

A stylized illustration of a brain in profile, facing right. Inside the brain, there is a jagged line graph that starts at a baseline, rises to a peak, and then fluctuates. Two white arrows point downwards towards the baseline of the graph. The background of the entire page features a halftone dot pattern in shades of blue and purple.

Parkinsons sjukdom drabbar inte bara det motoriska systemet utan betraktas numera som en progressiv multiorgansjukdom, med många neurologiska och icke-motoriska störningar. Den viktigaste sjukdomsmarkören är anhopningar av α -synuklein. Etiologin är långt ifrån klarlagd, men nyare forskning har förbättrat de neuropatologiska diagnoskriterierna som fortfarande utgör guldstandard för Parkinsondiagnosen. Här ger **Nenad Bogdanović**, geriatriker, neurolog och docent vid Geriatriska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, en översikt över området.

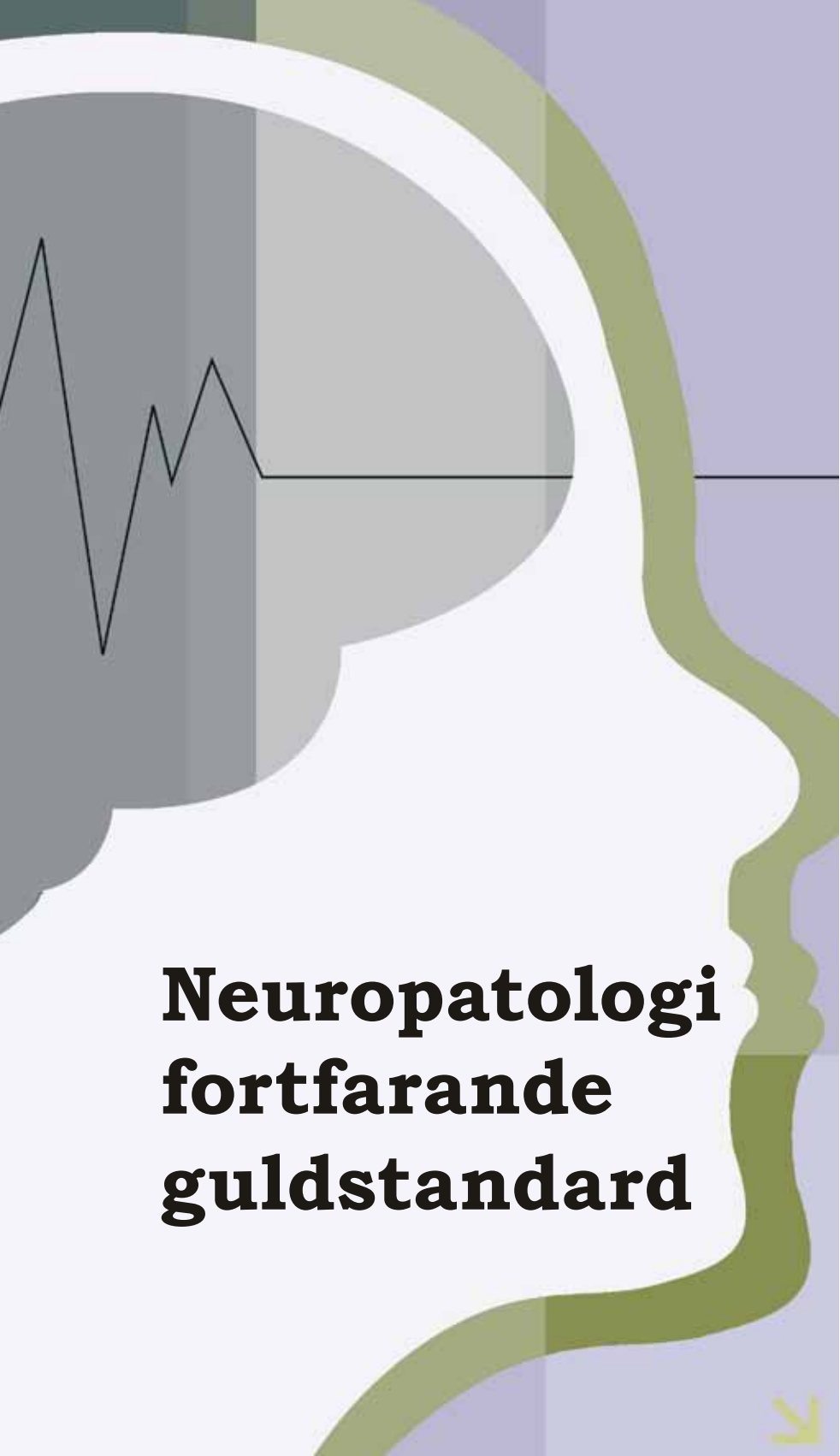
Parkinsons sjukdom kännetecknas inte bara av progressiv degeneration av det dopaminerga nigrostriatala systemet¹. Även andra neuronala system och organ drabbas, till exempel binjurar, näthinna, hjärta och hud². Skadorna ledsagas av rikliga intracytoplasmiska Lewykroppar och dystrofa Lewyneuriter där fosforylerat α -synuklein anho-

pas. Detta protein är det främsta biologiska kännetecknet på Parkinsons sjukdom (PS) och andra synukleinopatier³.

Sporadisk Parkinsons sjukdom är den vanligaste formen av sjukdomen, men det finns även familjebundna former som tyder på genetiska faktorer⁴. Neuropatologiskt och histologiskt bekräftad Parkinson är guldstandard för

diagnosen. Ny forskning har förbättrat diagnoskriterierna⁵ även om de fortfarande ses som provisoriska⁶.

Sjukdomens neurokemiska underlag har klarlagts närmare, vilket lägger grunden till en effektiv behandling⁷. α -synuklein, det främsta patologiska proteinet vid Parkinsons sjukdom, aggregeras i nervceller, neuriter, axoner,



Neuropatologi fortfarande guldstandard

”Sporadisk Parkinsons sjukdom är den vanligaste formen av sjukdomen.”

presynaptiska terminaler och glia⁸. Lewykroppar bildas troligen som reaktion på hittills okända patogena processer i likhet med vad som föreslagits om amyloida plack vid Alzheimers sjukdom⁹.

Nyligen lanserades idén att Parkinson är en ”synaptopati” eftersom ansamlingen av α -synuklein sammanhänger

med synaptisk dysfunktion snarare än neuronbortfall¹⁰. Toxiska oligomerer av α -synuklein binder till mitokondriemembranen, vilket leder till att mitokondrierna sönderfaller och neuronerna dör¹¹. Dessutom spelar inflammation en betydande roll för neurodegenerationen vid Parkinsons sjukdom¹². Ännu finns ingen uttömmande patofysiologisk förklaring till denna förödande sjukdom.

LEWYPATOLOGI MED CELLBORTFALL

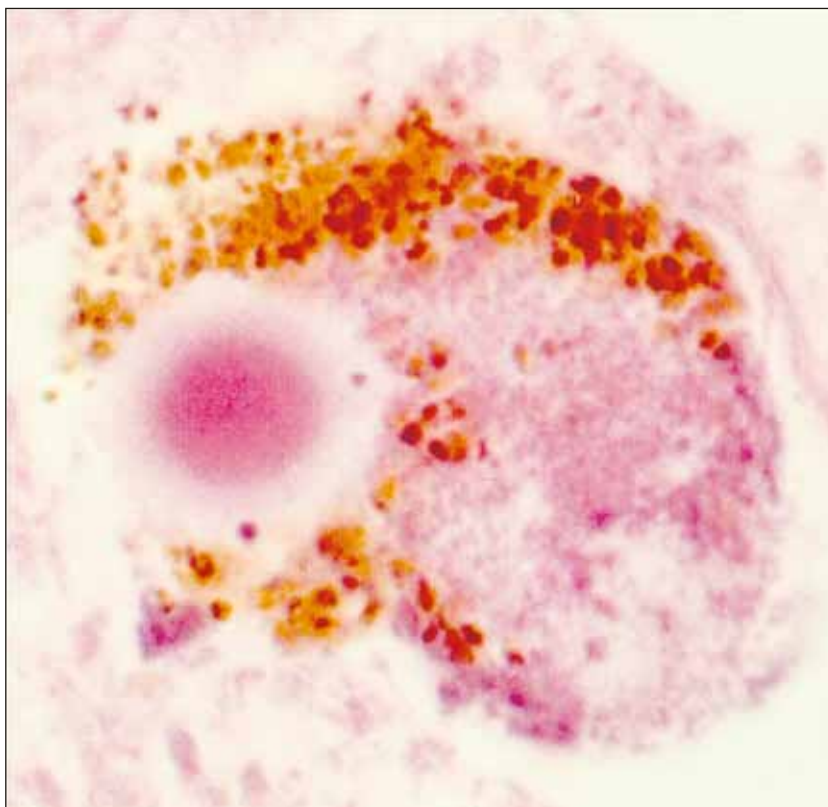
Vid sporadisk Parkinson ses patologiska förändringar i dopaminerga neuron i substantia nigra pars compacta. Det är en Lewypatologi med cellbortfall i dess kaudala och ventrolaterala regioner (98 procent), mindre uttalad i den kalbindinrika dorsala delen. Degenerationen sprids i kaudorostral, lateromedial och ventrodorsal riktning¹³. Detta avspeglar ett somatotopiskt mönster i bortfallet av dopaminerga terminaler: förändringarna uppträder först i dorsala och kaudala putamen, senare i ventrala putamen och nucleus caudatus¹⁴.

