
Hafif Kognitif Bozukluk

Prof. Dr. Mustafa BAKAR*

Kognitif bozukluk yeni milenyumda yaşanan popülasyon için en önemli sağlık problemidir (Golomb ve ark. 2001). İngiltere'de emekli yaştaki insan sayısı okul çocuklarının sayısından fazladır ve bunların içindeki 75 yaş üstü insanların sayısı hızla artmaktadır. ABD'de 1950-2000 arasında 65 yaş üzerindeki yaşlıların sayısında 2.8 kat artış olmuştur bu oran 5-19 yaş arasındaki genç bireylerin artış sayısının 1.6 katıdır. Aynı zaman dilimi içinde 85 yaş ve üzerindeki sayısında ise 7.2 kat artış olmuştur. Çoğu yaşlıya ve hastaya yakınları tarafından bakıldığından ve bu sağlık harcama istatistiklerine dahil olmadığından finansal maliyeti belirlemek imkansızdır. İngiltere'de sağlık bütçesinin %30-40'ının 65 yaş üzerindeki bireylerin tedavi ve bakımına harcandığı, bunun da önemli bir kısmının demans hastalarına ayrıldığı tahmin edilmektedir. ABD'de demans hastalarına yılda harcanan para 50-100 milyar dolardır. Sağlıklı yaşlılar arasında kognitif durumda progresif bir azalmaya maruz kalacak gurubu tanımlayabilmek pratik açıdan çok önemlidir. Kısa dönemde bu bireyleri tanımlamak hasta ve aileleri için değerli prognostik bilgiler sağlar. Bu bireylerin tanımlanmasında anahtar özellik normal yaşlanma ile

demans arasındaki dönemde kognitif düşüş aşamasının tanınmasıdır (Golomb ve ark. 2001). Entellektüel yetilerde sosyal veya mesleki açıdan fonksiyonu bozacak kadar progresif kayıp olduğunda demans ortaya çıkar. Demans olarak tanımlanmaya yetmeyen kognitif bozukluğu olan bireyler vardır. Bu bireyler, bir tarafta normal yaşlanma sürecindeki bireyler ile bir taraftan da demansı olan bireyler arasında bir ara bölgeyi oluşturmaktadır.

"Yaşla ilişkili hafıza bozukluğu" terminolojisi normal yaşlanma sürecindeki bireyleri işaret etmektedir. "Kognitif bozukluğu olan ancak demansı olmayan" terminolojisi bazı bireylerde demans tanısını koymaya yetmeyecek derecede kognitif bozukluk olabileceği gerçeğini göstermektedir. "Hafif kognitif bozukluk" (HKB)=Mild Cognitive Impairment (MCI) normal yaşlanma ve demans arasındaki grup için kullanılmaktadır ki, bu dönem demans gelişimi için artmış riskteki popülasyonu tanımlar (Chertkow 2002, Petersen ve ark. 1999, Petersen ve Smith 1997). HKB, yaşlanma ile ilişkili kognitif bozulma ile demans arasında çok iyi tanımlanamamış bir sendromdur. Bireyin yaşı ile uyumlu olmayan hafıza bozuklukları HKB için karakteristik olup hafıza bozukluklarına demansta olduğu gibi diğer kognitif yetilerde azalma eşlik etmemektedir. Pekçok tanı kriteri ortaya konan HKB olgularının hepsinin olmasa da bir kısmının

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, BURSA

Tablo 1. Hafif kognitif bozukluk terminolojisi

Adlandırma	Araştırmacı	Kriterler
Benign yaşlılık unutkanlığı	Kral	Hafıza bozukluğu
AAMI (YUBB)*	Crook	Hafıza bozukluğu
Geç yaşam unutkanlığı	Blackford	
AACD	Levy	Kognitif testte bozukluk
ARCD	DSM-IV	Kognisyonda objektif bozukluk
MCD	ICD-10	Hafıza ve öğrenmede bozukluk
MNCD	DSM-IV	Hafıza ve öğrenmede bozukluk
HKB	Petersen	Defektif hafıza yakınması, kognitif testlerde defisit, normal genel entellektüel fonksiyonlar

* Age associated memory impairment (Yaşla uyumlu bellek bozukluğu)

