

# LEWY CİSİMCİKLİ DEMANS

Kaynak Selekler\*

Son yıllarda progresif demans ve parkinsonizm ile karakterize yeni bir antite hakkında çok sayıda yayın vardır (8,15,17,19,22,26,31,34,35,37,48). Lewy cisimcikli demans (Dementia with Lewy bodies) olarak tanımlanan bu tablo daha önceleri Diffüz veya kortikal Lewy cisimcikli hastalık (Diffuse or Cortical Lewy Body Disease), Lewy tip demans (Lewy body dementia), Lewy cisimcikli senil demans (senile dementia of Lewy body type) ve Alzheimer hastalığının Lewy cisimcikli variantı (Lewy body variant of Alzheimer's disease) olarak isimlendirilmiştir (16,18,47,57).

Alman literatüründe yirminci asrın başlarında tanımlanan Lewy cisimcikli demans (LCD), Amerikan dergilerinde ilk kez ayrıntılı olarak 1961'de rapor edilmiştir. Daha sonraları birçok vaka Japonlar tarafından 1980'nin sonlarına kadar bildirilmiştir. Son zamanlarda ise İngiltere ve ABD'den yapılan yayınlar çoğalmıştır (6,14,28-30,42,45).

## Epidemiyoloji:

Birçok otopsi serisinde demansların %15-25'inin LCD ile uyumlu olduğu kaydedilmiştir (14,27,47). Hastane serilerinde Alzheimer hastalığı (AH)'ndan sonra ikinci patolojik bulgu olarak bildirilmiştir (17,25,43,51).

Hastaların çoğu yaşlıdır, fakat genç yaşlarda da başlayabilir. Klinik tanı kriterleri kullanılarak prevalansının %10-26 arasında olduğu ve psikiyatristler tarafından tedavi edilen yaşlı hastaların önemli bir bölümünün LCD olduğu tahmin edilmektedir (35). Psikotik tablo, depresyon, halusinasyon, paranoya, anksiyete gibi psikiyatrik semptomlar LCD'lı hastalarda siktir ve bunlardan en az biri tabloda bulunur(27).

## Patoloji:

Rutin hematoksilin-eosin boyası ile Lewy cisimcikleri (LC), sitoplazmik konsantrik hyalin inklüzyonlarıdır. Sıklıkla merkezdeki koyu çekirdek bölgesinin etrafını bir hale çevirir.LC'den beyin sapında en çok etkilenen yerler substansiya nigra, "locus ceruleus" ve vagusun dorsal motor çekirdeğinin monoaminerjik nöronlarıdır. Bazal ganglion ve talamus'ta ya yoktur veya çok nadiren görülebilirken posterior ve lateral

hipotalamus'ta bulunurlar. Ponsta dorsal rafe ve subpedüncüler nukleuslar ile bulber retiküler formasyon tutulabilirken, ponsun bazalindeki nöronlarda ve sebellumda bulunmazlar (35,39).

Kosaka ve ark. 1980'de LC'nin kortekste de yer aldığı bildirmişlerdir (28). Kortikal LC'nin ışık mikroskopu görüntüsü farklıdır. Konsantrik hyalin ve belirgin çevresel hale görüntüsü olmadan iyi belirgenleşmemiş sitoplazmik eozinofilik inklüzyon şeklindedir. Alt kortikal tabakadaki küçük non-piramidal hücrelerde bulunursa da az bir sıklıkla piramidal nöronlarda da görülebilir.Bütün kortikal alanlarda eşit olarak görülmezler. En sık tutulanlar parahipokampal, insüller ve singulat girus korteksidir.

İmmunelektron mikroskopu ile yapılan çalışmalar LC'nin hem merkezinde hem de periferik bölgesinde ubiquitin varlığını göstermiştir. Ubiquitin boyaları ile kortikal LC'lerin daha iyi görüldüğü ortaya konmuştur (33,35,39).

Beyinsapının pigmentli nukleuslarında LC'nin varlığı Parkinson hastalığı (PH)'nın belirleyici patolojik bulgusudur. Diğer taraftan LCD'ın beyinsapı patolojisi PH'dan farksızdır. Bu nedenle PH ile LCD'ın, Lewy cisimcikli hastalıkların tek bir spektrumunun farklı parçaları olarak, yakın nozolojik ilişkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür.

Hem PH'nın hem de LCD'ın ikinci ortak patolojik bulgusu "distrofik nörit"lerdir. Bunlar da LC gibi ubiquitin boyaları ile iyi boyanırlar.Hipokampus'un CA 2-3 bölgesi, subkortikal nukleuslar ve serebral kortekste bulunurlar(12,35). LCD'ta ayrıca hipokampusta spongioform değişiklikler mevcuttur (43).

LCD'lı yaşlı hastaların bir çoğunda senil plaklar ile nörofibriler yumakların görülmesi durumu karıştıran bulgulardan bir diğeridir. Dickson ve ark.'na göre bu plakların varlığı Alzheimer hastalığından çok yaşlanmaya bağlı patolojik değişikliklerdir (11).

