

# Lewy Cisimli Demans - Tanı ve Tedavi

Hülya DENİZ, Cem İLNEM, Armağan SAMANCI

## ÖZET

*Son bildirimler, beyin sapı ve kortikal Lewy cisimi oluşumunun, otopsiye getirilen senil demans vakalarının % 20' sinden sorumlu olan nörodejeneratif bir hastalığı tanımlayabileceğini düşündürmektedir. Dalgalanan bilişsel bozulma; görsel ve işitsel varsanırları ve paranoid sanrıları da içeren psikotik özellikler; depresif semptomlar, düşmeler ve açıklanamayan bilinç kayıplarının tümü, bu hastalıkta Alzheimer hastalığından belirgin bir şekilde daha sık görülmüştür.*

*Anahtar kelimeler: Lewy cisimi, demans*

*Düşünen Adam; 1998, 11 (1): 41-48*

## SUMMARY

*Recent reports have suggested that brain stem and cortical Lewy body formation may identify a neurodegenerative disorder in elderly demented individuals which accounts for up to 20 % of cases of senile dementia coming to autopsy. Fluctuating cognitive impairment; psychotic features including visual and auditory hallucinations, and paranoid delusions, depressive symptoms, falling and unexplained losses of consciousness were all seen significantly more often than in Alzheimer disease.*

*Key words: Lewy body, dementia*

## LEWY CİSİMCİĞİNİN ÖZELLİKLERİ

Lewy cisimleri, immünreaktif, muhtemelen nöronal distresin belirteci olan inklüzyon cisimleridir. Yakın zamana kadar idyopatik Parkinson hastalığıyla sınırlı olduğu düşünülürdü <sup>(1)</sup>. Lewy cisimleri merkezi bir çekirdek ve 7-10 mm çapında ve bir merkezden yayılan flamanlardan oluşan proteinöz yapılardır. Nörolojik ve psikiyatrik açıdan normal olan yaşlılarda (50 yaş ve üzeri) % 2-3 oranında görülür <sup>(2)</sup>.

## ADLANDIRMA

Lewy cisimciğinin demansta ilk bildirim 1938'de Hassler tarafından yapılmış, takiben Woodard nadir nedenler kategorisinde spesifik demans sendromuyla

birlikte bildirmiştir <sup>(2)</sup>. Son yıllarda belirgin demanslı ya da Parkinsonizm ve demanslı olgulara yapılan otopsielerde % 20 oranında subkortikal ve kortikal Lewy cisimciği saptanmıştır. Alzheimer hastalığı için tanı kriterlerini karşılayan hastaların otopsi serilerinde, olguların 1/3'ünde subkortikal ve kortikal Lewy cisimciği saptanmıştır <sup>(2)</sup>.

Bu tür hastalara çeşitli adlar verilmiştir. Gibb ve ark. hastalarını diffüz kortikal Lewy cisimi hastalığı ve kortikal Lewy cisimli demans olarak iki kategoride sunmuş; Hansen ve ark. Alzheimer hastalığının Lewy cisimi varyantı olarak Lennox ve Byrne diffüz Lewy cisimi hastalığı olarak, Perry ve ark. ise Lewy cisimi tip senil demans olarak adlandırmışlardır <sup>(2)</sup>.

Tablo 1. Postmortem serilerde Lewy cisimli demans prevalansı

Referans	n	Örneklem	Lewy cisimli demanslı n (%)
Forno ve Langston (1988)	260	Otopsi	12 (4.6)
Lennox ve ark. (1989)	216	Otopsi	15 (6.9)
Joachim ve ark. (1988)	150	Ante-mortem demans tanılı	26 (17.3)
Dickson ve ark. (1989)	216	Ante-mortem dejeneratif beyin hastalığı tanılı	26 (12.5)
Perry RH ve ark. (1990)	93	Demanslı psikiyatrik hastane hastaları	20 (21.5)
Burns ve ark. (1990)	50	Azheimer hastalığı için tanısız kriterleri dolduran hastalar	6 (12)
Galasko ve ark. (1994)	170	Ante-mortem olası Alzheimer hastalığı tanılı	42 (24.7)

## PREVALANS

Newcastle grubu, psikogeriyatrik servise demansla başvuran 70 yaş ve üzeri 80 hasta ile çalışmışlar, demansın ikinci sıklıkta nedeni olarak hastaların % 19'unda Lewy cisimli demans saptamışlardır (3). Lewy cisimli demans bu yüzdeyle dejeneratif demansın en sık ikinci nedenidir (olguların % 15-25'i).

