

БОЛЕЗНЬ ГУАМ**В. В. Пономарев**

*5-я клиническая больница, Минск, Беларусь

Приведен клинический анализ диагностики спорадического случая болезни Гуам (комплекс боковой амиотрофической склероз – паркинсонизм – деменция). Обсуждены исторические, эпидемиологические аспекты, особенности клинических проявлений, патоморфология и дифференциальная диагностика. Описаны современные представления о патогенезе болезни Гуам и возможные методы терапии.

Ключевые слова: болезнь Гуам, патогенез, диагностика, лечение

The article reports the clinical analysis of sporadic cases of Guam disease (amyotrophic lateral sclerosis – parkinsonism – dementia). The historical and epidemiological aspects, clinical, pathomorphological and differential features are discussed. The modern conception concerning Guam disease pathogenesis and its possible treatment are described.

Key words: Guam disease, pathogenesis, diagnosis, treatment

Болезнь Гуам, комплекс Гуам (боковой амиотрофической склероз – паркинсонизм – деменция) – редкая эндемическая патология, в основе которой лежит прогрессирующая генерализованная дегенерация нейронов центральной нервной системы [1, 4, 7, 13]. Впервые описана D. Koerner в 1952 г. у коренных жителей чаморро на острове Гуам в Марианском архипелаге, расположенном в восточной части Тихоокеанского бассейна. Автор впервые обратил внимание на необычное сочетание неврологических синдромов, частота которых в 50–100 раз превышала распространенность бокового амиотрофического склероза (БАС) в других странах мира, который нередко носил семейный характер [10]. Позднее эта патология описана в этом же регионе на полуострове Кии в Японии и в западной части Новой Гвинеи [9, 11]. Заболевание чаще встречается у мужчин (соотношение м/ж 1,7:1) в широком возрастном диапазоне от 30 до 70 лет и выше [12]. Максимальная частота приходится на возраст 55–64 года. Болезнь чаще имеет быстрый и фатальный характер. Пик его встречаемости пришелся на 1950–1960-е годы. Так, в районе Уматак распространенность болезни в это время составляла 274 случая на 100 000 населения [13]. В конце XX века заболеваемость на острове значительно уменьшилась и в настоящее время составляет 5 случаев на 100 000 населения [16]. Спорадические случаи болезни описаны в других странах мира, где для ее обозначения применяют термин БАС с фронтотемпоральной деменцией [2, 3, 6, 8]. Патогенез болезни Гуам связан с формированием многочисленных нейрофибриллярных включений, преобладающих в коре, базальных ганглиях, гиппокампе, миндалях

видном теле, спинном мозге, которые приводят к дегенерации соответствующих нейронов. Причину конформационных нарушений в нейронах объясняют изменениями в гене, кодирующем синтез микротубулярного тау-протеина [8, 12].

Редкость диагностики спорадического случая болезни Гуам среди европейской популяции побудила привести собственное наблюдение, сопроводив его обзором литературы по данной проблеме.

Больной К., 77 лет, постоянный житель Республики Беларусь, инвалид II группы, неработающий (в прошлом директор крупного академического института), поступил с жалобами на скованность в ногах, затрудняющую передвижение, похудание мышц рук, особенно кистей, непроизвольные мышечные подергивания на руках, изменение речи. Болен 8 мес, когда без видимой причины заметил скованность ног, которая постепенно увеличивалась. Из-за этого стал пользоваться тростью при ходьбе. В это же время заметил похудание мышц кистей и подергивания в мышцах плечевого пояса. Родственники обратили внимание на заметное снижение памяти. Из ранее перенесенных заболеваний отмечает ишемическую болезнь сердца, перенес инфаркт миокарда 2 года назад, после чего признан инвалидом II группы, и операцию по поводу аденомы простаты. Семейный анамнез не отягощен.