Nörofibriler yumaklar ile nöropil iplikler LCD'lı hastaların ortalama %50'sinde görülürler. Bu durum LCD ile AH arasında nozolojik ilişki var mı, sorusunu akla getirmektedir. Bununla birlikte yumaklar LCD'ta hipokampus'ta bulunmazken, AH'ında yaygın olarak bulunurlar. Her iki hastalıkta da görülen ortak patolojik durumu iki hipotezle açıklamak mümkündür: 1. Tesadüf, 2. Aynı genetik risk faktörlerini paylaşma (35).

\*. Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

**Tablo-1:** *Lewy cisimcikli demansın patolojik bulguları (42)*

**Tanı için gerekli:**

Lewy cisimcikleri

**Gerekli olmamakla birlikte gözlenir:**

Lewy ile ilişkili nöritler

Tüm morfolojik tiplerde plaklar

Nörofibriller yumaklar

Bölgesel nöron kaybı (Özellikle beyin sapında substansia nigra ve "locus coeruleus"ta ve Meynert'in bazal nükleusunda belirgindir.)

Mikrovakuolizasyon (spongioform değişiklikler)

Sinaps kaybı

Nörokimyasal anormallikler ve nörotransmitter eksiklikleri

LCD'nin nörokimyasal patolojisi histolojik tabloyu yansıtır. Substansiya nigra'nın tutulması kaudat dopamin seviyesinde düşüklüğe, nükleus bazalis'in hasarı kortekste kolin asetiltransferaz'ın azalmasına neden olur. Kolinergik defisit fazla olduğu hastalarda halusinasyonlar siktir. Halusinasyon olmayan hastalarda ise serotonin markırları düzeyi düşüktür (35).

LCD'nin klinik kriterlerinde bir konsensus olmasına karşılık patolojik kriterlerinde halen varılan bir uzlaşma yoktur. LCD'ta esansiyel ve eşlik eden patolojik bulgular Tablo-1 de gösterilmiştir.

**Klinik Tablo:**

LCD'nin belirgin tablosu progresif demansdır. Bu tablo yavaş ilerleyicidir ve yıllar sonra global demans ile sonlanır. Bir çok vakada hafıza, lisan ve vizüospasyal becerilerde bozuklukla karakterize temporoparietal paternda kognitif yıkım şeklindedir. Bu devrede klinik tablo AH'na benzer. Bununla birlikte psikometrik testlerle ortaya konabilen bazı farklar vardır: Birincisi AH'nda yeni şeyler öğrenme ve pekiştirmede bozukluk olmasına karşın LCD'nin ilk devrelerinde hafızada ve hatırlamada bozukluk olmayabilir. İkincisi frontal lob fonksiyon bozuklukları LCD'ta AH'ndan daha belirgindir. Üçüncüsü vizüospasyal becerilerde

erken kayıp LCD'ta AH'ndan daha şiddetlidir (35).

Lisan bozukluğu AH'ndan pek farklı değildir. Bununla beraber LCD'lı hastalar hastalığın erken devresinde daha çok 'konuşmada durma' gösterirler. Bu hal daha sonra kelime bulma zorluğu ve afazi ile sonlanır.

LCD ile AH'nda kognitif fonksiyonlarda erken devrede ortaya çıkan bozukluklar Tablo-2'de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

Son yıllarda LCD'ı AH'ndan ayırtmaya yönelik çalışmalar yapılmış ve 1991 ve 1992'de Nottingham ve Newcastle grupları tarafından ilk tanı kriterleri yayınlanmıştır (7,41). 1996'da Lewy cisimcikli demans internasional çalışma grubu tarafından "LCD'nin klinik ve patolojik kriterleri konsensus klavuzu" yayınlanmıştır (42) (Tablo-3).

Bu klinik tanı kriterlerine göre hastalığın temel tablosu progresif demans yanında parkinsonizm, vizüel halusinasyonlar ile uyanıklık ve dikkatte değişiklikler şeklinde kognitif fluktuasyonlardır. Bunların yanında tekrarlayıcı düşme atakları, senkop veya geçici bilinç kayıpları, nöroleptiklere karşı duyarlılık, vizüel dışında diğer modalitelerde halusinasyonlar ile siste-

**Tablo-2:** *Lewy cisimcikli demans ile Alzheimer hastalığı'nda erken devrede ortaya çıkan bulguların karşılaştırılması (35)*

	<b>Lewy cisimcikli demans</b>	<b>Alzheimer hastalığı</b>
Hafıza	± (Normal veya çağrışım bozuk)	++ (Kazanım bozuk)
"Executive" Fonksiyon	++	±
Vizüospasyal Fonksiyon	++	+
Lisan	+	+
Fluktuasyon	+++	±

±: Yok veya çok hafif, +: Hafif, ++: Orta derecede, +++: Ağır

**Tablo-3: Lewy cisimcikli demans'ın klinik ve patolojik kriterleri (42)**

"LCD tanısı için gerekli olan esas özellik progresif kognitif defisitinin sosyal ve işlevsel fonksiyonu etkileyecek düzeye varmış olmasıdır. Belirgin veya kalıcı hafıza kaybının erken dönemde olması gerekli olmamakla birlikte ilerleme ile sıklıkla bariz hale gelmektedir. Dikkat, frontal-subkortikal hünerler ve vizospasyal yetilerdeki bozulma özellikle barizdir. Olası (Probable) LCD" için aşağıdaki kriterlerden ikisi, Mümkün (possible) LCD için ise en az biri bulunmalıdır."

