny opis typowych zmian morfologicznych występujących w tej chorobie. Niektórzy autorzy twierdzą, że konieczne jest stwierdzenie zaniku czołowego, obecności komórek Picka i ciał Picka, inni natomiast uznają za wystarczający zanik neuronów ograniczony do płatów czołowych (BIRD 1998). W badaniu makroskopowym zanik widoczny jest głównie w płatach czołowych i skroniowych, ze względym zaoszczędzeniem hipokampa. Na morfologiczny obraz choroby składają się: obecność tau-dodatnich wrętów cytoplazmatycznych w korze płatów czołowych i skroniowych, mikrowakuolizacja powierzchniowych (II i III) warstw kory, namnożenie komórek gleju, a niekiedy obecność ciał i komórek Picka (MANN 1998, PASQUIER i PETIT 1997, SPILLANTINI i współaut. 1998). Ostatnio dyskutuje się także możliwość łączenia patogenetycznego choroby Picka, OCz i Zwyrodnienia Podstawno-Korowego, nie ma jednak przekonujących dowodów potwierdzających jednoznacznie tę hipotezę (NEARY 1997).

Przebieg kliniczny choroby Picka, w odróżnieniu od choroby Alzheimera, charakteryzuje się wyraźną przewagą zaburzeń osobowości i pamięci nad zaburzeniami wzrokowo-przestrzennymi i apraksją. W roku 1994 ustalono konsensus dotyczący rozpoznawania tej choroby (BIRD 1998, KERTESZ i MUNOZ 1998). Objawy kliniczne OCz to przede wszystkim skryty początek i zwykle, choć nie we wszystkich przypadkach, powolny przebieg. Zazwyczaj stwierdza się głęboko wyrażone zaburzenia zachowania i nieprzystosowanie psychospołeczne, trud-

ności wykonawcze, zachowania stereotypowe ze względym zachowaniem funkcji mowy i funkcji wzrokowo-przestrzennych (MOULY i współaut. 1998, RAPCSAK i współaut. 1998, ROZZINI i współaut. 1997, SARAZIN i współaut. 1998, SHIMOMURA i MORI 1998). Choroba dotyczy osób powyżej 70 roku życia. W wielu przypadkach typowy obraz w badaniach neuroobrazowych pozwala postawić właściwe rozpoznanie.

Występująca rodzinie postać Otępienia Czołowo-Skroniowego, należy do grupy tak zwanych taupatii (SPILLANTINI i współaut. 1998, STEVENS i współaut. 1998, VOGEL 1998). Przełomowe badania w tej dziedzinie zawdzięczamy grupie Huttona (HUTTON i współaut. 1998). Autorzy ci opisali aż trzysta rodzin z autosomalnie dominującą formą OCz i parkinsonizmem, związaną z patologią chromosomu 17. Pełna angielska nazwa tej choroby to „Fronto-Temporal Dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17)”.

Objawy kliniczne u osób z dziedziczną formą OCz opisano także u szwedzkiej rodziny, której dokumentacja sięgała do trzech generacji wstecz. Otępienie u jej członków rozpoczynało się około 51 roku życia i gwałtownie postępowało. Choroba trwała średnio trzy lata i kończyła się śmiercią. Zaburzenia początkowo dotyczyły płynności mowy, potem pojawiała się afazja, apraksja, akinezja i sztywność mięśniowa o typie parkinsonowskim. Wszyscy ci chorzy charakteryzowali się dominująco autosomalnym typem dziedziczenia, związanym z mutacją genu na chromosomie 17 (17q21). Badania neuroobrazowe wykazywały patologię w obrębie obu płatów czołowych, co potwierdzono badaniem patologicznym, obserwując zwyrodnienie neuronów z mikrowakuolizacją i glejozą dotyczącą płatów czołowych (BASUN i współaut. 1997). Inna grupa badaczy pochodząca z Anglii (LONDON i współaut. 1998) opisała odmienną klinicznie formę otępienia, także związanego z patologią chromosomu 17. Jest to otępienie z objawami typowymi dla uszkodzenia płatów czołowych i skroniowych z dysfazją (17q21-22).

