
Lewy Cisimcik Demansı-Histopatolojik Özellikleri

Uz. Dr. Nalan AKYÜREK*, Prof. Dr. Leyla MEMİŞ*

Lewy cisimcik demansı (LCD), Alzheimer hastalığından sonra ikinci en sık demans nedeni olup, çoğu serilerde tüm demans olgularının %15-25'ini oluşturmaktadır (Perry ve ark. 1990). Bu nörodejeneratif hastalık beyinde yaygın intrasitoplazmik, yuvarlak eozinofilik nöronal inklüzyonlar olan Lewy cisimciklerinin (LC) varlığı ile karakterizedir. Literatürde diffüz LC hastalığı, kortikal LC hastalığı, Lewy tipi senil demans ve Alzheimer hastalığının LC varyantı şeklinde çeşitli terimler bulunmakla birlikte günümüzde Uluslararası Lewy Cisimcik Demansı Çalışma Grubu tarafından önerilen Lewy cisimcik demansı terimi kullanılmaktadır (McKeith ve ark. 1996).

LCD'nin en önemli özelliği progressif demansdır. Klinik olarak bu durum ilk önce Alzheimer hastalığı ya da vasküler demans olarak tanı alabilir. Alternatif olarak bazı hastalar klasik Parkinson hastalığı şeklinde başlar ve daha sonra demans gelişir. Hastaların küçük bir bölümünde aynı anda demans ve parkinsonizm bulunur (McKeith ve O'Brien 1999).

Hastaların çoğu ilk olarak yakın hafızanın zayıflamasından yakınmaktadır. Bazı hastalarda ise

hafıza korunmuş olmakla birlikte esas problem davranış bozukluklarıdır. Konuşmanın duraklaması, sözcük bulmada problemler, visüel yetilere özgü alanlarda güçlükler gibi özellikler hastalıkta erkenden oluşabilir. Hastalığın erken dönemlerinde dikkatsizlik, kavrama yeteneğinde kayıp ile birlikte kararsızlık gelişebilir ve bir Alzheimer dışı demans ihtimalini düşündürür.

LCD'yi Alzheimer hastalığından ayırmaya yardım eden önemli bir özellik hastalığın erken evreleri sırasında bilinç fonksiyonlarında çarpıcı dalgalanmaların bulunmasıdır (Brown 1999). Oldukça karakteristik olan diğer bir özellik tipik olarak ayrıntılı ve kompleks görsel halüsinasyonların ortaya çıkmasıdır (Klatka ve ark. 1996). Daha önceden demansı bulunan çoğu hastada kendiliğinden gelişen ve hafif derecede olabilen Parkinson hastalığının klinik özelliklerinin görülmesi de karakteristiktir. Tipik özellikleri öne eğik duruş, yürüyüş bozukluğu ve istemli hareketlerde yavaşlamadır. Tremor, demanslı hastalarda nadiren görülen parkinsona özgü bir özelliktir (Louis ve ark. 1997). Myoklonus da sıklıkla görülür ve genellikle hafif, spontan ve multifokaldır.

Uluslararası Lewy Cisimcik Demansı Çalışma Grubu tarafından LCD'nin klinik tanı kriterleri belirlenmiştir (McKeith ve ark. 1996):

1. LCD tanısı için gerekli olan ana özellikler:

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Normal sosyal ya da iş hayatını bozacak kadar belirgin progresif bilinç kaybı, erken dönemde olmasa bile progresyonla belirgin hale gelen ya da devamlı hafıza bozukluğu, dikkat ya da frontal subkortikal yeteneklerde kayıp ve visüel yetilere özgü yeteneklerin kaybı.

2. Aşağıdaki özelliklerden ikisinin bulunması LCD tanısı için olası, birinin bulunması ise LCD için daha az olasıdır:

- Farkında olma ve dikkat durumunda belirgin değişiklikler ile karakterize bilinç fonksiyonunda dalgalanmalar,
- Ayrıntılı ve iyi oluşturulmuş görsel halüsinasyonlar,
- Parkinsonizmin spontan motor özellikleri.

3. Tanıyı destekleyen özellikler:

- Tekrarlayan düşmeler,
- Senkop,
- Geçici bilinç kaybı,
- Nöroleptik sensitivite,
- Sistemize olan delüzyonlar
- Diğer halüsinasyon tipleri.