-Dikkat ve uyanıklıktaki değişikliklerde bariz olarak kognitif fonksiyonlarda fluktuasyon

-Tekrarlayıcı görsel halüsinasyonlar (Tipik olarak iyi şekillenmiş ve detaylı)

-Parkinsonizm spontan motor özellikleri

*Tanıyı destekleyici diğer kriterler:*

-Tekrarlayıcı düşmeler, senkop, bayılma

-Geçici bilinç kayıpları

-Nöroleptik sensitivitesi

-Sistemik delüzyonlar

-Diğer modalitelerde halüsinasyonlar

*Tanıdan uzaklaştırıcı kriterler:*

-İnme hastalığı olması (Fokal nörolojik bulgular saptanması veya görüntüleme lezyon)

-Tabloyu yaratabilecek başka bir sistemik veya serebral hastalığı düşündürecek belirtilerin fizik muayene veya laboratuvar incelemelerinde ortaya konmuş olması

matize hezeyanlar tabloya eşlik eder. Kriterlerin duyarlılığının (sensitiflik) %75, özgüllüğünün (spesifiklik) %79 olduğu gösterilmiştir (44).

#### **Fluktuasyonlar:**

Kognitif fonksiyonlarda fluktuasyon LCD'da sıklıdır. İlk devrelerde hastalar kognitif işlevler ve global performansta zaman zaman normal veya normale yakın değışkenlikte bozukluk gösterirler. Özellikle dikkat ve uyanıklıkta fluktuasyonlar görülür ve tekrarlayan konfüzyonel durum izlenimi verir.

Demanslı hastaların çoğunda günün sonlarına doğru veya anksiyeteli oldukları sıralarda veya tanımadıkları bir çevrede bulduklarında görülen çeşitli derecelerde yeteneklerinde bozulma olabilir. Bu bozukluk LCD'lı hastaların çoğunda ise dış faktörlerle açıklanamayacak derecede fazladır. Hastalar araya giren bir infeksiyon, serebrovasküler atak veya ilaç intoksikasyonu gibi yanlış tanımlarla tekrar tekrar araştırılabilir. Daha sonra devamlı kognitif bozukluk tabloya yerleştiğinde bunun LCD'ın ilk belirtisi olduğu anlaşılır

Fluktuasyonların amplitüdü ve periodikliği kişiden kişiye değıştiği gibi, aynı hastada bile farklıdır. Dakikalar ve saatler sıklığında olabildiği gibi günler ve aylar içinde olabilir. Fluktuasyonlar sıklıkla devamlıdır, mamafih orta şiddetli hastalarda "açık gün"ler olabilir ve fonksiyonlarında bariz iyilik gözlemlenir.

Bazı hastalarda birkaç dakikalık kısa fluktuasyonlar dönemi olur. Hasta yakınları tarafından "dalma ve

ya çevre ile kısa süreli ilişki kesilmesi" şeklinde tanımlanan bu durum "epilepsi" olasılığını akla getirebilir. Bazı hastalarda ise somnolans, çevreden haberdar olmama ve konfüzyon tablosu sıklıdır.

LCD'da fluktuasyonlarda tipik diüurnal patern bildirilmemiştir. Eğer diğer sistemik ve farmakolojik nedenler yoksa fluktuasyonlar LCD'ın en önemli klinik işaretidir (42).

#### **Vizüel halüsinasyonlar:**

Tekrarlayıcı, şekilli ve ayrıntılı vizüel halüsinasyonlar LCD'da sık olup, onu AH'dan ve vasküler demans'tan ayırdettiren tek psikolojik semptomdur. Özellikle işitsel tipte olmak üzere diğer modalitelerde halüsinasyonlar LCD'da görülebilirse de daha azdır. Hastalar dış bir uyarı olmadan detaylı, hareket eden, ses çıkaran ve bazan hacim ve şekilleri bozula-bilen, canlı insan veya hayvan şekilleri görürler. Halüsinasyonlar hastalar tarafından ayrıntılı olarak anlatılır. Genellikle günler veya haftalarca devam ederler (1,4,42). Bazen hastanın görme problemi halledildiğinde (yeni gözlük) veya çevre düzenlemesi ile halüsinasyonlar kaybolabilir.

Bazan hastalar dış etkenleri yanlış yorumlayabilir ve duvarda, halıda veya gökyüzünde yazı veya şekiller görebilir. Bu hastaların muayenelerinde sıklıkla vizüel agnozi saptanır. Nadir olmayarak halüsinasyon ve yanlış yorumlama birlikte bulunur.