Graden av striatal dopaminerg dysfunktion, dopaminupptaget, sammanhänger i hög grad med hur länge sjukdomen varat¹⁵. Nigrala neuron i A9-kärnan är särskilt sårbara för sjukdomsprocessen. De är rika på neuromelanin och kaspas-3 vilket sammanhänger med ökad järnhalt och gör dem mottagliga för oxidativ stress¹⁶. De mest motståndskraftiga dopaminerga neuronerna vid Parkinsons sjukdom påträffas gles i den dorsala delen av pars compacta. De innehåller kalbindin och glykolytiska enzymer och angrips bara i sena sjukdomsskeden¹⁷.

Degenerationen i det nigrostriatala systemet orsakar en denervation i striatum med dopaminförlust som sträcker sig från 44 procent till 98 procent¹⁸. I tidiga skeden kan bristen på dopamin ge fler dopaminerga neuron¹⁹. Detta torde bero på en fenotypisk förändring och inte neurogenes²⁰. Liknande förändringar har iakttagits i luktloben och kan återspegla en kompensationsmekanism^{21,22}.

Andelen neuron med Lewykroppar och α -synukleinpositiva neuron i substantia nigra korrelerar inte med hur länge sjukdomen pågått utan tycks stabil över tiden. Den gamla uppfattningen att motoriska symtom börjar när mer än

EN LEWYKROPP



Figur 1. En Lewykropp med typisk hyalin eosinofil kärna omgärdad av en blekt färgad ring. Storleken kan vara mellan 8 och 30 mikrometer.

KORTIKALA LEWYKROPPAR



Fig 2. Kortikala Lewykroppar immunofärgades med anti- α -synuklein

50 procent av de dopaminerga neuronerna i substantia nigra försvunnit har nyligen skärpts. Man menar nu att när Parkinsonsdiagnosen först ställs finns bara 30 procent av neuronerna kvar och dessa har förlorat 50–60 procent av sina axonterminaler²³. Det serotonerga systemet är anmärkningsvärt bevarat i början av Parkinsons sjukdom men drabbas i framskridet skede²⁴.

”Neuropatologiskt och histologiskt bekräftad Parkinson är guldstandard för diagnosen.”

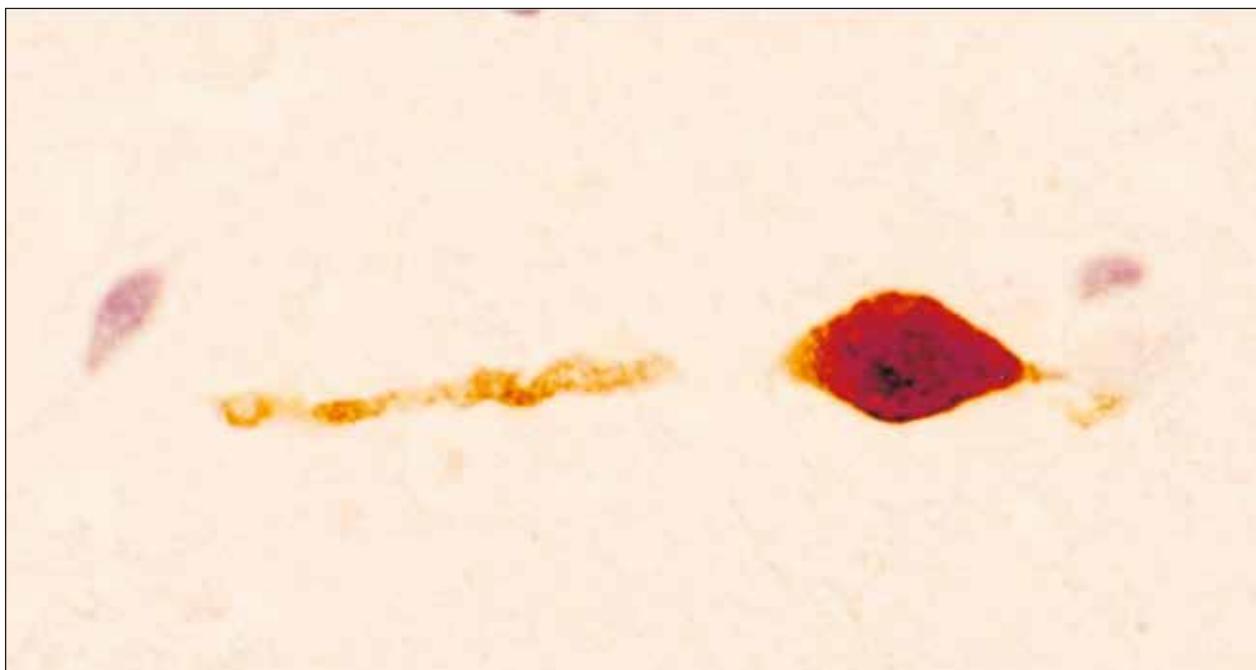
α -SYNUKLEIN OCH LEWYPATOLOGI

Aggregeringen av α -synuklein är det första steget i sjukdomsprocessen innan Lewykroppar och dystrofiska Lewyneuriter bildas²⁵. Anhopningen av α -synuklein korrelerar inte nödvändigtvis med mängden Lewykroppar²⁶ och står heller inte i något konsekvent förhållande till den kliniska sjukdomsgraden²⁷.

Klassiska Lewykroppar är sfäriska cytoplasmiska intraneuronala inneslutningar, 8–30 mikrometer i diameter, med en hyalin eosinofil kärna omgärdad av en smal, blekt färgad ring (figur 1). De flesta Lewykroppar uppträder enskilt men vissa nervceller innehåller flera stycken och även i olika form. I vissa delar av hjärnan, som i dorsala motoriska vaguskärnan, förekommer liknande inneslutningar i neuronala utskott. De kallas då intraneuritiska Lewykroppar.

Kortikala Lewykroppar är annorlunda: eosinofila, rundade, kantiga strukturer utan ring som är svårare att upptäcka genom rutinmässig histologi. De finns i varierande antal hos nästan samtliga fall av Parkinsons sjukdom och då mest i små icke-pyramidala nervceller i lägre barklager. Tättast förekommer de i insulabarken och amygdala liksom i cortex parahippocampalis och gyrus cinguli⁸.

Klassiska och kortikala Lewykroppar och Lewyneuriter delar immunocyto kemiska och biokemiska egenskaper, där de viktigaste komponenterna är



Figur 3. Lewykroppar uppträder tillsammans med grova dystrofa neuriter, vilka också innehåller α -synuklein och ubikvitin inneslutet i axonala processer.

α -synuklein, ubikvitin och fosforylerade neurofilament tillsammans med många andra ämnen. Dubbel immunofärgning avslöjade samlokalisering av tyroxinhydroxylas (TH) och kolinacetyltransferas (ChAT) med α -synuklein i kortikala Lewykroppar, medan hjärnstammens Lewykroppar hade intensiv TH-eller ChAT-immunoreaktivitet i en kärna omgiven av en perifer kant av α -synuklein²⁹.

Samlokalisering av flera proteiner inom Lewykroppar, som α -synuklein, synfilin och Parkin, resulterar i förändringar i proteinstorlek och struktur som påskyndar fibrillering och bildandet av Lewykroppar³⁰. Den dopaminberoende neurotoxiciteten förmedlas av ett lösligt proteinkomplex som innehåller α -synuklein och 14-3-3-protein som är selektivt förhöjda i substantia nigra vid Parkinsons sjukdom. Patogena mutanter av α -synuklein främjar giftiga interaktioner mellan α -synukleolinomomerer och lipider som kan störa liposomalt och ubikvitin/proteasommedierad proteinnedbrytning och mitokondriell funktion³¹.

Lewykroppar bildas i flera faser. Klassiska Lewykroppar ser först ut som dammliknande intraneuronala partik-

lar som är blandade med melanin eller lipofuscin (figur 1). Kortikala Lewykroppar blir diffust färgade av α -synuklein och ubikvitin (figur 2), medan subkortikala Lewykroppar har en distinkt, central ubikvitinpositiv zon. α -synuklein förekommer främst i periferin och ubikvitinering är den senare händelsen.

Efter den dammkornsliknande ansamlingen av α -synuklein i neuronal cytoplasma ackumuleras stegvis täta trådar som sprids till dendriterna, deformation av Lewykropparna och slutligen bryts astrogliala processer ned³². Glutathionperoxidaspositiva mikrogli kan bidra till att skydda nervceller som innehåller Lewykroppar³³. Lewykroppar uppträder tillsammans med grova dystrofa neuriter. Dessa innehåller också α -synuklein och ubikvitin inneslutet i axonala processer (figur 3)³⁴. Gliaceller föreslås vara orsak till utvecklingen av Parkinsondegenerationen. De spelar en viktig roll för att initiera tidiga vävnads-svar genom att rekrytera fagocyter som attackerar utvalda nervceller i vissa områden i hjärnan som medför kliniska symtom³⁵.