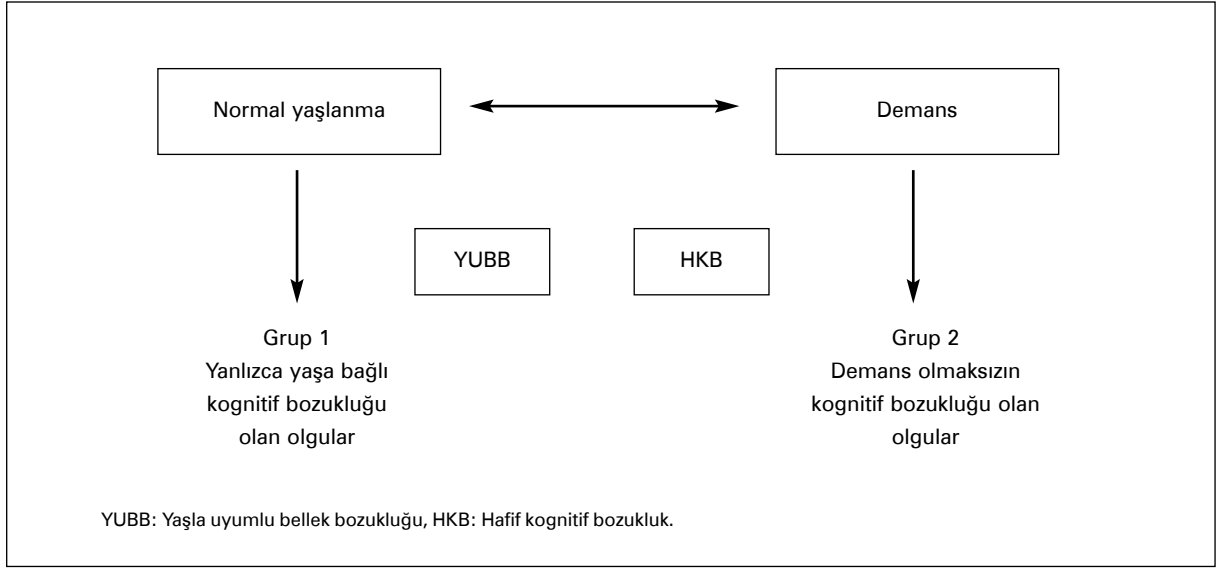
Alzheimer hastalığının (AH) predemans safhası olabileceği düşünülmektedir.

1962'de Kral "benign yaşlılık unutkanlığı" terimini bakımevlerinde kalan ve hafif hafıza defisiti olan ve zaman içinde kötüleşmeyen populasyon için kullanmıştır (Kral 1962). Yaşamın 5. ve 6. dekadlarında çoğu insan yeni bilgileri ezberleme ve önceden bilinen kelime ve isimleri hatırlamada güçlük çekerler. Yetmiş yaş üzerindeki kişilerde subjektif unutkanlık şikayetleri daha sıktır ve tıbbi yardım aramak için bir nedendir. Çoğu yaşlı insan yeni öğrenilmiş bilginin kullanılmasında yeni öğrenilen olayların kayıt ve geri çağrılmasında ve uygun isimlerin hatırlanmasında başarısızdırlar. Standart hafıza testlerinde tüm yaşlı bireyler belirgin düşüş göstermez. Ancak tüm düşüş prevalansı yaşla artar. Çalışmalarda bir veya daha fazla standart sapma gösteren bireylerin oranları genç bireylerin normlarına göre 50-59 yaş arası %39, 60-69 yaş arasında %50, 70-79 yaş arası %63 ve 80 yaş üzerinde %82 olarak bildirilmiştir. Bu değişkenliğin nedenleri kompleks olup hem genetik hem de çevresel faktörler önemli rol oynar. Normal yaşlanmadaki entellektüel düşüşü tanımlamak için benign yaşlılık unutkanlığı teriminin ileri sürülmesinden beri bu kavram bir çok saflaştırmaya uğramış ve çeşitli terminolojiler ileri sürülmüştür (Golomb ve ark. 2001, Ritchie ve Touchon 2000) (Tablo 1).

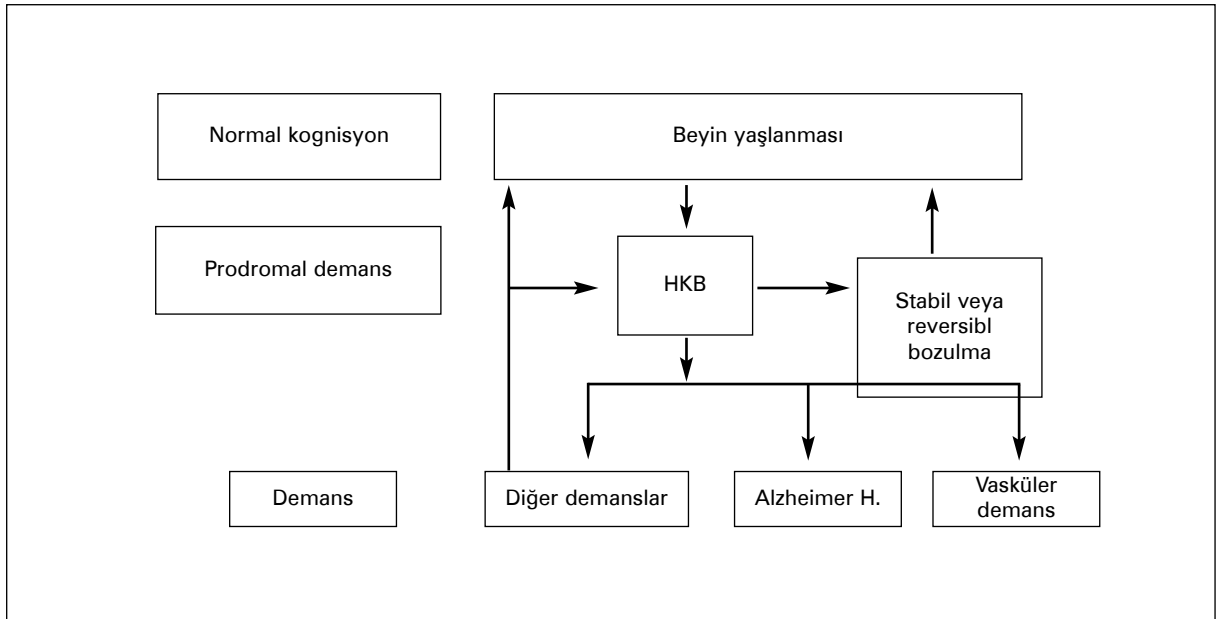
Hafif kognitif bozukluğu olan hastalar en azından iki gruba ayrılabilir: Birinci grup, genel yaşlı popu-