Объективно при поступлении: общее состояние удовлетворительное. Отклонений в соматическом статусе не выявлено. Неврологически: в сознании, ориентирован в месте и времени, снижены память на текущие события, критика к своему состоянию и фон настроения. Умеренная гипомимия. Движения глазных яблок в полном объеме. Сглажена правая носогубная складка. Язык по средней линии без гипотрофии. Выражены рефлекс орального автоматизма (Маринеско–Радовичи, хоботковый). Глоточный рефлекс высокий, легкая дизартрия. Сухожильные и периостальные рефлекс высокие, зоны расширены D=S, подошвенные и брюшные ослаблены. Четких патологических стопных рефлекс нет. Сила в конечностях незначительно диффузно сниже-

*Беларусь, Минск, 220026, ул. Филатова, 9
Belarus, Minsk, 220026, Filatova str., 9

Сведения об авторе:

Пономарев Владимир Владимирович – д-р мед. наук, зав. неврологическим отд-ем 5-й клинической больницы Минска, проф. каф. неврологии и нейрохирургии БелМАПО.
E-mail: ponomarev@open.by.

на – до 4,5 балла, мышечный тонус в ногах повышен по экстрапирамидному типу. Темп движений ногами замедлен. Выраженная симметричная гипотрофия межкостных мышц кисти, тенара, гипотенара на кистях рук. Частые фасцикуляции, преобладающие в проксимальных отделах рук и верхнем плечевом поясе. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Походка укороченным шагом, отсутствуют физиологические синкинезии, затруднены повороты. “Согбенная” поза туловища, выражена постуральная неустойчивость, проба Тавенарда положительная. Функции тазовых органов контролирует. Ортостатической гипотензии не выявлено.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований: общеклинический, биохимический анализ крови и мочи без патологии, кроме легкой гиперхолестеринемии. ЭКГ: неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, рубцовые изменения в миокарде левого желудочка, верхушечной и переднебоковой стенки. Консультация окулиста: острота зрения 0,1 на оба глаза, не корригирует, помутнение хрусталиков, рефлекс с глазного дна тусклый, детали глазного дна не видны из-за незрелой катаракты.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: патологических образований в полости черепа не выявлено, базальные цистерны, желудочки мозга, кортикальные борозды диффузно расширены, срединные структуры не смещены. В белом веществе полушарий в T2W-режиме определяются мелкие гиперинтенсивные очаги.

Игольчатая электромиография с дельтовидной мышцы и мышцы, разгибающей пальцы кисти: в покое регистрируется спонтанная активность в виде потенциалов фасцикуляций и фибрилляций. Средняя длительность потенциалов двигательных единиц увеличена на 25–35%, амплитуда выше нормы на 75–80%, отмечен их полифазный характер. Нейропсихологическое тестирование: Краткая шкала оценки психологического статуса (Mini Mental State Examination) – 24 балла. Тест “батарея лобной дисфункции” – 10 баллов. Тест “рисования часов” – самостоятельное рисование часов затруднено, сохранена способность к расположению стрелок на уже нарисованном циферблате.

Получал метаболическую (глиатилин, эмоксипин, пирацетам) и симптоматическую терапию (мидантан 300 мг/сут, мадопар 425 мг/сут) без существенного эффекта. В дальнейшем состояние больного продолжало ухудшаться: нарастали слабость и атрофии мышц конечностей, стали невозможными ходьба и самообслуживание, присоединилось затруднение дыхания. Спустя 18 мес от появления первых симптомов больной умер дома. Патологоанатомическое исследование не проводилось.

Обсуждение

В представленном наблюдении заболевание началось без видимой причины в 76-летнем возрасте и носило прогрессирующий характер без ремиссий.

Разнообразие неврологических симптомов указывало на многоочаговый характер вовлечения головного и спинного мозга. Ядро неврологических нарушений составили 3 синдрома: БАС, паркинсонизм и деменция.

Синдром паркинсонизма у больного проявлялся повышением мышечного тонуса и гипокинезией, преобладающей в ногах, выраженной постуральной неустойчивостью (неспособностью удерживать равновесие) и “магнитной” (паркинсонической) походкой. Его важной особенностью были преимущественное поражение нижней части тела и плохая чувствительность к приему препаратов леводопы и амантадина. Синдром БАС характеризовался сочетанным поражением верхнего и нижнего двигательного нейрона, проявлялся симметричным комбинированным парезом рук в виде атрофий мышц кистей, высокими сухожильно-периостальными рефлексам, фасцикуляциями в мышцах верхнего плечевого пояса и подтвержден результатами игольчатой электромиографии. Когнитивные нарушения не были выраженными отчасти из-за исходно высокого уровня интеллекта, так как пациент имел два высших образования и ранее работал директором института. Тем не менее результаты нейропсихологического тестирования указывали на наличие умеренных когнитивных нарушений лобного (подкоркового) типа. Меньшую клиническую значимость имели псевдобульбарный синдром (легкая дизартрия, положительные аксиальные рефлекс, высокий глоточный рефлекс) и пирамидная недостаточность (гиперрефлексия, ослабление кожных рефлексов).

