

ALZHEİMER HASTALIĞI

ALZHEIMER'S DISEASE

Serdar KESKEN

SUMMARY

Dementia is generally regarded as an acquired loss of cognitive function due to an abnormal cerebral condition. Many conditions including, vascular diseases, malignancy, trauma, metabolic disorders, alcoholism and exposure to other toxic agents may cause dementia. However, more than 50% of all dementia patients have Alzheimer's Disease (AD).

The most important clinical features of AD are loss of memory, difficulty in daily problem solving and language and visuospatial deficits. Delusions, hallucinations and depression are also common in the early phases. Moreover, the senile plaques, neurofibrillary tangles, granulovacuolar degeneration, and amyloid deposits in blood vessels (amyloid angiopathy) and plaques are common neuropathologic changes in the brain.

In this paper, new approaches to the etiopathogenesis, clinical diagnosis and treatment of AD are reviewed.

(Key Words: Cognitive functions, Dementia, Memory)

ÖZET

Genel bir değerlendirme ile demans, kognitif fonksiyonların yitilmesi ile ortaya çıkan akiz bir serebral fonksiyon bozukluğudur. Alkolizm ve diğer toksik maddeler, damarsal hastalık, malinite, travma, metabolik bozukluklar gibi birçok nedenlerle demans ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, tüm demanslı olguların %50'sinden fazlası Alzheimer Hastalığı (AH) tanısı almaktadır.

AH'nin en önemli klinik bulguları; bellek yitimi, gündelik işlerini yapmada güçlük, lisan fonksiyonlarında ve görsel algılamada bozukluklardır. Hastalığın başlangıcında, delüzyonlar, halüsinasyonlar ve depresyon yaygındır. Ayrıca beyinde senil plaklar, nörofibriler yumaklar, granulovakouler dejenerasyon, kan damarlarında amiloid birikim ve plak oluşumu (amiloid anjiyopati) gibi nöropatolojik değişiklikler sıklıkla görülür.

Bu yazıda AH'da, etyopatogenez, klinik tanı ve tedavide yeni yaklaşımlar gözden geçirilmiştir.

(Anahtar Kelimeler: Bellek, Bilişsel fonksiyonlar, Demans)

Kognitif ve entellektüel fonksiyonların ilerleyici kaybı ile karakterize bir klinik sendrom olan demans, yaşlı nüfusun artması ile birlikte özellikle gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık sorunu haline almıştır. 60 yaşın üzerinde demans gelişmesi, tüm toplumda %5'e yaklaşan orandadır. Çoğunlukla yaşlı nüfusun etkilenmesine rağmen tüm demans olgularının yaklaşık %4'ü emeklilik yaşının altındadır ve hatta 40'lı yaşlarda da demans görülebilmektedir. Demans kavramı, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (DSM III-R ve sonrada DSM IV) yayınladığı esaslara göre ele alınmakta ve tanınmaktadır (Tablo 1) (12). Demanslar başlıca 3 grupta toplanmaktadır. Birinci grup, Alzheimer Hastalığı'nın (AH) prototipi oluşturduğu primer dejenatif demanslardır. İkinci grup ise, multi-enfarkt demanslar (vasküler de-

mans) olarak bilinen gruptur. Üçüncü grupta da, alkolizm, toksik maddeler, nutrisyonel, metabolik ve endokrin bozukluklar, malinite, travma gibi nedenlerle ortaya çıkan demanslar ve bazı nörolojik hastalıklara eşlik eden demanslar yer almaktadır (1). AH, demans kavramı içinde oldukça geniş bir yer tutmaktadır. Tüm demans olgularının %55-65'ini AH oluşturmaktadır. Vasküler demanslar %10-15, alkolik demanslar %5-10, diğer nedenlerle ortaya çıkan demanslar da %15-20 oranında görülmektedir. AH'nun insidensi her yıl için 100.000 de 123'dür (1,2,3,4).

Demans, hastalanan bireyin kendisini yakın çevresini ve toplumu ilgilendiren önemli bir sosyo-ekonomik problem yaratmaktadır. Önde giden demans nedeni olarak AH, özellikle gelişmiş ülkelerde sağlık giderlerinde önemli yer tutmaktadır. 2000 yılında dünya nüfusunun 600 milyonu 65 yaşın üstünde olacaktır. Bu da yaklaşık olarak 30 milyon AH olgusu demektir. Halen sadece İngiltere'de 400.000 AH olgusu vardır. 2030 yılında ABD'de, tüm demanslı olgu sayısının 51 milyon kadar olacağı ve bunun da yarısından fazlasını AH'nin oluşturacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde de yaşlı nüfusun artışı ile birlikte AH'nun görülme sıklığında artma beklenmektedir. Bu nedenle, hastalığın tanısının konulmasında klinik kriterler ve kesin tanı ölçütlerinin bilinmesi gerekmektedir. Tedavide henüz başarı elde edilmemiş olmasına rağmen gelecek için, yoğun araştırmalar sürmekte ve ümit vermektedir (4,5,6,7).

TABLO 1: Demansların DSM-IV'e göre tanı kriterleri.

