

Capítulo 10

Demencia con cuerpos de Lewy

T. DEL SER QUIJANO

Introducción

La demencia con cuerpos de Lewy (DCL) es una enfermedad degenerativa caracterizada clínicamente por deterioro cognitivo fluctuante, parkinsonismo leve-moderado y rasgos psicóticos¹, y patológicamente por cuerpos de Lewy (CL) en las neuronas corticales y de algunos núcleos subcorticales, con cantidades variables de lesiones asociadas degenerativas tipo Alzheimer¹.

Los CL fueron descritos en 1912 y vinculados a la degeneración de la sustancia negra propia de la enfermedad de Parkinson (EP), pero, a pesar de que 21 de los 43 casos estudiados por Lewy eran dementes, no se consideró su asociación con demencia hasta que Okazaki y cols. en 1961 y Woodward y cols. en 1962 describen los primeros pacientes con demencia, rigidez generalizada y abundantes CL en córtex. En 1980 Kosaka acuñó el concepto de «enfermedad con cuerpos de Lewy» y propuso tres grupos: a) *troncoencefálica*: CL sólo en tronco cerebral y clínica de EP idiopática; b) *transicional*: CL en tronco cerebral y diencefalo, con clínica de EP y demencia; c) *difusa*: numerosos CL en corteza, diencefalo y tronco cerebral, con clínica de demencia y síndrome parkinsoniano menor.

La asociación frecuente de CL corticales y lesiones degenerativas tipo Alzheimer² ha dado lugar a problemas nosológicos³, y todavía hoy los límites entre enfermedad de Alzheimer y DCL están mal definidos. Algunos autores que consideran las placas seniles (PS) como marcador importante de la enfermedad de Alzheimer incluyen como «variante de enfermedad de Alzheimer con CL»³ los casos con CL, PS y lesiones neurofibrilares (LN), independientemente de su tipo y número; el término «enfermedad con cuerpos de Lewy difusos» lo reservan para los pocos casos con CL corticales y sin PS ni LN³. Los autores para los que la lesión definitoria del Alzheimer es la degeneración neurofibrilar han sostenido que la «enfermedad con cuerpos de Lewy difusos» es una entidad independiente en la que las LN neocorticales son muy escasas o inexistentes^{4, 5},

puede haber PS de tipo difuso y hay unas neuritas distróficas específicas⁵; los casos con LN y CL son considerados una asociación de «enfermedad con cuerpos de Lewy difusos» y enfermedad de Alzheimer⁴.

Para resolver la confusión nosológica y terminológica una reunión de consenso acordó incluir a todos los pacientes con demencia y CL corticales dentro del concepto de DCL¹, que se ha utilizado desde entonces, aunque se asume que hay un gran solapamiento entre el Alzheimer y la DCL al coexistir dos procesos fisiopatológicos distintos, pero no totalmente independientes.

Por otro lado, los límites nosológicos entre DCL y EP son también imprecisos. En la EP es muy común el hallazgo de algunos CL corticales⁶ y en el 10 a 20% de los casos se desarrolla una demencia al cabo de un tiempo variable, relacionada con la densidad de CL corticales⁶ o con la presencia de lesiones tipo Alzheimer.

Epidemiología

Desde 1988 se reconoce que la DCL representa del 12% al 36% de las demencias en las series anatomopatológicas realizadas en centros hospitalarios especializados¹, pero las cifras en la población son menores, aunque los datos son todavía escasos y poco fiables. En un estudio propio de ancianos mayores de 70 años de Leganés la prevalencia de demencia fue 11,7%, y la de DCL, 0,9%. El 26% de los dementes de un servicio de psicogeriatría⁷ y el 24% en un hospital de día⁸ eran clínicamente DCL. En las series clínico-patológicas poblacionales todavía escasas y con algunas limitaciones metodológicas la DCL representa el 7-11% de los casos^{9,10}.