lasyonundaki kadar demans geliştirme riski olan normal kişilerden oluşur. İkinci grup muhtemelen erken patolojik prosese bağlı olarak kognitif yıkımı olan bireylerden oluşur (Şekil 1). Demans olmaksızın kognitif bozulma, yaşlı olgular içinde oldukça fazla görülen bir durumdur. Demans olmaksızın kognitif bozulma oranı oldukça fazla olmasına rağmen birçok çalışmada henüz homojenite sağlanamamıştır. Standardizasyon için ilk teşebbüs Crook ve arkadaşlarının 1986'daki National Institute of Mental Health için yapılan araştırmasına dayanır (Ritchie ve Touchon 2000).

Tüm bunlarla birlikte klinikte cevaplanması gereken iki soru vardır. Birincisi HKB bir izole hafıza defisiti olarak mı kabul edilecektir? İkincisi HKB AH'nin bir prodrom dönemi midir, veya herhangi bir sebepten dolayı artan demans riski ile klinik olarak heterojen bir grup mudur? HKB'de genel entellektüel fonksiyonların korunduğu sadece bellek defisitlerinin varlığı nedeniyle Alzheimer'dan ayrı bir antite olduğu kabul edilmektedir (Ritchie ve Touchon 2000). Yine son zamanlarda HKB olguları sadece bellek bozukluğu göstermeleri nedeniyle "amnestik HKB" olarak isimlendirilmiş ve bu olguların büyük ihtimalle AH'ye dönüştüğü gösterilmiştir (Chertkow 2002). Son zamanlarda HKB şemsiyesi altında toplanan olguların hafıza normal iken diğer kognitif görevlerde de nadiren bozukluk gösterebileceği saptanmış, bunlar multipl kognitif alan tip HKB



Şekil 1. Normal yaşlanma ve demans arasındaki ara kademeler.



Şekil 2. Normal yaşlanmanın demansa ilerlemesi.

olarak isimlendirilmiş ve bu olguların diğer nörodejeneratif hastalıklar olan PPA ve diğerlerine dönüşebileceği gösterilmiştir. Bu olgular vasküler hasar bulguları da gösterebilirler (buna vasküler HKB de denir (Chertkow 2002). Demans için potansiyel risk altında olan olguların tayini erken tedavi stratejileri açısından önemlidir (Şekil 2).

PATOLOJİ

HKB beyni

Patolojik olarak HKB'li olguların beyni çok erken AH olan olgulara benzer özellikler gösterirler. Bu hipokampus ve entorhinal kortekste nörofibriler yumakların birikimi ile karakteristiktir. AH

ilerledikçe patoloji lateral temporal kortekse yayılım gösterir. Senil plaklar geç safhada oluşur. Son bir çalışmada hipokampal ChAT aktivitesi düzeyinin hafıza kaybı ile ilişkili olmaksızın HKB olgularında arttığı saptanmıştır (Golomb ve ark. 2001, DeKosky ve ark. 2002, Chertkow 2002).