- A. Kısa ve uzun süreli bellek bozukluğunun gösterilebilir kanıtları olmalıdır. Kısa süreli bellekteki bozulma, 5 dakika sonra anımsanması istenen üç nesnenin ismini anımsayamama ile belirlenir. Uzun süreli bellek bozukluğu, geçmiş kişisel bilgileri anımsayamadığının gösterilmesi ile anlaşılır. (Örn.: doğum tarihi, evlenme tarihi gibi)
- B. Aşağıdaki kriterlerden en az birinin varlığı:
1. Soyutlama yeteneğinde bozulma: Birbirine ilişkili sözcükler arasında benzerlikler kuramama, kavram ve sözcükleri tanımlayamama.
 2. Yargı bozukluğu: Kişisel, ailesel, mesleki sorunlar ve işlerde mantıklı planlar yapamama.
 3. Yüksek kortikal işlevlerde bozukluk: Afazi, apraksi, agnozi ve yapılandırma güçlüğü.
 4. Kişilik değişikliği, yani premorbid özelliklerin abartılmış hali, yada bozulması.
- C. "A" ve "B" ölçütlerindeki bulgular sosyal mesleki ve kişisel ilişkilerde bozulmaya yol açmaktadır.
- D. Hastalık tablosu yalnızca deliryum sırasında ortaya çıkan bozukluklardan ibaret değildir.
- E. Aşağıdakilerden 1. ya da 2. sinden birisinin varlığı.
1. Öykü, fizik bakı ya da laboratuar incelemelerinde, özgül bir organik etkenin etyolojik olarak, bu bozuklukla ilişkili olduğu yargısına varılmış olması.
 2. Böyle bir kanıt yoksa bozukluk organik olmayan bir bozukluk ile kesin olarak ilişkili değilse, etyolojik bir etkenin varlığı varsayılabilir.

KLİNİK TABLO

Primer dejenatif demans grubunda, ilerleyici kognitif bozukluklarla kendini gösteren hastalıklar yer almaktadır. Bu grupta en önemli ve prototip hastalık AH'dir. İkinci sırada ise Pick Hastalığı gelmektedir. Normal yaşlılıkta sinir sisteminde belirli bazı değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Ancak bunlar bireyin sosyal ve mesleki yaşantısını bozmayacak düzeyde olmak

tadır. Yaşlılıkla birlikte, insanların huy ve davranışlarında, psikolojik yapılarında görülen bu değişimlerden farklı, patolojik bir durumdur. Bellek, orientasyon ve kognitif fonksiyonlarda kayıplar, bireyin sosyal ilişkilerini ve yaşam biçimini önemli ölçüde değiştirmektedir (6,7).

AH'nda en önemli bulgu diğer demanslarda da olduğu gibi bellek bozukluğu yani unutkanlıktır. Bellek bozukluğu sınırlı ölçüde de olsa kognitif (bilişsel) yıkımın önemli ölçütlerinden birisidir. Klinik süreç üç döneme ayrılır. Başlangıçta unutkanlık, isimleri ve adresleri unutma şeklindedir. Sosyal ve çalışma hayatı henüz etkilenmemiştir. Kognitif bozukluk henüz parsiyeldir ve ayrıntılı nöropsikolojik testlerle ortaya konulabilir (5,7). İkinci dönem, konfüzyonel evredir. Geçmişe yönelik bellek korunmuş olmasına karşın yakın bellek yitimi belirgindir. Bu dönemde topografik bellek bozukluğu nedeni ile hastanın önemli günlük işlevleri gerçekleştiremediği gözlenir. Demansif dönem olan üçüncü evrede ise, kognitif bozukluk jeneralize bir hal alır, tüm komponentleri ile kendini gösterir. Bellek yıkımı, orientasyon bozukluğu ve üst kortikal işlevlerde önemli defistler görülür (afazi, apraksi, agnozi, akalkuli, aleksi vb.). Sosyal yaşamla ilişkili tüm işlevlerde de derin kayıplar ortaya çıkar. Daha ileri dönemlerde; frontal lob özelliklerinin egemen olduğu primitif refleksler ile hezeyanlar, halüsinasyonlar ve agressif dönemler birbirini izler. Olguların %40-50'sinde psikiyatrik bulgular gözlenir. Erken dönemde depresyon oldukça sık görülür (1,3,7).

Kognitif bozukluğun erken dönemde ortaya konulabilmesi için bir aile ferdinin yardımına gereksinim vardır. Eşyalari, isimleri, telefon numaralarını, akrabaları, basit günlük hesapları ve randevuları unutma ya da karıştırma gibi bozukluklar araştırılmalıdır. Aile içinde rollerin değişimi, örneğin parasal işleri yapmakta güçlük nedeniyle bunu eşlerin üstlenmeye başlaması önemli bir kriterdir. Anksiyete ve depresyona bağlı kogni-

tif bozukluk ile demansa bağlı kognitif bozukluk, özellikle erken dönemde karıştırılabilir. Ancak demanslı hastalar kognitif alandaki yetersizliklerinin farkında değildirler. Önemli nörolojik bulguların ortaya çıktığı ileri dönemlerde, olası diğer organik patolojilerin de ayırt edilmesi gerekir (8,9,10). Klinik heterojenite, değişik klinik varyasyonlar gösteren bir hastalık olduğu için, tanıyı kesinleştirmede güçlükler yaşanabilir (4,11,12).

AH her ne kadar yaşlılıkta ortaya çıkmakta ise de, kırklı yaşlarda da başlayabilir. Ancak bu erken olgularda tanı çoğunlukla gecikir. Erken başlangıç gösteren olgularda konuşma ve dil fonksiyonları ile vizüo-spasyal yeteneklerde kayıplar daha sıktır. Hastalığın gidişi zaman zaman platolar çizebilir fakat amansız bir şekilde ilerleme devam eder. Tanı konulmasından sonra yaşam süresi 7-10 yıldır. Sıklıkla enfeksiyonlar, bronkopnömoni ve kazalar sonucu hastalar kaybedilirler (13,14,15).