4. LCD tanısını daha az destekleyen bulgular:

- İnme, fokal nörolojik bulgular ya da görüntüleme yöntemleri ile ortaya konmuş inme,
- Klinik görünümü yeterli düzeyde açıklayabilecek herhangi bir beyin hastalığı ya da fiziksel rahatsızlığın fizik muayene ya da tetkikler ile ortaya konmuş olması.

Lewy cisimcik demansının patolojik özellikleri

LCD'de beyinin makroskopik görünümü Alzheimer hastalığındakine benzerdir. Ancak tipik olarak frontal, temporal ve parietal korteksde atrofi hafif-orta derecede olup, oksipital lob korunmuştur. Limbik yapılarda ise genellikle orta derecede ya da şiddetli atrofi bulunmaktadır. Substantia nigra ve lokus seruleusda solukluk mevcuttur (Kosaka 2000).

Lewy cisimciklerinin varlığı LCD'nin patolojik tanısında gerekli olan tek özelliktir. Lewy nöritleri,

plaklar, nörofibriler yumaklar, bölgesel nöronal kayıp, mikrovakuolizasyon, sinaps kaybı gibi LCD'ye eşlik eden diğer özellikler bütün olgularda bulunmayabilir (McKeith ve ark. 1996, Ince ve ark. 1998).

Lewy cisimcikleri

Lewy cisimcikleri (LC), Parkinson hastalığında olduğu gibi subkortikal nükleuslarda ve serebral kortikal bölgelerde bulunur. Orta ve yüksek molekül ağırlıklı formların da eşlik etmekte birlikte esas olarak düşük moleküler ağırlıklı nörofilamanlardan oluşmaktadır. Beyin sapı nükleuslarında genellikle substantia nigra ve lokus seruleusda bulunan, klasik morfolojiye sahip olan LC eozinofilik hyalin bir kor ve çevresinde şeffaf halo içerir. Kortikal LC hematoksilen-eozin boyası ile daha az belirgin olup, çevresinde halo içermeyen diffüz granüler eozinofilik küreler şeklindedir. Kortikal LC'nin saptanmasında ubiquitin immünohistokimyasal boyama kullanılmaktadır (Ince ve ark. 1998). Son zamanlarda a-synucleinin de bu anlamda yararlı olabileceği gösterilmiştir (Dickson 2001).

Alzheimer tipi ve LC patolojilerinin bir arada bulunduğu olgularda kortikal LC'yi küçük globüler yumaklardan ayırmak önemlidir. LC immünohistokimyasal olarak tau ile boyanmadıkları için kortikal nörofibriler yumaklar bulunan olgularda LC tanısı anti-tau antikorunun negatif olması ile konulabilir (Harrington ve ark. 1994).

LC'yi balonlaşmış küçük nöronlardan da ayırmak önemlidir. Bu nöronlarda hücresel uzantıların bulunmaması ve vakuolizasyonun olmaması ile birlikte anti-nörofilaman antikorları kullanılarak da ayırım yapılabilir.

LC'nin beyin sapında pigmente nükleer gruplar içindeki sıklığı azalmış olabilir. Bu durum sıklıkla Parkinson hastalığında olduğu gibi substantia nigra nöronlarının kaybı ile birlikte değildir. LCD hastalarında genel olarak substantia nigra nöron sayıları Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı arasında bir değerde bulunur (Perry ve ark. 1990). Ancak bazı olgularda substantia nigra nöron kaybı Parkinson hastalığına yakın derecede olabilir ve bu hastalar değişik derecede parkinson benzeri semptomlar gösterebilir. Parkinson hastalığında beyin sapında sıklıkla etkilenen diğer bir hücre grubu da

kolinerjik pedunculo pontin tegmental nükleus olup, bu yapı LCD'de bazen tutulabilir. Parkinson hastalığı ve LCD hastalarında LC ve nöronal kayıp nedeniyle lokus seruleus ciddi bir şekilde etkilenebilir (Perry ve ark. 1990).

