

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Updates in diagnosis and treatment of dementia with Lewy body

Eglė Kymantaitė¹

¹Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

Abstract

Dementia with Lewy body (DLB) is one of the alpha-synucleopathies. The disease is characterized by fluctuating cognitive impairment along with visual hallucinations and symptoms of parkinsonism. Based on clinical symptoms, a probable diagnosis of an DLB is made. There are no specific diagnostic methods. Although much research is being done to find a disease-modifying treatment, therapies that affect the progression of the disease are not yet available.

Aim: To select and analyze literature sources related to innovations in the diagnosis and treatment of dementia with Lewy bodies.

Methods: The literature review was based on the PubMed, ClinicalKey, and UpToDate databases. The publications were selected using the following keywords in the original language: "Dementia with Lewy bodies" "Diagnosis of dementia with Lewy bodies", "Treatment of dementia with Lewy bodies". Exclusion criteria were: language, duplicate articles. Despite efforts to focus on publications from the last 5 years, the citation period was not limited. 59 articles were reviewed, from which 41 articles were selected for further analysis.

Results: Dementia with Lewy cells is a progressive disease that affects the central nervous system and is associated with the accumulation of the pathological protein alpha - synuclein. Although there is no treatment that modifies the course of the disease, it is important to diagnose the disease early to improve patients' quality of life and reduce symptoms.

Conclusion: This literature review provides key insights into innovations in the diagnosis and treatment of dementia with Lewy bodies.

Keywords: Dementia with Lewy body, Lewy body, alpha-synuclein.

Demencija su Lewy kūneliais: diagnostikos ir gydymo naujovės

Eglė Kymantaitė¹

¹Vilniaus Universitetas, Medicinos fakultetas

Vilnius, Lietuva

Santrauka

Demencija su Lewy kūneliais (DLK) yra viena iš alfa - sinukleopatijų. Šiai ligai būdingas fliuktuojantis kognityvinių funkcijų sutrikimas kartu su regos haliucinacijomis ir parkinsonizmo simptomais. Remiantis klinikiniais simptomais, nustatoma tikėtina DLK diagnozė. Specifinių diagnostikos metodų nėra. Nors atliekama daug tyrimų, ieškant ligą modifikuojančio gydymo, tačiau ligos progresavimą lėtinančios terapijos kol kas nėra.

Tikslas: Atrinkti ir išanalizuoti literatūros šaltinius, susijusius su Demencijos su Lewy kūneliais diagnostikos ir gydymo naujovėmis.

Metodika: Literatūros apžvalga buvo atlikta remiantis „PubMed“, „ClinicalKey“ ir „UpToDate“ duomenų bazėmis. Publikacijos rinktos naudojant šiuos raktažodžius originalo kalba: „Demencija su Lewy kūneliais“, „Demencijos su Lewy kūneliais diagnostika“, „Demencijos su Lewy kūneliais gydymas“. Atmetimo kriterijai buvo: kalba, besidubliuojantys straipsniai. Nepaisant to, kad stengtasi koncentruotis į paskutinių 5 metų publikacijas, citavimo laikotarpis nebuvo ribojamas. Peržvelgta 59 straipsnių, iš kurių atrinkta 41 straipsniai tolimesnei analizei.

Rezultatai: Demencija su Lewy kūneliais yra progresuojanti centrinę nervų sistemą pažeidžianti liga, kuri yra susijusi su pataloginio baltymo alfa - sinukleino kaupimusi. Nors ligos eigą modifikuojančio gydymo nėra, svarbu anksti diagnozuoti šią ligą, norint pagerinti pacientų gyvenimo kokybę ir mažinti simptomus.

Išvados: Ši literatūros apžvalga pateikia svarbiausius aspektus apie Demencijos su Lewy kūneliais diagnostikos ir gydymo naujoves.

Raktažodžiai: Demencija su Lewy kūneliais, Lewy kūneliai, alfa-sinukleinas.