I påverkade neuron ansamlas α -synuklein i axonet och i form av bleka

inklusioner i cytoplasman³⁶. Den intra-axonala anhopningen av α -synuklein kan störa celltransporten och försämra de drabbade nervcellernas funktionella kapacitet³⁷. Det är fortfarande oklart varför vissa typer av neuron verkar mer benägna att utveckla inneslutningar i axonet än somatiska Lewykroppar³⁸.

Det finns experimentella belägg för att α -synukleininlagringar och Lewykroppar kan vara cytotoxiska, men de skulle också kunna vara ofarliga biprodukter eller markörer för cellskador. Nyligen genomförda studier visar att Lewykroppar bildas i transplanterade nervceller hos en del Parkinsonspatienter (2–5 procent av de nervceller som levte mer än fem år)³⁹ medan de som dött tidigare (1–5 år efter transplantation) inte visade några proteinansamlingar i transplanterade neuron⁴⁰.

Dessa resultat tyder på en överföring från värd till transplantat, det vill säga α -synuklein sprids troligen transsynaptiskt⁴¹. Det har föreslagits att Lewykroppar utvecklas i transplanterade dopaminerga neuron på liknande sätt som i mottagarens substantia nigra⁴². Närvaro av Lewypatologi i transplanterade nervceller innebär dock inte nödvändigtvis att deras funktion är nedsatt.

GRADERING AV PARKINSONS SJUKDOM

Grad av Lewykroppssjukdom enligt Kosaka	PS-steg enligt Braak	Anatomisk utbredning av Lewykroppar
Hjärnstamsdominerad typ	1	Medulla oblongata: lesioner i dorsala motoriska IX/X-kärnan och/eller inre retikulära systemet, enterala och perifera autonoma nervsystemet, ryggmärgen och nucleus olfactorius anterior.
	2	Medulla oblongata och tegmentum pontis: patologi som vid steg 1 samt lesioner i kaudala rafekärnorna, nucleus reticularis gigantocellularis och coeruleus-subcoeruleus-komplexet; påverkan av luktloben.
	3	Mitthjärnan: patologi som vid steg 2 samt mitthjärnsskador, särskilt i substantia nigra pars compacta.
Övergångstyp (limbisk)	4	Basala framhjärnan och mesocortex: patologi som vid steg 3 samt framhjärnsskador. Kortikalt engagemang avgränsat till temporal mesocortex (cortex transentorhinalis) och allocortex (CA2-regionen i hippocampus).
Diffus kortikal typ	5	Neocortex: patologi som vid steg 4 samt lesioner i högre sensoriska associationsområden och prefrontal neocortex.
	6	Framskriden neocortex: patologi som vid steg 5 samt lesioner i primära associationsområden och premotoriska areor; ibland lindriga förändringar i primära sensoriska areor och primära motorarean. Metabola och funktionella avvikelser uppträder redan i tidiga PS-skeden i områden utan Lewypatologi.

Tabell 1. Neuropatologisk gradering av Lewykroppssjukdom (modifierat efter referens 52)

α-SYNUKLEIN OCH ANDRA PROTEINER

α-synuklein och tau kan liksom andra proteiner, som β-amyloid, anhopas tillsammans på ett onormalt sätt⁴³. Att de förekommer tillsammans belyser unika egenskaper hos dessa felveckade proteiner som kan uppträda samtidigt i samma hjärnområde eller till och med i samma cell i den mänskliga hjärnan⁴⁴ och hos transgena möss⁴⁵. DLB-3xtg-AD-möss utvecklar mer α-synuklein och Lewykroppslänkande inklusioner i cortex liksom AT8-reaktiva inlagringar av fosforylerat tau i hippocampus och neocortex. Det ger ytterligare belägg för att tau, α-synuklein och β-amyloid samspelar in vivo så att proteinerna ansamlas snabbare och påskyndar kognitiv dysfunktion⁴⁶.

Samverkan mellan tau, α-synuklein och β-amyloid kan vara en molekylär mekanism i ett sammanhängande sjukdomsspektrum där Lewykroppssjukdomar och Alzheimers sjukdom ingår och som kännetecknas av varierande mängder av patologiska proteiner⁴⁷. Det är oklart om det finns en gemensam bakomliggande patogen mekanism som inducerar både fibrillär proteinaggrega-

tion och neurodegeneration i sårbara hjärnregioner som utmärker olika sjukdomsprocesser.

α-synukleinpatologin begränsas inte till dopaminerga neuron i hjärnstammen utan uppträder också i dess icke-nigrala kärnor⁴⁸. Luktloben och tillhörande luktjärnor (amygdala, cortex perirhinalis) drabbas också, vilket tyder på att det nedsatta luktsinnet vid Parkinsons sjukdom beror på försämrade centrala luktbanor snarare än att perifera sensoriska nervtrådar skulle vara påverkade⁴⁹.

Därutöver finns α-synukleinpatologi i delar av ryggmärgen, flera områden i autonoma och perifera nervsystemet, sympatiska och parasympatiska ganglier och plexus, det intramurala enterala nervsystemet, hud, näthinnan, underkäksspottkörteln, hjärtats nervsystem och andra visceral organ⁵⁰. Störst densitet och frekvens når α-synukleinpatologin i ryggmärgen, därefter i paraspinal sympatiska ganglier, vagusnerven, mag-tarmkanalen och endokrina organ, med negativ inblandning av muskuloskeletala systemet och ischiasnerven⁵¹.

”Klassiska Lewykroppar är sfäriska cytoplasmiska intraneuronala inneslutningar med en hyalin eosinofil kärna omgärdad av en smal, blekt färgad ring.”

LEWYPATOLOGI VID SPORADISK PS

Tidsförloppet hos Lewypatologin i nervsystemet har kartlagts av den tyske neuropatologen Braak och medarbetare utifrån semikvantitativa bedömningar av Lewykroppar i en stor obduktionsserie⁵² (tabell 1).

Lewypatologin börjar som regel i nedre hjärnstammen och omfattar där den motoriska vaguskärnan, retikulära systemets inre del och främre luktjärnan, och andra regioner i mellanhjärnan (steg 1). Patologin sprider sig sedan till den näst sista av rafekärnorna, nucleus reticularis gigantocellularis och coerule-

us-subcoeruleus-komplexet (steg 2). Dessa inledande skeden anses asymtomatiska eller presymtomatiska och förklarar de autonoma och sensoriska (lukt) symtom som föregår den kroppsmotoriska dysfunktionen.

I steg 3 angrips främst locus coeruleus, den centrala kärnan i amygdala, därtill nucleus basalis Meynert och posterolaterala och posteromediala substantia nigra pars compacta, medan allocortex och neocortex bevaras. I steg 4 påverkas anteromediala limbiska och neocortex och amygdala. Steg 3 och 4 har korrelerats med de klassiska kliniska symtomen.

I steg 5 och 6 når den patologiska processen slutligen hjärnbarken, där högre sensoriska associationscortex och prefrontala områden påverkas först, därpå primära sensoriska och motoriska områden eller hela neocortex⁵³. Nervceller i dorsalthornets lamina I i ryggmärgen är inblandade i den tidiga fasen av Parkinsons sjukdom och detta kan bidra till autonom dysfunktion. Metabola och funktionella avvikelser förekommer sålunda i hjärnregioner redan i tidiga stadier av Parkinsons sjukdom, områden som då är utan Lewypatologi.

Fall med svår Lewypatologi (steg 5 och 6) visar överlappning eller övergångsformer mellan Parkinsons sjukdom och demens med Lewykroppar. De har kognitiva symtom som ökar med de neuropatologiska stegen⁵⁴ men dessa fynd har inte bekräftats av andra⁵⁵.

Det ovan beskrivna Braak-systemet motsvarar ungefär indelningen av Lewykroppssjukdomar⁵⁶. Systemet har vunnit allmän anslutning⁵⁷ men också varit föremål för intensiv debatt⁵⁸. Ofta, men inte alltid, visar det godtagbar korrelation med kliniska data, främst i undergrupper med tidig debut och långvarig sjukdom. Retrospektiva klinisk-patologiska studier visar emellertid att minst 15 procent av Parkinsonpatienterna inte överensstämmer med detta mönster.

En förklaring kan vara att skilda hjärnregioner är olika känsliga för den okända faktor som utlöser det typiska utvecklingsmönstret⁵⁹. Vissa icke-motoriska symtom kan uppträda hos patienter med Lewypatologi i steg 1 och oftare i steg 2 eller 3, då de flesta patienter kliniskt uppvisar asymmetrisk stelhet och hypomimi men ingen tremor.

Lewypatologi i det centrala perifera och autonoma nervsystemet, periadrenala vävnader och binjuren hos psykiskt normala äldre är inget ovanligt fynd. α -synukleinpositiva strukturer påträffades hos 35 procent av hundraåringar och var inte kopplade till kognitiv status⁶⁰.

"Kortikala Lewykroppar är annorlunda: eosinofila, rundade, kantiga strukturer utan ring som är svårare att upptäcka genom rutinmässiga histologi."