Korteksin bir dereceye kadar LC tarafından tutulması demans olsun ya da olmasın Parkinson hastalığının bir özelliği olarak tanımlanmıştır. Bir çalışmada 37 Parkinson hastasının %35'inde kortikal LC bulunmuş ve bu hastalarda demansın LC ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Sugiyama ve ark. 1994). Bu yüzden kortikal LC patolojisi açısından LCD ve Parkinson hastalığı arasındaki fark kalitatif değil, kantitatifdir. LCD ve Parkinson hastalığında korteksde LC'nin dağılımı limbik bölgelerde yoğunlaşmıştır. Amygdaloid kompleks, insula, cingulate, transentorhinal ve entorhinal kortekslerin de LC oluşumu için ayrıcalıklı bölgeler olduğu gösterilmiştir (McKeith ve ark. 1996). Ancak hipokampal bölge tutulumuna ilişkin bir bulgu mevcut değildir. Neokortikal tutulum daha çok temporal bölgede şiddetli olup, tutulum şiddeti açısından şöyle bir sıralama yapılabilir: temporal > parietal = frontal > oksipital (Kosaka ve ark. 1984, Perry ve ark. 1990). Bir çok araştırmacı kortikal LC'nin derin tabakaları (4, 5 ve 6. kortikal tabakalar) daha sık tuttuğunu bildirmektedir (Kosaka ve ark. 1984). Etkilenen nöronlar küçük ya da orta boydadır. SMI32 (orta ve yüksek molekül ağırlıklı fosforilize olmayan nörofilamanların bir belirleyicisi) immünreaktivitesi kullanılarak yapılan bir çalışmada bu nöronların piramidal nöronlar olduğu ve parvalbümin (gaba-erjik internöronların bir belirleyicisi) içermediği gösterilmiştir. SMI32 pozitif nöron sayısının LCD'de %70 azaldığı ve LC oluşumunun ciddi nöronal disfonksiyon ve ölüm ile birlikte olduğu görülmektedir (Wakabayashi ve ark. 1995). Ancak parvalbümin immünreaktivitesi bulunan nöronlarında %40'lık bir azalma bulunması piramidal nöronların selektif olarak tutulmadığını göstermektedir. Bazı çalışmalarda kortikal LC sıklığı ile demansın şiddeti arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu bildirilmektedir. Ancak bu durum halen tartışmalıdır. Bu yüzden LC yaygınlığının LCD ve Parkinson hastalığı demansı için bir kaynak oluşturup oluşturmadığı şüphelidir. Çok ciddi derecede etkilenmiş LCD olgularında bile kortikal LC sıklığı benzer derecede bilinç fonksiyon

kaybı bulunan Alzheimer hastalarındaki yumaklardan bin kat daha azdır (Perry ve ark. 1990). Saf LCD olgularındaki bilinç fonksiyonu kaybına neden olan durum muhtemelen kortikal ya da subkortikal patolojik lezyonlar, diffüz moleküler patolojik değişiklikler, kortikal ve subkortikal nörotransmisyonadaki kompleks etkileşime bağlıdır.

Lewy nöritleri (Lewy ilişkili nöritler)

LCD'de hipokampus CA2 bölgesinde ubiquitin immünreaktif nöritlerin saptanması ile bu lezyonların Alzheimer hastalığı ve LCD'nin hipokampal patolojilerinin ayırımında yardımcı bir özellik olabileceği düşünülmüştür (Dickson ve ark. 1994). Lewy nöritleri bir nörofilaman anormalliği olup, diffüz bir topluluk şeklindeki kristalin içermeyen proteinler olarak tanımlanmaktadır. Hematoksileneozin boyamada görülmedikleri için ubiquitin immünhistokimyasal boyama uygulanmalıdır. Ayrıca nörofilaman ve a-synuclein için de immünreaktifdir. Elektron mikroskopisi bu yapılar içerisinde intermediate filaman komponentlerinin varlığını doğrulamaktadır. Hipokampus (CA2/3 bölgesi), amygdala, Meynert nükleus bazalis, dorsal vagal nükleus ve diğer beyin sapı nükleuslarında ortaya çıkabilir. Bu bölgelerde nöritler oldukça yoğun olarak bulunabilir. Ancak tirozin hidroksilaz ile immünreaktivite saptanmaması bunların substantia nigranın distal uzantılarından kaynaklanmadığını düşündürmektedir. LC ve nöritleri bir arada bulunabilir. Bir çalışmada CA2 nörit yoğunluğu ile LC demansı arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir. Parkinson hastalığındakine benzeyen nöritik patoloji Huntington hastalığı ve frontotemporal demansın bir alt grubunda da tanımlanmıştır. Ancak bu iki durumda nöritlerin dağılımı Parkinson hastalığı ve LCD'dekinden farklıdır (Ince ve ark. 1998). Lewy nöritlerinin LCD'nin patogeneğinde ve nöronal disfonksiyondaki rolleri bilinmemektedir.