Ižanga

Demencija su Lewy kūneliais (DLK) yra degeneracinė centrinės nervų sistemos (CNS) liga, pažeidžianti dopaminerginę ir cholinerginę sistemas ir kuri pasireiškia progresuojančia demencija, parkinsonizmo sindromu, dėmesio bei psichikos sutrikimais [1]. Tai antra pagal dažnį degeneracinės kilmės demencija, kuris pasireiškia nuo 5 iki 7 proc. asmenų virš 60 metų ir 20 proc. asmenų virš 85 metų [2]. Šios demencijos etiologija yra nežinoma. DLK yra alfa - sinukleopatija kartu su Parkinsono liga ir multisistemine atrofija. Patistologinis pagrindas, būdingas DLK, yra Lewy kūneliai [3]. Tai apvalūs, eozinofiliški citoplazminiai baltymo intarpai, randami juodojoje smegenų medžiagoje, pamatiniame *Meynerio* branduolyje, *locus coeruleus*, *nucleus dorsalis raphe* ir *klajoklio nervo motorinio dorsalinio branduolyje*, bei *neocortex V* ir *VI* sluoksnyje [4,5]. Pagrindinis Lewy kūnelių komponentas yra alfa sinukleino baltymas. Šio baltymo kaupimasis sukelia mitochondrijų pažeidimą ir galiausiai neurono ląstelės apoptozę [3-5].

DLK pasireiškia progresuojančiu kognityvinių funkcijų sutrikimu [6-8]. Būdingi DLK požymiai yra išskiriami į 3 pagrindines simptomų grupes:

1. Kintantis (fluktuojantis) kognityvinių sutrikimų gylis, kuris svyruoja nuo neblogo gebėjimo atlikti užduotis iki visiško prasmingo kontakto išnykimo [9]. Dažniausiai stebima dėmesio, vykdomųjų funkcijų, vaizdinio erdvinio gebėjimo sutrikimai. Ligonis dažniausiai neblogai atlieka verbalinius testus, bet negali atlikti užduočių, reikalaujančių vizualinių ir erdvinų įgūdžių (pvz., kopijuoti figūras) [1,9]. Atminties sutrikimai nėra išreikšti. Jie atsiranda vėlesnėse ligos stadijose ir yra ne tokie ryškūs [10].

2. Regos haliucinacijos - būdingiausias ir dažniausias psichiatrinis simptomas [1-3]. Jos yra pakankamai dažnos ir pasireiškia apie 70 proc. pacientų. Jos pasireiškia jau ligos pradžioje, yra aiškios, gerai suformuotos detalios. Retai gali pasireikšti ir klausos haliucinacijos, kurios papildo vaizdines haliucinacijas [11].
3. Parkinsonizmo simptomai. Labiausiai būdingas rigidiškumas ir bradikinezija, ramybės tremoras pasireiškia retai [2]. Galimi eisenos sutrikimai, posturalinis nestabilumas. Parkinsonizmas gali atsirasti labai ankstyvoje ligos stadijoje. Simptomai dažniausiai pasireiškia abipusiai [12].

Kiti simptomai, kurie gali pasireikšti DLK metu: REM miego sutrikimai, autonominė disfunkcija [13].

Šiame straipsnyje bus apžvelgiama DLK diagnostikos ir gydymo naujovės.

Metodika

Atlikta sisteminė literatūros apžvalga, kurios metu aprašantys Vilsono ligos diagnostikos ir gydymo naujoves. Literatūros apžvalga buvo atlikta remiantis „PubMed“, „ClinicalKey“ ir „UpToDate“ duomenų bazėmis. Publikacijos rinktos naudojant šiuos raktažodžius originalo kalba: „Demencija su Lewy kūneliais“, „Demencijos su Lewy kūneliais diagnostika“, „Demencijos su Lewy kūneliais gydymas“. Atmetimo kriterijai buvo: besidubliuojantys straipsniai ir kalba. Apžvalgai buvo analizuoti straipsniai anglų kalba. Nepaisant to, kad stengtasi koncentruotis į paskutinių 5 metų publikacijas, citavimo laikotarpis nebuvo ribojamas. Peržvelgta 59 straipsnių, iš kurių atrinkta 41 straipsniai tolimesnei analizei.

Diskusija**Diagnostika**

Specifinių diagnostikos metodų nustatyti DLK nėra. Diagnostika pagrįste remiasi klinikiniais požymiais. 2017 metais yra priimti ir atnaujinti sutartiniai kriterijai tikėtina (*probable*) DLK

diagnozuoti, kurie išskiriami į būtinus požymius ir esminius (1 lentelė) [14, 15]. Taip pat išskiriami diagnozę paremiantys požymiai, kurie nėra pakankamai specifiški ar jautrūs, kad galėtų tapti esminiais požymiais, tačiau padeda diagnozuoti DLK:

Būtinasis požymis	<ul style="list-style-type: none"> • Progresuojantis kognityvinis sutrikimas, pasireiškiantis atminties, dėmesio, sudėtingų frontaliųjų funkcijų ir vizualinio - erdvinio gebėjimo pokyčiais.
Esminiai požymiai (būtinai 2 ir daugiau)	<ul style="list-style-type: none"> • Kintantis kognityvinių sutrikimų gylis; • Regos haliucinacijos; • Parkinsonizmo reiškiniai; • REM miego sutrikimai.
Diagnozę paremiantys požymiai	<ul style="list-style-type: none"> • Pasikartojantys kritimai; • Sinkopės; • Sąmonės sutrikimai; • Padidėjęs jautrumas neuroleptikams; • Sisteminti klaidės; • Ne regos haliucinacijos.

1 lentelė. Klinikiniai kriterijai diagnozuoti tikėtina demencijai su Lewy kūneliais [5].

Kadangi DLK diagnostika pagrįste remiasi klinikiniais simptomais, atliekama daug tyrimų, ieškant objektyvių tyrimo metodų, kurie leistų diagnozuoti šią ligą.

Neurovizualiniai tyrimai daugiausiai yra naudojami diferencinei diagnostikai [16,17]. Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) padeda įvertinti neuronų netekimo vietas. DLK sergantiems asmenims stebimas pilkosios medžiagos netekimas užpakalinėje momeninės skilties dalyje, tačiau pažeidimas nestebimas temporalinės skiltyse, kas būdinga Alzheimerio ligai [18]. Iš funkcinių neurovizualinių tyrimų yra naudojamas dopamino transportavimo (DAT) tyrimas, naudojant pozitronų emisijos tomografą (PET) arba vienos fotonų

emisijos kompiuterinę tomografiją (SPECT - *single-photon emission computerized tomography*) [14]. Sumažėjęs DAT susitelkimas juodojoje medžiagoje nėra specifiškas tik DLK, nes yra būdingas bendrai ir parkinsonizmo sindromui. Šis tyrimas taip pat padeda atskirti DLK nuo Alzheimerio ligos [15]. Taip pat šiuo metu yra tiriamas amiloido ir tau baltymo PET skenavimas [18]. Kelios studijos parodė, jog daugiau nei pusei pacientų, kuriems buvo įtariama DLK, buvo padidėjęs amiloido susikaupimas atliekant PET [19,20]. PET skenavimas dėl alfa - sinukleinu šiuo metu yra tiriamas, tačiau vis dar nerandama šiam baltymui specifiško radionuklido [18,20].

Šiuo metu mokslininkų susidomėjimą kelia likvoro esančio alfa sinukleino realaus laiko drebėjimo sukeltos konversijos tyrimas (RT-QuIC - *real-time quaking-induced conversion*) [21]. Šis tyrimo metodas pagrįste yra tiriamas dėl gebėjimo rasti prionus likvoro, sergant Creutzfeldto - Jakobo ir kitomis spongiforminėmis encefalopatijomis [22]. Manoma, kad šitą tyrimo metodą būtų galima panaudoti ir ieškant alfa sinukleino likvoro. Viename atliktame tyrime lyginti pacientai, sergantys Parkinsono liga, Alzheimerio liga, DLK, Creutzfeldto - Jakobo liga ir multisistemine atrofija [22]. Šio tyrimo metu rasta, kad alfa - sinukleino RT-QuIC likvoro tyrimas yra 93 proc. jautrus ir 96 proc. specifiškas alfa - sinukleopatijomis, lyginant su ne alfa - sinukleopatijomis bei 65 proc. jautrus ir 100 proc. specifiškas serganties DLK, lyginant su Alzheimerio liga [22].

Taip pat vienas iš galimų biomarkerių DLK diagnozuoti yra alfa - sinukleino tyrimas plazmoje ar serume [23]. 2020 metais atliktame tyrime stebėta, kad pacientai, sergantys DLK ir Parkinsono liga, turėjo mažesnius alfa - sinukleino kiekius, lyginant su sergančiais Alzheimerio liga ir sveika kontrole [40]. Nors alfa - sinukleino kiekio nustatymas plazmoje turi potencialo tapti DLK ligos biomarkeriu, tačiau reikalingi tolimesni tyrimai šioje srityje.