ICKE KLINISK LEWYKROPPSSJUKDOM

Lewykroppssjukdom som bifynd (incidental Lewy body disease) är den term som används när Lewykroppar finns i nervsystemet hos individer utan kliniskt styrkt parkinsonism. Fördelningen av Lewykroppar liknar den vid Parkinsons sjukdom, med ett eller flera påverkade hjärnområden och viss förekomst i limbiska eller temporala cortex. I klara Parkinsonfall finns däremot Lewykropparna i flera regioner och PS-nivån är enligt Braak-systemet betydligt högre.

Dessa fynd tyder på att Lewykroppssjukdom som bifynd är en föregångare till eller en preklinisk form av Parkinsons sjukdom och att frånvaron av symtom beror på att patologin inte har nått tröskelvärdet. Utifrån enstaka klinisk-patologiska fallrapporter har också föreslagits att REM-sömnsbeteendestörningar kan vara tecken på Lewykroppssjukdom som bifynd eller en tidig klinisk manifestation av Parkinsons sjukdom⁶¹. Tidsintervallet mellan REM-beteendestörningar och uppkomsten av parkinsonsymtom varierade upp till 50 år med en median på 25 år⁶². Andra har rapporterat att störningar i luktsinne och färgseende identifierar tidiga skeden av α -synukleinmedierad neurodegeneration minst fem år innan sjukdomen bryter ut⁶³.

Diffus Lewypatologi som bifynd (Braaksteg 5 och 6) utan kliniska par-

kinsonsymtom skulle kunna utgöra ett förstadium till demens med Lewykroppar, vilket i så fall tyder på att fördelningen av Lewykroppssjukdom som bifynd kan vara tudelad – en del avspeglar prekliniska former av Parkinsons sjukdom, en annan prekliniska former av Lewykroppsdemens (LKD).

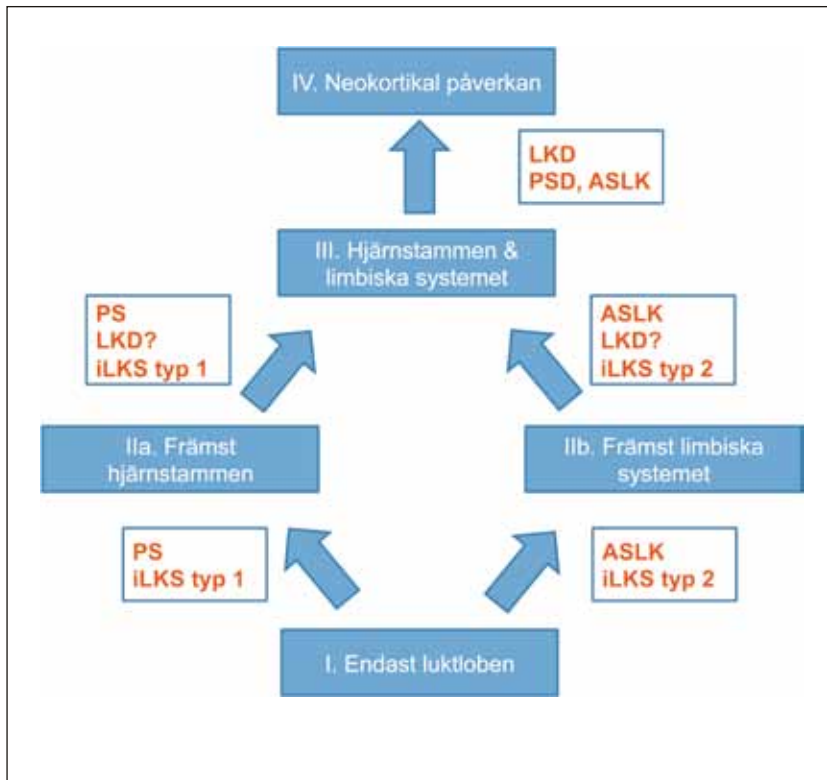
De omarbetade konsensusriktlinjerna för patologisk diagnos av Lewykroppssjukdomar omfattar semikvantitativ bedömning av Lewykroppsdensitet i hjärnstammen, limbiska systemet och fem kortikala regioner. På basis av protokollet kan tre fenotyper särskiljas: en med främst hjärnstamspatologi, en övergångsform med limbisk patologi och en med diffus kortikal patologi där utbredningen är ungefär som vid Alzheimers sjukdom. De olika stadierna av Alzheimerrelaterade lesioner förknippas dock vanligen inte med särskilda mönster av Lewypatologi.

Man har nyligen föreslagit ett sammanfattande system för Lewykroppssjukdomar där α -synukleinpatologi korreleras med nigrostriatal degeneration, kognitiv nedsättning och motorisk dysfunktion (figur 4). Progression genom dessa stadier åtföljdes av stegvis försämring i form av ökad koncentration av tyroxinhydroxylas i striatum, bortfall av pigmenterade celler i substantia nigra, lägre poäng på Mini-Mental-Test och försämring i Unified Parkinsons sjukdom Rating Scale, del III. Det fanns också en signifikant korrelation mellan dessa mått och α -synukleinpatologi.

Parkinsons sjukdom omfattar olika kliniska fenotyper^{64,65}. Utöver de klassiska motoriska symtomen (bradykinesi, stelhet, viltremor och postural instabilitet) har parkinsonpatienter en rad icke-motoriska symtom som härrör från den bredare neuropatologin i hjärnstammen samt kortikala och perifera autonoma regioner.

De två främsta kliniska undertyperna, akinetisk-rigid Parkinson och Parkinson med övervägande tremor⁶⁶, har särskilda morfologiska mönster av patofysiologisk betydelse, där striatala och cerebello-talamo-kortikala kretsar påverkas i olika grad. Den nya modellen förklarar hur akinetiska symtom uppkommer vid Parkinsons sjukdom och hur olika patienter gagnas av läkemedel

HYPOTETISK PROGRESSION AV LEWYKROPPSSJUKDOMAR



Figur 4. Hypotetisk progression av Lewykroppssjukdomar (LKS). Vägen till Parkinsons sjukdom (PS) går troligen genom steg IIa, det vill säga med påverkan av främst hjärnstammen. Alzheimers sjukdom med Lewykroppar (ASLK) utvecklas däremot genom steg IIb (främst limbiska systemet). Hur Lewykroppsdemens (LKD) uppstår är ovisst eftersom nuvarande definition utesluter i stort sett allt utom det neokortikala stadiet. Det kan finnas två typer av idiopatisk LKS (iLKS): en som leder till PS och en som leder till ASLK och eventuellt LKD. Hjärnbarken nås då av patologiska förändringar endast vid demens vid PS (PSD), LKD och ASLK (steg IV).

Källa: Efter referens 52.

och kirurgi. Andra modeller av större neuronala nätverk i Parkinsons sjukdom har nyligen föreslagits⁶⁷.

AKINETISK-RIGID PARKINSON

Den akinetisk-rigida typen av Parkinson ses hos cirka 50 procent av alla patienter. Här degenererar den ventrolaterala delen av substantia nigra pars compacta som projiceras i den dorsala putamen. Denna del drabbas hårdare än den mediala som projiceras till nucleus caudatus och främre putamen. TH- och DAT-immunreaktiva fibrer avtar efter en gradient från dorsala till ventrala putamen.

Mest påverkade är striasomer i putamen som projiceras till den hårt drabbade ventrolaterala pars compacta. Den dopaminerga denervationen av striatum

leder till ett svårt bortfall av dendriter på mellanstora taggneuron typ I, det vill säga de huvudsakliga målen för dopaminerga impulser från substantia nigra⁶⁸.

Det väsentliga patofysiologiska särdraget vid akinetisk-rigid Parkinson är att neuronaktiviteten stegras i utgående kärnor (globus pallidus internus och substantia nigra pars reticulata). Därigenom hämmas de motoriska systemen talamokortikalt och i hjärnstammen.

Att den synaptiska plasticiteten försämras i striatala mellanstora taggneuron skulle kunna förklara uppkomsten och utvecklingen av motoriska symtom och bidrar till patogenesen av dyskinesier⁶⁹.

Förändringar i N-metyl-D-aspartat-receptorer och blockering av glutama-

terg överföring leder till läkemedelsresistens och motoriska komplikationer⁷⁰. Fritt endogent dopamin överstimulerar dopaminerga receptorer relativt sett, något som förklarar motoriska fluktuationer och dyskinesier efter L-dopabehandling.

Likaså leder progressiv degeneration av icke-dopaminerga system i senare skeden till bortfall av postsynaptiska D2-receptorer och muskarina kolinerga receptorer i striatum. Denna fränkoppling av olika receptorer anses vara en viktig orsak till läkemedelsresistens mot motoriska symtom och negativa L-dopa-effekter (dyskinesi, fluktuation) via förlust av synaptisk depotentiatio⁷¹.

Nya klinisk-patologiska studier visar att den icke-tremor-dominerade undergruppen hade signifikant mer kortikala Lewykroppar än alla andra undergrupper och mer kortikala β -amyloidplack och cerebral amyloidangiopati än grupper med tidig debut eller övervägande tremor.