## ETYOLOJİ ve PATOLOJİ

Kortikal Lewy cisimciği, subakut sklerozan panensefalit (SSPE) ile birlikte görülmüş olduğundan viral ajan olma olasılığı artmıştır. Parkinson hastalığındaki etyolojik teoriler, hem çevresel (örn. MPTP) hem de kalıtsal (mitokondriyal enzim disfonksiyonu) faktörlerle subkortikal Lewy cisimciği oluştuğu yolundadır. Bu teoriler kortikal Lewy cisimciği oluşumu ve Lewy cismi tip senil demans için de geçerlidir.

Parkinson hastalığında Lewy cisimciği dağılımı subkortikaldir. Daha yaygın Lewy cismi dağılımlı hastalar, Lewy cismi tip senil demans, diffüz Lewy cismi hastalığı ya da Alzheimer hastalığının Lewy cismi varyantı olarak çeşitli şekilde tanımlanmıştır. Lewy cismi dağılımı senil plaklarla birlikte subkortikal, limbik ya da neokortikal olabilir. Neokortikal nörofibriler değişiklikler ya yoktur ya da olguların çok azında görülmektedir. Lewy cisimli demansta substantia nigra da nöron sayısı % 60'ın altına inmiştir (1).

Lewy cisimciği, Parkinson'da subkortikal nukleuslara yayılır. Kortikal Lewy cismi Parkinson'un sık görülen bir özelliği olarak bilinmemektedir (2). Lewy cisimli demansta, Alzheimer hastalığının kriterlerini karşılaması için yetersiz olan nörofibriler yumakların yokluğu ya da azlığıyla birlikte senil

plak oluşumu, beyin sapı, substantia nigra ve locus ceruleus dahil subkortikal nukleuslarda nöronal kayıp, neo ve limbik kortekste Lewy cismi oluşumu yer alır (2).

Lewy cismi neokorteste baskın olarak temporal lobda (frontal ve paryetal bölgeden 4 ile 9 kat fazla) ve derin tabakalarda (IV, V+VI) bulunur (3). Diffüz Lewy cismi hastalığı beyinde Lewy cisimciğinin geniş yayılım gösterdiği demans hastaları için kullanılır (klasik yerler substantia nigra ve diğer subkortikal bölgelere ilave olarak hipokampus, temporal lob, singulat, neokorteks bölgelerinde) (4).

## NÖROKİMYASAL BULGULAR ve TEDAVİ

Otopsi materyalinin nörokimyasal incelemesinde, Lewy cisimli demansta Alzheimer hastalığından daha fazla kolinasetiltransferazda azalma ve temporal neokortekste yoğun kolinerjik defisit saptanmıştır (2). Bu da fonksiyonel monoaminerjik sistemlerde azalmış kolinerjik fonksiyonun varınlara predispozisyon yaratacağını düşündürür. Özellikle görsel varsanı, antikolinerjik ilaçların yüksek dozlarının sık görülen bir sonucu olarak bilinir. Dopaminerjik düzeyler caudatta normalin % 60'ına inmiştir (Parkinson'da % 80 azalma).

Weiner ve ark. çalışmasında BOS homo vanilik asit (HVA) düzeyi Lewy cisimli demansta Alzheimer hastalığından belirgin düzeyde daha düşük bulunmuştur (6).

Buna dayanarak mezolimbik ve mezokortikal bölgedeki Lewy cisimciğinin azalmış dopamin metabolizması ve kullanım döngüsünden sorumlu olduğu ve bunun da bu hastalıktaki psikotik semptom sıklığıyla ilgili olabileceği öne sürülmüştür.

**Bu hastalıkla ilgili ön kestirimler**

1. Bu hastalar Alzheimer hastalığına benzemeksizin kolinerjik replasmandan fayda görebilirler; geri kalan kortikal nöronal sistemler değişiklik (tangle) oluşumuyla göreceli olarak etkilenmez ve işlevsel olarak sağlam kalabilirler.
2. Dopaminerjik blokerler dopamin fonksiyonunu tehlikeli olarak düşürürler.
3. Monoaminejik fonksiyonu arttıran ilaçlar konfüzyon ve halüsinasyonu arttırlar. Parkinson'lu hastalara L-dopa verilmesi deliryum yaratır (% 10-15), bilişsel bozukluk gelişir.

Nöroleptiğin kontrendike olduğu varsanları kontrol etmede 5-HT sisteminin potansiyel olarak etkili olabileceği görülmektedir. Bir çalışmada dört hastaya GABA'erjik inhibitör işlevli clormethiazol denenmiştir.

Lewy cisimli demans hastalarının tedavisi için açık bir rehber yoktur. Kolinerjik azalmayla birlikte dopaminerjik defisitlerin kombinasyonu bu hastaları çeşitli tedavi sınıflarına duyarlı kılar. Nöroleptik, bilişsel ve motor işlevlerde dramatik kötüleşmeyi provoke edebilir. Psikotik semptom ya da ajitasyonu kontrol için gerekirse, nöroleptik dikkatle kullanılmalıdır. Antikolinerjik ilaçlar mental bulanıklık ya da deliryum yaratabilir.