KLİNİK TANI

Olası tanı sapmaları, hasta birey, ailesi ve ilişkide olduğu çevre için önemli sorunlar yaratabileceğinden, AH'nın klinik tanısının doğruluğu geçerli sabit kriterlere bağlanmıştır. Klinik tabloda da vurgulanan özellikler ve hastalığın progressif seyri kesin tanı koymaya yetmeyebilir (15,16,17,18). Bu nedenle AH için klinik kriterler oluşturulmuş ve tanı bu standartlara bağlanmıştır. Bunlardan birincisi DSM-IV de yer alan tanı kriterleri (Tablo 2), ikincisi NINCDS-ADRDA grubu kriterleri (Tablo 3), üçüncüsü de daha az sıklıkta kullanılan ECRCD kriterleridir (1,3,4,12).

TABLO 2: Alzheimer Hastalığının, DSM-IV'e göre tanı kriterleri.

-
- A. Demans
 - B. İlerleyici yıkım sürecinin, genellikle gizli ve sinsi bir şekilde başlaması.
 - C. Hastalık öyküsü, fizik bakı ve laboratuvar incelemeleri sonucu diğer spesifik demans nedenlerinin ekarte edilmiş olması.
-

Yukarıda sayılan üç ayrı klinik tanı kriterleri ile yapılan çalışmalarda, en yüksek duyarlılığa sahip kriterlerin NINCDS-ADRDA olduğu, en yüksek patolojik uygunluğun da yine bu kriterlerle konulmuş klinik tanıları olduğu bildirilmiştir. Klinikopatolojik korelasyonda DSM-III-R kriterleri orta derecede duyarlı görülmüştür. Güvenilirlik açısından da sıralama NINCDS-ADRDA, DSM-III-R ve ECRCD şeklinde gerçekleşmiştir (2,3,4). Kısacası NINCDS-ADRDA kriterleri AH'nın klinik tanısında standardizasyonun sağlanması, erken tanı ve tedavinin değerlendirilmesi ve olaya somut bir yaklaşım sağlama gibi önemli bir boşluğu doldurmaktadır.

Ayrıcı tanıda; demansa yol açan diğer olaylar ve demans sendromları başta yer alır (Tablo 3). Bunlardan başka, selim yaşlılık unutkanlığı, depresyon ve depressif psödo-demans tabloları unutulmamalıdır. Ayrıca yaşlılıkta değişik metabolik ve viseral yetmezlikler nedeniyle görülen konfüzyonel durumlar, delirium tabloları demansla karıştırılabilir. Kronik dönem şizofrenik bozukluklar da demansın ve AH'nın ayrıcı tanısında yer alır (2,14).

ETYOPATOGENEZ

AH'nı başlatan etyolojik neden ya da nedenler konusunda, çeşitli görüşler öne sürülmektedir. Etiyolojide, enfeksiyonlar, genetik bozukluklar, toksik ve otoimmün nedenler ile nöronal transmisyonunda gözlenen biyokimyasal bozukluklar sorumlu tutulmaktadır (8,17,18). Jacob-Creutzfeld ve Kuru Hastalığı gibi demans tablosuna yol açan yavaş seyirli virus enfeksiyonları hayvan deneyleri sırasında birinden diğerine bulaştırılabilmektedir. Bu hastalıklardaki spongiyoform dejenerasyon gösteren patolojik görünüm AH'daki amiloid birikimlerle benzerlikler göstermektedir. Fakat, AH olgularının beyin ekstreleri ile yapılan inokulasyonlarda başarı sağlanamamıştır (7,13). Jacob-Creutzfeld Hastalığı ve AH otosomal dominant geçişli genetik yakınlığa sahiptirler. Her iki-

TABLO 3: Alzheimer Hastalığı'nın NINCDS-ADRDA'ya göre tanı kriterleri.

I. OLASI AH TANI KRİTERLERİ:

- Klinik muayene, Mini-mental State ve Blessed Demans Skalası veya benzer muayenelerle demansın tesbiti ve nöropsikolojik testlerle bunun kanıtlanması.

II. OLASI AH TANISI DESTEK KRİTERLERİ:

- Dil (afazi), motor beceri (apraksi), algılama (agnosi) gibi spesifik kognitif işlevlerde bozukluk.
- Günlük yaşam aktivitesinde yetersizlik, davranış değişikliği.
- Özellikle nöropatolojik olarak doğrulanmış olgular da ailede benzer hastalık öyküsü.
- Laboratuvar Bulguları: Normal BOS, normal EEG patterni ya da artmış yavaş aktivite gibi nonspesifik değişiklikler.
- BBT'de serebral atrofi bulgusu.

III. DEMANSIN DİĞER NEDENLERİ DIŞLANDIKTAN SONRA, OLASI AH İLE UYUMLU DİĞER KLİNİK ÖZELLİKLER:

- Hastalık sürecinde görülen platolu seyir.
- Depresyon, insomni, inkontinans, delüzyonlar, illüzyonlar, hallüsinasyonlar, katastrofik verbal, emosyonel ve fizik patlamalar, seksüel bozukluklar ve kilo kaybı semptomları.
- Bazı hastalarda, özellikle ileri dönemlerde artmış kas tonusu, myokloni, yürüyüş bozukluğu gibi nörolojik bulgular.
- Hastalığın ileri dönemlerinde epileptik nöbetler.
- Yaş ile uyumlu BBT bulguları.