Anatomía patológica

El hallazgo histológico característico de la DCL son los propios CL en las neuronas corticales. Los CL son inclusiones citoplasmáticas eosinófilas, esféricas, constituidas principalmente por neurofilamentos y diversas proteínas, sobre todo α -sinucleína¹¹. Esta proteína, ubicada normalmente en las sinapsis neuronales y precursora del componente no amiloideo de las PS, se expresa abundantemente durante la maduración cerebral y parece estar implicada en la plasticidad neuronal y sináptica, en la diferenciación y supervivencia celular y en la neurotransmisión dopaminérgica. Se acumula en los CL y otros depósitos neurales ligada a componentes del citoesqueleto por un bloqueo del transporte axonal relacionada con estrés oxidativo¹².

Los CL clásicos, definitorios de la EP, se localizan en neuronas monoaminérgicas de la sustancia negra y otros núcleos del tronco, diencefalo y prosencefalo, tienen un centro denso eosinófilo, hialino, a veces laminado y un halo más claro. Los CL corticales tienen un contenido muy similar al de los CL clásicos, pero son tintorialmente homogéneos, con propiedades histoquímicas como las del halo de aquéllos, y ultraestructuralmente tienen un centro laminar y una corona de filamentos radiales dispuestos irregularmente.

Los CL se acumulan en lóbulo límbico² (sobre todo en amígdala) y, en menor cantidad, en el neocórtex frontal y de asociación, diencéfalo y otros núcleos subcorticales, respetando siempre hipocampo, estriado y circunvoluciones ascendentes¹³. La inmunotinción para α -sinucleína detecta de forma sensible y selectiva los CL corticales y es el método actual de diagnóstico patológico de la DCL. No hay una relación estrecha entre el número de CL y los hallazgos clínicos¹³, y generalmente se utilizan escalas semicuantitativas para su evaluación patológica.

En la DCL hay también *lesiones degenerativas tipo Alzheimer* en cantidad variable, generalmente menor que en la propia enfermedad de Alzheimer^{1-4,14}. Ésta es la razón de la tardía identificación de esta entidad y de las dificultades nosológicas todavía existentes. Puede distinguirse clínicamente una forma de DCL «pura» con CL corticales abundantes, escasa pérdida neuronal^{13,15,16}, ausencia de lesiones neuríticas y de gliosis^{4,16,17}, corteza cerebral bien preservada¹⁶, depósitos difusos de beta amiloide y atrofia cerebral leve^{4,17}. La DCL «pura» equivale al concepto de «Difuse Lewy body disease», de Kosaka y Dickson, o al de «Senile Dementia of Lewy body type», del grupo de Newcastle. En la forma «mixta», que en gran medida equivale al concepto de variante de Alzheimer con CL³, hay además lesiones propias de enfermedad de Alzheimer como PS neuríticas, LN e hilos neurofibrilares en neuropilo, con abundante pérdida neuronal, gliosis y atrofia cerebral¹⁷.

La frontera entre formas «puras» y «mixtas» de DCL no está definida y la clasificación de un caso concreto depende de los criterios diagnósticos neuropatológicos de enfermedad de Alzheimer utilizados³, que actualmente se apoyan principalmente en la cantidad de lesión neurofibrilar (PN y LN) existente. En realidad, hay un continuo en el que se solapan dos componentes patológicos, los CL y las lesiones neuríticas de la enfermedad de Alzheimer, con mayor o menor predominio de uno de ellos; pero en general los casos de DCL tienen siempre menos lesiones neurofibrilares que los de enfermedad de Alzheimer¹⁴ y hay algunos casos en los que estas lesiones están prácticamente ausentes^{3,14}. Con la introducción del diagnóstico patológico mediante tinción para α -sinucleína se ha comprobado que en el 60% de los casos que reúnen criterios patológicos estrictos de enfermedad de Alzheimer se encuentran también CL³.