## OTEPIENIE Z CIAŁAMI LEWY'EGO

Jest to kolejny proces zwyrodnieniowy układu nerwowego prowadzący do otępienia. Kryteria patologiczne Otępienia z Ciałami Lewy'ego (OzCL) obejmują obecność ciał Lewy'ego oraz stwierdzenie patologicznych neurytów (tzw. neurytów Lewy'ego) w segmencie CA 2/3 hipok-

kampa, wszystkich rodzajów złożeń amyloidowych, neuronów ze zwyrodnieniem neurofibrilarnym, regionalnych ubytków neuronalnych i mikrowakuolizacji, ubytku synaps, a także zaburzeń biochemicznych i neuroprzekaźnikowych. W 1997 roku udowodniono, że cytopla-

zmatyczne wtręty nazwane ciałami Lewy'ego, będące również morfologicznym wykładnikiem choroby Parkinsona, zbudowane są z  $\alpha$ -synukleiny (SPILLANTINI i współaut. 1997). Prawdziwym przełomem w badaniach było poznanie ich podłoża genetycznego. Dzięki badaniom POLYMERPOULOSA (1998) wiadomo, że w rodzinnej postaci choroby Parkinsona przyczyną schorzenia jest mutacja w obrębie genu dla  $\alpha$ -synukleiny na chromosomie 4 (4q21-q23). Akumulacja  $\alpha$ -synukleiny jest przyczyną wielu chorób zwyrodnieniowych zwanych synukleopatiami, a klasyfikowanych jako zwyrodnieniowe o nieznanym patomechanizmie. Są to przede wszystkim Choroba Neuronu Ruchowego, Choroba Parkinsona i Ołpienie z Ciałami Lewy'ego, ale także rozważa się przynależność do tej grupy choroby Alzheimerera.

Odmienne od patologii alzheimerowskiej obraz morfologiczny OzCL idzie także w parze z nieco innym obrazem klinicznym. Ołpienie z Ciałami Lewyego charakteryzuje się zmiennymi zaburzeniami funkcji poznawczych. Okresowo występują zaburzenia świadomości naprzemiennie z jasną świadomością. Towarzyszą im omamy wzrokowe i słuchowe z wtórnymi urojeniami paranoidalnymi oraz często występują zaburzenia nastroju (depresja). Dla tej choroby charakterystyczne są objawy pozapiramidowe o niewielkim nasileniu i/lub zespół nadwrażliwości na neuroleptyki na przykład nadmierne objawy niepożądane na standardowe dawki neuroleptyków i powtarzające się niewytłumaczalne upadki i/lub przejściowe zaburzenia lub utrata świadomości. Często choroba postępuje szybko i kończy się głębokim ołpieniem.

Większość przypadków Ołpienia z Ciałami Lewy'ego rozpoznawana jest dopiero na podstawie badania neuropatologicznego. Makroskopowo stwierdzany w OzCL zanik pokrywa się z tym opisywanym w chorobie Alzheimerera. OzCL charakteryzuje się obecnością ciał Lewyego w neuronach pnia (w tym w obrębie śródmózgowia), a także w obrębie kory nowej, niekiedy ze współwystępującą patologią typu alzheimerowskiego (KOSAKA i współaut. 1984).

Innym nierozstrzygniętym zagadnieniem jest związek OzCL z idiopatyczną chorobą Parkinsona z ołpieniem lub bez (HANSEN i SAMUEL 1997). W literaturze przede wszystkim różnicuje się OzCL z chorobą Alzheimerera, 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 ołpienia była już dyskutowana (ALVORD i współaut. 1974).