İdyopatik Parkinson hastalığında ana tedavi olan L-dopa gibi dopaminerjik ilaçlar Lewy cisimli demansta daha az etkilidir. Özellikle fizyoterapi ile kombineyse antiparkinsonyen tedaviden orta derecede fayda görülür. Antiparkinsonyenlerin düşük doz kullanımı önerilmektedir.

Yaşlı hastalar gençler kadar L-dopaya ihtiyaç duymazlar. Alzheimer hastalığı için onaylı bir kolinerjik ilaç Tacrin, özellikle kolinerjik aktivitenin çok düşük olduğu saptanan ve görsel varsanları olan hastada denebilir, bilişsel işlevleri düzeltir, muhtemelen Lewy cisimli demanstaki psikiyatrik semptomları da düzeltir. Clozapin'in diffüz Lewy cisimli demans hastasında psikotik semptomları tedavi etmede faydalı olduğu söyleniyorsa da bunu doğrulayacak çalışmalar yapılmamıştır.

Tedaviye başlama için ampirik bir yaklaşım önerilmektedir. Düşük doz başlamak ve dozu hem motor hem de mental durum değişikliklerine göre titre etmek. Önerilen başlangıç dozları;

**a. Antiparkinsonyen ajanlar**

- L-dopa 100 mg ve carbidopa 10 mg'dan oluşan Sinemet 2x1/2 tablet
- Co-beneldopa 50 mg ve benserazide 12.5 mg'dan oluşan Madopar 2x1 tablet
- L-deprenil 5 mg/gün

**b. Psikotik semptomu tedavi için ilaçlar**

- Chlormethiazole 192-384 mg/gün
- Lorazepam 2x1-2 mg (sadece kısa süreler için)

**c. Nöroleptik (son derece dikkatli olarak)**

- Thioridazin 2x10 mg/gün
- Sülpirid 100-200 mg/gün
- Clozapin gibi yeni antipsikotikler Lewy cisimli demansta faydalı olabilir (Abelskov ve Torpdahl, 1993), fakat clozapin yan etkileri için dikkatli izlenmelidir ve pahalı bir ilaçtır.

Bazıları chlormethazolün nöroprotektif olduğunu ileri sürer, Lewy cisimli demansta ampirik kullanımı, deliryum tremensdeki etkinliği gözönüne alınarak öne sürülmektedir.

**NÖROLEPTİK DUYARLILIĞI**

Lewy cisimcikli hastaların % 50'sinden fazlasında nöroleptiğe maruz kalmadan önce de ekstrapiramidal bulgular görülür ve Parkinson hastalığında bulunanlardan genellikle daha hafiftir. Erken rijidite sıklıkla bulunur. Parkinsonyen bulgular Lewy cisimli demansa özel değildir; Alzheimer hastalığı, progresif supranükleer palsy gibi diğer dejeneratif demanslar ya da nöroleptikle tedavi sonrası ortaya çıkabilir. Klinik olarak Alzheimer hastalığı olan hastaların % 10-20'si demansın erken ya da ara evrelerinde ekstrapiramidal bulgu gösterirler.

Bu hastaların psikotik semptom prevalansı yüksektir ve ekstrapiramidal bulgusuz Alzheimer hastalarından daha hızlı progresyon gösterirler. Ancak Alzheimer hastalığı ile birlikte görülen ekstrapiramidal bulguların tümü Lewy cisimli demansla açıklanamaz (4).

Ciddi ve sıklıkla öldürücü olan nöroleptik duyarlılığı; konfüzyon, demans ya da davranış bozukluğu olan yaşlı hastalarda görülür. Alzheimer hastalığında yüksek doz nöroleptiğe maruz kalınmaktadır, bu yüzden burada nöroleptik duyarlılığının artması beklenir, ancak gözlemler bunun tersidir. Lewy cisimli demansın % 80'i Alzheimer hastalarının % 67'si nöroleptik tedavi almaktadır. Lewy cisimli demansta psikotik semptomları kontrol etmek için nöroleptik verilir.

McKeith ve ark. çalışmasında nöroleptik alanların % 81'inde nöroleptik duyarlılığı görülmüştür. Alzheimer hastalığında da ajite ya da yıkıcı davranışı azaltmak için verilmektedir. Nöroleptiğe karşı yan etki ortaya çıkan alt grupta psikiyatrik servise başvurudan sonra yaşam süresi belirgin bir şekilde kısa, hatta fatal bulunmuştur. Nöroleptik duyarlılığı için önkestirici veri veya iki grup arasında yaş farkı saptanmamıştır, hangi nöroleptiğin hangi yolla duyarlılığa neden olduğu konusunda da yeterli veri yoktur.