Viena iš naujų tyrimų sričių yra odos biopsija DLK metu. 2017 metais publikuotame straipsnyje buvo tirtos odos biopsijos iš proksimalinių sričių (kaklinės dalies) ir distalinių sričių (šlaunies ar blauzdos) [25]. Lyginant pacientus, sergančius DLK, sergančius kitomis demencijomis, ir sveiką kontrolę, pas pacientus su DLK odoje esančiose nervuose buvo rastas patologinis fosforilintas alfa sinukleinas [26]. Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) šiuo metu odos punkcijos tyrimai jau pradėti taikyti komerciniais tikslais, tačiau klinikinėje praktikoje šis tyrimas naudojamas retai [27].

Taip pat kaip vienas iš galimų diagnostikos metodų yra elektroencefalograma (EEG). Atlikus sisteminę literatūros apžvalgą, rasta, kad 90 proc. pacientų, sergančių DLK, rastas sulėtėjęs pagrindinis ritmas (<8 Hz), lyginant su Alzheimerio liga sergančiais [28]. Tačiau šio tyrimo panaudojimas vis dar yra klinikinių tyrimų lygmenyje.

Gydymas

DLK gydymui ligą modifikuojančios terapijos nėra [29,30]. Pagrindinis gydymo principas yra gydyti skirtingus simptomus, kurie atsiranda DLK metu [2]. Remiantis 2020 metų DLK gydymo gairėmis, kognityviniams simptomams gerinti, daugiausia duomenų ir geriausią efektą turi cholinesterazės inhibitoriai donepezilis ir rivastigminas [31].

DLK metu be regos haliucinacijų gali pasireikšti ir psichozės simptomai, agresija, apatija [14]. Šiuo metu atliktų tyrimų duomenimis nėra vieningo sprendimo dėl farmakoterapijos. Kadangi DLK metu yra padidėjęs jautrumas antipsichoziniams preparatams, tipiniai neuroleptikai yra kontraindikuotini pacientams, nes gali paryškinti parkinsonizmo simptomus ir lemti piktybinio neuroleptinio sindromo atsiradimą [32,33]. Atsiradus sumišimo simptomams, pirmiausia rekomenduojamas nefarmakologinės priemonės tokios kaip aplinkos pakeitimas ar muzikos terapija [31]. Farmakologinis gydymas yra rekomenduojamas, kuomet yra atmetos visos galimos psichozės priežastys, pavyzdžiui, infekcija. Kuomet gydymas reikalingas, sisteminė literatūros apžvalga siūlo, kad, pradėjus gydymą cholinesterazės inhibitoriais, galima tiek pagerinti kognityvinius simptomus, tiek sumažinti psichozės simptomus [34]. Jeigu simptomai išlieka ir taikant cholinesterazės inhibitorius, dažniausiai naudojami risperidonas. Antro pasirinkimo vaistas yra olanzapinas. Taip pat galima vartoti klozapiną ar kvetiapiną [3,33]. Tačiau net ir vartojant atipinius

neuroleptikus, reikia stebėti dėl sumišimo, ortostatinės hipotenzijos ir blogėjančių kognityvinių ir motorinių funkcijų [31].

Parkinsonizmas DLK metu dažniausiai yra gydomas levodopos preparatais [35]. Levodopą kombinuojant su dopa-dekarboksilazės inhibitoriais (karbidopa ar benserazidu), sumažinamas nepageidaujamų reiškinų pasireiškimas ir padidinamas levodopos kiekis tiek plazmoje, tiek CNS [29]. Zonisamidas, dažnai naudojamas antiepilepsinis vaistas, nuo 2009 metų Japonijoje naudojamas parkinsonizmui gydyti [35]. Tikslus mechanizmas šiam poveikiui nėra žinomas, manoma, kad jis susijęs su monoamino oksidazės - B inhibavimu [31]. 2020 metų publikacijoje teigiama, kad pacientams, su DLK ir turintiems parkinsonizmo simptomų, skirianat gydymą zonisamidu 25 ar 50 mg per dieną kartu su levodopa, pagerėjo motoriniai simptomai ir neatsirado psichikos simptomų pablogėjimo [31].

Dėl autonominių sutrikimų gydymo šiuo metu daug duomenų nėra. Ortostatinei hipotenzijai gydyti nefarmakologiniai gydymo metodai yra pirmo pasirinkimo [31]. Į šiuos gydymo metodus įeina didesnis skysčių, druskos suvartojimas, lovos galvūgalio pakėlimas ir kompresinės kojinės [36]. Tačiau esant farmakologinio gydymo poreikiui, galima skirti midodriną ar fludrokortizoną [30].