Braak ve arkadaşları 2661 olguluk otopsi serisinde nörofibriler değişikliklerin yaşla ilgili altı aşamasını tanımlamışlardır. Burada erken NFT'ler, entorhinal ve trans-entorhinal, medial temporal lob bölgelerine sınırlıdır ve amiloid plakların gelişiminden önce görülme eğilimindedir. Kognitif olarak normal (CDR O) olguların otopsi çalışmalarında NFT'lerin entorhinal korteks ve hipokampusta sık oldukları ve bunların yoğunluklarının ilerleyen yaşla eksponansiel olarak arttığı ancak nöritik plakların ise nadir olduğu bulunmuştur (Braak ve Braak 1997). Morris'in çalıştığı 15 HKB olgusunun hepsinde özellikle entorhinal ve peririnal kortekste ve hipokampusta bazı nöritik plaklar saptanmıştır (Morris ve ark. 1991). Demans başlangıcıyla (CDR \geq 1.0) hem NFT'ler ve hemde nöritik plaklar çok artar ve progressif olarak temporal ve frontal lobları tutar. Bu histopatolojik bulgular hafıza disfonksiyonunun en belirgin olduğu HKB'de gözlenen kognitif defisit paterniyle uyumludur. Antemortem psikometrik performans ile otopsi bulgularının arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada nörofibriler patoloji entorhinal korteks ötesine geçip hipokampusu tuttuğunda (Braak stage II-III) hafıza performansında azalma olduğu ve temporal ve frontol lob neokortikal bölgelerinin progressif tutulumuyla daha global kognitif disfonksiyonun görülür hale geldiği saptanmıştır (Braak stage IV-VI). CDR skoru 0 olan kişilerde görülen hipokampal ve entorhinal NFT'ler normal yaşlılarda gözlenen daha ince hafıza defisitlerini açıklayabilir ve AAMI veya ARCD tanıları çoğu hasta için patolojik bir temeli temsil edebilir (Golomb ve ark. 2001).

PROGNOZ

Bir çok çalışmada 3 yıllık periyotta olguların %44'ünün AH'ye dönüştüğü ve yıllık ortalamanın %15 olduğu gösterilmiştir. Sorun tüm HKB olgularının AH'ye dönüşüp dönüşmediğidir. Chertkow ve arkadaşları 90 olgunun %25'inin 10 yıllık takibe rağmen halen dönüşmediğini göstermiştir (Chertkow 2002). Ritchie ve arkadaşları 8 yıllık

takipte olguların yalnız %22'sinin dejeneratif demansa dönüştüğünü, Daly ve arkadaşları CDR 0.5 olan ve 3 yıl takip edilen 123 olgunun sadece %19'unun demansa döndüğünü göstermiştir (Ritchie ve ark. 2001, Daly ve ark. 2000).

Tersine Morris ve arkadaşları ise uzun takipte olguların hemen hemen tümünün başta AH olmak üzere diğer demans türlerine dönüştüğünü rapor etmiştir (Morris ve ark. 1991). Çalışmalar ikinci gruptaki bireylerde %50-80 demans gelişeceğini göstermiştir. Sağlıklı yaşlı populasyonun ne kadarının her yıl HKB'ye dönüştüğünün saptanması zordur. HKB prevalansı 65 yaş üzerindeki popülasyonda %17'dir. Son dönemde yapılan bir araştırmada, yaklaşık 3.8 yıl takip edilen 126 kognitif açıdan normal yaşının %19'u (yaklaşık yılda %5'i) HKB'ye dönüşmüş ve %11.9'u demansa (yaklaşık yılda %3'ü) ilerlemiştir. Matematiksel modeller kullanılarak HKB'ye dönüşüm insidansının yılda %8 arttığı saptanmış ve HKB'den demansa dönen olgularında 2/3'ünün AH tanısı aldığı gözlenmiştir (Golomb ve ark. 2001, Chertkow 2002).

Diğer bir çalışma HKB'li (GDS stage 3) bireylerin ortalama 3-8 yıllık takipte %67.2'sinin demansa gerilediği normal bireylerde (GDS 1-2) ise bu oranın %11.9 olduğu gözlenmiştir. Diğer çalışmalar HKB olgularının demansa gerileme oranlarını 3-7 yılda %69, 4 yılda %47.6, 2.7 yılda %19.5 ve 4.5 yılda %55 olarak bulmuştur. Kognitif bozukluğu olan yaşlı bireylerde demansa gerileme oranlarını araştıran çalışmaların bir derlemesi gerileme oranlarını yılda %1-25 olarak bildirmiştir. Daha yeni olarak, HKB için farklı kriterler uygulayan 17 yerden 687 olgunun longitudinal verileri 3 yılda %44 demansa dönüşüm oranı göstermiştir. Gerileme oranındaki farklılıklar çalışmalarda yaş, eğitim düzeyi, takip aralıkları ve HKB'li olguların semptomlarının kapsam ve şiddetinde değişkenliğe dayanmaktadır (Golomb ve ark. 2001, Wolf ve ark. 1998, Chertkow 2002, Ritchie ve Touchon 2000, Bennett ve ark. 2002, Ritchie ve ark. 2001, Petersen ve ark. 1999).

