

---

# Alzheimer Hastalığında Klinik Bulgular

Uz. Dr. Şenay ÖZBAKIR\*, Dr. Hülya AYDIN\*

Alzheimer hastalığı (AD) demansif hastalıklar içinde en sık rastlanandır (Evans 1990). Geri dönüşüzsüz ve ilerleyici bilişsel yıkımın yol açtığı klinikle, hastanın ve hasta yakınlarının uyumu ve idame edilmesi oldukça güçtür. Başlangıçta erken bulgular genellikle normal yaşlanmanın erken semptomları olarak algılanıp ihmal edilebilirler. Ancak Alzheimer hastalığı ve yaşlılık aynı şey değildir. İlerleyen yaş ile beklenen bilişsel değişiklikler örneğin informasyonların işlenmesi ve algılanmasındaki yavaşlama zararsızdır. Demansta ise ilerleyici bir yetmezlik vardır ve bu yaş ile uyumsuz olarak hızla ilerler. Son yıllarda klinik çalışma ve gözlemlerin artması ile AD tanısı daha erken dönemde ve daha kesin bir şekilde konulup uygun tedavi ve bakım yöntemleri ile hem hasta hem de hasta yakınlarının yaşam kalitesinin daha uzun süre iyi olarak idame edilebilmesi sağlanmaktadır.

Alzheimer hastalığı demansif hastalıklar içinde primer dejeneratif demanslar alt grubunda yer alır ve primer dejeneratif demansların 3/4'ünü oluşturur (Bachmann 1993). İlk kez 1907'de Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. 51 yaşında, 5 yıllık ilerleyici hafıza kaybı, disoryantasyon, paranoid delüzyonlar, konuşma bozukluğu kliniği

olan kadın hastanın otopsisinde gümüş boyası ile anormal boyanma örneği, yani senil plaklar, distrofik nöritler, nörofibriler tanglelar (yoğun perikaryal boyanma şeklinde görülür) ve serebral kortekste belirgin yaygın atrofi ve hücre kaybı gözlenmiştir. 1960'lara kadar çok nadir bir hastalık olduğu ve sadece presenil yaş grubunda görüldüğü düşünülmüştür (Berios-Freeman 1991). 1960'da New Castle'da Blessed ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif çalışmada serebral kortekste senil plakların bilişsel bozukluk şiddeti ile birlikteliği gözlenmiş ve senil ve presenil vakalarda hiç bir fark gözlenmemiştir.

Artık AD çok nadir bir hastalık olmaktan çıkıp, gelişmiş ülkelerde yaşlı populasyonun en sık görülen hastalığı ve dördüncü en sık ölüm nedeni haline gelmiştir. Prevalansı 65 yaşında %6-8 iken 60 yaştan sonraki her 5 yılda prevalans 2 kat artar. Böylece 85 yaşında yaşlı populasyonun yaklaşık %30'unda AD görülmektedir (Bachmann 1993). Alzheimer hastalığı çoğunlukla orta ve ileri yaşlarda görülür. 45 yaşından önce nadirdir, ancak 26 yaşında bir vaka da bildirilmiştir.

Alzheimer hastalığının primer risk faktörleri yaş ve aile öyküsüdür. Bazı çalışmalarda 90 yaşından sonra ailede AD hikayesi olan bireylerin %50'sinde hastalık gelişmiştir (Mohs 1987). Nadir görülen kromozom 1, 14 ve 21 genetik mutasyonlarının erken başlangıçlı AD ile ilişkisi

---

\* Sağlık Bakanlığı Numune Hastanesi Nöroloji Kliniği, ANKARA

saptanmıştır. Kromozom 12 mutasyonları (Stephenson 1997) ve kromozom 19'daki APOE-4 (apolipo-protein E-4) allelinin bazı geç başlangıçlı AD formlarıyla ilişkisi vardır (Corder 1993). Buna ek olabilecek ancak henüz tanımlanmamış genler, geçirilmiş kafa travması öyküsü, kadın cinsiyeti ve düşük eğitim düzeyi diğer olası risk faktörleridir. Östrojen replasman tedavisinin ve non-steroid antiinflatuar ilaç kullanımının koruyucu faktörler olduğu düşünüyorsa da bu henüz kanıtlanmamıştır.