W OzCL 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 go wyraźnie więcej w OzCL i chorobie Parkinsona, a znacząco mniej w chorobie Alzheimerera. Liczba receptorów dla czynnika wzrostu nerwów (ang. nerve growth factor — NGF) oznaczona immunohistochemicznie spada w chorobie Parkinsona w mniejszym stopniu niż w OzCL, co jest połączone ze spadkiem liczby neuronów w jądrze Meynerta. Spadek ten jest jednak mniejszy w chorobie Alzheimerera co zdaje się świadczyć o tym, że uszkodzenie układu cholinergicznego jest pierwotne w ChA, zaś w chorobie Parkinsona i OzCL dochodzi raczej do wtórnego zwyrodnienia w obrębie tego układu (PERRY i współaut. 1993). Wiadomo, że leczenie mające na celu podwyższenie stężenia acetylcholin w mózgu, na przykład użycie inhibitora acetylcholinesterazy, daje lepsze efekty w OzCL niż w chorobie Alzheimerera. Potwierdzeniem hipotezy, że istnieje powiązanie pomiędzy ChA i OzCL jest fakt, że w rodzinach o udowodnionym podłożu genetycznym choroby Alzheimerera, (mutacja kodonu 717  $\beta$ -APP na chromosomie 21) pojawiają się zarówno przypadki z chorobą Alzheimerera jak i przypadki z OzCL (LEIGH i współaut. 1989).

Polimorfizm genu apolipoproteiny E wzmacnia raczej hipotezę ściślejszego związku OzCL z ChA. *APO E 4* jest czynnikiem ryzyka dla OzCL wyłącznie wtedy, kiedy współwystępuje w tkance, jeżeli natomiast mamy do czynienia z „czystą” chorobą OzCL, tej współzależności się nie obserwuje (Matilla i współaut. 1998). Częstość występowania alleli *APO E* w OzCL 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.

Powyższe dane potwierdzają hipotezę, że istnieje wiele powiązań pomiędzy chorobami zwyrodnieniowymi układu nerwowego i być może mają one wspólną etiologię. Wyjaśnienie tych zagadnień wymaga jednak dalszych badań, których wyniki być może znane będą już w najbliższych latach.



## ALZHEIMERS DISEASE AND OTHER NEURODEGENERATIVE DISEASES

## Summary

Alzheimers Disease (AD) is the most common cause of dementia in the elderly. Typical pathological changes found in AD are amyloid plaques and neurofibrillary degeneration. The other important diseases are Frontotemporal Dementia (FTD) and Dementia with Lewy Bodies (DLB). In FTD neuropathological examination reveals atrophy localized mainly in the frontotemporal region and the presence of Picks bodies and Picks cells. Findings from psychological examination are also typical of FTD. Some authors claim that

even up to 10–20% of demented patients may suffer from FTD. DLB is characterised by a typical cognitive impairment, hallucinations, delusions, parkinsonism on neurological examination, and sudden falls. It is known that, in DLB, increased sensitivity to neuroleptics may occur. The diagnostic criteria of DLB consist of: the presence of Lewy bodies, Lewy neurites, amyloid deposits and neurofibrillary degeneration.