Alzheimer tipi patoloji

LCD olgularının çoğunda Alzheimer hastalığının patolojik özellikleri de mevcuttur. LCD'de plak tipleri diffüz, tau pozitif nöritler ile birlikte olan nöritik plaklar ve tau negatif, ubiquitin pozitif nöritler ile birlikte olan nöritik plaklar olarak sınıflandırılmaktadır. Ayrıca A4 immünreaktivitesine göre de kategorize edilmektedir (McKeith ve ark. 1996).

LCD'nin Alzheimer hastalığından farklı bir demans sendromu olduğunu destekleyen iki patolojik bulgu mevcuttur. Birincisi belirgin Alzheimer tipi patoloji olmayan olguların bulunması, ikincisi ise LCD'de bulunan Alzheimer tipi patolojinin kantitatif ve kalitatif analizidir (Ince ve ark. 1998).

Neokorteksdeki kantitatif çalışmalar LCD olguları ile kontrol Alzheimer hastalığı olgularında senil plak yükünün benzer olduğunu göstermektedir. LCD ve Alzheimer hastalığı gruplarının görüntü analizi çalışmalarında aynı yaş ve eşit derecede demans bulunan hastalarda bA4 immünreaktif depolanmalarının ve farklı plak tipi oranlarının benzer olduğu görülmüştür. Kalitatif olarak bu durum Alzheimer hastalığının hücre iskeleti patolojisinden çok bA4 amiloidozisini yansıtmaktadır (McKenzie ve ark. 1996). Alzheimer hastalığındaki senil plaklar ve LCD'deki plaklar arasındaki esas ayırım tau için immünreaktif olan nöritik komponentin olmasıdır. Bu durum klasik nöritik görünümü LCD plaklarının sık olmaması demek değildir. Bu nöritlerin Alzheimer hastalığı ile ilişkili tau taşımaması anlamına gelmektedir. LCD'deki nöritik plaklarda GAP-43 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu durum Alzheimer hastalığına göre artmış nöronal filizlenmeleri düşündürmektedir. LCD olgularında nörofibriler yumakların varlığı değişkendir. Bir çok olguda bu lezyonların nadir olduğu ve daha çok temporal bölgede yoğunlaştığı görülmüştür. Bazı olgularda Alzheimer hastalığı olguları ile aynı derecede nörofibriler yumaklar bildirilmekle birlikte bu durum küçük bir bölümü oluşturmaktadır. Bu Alzheimer hastalığının LCD'den ayrılmasında kullanılan anahtar bir özelliktir.

LCD olguları aynı yaştaki kontrol grubuna ve demans olan ya da olmayan Parkinson hastalarına göre daha fazla hipokampal Alzheimer tipi patoloji gösterirler. LCD olgularında entorhinal korteksdeki amiloidozis yükü Alzheimer hastalığındaki kadar yoğun olabilir. Bu olağan tip ya da Alzheimer hastalığı varyantı LCD olarak adlandırılır. Ancak saf LCD olguları bu bölgede daha az senil plak içerir. Nörofibriler yumaklar ve granülovakuoler değişiklikler olgular arasında değişik derecelerde bulunabilir. Perforan yolların bütünlüğünü gösteren morfolojik işaretler LCD olgularında Alzheimer hastalığına göre daha az

değişmiştir. Bu değişiklikler LCD olgularında çok fazla rastlanmayan kısa dönem hafıza kaybı gibi nöropsikolojik bozukluklara neden olabilir (Ince ve ark. 1998).