IV. OLASI AH TANISINDA BULUNMAMASI GEREKEN KUŞKULU KLİNİK ÖZELLİKLER:

- Ani, apoplektik başlangıç.
- Hastalığın erken dönemlerinde hemiparezi, duyu kaybı, görme alanı defekti ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulgular.
- Başta veya ilk dönemlerde nöbetler, yürüyüş bozuklukları.

V. MUHTEMEL AH TANI KRİTERLERİ:

- Demansa yol açabilecek başka nörolojik, psikiyatrik ve sistemik bozuklukların yokluğunda demans sendromunun temel bulguları ile tanı konulur.
- Demansa neden olmayan ikinci bir beyin veya sistemik hastalığın varlığında tanı konulabilir.
- Araştırma çalışmalarında tek bir kognitif defisit tedrici ve progresif olarak bozulması ile tanı konulabilir.

VI. KESİN AH TANI KRİTERLERİ:

- Olası AH tanı kriterleri.
- Biyopsi veya otopside histopatolojik bulguların varlığı.

sinde de demans ve kortikal işlevlerde bozukluklar ön planda bulgulardır (19,20). AH'da olguların yarısında aile öyküsü saptanabilir, bunların ancak %10'u otosomal dominant geçiş göstermektedir (18). Down Sendromlu hastaların beyinde bulunan amiloid protein zincirlerinin dizilişinin AH'daki dizilime benzediği saptanmıştır. Bazı çalışmacılar bu noktadan hareketle AH'nın da Down Sendromu gibi 21. kromozomla ilgili bir bozukluk olacağını iddia etmektedirler.

Patolojik incelemelerde gözlenen en önemli bulgu, senil plaklar ve bunların ortasında alüminyum birikimlerine rastlanmasıdır. Bu elementin etyolojideki rolü kanıtlanmamıştır. Ayrıca patogeneizde rol aldığı iddia edilen bir başka toksik madde de melamindir (21,22). AH'ına sebep olan virüs yada "prion" benzeri etkenler, öne sürülmüştür. Genetik geçişin daha sık olduğu ve bunlarda 14.kromozomun bir bölgesinde mutasyon olduğu saptanmıştır. Geç yaşta başlayan olgularda ise Beta amiloidi bağlayan apolipoprotein E'nin genotipik varyasyonu rol oynamaktadır denilmektedir. Son yıllarda ağırlıklı olarak otoimmün sebepler üzerinde durulmakta ve AH olgularında immün sistem yanıtları, serum oto-antikorları ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (23,29).

AH'nda subtortikal nükleuslarda ortaya çıkan dejenerasyon ve biyokimyasal bozukluk, kortikal nörotransmisyonu etkilemektedir. Etkilenen başlıca nükleuslar, Mynert'in nükleus bazalisi (kolinerjik), substansia nigra'nın A4 subgrub çekirdekleri (dopaminerjik), lokus seruleus (noradrenerjik) ve median rafe (serotonerjik) çekirdeğidir. AH'da çeşitli nedenlerle ortaya çıkan subkortikal ve kortikal dejenerasyon, nöronal transmisyonda önemli iletim defektlerine yol açmaktadır. Bundan en çok etkilenen sistem kolinerjik ileti sistemidir. Bu nedenle ki tedavide de kolinerjik ilaçlar önemli bir yer tutar (31,38,39,42). Asetilkolinerjik nöronal yıkım özellikle hipokampusta, neokorteksin piramidal pücrelerinde ve Mynert' in

TABLO 4: Klinikte demansla birlikte görülen hastalıkların sınıflaması.

-
- I. NÖROLOJİK OLMAYAN HASTALIKLARLA BİRLİKTE OLAN DEMANSLAR
- Hipo/ hipertirodizm
 - Cushing Hastalığı
 - Beslenme bozuklukları (Nöroanemik Sendrom, Wernicke- Korsakoff Sendromu, Pallegra, diğer avitaminozlar)
 - Kronik meningoensefalitler, meningovasküler sifiliz.
 - Familial ve edinsel hepatolitiküler degenerasyon, (Wilson Hastalığı).
 - Kronik ilaç kullanımı, intoksikasyonu.
- II. NÖROLOJİK HASTALIKLARLA BİRLİKTE OLAN DEMANSLAR:
- A. Daima nörolojik hastalıklarla birlikte olan demanslar:
- Huntington koresi
 - Schilder Hastalığı ve diğer demyelinizan hastalıklar.
 - Amoratik familial idiosi ve diğer lipid depo hastalıkları.
 - Myoklonik epilepsilerle birlikte demans.
 - Subakut spongiform ensefalopati, Jacop-Creutzfeld Hastalığı, Kuru Hastalığı.
 - Hereditör serebellar ataksiler.
 - Serebral bazal ganglionları, serebellar çekirdekleri tutan dejeneratif hastalıklar.
 - Spastik parapleji ile birlikte demans.
 - Progresif supranükleer hastalıklarla birlikte demans.
- B. Sıklıkta nörolojik hastalıklarla birlikte olan demanslar:
- Trombotik veya embolik, tıkaçıcı serebrovasküler hastalıklar.
 - Beyin tümörleri, beyin abseleri.
 - Kafa travmaları, kronik subdural hematom.
 - Marchiafava-Bignami Hastalığı.
 - Normal basınçlı veya obstruktif hidrosefali.
 - Progresif multifokal lökoensefalit.
- III. GENELLİKLE EN ÖNEMLİ BULGUSU DEMANS OLAN NÖROLOJİK VEYA NÖROLOJİK OLMAYAN HASTALIKLAR:
- Alzheimer Hastalığı
 - Pick Hastalığı
 - AIDS demansı
 - Alkolik demans
 - Diğer nonspesifik dejeneratif hastalıklar.
-

bazal nukleusunda gözlenen dejenerasyon ve nörotransmisyon defekti, sekonder olarak kortikal difuz projeksiyon yollarında da kendini gösterir. Böylece kortekste başlıca M2-kolinerjik reseptör yoğunluğunda düşme gözlenir. (23,28).