## LITERATURA

- ALVORD E. X., FORNO I. S., KUSSKE J. A., 1974. *The pathology of parkinsonism: a comparison of degeneration in cerebral cortex and brainstem*. Adv. Neurol. 5, 175–193.
- BASUN H., ALMKVIST O., AXELMAN K., BRUN A., CAMPBELL T., COLLINGE J., FORSELL Ch., FROELICH S., WAHLUND L. O., WETTERBERG L., LANNFELT L., 1997. *Clinical Characteristics of a Chromosome 17-Linked rapidly Progressive Familial Frontotemporal Dementia*. Arch. Neurol. 54, 539–544.
- BIRD T., 1998. *Genotypes, phenotypes, and frontotemporal dementia*. Neurology 50, 1526–1527.
- BLACKER D., HAINES J. L., RODES L., TERWEDOW H., GO R. C., HARRELL L. E., PERRY R. T., BASSETT S. S., CHASE G., MEYERS D., ALBERT M. S., TANZI R., 1997. *ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease*. Neurology 48, 139–147.
- BLACKER D., WILCOX M. A., LAIRD N. M., RODES L., HOVRATH S., GO R. C., PERRY R. T., WATSON B., BASSETT S. S., MCINNIS M., ALBERT M. S., HYMAN B., TANZI R., 1998. *Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer disease*. Nat. Genet. 19, 357–360.
- BRAAK H., BRAAK E., GRUNDKE-IGBAL I., IGBAL K., 1986. *Occurrence of neuropil threads in the senile human brain and in Alzheimers disease; a third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques*. Neurosci. Lett. 65, 351–355.
- DE SILVA R., PATEL A., 1997. *Presenilins and early-onset familial Alzheimer's disease*. Neuroreport 8, i-xii.
- GOATE A. M., CHARTIER-HARLIN M. C., MULLAN M. C., 1991. *Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease*. Nature 349, 704–706.
- HANSEN I. A., MASLIAH E., GALASKO D., TERRY R., 1993. *Plaque-only Alzheimer disease is usually the Lewy body variant, and vice versa*. J. Neuropath. Exp. Neurol. 52, 648–654.
- HANSEN I. A., SAMUEL W., 1997. *Criteria for Alzheimers disease and the nosology of dementia with Lewy bodies*. Neurology 48, 126–132.
- HUTTON M., HARDY J., 1997. *The presenilins and Alzheimer's Disease*. Hum. Molec. Genet. 6, 1639–1646.
- HUTTON M., LENDON C., RIZZU P., BAKER M. i współaut. 1998. *Association of missense and 5-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17*. Nature 393, 702.
- KERTESZ A., MUNOZ D., 1998. *Picks Disease, Frontotemporal Dementia, and Pick Complex*. Arch. Neurol. 55, 302–304.
- KOSAKA K., YOSHIMURA M., BUDKA H., 1984. *Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree - a new disease?* Clin. Neuropathol. 3, 185–192.
- LASSMANN H., WEILER R., FISCHER P., BANCHER C., JELLINGER K., FLOOR E., DANIELCZYK W., SEITELBERGER F., WINKLER H., 1992. *Synaptic pathology in Alzheimers disease immunological data for markers of synaptic and large dense-core vesicles*. Neuroscience 46, 1–8.
- LEIGH P. N., PROBST A., DALE G. E., POWER D. P., BRION J. P., DODSON A., ANDERTON B. H., 1989. *New aspects of the pathology of neurodegenerative disorders as revealed by ubiquitin antibodies*. Acta Neuropath. 79, 61–72.
- LENDON C., LYNCH T., NORTON J., Mc KEEL D., BUSFIELD F., CRADDOCK N., CHAKRAVERTY S., GOPALAKRISHNAN G., SHEARS S., GRIMMETT W., WILHELMSSEN K., HANSEN L., MORRIS J., GOATE A., 1998. *Hereditary dysphasic disinhibition dementia*. Neurology 50, 1546–1555.
- MATTILA P. M., KOSKELA T., ROYTTA M., LEHTIMAKI T., PIIRTILA TA., ILVESKOSKI E., KARHUNEN P., RINNE J. O., 1998. *Apolipoprotein E 4 allele frequency is increased in Parkinsons disease only with co-existing Alzheimer pathology*. Acta Neuropathol. 96, 417–420.
- MANN D., 1998. *Dementia of Frontal Type and Dementias with Subcortical Gliosis*. Brain. Pathol. 8, 325–338.
- MASLIAH E., LIMOTO D. S., SAITOH T., HANSEN L. A., TERRY R. D., 1990. *Increased immunoreactivity of brain spectrin in Alzheimer disease: a marker for synapse loss?* Brain Res. 531, 36–44.
- MATTILA P. M., KOSKELA T., ROYTTA M., LEHTIMAKI T., PIIRTILA TA., ILVESKOSKI E., KARHUNEN P., RINNE J. O., 1998. *Apolipoprotein E 4 allele frequency is increased in Parkinsons disease only with co-existing Alzheimer pathology*. Acta Neuropathol. 96, 417–420.
- MOULY C., GRYMONPREZ L., PASQUIER F., LEBERT F., LAVENU I., JACOB B., PETIT H., 1998. *Implicit and explicit memory in Alzheimers disease, fronto-temporal dementia and dementia with Lewy bodies*. Alzheimers Reports 1, 61–64.
- NEARY D., 1997. *Frontotemporal Degeneration, Pick Disease, and Corticobasal Degeneration*. Arch. Neurol. 54, 1425–1426.
- PASQUIER F., PETIT H., 1997. *Frontotemporal Dementia: Its Rediscovery*. Eur. Neurol. 38, 1–6.
- PERRY E. K., IRVING D., KERWIN J. M., Mc KEITH I. G., THOMPSON P., COLLERTON D., FAIRBRAIN A. F., INCE P. G., MORRIS C. M., CHENG A. V., PERRY R., 1993. *Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinsons and distinction from Alzheimers disease*. Alzh. Dis. Ass. Dis. 7, 69–79.
- POLYMERPOULOS M. H., 1998. *Autosomal dominant Parkinsons disease*. J. Neurol. (Suppl.) 245, P1–P3.