Unas lesiones muy específicas de la DCL, que no aparecen en la enfermedad de Alzheimer pura ni en sujetos normales, son unas *neuritas distróficas*, engrosadas con contenido de ubiquitina^{5,17} y α -sinucleína, con similitud inmunológica con los CL corticales¹⁸, que abundan en el sector CA2 del hipocampo, córtex cingular o entorrinal, y área periamigdalal^{5,17}. También hay regeneración de *neuritas aberrantes y pérdida sináptica*, que en los casos de DCL pura parece ser menor que en la enfermedad de Alzheimer¹⁹. Otro hallazgo patológico frecuente en la DCL es una *espongiosis transcortical* variable²⁰, que se localiza sobre todo en córtex temporal e insular y en amígdala. La angiopatía amiloide es igual a la de los ancianos de la misma edad y menor que en la enfermedad de Alzheimer, sobre todo en las formas puras.

Neuroquímica

El hallazgo neuroquímico más notable es la gran disfunción colinérgica, que es, según numerosos estudios, mayor aún que en la enfermedad de Alzheimer^{19,21,22}, incluso en los casos de DCL

mixta. Hay disminución de la actividad de la colinacetiltransferasa²¹ y del número de receptores nicotínicos y muscarínicos en corteza, caudado y putamen²², pero con aumento de la actividad muscarínica de los receptores postsinápticos M1. El defecto colinérgico es mayor en los pacientes con alucinaciones.

También hay defectos dopaminérgicos importantes con disminución en estriado de dopamina²³, ácido homovanílico, tirosinahidroxilasa y receptores presinápticos y postsinápticos D2 y D3, y aumento de los D1²⁴. Hay defectos de norepinefrina en putamen²³ y pérdida neuronal en *locus ceruleus*. Estos defectos son diferentes de los de la EP, lo cual puede explicar la falta de respuesta a la L-dopa y la hipersensibilidad a los neurolépticos de la DCL²⁴.

La serotonina está disminuida en corteza y putamen²³, pero en los pacientes que sufren alucinaciones los receptores de serotonina 5-HT₂ están preservados y hay exceso de actividad serotoninérgica respecto a la colinérgica²⁵.

Etiopatogenia

La causa de la DCL es desconocida y se han estudiado más sus posibles determinantes genéticos que los ambientales. El alelo ε4 del gen de la apolipoproteína E (apoE) es más frecuente en la DCL que en la población general, pero menos que en la enfermedad de Alzheimer; en los estudios con diagnósticos patológicos este hallazgo se da sólo en la forma mixta o variante, no en las formas puras de DCL¹⁶. También se ha comprobado que, al igual que en la EP, las anomalías en el gen del citocromo P450 CYP2D6B son más frecuentes que en la población general²⁶, pero esto no se corrobora en todos los estudios y poblaciones. Estos datos parecen indicar que la DCL comparte aspectos fisiopatológicos con la enfermedad de Alzheimer y con la EP²⁷, pero la cantidad de CL en el córtex asociativo no correlaciona con la cantidad de lesiones tipo Alzheimer^{4, 13, 16}, lo que sugiere que ambos procesos son relativamente independientes.

Actualmente se estudia el papel de la α-sinucleína que se acumula en los CL y en las neuritas anormales¹¹. No se han encontrado mutaciones o polimorfismos definidos de esta proteína en la DCL, pero su agregación patológica en los CL parece estar ligada a una situación de estrés oxidativo mediado por el citocromo C¹².

Dada la multiplicidad de lesiones, la afectación de numerosos núcleos y áreas corticales y la variedad de defectos neuroquímicos, la importancia fisiopatológica de los CL es incierta. En muchas series clínico-patológicas el grado de deterioro mental se correlaciona con el número de CL corticales¹⁹, pero no se sabe si éstos son los causantes de la demencia o un simple epifenómeno, ya que pueden encontrarse en la corteza cerebral sin acompañarse de demencia¹⁰, y su peso explicativo de la demencia en las series patológicas poblacionales es pobre. La cantidad de CL, por otro lado, no se correlaciona con la duración de la enfermedad o la pérdida neuronal. La demencia podría también ser consecuencia de las alteraciones neuríticas¹⁹, la pérdida de conexiones sinápticas¹⁷, el estrés oxidativo¹² o la desestructuración cortical, que es notable a pesar de la escasa pérdida neuronal.