TANI

Kognitif bozulmanın saptanması için çeşitli global değerlendirme sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar Global Deterioration Scale (GDS) ve Clinical Dementia Rating'dir (CDR). Bir çok çalışmada

HKB için GDS stage 3, CDR için stage 0.5 kullanılmıştır. Hasta hakkında bilgi verenler bazen hastanın güçlüklerini abartır veya minimize edebilirler. Endişeli hastalar subjektif hafıza izlenimlerini abartabilirler veya psikososyal inkar nedeniyle semptomlarını olandan daha az gösterebilirler. Psikometrik testlere aşırı bağımlılık yanlış bilgiler verebilir ki bazı hastalar anksiyete, dikkatsizlik, veya düşük hafıza performansı hikayesine bağlı olarak bazen kötü skorlar yapabilirler. Benzer şekilde yüksek skorlar üst entellektüel performans veya yüksek IQ'ya bağlı olabilir. HKB tanısı kognitif bozulmanın objektif demonstrasyonunu gerektirdiğinden bir çok klinikte Rey Auditory sözel öğrenme testi, ipucuyla seçici hatırlama (cued recall selective remembering) testi, Wechsler Bellek ölçeği gibi testler kullanılmaktadır. Çok sayıdaki objektif teste ve deneyimlere rağmen HKB tanısı kolayca konamayabilir (Golomb ve ark. 2001).

Çalışmalar objektif hafıza kaybı ile ilgili kabul edilen ölçütlerde farklılıklar göstermekte kimi çalışmacılar 3 kelime hatırlamayı yeterli bulurken kimi çalışmacılar daha detaylı testlerin gerekli olduğunu savunmaktadır. Genelde kabul edilen standart sözel hafıza testlerinde yaşa göre normal kabul edilen normların altında 1 veya 1.5 standart deviyasyonluk (SD) performans tanıda değerlidir (Chertkow 2002). Ritchie ve Touchon ise diğer göstergeler normal iken sözel gecikmiş hafıza testlerinde 1.5 SD düşük performansın HKB için karakteristik olduğunu savunmuştur. Kültürel, eğitimsel ve dikkat ile ilgili faktörler (stres, anksiyete ve depresyon nedeniyle bozulmuş olan dikkat) nöropsikolojik testleri bozabilir. Testlerde epizodik hafıza defisiti, gecikmiş sözel hatırlama ve yürütücü işlev testleri ile zamana dezoryantasyonu olan veya saat çizmede hafif problemi olan olguların daha büyük olasılıkla AH'ye dönüştüğü saptanmıştır (Ritchie ve Touchon 2000, Chertkow 2002).

Çalışmalarda ApoE ϵ 4 genotip varlığının da AH'ye dönüşüm ve kognitif azalmayı gösteren önemli bir belirteç olduğu saptanmıştır. ApoE genotipi Kanada çok merkezli çalışmasında demans olmaksızın kognitif bozulma için önemli bir risk faktörü olarak saptanmıştır (Chertkow 2002). Bir çok çalışmada ApoE ϵ 4, 3 yıl içinde hafıza bozukluğuna dönüşüm için önemli belirteç olarak bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalarda da tersi gösterilmiştir

(Chertkow 2002). ApoE ϵ 4'ün HKB'den AH'ye dönüşümde major bir rolü olduğu gösterilmiş, başka bazı faktörlerin de dönüşümde önemli olabileceği belirlenmiştir (Dick ve ark. 2000, Golomb ve ark. 2001). Bir çalışmada yüksek homosistein düzeylerinin, yüksek LDL düzeyleri veya yüksek LDL/HDL oranının, serum inflamasyon faktörü olan interlökin 6'nın AH'ye dönüşümde artan riske sahip olduğu saptanmıştır (Lehmann ve ark. 1999, Lopez ve ark. 2002). Görüntüleme yöntemlerinin de dönüşümde önemli olabileceği bilinmektedir ancak bunlar çoğunlukla akademik çalışmalarda faydalı belirteçlerdir. Modern nörogörüntüleme metodolojisi yapısal ve fonksiyonel teknikler olarak ikiye ayrılır. Yapısal teknikler beyin yapılarının büyüklük ve diğer morfolojik karakteristikleri hakkında, fonksiyonel teknikler ise hemodinamik, metabolik ve diğer fizyolojik parametrelerdeki bölgesel değişiklikler hakkında bilgi verebilir. Hem yapısal hem fonksiyonel teknikler, Alzheimer'li hastalarla demanssız bireyler arasında performans gösteren HKB'de anormallikleri gösterir. Formal MR'da hipokampal volüm ölçümleri ve global/hipokampal değişim oranları AH'ye dönüşümü gösteren belirteçler olabilir (Golomb ve ark. 2001, Jack ve ark. 1999, Chertkow 2002). HKB ve Alzheimer hastalığında yapısal MRI çalışmaları, medial temporal lob yapılarında (hipokampus ve entorhinal korteks gibi) hacimsel azalmaya odaklanmıştır. Çalışmalar HKB'de hipokampal atrofisinin önemli bir özellik olduğunu göstermektedir. Dahası hipokampal atrofisinin HKB'li hastalarda takip eden demansın ortaya çıkışını önceden haber verdiğini göstermiştir. Normal yaşlanmada, hipokampal hacim azalması, takip edecek kognitif kötüleşme için bir risk faktörü olabilir ama Alzheimer hastalığının varlığını göstermez (Golomb ve ark. 2001). Entorhinal kortekste erken değişimler bile PET ile gösterilebilir (Nordberg 2002). SPECT'te vizüel değerlendirme değerli değilken sayısallaştırma yöntemi faydalı bilgiler sağlayabilir (Black 1999). Magnetik rezonans spektroskopisi dönüşümü göstermede yararlı olabilir. Dikkat testleri sırasında yapılan PET ve bellek görevleri sırasında yapılan fMRI çalışmaları tanıda önemlidir. HKB'li olguların BT'lerinde sol medial temporal lobda atrofi, SPECT'te parietal ve temporal hipoperfüzyon ve sağ/sol parietal temporal asimetri saptanır. Gözlenen hipoperfüzyon normal yaşlı olgularla AH