Alzheimer hastalığı ve LCD arasındaki ayırım halen tam olarak sabit ve tanımlanmış kriterlere dayanmamaktadır. Literatürde bu iki durumu gösteren tanımlar birbirine karışmaktadır. Eğer sadece plağa dayalı bir metod kullanılacak olunursa bir çok LCD hastasının Alzheimer hastalığına sahip olduğu şeklinde yorumlanabilir. Öte yandan neokortikal yumaklar ya da tau immünreaktif nöritleri aranacak olunursa bir çok LCD hastasında Alzheimer hastalığı tanısı konamamaktadır.

Bölgesel nöronal kayıp

Parkinson hastalığı tanısız kriterlerini tam olarak içermemekle birlikte LCD klinik sendromunun önemli bir özelliği parkinson benzeri belirtilerin görülmesidir. LCD'nin bilinç fonksiyonu özelliklerinin tersine bu motor komponentin patolojik ve nörokimyasal kaynağı iyi tanımlanmıştır. LCD hastalarında substantia nigra dejenerasyonunun yaygınlığı Parkinson hastalığı ve normal kontrol grubu arasındadır (Perry ve ark. 1990).

Makroskopik olarak sıklıkla orta derecede substantia nigranın depigmentasyonu mevcuttur. Mikroskopik olarak nöron kaybı ve pigment inkontinansı Parkinson hastalığından daha azdır. LC hastalıkları ile ilgili nöronal kaybın mekanizması bilinmemekle birlikte apoptozis ihtimalini destekleyen bulgular mevcuttur (Tompkins ve ark. 1997). Substantia nigra sellüler patoloji Parkinson hastalığı ve LCD'de benzer olup, klasik LC ve şeffaf cisimcikler içerir. Şeffaf cisimcikler prekürsör bir lezyon olarak düşünülmektedir ve LC'den daha sık bulunmaktadır. Alzheimer hastalarında ise genellikle belirgin nigrasal dejenerasyon yoktur. Ancak bazı olgularda substantia nigra nörofibriler yumaklar ve küçük bir bölümünde aşırı parkinsonizm gelişebilir. Atipik Alzheimer hastalarında belirgin parkinson benzeri bulgulara bağlı yanlış LCD tanısı konulabilir (Ince ve ark. 1998). Bu şartlar altında progressif supranükleer palsi ve kortikobazal dejenerasyonu içeren diğer tau ilişkili nörodejeneratif hastalıkların atipik varyantlarına da yanlış LCD tanısı verilebilir (Feany ve ark. 1996). Bazı LCD olgularında tam

olarak Parkinson hastalığı gelişebilir. Bu olgularda nigral hücre kaybı Parkinson hastalığı gelişimi için gereken eşik değeri sıklıkla aşabilmiştir. Bazı olgularda belirgin substantia nigra nöron kaybı bulunmakla birlikte aşikar parkinsonizm yoktur. Bu olgularda striatumdaki ek patolojilerin nörotransmitter aktivitesini dengeleyen bir komponentte etki oluşturduğu öne sürülmektedir.

Lokus seruleus substantia nigradan daha fazla etkilenmiştir. Çıplak gözle bile tamamen depigmente olduğu görülebilir. LC genellikle sağlam kalan nöronlarda sıklıkla bulunur. Alzheimer tipi patoloji bulunan bazı olgularda LC'ye ek olarak substantia nigra nöronlarında yumak formasyonları görülebilir.

Serebrum içerisine uzanan diğer beyin sapı ve orta beyin nükleusları da LC içerebilir. Meynert kolinerjik nükleus bazalide de nöronal kayıp bildirilmektedir. Parkinson hastalığı, LCD ve Alzheimer hastalığında kontrol grubuna göre hücre kaybı yaklaşık %70'dir. Belirgin Alzheimer hastalığı patolojisi bulunan LCD olgularında bu nöronal topluluk LC ve nörofibriler yumaklar da içerebilir (Ince ve ark. 1998).

Mikrovakuolizasyon (spongioform değişiklik)

Esas olarak temporal bölgede ortaya çıkan bu anormallik bazı LCD olgularının bir özelliğidir (Hansen ve ark. 1989). Hastalığın şiddetine bağlı olarak etkilenen alanlarda ubiquitin pozitif granüler yapıların varlığı gösterilmiştir. Bu spongioform değişiklik prion ilişkili hastalıklardakine benzemekle birlikte anatomik dağılımı farklıdır. Prion proteini için immünohistokimyasal boyanmanın olmaması ile ayırım sağlanabilir.