Clínica

La edad de comienzo de la DCL es en la séptima u octava década^{4, 28, 29}. El inicio de la demencia es con frecuencia subagudo^{1, 4} y su curso evolutivo es más fluctuante^{1, 4}, más rápido³⁰, con una institucionalización más precoz³¹ y un peor pronóstico vital³⁰ que la enfermedad de Alzheimer. En muchas series clínicas y patológicas predomina el sexo masculino.

El *deterioro mental* es progresivo, con defectos corticales (amnesia, desorientación, apraxia) similares a los del Alzheimer^{1, 14} y con rasgos frontales sobresalientes^{1, 28}, como la atención lábil, la lentitud del pensamiento, los defectos ejecutivos y, especialmente, los defectos visoespaciales y visoconstructivos^{32, 33}. Son características las fluctuaciones acusadas del rendimiento cognitivo, de un día para otro o incluso en el mismo día, y los cuadros confusionales no atribuibles a factores externos ni médicos definidos^{1, 28}. Estas fluctuaciones son muy notorias para los familiares del paciente³⁴, pero difíciles de evaluar en el examen clínico tradicional^{35, 36}. Afectan fundamentalmente a la atención, pero también a otras áreas cognitivas y a las actividades de la vida diaria. Se pueden registrar mediante test atencionales de vigilancia, cuantificación periódica de frecuencias en el EEG o escalas clínicas³⁷.

Los *signos parkinsonianos* son, quizá, el rasgo más específico de la DCL^{14, 28} y a veces preceden a la demencia³⁸. Predomina la rigidez, precoz en la mitad de los casos, pero se aprecia con frecuencia bradicinesia, amimia, trastornos de la postura, marcha y reflejos posturales y, en menor medida, hipofonía y temblor³⁸. Algunos casos mejoran con L-dopa³⁸, pero la respuesta suele ser escasa y transitoria. Las diferencias entre el parkinsonismo de la DCL y la EP son escasas: destaca en la DCL la menor gravedad, el carácter simétrico, el escaso temblor y la mala respuesta a la L-dopa^{28, 33, 38}. Estos signos parkinsonianos pueden darse también en las fases moderada o severa de la enfermedad de Alzheimer, pero son más leves y tardíos³³ y pueden deberse a la asociación con CL corticales.

Son frecuentes y generalmente precoces *rasgos psicóticos* como alucinaciones y delirios paranoides^{4, 28, 39, 40}. Las alucinaciones son generalmente visuales, estructuradas y vívidas, pero también pueden ser auditivas u olfatorias. El paciente puede llegar a admitir su irrealidad y habituarse a ellas²⁰. Los síntomas paranoides pueden consistir en ideas aisladas de perjuicio o constituir delirios bien estructurados. El 50% de los pacientes con DCL pueden mostrar hipersensibilidad a los neurolepticos, atribuible al bloqueo de los receptores D2⁴¹, y presentar cuadros potencialmente graves de parkinsonismo y confusión tras la administración de estos fármacos⁴². La ansiedad, depresión y otros trastornos de conducta son muy comunes en la DCL^{28, 30} y tienen una escasa correlación con los trastornos cognitivos, a diferencia de la enfermedad de Alzheimer, en la que aparecen cuando ya el deterioro mental es moderado²⁸.

Pueden observarse *otros signos neurológicos*, entre los que destacan caídas frecuentes²⁸, trastorno de conducta durante el sueño REM⁴³, defectos del olfato⁴⁴, hipotensión ortostática⁴⁵, hipersensibilidad del seno carotídeo e incontinencia urinaria precoz²⁹.

Los *rasgos neuropsicológicos* más característicos de la DCL son los defectos atencionales, visoperceptivos, visomotores, visoconstructivos y de iniciación de la conducta, y los defectos de memoria episódica menores que en la enfermedad de Alzheimer^{14, 32, 46}. Es particularmente lla-

mativa la dificultad en pruebas sencillas como el dibujo de un reloj³³ o los pentágonos del Mini Mental State Examination⁴⁷.