Benzeri değişimler lokus seruleusta da gözlenir. Noradrenerjik sistemde ortaya çıkan biyosentez azalması kortekse yansır ve difuz nöronal iletimde defektler oluşur. Dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerin yanı sıra, GABA, glutamat, aspartat gibi bazı nöropeptid yapıdaki transmittörlerin etkili olduğu reseptörlerin sayısında da azalmalar gözlenmektedir (7,21,28).

NÖROPATOLOJİ

Makroskopik olarak AH'ndaki değişiklikler diğer demanslardaki değişimlerden farklıdır. Frontal ve temporal loblarda belirgin olmak üzere serebral atrofi görülür. En önemli nöropatolojik mikroskopik bulgu senil plaklardır. Bunlar 20-50 mikron büyüklüğündedir, en çok hipokampusta ve neokortekste yaygın olarak görülürler. Dejenere olan nöronal yapılar, akson ve dentritler (distrofik nörit) ile amiloid özünü içermektedirler. Çevrelerinde astrositler ve mikrogial hücreler bulunur, plağın merkezinde de amiloid birikimi ve kan damarlarında amiloid anjiyopati gelişimi üzerinde araştırmalar yoğunlaştırılmıştır. Amiloid plak ve anjiyopati oluşumuna yol açan fibrilleri oluşturan bu proteinin yapısı aydınlatılmıştır. Bu yapı sistemik amiloidozda görüldenden farklıdır. 39-43 amino asitten oluşmuştur. AH'da senil plaklarda ve kan damarlarında birikir ve kongofilik amiloid anjiyopati olarak da bilinir. Beta A4 proteini olarak da isimlendirilen bu maddenin kaynağını glialardan, nöropeptidlerden, hormonlardan, trofik faktörlerden yada virüs benzeri prion oluşumlarından aldığı gibi bir çok görüş mevcuttur (5,7,15,21,30,31).

Mikroskopik incelemede ikinci önemli yapı, nörofibriler yumaklardır. Sıklıkla tem-

poral lobta görülürler. Çift sarmalı filamentlerden oluşmaktadır. Bunların kaynağı dejeneren olan hücreler, ve asıl önemli komponentini de "tau" proteini denilen ve mikrotubullerin integrasyonunda rol alan maddenin oluşturduğu bildirilmektedir. Nöronlar içinde nukleusun yakınında görülür ve gümüş boyama ile gösterilebilir. Diğer bir patolojik bulgu granulovakuoler dejenerasyondur. Yoğunlukla, hipokampustaki (Sommer, H1 bölgesi) piramidal nöronlarda görülür. İntrasitoplazmik, koyu bazofilik granüller içeren vakuollerdir. Özellikle senil plaklar ve granulovakuoller dejenerasyonun yoğunluğu ile kortikal nöron kaybı ve negatif kayıp arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (5,7,30,31).

AH'da bunlardan başka histopatolojik olarak, Hirano cisimcikleri denilen parlak eozinofilik çubuklar görülür. Hipokampusta bulunurlar, RNA birikimi ile ilgili oldukları sanılmaktadır. Amiloid kongofilik anjiyopati ise yine daha önce de söz edildiği gibi senil plaklardaki amiloid proteinle aynı özelliği taşıyan maddenin kan damarlarında oluşturduğu bozukluktur. Küçük ve orta boylu leptomeningeal ve superfisial kortikal arterlerde, özellikle frontal ve parietal bölgelerde artaya çıkar. Damar duvarlarında kalınlaşma ile seyrederek kongo kırmızısı ile boyandığı için kongofilik anjiyopati denilmiştir (7,31).

LABORATUVAR İNCELEMELERİ

AH tanısı düşünülen olguların incelenmesinde ilk olarak, demans sendromu tanısının konulması gerekmektedir. Bunu takiben de demansa yol açan faktörler sırasıyla araştırılmalıdır. Öncelikle, DSM-IV ve NINCDS-ADRDA klinik tanı ölçütlerinde de yer alan kognitif yıkımın nöropsikiyatrik testlerle değerlendirilmesi yapılmalıdır. Çok sayıda standart nöropsikolojik test bataryası mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanları; "Mini Mental Durum Değerlendirilmesi", "Blessed Demans Skalası", "Geriatrik Mental Durum Testi" gibi bellek, dikkat, oryantasyon, hesaplama ve yüksek kortikal fonksi-

yonları değerlendiren, "Benton Görsel Bellek Testi" ve "Bender Gestalt testi" de kullanılmaktadır (6,7,9,10).

Yaşlı hastalarda, davranış bozuklukları daha ön planda olduğu için bu olgular sıklıkla psikiyatrişlere gönderilmektedir. Daha genç hastalar ve atipik demans olguları nörologlara başvurlar. Tedavi edilebilir demans tiplerinin ayırımının yapılması önemlidir. Sekonder nedenlerle demansa yol açan bir çok hastalığın laboratuvar incelemeleri sonucu tanı alması ve tedavisi olasıdır. Bunun için bir dizi hematolojik, biyokimyasal, endokrin, hormonal, serolojik testler, özellikle B₁₂ vitamini düzeyi (pernişiyöz anemi) ve kardiyolojik değerlendirmeler yapılmalıdır. Kanda toksik madde aranması, Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) tetkikleri, önemli bazı elektrolitlerin düzeyi de gerekirse araştırılabilir (5,7).