#### **Nöroleptik duyarlılığı iki ayrı şekilde ortaya konmuştur:**

- **Daha hafif reaksiyonlar:** Egzajere ekstrapiramidal yan etkiler şeklinde görülür. Lewy cisimli demansta daha sık ortaya çıkar, Alzheimer hastalığından daha düşük doz eşliğini yansıtır olabilir. Nöroleptik almından kısa bir süre sonra ortaya çıkar, geri dönüşlü akut bir reaksiyondur ve Parkinsonizm olarak tanımlanmıştır (çalışmada hastalık süresi 42.2 ay, başvurudan sonra 25.8 ay olarak saptanmıştır).

- **Ciddi reaksiyonlar:** İdyosenkratik reaksiyonlardır, nöroleptik malign sendroma benzer (total hastalık süresi 29.3 ay, başvurudan sonra 9.6 ay olarak saptanmıştır). Nöroleptik verilmesinden sonra ani kötüleşme Lewy cisimli demansı akla getirmelidir (1). Nöroleptiğe yanıt başlangıçta sedasyon, ani rijidite, postural dengesizlik ve düşmeler şeklindedir, hızlı kötüleşme geriye dönüşsüzdür. Orta doz nöroleptik özellikle hızlı verilirse ani ve ciddi dopaminerjik blokaj yapması beklenir (2).

#### **KLİNİK TANI**

Klinik tanıda demans, Parkinsonizm, nöropsikiyatrik bulgular (erken beliren özellikle görsel varsanı ve

sanrılar) önemlidir. En önemli özellik bellek bozukluğundan önce varsanların ve davranış bozukluğunun ortaya çıkmasıdır. Yaş bu bulguları değiştirebilir. Japonya'da yapılan bir çalışmada belirgin Parkinsonyen bulgular genç grupta daha sık bulunmuştur. Sık görülen ve nedeni bulunamayan akut konfüzyonel ataklar geçiren hastada Lewy cisimli demanstan şüphelenilmelidir, ancak konfüzyonel durum sadece gece görülmeyle sınırlı olmamalıdır (4). Lewy cisimli demansta; dalgalı kognitif bozulma, görsel ve işitsel varsanı, paranoid sanrı Alzheimer hastalığından daha sık görülür (1).

Nottingham grubu, kortikal Lewy cisimciği ile birlikte demans gelişen olgular için tanı kriterleri geliştirmiş ve demans gelişen Parkinson hastalarını da çalışma grubuna almışlardır. Newcastle grubu ise sadece psikiyatrik semptomlu olanları çalışmalarına almışlar ve bunların farklı sınıflanması gerektiğini söylemişlerdir. Byrne kriterlerine göre (Nottingham grubunun) diffüz Lewy cisimli tanısı için, ekstrapiramidal özelliklerin varlığı zorunludur. Bunlar hafif olabilirler, hastalığın seyrinde geç gelişebilirler. Nottingham grubuna göre ekstrapiramidal özelliklerin zorunlu kriter olması psikiyatrik semptomlu hastaların büyük kısmını dışlar, ayırıcı tanının önemli olduğu erken fazlarda onları gözden kaçırabilir.

Newcastle grubu; Lewy cisimli demans hastalarının % 85'inde hafıza ve diğer yüksek kortikal işlevleri etkileyen dalgalı kognitif bozulma ve sıklıkla ikincil paranoid sanrılara yol açan bariz işitsel ve görsel varsanlarla, açıklanamayan deliryum epizodları saptamışlardır. Birlikte bulunan semptomlar ise hafif ekstrapiramidal özellikler, nöroleptiğe karşı şiddetli yan etki, tekrarlayan açıklanamayan düşmeler ve/veya da geçici bilinç bozulması ya da bilinç kaybıdır. Lewy cisimli hastalık, bir uçta motor semptomlu bozukluk, diğer uçta psikiyatrik bulgular olan iki uçlu bir kavramdır, psikiyatrik uçta motor semptomlar seyrek ya da hafiftir. Bu yüzden bu ayrım sınırlı değer taşır. Bu modeli destekleyen ya da reddeden veri de yoktur (3).

Lewy cismi tip senil demansta hastaların tüm ölçümlerinde dalgalı performans, dalgalı hafıza bozukluğu ve karmaşık görsel varsanı (% 48), işitsel varsanı, paranoid sanrı (% 57), bilinç bulanması (% 81) saptanmıştır. Görsel varsanlar akşam üzeri ve gece kö-

tülebilir, bazen kabuslar biçiminde tanımlanır, canlı renkli hızlı hareket eden 3 boyutlu imajlardır, sıklıkla çocuklar, hayvanlar ve kuşlar görülür. İşitsel varsanı genellikle görsel varsanıyla birlikte dir. Dalgalı psikotik semptomlar nedeniyle başlangıç anidir, gece kötüleşir, içgörü göreceli olarak korunur. Hastalığın geç dönemlerine kadar korunmuş kısa ve orta süreli bellek kapasitesi ile bilincin yerinde olduğu periyodlar ve bilincin kaybolduğu ya da azaldığı dönemler bildirilmiştir. Kollaps ve düşmeler görülebilir.