Diagnóstico clínico

Hace unos años un grupo de consenso internacional publicó los criterios de diagnóstico clínico de DCL (tabla 1), muy simples y fáciles de aplicar¹. El diagnóstico se basa en tres signos mayores: fluctuaciones cognitivas, parkinsonismo espontáneo (no inducido por neurolépticos) y alucinaciones, y en varios menores. No pretenden excluir los casos en los que haya también pato-

Tabla 1 Criterios de «demencia con cuerpos de Lewy»

Consortio sobre la demencia con cuerpos de Lewy, 1996¹

1. El rasgo central es el deterioro cognitivo progresivo de suficiente magnitud como para interferir con la función social o laboral normal. En las fases iniciales puede no haber un trastorno de memoria notable y persistente, pero generalmente es evidente al progresar. Pueden ser especialmente acusados los defectos atencionales, fronto-subcorticales y visoespaciales.
2. Dos de los siguientes rasgos primarios son necesarios para el diagnóstico de *probable DCL* y uno para el de *posible DCL*:
 - a) Fluctuaciones cognitivas con variaciones notables en atención y alerta.
 - b) Alucinaciones visuales recurrentes, típicamente bien estructuradas y detalladas.
 - c) Rasgos motores espontáneos de parkinsonismo.
3. Rasgos que apoyan el diagnóstico:
 - a) Caídas repetidas.
 - b) Síncope.
 - c) Pérdida de conciencia transitoria.
 - d) Sensibilidad a los neurolépticos.
 - e) Delirios sistematizados.
 - f) Alucinaciones en otras modalidades.
4. El diagnóstico de DCL es menos probable en presencia de:
 - a) Enfermedad cerebrovascular manifiesta como signos neurológicos focales o hallazgos de neuroimagen.
 - b) Evidencia en el examen físico o complementario de otra enfermedad general o cerebral capaz de explicar el cuadro clínico.

logía tipo Alzheimer y pueden ser cumplidos por casos con diagnóstico de tal enfermedad según los criterios usuales. También pueden incluir los casos con EP que desarrollan demencia, aunque se recomienda que si el parkinsonismo ha precedido a la demencia en más de un año se utilice el diagnóstico de EP con demencia.

Estos criterios han demostrado su aplicabilidad en diferentes medios de forma homogénea²⁸ y han sido validados en series retrospectivas^{4, 35, 48} y prospectivas^{34, 40} con gran especificidad, pero con baja sensibilidad^{4, 44}, similares a las obtenidas para la enfermedad de Alzheimer³⁴. En un estudio clínico-patológico personal de 62 casos⁴ hemos comparado los rasgos clínicos de una serie de 35 pacientes con esta enfermedad, 11 con DCL pura y 16 con DCL mixta, com-

probando que la enfermedad de Alzheimer y los casos mixtos de DCL son indistinguibles clínicamente. Sólo los casos de DCL pura pueden ser diferenciados de los otros dos grupos y los rasgos clínicos con más valor diagnóstico son los referentes al inicio de la enfermedad. No hay ninguna prueba complementaria ni marcador biológico específico de la DCL. En la TAC cerebral la atrofia cerebral, sobre todo en la región del hipocampo, es menor que en la enfermedad de Alzheimer, pero no facilita mucho el diagnóstico^{4, 49}. La RM muestra atrofia de la región temporo-medial menor que en la enfermedad de Alzheimer^{50, 51}, similar a la de la demencia vascular⁵⁰, pero mayor que en sujetos normales⁵¹, con cierto valor en el diagnóstico diferencial. En el PET⁵² y el SPECT⁵³ el defecto funcional cortical es mayor que en la enfermedad de Alzheimer y se extiende selectivamente hacia regiones posteriores en el área visual primaria y áreas asociativas temporales, parietales y occipitales. Algunos estudios del líquido cefalorraquídeo han mostrado niveles normales de proteína tau y disminución de beta amiloide⁵⁴.