PARKINSON MED ÖVERVÄGANDE TREMOR

Parkinsons sjukdom med övervägande tremor (cirka 25 procent av patienterna) har mindre allvarlig total cellförlust (medel 69 procent) i laterala än i mediala pars compacta. Däremot ses skada i det retrorubrala A8-fältet som vanligtvis är bevarat vid akinetisk-rigid Parkinson. I motsats till akinetisk-rigid Parkinson var dopaminnivåerna i ventrala globus pallidus internus normala hos patienter med övervägande tremor.

Detta tyder på en funktionell obalans mellan GABAerg och dopaminerg aktivitet till förmån för dopamin i kaudo-ventrala delarna av globus pallidus internus, vilket kan bidra till vilotremor. Funktionell hjärnabbildning hos patienter med vilotremor antyder ökad aktivitet i ventrala mellanliggande talamus och dysfunktion i cerebellära anslutningar⁷².

Morfometriska studier har visat minskad lillhjärnsvolym hos parkinsonspatienter med vilotremor, vilket talar för att den cerebello-talamo-kortikala kretsen ingår i patogenesen⁷³. Vilotremor kan också ha sitt ursprung i en patologisk interaktion mellan basala ganglier, särskilt pallidal dysfunktion, och den cerebellotalamiska kretsen, vilket

har bekräftats av FDG-PET-studier⁷⁴. Detta har stora konsekvenser för stereotaktisk behandling av tremor (djup stimulering av ventrala mellanliggande talamus)⁷⁵.

Ovanstående data tyder på att stelhet och tremor genereras av mekanismer ventralt om basala ganglierna som kämpar för att motverka akinesin. Den starkare förbindelsen mellan akinesi och stelhet, i motsats till den mer oberoende karaktären av skakningarna, kan alltså tyda på att stelhet och tremor alstras av olika mekanismer. Patofysiologin bakom skakningarna vid Parkinsons sjukdom är ännu oklar⁷⁶.

"Demens vid Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens tycks ingå i ett spektrum av kliniska entiteter som kognitivt kan yttra sig mycket likt Alzheimers sjukdom."

KOGNITIV PÅVERKAN AV PARKINSON

Kognitiva brister är vanliga vid Parkinsons sjukdom men kliniska rubbningar och deras strukturella och molekylärbiokemiska bakgrund varierar⁷⁷. Kognitiv svikt (utan demens) kan föregå uppkomsten av demens med en fördröjning på upp till 20 år⁷⁸ och förekom hos 19 procent av obehandlade Parkinsonspatienter vid tidpunkten för diagnos⁷⁹.

Parkinsonspatienter löper ökad risk att utveckla lindrig kognitiv störning. Frekvensen är 21–62 procent med ett medelvärde på 25,8 procent⁸⁰. Den kumulativa prevalensen är mellan 48 procent och 78 procent med ett medelvärde på 75 procent efter en överlevnad på över tio år⁸¹ och 83 procent efter 20 år^{82,83}.

Lindrig kognitiv störning (mild cognitive impairment, MCI) utgör första skedet i en kognitiv dysfunktion och omfattar enligt gällande kriterier amnestiska och icke-amnestiska fenotyper

(aMCI och naMCI). Vardera fenotypen kan inbegripa en eller flera kognitiva delförmågor. Frekvensen av MCI i Parkinsons sjukdom (PD-MCI) varierar betydligt mellan 21 procent och 62 procent⁸⁴. Nedsättning av en enskild kognitiv delförmåga är vanligare än multipla nedsättningar och har en kortare progression till demens^{85,86}.

Neuropatologiska studier av parkinsonspatienter med lindrig kognitiv störning visade varierande lesioner i hjärnstammen, hjärnstammen plus limbiska systemet och i sällsynta fall även neokortikala stadier av Lewypatologi. Låga stadier av Alzheimerpatologi förekom med endast sällsynta neuritiska plack i hjärnbarken och lindrig cerebral amyloidangiopati, i vissa fall lindriga lakunära tillstånd i basala ganglierna eller cerebrala infarkter⁸⁷. Icke-amnestiska fall av lindrig kognitiv störning hade haft sjukdomen betydligt kortare tid än amnestiska fall. Dessa fynd tyder på en heterogen kognitiv symtombild⁸⁸ liksom en heterogen neuropatologi bakom lindrig kognitiv störning vid Parkinsons sjukdom⁸⁹.

DEMENS VID PARKINSONS SJUKDOM

Det morfologiska substratet till kognitiv svikt vid Lewykroppssjukdomar har varit mycket omtvistat. Man kan urskilja tre huvudtyper av morfologiska förändringar knutna till demensutveckling vid Parkinsons sjukdom. Det första är kognitiv svikt på grund av störningar i subkortikala strukturer och hjärnstammen. Andra antar att demens orsakas när Lewypatologin sprids till limbiska eller högre kortikala områden. Ett tredje förslag är att samtidig patologi av Alzheimerstyp ligger bakom den kognitiva nedgången vid Parkinsons sjukdom. Var och en av dessa lesioner kan inte ensam helt förklara demensutveckling vid Parkinsons sjukdom, utan åtminstone två eller samtliga tre villkor kan behöva vara uppfyllda⁹⁰.

Hjärnlesioner som bidrar till kognitiva störningar vid Parkinsons sjukdom är dysfunktion i subkortiko-kortikala nätverk på grund av neuronbortfall och atrofi i amygdala och limbiska områden⁹¹, kolinerga brister i cortex och talamus efter neuronbortfall i nucleus basalis Meynert, minskad dopaminerg funktion i striatum, färre nikotinacetylkoliner

receptorer⁹² och degeneration av mediale substantia nigra och kärnor till andra uppstigande banor, vilket leder till dysfunktion i striato-subfrontala och mesokortikolimbiska projektioner.

Den lindriga kognitiva störningen i början av Parkinsons sjukdom är förknippad med nedsatt nigrostriatal dopaminerg funktion, vilket resulterar i onormal bearbetning i kortikobasalgangliekretsen med minskad prefrontal och parietal ämnesomsättning, medan den mesokortikala dopaminerga överföringen initialt tycks bevarad⁹³.

Det finns alltså en betydande subkortikal degeneration vid Parkinsons sjukdom, med neuronbortfall och Lewykroppar i nucleus basalis Meynert, även om detta kan förekomma tidigare än demensutvecklingen eftersom den kortikala kolinerga denervationen som orsakas av α -synukleinpatologi i nucleus basalis är hög hos både dementa och icke-dementa parkinsonspatienter.

Svår patologi finns också i den noradrenerga locus coeruleus och serotonerga dorsala rafekärnan⁹⁴ samt ventrala tegmentumområdet⁹⁵ och dessa förändringar förekommer inte alltid tillsammans med förändringar av Alzheimerstyp. Förlusten av dendritisk innervation i locus coeruleus vid Parkinsons sjukdom verkar inte leda till neuronbortfall eftersom TH-immunofärgning hos Alzheimerpatienter var stark trots likartad förlust av nervceller i locus coeruleus. Dessa fynd tyder på en annorlunda respons i det noradrenerga systemet vid Parkinsons sjukdom än vid Alzheimers sjukdom⁹⁶.

DEMENS VID PS KONTRA LKD

Även om ett fåtal kortikala Lewykroppar förekommer hos samtliga fall av sporadisk Parkinson finns som tidigare nämnts ingen enighet om den strukturella grunden för kognitiv svikt vid Parkinsons sjukdom och andra sjukdomar med Lewykroppar. I synnerhet är det oklart om demensen hänger samman med Lewypatologi eller snarare med ytterligare förändringar av Alzheimerstyp, med samtliga cerebrovaskulära skador eller till och med en kombination av dessa olika lesioner⁹⁷.

Demens vid Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens tycks ingå i ett spektrum av kliniska entiteter som kog-

nitivt kan yttra sig mycket likt Alzheimers sjukdom⁹⁸ och ofta omfattar en varierande blandning av Alzheimers och α -synukleinsjukdomar⁹⁹. Vid Lewykroppsdemens har både subkortikala¹⁰⁰ och kortikala α -synukleinsjukdomar föreslagits vara den viktigaste faktorn, medan andra tyder på att Alzheimerpatologi är viktigare, särskilt när amyloidmängden närmar sig den vid Alzheimers sjukdom¹⁰¹.

Gränsdragningen mellan de två fenotyperna verkar något godtycklig, och det återstår arbete för att fastställa de regionala och patologiska korrelaten till kognitiva störningar vid dessa tillstånd. Men flera morfologiska skillnader mellan demens vid Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens har ändå påvisats. I synnerhet sågs mer amyloida plack i striatum och svårare α -synukleinbelastning i hippocampus delområden CA 2/3 vid Lewykroppsdemens¹⁰² medan andra fann amyloida plack vid Lewykroppsdemens men inte vid demens vid Parkinsons sjukdom (observerat med PET)¹⁰³.

En nyligen genomförd studie visade amyloida plack hos 24 procent av fallen med Lewykroppsdemens men inga vid demens vid Parkinsons sjukdom. Lewykroppsdemens hade signifikant svårare β -amyloidbelastning än demens vid Parkinsons sjukdom, men det fanns inga skillnader i neuritiska förändringar enligt Braak och skattad mängd av Lewykroppar, men andra studier fann högre β -amyloidförekomst i kortikala och subkortikala strukturer. Fall av Parkinsons sjukdom med tidiga tecken på demens hade betydligt värre β -amyloidgrad (4–5) än de utan uppenbar demens (0–1), vilket tyder på att β -amyloidinlagringar kan bidra till uppkomsten av demens relaterad till parkinsonism i Lewykroppsdemens.