Анализ представленного клинического наблюдения, которое характеризовалось уникальным сочетанием у больного синдромов БАС, паркинсонизма и деменции, развившихся одновременно, а также быстро прогрессирующий характер течения процесса позволили предположить спорадический случай болезни Гуам. С другой стороны, теоретически у больного в одно время могло развиваться несколько конкурирующих неврологических заболеваний, формируя схожую клиническую картину. В этой связи дифференциальную диагностику болезни Гуам проводили с БАС (как отдельной нозологической формой) и сочетанием классического БАС с другим проявлением паркинсонизма или болезнью Пика.

БАС проявляется изолированным вовлечением в процесс верхнего и нижнего мотонейрона. Однако известно, что при высокой (“церебральной”) форме БАС в 50% случаев у больных одновременно наблюдаются паркинсоноподобный синдром и деменция [2], которые, однако, не столь выражены, как в представленном наблюдении. Согласно данным литературы, клинические проявления синдрома БАС как составляющей части болезни Гуам (так называемый Тихоокеанский тип) мало отличаются от классического БАС [9, 11]. Разница между ними заключается в более злокачественном течении процесса и частом семейном характере заболевания при болезни Гуам [4, 12].

Среди всех видов вторичного паркинсонизма к представленному наблюдению по клинической картине были наиболее близки сосудистый паркинсонизм (в рамках дисциркуляторной энцефалопатии III стадии) и нормотензивная гидроцефалия, также проявляющиеся акинетико-ригидным синдромом в нижней части тела. Мы не можем отрицать у нашего больного признаков сосудистого атеросклеротического поражения головного мозга с учетом пожилого возраста, инфаркта миокарда в анамнезе и повышения уровня холестерина. Хроническую сосудистую мозговую недостаточность подтверждают и результаты МРТ головного мозга. Однако для сосудистого паркинсонизма более характерны медленное и ступенчатое течение процесса, обычно вслед за декомпенсацией цереброваскулярной патологии, наличие ишемических очагов в стратегически важных для паркинсонизма зонах мозга (базальные ганглии, лобные доли, ствол), выраженный лейкоареоз [2], которые отсутствовали у больного. Клинические проявления нормотензивной гидроцефалии, кроме паркинсонизма и деменции, обычно включают тазовые нарушения центрального типа и подтверждаются результатами МРТ, выявляющей выраженную внутреннюю гидроцефалию, что также не было обнаружено у больного.

Среди группы заболеваний, обозначаемых в литературе как “паркинсонизм-плюс”, наиболее похожи на болезнь Гуам прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), мультисистемная атрофия и болезнь Пика. Эти заболевания также характеризуются экстрапирамидным синдромом и деменцией. Однако для ПНП ведущим и часто первым неврологическим синдромом являются глазодвигательные нарушения (наиболее характерен парез взора вверх) с последующим присоединением ригидности, преобладающей в аксиальной мускулатуре [18], что отсутствовало в нашем наблюдении. Отличительной особенностью мультисистемной атрофии является наличие синдрома прогрессирующей вегетативной недостаточности [2], что также не отмечено у больного. Для болезни Пика характерна диссоциация между глубокими поведенческими расстройствами, с обедненной речевой и двигательной активностью и относительно сохраненными памятью, вниманием, ориентировкой, счетом [2, 3]. Признаки паркинсонизма при болезни Пика не выражены, а при МРТ головного мозга выявляют локальную атрофию лобных и височных долей, чего также не было в нашем наблюдении.

Таким образом, результаты клинического и параклинического исследований, проведение дифференциальной диагностики позволили нам остановиться на клиническом диагнозе спорадического случая болезни Гуам (при отсутствии его морфологического подтверждения).