Bu vakalar fokal nörolojik bulgu olmaksızın geçici iskemik atak olarak bildirilmiştir. Bu erken bulgu tekrarlayan düşmelerden farklı görülür. Lewy cisimi tip senil demansta bu açıklanamayan düşmeler % 38 olarak saptanmıştır. Nedeni; Shy-Drager sendromundaki gibi otonom sinir sistemi bozukluğu mu, yoksa primer bir serebral bozukluk mu bilinmemektedir. Sürekli dalgalanma aşırı sıkıntıya yol açar ve günlük yaşama uyumda güçlük doğurur.

Bryne, 51 olguyu gözden geçirmiş ve % 67'sinde nöropsikiyatrik özellikler saptanmıştır. Başlangıçta sadece ekstrapiramidal bulguların olduğu vakalar totalin % 8'ini, motor bulgusuz demans % 22'sini oluşturmuş, kalanında da bir ya da iki ekstrapiramidal bulgu saptanmıştır. Subkortikal Lewy cisimciği oluşumu ve nöron kaybı ekstrapiramidal özelliklerle birlikte, kortikal Lewy cisimciği organik psikosendromlarla birlikte görülmüştür. Lewy cisimli hastalık spektrumunda erken dönemde psikiyatrik semptomlar baskındır, ekstrapiramidal semptomlar geç dönemlerde görülür. Hastaların pek azında motor semptomlar baskındır ve sonra da kognitif bozukluk gelişimi bildirilmektedir. Bu Parkinson hastalığındaki demansın prevalansında artmaya da yol açabilir ve % 20 civarında tahmin edilmektedir.

Burns, Alzheimer hastalığı için NINCDS-ARDRA kriterlerini karşılayan kortikal Lewy cisim patolojili (% 12) 6 hasta bildirmiştir. Burns'e göre Lewy cisimi tip senil demanslı hastalar Alzheimer hastalığı için tanısal kriterleri karşılarken, Alzheimer hastaları için de Lewy cisimi tip senil demans için tanı kriterlerini karşılayan yoktur. Önerilen Lewy cisimi tip senil demans tanısının duyarlılığı (sensitivity) % 85, özgüllüğü (spesifity) % 96 bulunmuştur.

**Tablo 2. Lewy cisimli demansın klinik özellikleri (çalışmalar-daki yaklaşık sıklıklar)**

	Semptom gösteren hastaların yaklaşık yüzdesi
Demans: başlangıçta hafif, belirgin erken vizyospasyal problemler, belirgin dikkat bozukluğu	100
Deliryumu hatırlatan episodlarla bilişde dalgalanma	80
Parkinsonizm	90
Parkinsonizm olarak ortaya çıkma	20-25
Rijidite	80
Tremor	50
Bradikinezi	40
Yürüyüş bozukluğu	50
Postural anomallik (başlıcası fleksiyon)	30-50
sıklıkla hafif olarak tanımlanır	
Nöropsikiyatrik özellikler	30-50
Sıklıkla kompleks görsel varsanılar	25
Depresyon	15
Paranoid sanrılar	10

#### **Lewy cisimi tip senil demans için önerilen kriterler**

- Hafıza, dil, vizyospasyal beceri gibi yüksek kortikal işlevlerde dalgalı kognitif bozulma. Deliryumdaki gibi dalgalanma hem episodik konfüzyon hem de bilincin açık olduğu dönemler bildirilmiştir. Bu durum tekrarlanan bilişsel işlev testlerinde ve günlük yaşam becerilerindeki performanslarıyla ortaya konur.

#### **• Aşağıdakilerden en az biri bulunur.**

1. Görsel ya da işitsel varsanılar ya da her ikisi (sıklıkla paranoid sanrılarla birlikte)
2. Orta derecede spontan ekstrapiramidal özellikler ya da standart doz nöroleptiğe karşı şiddetli yan etki ortaya çıkarma şeklinde nöroleptik duyarlılık sendromu vardır.
3. Tekrarlanan açıklanamayan düşmeler ve/veya geçici bilinç kaybı ya da bulutlanma

- Dalgalı seyre rağmen klinik özellikler deliryuma benzemeksizin uzun süre haftalar ya da aylarca devam eder (deliryumda ise nadiren bu kadar uzundur). Hastalık ilerler ve ciddi demans sonlanır.