Nöro-görüntüleme yöntemleri, normal basınçlı hidrosefali, travmatik nedenlere bağlı kortikal hasarlar ve tümörler gibi demansa yol açabilen patolojileri göstermede önemlidir. Primer dejeneratif demanslarda sık görülen kortikal atrofi Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile de seçici atrofiler, l spesifik dejenerasyon alanları gösterilebilir ve volümetrik ölçümler yapılabilir (32, 33, 34, 35, 36). Ayrıca Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ve Tek Foton Emisyon Tomografi (SPECT) kullanılarak yapılan fonksiyonel görüntülemelerde, özellikle posterior parietal ve temporal bölgelerde kan akımı ve metabolizma düşüklüğü gösterebilmektedir (37).

Elektroensefalografi (EEG) genelde hastalığa özgü bulgu vermemektedir. AH' nin ileri dönemlerinde difuz nöronal dejenerasyona bağlı, teta ve delta frekansında yaygın yavaşlama patternleri görülmektedir. Bu nedenle EEG, bazı hastalıklardan ayırıcı tanıda kullanılabilir (örneğin; Jacob-Creutzfeld Hastalığı, frontal lob demansları, Pick Hastalığı gibi) (7, 35). AH için herhangi bir tanı aracı, spesifik bir test henüz yoktur. Son zamanlarda, BOS'ta "nörofil ipiksi protein" gibi bazı

dejenerasyon markırları ve asetilkolinesterazdaki değişimler araştırma konusu olmuştur (21, 28). Son olarak kesin tanı serebral biyopsi ile konulabilir. Bu da, ancak ayırıcı tanıda tedaviye yanıt verebilen serebral vas-külitik süreçler, granümatöz olaylar düşünülüyorsa yapılabilir. Biyopsi, hafife alınmamalıdır, gerektiğinde de kaçınılmalıdır.

TEDAVİ

Günümüzde, AH'nın spesifik bir tedavisi yoktur. Kullanılmakta olan ilaçlar daha çok nöronal dejenerasyon sonucu gelişen nörot-ransmittör bozukluklarını düzeltmeyi amaçlamaktadır. Diğer bir amaç da; sekonder yoldan metabolizmayı artırmaktır. AH'nın tedavisinde çok sayıda ilaç kullanılmış, kullanılmakta ve halen üzerinde çalışılmaktadır. Bu nedenle tedavi, ana başlıklar altında grublanarak anlatılacaktır.

1. KOLİNERJİKLER:

En sık bozukluk kolinerjik defisitdir. Bu nedenle tedavide; presinaptik kolinerjik nöronlarda asetilkolin birikimini ve serbestleşmesini artıran ilaçlar kullanılmaktadır. Bu amaçla, "lesitin" ve "kolin" gibi asetilkolin prekürsörleri kullanılmıştır. Ancak bunlardan umulan yarar sağlanamamıştır. Nöron metabolizmasını artırarak prekürsörlerin etkinliğini dolaylı olarak artırmayı hedefleyen ilaçlar kullanılmıştır. Bu amaçla "pirasetam" ve benzerleri, "4-aminopridin", "DUP-996" gibi droglar ve prodroglar denenmiştir. Prekürsörler ile metabolik aktivitörlerin kombine kullanımı konusunda yapılan birçok çalışmanın sonucu, genelde yararlı etkiler bildirmişdir (38,39,40).

Sinaptik aralıkta etkili ilaçlara gelince, bunlar asetilkolin yıkımını engelleyerek nöromediyatörün etkinlik süresini uzatırlar. Bunların başında da asetilkolinesteraz inhibitörü olan "Fizostigmin" gelmektedir. Gerek oral gerekse IV uygulamada, kişiden kişiye değişen etkiler gözlenmektedir. Tedavi

sırasında plazma kortizol ve BOS asetilkolinesteraz düzeyleri ölçülerek yapılan kontrollerde etkinliğin bu markırlarla elde edilen sonuçlara uygunluk gösterdiği gözlenmiştir (41,42).

Üzerinde en çok çalışılan ilaçlar ise "tetrahidroaminoakridin" ya da "takrin" gibi asetilkolinesteraz inhibitörleridir. Bu ilaçlar ABD'de yeni lisans almışlardır ve Avrupa'da kullanılabilmesi için de başvurular yapılmaktadır. Bunlar kan-beyin engelini geçebilen sentetik ilaçlardır. Bu iki drog dışında, "galantamin" ve "fizostigmin" analogu bazı droglar da denenmektedir (40,43,44).

Postsinapik membran üzerine etkili kolinerjik agonist ilaçlar üzerinde de çalışılmıştır. Bu amaçla, "nikotin bitartrat", "arekolin", "pilocarpin", "okstremorin", "minaprin", "RS-86", "AF-102B", "BM-5", "bekanekhol" gibi ilaçlar bugüne kadar kullanılmıştır (38,40). Bu ajanların tedavide sınırlı ölçüde de olsa yararları olduğu görüşü yanısıra, hiç bir yarar sağlanmadığı iddiaları da vardır.

2. NONKOLİNERJİKLER:

Bu grupta yer alan ilaçlar vazodilatörler, peptiderjikler, metabolik aktivatörler, nörotropikler, psikostimulanlar, glutamaterjikler, GABA'erjikler, Ginka glikozidleri ve antihipertansiflerdir (kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri gibi) (7,39,40,41).