olguları arasında bir değerdedir. AH'li olgularda her iki medial temporal ve temporo-paryetal bölgelerde daha fazla atrofi ve düşük serebral kan akımı saptanır, oysa HKB'de sadece temporo-paryetal bölgede atrofi olmaksızın beyin kan akımında da belirgin azalma saptanır. EEG'de de benzer farklılık bulguları saptanır (Golomb ve ark. 2001, Chertkow 2002, Jack ve ark. 1999). Üç yıllık bir takip çalışmasında HKB olgularında SPECT'te %64 patoloji saptanmış, bu olguların %53'ü demansa ilerlemiştir. Sonuçta pozitif prediktif değerlerin %50 olduğu düşünülmüştür. SPECT perfüzyon değerlerinin 4 yerden alınan değerler ile ölçülmesi esastır. Bunlar hipokampal- amigdaloit kompleks, anterior ve posterior singulat ve anterior talamustur. Araştırmacılar semikantitatif analiz ve spasyal rezolüsyonun limbik strüktürleri tanımlamada yeterli olduğunu ve HKB'nin AH'den ayırt edilebileceğini ifade etmektedirler (Golomb ve ark. 2001, Chertkow 2002).

Alzheimer'li hastalar temporal ve paryetal asosiyasyon bölgelerinde karakteristik metabolik azalmalar gösterme eğilimindedir ki, bu Alzheimer hastalığının nöropatolojik dağılımı ile çakışır. FDG kullanılan HKB'li hastaların PET çalışmalarında benzer tomografik paternlerin yanı sıra posterior singulat girusta metabolik azalmalar gösterilmiştir (Kantarci ve ark. 2000).

Biyolojik Belirteçler

Geçtiğimiz 10 yıl içinde çeşitli gruplar Alzheimer hastalığı patolojisini gösterecek biyolojik markerler tanımlayabilme amacıyla Alzheimer'li hastaların BOS'unu normal kognitif fonksiyonlu kontrol bireyleriyle karşılaştırmışlardır. Sinaptik dejenerasyon, oksidatif, stres, lipid peroksidasyonu, kronik santral sinir sistemi enflamasyonu, lizozomal hidrolaz aktivasyonu, amiloid depolanması ve nöritik dejenerasyon gibi çok sayıda potansiyel olarak faydalı stratejiler ortaya çıkmıştır. Bugün için bu aktivitelerin tanısız gücünün HKB veya Alzheimer hastalığının çok hafif formu olan olgularda nasıl sonuç vereceği net değildir. HKB olgularında takip edecek düşüşü BOS tau protein ve β -amiloid peptid konsantrasyonlarının önceden söyleyebileceğini belirlemek için ve bunların psikometrik kriterler veya nörogörüntülemeye dayanan diğer prediktif markerlerle nasıl karşılaştırılacağını belirlemek için longitudinal çalışmalar

gereklidir. Son zamanlarda, kan heme-oksijenaz-1, isoprostan, disülfid testleri ve BOS tau ve A beta 1-42 düzeylerinin tespitinin tanıda yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (Golomb ve ark. 2001).

Genetik Belirteçler

Alzheimer hastalığının genetik markerlerinin tespiti daha yeni mümkün olmuştur. Olguların küçük bir kesiminde genetik faktörlerin tek hastalık belirleyicisi olduğu bilinmektedir. Ancak erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı, aile hikayesi olmayan HKB'li yaşlı hastalarda bu faktörlerin (ör: presenilin proteinleri veya amiloid prekürsör proteini kodlayan genler için nokta mutasyonları) varlığı beklenmez. Diğer taraftan ApoEnin ϵ 4 izoformunu taşıyan kişilerin geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı gelişimi için artmış risk altında bulunduğu artık bilinmektedir. Normal kontrol bireylerle karşılaştırıldığında ϵ 4 alelinin HKB'li hastalarda aşırı ekspresyonu beklenebilir, ancak sıklığı Alzheimer hastalığında görülen seviyeye belki erişmez, çünkü HKB tanısı olan vakalar yalnızca prelinik Alzheimer hastası değil aynı zamanda kognitif bozukluğa eğilimli diğer daha benign durumları da kapsar.