### KLİNİK ÖZELLİKLER

Alzheimer hastalığı motor ve duyuşal işlevlerin hastalığın geç dönemine kadar korunarak, bilişsel işlevlerin yavaş ilerleyici bir şekilde azalması şeklinde gelişir. Çoğu zaman başlangıcı sinsidir ve erken dönemlerdeki detayları belirlemek zordur. Erken dönem bulguları çok belirgin olmayıp subklinik kalır ve yakın aile bireyleri tarafından bile uzun süre farkedilmeyebilir. En çok rastlanan başlangıç bulguları; bellek bozukluğu, problem çözmede güçlük, günlük çevresel olaylara alışılmış hız ve şekilde cevap verememe, konsantrasyon bozukluğu, dikkat eksikliği, konuşma ve algılama bozuklukları, vizüospatial oryantasyon bozukluğu, apraksi, aritmetik hesap yetisinde bozulma, davranış ve ruhsal durum değişikliğidir (özellikle depresyon, ajitasyon vb). Hasta zamanla kendi mental yıkımını farkettikçe depresyon gelişir. Depresyon ile birlikte mental fonksiyonlardaki bozulma hızlanacaktır. Zaman içinde aile üyeleri ve iş arkadaşları hastanın günlük hayatına müdahale eder duruma gelirler, hatırlayamadığı şeyleri hatırlatmak zorunda kalırlar. Bu durum çok farkedilmeden gözardı edilerek uzun süre devam edebilir; hafıza kaybı çok belirginleşince geriye dönüp bakıldığında durum daha iyi farkedilebilir. Hekim ile görüşmede hasta sürekli eşine ve yanındakilere bakar ve olayların detaylarını sorar. Bu altta yatan demans için iyi bir ipucudur.

### Bellek Bozukluğu

Alzheimer hastalığında ilk olarak kişisel olmayan nesne ve objelerin hatırlanması bozulur. Her ne kadar ilk olarak yakın bellek zayıflasa da (test kelimelerini tekrar edemez); o kelimelerin bir kaç kez tekrarlanarak ezberlenmesi sağlanırsa bellekte tutulduğu gözlenir. Hastalar uzak geçmişteki

olayları yakın geçmiştekilere göre daha iyi hatırlayabilirler (Corkin 1984). Gerçekte tüm uzak belleğin bir bütün olarak korunması yerine bazı belirli olayların kuvvetli bir şekilde hatırlanması bu duruma yol açar. Ancak yapılan ileri çalışmalarda hatırlanan olayın oluş süresine bakılmaksızın uzak belleğin korunmasında ve hatırlanmasında yaygın bozukluk olduğu saptanmıştır. Hastalığın erken dönemlerinde bellek bozukluğu ön planda olsa da yapılan psikometrik testlerle bir takım bilişsel işlevlerin de gerilediği gösterilebilir. Orsini ve arkadaşları (1988) Alzheimer hastalığında vizüospatial belleğin daha spesifik olarak etkilendiğini ve bu bozukluğun verbal belleğe oranla daha belirgin ve daha erken başladığını belirtmişlerdir.