- Dalgalı kognitif durumu yeterli olarak açıklayabilecek altta yatan herhangi bir fiziksel hastalığın, uygunsuz muayene ve araştırmayla dışlanması gerekir.



• Fizik muayene ya da beyin görüntüleme bulgularıyla doğrulanmış inme ya da serebral iskemik hasar bulgusu ya da her ikisinin geçmiş öyküsünün dışlanması gerekir.

Lewy cisimli demansın daha az görülen semptomları; otonomik disfonksiyon, myoklonus, supranükleer palsy, polidipsi, diskinezi, kore, alt motor nöron bulguları (fasikülasyon, kas erimesi), dizatri ve disfajidir.

### SEYİR ve PROGNOZ

Lewy cisimli demansın hastalık süresi Alzheimer hastalığına göre daha kısadır (37.7 ay, 68.48 ay): Lewy cismi tip senil demans seyri birbiriyle örtüşen üç evreden oluşan progresif bir bozukluktur.

1. *evre*: Başvurudan 1-3 yıl önce, aralarda tam düzelme gösteren minör unutkanlık epizodları vardır. Günlük işlevini yapar, ancak yakınları mental ve fiziksel kapasitesinde bir azalma bildirirler.
2. *evre*: İlk başvurudaki halidir.
3. *evre*: Konfüzyonda ani artış, psikoz ve davranış bozuklukları ortaya çıkar.

### AYIRICI TANI

Demansı olmayan Parkinson hastalarından Lewy cisimli demansı ne ayıracak? Birinci faktör özellikle korteksteki Lewy cisimciği sayısıdır. Ölüme yakın zamandaki kortikal Lewy cisimciği yoğunluğu ile demansın şiddeti arasında doğrudan ilişki saptanmıştır. Ancak Lewy cisimciği ile bilişsel ya da psikiyatrik semptomlar arasındaki ilişkiyi netleştirmek için Lewy cisimciği oluşumuna duyarlı nöronların fizyolojik işlevi ve anatomik bağlantıları hakkında daha fazla bilgi gereklidir.

Kortikal Lewy cisimciği olan pekçok hastada senil plak ve nörofibriler değişiklikler (tangle) görülür. Ancak Lewy cisimli demansta neokortikal bölgede nörofibriler yumakların sayısı Alzheimer hastalığından çok daha azdır. Bazı Lewy cisimli demans hastaları, minimal derecede Alzheimer hastalığı patolojisi gösterirler. Alzheimer hastalığı lezyonları ve Lewy cisimcikleri her ikisi de yaşlıda birlikte görülür ve bu birlikte görülme rastlantısal, sadece şansa bağlı olabilir.

Lewy cisimciği ve nörofibriler yumaklar bazı özellikleri paylaşır; her ikisi de nöroflaman ya da ilişkili protein içeren cytoskeletal düzensizliklerdir, fosforilasyon geçirirler. Lewy cisimli demans hastaları sıklıkla Alzheimer hastalığı lezyonlarına sahip olduğundan, klinik görünüm genellikle Alzheimer hastalığının karakteristikleriyle örtüşür ve unutkanlığın ağır ağır başlamasını izleyen kelime bulmada zorluk ve diğer bilişsel becerilerde bozulmayı kapsar.

Lewy cisimli demansın başlama yaşı Alzheimer hastalığına benzer. Erkekler kadınlardan daha sık etkilenirler. Nöropsikolojik defisitini biçimi; Lewy cisimli demansı, tek başına bulunan Alzheimer hastalığından ayırmaya yardım edebilir. Alzheimer hastalığı eşdeğer evrede Lewy cisimli demansla karşılaştırıldığında; Lewy cisimli demansta vizyospasyal testler, yönetici işlev (executive) testleri, problem çözme ve kategorilere ayırmada daha ciddi bozukluklar vardır. Bozukluğun bu alanları Parkinson hastalarında bildirilen nöropsikolojik defisit tiplerini hatırlatır ve Lewy cisimciği etmeninin Parkinson hastalığında demansın önemli bir nedeni olduğu tartışmasını kuvvetlendirir.

Demansın progresyonu ile nöropsikolojik defisit biçimleri arasındaki fark kaybolabilir. Bu tür hastaların EEG'lerinde burst paterniyle birlikte background yavaşlaması görmedikleri öne sürülmektedir. Alzheimer hastalığının erken evrelerinde genellikle gözlenen hafif anormallikler ya da normal EEG ile karşılaştırılırsa, bu hastalığın erken fazında sıklıkla frontalde saptanan bilişsel bozukluk paterninin kişiyi aynı derecede demanslı Alzheimer hastalığında gözlenenden daha fazla etkilediği ileri sürülmüştür.