Sinaps kaybı

Günümüzde sinaps yoğunluğunun tayininde doku kesitlerinde sinaptofizin gibi sinaptik proteinler için immünohistokimyasal boyama uygulandıktan sonra boyanma yoğunluğunun dansitometrik ölçümü kullanılmaktadır (Masliah ve ark. 1990). Alzheimer hastalığında sinaptik dansitenin %50'den fazla azaldığı bildirilmiş ve bu anormalliğin Alzheimer hastalığının azalmış bilinç performansı için önemli bir kaynak olduğu düşünülmüştür. Vasküler demans ve AIDS gibi diğer hastalıklar için de ben-

zer bulgular mevcuttur. LCD hastalarının neokorteks ve entorhinal korteksinde sinaptik kayıp Alzheimer hastalarındakine benzer orandadır. Ancak bu olgular LC varyantı alt grubundadır ve özellikle entorhinal bölgede belirgin Alzheimer tipi patoloji gösterirler. Bu yüzden sinaptik kaybın ölçümü LC patolojisinden çok Alzheimer tipi patolojiye bağlı olabilir. Son bir çalışmada LCD hastaları ile saf LCD olguları karşılaştırılmış ve LCD varyantı hastalarda belirgin sinaps kaybı %20 iken, saf LCD grubunda %10 kadar, belirgin olmayan bir azalma olduğu saptanmıştır (Samuel ve ark. 1997).

Nörokimyasal anormallikler ve nörotransmitter eksiklikleri

LCD'de Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığında olduğu gibi spesifik subkortikal nükleuslarda nöronal kayıp meydana gelmektedir. Klinik anormallikler ile birlikte olması nedeniyle LCD'de en fazla dikkat toplayan kolinerjik (bilinç ve psikotik semptomlar ile ilişkili) ve dopaminerjik (parkinsonizm ile ilişkili) nörokimyasal sistemlerdir (Langlais ve ark. 1993). Alzheimer hastalığında depresyon ve delüzyonlardan sorumlu olan noradrenerjik ve 5-HT sistemleri LCD'de tam olarak araştırılmamıştır.

LCD'nin tam olarak nedeni bilinmemektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı arasındaki genetik çakışmanın sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Ailesel Alzheimer olgularının çoğunda hastalık süresinin uzaması ile birlikte LC yoğunluğunda artış ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda saptanan APP genindeki mutasyonlar LC oluşumunu hızlandırmaktadır (Halliday ve ark. 1997). Ancak parkinsonizm belirgin bir klinik özellik olarak bulunmamaktadır. Bir çok çalışmada Alzheimer hastalığı ve LCD hastalarında apolipoprotein E ε4 alleli yaygınlığında bir artış olduğu bildirilmektedir. Demans bulunan Parkinson hastalığı olgularında da ε4 allelinin sıklığında da bir artış mevcuttur. Ayrıca LCD ve Parkinson hastalarında sitokrom P450 (CYP2D6) allelinin sıklığında artış saptanmıştır (Kurth ve Kurth 1993). Bu bulgular Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı ile LCD arasındaki ilişkiyi açıklayabilmektedir.