Tratamiento

En la DCL hay un defecto colinérgico cortical importante, mayor que en la enfermedad de Alzheimer^{19, 22}, que correlaciona con el grado de defecto cognitivo¹⁹ y que puede mejorar con *anticolinesterásicos*. Varios estudios abiertos de series cortas de pacientes han ofrecido buenos resultados con tacrina, donepezilo y rivastigmina, en algunos mejores que en la propia enfermedad de Alzheimer. El primer ensayo clínico doble ciego realizado en pacientes con DCL ha demostrado que la rivastigmina, en dosis de 6 a 12 mg/día, mejora tanto los trastornos de conducta como el rendimiento cognitivo, sin empeoramiento de los signos parkinsonianos⁵⁵ ni efectos adversos relevantes, salvo molestias digestivas menores. Los síntomas que mejor responden a este fármaco son la apatía, las alucinaciones, los delirios, la ansiedad y el defecto atencional; las fluctuaciones cognitivas, en cambio, no responden.

Las alucinaciones características de la DCL sólo deben ser tratadas cuando producen ansiedad o agitación, y las ideas paranoides, cuando perturban la convivencia. Los neurolépticos convencionales, como haloperidol o tioridazina, están contraindicados en la DCL por la hipersensibilidad que tienen estos pacientes y los graves efectos secundarios que pueden producir⁴² al bloquear los receptores dopaminérgicos D2⁴¹. Cuando es imprescindible deben utilizarse con cautela los *neurolépticos atípicos* como la olanzapina, risperidona o quetiapina. Los escasos informes respecto al uso de estos fármacos en la DCL son contradictorios. La agitación puede mejorar con trazodona, clormetiazol o carbamazepina.

Los fármacos *antiparkinsonianos* suelen ser de eficacia escasa, breve e incluso nula, y los efectos dopaminérgicos indeseados, como agitación, psicosis o alucinaciones, son más frecuentes que en la EP, incluso a dosis bajas. Por ello deben usarse sólo pequeñas dosis de L-dopa. La selegilina, amantadina y los agonistas dopaminérgicos pueden producir o agravar los síntomas psicóticos, y los anticolinérgicos empeorar el defecto colinérgico.

Bibliografía

1. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, y cols.: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47:1113-1124.
2. Hamilton RL: Lewy bodies in Alzheimer's disease: A neuropathological review of 145 cases using α -synuclein immunohistochemistry. *Brain Pathol* 2000; 10:378-384.
3. Hansen LA, Samuel W: Criteria for Alzheimer's disease and the nosology of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1997; 48:126-132.
4. Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Munoz DG: Clinical and pathologic features of two groups of patients with dementia with Lewy bodies: effect of coexisting Alzheimer-type lesion load. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15:31-44.
5. Dickson DW, Ruan D, Crystal H, Mark MH, Davies P, Kress Y, Yen SH: Hippocampal degeneration differentiates diffuse Lewy body disease (DLBD) from Alzheimer's disease: light and electron microscopic immunocytochemistry of CA2-3 neurites specific to DLBD. *Neurology* 1991; 41:1402-1409.
6. Mattila PM, Rinne JO, Helenius H, Dickson DW, Roytta M: Alpha-synuclein immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000; 100:285-290.
7. Shergill S, Mullan E, D'ath P, Katona C: What is the clinical prevalence of Lewy body dementia? *Int J Geriatric Psychiatry* 1994; 9:907-912.
8. Ballard CG, Mohan RNC, Patel A, Bannister C: Idiopathic clouding of consciousness - do the patients have cortical Lewy body disease? *Int J Psychogeriatrics* 1995; 8:571-576.
9. Holmes C, Cairns N, Lantos P, Mann A: Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 1999; 174:45-50.
10. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study: Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 2001; 357:169-175.
11. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M: Alfa-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388:839-840.
12. Giasson BI, Duda JE, Murray IV, Chen Q, Souza JM, Hurtig HI, Ischiropoulos H, Trojanowski JQ, Lee VM: Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective alpha-synuclein nitration in synucleinopathy lesions. *Science* 2000; 290:985-989.
13. Gómez-Tortosa E, Newell K, Irizarry MC, Albert M, Growdon JH, Hyman BT: Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53:1284-1291.
14. Heyman A, Fillenbaum GG, Gearing M, Mirra SS, Welsh-Bohmer KA, Peterson B, Pieper C: Comparison of Lewy body variant of Alzheimer's disease with pure Alzheimer's disease: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, Part XIX. *Neurology* 1999; 52:1839-1844.
15. Gómez-Isla T, Growdon WB, McNamara M, Newell K, Gómez-Tortosa E, Hedley-Whyte ET, Hyman BT: Clinicopathologic correlates in temporal cortex in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53:2003-2009.
16. Gómez Isla T, Growdon W, McNamara M, Growdon JH, Hyman BT: Diffuse Lewy Body Dementia: Quantitative Neuropathological Studies and APOE Genotyping. *Neurology* 1997; 48:140-141.