Kaip minėta anksčiau, ligą modifikuojančio gydymo nėra. Tačiau šiuo metu atliekami tyrimai su preparatais, kurie galėtų sulėtinti neurodegeneracijos procesą sinukleopatijų metu [37]. Šiuo metu potencialūs medikamentai yra alfa-1 selektyvus adrenerginiai blokatoriai. Šiuo metu tiriamas preparatas terazosinas, su kuriuo atliekama klinikinių tyrimų 1 - 2 fazės [38]. Taip pat tiriama ir keletas tirozino kinazės inhibitorių (nilotinibas, bosutinibas), tačiau kol kas gauti nedaug žadantys rezultatai [39]. Klenbuterolis, beta 2 adrenerginis agonistas, taip pat tiriamas dėl ligą modifikuojančio poveikio [40]. Ikiklinikinių tyrimų duomenys

parodė galimą šio medikamento poveikį ligos eigai, slopinant sinukleino gamybą [41]. Tačiau, nors ir aktyviai vyksta klinikiniai tyrimai, efektyvaus ligos progresavimą stabdančio gydymo kol kas nėra.

Apibendrinimas

Šiuo metu DLK diagnozė pagrindžiama tik klinikiniais simptomais. Nors intensyviai atliekami tyrimai, ieškant tiek laboratorinių, tiek instrumentinių tyrimų DLK ligai nustatyti, tačiau kol kas nerandama pakankamai jautraus ir specifiško tyrimų metodo. DLK gydymas yra nukreiptas į pagrindines simptomų grupes: parkinsonizmą, kognityvinių funkcijų sutrikimą ir psichikos sutrikimus. Šiuo metu atliekama daug tyrimų, ieškant ligos progresavimą sulėtinančio gydymo, tačiau efektyvaus gydymo kol kas nerasta.

Literatūra

1. Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, Walker L, Kurzawa-Akanbi M, Burn D, et al. Dementia with Lewy bodies: An update and outlook. *Mol Neurodegener. Molecular Neurodegeneration*; 2019;14:1–18.
2. Chin KS, Teodorczuk A, Watson R. Dementia with Lewy bodies: Challenges in the diagnosis and management. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019;53:291–303.
3. Geser F, Wenning GK, Poewe W, McKeith I. How to diagnose dementia with Lewy bodies: State of the art. *Mov Disord*. 2005;20.
4. Mueller C, Ballard C, Corbett A, Aarsland D. The prognosis of dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol*. 2017;16:390–8.
5. Mayo MC, Bordelon Y. Dementia with Lewy Bodies. *Seminars in Neurology*. 2014; 34(02): 182-188
DOI: 10.1055/s-0034-1381741
6. Jellinger KA. A critical reappraisal of current staging of Lewy-related pathology in human brain.