"Siklandilat", "papaverin", "naftidorfuril", "Sinarizin" ve "vinvamin" yaygın şekilde vazodilatör olarak kullanılmışlardır. Yararları sınırlıdır. "Tirotropin serbestleştirici hormon" (TRH). "E- vitamini", "B₁₂-vitamini", "niasin", "folik asit" prepatlarından da yararlanılmaktadır. (38,40,44). Opiat reseptör antagonistleri kalsiyum antagonistleri, ACE inhibitörleri kullanılmaktadır. "Kaptoril" alan hipertansiflerde kognitif bozuklukların düzeldiği ifade edilmektedir. "Nimodipin" in de bellek ve öğrenmeyi hızlandırdığı söylenmektedir.

Demanslarda serebral sirkülasyonu kolaylaştıran tedaviler denenmiştir. Antikoagülanlar, hiperbarik oksijen, Ginka glikozidleri (GBE-761+trombosit agregasyon faktör inhibityonu) bu amaçla kullanılmıştır. Glutamaterjikler, NMDA-reseptör blokerleri; "MK-801", "CGS-191555" ve "milasemid" gibi ilaçlar denenmektedir (40).

Psikostimulanlar, nörotropikler de yaygın olarak kullanılmaktadır. "Amfetaminler", "metilfenidat", öforizan bir madde olan "prokainamid" kullanılmıştır. Merkezi sinir sisteminde, selektif olarak kognitif fonksiyonları artırdığı söylenen nörotropik ilaçlara gelince; bunlar da "pirasetam", "suloktidil" ve "tamitinol" gibi yararları tartışmalı ilaçlardır (38,40,41).

Farmakolojik tedavi yaklaşımlarında da görüldüğü gibi halen AH'da kesin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. İlerleyici bellek yıkımı ve bilişsel alanda önemli kayıplar sonucu AH olguları bakım ve sıkı denetlemeye gereksinim gösterir hale gelmektedirler. Bu nedenle hastalığın prognozu konusunda aile fertleri önceden bilgilendirilmelidir. Hastanın bakımı, korunması ve ailenin bu konularda hazırlıklı olması önem taşımaktadır. Hastalar uykusuzluk, depresyon, ajitasyon gibi önemli belirtiler gösterebilirler. Seyrek de olsa epileptik nöbetler görülebilir. Semptomatik tedavilerle bunlar önlenebilir. Tuvalet, temizlik, giyinme, beslenme gibi gereksinimlerini yapamayabilirler. Bütün bunlar için danışman hemşirelik büroları, günlük bakım servisleri, psikogeriatri hastaneleri ya da klinikleri kurulmalıdır. Toplumsal destek sistemleri, dernekler ve kuruluşların bu konuda şüphesiz yardımları gerekmektedir.