Болезнь Гуам является классическим вариантом эндемического заболевания. Это тот редкий случай, когда новое заболевание было названо не по фамилии автора, впервые его описавшего. Этиология болезни неизвестна, однако механизмы развития связаны с географическими, экологиче-

скими и этническими факторами [7]. Остров Гуам вулканического и кораллового происхождения, является самым большим островом Марианского архипелага, расположенным в восточной части Тихого океана. Открыт Магелланом, высадившимся на острове в районе Уматок в 1521 г. Генотип коренного населения чаморро сформировался путем браков местных женщин с испанскими, филиппинскими, мексиканскими солдатами оккупационных гарнизонов и пиратами, периодически нападавшими на остров. С конца XIX века на острове сложилась стабильная популяция, которая отличалась отсутствием миграции населения и частыми кровнородственными браками. С момента первого описания у местного населения семейных случаев диагностики БАС [10], а в последующем – сочетания БАС–паркинсонизм–деменция стало ясно, что обнаружено новое необычное заболевание. Для его изучения в 1956 г. на острове был открыт исследовательский центр, который являлся подразделением Национального института неврологических расстройств и инсульта (США). Центр занялся исследованием клинических, эпидемиологических и генетических аспектов этого заболевания. Сотрудники центра совместно с местными врачами, медицинскими сестрами и чиновниками путем посещения каждой деревни (house-to-house) составили регистр всех случаев заболевания с 1940 по 1999 г. Согласно результатам данного исследования, с 1940 по 1999 г. на острове Гуам выявлено 929 случаев заболевания [16]. Выделены два фенотипа: БАС и БАС–паркинсонизм–деменция. Заболевание чаще встречалось у мужчин среди коренного населения чаморро, реже – у представителей других этнических групп (филиппинцы, европейцы и др.) [12]. Максимальная частота случаев заболевания (часто семейных) на острове отмечена в период с 1950 по 1960 г. – 64 случая на 100 000 населения. Возраст заболевших колебался от 30 до 70 лет и старше. Максимальная частота приходилась на возраст 55–64 года [16]. Начиная с 1980 г. частота болезни уменьшилась до 18 случаев на 100 000 населения, а к 1999 г. – до 5 случаев на 100 000 населения. При этом средний возраст заболевших увеличился с 42,1 до 52,2 года [15].

Причины такого резкого эпидемического подъема заболеваемости на острове Гуам остались окончательно неясными, так как проведенные генетические исследования у больных не выявили нарушений классических менделевских законов наследования [16]. Было сделано предположение, что возможной причиной развития заболевания является воздействие на местное население эндогенных и экзогенных факторов. К числу эндогенных факторов исследователи отнесли изолированность острова и как следствие частые кровнородственные браки, способствующие генным мутациям, а также преобладание среди населения острова лиц старше 55 лет. Экзогенные факторы, по их мнению, включали особенности питания местных жителей, которое было однообразным, с высоким уровнем жира, низким содержанием

питательных веществ и минералов (кальция, магния) в питьевой воде и почве. В последующем изменение социоэкономических, этнографических и экологических условий населения острова Гуам привело к снижению частоты этой патологии [16].

В качестве спорадических случаев болезни БАС с фронтотемпоральной деменцией описан во многих странах мира [2, 3, 6, 8].

К настоящему времени изучен патогенез болезни Гуам, который оказался схожим с другими нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др. Считается, что в основе механизмов развития этого заболевания лежат врожденные и приобретенные факторы хромосомных мутаций, которые реализуются под влиянием экзогенных и эндогенных токсинов [17]. Несмотря на проведенный крупномасштабный анализ генома у пациентов с болезнью Гуам, пока выявлено только несколько подозрительных участков на хромосоме 14q и хромосоме 20, хотя отдельный локус патологического гена не обнаружен [13]. В другом генетическом исследовании идентифицированы два гетерозиготных гена ионных каналов TRPM2 и TRPM7 (transient receptor potential melastatin), изменения которых, по мнению авторов, могут приводить к развитию заболевания [9]. В качестве возможного маркера болезни изучена взаимосвязь с генотипом TAU, кодирующим синтез микротубулярного тау-протеина [8, 17]. По мнению P. Rogkaj и соавт. [15], TAU может быть модифицированным геном, повышающим риск развития заболевания в присутствии другого пока еще не идентифицированного гена.