Hastaların halüsinasyonlara emosyonel tepkisi değışkendir. Bu tepki korku, hoşlanma veya kayıtsızlık şeklinde olabilir ve gerçek olmadıklarına dair içgör

sıklıkla mevcuttur. Vakaların %50'sinde vizüel halüsinasyonlara perseküsyon tipinde hezeyanlar eşlik eder.

Vizüel halüsinasyonlar LCD'lı hastaların ortalama %80'sinde görülmekte olup tanı ağırlığı taşır. AH dahil diğer demanslarda vizüel halüsinasyonlar nadirdir. AH'nda görülme oranı %5-20 dir ve sıklıkla geçici ve sessiz tiptedir. Genellikle araya giren bir hastalığın ortaya çıkardığı deliryumun bir parçasıdır.

### **Spontan Parkinsonizm:**

Hafif tipte spontan motor parkinsonizm tablosu LCD'ın üçüncü temel bulgusudur. Rigidite, bradikinezi ve yürüyüş bozukluğu en mutad ekstrapiramidal semptomlardır. Diğer bulgular hipofonik konuşma, maske yüz ve postür bozukluğudur. Klasik istirahat tremoru ise nadirdir. Parkinson hastalığından farklı olarak LCD'ta parkinsonizm çok ender olarak unilateraldir. Hastaların çoğu levodopaya iyi yanıt verir. Parkinsonizm progresif olup hastalarda sık düşmelere, hareket kısıtlılığı ile yemek yeme problemlerine neden olur.

Parkinsonizm hastalığın erken devrelerinde mevcutsa tanı değeri taşır. Alzheimer, frontotemporal demans, vasküler demans ve Creutzfeldt-Jacob gibi demans tablolarının geç devrelerinde de parkinsonizmin ortaya çıktığı akıld tutulmalıdır (35).

### **Destekleyici bulgular:**

*Senkop, geçici bilinç kayıpları ve tekrarlayıcı düşmeler:* Senkop atakları ile geçici bilinç kayıpları Lewy cisimciklerinin beyin sapı ile otonomik sinir sistemini tutuşuna bağlı olabilir. Bu ataklara transient iskemik ataklardan farklı olarak fokal nörolojik bulgular eşlik etmez. Tekrarlayıcı düşmeler ise muhtemelen postür, denge ve yürüyüş bozukluğuna bağlıdır.

*Nöroleptik duyarlılığı:* Standart nöroleptiklere karşı aşırı yan etkiler LCD'ı düşündürtecek önemli işaretlerden biridir. Fakat burada önemli olan tanıdan çok, tedavide bu ilaçların verilmemesi gerektiğidir.

LCD'ta görülebilen diğer semptom ve bulgular şunlardır: Spontan, multifokal, hafif derecede *myoklonus*, erken devrede *kore*, geç devrede *distoni*, *yukarı bakış paralizisi*, *orofasial diskinezi* ve geç devrede *piramidal bulgular*.

### **Tanı ve ayırıcı tanı:**

Tablo:3' de LCD'ın klinik tanı kriterleri gösterilmiştir. Progresif demans yanında fluktuasyonlar, vizüel halüsinasyonlar ve spontan parkinsonizmden ikisinin varlığında muhtemel (probable) LCD, bunlardan biri-

nin bulunmasında mümkün (possible) LCD tanısı konabilir. Yukarıda sözü edilen "destekleyici bulgular" tanıyı destekler. Diğer yandan klinik tabloyu açıklayabilecek strok ve diğer organik bozuklukların dışlanması gereklidir.

Lewy cisimcikli demans ile Alzheimer hastalığı ve Parkinson arasında ayırıcı tanı yapmakta zorluk vardır. Hastalığın ileri devrelerinde Alzheimer'li hastaların %30'unda parkinsonien bulgular ortaya çıkar. Diğer taraftan idyopatik Parkinson'lu hastaların %30'unda da demans gelişir. Her iki hastalıkta da AH'nın patolojik bulguları nöritik plak, nörofibriler yumaklar ile Lewy cisimcikleri görülür. Alzheimer'li hastaların %28'inde LC görülürken Parkinson tanısı alan hastaların %60'unda Alzheimer patolojisi saptanır (26).

Lewy cisimciklerinin kendisi tek başına demansa neden olmayabilir. Çünkü kortikal LC olan Parkinson'lu hastaların bir çoğunda demans yoktur ve bir kısım sağlıklı yaşlı kişilerde LC saptanmıştır (26,37,38). Demanslı ve demanslı olmayan Parkinson'lu hastaları ayırtmak açısından, global veya lokal LC yoğunluğu bakımından net bir eşik değeri yoktur (35). Muhtemelen diğer patolojik prosesler demans gelişimine neden olmaktadır. Hughes ve ark.a göre Alzheimer patolojisi, Parkinson'da demans gelişmesinde majör rolü oynamaktadır (21). Diğer taraftan nöritik plak ve nörofibriler yumak bulunmayan "diffüz Lewy cisimcikli demans" olguları da gözlenmiştir (26).