Ülkemizde henüz bu konuda hem fizik yapı hem de yetişmiş eleman eksikliği büyük boyutlardadır. Bu konuda sosyal destek sistemlerine, yardımlaşma derneklerine ve özel kliniklere büyük ihtiyaç vardır. Önümüzdeki yüzyılın başlarında artan yaşlı nüfusumuzun büyük çoğunluğunda karşılaştığımız, bu hastalık konusunda şimdiden acil önlemler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mc. KhannG, Drachman D, Folstein M, Katzman PR, Price D, Stanlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer Disease. Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984 ; 34 : 939-44
2. KukullWA, Larson EB, Reifler BV, Lampe TH, Yerby M, Hughes J. The validity of 3 clinical diagnostic criteria for Alzheimer Disease. *Neurology* 1990 ; 40 : 1364-9
3. Kukull WA, Larson EB, Reifler BV, Lampe TH, Yerby M, Hughes J. Interrater reliability of Alzheimer Disease (AD) diagnosis. *Neurology* 1990 ; 40 : 257-60
4. Hanoğlu L, Arpacı B. Alzheimer Hastalığı'nın klinik tanısı. *Düşünen Adam Derg* 1992 ; 5 :58-60.
5. Doksat MK. *Damensiyel Sendromlar ve Tedavile-ri*. 1. Baskı. İstanbul : Cerrahpaşa Yayın Birliği ; 1989 : 72.
6. Goldman J, Cote L. Aging of the brain: Dementia of the Alzheimer's type. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Eds. *Principles of Neural Sciences*. New York : Elsevier ; 1991 : 974-83.
7. Özeren A, Sarıca Y. Demanslar I. (Tanımı ve klinik bulgular). *Arşiv Derg (Çukurova ÜTF)* 1993 ; 2 : 153-78.
8. Mozar HN, Bal DG,Howard JT. Perspectives on the etiology of Alzheimer Disease. *JAMA* 1987 ; 257 : 1503-6.
9. Özeren A, Sarıca Y, Efe R. Primer dejeneratif demans ve multienfarkt demansda lisan bozuklukları. *Nörol Bil Derg* 1993 ; 10 : 195-7.
10. Huff FJ, Becker JT, Belle SH, Nebes RD, Holland AL, Boller F. Cognitive deficits and clinical diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurology* 1987 ; 37 : 119-24.
11. Folstein MF. Heterogeneity in Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1989 ; 10 : 434-5.
12. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM - IV)*. 1st ed. Washington DC. 1993.
13. Grady CL, Haxby JV, Horwitz B. Neuropsychological and cerebral metabolic function in early vs late onset dementia of Alzheimer type. *Neuropsychol* 1987 ; 24 : 807-16.
14. Burns A, Jacoby R, Psychiatric phenomena en Alzheimer's Disease. II. Disorders of perception. *Br J Psychiatry* 1990 ; 157 : 76-81.
15. Hansen L, Salmon D, Galasko D. The Levy body variant of Alzheimer's Disease: a clinical and pathological entity. *Neurology* 1990 ; 40 : 1-8.
16. Joachim CL, Morris JH, Selkoi DJ. Clinically diagnosed Alzheimer's Disease : autopsy result in 150 cases. *Ann Neurol* 1988 ; 24 : 50-6.
17. Amaducci LA, Fratiglioni L, Rocca WA. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's Disease: a case-control study of Italian population. *Neurology* 1986 ; 36 : 922-31.
18. Haupt M, Pollmann S, Kurz A. Symptom progression in Alzheimer's Disease: a case-control study of Italian population. *Neurology* 1986 ; 36 : 992-31.
18. Haupt M, Pollman S, Kurz A. Symptom progression in Alzheimer's Disease: relation to onset age and familial aggregation. *Acta Neurol Scand* 1993 ; 88 : 349-53.
19. Cummings JL, BENSON DF, Hill MA, Read S. Aphasia in dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1985 ; 35 : 394-7.
20. Carlesimo GA, Fadda L, Lorusso S, Caltagirone C, Verbal and spatial memory spans in Alzheimer's and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 1994 ; 89 : 132-8.
21. Wisniewski T, Eduardo C- Ghiso J, Frangione B. Cerebrospinal fluid inhibits Alzheimer beta-amyloid fibril formation in vitro. *Ann Neurol* 1993 ; 34 : 631-3.
22. Shoji M, Golde TE, Ghiso J. Production of the Alzheimer amyloid beta protein by normal proteolytic processing. *Science* 1992 ; 258 : 126-9.
23. Fillit HM, Foley P, Bradford HF. Auto-immunity to cholinergic specific antigens of the brain in senile dementia of the Alzheimer's type. *Drug Dev Res* 1988 ; 15 : 1-9.
24. Lopez OL, Rabin BS, Huff FJ. Serum auto-antibodies in Alzheimer's Disease. *Acta Neurol Scand* 1991 ; 84 : 441-4
25. Leffell MS, Lumsden L, Steiger WA. An analysis of T lymphocyte subpopulations in patients with Alzheimer Disease. *J Am Geriat Soc* 1985 ; 33 : 4-7.
26. Mc Geer PL, Akiyama H, Itagiki S, Mc. Geer GG. Immune system response in Alzheimer's Disease brain tissue. *Neurobiol Aging* 1990 ; 11 : 477-9.
27. Rogers J, Mufson EJ. Demonstrating immune-related antigens in Alzheimer's Disease brain tissue. *Neurobiol Aging* 1990 ; 11 : 477-9.
28. Navaratnam DS, Priddle JD. Anomalous molecular form of acetylcholinesterase in cerebrospinal fluid in histologically diagnosed Alzheimer's Disease brain tissue. *Neurobiol Aging* 1991 ; 337 : 447-9.
29. Mullan M. Familial Alzheimer's Disease: second gene locus located. *Br Med J* 1992 ; 305 ; 1108.
30. Rossor MN. Molecular pathology of Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 ; 56 : 583-6.
31. Murphy M. The molecular pathogenesis of Alzheimer's Disease : clinical prospects. *Lancet* 1992 ; 340 : 1512-5.
32. Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, Molyneux A, Esiri ME, King E. Detection in life of confirmed Alzheimer's Disease using simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet* 1992 ; 340 : 1179-83.
33. Kesslak JP, Nalcioğlu O, Cotman CW. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's Disease. *Neurology* 1991 ; 41 : 51-4.
34. Leys D, Petit H, Fauquette A, Pruvo JP, Steinling M, Periventricular and white matter magnetic resonance

imaging hyperintensities do not differ between Alzheimer's Disease and normal aging. Arch Neurol 1990 ; 47 : 524-7.

35. Rabino FA, Hindo W. Periventricular white matter changes and dementia : clinical, neuropsychological, radiological and pathological correlation. *Arch Neurol* 1988 ; 45 : 719-21.

36. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1,5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJNR* 1987 ; 8 : 421-6.

37. Duara A, Grady C, Haxby J, Sundaram M, Cutler NR, Heston L. Positron emission tomography in Alzheimer's Disease. *Neurology* 1986 ; 36 : 888-94.

38. Sarıca Y, Özeren A. Demans II. (Tedavi yaklaşımları) *Arşiv Derg. Çukurova ÜFT* 1993 ; 2 : 179-97.

39. Davidson M, Stern RG. The treatment of cognitive impairment in Alzheimer's Disease. *Psychiat Clin North Am* 1991 ; 14 : 461.

40. Vajda FJE. Disorders of the intellect-Dementia. Eadie MJ. Edr. *Drug Therapy in Neurology*. 1st Ed. London : William Clowes Lim; 1992 : 85-95.

41. Whalley LJ. Drug treatments of dementia. *Br J Psychiat* 1989 ; 155 : 595-611.

42. Stern Y, Sano M, Mayeux R. Effects of oral physostigmine in Alzheimer's Disease. *Neurology* 1987 ; 22 : 306-10.

43. Egger SA, Lavy R, Sahakian BJ. Tacrine in Alzheimer's Disease. *Lancet* 1991 ; 337 : 990-3.

44. Mellow AM, Sunderland T, Cohen RM. Acute effects of high-dose thyrotropin releasing hormone infusion in Alzheimer's Disease. *Psychopharmacol* 1989 ; 98 : 403-7.

Dergimizde yayınlanan
makaleler hakkında
Yorum
ve
Mektup'larınızı
bekliyoruz.

Editör