Подробно изучены воздействия ряда токсинов в природной экосистеме на острова Гуам. По данным P. A. Cox и соавт. [5], S. J. Murch и соавт. [14], одним из природных небелковых веществ, обладающих нейротоксическим действием, является бета-метиламин-L-аланин. Это вещество синтезируют цианобактерии, расположенные на кораллах, которыми питаются морские черепахи. Частое употребление местными жителями мяса черепах приводит к повышению концентрации вещества в тканях в 10–240 раз. Таким образом, в пищевой цепи на острове Гуам формируется эндогенный нейротоксический резервуар, оказывающий влияние на метаболизм белков, что способствует развитию заболевания. По мнению S. Murch и соавт. [14], этот механизм приводит к развитию болезни даже через несколько лет у чаморро, покинувших Гуам.

Считается, что хромосомные мутации при болезни Гуам запускают каскад патологических и отягощающих друг друга биохимических реакций. К их числу относятся гиперфосфорилирование внутриклеточных белков (в частности, нуклеарного фактора GDP-43), снижение протеолиза, активация протеаз, липаз и перекисного окисления липидов, высвобождение оксида азота и цитокинов [8]. Эти процессы приводят к повреждению мембраны клетки, увеличению внутриклеточного содержания Ca^{2+} и Mg^{2+} , нарушению митохондрий дыхательной

цепи. Патологический процесс заканчивается агрегацией внутриклеточных белков с образованием альфа-синуклеина (тельца Леви), убиквентинов и тау-протеинов, которые вызывают ускорение программированной клеточной смерти (апоптоз) и гибель нейронов с последующим фагоцитозом макрофагами [18].

Патоморфологические изменения при болезни Гуам характеризуются кортикальной атрофией и многочисленными нейрофибрилярными включениями, преобладающими в нейронах коры, базальных ганглиев, гиппокампе и спинном мозге [7, 12]. В нейронах встречаются тельца Буниной, многочисленные убиквентинсодержащие клубочки и компактные включения в мотонейронах. В цитоплазме клеток Беца выявляют скопления фосфорилированных нейрофиламентов и фрагментированный аппарат Гольджи. В аммоновом роге обнаруживают тельца Хирано и тельца Симховича (гранулярная дегенерация нейронов) [1].

Клинические проявления болезни Гуам складываются из сочетания симптомов БАС, паркинсонизма и деменции, выраженных в различной степени, развивающихся одновременно. Синдром БАС обычно проявляется признаками смешанного поражения верхнего и нижнего мотонейрона, связанными с поражением кортикобульбарного и кортикоспинального путей. Неврологические нарушения характеризуются развитием позитивных (спастичность, клonus, гиперрефлексия, патологические стопные рефлексы) и негативных (слабость, утрата ловкости, утомляемость мышц) симптомов в конечностях, чаще асимметричного характера [1]. Нередко присоединяется бульбарный синдром в виде дисфонии, дисфагии, дизартрии, снижения глоточного рефлекса, атрофий и фасцикуляций мышц языка, истончения круговой мышцы рта, дыхательных нарушений [4]. Синдром паркинсонизма проявляется симметричной (реже асимметричной) брадикинезией, повышением мышечного тонуса по типу «зубчатого колеса», тремором покоя и постуральной неустойчивостью, нарушениями походки, которые нечувствительны к препаратам леводопы [15]. Описаны случаи развития акинетического мутизма [12]. Деменция проявляется устойчивым снижением когнитивных функций, сопровождается изменениями в эмоциональной сфере или поведении на фоне ясного сознания [3]. В некоторых случаях в клиническую картину добавляется ретикулярная пигментная эпителиопатия [12]. Отличительные особенности клинических проявлений болезни Гуам – частый семейный характер заболевания (в 26,1–40% случаев) и прогрессирующее течение с летальным исходом [17].

Диагностика спорадических случаев болезни Гуам основана на выявлении уникального сочетания трех неврологических синдромов (БАС, паркинсонизм и деменция). Результаты параклинических методов обследования таких пациентов неспецифичны. Так, при проведении МРТ головного мозга обнаруживают прогрессирующую атрофию, преоб-

ладающую в лобных и височных долях. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография выявляет в этих же зонах замедление церебрального кровотока [11].