Avsättning av β -amyloid i striatum predikerade demens bland 34 fall med Lewykroppar med måttlig specificitet (64 procent). Detta berodde på att många fall av demens vid Parkinsons sjukdom saknade striatal β -amyloidavsättning. Specificiteten var å andra sidan hög (92 procent), eftersom de icke-dementa fallen med Lewykroppar sällan uppvisade någon β -amyloid i striatum. Bland de 22 fallen med demens differentierade striatal β -amyloid diag-

nosen Lewykroppsdemens från Parkinsonsdemens med 100 procent sensitivitet, även om specificiteten var 67 procent då ett visst antal demensfall vid Parkinsons sjukdom även hade betydande β -amyloidavsättning¹⁰⁴.

"De förändringar i hjärnan som antas ligga bakom demens vid Parkinsons sjukdom har ännu inte undersökts tillräckligt detaljerat för att möjliggöra en konsensusdefinition."

ANDRA NEUROKEMISKA SKILLNADER

Det finns även andra neurokemiska skillnader mellan demens vid Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens. Nigrostrialt dopamin förändras vid båda sjukdomarna, men svårighetsgraden och utbredningen av förändringar skiljer sig med tydligare nigral cellförlust vid demens vid Parkinsons sjukdom. Dopamin är uppreglerat postsynaptiskt vid Parkinsons sjukdom men inte vid Lewykroppsdemens, vilket kan förklara överkänslighet mot neuroleptika vid det sistnämnda tillståndet¹⁰⁵.

Fyndet är svårtolkat eftersom det inte fanns någon skillnad mellan parkinsonspatienter med och utan demens och känslighet mot neuroleptika är vanligt även hos parkinsonspatienter med och utan demens¹⁰⁶. Nya studier har visat signifikant högre 5-HT_{1A}-receptorbindningsdensitet vid Lewykroppsdemens än vid demens vid Parkinsons sjukdom¹⁰⁷. Man har också studerat hur lång tid det tar från parkinsondebuten till demens.

Patienter med tidig demens (mindre än 10 år efter debuten) hade morfologiska och neurokemiska förändringar liknade dem vid Lewykroppsdemens, medan parkinsonspatienter med senare demens-

debut hade mindre kortikal patologi (Lewykroppar, amyloida plack, neurofibrillära nystan) men allvarligare kolinerg brist i temporal cortex¹⁰⁸.

Vissa studier har visat att antalet Lewykroppar i frontala cortex eller Lewykropparnas densitet i limbiska cortex bättre predikerar demens vid Parkinsons sjukdom än Alzheimerpatologi¹⁰⁹.

Kognitiv svikt är ofta korrelerad med Lewykropparnas täthet och neuritisk degeneration i hippocampus och periamygdaaloid cortex. Sådana förändringar stör den limbiska kretsen och leder till urkoppling från nyckelområden som beskrivits vid Alzheimers sjukdom¹¹⁰ vilket är en viktig faktor bakom demens och synhallucinationer¹¹¹. Densiteten hos både limbiska Lewykroppar och neuritiska plack korrelerade starkt med graden av demens¹¹² även om hippocampusatrofi och cellförlust inte nödvändigtvis ger försämrat minne vid Parkinsons sjukdom¹¹³.

Att kognitiv dysfunktion ökade med Lewypatologin från steg 3 till 6 sekundärt till utvecklingen av α -synukleinpatoologi kunde inte bekräftas helt¹¹⁴. Parkinsonspatienter utan demens har Alzheimerpatologi som i stort sett begränsas till det limbiska systemet (neuritiska Braak-steg <4), medan parkinsonspatienter med demens ofta har mer allvarliga alzheimerlesioner med eller utan neokortikal atrofi.

Kvantitativa stereologiska studier har inte funnit någon global förlust av hjärnbarkens nervceller men kunde heller inte utesluta lokalt bortfall i specifika undergrupper i små men viktiga delområden vid Parkinsons sjukdom¹¹⁵.

ANDRA STUDIER VID PS

I en studie av demens vid Parkinsons sjukdom hade endast 47 procent av patienterna diffusa Lewykroppar som den enda orsaken till demens medan de övriga hade blandade sjukdomar. Vissa författare har funnit samexisterande Alzheimerpatologi i mindre än 10 procent av sina fall av demens vid Parkinsons sjukdom¹¹⁶. Andra har hittat Alzheimerförändringar hos 38 procent och rapporterade att cirka hälften av parkinsonspatienter med demens hade tillräcklig patologi för att uppfylla neuropatologiska diagnoskriterier för Alzheimers sjukdom¹¹⁷.

Lindriga cerebrovaskulära lesioner (lakunära tillstånd, få mikroinfarkter) sågs nästan aldrig i samband med demens vid Parkinsons sjukdom¹¹⁸. Parkinsonpatienter med demens visade signifikant allvarligare Alzheimerpatologi (neuritiska Braakstadier, kortikal amyloid plackbelastning och generaliserad cerebral amyloidangiopati) än icke-dementa^{119, 120} och in vivo neuroradiologiska positiv fynd av amyloid i den mänskliga hjärnan¹²¹.

Sambandet mellan kognitiv nedsättning, måttlig förekomst av Lewykroppar och Alzheimerlesioner tyder på att Alzheimerpatologin driver på utvecklingen av neurodegeneration och kognitiv försämring vid Parkinsons sjukdom, medan vaskulär patologi verkar sakna betydelse utom i fall med svåra kärlskador relaterade till cerebral amyloidangiopati och Alzheimerpatologi. Nyligen genomförda studier har bekräftat ett omvänt förhållande mellan cerebrovaskulära lesioner och graden av Lewypatologi hos patienter med Lewykroppssjukdomar¹²².

Ett annat problem är beteendestörningar som kan utvecklas hos parkinsonpatienter med dopaminerg behandling som särskilt engagerar olika anatomiska-funktionella områden och nätverk¹²³. Nya studier visar minskat uttryck av glutaminsyra i prefrontala cortex som antyder att GABAerg neurotransmission kan vara inblandad i de beteendestörningar som förekommer vid Parkinsons sjukdom¹²⁴. Vilka neuropatologiska förändringar som leder till psykotiska symptom vid Lewykroppssjukdomar har sammanfattats på annat håll¹²⁵.

De förändringar i hjärnan som antas ligga bakom demens vid Parkinsons sjukdom har ännu inte undersökts tillräckligt detaljerat för att möjliggöra en konsensusdefinition. Även om vissa studier pekar på att Lewypatologi i kortikala och limbiska strukturer är det huvudsakliga histologiska substratet för demens vid Parkinsons sjukdom, verkar det nu som om även omfattande α -synukleinlesioner ofta inte räcker för att förklara förekomsten av demens. Man ser ofta samtidiga Alzheimerförändringar, vilket tyder på att flera patogena mekanismer samverkar.

En ny klassifikation av Lewykroppssjukdomar baserad på objektiva mått och adekvata statistiska metoder tyder på att det finns en patologisk heterogenitet i demens i Parkinsons sjukdom som kräver ytterligare genetiska korrelerat¹²⁶. Framtida forskning om (dys)funktion hos de proteiner som härstammar från riskgener kommer att behövas för att utveckla tillförlitliga biomarkörer och optimala djurmodeller¹²⁷ som grund för framgångsrik prevention och behandling av denna hittills obotliga förö-dande sjukdom.



NENAD BOGDANOVIĆ
geriatriker, neurolog och docent, Geriatriska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, nenad.bogdanovic@ki.se

REFERENSER
Se nästa sida.