### Lisan-Konuşma

Alzheimer hastalığında çeşitli formlarda konuşma bozukluğu ve afazi tiplerine çok sıklıkla rastlanır. En sık rastlanan ilk bulgu disnomidir. Bu konuşma bozukluğu genellikle fluent afaziye kadar ilerler. Gramer ve ahenk çoğunlukla korunur. Fakat zamanla konuşma içeriği bozulur, anlam bütünlüğü kalmaz (boş konuşma). Daha ileri dönemlerde ise; tamamen anlamsız konuşmalar haline gelir. Klinik olarak AD tanısı almış vakaların %88'inde bir başka konuşma bozukluğu ise intruzyon denilen, bir önceki sorunun cevabını uygunsuz şekilde birkaç kez tekrarı şeklinde olan konuşma bozukluğudur (Fuld 1982). İntruzyon varlığının azalmış kolinasetiltransferaz (CAT) düzeyi ve artmış senil plak yoğunluğu ile güçlü bir korelasyon gösterdiği izlenmiştir. İntruzyon ile kolinerjik disfonksiyon ilişkisi bir çok çalışmacı tarafından bildirilmiş ve genç yetişkinlere antikolinerjik ilaç verilmesi ile intruzyonun ortaya çıktığı gözlenmiştir (Drachman 1972). Ancak spesifik bir bulgu değildir; anksiyete, ağır depresyonlar ve posterior kortikal lezyonları olan hastalarda da görüldüğü bildirilmiştir (Fuld 1982).

Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığında ileri derecede konuşma bozukluğuna sık rastlanır (Chui 1985). Bu hastalarda daha önde gelen bir bulgudur ve daha ağır seyredir.

Vizuospatial Disoryantasyon - Apraksi (Hanin ve ark. 1995):

Alzheimer hastalığında en tipik klinik tablo

bellek bozukluğunun yanında vizüospatial bilişsel disfonksiyonun olmasıdır. Fakat bunu hastalığın erken dönemlerinde teşhis etmek zordur. Hastalarda erken dönemlerde görülen rekonstruktif apraksiden sorumludur. Bir çok çalışma sonuçlarına göre AD'de parietookspital loblarda, serebral kortekste ve assosiasyon bölgelerinde atrofi, vizüel assosiasyon bölgeleri ve inferior pariyetal kortekste azalmış glukoz metabolizması gözlemlenmiştir. 1991'de Mishkin ve arkadaşları parietookspital assosiasyon alanlarındaki nöronların fonksiyonunun vizüospatial bilişsel işlevlerle ilgili olduğunu belirlemişlerdir.

Alzheimer hastalığında sakkadik ve pursuit göz hareketleri incelenmiş ve cevap zamanı uzamış olarak bulunmuştur. Sinüzoidal hareketli bir nesnenin göz ile takibinde yumuşak pursuit göz hareketlerinin azaldığı ve buna karşın göz hareketlerinin motor kontrolünün hemen hemen tamamen intakt olduğu gözlenmiştir (Fletcher ve Sharpe 1986, 1988). Alzheimer hastalığının erken dönemlerinde vizüospatial bilişsel bozukluğun varlığı çok iyi bilinmektedir (Hof ve ark. 1989). Alzheimer hastaları farklı derinliklerdeki hedefleri odaklamak için konverjans açısını yapamazlar, fakat hedefi her iki göze aynı yönde sakkadik hareketler yaptırarak görmeye çalışırlar. Bu hastalarda konverjans göz hareketinin motor kontrolünün büyük ölçüde normal olduğu kontrol gruplu çalışmalarla gösterilmiştir. Yani Alzheimer hastalığında görülen, bir figürün kopyalanması sırasında bakış ve göz hareketlerinin disorganize oluşu ve rekonstruktif apraksinin sebebi vizüospatial bilişsel bozukluktur; motor disfonksiyon değildir (Murakami ve ark. 1991). Alzheimer hastalığında pek çok tip kompleks vizüel bozukluk tanımlanmıştır. Örneğin spatial agnozi, yüzleri tanımadaki problem, Balint sendromu, kontrast sensivite fonksiyonlarında bozulma ve derinlik algısında bozulma. Bu geniş disfonksiyon spektrumunun primer görme yollarındaki ve/veya assosiasyon korteksindeki patolojik değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir. 1990 yılında Mendez ve arkadaşları 30 vakalık bir prospektif çalışmada vakalarının %57'sinde vizüel agnozi tesbit etmişlerdir. 1982'de Rossor ve arkadaşları, 1983'de Cogle ve arkadaşları neokorteksteki kolinerjik sistem nöronlarında kayda değer bir