- Acta Neuropathologica. 2008 Jul;116(1):1-16. doi: 10.1007/s00401-008-0406-y. Epub 2008 Jul 1.
7. Collerton D, Burn D, McKeith I, O' Brien J: Systematic review and meta-analysis show dementia with Lewy bodies is a visual perceptual and attentional-executive dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003, 16:229–237.
8. Molano JR V. Dementia with Lewy Bodies. *Seminars in Neurology*. 2013 Sep;33(4):330-5. doi: 10.1055/s-0033-1359315. Epub 2013 Nov 14.;
9. Neurochemistry JOF. Clinical aspects Neuropathological considerations. 2019;467–74.
10. Gomperts SN. Lewy Body Dementias : Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. 2016;435–63.
11. Aarsland D, Ballard CG, Larsen JP, McKeith IG: A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001, 16:528–536.
12. Fujishiro H, Nakamura S, Sato K, Iseki E. Prodromal dementia with Lewy bodies. *Geriatr Gerontol Int*. 2015 Jul;15(7):817-26. doi: 10.1111/ggi.12466. Epub 2015 Feb 17.
13. Louis EKS. Sleep Behavior Disorder in Parkinson ' s Disease and Other Synucleinopathies. 2017;32:17–23.
14. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017; 89: 88–100
15. Mosimann UP, Mckeith IG. Dementia with Lewy bodies – diagnosis and treatment. 2003 Mar 8;133(9-10):131-42.
16. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D, Essex N, Francisco S, et al. Non-Alzheimer's dementia 2. HHS Public Access. 2018;386:1683–97.
17. Morra LF, Donovick PJ. Clinical presentation and differential diagnosis of dementia with Lewy bodies : a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Jun;29(6):569-76. doi: 10.1002/gps.4039.
18. Scamarcia PG, Agosta F, Caso F, et al. Update on neuroimaging in non-Alzheimer's disease dementia: a focus on the Lewy body disease spectrum. *Curr Opin Neurol* 2021; 34: 532–538.
19. Kantarci K, Lowe VJ, Chen Q, et al. Betaamyloid PET and neuropathology in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2020; 94: e282–e291.
20. Ferreira D, Przybelski SA, Lesnick TG, et al. Beta-amyloid and tau biomarkers and clinical phenotype in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2020; 95: e3257–e3268.
21. Bongianni M, Ladogana A, Capaldi S, et al. Alpha-synuclein RT-QuIC assay in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6: 2120–2126.
22. Green AJE. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. *Pract Neurol* 2019;19:49–55. doi:10.1136/practneurol-2018-001935.
22. Bargar C, Wang W, Gunzler SA, et al. Streamlined alpha-synuclein RT-QuIC assay for various biospecimens in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol Commun* 2021; 9: 62.
23. Laske C, Fallgatter AJ, Stransky E, et al. Decreased alpha-synuclein serum levels in patients with Lewy body dementia compared to Alzheimer's disease patients and control subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 31: 413–416.
24. Senanarong V, Wachirutmangur L, Rattanabunnakit C, et al. Plasma alpha synuclein (a-syn) as a potential biomarker of diseases with synucleinopathy. *Alzheimers Dement* 2020; 16: e044409.
25. Donadio V, Incensi A, Rizzo G, et al. A new potential biomarker for dementia with Lewy bodies: skin nerve alpha-synuclein deposits. *Neurology* 2017; 89: 318–326.
26. Manne S, Kondru N, Jin H, et al. Blinded RT-

QuIC analysis of alpha-synuclein biomarker in skin tissue from Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2020; 35: 2230–2239.

27. Wang Z, Becker K, Donadio V, et al. Skin alphasynuclein aggregation seeding activity as a novel biomarker for Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2021; 78: 30–40.

28. Law ZK, Todd C, Mehraram R, et al. The role of EEG in the diagnosis, prognosis and clinical correlations of dementia with Lewy bodies – a systematic review. *Diagnostics* 2020; 10: 616.

29. Fernandez HH, Wu C, Ott BR. Pharmacotherapy of dementia with Lewy bodies. *Expert Opin Pharmacother*. 2003 Nov;4(11):2027-37.

30. Hershey LA, Coleman R. Pharmacological Management of Dementia with Lewy Bodies. *Drugs Aging* [Internet]. Springer International Publishing; 2019;36:309–19. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40266-018-00636-7>

31. Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol* 2020; 19: 157–169.

32. Swanberg MM, Cummings JL. Benefit-Risk Considerations in the Treatment of Dementia with Lewy Bodies. *Drug Saf*. 2002;25(7):511-23. doi: 10.2165/00002018-200225070-00005.

33. Lee PE, Gill SS, Rochon P. Atypical antipsychotics to treat the neuropsychiatric symptoms of dementia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006 Dec; 2(4): 521–529. doi: 10.2147/ndt.2006.2.4.521

34. Magierski R, Sobow T, Schwertner E, Religa D. Pharmacotherapy of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia : State of the Art and Future Progress. 2020;11:1–15.

35. Murata M, Odawara T, Hasegawa K, et al. Effect of zonisamide on parkinsonism in patients with dementia with Lewy bodies: a phase 3 randomized clinical trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 76: 91–97.

36. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2019; 34: 180–198.

37. Lang AE and Espay AJ. Disease modification in Parkinson's disease: current approaches, challenges, and future considerations. *Mov Disord* 2018; 33: 660–677.

38. Simmering JE, Welsh MJ, Liu L, et al. Association of glycolysis-enhancing alpha-1 blockers with risk of developing Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2021; 78: 407–413.

39. Pagan FL, Hebron ML, Wilmarth B, et al. Nilotinib effects on safety, tolerability, and potential biomarkers in Parkinson disease: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020; 77: 309–317.

40. Simuni T, Fiske B, Merchant K, et al. Efficacy of nilotinib in patients with moderately advanced Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021; 78: 312–320.

41. Mittal S, Bjørnevik K, Im DS, et al. Beta2-adrenoreceptor is a regulator of the alphasynuclein gene driving risk of Parkinson's disease. *Science* 2017; 357: 891–898.