KAYNAKLAR

- Brown DF (1999) Lewy body dementia. *Ann Med*, 31(3):188-196.
- Dickson DW, Schmidt ML, Lee VM ve ark. (1994) Immunoreactivity profile of hippocampal CA2/3 neurites in diffuse Lewy body disease. *Acta Neuropathol*, 87:269-276.
- Dickson DW (2001) Alpha-synuclein and the Lewy body disorders. *Curr Opin Neurol*, 14(4):423-432.
- Feany MB, Mattiace LA, Dickson DW (1996) Neuropathologic overlap of progressive supranuclear palsy, Pick's disease and corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*, 55:53-67.
- Halliday G, Brooks W, Arthur H ve ark. (1997) Further evidence for an association between a mutation in the APP gene and Lewy body formation. *Neurosci Lett*, 227:49-52.
- Hansen LA, Masliah E, Terry RD ve ark. (1989) A neuropathological subset of Alzheimer's disease with concomitant Lewy body disease and spongiform change. *Acta Neuropathol*, 78:194-201.
- Harrington CR, Perry RH, Perry EK ve ark. (1994) Senile dementia of Lewy body type and Alzheimer type are biochemically distinct in terms of paired helical filaments and hyperphosphorylated tau protein. *Dementia*, 5:216-228.
- Ince PG, Perry EK, Morris CM (1998) Dementia with Lewy bodies. A distinct non-Alzheimer dementia syndrome. *Brain Pathol*, 8(2):299-324.
- Klatka LA, Louis ED, Schiffer RB (1996) Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: A clinicopathological study using Alzheimer's disease and Parkinson's disease comparison groups. *Neurology*, 47:1148-1152.
- Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K ve ark. (1984) Diffuse type of lewy body disease: Progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree - A new disease. *Clin Neuropathol*, 3:185-192.
- Kosaka K (2000) Diffuse Lewy body disease. *Neuropathology*, 20(Suppl):73-78.
- Langlais PJ, Thal L, Hansen L ve ark. (1993) Neurotransmitters in basal ganglia and cortex of Alzheimer's disease with and without Lewy bodies. *Neurology*, 43:1927-1934.
- Louis ED, Klatka LA, Lui Y ve ark. (1997) Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. *Neurology*, 48:376-380.
- Kurth MC, Kurth JH (1993) Variant cytochrome P450 CYP2D6 allelic frequencies in Parkinson's disease risk. *Am J Med Genet*, 48:166-168.
- Masliah E, Terry RD, Alford M ve ark. (1990) Quantitative immunocytochemistry of synaptophysin in human neocortex: An alternative method to estimate the density of presynaptic terminals in paraffin sections. *J Histochem Cytochem*, 38:837-844.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K ve ark. (1996) Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB International Workshop. *Neurology*, 47:1113-1124.
- McKeith I, O'Brien J (1999) Dementia with Lewy bodies. *Aust N Z J Psychiatry*, 33(6):800-808.
- McKenzie JE, Edwards RJ, Gentleman SM (1996) A quantitative comparison of plaque types in Alzheimer's disease and senile dementia of the Lewy body type. *Acta Neuropathol*, 91:526-529.
- Perry RH, Irving D, Blessed G ve ark. (1990) Senile dementia of Lewy body type: A clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci*, 95:119-139.
- Samuel W, Alford M, Hofstetter CR ve ark. (1997) Dementia with Lewy bodies versus pure Alzheimer's disease: Differences in cognition, neuropathology, cholinergic dysfunction, and synaptic density. *J Neuropathol Exp Neurol*, 56:499-508.
- Sugiyama H, Hainfellner JA, Yoshimura M (1994) Neocortical changes in Parkinson's disease, revisited. *Clin Neuropathol*, 13:55-59.
- Tompkins MM, Basgall EJ, Zamrini E ve ark. (1997) Apoptotic-like changes in Lewy-body-associated disorders and normal aging in substantia nigral neurons. *Am J Pathol*, 150:119-131.
- Wakabayashi K, Hansen LA, Masliah E (1995) Cortical Lewy body-containing neurons are pyramidal cells: Laser scanning confocal imaging of double-immunolabelled sections with anti-biubiquitin. *Acta Neuropathol*, 89:404-408.

Anksiyete Bozuklukları - III

18-22 Mart 2002 - Antalya

Yazışma adresi:

Doç. Dr. Nesrin Dilbaz,
Ankara Numune Hastanesi 2. Psikiyatri Kliniği
e-mail: dilbaz@superonline.com

ANKARA NUMUNE HASTANESİ PSİKİYATRİ KLİNİKLERİ VE ANKSİYETE
DERNEĞİNİN KATKILARIYLA

XI. Anadolu Psikiyatri Günleri

05-08 Haziran 2002 - Adana

Başvuru:

Yrd. Doç. Dr. Lut TAMAM
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı
01330 Balcalı - Adana

Tel :0 322 - 338 6505, Faks :0 322 - 338 6505,
e-mail: ltamam@mail.cu.edu.tr,
nozpoyraz@mail.cu.edu.tr

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PSİKİYATRİ ANABİLİM
DALI & TÜRKİYE PSİKİYATRİ DERNEĞİ