Psikiyatrik semptomlar; Lewy cisimli demans, Alzheimer hastalığı ve demanslı Parkinson hastalığının her birinde de sık görülür. Depresyon ve sanrılar, Lewy cisimli demans, Alzheimer hastalığı ve vasküler demansda benzer sıklıktadır, ancak varsanılar Lewy cisimli demansın ana bulgusu sayılırlar, hastaların % 50'sine yakınında görülürler, bu Alzheimer hastalığı ve diğer demanslarda görülenden daha fazla bir orandır ve temporal lob gibi alanlarda Lewy cisimciği oluşumu ve kolinerjik etkinlikte azalma sonucu olabilir. Varsanılar hemen her zaman görseldir ve hayvan, insan imajlarından oluşur. Bazı hastalar biliş ve uyanıklık düzeylerinde saatler-

Tablo 3. Lewy cisimli demansın ayırıcı tanısı

Özellikler	Lewy cisimli demans	Vasküler demans	Alzheimer hastalığı	Creutzfeldt-Jakob hastalığı
Başlangıçta biliş	Hafifçe bozulmuş, göze çarpan dikkate ait problemler normal olabilir	Yamalı bozulma	Bozulmuş, göze çarpan hafıza problemleri	Bozulmuş, fokal olabilir
Bilişteki dalgalanma	Erken ve süreklilik gösterir	Gece belirginleşir, gündüzleri görece açık bilinç	Nadir	Belirgin değil
Stabil biliş platosu	Çok nadir	Sık	Nadir	Çok nadir
Parkinsonizm	Yaşlılıkta her zaman hafif düzeyde sabit, ortaya çıkış bulgusu olabilir ve Parkinson hastalığına benzer	Nadiren Parkinson hastalığına benzer, yürüyüş problemi belirgin	Nadiren Parkinson hastalığına benzer, rijidite göz çarpar	Görülebilir
Psikiyatrik semptomlar	Sık	Depresyon sık	Sık, fakat erken olma özelliği nadir	Belirgin değildir
Myoklonus	Görece nadir ve "hafif"	Çok nadir	Görülebilir	Sık
Epilepsi	Tanımlanmamış	Sık	Hayli sık	Hayli sık
Seyir	Değişken	Basamaklı ya da ağır	Ağır	Hızlı
Süre (ortalama)	3-8 yıl	2-5 yıl	4-9	1/2 - 2 yıl
Cinsiyet oranı	? erkek > kadın	erkek > kadın	kadın > erkek	Farklılık yok

günler süren dalgalanmalar gösterir, bu durum deliryum ya da geçici serebral iskemiyi hatırlatır.

Alzheimer hastalığında bildirilenden genellikle daha erken ortaya çıkan ekstrapiramidal bulgular ya da varsanılar ve dalgalanmalarla birlikte giden bir seyir; vasküler demans tanısı ve dalgalanmanın nedeni olarak organik neden dışlandığında Lewy cisimli demans olasılığını artırır.

Dalgalanma ve hafif bilişsel değişimler Lewy cisimli demans hastalarında, yüksek Hachinski iskemi skorlarına neden olur. Vasküler demanstaki dalgalanma tipik olarak, göreceli günüci bilincin açık olduğu dönemler ile gece kötüleşmedir ve vasküler demanstaki stabil bilişsel plato Lewy cisimli demansta nadirdir.

Bazı Lewy cisimli demans vakalarında hızlı progresif klinik seyirle birlikte EEG'de trifazik dalga ve myoklonus vardır. Lewy cisimli demanstaki myoklonusne Creutzfeldt-Jakob hastalığındaki kadar ciddidir ne de şiddetli startle refleksi vardır. Ataksi Lewy cisimli demansın özelliği değildir, halbuki Creutzfeldt-Jakob hastalığında siktir<sup>(4)</sup>.

## TARTIŞMA

Disiplinler arasında, kortikal Lewy cisimli hastaların klinik profilinde görüş birliği olmasına rağmen, bazı farklılıklar da mevcuttur. Örneğin varsanı oranları nöroloji pratiğinde daha yüksekken (% 50'ye dek), geriyatrik psikiyatriye başvuran hastaların çoğunluğunda (% 90) Parkinsonizm görülür. Newcastle grubu Lewy cisimli demansın primer karakteristiği olarak senkop ve düşmeleri genellikle saptamamıştır.

Lewy cismi tip senil demans otopsi bulgularında, kliniğe başvuranların 1/3'ünde tekrarlayan, açıklanamayan düşmeler vardı. Bu grubun spekülasyonu, biliş düzeyinde spontan fluktuasyonların patofizyolojik mekanizmasının nigrostriatal disfonksiyonuna bağlı denge, yürüyüş, postür anormallikleri ya da santral baroreseptör refleksi disfonksiyonu olduğu şeklindeydi.