Klinik açıdan demanslı Parkinson'un fenomenolojisi LCD'a çok benzer. Demanslı Parkinson tablosunu LCD'dan ayırtmak için konsensus grubunun önerisi şöyledir: Eğer bir hastada parkinsonizm bulguları demanstan en az 12 ay önce başlamışsa bu Parkinson hastalığı lehinedir (42).

Parkinson tablosu eklenen Alzheimer hastalığında klinik seyir bakımından özellik vardır. AH'na ekstrapiramidal bulguların eklenmesi hem hastalığın seyirini hızlandırır hem de kognitif fonksiyonlarda beklenmedik hızlı bir yıkıma neden olur. Benzer bulgular "Lewy body variant" Alzheimer hastalığında da saptanmıştır (46).

Son yıllarda, nöropsikiyatrik testlerle AH ile LCD arasında ayırım yapacak bulgular varlığını belirten yayınlar mevcuttur (9,46,52).

Tablo-4'de idyopatik Parkinson hastalığı ile LCD arasındaki farklar gösterilmiştir (13).

### **Laboratuvar:**

Rutin kan testleri normaldir. CT ve MR da bazan

**Tablo-4: İdyopatik Parkinson hastalığı ile Lewy cisimcikli demansın ayırıcı kriterleri (13)**

**Demanslı idiyopatik Parkinson hastalığı (PH) lehine:**

- L-dopa'ya iyi yanıt vermiş tipik PH öyküsü
- Demansın ikincil olarak tabloya eklenmiş olması
- Demansın subkortikal frontal tipte olması: Bu tip demansta kliniğe diseksekütif sendrom hakim olup alet kullanma yetisi bozulmamıştır ve psödoamnestik sendrom denen çağrıştırılınca daha iyi hatırlama performansı oluşu görülür.

**Lewy cisimcikli demans lehine:**

- Parkinsonizmin daha az karakteristik oluşu ve L-Dopa'ya yanıtın düşüklüğü
- Erken kognitif bozulma
- Erken vizüel hallüsinasyonlar
- Kognitif defektin fluktuasyonu (Kronik konfüzyonel durum)

frontalde daha belirgin olarak generalize serebral atrofi görülür. MR'da volumetrik teknikle yapılan ölçümlerde, LCD'li hastalarda hipokampal volümün AH'lilere göre daha büyük, normallere göre daha küçük olduğu bulunmuştur (20). Bazan beyaz cevherdeki degenerasyona bağlı subkortikal sinyal değişiklikleri olabilir ve bu değişiklikler vasküler demansdaki küçük damar hastalığına bağlı leukoaraiosiden ayırdedilemez. Bu durum LCD'lı hastalara yanlışlıkla vasküler demans tanısı konulmasına neden olabilir.

EEG genellikle zemin aktivitesinde yavaşlama ve frontotemporal paroksizmal aktivite şeklinde anormal bulgular gösterir. EEG değişiklikleri psikiyatrik semptomları baskın olan bir hastada kortikal hastalık varlığını destekler. Frontotemporal demans'ta EEG genellikle normal olduğu için EEG, LCD ile FTD arasında ayırım yapmaya yardımcı olabilir.

PET çalışmalarında frontal, parietal ve temporal bölgeler yanında AH'ndan farklı olarak, primer vizüel ve assosiyasyon alanları dahil, oksipital loblarda da hipometabolizm saptanmıştır (2,24). Oksipital lobda LC nadirdir, fakat bu vizüel halusinasyonlarla ilgili olabilir.

Halen iyileştirici veya önleyici bir tedavi imkanı olmadığı için bu hastalarda tanı amacıyla beyin biyopsisi önerilmez.

**Tedavi:**

**Demans**

Alzheimer hastalığında olduğu gibi asetilkolin esteraz inhibitörleri önerilir (35,40). Kortikal kolin asetiltransferaz düzeyinin LCD'lı hastalarda Alzheimer'li hastalardan da düşük olması bu tedavinin teorik temelini oluşturur. Bununla birlikte tacrine, donepezil ve rivastigmine gibi asetilkolinesteraz inhibitörlerinin LCD'lı hastaları gerçekten iyileştirip iyileştirmedikleri bilinmemektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar

tacrine'in LCD'luların hafıza testlerinde iyileşme yaptığını göstermemiştir (40). Bazı yazarlara göre ise, antikolinesteraz ilaçlar dikkatte belirgin olmak üzere kognitif fonksiyonları düzeltir, psikiyatrik bozuklukları azaltır ve davranışlarda düzelmeye yol açar. Fakat bazı hastalarda da parkinsonizmin kötüleşmesine neden olur (50).

**Psikoz**

LCD'ın nöropsikiyatrik ve parkinsonien semptomlarının tedavisinde problemler vardır. Halusinyasyon, hezeyan ve davranış bozukluklarının tedavisi parkinsonizmi artırırken, aksine parkinsonizm tedavisi de psikotik semptomları kötüleştirir (10,35,40). Haloperidol ve thioridazine gibi eski nöroleptikler LCD'lı hastalarda nöroleptik duyarlılığına neden oldukları için verilmemelidir. Risperidone dopaminerjik ve serotonerjik aktiviteleri nedeniyle antipsikotik etki gösterirse de saf D2 blokleri olduğu için geleneksel nöroleptikler gibi ters etki yapar.