- RAPCSAK S., KASZNIAK A., REMINGER S., GLINSKY M., GLINSKY E., COMER J., 1998. *Dissociation between verbal and autonomic measures of memory following frontal lobe damage*. *Neurology* 50, 1259-1265.
- RIEKINEN P., SOININEN H., HELKALA EL., PARTANEN K., LAAKSO M., VANHANEN M., RIEKINEN P., 1995. *Hippocampal atrophy, acute THA treatment and memory in Alzheimers disesae*. *Neuro Report* 6, 1297-1300.
- ROZZINI L., LUSSIGNOLI G., PADOVANI A., BIANCHETTI A., TRABUCCHI M., 1997. *Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia*. *Arch. Neurol.* 54, 350.
- SAMUEL W., TERRY R. D., DETERESA R., BUTTERS N., MASLIAH E., 1994. *Clinical correlates of cortical and nucleus basalis pathology in Alzheimer dementia*. *Arch. Neurol.* 51, 772-778.
- SARAZIN M., PILLON B., GIANNAKOPOULOS P., RANCUREL G., SAMSON Y., DUBOIS B., 1998. *Clinicometabolic dissociation of cognitive funtions and social behavior in frontal lobe lesions*. *Neurology* 51, 142-148.
- SAUNDERS A. M., HULETTE C., WELSH-BOHMER K. A., SCHMECHEL D. E., CRAIN B, BURKE J. R., STRITTMATTER W. J. BREITNER J. C., ROSENBERG C., SCOTT S. V., GASKELL P. C., PERICAK-VANCE M. A., ROSES A. D., 1996. *Specifity, sensitivity, and predictive value of apolipoprotein E genotyping for sporadic Alzheimer's disease*. *Lancet* 348, 90-93.
- SHIMOMURA T., MORI E., 1998. *Obstinate imitation behaviour in differentiation of frontotemporal dementia from Alzheimers disease*. *Lancet* 352, 623-624.
- SPILLANTINI M. G., SCHMIDT M. L., LEE M. Y., TROJANOWSKI J. Q., JAKES R., GOEDERT M., 1997.  *$\alpha$ -Synucleinin Lewy Bodies*. *Nature* 338, 839-840.
- SPILLANTINI M., BIRD T., GHETTI B., 1998. *Frontotemporal dementia and Parkinsonism Limked to Chromosome 17: A New Group of Tauopathies*. *Brain Pathol.* 8, 387-402.
- STEVENS M., VAN DUJIN C., KAMPHORST W., KNIJFF P., HEUTINK P., VAN GOOL W., SCHELTENS P., RAVID R., OOSTRA B., NIERMEIJER M., van SWIETEN J., 1998. *Familial aggregation in frontotemporal dementia*. *Neurology* 50, 1541-1545.
- VAN BROECKHOVEN CH., 1995. *Presinilins and Alzheimer disease*. *Nature Genet.* 11, 230-232.
- VOGEL G., 1998. *Tau Protein Mutations Confirmed as Neuron Killers*. *Science* 280, 1524-1525.