Düşme ve senkopun Lewy cisimli demansın önemli bir bulgusu olup olmadığını saptamak için daha ileri araştırma gerekir. Ballard'ın çalışmasında bilinç bulanıklığı olan 16 demans hastasının 15'inde (% 94) sık düşme öyküsü vardı ve bunların 14'ü Lewy cismi tip senil demans için Newcastle kriterlerini kar-

şılıyordu. Parkinson ve Alzheimer'ın klinik yönden çok farklı hastalıklar olduğu düşünülmesine karşın son zamanlarda saptanan bazı patolojiler klinik sınıflamaya kökten meydan okuyor. Apolipoprotein E genotip sonuçlarına göre, bir ya da daha fazla E4 aleline sahip olmak risk faktörüdür.

Kontrol grubuyla (% 14-17) karşılaştırıldığında, geç başlangıçlı ailesel sporadik Alzheimer hastalığı ve Lewy cisimli demansta E4 alel sıklığı her ikisinde de % 35-40 saptanmıştır. Apolipoprotein E4, beta amiloidin çözünürlüğünü azaltmayla patoplastik etki gösterebilir ve diffüz senil plak oluşumuna predispozisyon yaratabilir. Demanssız ve Alzheimer'sız Parkinson hastalarının normal E4 alel sıklığına sahip olması, beta amiloidozisin Lewy cisimli demansın sekonder özelliği olma olasılığını artırır (5,6).

Kognitif dalgalanma bu hastaların pekçoğunda karakteristik olmasına rağmen, özellikle hastalığın daha geç dönemlerinde kalıcı ve ciddi kognitif bozulma ortaya çıktığında saptanması güçleşir. İntermittan akut konfüzyonel durum daha kolayca tanınır "bilincin ve düşünmenin açık olduğu episodlar günler ya da haftalar sürüp sonra karışık hale geliyor mu?" sorusu dalgalanmayı saptamada faydalıdır. EEG'de dominant ritmin yavaşlaması Lewy cisimli demansta, Alzheimer hastalığından daha erken görülür ve daha sıktır.

#### **Ayrırcı tanıda;**

- Alışılmadık ve dalgalı semptom profili
- Hızlı performans kaybı
- Daha kötü prognozun saptanması yardımcı olmaktadır. Tablo 3'de Lewy cisimli demansın ayrırcı tanısı özetlenmiştir.

Nozolojik ve tanısal belirsizliklere rağmen bu hastaların tedavisi hakkında bazı genel prensipler ortaya çıkacak gibi görünüyor. Motor semptomlar uygun düşük dozda standard antiparkinsonyen tedavi ile oldukça iyi düzelme gösterir. Nöroleptik ilaçlar Lewy cisimli demansta tamamen kontrendike değildir. Ancak bazı olgularda görülebilen akut ve hayatı tehdit edici özellikleri nedeniyle son derece dikkatli kullanılmalıdır. Psikotik semptomların risperidona iyi yanıt verdiği bildirilmiştir.

Yeni bir hastalıkla karşı karşıya değiliz, otopsi materyallerinin gözden geçirilmesi üç dekad önce de bu hastaların aynı sıklıkta olduğunu fakat tanınmadığını göstermektedir. Bazı araştırmacılara göre, Lewy cisimi hastalığı; Parkinson hastalığından, yaygın Lewy cisimi senil demansa dek uzanan geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Bu yelpaze içindeki klinik farklılığı, patolojik belirteçlerden olan Lewy cisiminin yerleşimi etkiler. Eğer Lewy cisimi mesensefalona oturursa Parkinson hastalığı, eğer kortikal ağırlıklı yerleşim gösterirse Lewy cisimi tip senil demansa yol açmaktadır.

#### **KAYNAKLAR**

1. McKeith IG, Fairbairn AF, Perry RH, Thompson P, Perry EK: 305:673-78, 1992.
2. McKeith IG, Perry RH, Fairbairn AF, Jabeen S, Perry EK: Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). Psychological Med 22:911-22, 1992.
3. McKeith IG, Fairbairn AF, Perry RH: Clinical diagnostic criteria for Lewy body dementia. Dementia 3:251-52, 1992.
4. McKeith IG, Galasko D, Wilcock GK, Bryne EJ: Lewy body dementia-diagnosis and treatment. Br J Psychiatry 167:709-17, 1995.
5. Alptekin K, Yener GG: Lewy cisimi tip yaşlılık bunaması: Olgu sunumu. Nöropsikiyatri Arşivi 4:205-8, 1995.
6. Weiner MF, Risser RC, Cullum CM, et al: Alzheimer's disease and its Lewy body variant: A clinical analysis of postmortem verified cases. Am J Psychiatry 10:1269-73, 1996.