17. Lippa CF, Smith TW, Swearer JM: Alzheimer's disease and Lewy body Disease: A comparative clinicopathological study. *Ann Neurol* 1994; 35:81-88.
18. Dickson DW, Schmidt ML, Lee VM, Zhao ML, Yen SH, Trojanowski JQ: Immunoreactivity profile of hippocampal CA2/3 neurites in diffuse Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 1994; 87:269-276.
19. Samuel W, Alford M, Hofstetter CR, Hansen L: Dementia with Lewy bodies *versus* pure Alzheimer disease: differences in cognition, neuropathology, cholinergic dysfunction, and synapse density. *J Neuropathology Exp Neurol* 1997; 56:499-508.
20. Hansen LA, Masliah E, Terry RD, Mirra SS: A neuropathological subset of Alzheimer's disease with concomitant Lewy body disease and spongiform change. *Acta Neuropathol Berl* 1989; 78:194-201.
21. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Sabbagh MN, Schoos B, Masliah E, Thal LJ, Corey Bloom J: Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54:407-411.
22. Perry EK, Smith CJ, Court JA, Perry RH: Cholinergic nicotinic and muscarinic receptors in dementia of Alzheimer, Parkinson and Lewy body types. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1990; 2:149-158.
23. Ohara K, Kondo N, Ohara K: Changes of monoamines in post-mortem brains from patients with diffuse Lewy body disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998; 22:311-317.
24. Sweet RA, Hamilton RL, Healy MT, Wisniewski SR, Henteloff R, Pollock BG, Lewis DA, DeKosky ST: Alterations of striatal dopamine receptor binding in Alzheimer disease are associated with Lewy body pathology and antemortem psychosis. *Arch Neurol* 2001; 58:466-472.
25. Perry EK, Marshall E, Kerwin J, Smith CJ, Jabeen S, Cheng AV, Perry RH: Evidence of a monoaminergic-cholinergic imbalance related to visual hallucinations in Lewy body dementia. *J Neurochem* 1990; 55:1454-1456.
26. Tanaka S, Chen X, Xia Y, Kang DE, Matoh N, Sundsmo M, Thomas RG, Katzman R, Thal LJ, Trojanowski JQ, Saitoh T, Ueda K, Masliah E: Association of CYP2D microsatellite polymorphism with Lewy body variant of Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50:1556-1562.
27. Perl DP, Olanow CW, Calne D: Alzheimer's disease and Parkinson's disease: distinct entities or extremes of a spectrum of neurodegeneration? *Ann Neurol* 1998; 44(Suppl 1):S19-31.
28. Del Ser T, McKeith I, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R: Dementia with Lewy bodies: findings from an international multicentre study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15:1034-1045.
29. Del Ser T, Muñoz DG, Hachinski V: Temporal pattern of cognitive decline and incontinence is different in Alzheimer's disease and diffuse Lewy body disease. *Neurology* 1996; 46:682-686.
30. Ballard C, Patel A, Oyebode F, Wilcock G: Cognitive decline in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and senile dementia of Lewy body type. *Age Ageing* 1996; 25:209-213.
31. López OL, Hamilton RL, Becker JT, Wisniewski S, Kaufer DI, DeKosky ST: Severity of cognitive impairment and the clinical diagnosis of AD with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54:1780-1787.
32. Salmon DP, Galasko D, Hansen LA, Masliah E, Butters N, Thal LJ, Katzman R: Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. *Brain Cogn* 1996; 31:148-165.
33. Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A, Sambrook MA: Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:243-252.
34. McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, O'Brien JT, Neill D, Lowery K, Jaros E, Barber R, Thompson P, Swann A, Fairbairn AF, Perry EK: Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54:1050-1058.