REFERENSER

1. Hornykiewicz O. Basic research on dopamine in Parkinson's disease and the discovery of the nigrostriatal dopamine pathway: the view of an eyewitness. *Neurodegener Dis.*2008; 5: 114–117.
2. Jellinger KA. Synucleinopathies. *Encyclopaedia Movem Disord.*2010; 3: 203–207.
3. Djaldetti R, Lev N, Melamed E. Lesions outside the CNS in Parkinson's disease. *Mov Disord.*2009; 24: 793–800.
4. Shino MY, McGuire V, Van Den Eeden SK, et al. Familial aggregation of Parkinson's disease in a multiethnic community-based case-control study. *Mov Disord.*2010; 25: 2587–2594.
5. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet.*2009; 373: 2055–2066.
6. Dickson DW, Braak H, Duda JE, et al. Diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Parkinson disease: Report of the Neuropathology and Genetics Working Group of the Second International Brainstorming Conference on Parkinson disease. *Lancet Neurol.*2009; 8: 1150–1157.
7. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature.*1957; 180: 1200.
8. Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol.*2010; 120: 131–143.
9. Castellani RJ, Lee HG, Zhu X, Perry G, Smith MA. Alzheimer disease pathology as a host response. *J Neuropathol Exp Neurol.*2008; 67: 523–531.
10. Calabresi P, Mercuri NB, Di Filippo M. Synaptic plasticity, dopamine and Parkinson's disease: one step ahead. *Brain.*2009; 132: 285–287.
11. Nakamura K, Nemani VM, Azarbal F, et al. Direct Membrane Association Drives Mitochondrial Fission by the Parkinson Disease-associated Protein α Synuclein. *J Biol Chem.*2011; 286: 20710–20726.
12. Tansey MG, Goldberg MS. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiol Dis.*2010; 37: 510–518.
13. Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain.*1999; 122: 1437–1448.
14. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med.*1988; 318: 876–880.
15. Gallagher CL, Oakes TR, Johnson SC, et al. Rate of 6-[18 F]fluorodopa uptake decline in striatal subregions in Parkinson's disease. *Mov Disord.*2011; 26: 614–620.
16. Wypijewska A, Galazka-Friedman J, Bauminger ER, et al. Iron and reactive oxygen species activity in parkinsonian substantia nigra. *Parkinsonism Relat Disord.*2010; 16: 329–333.
17. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain.*1991; 114: 2283–2301.
18. Rajput AH, Sitte HH, Rajput A, Fenton ME, Pifl C, Hornykiewicz O. Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes: clinical and brain biochemical correlation. *Neurology.*2008; 70: 1403–1410.
19. San Sebastian W, Guillen J, Manrique M, et al. Modification of the number and phenotype of striatal dopaminergic cells by carotid body graft. *Brain.*2007; 130: 1306–1316.
20. Tandé D, Hoglinger G, Debeir T, Freundlieb N, Hirsch EC, Francois C. New striatal dopamine neurons in MPTP-treated macaques result from a phenotypic shift and not neurogenesis. *Brain.*2006; 129: 1194–1200.
21. Mundinano IC, Caballero MC, Ordóñez C, et al. Increased dopaminergic cells and protein aggregates in the olfactory bulb of patients with neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol.*2011; 122: 61–74.
22. Wakabayashi K, Mori F, Takahashi H. Progression patterns of neuronal loss and Lewy body pathology in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.*2006; 12(Suppl): S92–S98.
23. Cheng HC, Ulane CM, Burke RE. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. *Ann Neurol.*2010; 67: 715–725.
24. Strecker K, Wegner F, Hesse S, et al. Preserved serotonin transporter binding in de novo Parkinson's disease: negative correlation with the dopamine transporter. *J Neurol.*2011; 258: 19–26.
25. Braak H, Sandmann-Keil D, Gai W, Braak E. Extensive axonal Lewy neurites in Parkinson's disease: a novel pathological feature revealed by alpha-synuclein immunocytochemistry. *Neurosci Lett.*1999; 265: 67–69.
26. Jellinger KA. A critical evaluation of current staging of alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Biochim Biophys Acta.*2009; 1792: 730–740.
27. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol.*2008; 64: 485–491.
28. Ince PG, Clark B, Holton JL, Revesz T, Wharton SB. Disorders of movement and system degeneration. In: Love S, Louis DN, Ellison DW, eds. *Greenfield's Neuropathology.* 8th ed. London: Hodder Arnold; 2008: 889–1030.
29. Dugger BN, Dickson DW. Cell type specific sequestration of choline acetyltransferase and tyrosine hydroxylase within Lewy bodies. *Acta Neuropathol.*2010; 120: 633–639.
30. Schlossmacher MG, Frosch MP, Gai WP, et al. Parkin localizes to the Lewy bodies of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol.*2002; 160: 1655–1667.
31. Sulzer D. Clues to how alpha-synuclein damages neurons in Parkinson's disease. *Mov Disord.*2010; 25(Suppl 1): S27–S31.
32. Katsuse O, Iseki E, Marui W, Kosaka K. Developmental stages of cortical Lewy bodies and their relation to axonal transport blockage in brains of patients with dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci.*2003; 211: 29–35.
33. Power JH, Blumbergs PC. Cellular glutathione peroxidase in human brain: cellular distribution, and its potential role in the degradation of Lewy bodies in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol.*2009; 117: 63–73.
34. Kanazawa T, Uchiyama T, Takahashi A, Nakamura A, Orimo S, Mizusawa H. Three-layered structure shared between Lewy bodies and lewy neurites-three-dimensional reconstruction of triple-labeled sections. *Brain Pathol.*2008; 18: 415–422.
35. Halliday GM, Stevens CH. Glia: initiators and progressors of pathology in Parkinson's disease. *Mov Disord.*2011; 26: 6–17.
36. Dale GE, Probst A, Luthert P, Martin J, Anderton BH, Leigh PN. Relationships between Lewy bodies and pale bodies in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.*1992; 83: 525–529.
37. Saha AR, Ninkina NN, Hanger DP, Anderton BH, Davies AM, Buchman VL. Induction of neuronal death by alpha-synuclein. *Eur J Neurosci.*2000; 12: 3073–3077.

38. Uversky VN. Neuropathology, biochemistry, and biophysics of alpha-synuclein aggregation. *J Neurochem*.2007; 103: 17–37.
39. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med*.2008; 14: 504–506.
40. Brundin P, Li JY, Holton JL, Lindvall O, Revesz T. Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread. *Nat Rev Neurosci*.2008; 9: 741–745.
41. Lee SJ, Desplats P, Sigurdson C, Tsigelny I, Masliah E. Cell-to-cell transmission of non-prion protein aggregates. *Nat Rev Neurol*.2010; 6: 702–706.
42. Li JY, Englund E, Widner H, et al. Characterization of Lewy body pathology in 12- and 16-year-old intrastratial mesencephalic grafts surviving in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord*.2010; 25: 1091–1096.
43. Higashi S, Iseki E, Yamamoto R, et al. Concurrence of TDP-43, tau and alpha-synuclein pathology in brains of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain Res*.2007; 1184: 284–294.
44. Iseki E, Togo T, Suzuki K, et al. Dementia with Lewy bodies from the perspective of tauopathy. *Acta Neuropathol (Berl)*.2003; 105: 265–270.
45. Maries E, Dass B, Collier TJ, Kordower JH, Steece-Collier K. The role of alpha-synuclein in Parkinson's disease: insights from animal models. *Nat Rev Neurosci*.2003; 4: 727–738.
46. Clinton LK, Blurton-Jones M, Myczek K, Trojanowski JQ, LaFerla FM. Synergistic Interactions between Abeta, tau, and alpha-synuclein: acceleration of neuropathology and cognitive decline. *J Neurosci*.2010; 30: 7281–7289.
47. Obi K, Akiyama H, Kondo H, et al. Relationship of phosphorylated alpha-synuclein and tau accumulation to Abeta deposition in the cerebral cortex of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol*.2008; 210: 409–420.
48. Grinberg LT, Rueb U, Alho AT, Heinsen H. Brainstem pathology and non-motor symptoms in PD. *J Neurol Sci*.2010; 289: 81–88.
49. Silveira-Moriyama L, Holton JL, Kingsbury A, et al. Regional differences in the severity of Lewy body pathology across the olfactory cortex. *Neurosci Lett*.2009; 453: 77–80.
50. Lebouvier T, Chaumette T, Paillusson S, et al. The second brain and Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*.2009; 30: 735–741.
51. Beach TG, Adler CH, Lue L, et al. Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol*.2009; 117: 613–634.
52. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*.2004; 318: 121–134.
53. Braak H, Del Tredici K. Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol*.2009; 201: 1–119.
54. Braak H, Rub U, Jansen Steur EN, Del Tredici K, de Vos RA. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology*.2005; 64: 1404–1410.
55. Parkkinen L, Pirttila T, Alafuzoff I. Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol*.2008; 115: 399–407.
56. Kosaka K, Tsuchiya K, Yoshimura M. Lewy body disease with and without dementia: a clinicopathological study of 35 cases. *Clin Neuropathol*.1988; 7: 299–305.
57. Kingsbury AE, Bandopadhyay R, Silveira-Moriyama L, et al. Brain stem pathology in Parkinson's disease: an evaluation of the Braak staging model. *Mov Disord*.2010; 25: 2508–2515.
58. Kalaitzakis ME, Graeber MB, Gentleman SM, Pearce RK. The dorsal motor nucleus of the vagus is not an obligatory trigger site of Parkinson's disease: a critical analysis of alpha-synuclein staging. *Neuropathol Appl Neurobiol*.2008; 34: 284–295.
59. Leverenz JB, Hamilton R, Tsuang DW, et al. Empiric refinement of the pathologic assessment of Lewy-related pathology in the dementia patient. *Brain Pathol*.2008; 18: 220–224.
60. Ding ZT, Wang Y, Jiang YP, et al. Characteristics of alpha-synucleinopathy in centenarians. *Acta Neuropathol*.2006; 111: 450–458.
61. Boeve BF, Dickson DW, Olson EJ, et al. Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med*.2007; 8: 60–64.
62. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*.2010; 75: 494–499.
63. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Desjardins C, Montplaisir JY. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*.2011; 69: 811–818.
64. Foltynie T, Brayne C, Barker RA. The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol*.2002; 249: 138–145.
65. van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, Verbaan D, van Hilten JJ, Marinus J. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review. *Mov Disord*.2010; 25: 969–978.
66. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain*.2009; 132: 2947–2957.
67. Lewis MM, Du G, Sen S, et al. Differential involvement of striato- and cerebello-thalamo-cortical pathways in tremor- and akinetic/rigid-predominant Parkinson's disease. *Neuroscience*.2011; 177: 230–239.
68. Zaja-Milatovic S, Milatovic D, Schantz AM, et al. Dendritic degeneration in neostriatal medium spiny neurons in Parkinson disease. *Neurology*.2005; 64: 545–547.
69. Bagetta V, Ghiglieri V, Sgobio C, Calabresi P, Picconi B. Synaptic dysfunction in Parkinson's disease. *Biochem Soc Trans*.2010; 38: 493–497.
70. Ahmed I, Bose SK, Pavese N, et al. Glutamate NMDA receptor dysregulation in Parkinson's disease with dyskinesias. *Brain*.2011; 134: 979–986.
71. Picconi B, Paille V, Ghiglieri V, et al. L-DOPA dosage is critically involved in dyskinesia via loss of synaptic depotentiation. *Neurobiol Dis*.2008; 29: 327–335.
72. Elias S, Israel Z, Bergman H. Physiology of Parkinson's disease. In: Hallett M, Poewe W, eds. *Therapeutics of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders*. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2008: 25–36.
73. Benninger DH, Thees S, Kollias SS, Bassetti CL, Waldvogel D. Morphological differences in Parkinson's disease with and without rest tremor. *J Neurol*.2009; 256: 256–263.