Çalışmalarda demansı olmayan ve ϵ 4 alelinin en az bir kopyası bulunan kişilerin prevalansı %22 iken bu frekans Alzheimer hastalarında %64 olarak bulunmuştur. HKB olgularındaki alel frekansı bu iki değer arasındadır. Demansı olmayan yaşlı bireylerde ϵ 4 alelinin kognitif etkisi üzerine veriler tartışmalıdır. HKB'li hastalarla yapılan sınırlı çalışmalarda ϵ 4 aleli (+) hastaların ϵ 4(-)'lerden daha fazla kognitif bozulma gösterdiği bulunmuştur. Bazı çalışmalar ϵ 4 alelinin HKB'li hastalarda kognitif düşüş riskine ne kadar etki ettiğini araştırmıştır. Bu çalışmaların bazılarında ApoE ϵ 4 durumu, ilk bakıda elde edilen kognitif test performansına göre, gelecek demans için daha iyi bir prediktör olarak bulunurken Tierney ve arkadaşları 107 HKB olgulu bir longitudinal çalışmada (yaş ve eğitim için ayarlama yapılmış olgular) ϵ 4 alelinin kognitif düşüş için kötü bir prediktör olduğunu göstermişlerdir (Golomb ve ark. 2001, Tierney ve ark. 1996). Ayrıncı tanıya ilişkin bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

HKB tanı kriterleri olarak:

- Kişinin kendisinden veya bilgi veren kişiden gelen şikayetlerde veya bu ikisi arasında uygunsuzluk olması,

Tablo 2. AAMI, HKB ve AH ayırıcı özellikleri

Değişken	Alzheimer hastalığı	HKB	YUBB*/ARCD
Kognisyon	Hafıza ve diğer domainlerde bozukluk	Hafızada hafif bozukluk	Daha gençlere oranla hafızada bozukluk
Kaynak	Kendisinin ve bakıcının ifadesi	Kendisinin ve yakınının ifadesi	Kendi ifadesi
ADL	Bozulmuş	Kompleks aktivitelere hafif bozukluk	İntakt
Davranışsal problemler	Apati, ajitasyon, uyku boz., psikotik semptomlar	Hafif depresyon	Yok

* Yaşla uyumlu bellek bozukluğu.

Tablo 3. HKB tanısında Petersen kriterleri

Hastanın hafıza kaybının subjektif semptomları,
Semptomların hasta yakını tarafından doğrulanması,
Günlük yaşamdaki temel işlerde fonksiyonel defisit olmayışı,
Yaş ve eğitim durumuna göre bellek bozukluğunun saptanması,
DSM-IV'e göre demans tanısının konamayışı, tanıda önemli parametrelerdir.

- Günlük hayatın sadece komplike aktivitelerinde bozulma olması,
- Kognitif yetilerin değerlendirildiği testlerdeki global skorlar yaş ve eğitim açısından uyumlu gruplarla karşılaştırıldığında demans tanısı konamayacak düzeyde (CDR'de 0.5, GDS'de stage 3 HKB için karakteristiktir) olması,
- Strüktürel MR çalışmalarında hipokampal atrofi görülme olasılığının kognitif bozukluğu olmayan yaşlı kişilerden daha fazla olması,
- PET çalışmaları ile medial temporal lobda ve posterior singulat girusta anlamlı metabolik değişiklikler olduğunun saptanması,
- Otopsi çalışmalarında, normalden AH patolojisine benzer şekilde değişiklik gösteren nöropatolojik değişikliklerin bulunması,
- Biyolojik belirteçlerden BOS'da tau ve β -amiloid protein konsantrasyonlarının normal yaşlılara göre daha yüksek olması ve A β 1-A β 40/A β 1-42 oranının ileri yaştaki olgulara göre hafif artmış olması,

Tablo 4. HKB tedavisinde kullanılan droglar

ChEİ'ler
Antiinflamatuvarlar
Östrojen
Statinler
Antiamiloid droglar (beta sekretaz inhibitörleri, gama sekretaz inhibitörleri, glikozaminoglikan (GAG) mimetikler, amiloid immünoterapi)
Çeşitli antioksidanlar
Nootropikler
AMPA'kinler

- ApoE ϵ 4 aleli taşıma frekansının kontrol ve AH olguları arasında bir değer göstermesi HKB için önemli tanı kriterleri olarak ileri sürülmüştür (Golomb ve ark. 2001). Ancak bugün tanıda Petersen kriterleri esastır.

TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

HKB tanısı alan hastalar sonunda demans bulgu ve belirtileri gelişebilecek veya sabit kalabilecek olgular olduğundan demansa doğru ilerlemeyi yavaşlatacak tedavilerle kalan kognitif performansı yükselten tedavilerden fayda görürler. Ayrıca psikososyal önlemler ve kognitif yaklaşımlar gibi farmakolojik olmayan önlemler de faydalı olabilir (Golomb ve ark. 2001, Chertkow 2002).