Методы лечения болезни Гуам не разработаны. Попытки терапии кортикостероидами, плазмаферезом, внутривенными иммуноглобулинами, цитостатиками не увенчались успехом [4]. В качестве средства коррекции когнитивных нарушений назначают танакан в дозе 240 мг/сут в течение 6–7 мес [3]. Для уменьшения выраженности синдрома паркинсонизма оправдан прием дофаминовых агонистов (проноран, миралекс). Перспективы терапии болезни Гуам связаны с выявлением патологического гена и успехами генной инженерии.

Таким образом, в европейской популяции спорадические случаи болезни Гуам встречаются крайне редко. Их диагностика базируется на клинических данных сочетания БАС, паркинсонизма и деменции. Патогенетического лечения болезни не существует, течение характеризуется быстрым прогрессированием с фатальным исходом.

ЛИТЕРАТУРА

- Боковой амиотрофический склероз / Под ред. И. А. Завалишина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 140–142.
- Болезни нервной системы / Под ред. Н. Н. Яхно. – М.: Медицина, 2005. – Т. 1. – С. 649–658.
- Егоркина О. В., Гапонов И. К. Клинический подход к лечению нейродегенеративных заболеваний с деменцией // Международ. неврол. журн. – 2007. – № 1. – С. 111–117.
- Скворцова В. И., Лимборская С. А., Левицкий Г. И. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении болезни двигательного нейрона // Журн. неврол. и психиатр. – 2005. – № 1. – С. 4–12.
- Cox P. A., Banack S. A., Murch S. J. Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100, N 23. – P. 13380–13383.
- Dickson D. W. TDP-43 Immunoreactivity in neurodegenerative disease: disease – versus mechanism-specificity // Acta Neuropathol. – 2008. – Vol. 115, N 1. – P. 147–149.
- Forman M. S., Schmidt M. L., Kasturi S. et al. Tau and alfa-synuclein pathology in amygdala of parkinsonism-dementia complex patients of Guam // Am. J. Pathol. – 2002. – Vol. 160, N 5. – P. 1725–1731.
- Hasegawa M., Arai T., Akiyama H. et al. TDP-43 is deposited in the Guam parkinsonism-dementia complex brains // Brain. – 2007. – Vol. 130, N 4. – P. 1386–1394.
- Hermosura M. C., Cui A. M., Go R. C. et al. Altered functional properties of a TRPM2 variant in Guamanian ALS and PD // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 105, N 46. – P. 18029–18034.
- Koerner D. R. Amyotrophic lateral sclerosis on Guam. A clinical study and review of the literature // Ann. Intern. Med. – 1952. – Vol. 37. – P. 1204–1220.
- Kokubo Y., Kuzuhara S. Neuroradiological study of patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex on the Kii peninsula of Japan // Arch. Neurol. – 2003. – Vol. 60. – P. 1257–1261.
- Morris H. R., Al-Sarraj S., Schwab C. et al. A clinical and pathological study of motor neurone disease on Guam // Brain. – 2001. – Vol. 124, N 4. – P. 2215–2222.
- Morris H. R., Steele J. C., Crook R. et al. Genome-wide analysis of the parkinsonism-dementia complex of Guam // Arch. Neurol. – 2004. – Vol. 61. – P. 1889–1897.
- Murch S. J., Cox P. A., Banack S. A. A mechanism for slow release of biomagnified cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease in Guam // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 101, N 33. – P. 12228–12231.
- TAU as a susceptibility gene for amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam // Arch. Neurol. – 2001. – Vol. 58. – P. 1871–1878.
- Plato C. C., Garruto R. M., Galasko D. et al. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam: changing incidence rates during the past 60 years // Am. J. Epidemiol. – 2003. – Vol. 157, N 2. – P. 149–157.
- Sundar P. D., Yu C.-E., Sieh W. et al. Two sites in the MAPT region confer genetic risk for Guam ALS/PDC and dementia // Hum. Mol. Genet. – 2007. – Vol. 16, N 3. – P. 295–306.
- Yang W., Woltjer R. L., Sokal I. et al. Quantitative proteomics identifies surfactant-resistant alfa-synuclein in cerebral cortex of parkinsonism-dementia complex of Guam but not Alzheimer's disease or progressive supranuclear palsy // Am. J. Pathol. – 2007. – Vol. 171, N 3. – P. 993–998.