74. Mure H, Hirano S, Tang CC, et al. Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects. *Neuroimage*.2011; 54: 1244–1253.
75. Bardinet E, Belaid H, Grabi D, et al. Thalamic stimulation for tremor: Can target determination be improved? *Mov Disord*.2011; 26: 307–312.
76. Hallett M, Deuschl G. Are we making progress in the understanding of tremor in Parkinson's disease? *Ann Neurol*.2010; 68: 780–781.
77. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*.2010; 9: 1200–1213.
78. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*.2003; 60: 387–392.
79. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*.2009; 72: 1121–1126.
80. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol*.2010; 20: 633–639.
81. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*.2010; 75: 1062–1069.
82. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Traficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*.2005; 20: 190–199.
83. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*.2008; 23: 837–844.
84. Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*.2007; 22: 1272–1277.
85. Sollinger AB, Goldstein FC, Lah JJ, Levey AI, Factor SA. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics. *Parkinsonism Relat Disord*.2010; 16: 177–180.
86. Dalrymple-Alford JC, Livingston L, MacAskill MR, et al. Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*.2011; 26: 629–636.
87. Adler CH, Caviness JN, Sabbagh MN, et al. Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathol*.2010; 120: 827–828.
88. McKinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, Roger D. Cognitive characteristics associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*.2009; 28: 121–129.
89. Markesbery WR. Neuropathologic alterations in mild cognitive impairment: a review. *J Alzheimers Dis*.2010; 19: 221–228.
90. Evans JR, Revesz T, Barker RA. Lesions associated with cognitive impairment and dementia. In: Halliday G, Barker RA, Rowe DB, eds. *Non-Dopamine Lesions in Parkinson's Disease*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2011: 261–287.
91. Bouchard TP, Malykhin N, Martin WR, et al. Age and dementia-associated atrophy predominates in the hippocampal head and amygdala in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*.2008; 29: 1027–1039.
92. Fujita M, Ichise M, Zoghbi SS, et al. Widespread decrease of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease. *Ann Neurol*.2006; 59: 174–177.
93. Huang C, Mattis P, Perrine K, Brown N, Dhawan V, Eidelberg D. Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*.2008; 70: 1470–1477.
94. Jellinger KA. Morphological substrates of dementia in parkinsonism. A critical update. *J Neural Transm Suppl*.1997; 51: 57–82.
95. Zweig RM, Cardillo JE, Cohen M, Gier S, Hedreen JC. The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology*.1993; 43: 986–991.
96. McMillan PJ, White SS, Franklin A, et al. Differential response of the central noradrenergic nervous system to the loss of locus coeruleus neurons in Parkinson's disease and Alzheimer's disease.
97. Sonnen JA, Postupna N, Larson EB, et al. Pathologic correlates of dementia in individuals with Lewy Body Disease. *Brain Pathol*.2010; 20: 654–659.
98. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*.2005; 65: 1863–1872.
99. Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain*.2011;134:1493–505.
100. Kraybill ML, Larson EB, Tsuang DW, et al. Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. *Neurology*.2005; 64: 2069–2073.
101. Deramecourt V, Bombois S, Maurage CA, et al. Biochemical staging of synucleinopathy and amyloid deposition in dementia with Lewy bodies. *J Neuropathol Exp Neurol*.2006; 65: 278–288.
102. Jellinger KA, Attems J. Does striatal pathology distinguish Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies? *Acta Neuropathol*.2006; 112: 253–260.
103. Fujishiro H, Iseki E, Higashi S, et al. Distribution of cerebral amyloid deposition and its relevance to clinical phenotype in Lewy body dementia. *Neurosci Lett*.2010; 486: 19–23.
104. Halliday GM, Song YJ, Harding AJ. Striatal α amyloid in dementia with Lewy bodies but not Parkinson's disease. *J Neural Transm*.2011; 118: 713–719.
105. Piggott MA, Perry EK, Marshall EF, et al. Nigrostriatal dopaminergic activities in dementia with Lewy bodies in relation to neuroleptic sensitivity: comparisons with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*.1998; 44: 765–774.
106. Aarsland D, Perry R, Larsen JP, et al. Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias. *J Clin Psychiatry*.2005; 66: 633–637.
107. Francis PT, Perry EK. Cholinergic and other neurotransmitter mechanisms in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*.2007; 22(Suppl 17): S351–S357.
108. Ballard C, Ziabreva I, Perry R, et al. Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. *Neurology*.2006; 67: 1931–1934.
109. Kovari E, Gold G, Herrmann FR, et al. Lewy body densities in the entorhinal and anterior cingulate cortex predict cognitive deficits in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)*.2003; 106: 83–88.
110. Mattila PM, Rinne JO, Helenius H, Roytta M. Neuritic degeneration in the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease in relation to Alzheimer pathology. *Acta Neuropathol (Berl)*.1999; 98: 157–164.
111. Churchyard A, Lees AJ. The relationship between dementia and direct involvement of the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease. *Neurology*.1997; 49: 1570–1576.

112. Harding AJ, Halliday GM. Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia. *Acta Neuropathol.*2001; 102: 355–363.
113. Joelving FC, Billeskov R, Christensen JR, West M, Pakkenberg B. Hippocampal neuron and glial cell numbers in Parkinson's disease—a stereological study. *Hippocampus.*2006; 16: 826–833.
114. Jellinger KA. Re: In dementia with Lewy bodies, Braak stage determines phenotype, not Lewy body distribution. *Neurology.*2008; 70: 407–408.
115. Pedersen KM, Marner L, Pakkenberg H, Pakkenberg B. No global loss of neocortical neurons in parkinson's disease: A quantitative stereological study. *Mov Disord.*2005; 20: 164–171.
116. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.*2005; 20: 1255–1263.
117. Sabbagh MN, Adler CH, Lahti TJ, et al. Parkinson disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord.*2009; 23: 295–297.
118. Jellinger KA. Morphological substrates of parkinsonism with and without dementia: a retrospective clinico-pathological study. *J Neural Transm Suppl.*2007: 91–104.
119. Jellinger KA, Attems J. Prevalence and impact of vascular and Alzheimer pathologies in Lewy body disease. *Acta Neuropathol.*2008; 115: 127–136.
120. Mastaglia FL, Johnsen RD, Byrnes ML, Kakulas BA. Prevalence of amyloid-beta deposition in the cerebral cortex in Parkinson's disease. *Mov Disord.*2003; 18: 81–86.
121. Maetzler W, Reimold M, Liepelt I, et al. [11C]PIB binding in Parkinson's disease dementia. *Neuroimage.*2008; 39: 1027–1033.
122. Ghebremedhin E, Rosenberger A, Rub U, et al. Inverse relationship between cerebrovascular lesions and severity of lewy body pathology in patients with Lewy body diseases. *J Neuropathol Exp Neurol.*2010; 69: 442–448.
123. Rodriguez-Oroz MC, Lopez-Azcarate J, Garcia-Garcia D, et al. Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain.*2011; 134: 36–49.
124. Lanoue AC, Dumitriu A, Myers RH, Soghomonian JJ. Decreased glutamic acid decarboxylase mRNA expression in prefrontal cortex in Parkinson's disease. *Exp Neurol.*2010; 226: 207–217.
125. Jellinger KA. Cerebral correlates of psychotic syndromes in neurodegenerative diseases. *J Cell Mol Med.*2011 [Epub ahead of print].
126. Dickson D, Orr C, Murray M, et al. Hierarchical cluster analysis of cortical pathology suggests pathologic heterogeneity of dementia in Parkinson's disease (abs). *J Neuropathol Exp Neurol.*2011; 70: 505.
127. Pienaar IS, Gotz J, Feany MB. Parkinson's disease: insights from non-traditional model organisms. *Prog Neurobiol.*2010; 92: 558–571.