Farmakolojik Yaklaşımlar:

Tam anlamıyla kanıtlanmış bir tedavi stratejisi olmamakla birlikte HKB tedavisindeki potansiyel

amaçlar ya semptomları iyileştirmek ya da ilerlemeyi yavaşlatmaya dayanır. Şu anda mevcut ilaçlardan semptomatik iyileşmeye yol açan kolinerjik transmisyonu artıran ilaçlar ile diğer ilaçlar medikal tedavide önemlidir. Antioksidanlar, oksidatif stres ve serbest radikal giderilmesi yoluyla, antiinflamatuvar beyinde beta amiloid peptid oluşumuna ve birikimine yol açabilen kronik inflamatuvar değişiklikleri bloke etmeleri nedeniyle, diğer nöroprotektif ajanlardan östrojen, kolinerjik aktiviteyi artırması ve nörotrofik ve nöroprotektif etkileriyle tedavide faydalı olabilirler. Gelecekte tau hiperfosforilasyonunu önleyen ilaçlarla A-beta 42'yi inhibe eden ilaçlar beta ve gama sekretaz inhibitörleri, immünolojik tedavi yaklaşımları

önemli tedavi stratejilerini oluşturacaktır. Kolin esteraz inhibitörleri (ChEI) kuzey Amerika'da ve ülkemizde sadece demans için onaylıdır. Ancak hafıza bozukluklarının semptomatik tedavisinde kullanılabilir. ChEI, ginkgo biloba ekstraktları, nootropikler, antiinflamatuvar ajanlar, statinler, çeşitli antiamiloid tedaviler, antioksidanlar ve vit E teorik olarak HKB'den demansa gidişi durdurabilirler. Framingham çalışmasında artmış homosistein düzeylerinin artmış AH riski ile orantılı olduğu bulunmuş, normal yaşlı ve HKB olgularının folat ve B₆ ve multivitaminlerle tedavisinin önemli olabileceği gösterilmiştir. Ancak tüm bu droglarla ilgili çalışmalar henüz devam etmektedir (Sherwin 2000, Chertkow 2002, Golomb ve ark. 2001).

KAYNAKLAR

- Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA (2002) Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*, 59:198-205.
- Black S (1999) Can SPECT predict the future for mild cognitive impairment? *Can J Neurol Sci*, 26:4-6.
- Braak H, Braak E (1997) Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*, 18:351-357.
- Chertkow H (2002) Mild cognitive impairment. *Curr Opin Neurol*, 15:401-407.
- Daly E, Zaitchik D, Copeland M (2000) Predicting conversion to Alzheimer disease using standardised clinical information. *Arch Neurol*, 57:675-680.
- DeKosky ST, Ikonomic M, Cochrane E (2002) Cholinergic upregulation in hippocampus in mild cognitive impairment relation to Alzheimer neuropathology. *Neurology*, 58:A239.
- Dick MG, Jonker C, Bouter LM (2000) ApoE e4 is associated with memory decline in cognitively impaired elderly. *Neurology*, 54:1492-1497.
- Golomb J, Cluger A, Garrard P ve ark. (2001) *Clinician's Manual on Mild Cognitive Impairment*. London UK, Science Press.
- Jack JR, Petersen RC, Xu YC (1999) Prediction of AD with MRI-Based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52:1397-1403.
- Kantarci K, Jack JR, Xu YC (2000) Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: a 1H MRS study. *Neurology*, 55:210-217.
- Kral VA (1962) Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J*, 86:257-260.
- Lehmann M, Gottfries CG, Regland B (1999) Identification of cognitive impairment in the elderly: Homocysteine is an early marker. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 10:12-20.
- Lopez O, Jaguist W, DeKosky S (2002) Risk Factors for mild cognitive impairment in a population study. *Neurology*, 58:A238.
- Morris JC, McKeel DW, Storandt M (1991) Very mild Alzheimer disease: Informant based clinical, psychometric, and pathological distinction from normal aging. *Neurology*, 41:469-478.
- Nordberg A (2002) PET activation in MCI and AD patients. Seventh Annual springfield/Geneva Symposium on advances in Alzheimer therapy. Geneva, Switzerland.
- Petersen RC, Smith GE (1997) Waring SC. Aging Memory and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 349:1793-1796.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC (1999) Mild cognitive impairment clinical characterisation and outcome. *Arch Neurol*, 56:303-308.
- Ritchie K, Artero S, Touchon J (2001) Classification criteria for mild cognitive impairment Apopulation based validation study. *Neurology*, 56:37-42.
- Ritchie K, Touchon JA (2000) Mild cognitive impairment: Conceptual basis and current nosological status. *Lancet*, 355:225-228.
- Sherwin BB (2000) Mild cognitive impairment: Potential pharmacological treatment options. *J Am Geriatr Soc*, 48:431-441.
- Tierney MC, Szalai JP, Snow WG (1996) Prediction of probable Alzheimer disease in memory impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology*, 46:661-665.
- Wolf H, Grunwald M, Ecke GM (1998) The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *J Neural Transm*, 54:31-50.