Nöroleptik blokajına cevapta D2 reseptörlerinin regüle edilememesi veya dopaminerjik innervasyonun azlığı LCD'daki nöroleptik duyarlılığında kritik faktörler olabilir (49).

Yeni atipik nöroleptiklerden clozapine düşük dozlarda halusinasyonların tedavisinde etkili iken, yüksek dozlarda antikolinerjik etkisi nedeniyle konfüzyonu artırabilir (5). Bu gruptan ikinci ilaç olan zipine agranulositoza neden olmadığı için (bu nedenle haftalık kan sayımı gerektirmez) daha kullanışlı olup antikolinerjik etkisi clozapine ile aynıdır. Yine bu gruptan en son drug quetiapine'in antikolinerjik etkisi olmaması nedeniyle daha etkili olacağı düşünülmektedir.

LCD'daki halusinasyonlar kolinerjik aktiviteye göre serotonerjik aktivitenin artışına bağlıdır. Bu nedenle serotonerjik tonu azaltıp kolinerjik tonu artırılma-

sı faydalı olabilir. Selektif 5HT<sub>3</sub> antagonisti olup kanser kemoterapisinde antiemetik olarak kullanılan ondansetron'un 16 Parkinson'lu hastanın 15'inde vizüel halusinasyonlarla paranoid hezeyanları azalttığı bulunmuştur.İlacın dezavantajı çok pahalı olmasıdır (40).

### **Parkinsonizm**

LCD parkinsonien bir hastalık olduğu için antiparkinsonien tedaviden yarar görür. Diğer yandan bu hastalarda düşük dozlarda bile dopaminerjik yan etkilerin ortaya çıkma riski yüksektir. En iyi sonuç levodopa ile alınır. Antikolinergikler ile selegeline, amantadine ve diğer dopamin agonistleri kesilmeli sadece levodopa verilmelidir.

### **Genetik:**

Genetik çalışmalar LCD'nin etyolojisinde rol alan faktörlerin anlaşılmasında hızlı ilerlemelere yol açmaktadır. Bu faktörler kompleks olmalarına rağmen LCD'nin diğer primer LC hastalıkları ile ilişkisini ve AH ile birlikteliğini de açıklamaya yardımcı olabilirler.

Bu güne dek yapılan çalışmalarda LC oluşumuna perdispozisyon yaratan üç durum gösterilmiştir:

İlki; ailevi LC bozukluklarında gösterilen 4. kromozomda yer alan alfa-sinnüklein genindeki mutasyonlardır (3,23,35,36,39,53,54). Otozomal dominant geçiş gösteren, değişen derecelerde demansın eşlik ettiği Lewy cisimcikli Parkinson hastalığı tablosu gösteren büyük bir İtalyan-Amerikan ailesinde ve iki ayrı Yunan asıllı Parkinson ailesinde gösterilmiştir. Alfa-sinnüklein normal nöronal sinapslarda ekspresye olan, hem LC hem de amiloid plakların yapısında yer alan bir madde olduğundan bu bulgu ilginç bulunmuştur. Ancak alfa-sinnüklein mutasyonları Avrupa Parkinson hastalığı ailelerinde gösterilememiş ve etyolojide başka gen mutasyonlarının da rol oynadığı düşünülmüştür.

İkinci bozukluk ise ailevi geçiş göstermeyen sporadik vakalarda LC oluşumuna yol açan ve daha zayıf bir risk faktörü olduğu düşünülen CYP2D gen kümesi mutasyonlarıdır (35,39,55). CYP2D gen kümesi 22. kromozomun uzun kolunun 13.1-13.2 lokuslarında 5' ucundan 3' ucuna doğru sırayla dizilen CYP2D8P, CYP2D7 ve CYP2D6 genlerinden oluşur. CYP2D8P ve CYP2D7 psödogendirler ve CYP2D6'ya % 92-97 benzerlik gösterirler. Bu gen kümesi içinde aktif komponent olan CYP2D6, birçok maddenin hidrosilasyonundan sorumlu mikrozomal elektron-transfer zincirinin terminal bir komponenti olan sitokrom P450 enziminin bir formu olan debrisoquine-4-hid-

roksilaz'ı kodlar. CYP2D6 geni B mutasyonu, 3 numaralı intron ile 4 numaralı ekzon bileşim yerinde guanin'in adenine dönüşümüne yol açarak, gende okuma hatası oluşturur ve enzim inaktive olur. B mutant alleli olan kişiler debrisoquine veya diğer ilaçları ve nörotoksik maddeleri yeterince metabolize edemezler. Genetik analiz ile CYP2D6 B mutasyonu ile PH birlikteliği ve "Lewy body variant Alzheimer hastaları"nda bu mutant allellerin aşırı mevcudiyeti gösterilmiştir.