35. Mega MS, Masterman DL, Benson DE, Vinters HV, Tomiyasu U, Craig AH, y cols.: Dementia with Lewy bodies. Reliability and validity of clinical and pathologic criteria. *Neurology* 1996; 47:1403-1409.
36. Litvan I, MacIntyre A, Goetz CG, Wenning GK, Jellinger K, Vemy M, Bartko JJ, Jankovic J, McKee A, Brandel JP, Chaudhuri KR, Lai EC, D'Olhaberriague L, Pearce RK, Agid Y: Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy body disease, Parkinson disease, and dementia with Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1998; 55:969-978.
37. Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT, Ballard CG: Quantifying fluctuation in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and vascular dementia. *Neurology* 2000; 54:1616-1625.
38. Louis ED, Klatka LA, Liu Y, Fahn S: Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48:376-380.
39. Ala TA, Yang KH, Sung JH, Frey WH: Hallucinations and signs of parkinsonism help distinguish patients with dementia and cortical Lewy bodies from patients with Alzheimer's disease at presentation: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 62:16-21.
40. Hohl U, Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J: Diagnostic accuracy of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2000; 57:347-351.
41. Piggott MA, Perry EK, Marshall EF, McKeith IG, Johnson M, Melrose HL, Court JA, Lloyd S, Fairbairn A, Brown A, Thompson P, Perry RH: Nigrostriatal dopaminergic activities in dementia with Lewy bodies in relation to neuroleptic sensitivity: comparisons with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 1998; 44:765-774.
42. McKeith L, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E: Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* 1992; 305:673-678.
43. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, Parisi JE, Olson EJ, Petersen RC: REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology* 1998; 51:363-370.
44. McShane RH, Nagy Z, Esiri MM, King E, Joachim C, Sullivan N, Smith AD: Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer's pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:739-743.
45. Wenning GK, Scherfler C, Granata R, Bosch S, Verny M, Chaudhuri KR, Jellinger K, Poewe W, Litvan I: Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:620-623.
46. Ballard CG, Ayre G, O'Brien J, Sahgal A, McKeith IG, Ince PG, Perry RH: Simple standardised neuropsychological assessments aid in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10:104-108.
47. Ala TA, Hughes LF, Kyrouac GA, Ghobrial MW, Elble RJ: Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:483-488.
48. López OL, Litvan I, Catt KE, Stowe R, Klunk W, Kaufer DI, Becker JT, DeKosky ST: Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology* 1999; 53:1292-1299.
49. Robles A, Rodríguez RM, Aldrey JM, Vadillo J, Suárez Gil P, Lema M, Noya M: Diagnóstico clínico de la demencia asociada a cuerpos de Lewy corticales. *Rev Neurol* 1995; 23:62-66.

50. Barber R, Ballard C, McKeith IG, Gholkar A, O'Brien JT: MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies: a comparison with AD and vascular dementia. *Neurology* 2000; 54:1304-1309.
51. O'Brien JT, Paling S, Barber R, Williams ED, Ballard C, McKeith IG, Gholkar A, Crum WR, Rossor MN, Fox NC: Progressive brain atrophy on serial MRI in dementia with Lewy bodies, AD, and vascular dementia. *Neurology* 2001; 56:1386-1388.
52. Ishii K, Imamura T, Sasaki M, Yamaji S, Sakamoto S, Kitagaki H, Hashimoto M, Hirono N, Shimomura T, Mori E: Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 51:125-130.
53. Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, Ryman A, Swann A, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT: Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001; 56:643-649.
54. Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H: Decreased CSF amyloid beta42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54:1875-1876.
55. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356:2031-2036.