Üçüncü genetik predizpozisyon ise yine sporadik vakalarda gösterilen apolipoprotein E geni (APOE) polimorfizmleridir(32,35,39,56). APOE- ε 4 genotipi, Lewy cisimciği demansı olan hastalarda demansı olmayan Parkinsonlu hastalara ve normal kontrollere göre çok daha sık görülmektedir.

APOE ε 4 ve CYP2D6 B mutant allellerin varlığının fazlaca gözlenmesi nedeniyle, "Lewy Body variant Alzheimer hastalığı"nın hem AH hem de PH ile genetik olarak ilişkili olduğu düşünülmektedir (her ne kadar PH ile klinik ve nöropatolojik olarak farklı olsa da). Bu genetik özellikler çevresel ve diğer genetik faktörlerin de etkileşimi ile farklı patolojileri indüklemektedirler.

Bu çalışmaların sonuçlarının klinik tanıya yardımcı olabilecek yeterli ve basit testlerin oluşturulmasına yol açıp açmayacağı ise zaman içinde görülecektir.

### **Kaynaklar:**

1. Ala TA, Yang KH, Sung JH, et al. Hallucination and sign 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* 1997;62: 16-21
2. Albin RL, Minoshima S, D'amato CJ, et al. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 1996; 47:462-466.
3. Baba M, Nakajo S, Tu PH. Aggregation alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol* 1998;152:879-884.
4. Ballard C, McKeith I, Harrison R, et al. A detailed phenomenological comparison of complex visual hallucinations in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1997;9:381-388.
5. Burke WJ, Pfeiffer RF, McComb RD. Neuroleptic sensitivity to clozapine in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:227-229
6. Byrne EJ, Lennox G, Lowe J, et al. Diffuse Lewy body disease: clinical features in 15 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52: 709-717.

7. Byrne EJ, Lennox G, Godwin-Austen RB, et al. Diagnostic criteria for dementia associated with cortical Lewy bodies. *Dementia* 1991;2:283-284.
8. Cery SP, Bylms FW. Lewy bodies and progressive dementia: a critical review and meta analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 1997;3:179-194.
9. Connor DJ, Salmon DP, Sandy TJ, et al. Cognitive profiles of autopsy-confirmed Lewy body variant vs Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:994-1000.
10. Cummings JL. Management of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. American Academy of Neurology 50th Annual Meeting Minneapolis, MN 1998 Syllabi-on-CD-ROM, vol:II. Aging & Dementia/Behavioral.
11. Dickson DW, Cristal HA, Mattiace LA, et al. Identification of normal and pathological aging in prospectively studied nondemented elderly humans. *Neurobiol Aging* 1992;13:179-189.
12. Dickson DW, Schmidt ML, Lee VM, et al. Immunoreactivity profile of hippocampal CA2/3 neuritis in diffuse Lewy body disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994;87:269-276.
13. Dubois B. Management of dementia in Parkinson's disease. American Academy of Neurology 50th Annual Meeting Minneapolis, MN 1998 Syllabi-on-CD-ROM, vol:II. Aging & Dementia/Behavioral.
14. Forstl H, Burns A, Luthert P, et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease; clinical and pathological findings. *Br J Psychiatry* 1993;162:385-392.
15. Galasko D. Dementia with Lewy bodies: clinical criteria and overlap with Alzheimer's disease. American Academy of Neurology 50th Annual Meeting Minneapolis, MN 1998 Syllabi-on-CD-ROM, vol:II. Aging & Dementia/Behavioral.
16. Gibb WRG, Esiri MM, Lees AJ. Clinical and pathological features of diffuse cortical Lewy body disease (Lewy body dementia). *Brain* 1987;110:1131-1153.
17. Gomez-Tortosa E, Ingraham AO, Inzarry MC et al. Dementia with Lewy bodies. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1449-1458.
18. Hansen LA, Salmon D, Galasko D et al. The Lewy body variant Alzheimer's disease: a clinical pathological entity. *Neurology* 1990;40:1-8.
19. Hansen LA, Samuel W. Criteria for Alzheimer disease and the nosology of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1997;48:126-132.
20. Hashimoto M, Kitagaki H, Imamura T, et al. Medial temporal and whole-brain atrophy in dementia with Lewy bodies. A volumetric MRI study. *Neurology* 1998;51:357-362.
21. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, et al. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:140-148.
22. Ince PG, Perry EK, Morris CM. Dementia with Lewy bodies. A distinct non-Alzheimer dementia syndrome? *Brain Pathol* 1998;8:299-324.
23. Irizarry MC, Growdon W, Gomez-Isla, et al. Nigral and cortical Lewy bodies and dystrophic nigral neurites in Parkinson's disease and cortical Lewy body disease<sup>3</sup> contain alpha-synuclein immunoreactivity. *J Neuropathol Exp Neurol* 1961;20:237-244.
24. Ishii K, Imamura T, Sasaki M, et al. Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;51:125-130.
25. Kalra S, Bergeron C, Lang AE. Lewy body disease and dementia. A review. *Arch Intern Med* 1996;56:487-493.
26. Kaye JA. Diagnostic challenges in dementia. *Neurology* 1998;51:suppl:1,45-52.
27. Klatka LA, Louise ED, Schiffer RB. Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: A clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson's disease comparison groups. *Neurology* 1996;47:1148-1152.
28. Kosaka K, Matsushita M, Oyanagi S, et al. A clinicopathological study of "Lewy body disease". *Psychiatry Neurol* 1980;82:292-311.
29. Kosaka K. Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 1990;237:197-204.
30. Kosaka K, Iseki E, Odawara T et al. Cerebral type of Lewy body disease. *Neuropathol* 1996;16-35.
31. Kosaka K, Iseki E. Dementia with Lewy bodies. *Curr Opin Neurol* 1996;9:271-275.
32. Lamb H, Christie J, Singleton AB et al. Apolipoprotein E and alpha-1 antichymotrypsin polymerphism genotyping in Alzheimer's disease and in dementia with Lewy bodies. Distinctions between disease. *Neurology* 1998;50:388-391.
33. Lennox G, Lowe J, Morrel K, et al. Anti-ubiquitin immunocytochemistry is more sensitive than conventional technique in the detection of diffuse Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:67-71.
34. Lennox GG, Lowe JS. Dementia with Lewy bodies. *Baillieres Clin Neurol* 1997;6:147-166.
35. Lennox GG. Dementia with Lewy bodies. In *The Dementias*. Eds: JH Growdon, MN Rossor, R Katzman, M Roth. 1st edition. Butterworth Heinemann 1998;67-79.
36. Lippa CF, Fujiwara H, Mann DM, et al. Lewy bodies contain altered alpha-synuclein in brains of many familial Alzheimer's disease patients with mutations in presenilin and amyloid precursor protein genes. *Am J Pathol* 1998;153:1365-1370.
37. Litvan I, MacIntyre A, Goetz CG, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of Lewy body disease, Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. A clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1998;55:969-9 Lowe J, Dickson D. Pathological diagnostic criteria for dementia associated with cortical Lewy bodies: review and proposal for a descriptive approach. *J Neural Transm Suppl* 1997;51:111-120.
38. Lowe J, Dickson D. Pathological diagnostic criteria for dementia associated with cortical Lewy bodies: review and proposal for a descriptive approach. *J Neural Transm Suppl* 1997;51:111-120.
39. Mark MH, Dickson DW. The clinicopathologic spectrum of

- Lewy body disease: From Parkinson's disease to diffuse Lewy body disease. Part I: Pathology of Lewy body disorders. . American Academy of Neurology 50th Annual Meeting Minneapolis, MN 1998 Syllabi-on-CD-ROM, vol.II. Aging & Dementia/Behavioral.
40. Mark MH. Dementia with Lewy bodies: Treatment. American Academy of Neurology 50th Annual Meeting Minneapolis, MN 1998 Syllabi-on-CD-ROM, vol.II. Aging & Dementia/Behavioral.
  41. McKeith IG, Perry RH, Fairbairn AF, et al. Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Psychol Med* 1992;22:911-922.
  42. McKeith IG, Galasko D, Kosaka, et al. Clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-1124.
  43. McKeith IG, Ince P, Jaros EB, et al. What are the relations between Lewy body disease and AD. *J Neural Transm Suppl* 1998;54:107-116.
  44. Mega MS, Masterman DL, Benson F, et al. Dementia with Lewy bodies: reliability and validity of clinical and pathologic criteria. *Neurology* 1996;47:1403-1409.
  45. Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadraparesis in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol* 1961;20:237-244.
  46. Olinchney JM, Galasko D, Salmon DP, et al. Cognitive decline is faster in Lewy body variant than in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;51:351-357.
  47. Perry RH, Irving D, Blessed G, et al. Senile dementia of Lewy body type. A clinically and neuropathologically distinct type of Lewy body dementia in elderly. *J Neurol Sci* 1990;95:119-139.
  48. Perry R, McKeith I, Perry E. Lewy body dementia-clinical, pathological and neurochemical interconnections. *J Neural Transm Suppl* 1997;51:95-109.
  49. 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.
  50. Shea C, MacKintosh C, Rockwood K. Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies: a case series of nine patients. *Int Psychogeriatr* 1998;10:229-238.
  51. Shergill S, Mullan E, Dath P, et al. What is the clinical prevalence of Lewy body dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1994;9:907-912.
  52. Shimomura T, Mori E, Yamashita H, et al. Cognitive loss in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1547-1552.
  53. Spillantini MG, Schmitz ML, Lee VMY, et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388:839-840.
  54. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, et al. Alpha-synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Proc N Acad Sci USA* 1998;95:6469-6473.
  55. Tanaka S, Chen X, Xia Y, et al. Association of CYP2D microsatellite. Polymorphism with Lewy body variant of Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;50:1556-1562.
  56. Wakabayashi K, Kakita A, Hayashi S, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele and progression of cortical Lewy body pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1998;95:450-454
  57. Yoshimura M. Cortical changes in the Parkinsonian brain: a contribution to the delineation of "diffuse Lewy body disease". *J Neurol* 1983;229:17-32.