hücre kaybı olduğunu ve bunun görsel disfonksiyonlar ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. 1986'da Hinton ve arkadaşları, 1989'da Sadun ve arkadaşları optik diskte patolojik değişiklik tanımlarken; 1987'de Levis ve arkadaşları, 1990'da Armstrong ve arkadaşları ve 1992'de Levine ve arkadaşları ise primer vizüel kortekste ve vizüel assosiasyon kortekslerinde patolojik değişiklikler tanımlamışlardır. 1989'da Trik ve arkadaşları ile Katz ve arkadaşları elektoretinogram örneklerinde değişiklik izlediklerini ve bunların Alzheimer hastalığında belirgin retinal ganglion hücre disfonksiyonuna işaret ettiğini belirtmişlerdir. 1989'da Katz ve arkadaşları Alzheimer hastalığındaki vizüel işlemlerde ve algıdaki bozuklukların incelenmesinde, hastaların VEP paternlerini incelemişler ve VEP paterninde ve flash VEP'de normal p-100 cevabı gözlemişler ancak 2. pozitif komponentte gecikme saptamışlar ve bunun da vizüel assosiasyon korteks disfonksiyonuna bağlı olduğu yorumunu yapmışlardır.

### **Nöropsikiyatrik Bozukluklar**

Alzheimer hastalığında görülen bu bozukluklar dört gruba ayrılabilir: Ruhsal durum bozuklukları, delüzyonlar ve halüsinasyonlar, kişilik bozuklukları ve davranış bozuklukları (Mega 1996).

Demansın hemen her tipinde en sık depresyon görülür. Prevalansı demansın tipine göre değişiklik gösterir (Coreybloom 1993). Alzheimer hastalığında vakaların 2/3'ünde depresyon belirtilerinin en az biri bulunur. Alzheimer hastalığında görülen depresyonun hastalığa karşı psikolojik reaksiyon değil, direk nörolojik hasara bağlı olduğunu gösteren güçlü deliller vardır. Depresif hasta grubu depresif olmayanlarla karşılaştırıldığında, depresif grupta anosognosia bulunmadığı ve BT'sinde 3. ve 4. ventriküllerin nisbeten korunduğu ve interhemisferik fissürlerin daha az genişlediği gözlenmiştir. Nöropatolojik olarak da depresif hastalar grubunda lokus seruleusta daha fazla nöron kaybı ve buna bağlı olarak da katekolamin miktarında azalma olduğu saptanmıştır. Bunların depresyonun klinik özelliklerini açıkladığı düşünülmektedir.

Diğer bilişsel bozukluklar da çoğunlukla depresyon ile birlikte görülürler. Hafif bir bilişsel bozuk-

luk ile birlikte olan depresif hastalar genellikle oryante ve öğrenebilir durumdadırlar. Alzheimer hastalığında ise depresif tablonun yanında oryantasyon ve öğrenme de bozuktur. Bu özellik ayırıcı tanıda kullanılabilir.

Her ne kadar klinik bulgular benzerlik gösterse de depresif demanslı bir hastayı demanslı depresif bir hastadan ayırmada birtakım klinik kriterler vardır. Depresyonlu bir hastada bellek ve entellektüel kayıp genellikle daha yeni başlangıçlıdır ve daha hızlı ilerler. Hasta genellikle bu yeti kaybının çok kesin ve detaylı bir şekilde farkındadır ve ifade edebilir. Oryantasyon ve diğer bilişsel işlevler göreceli olarak sağlamdır. Yüksek bilişsel işlevlerde fokal anormallikler (afazi, apraksi, jeografik disoryantasyon) depresyona bağlı demanslarda çok tipik değildir. Bu hastalarda genellikle ruhsal durum fakirliği ve uyumsuzluğu; çoğunlukla da depresif ruh hali vardır. Primer demanslı hastalarda ise çoğunlukla geniş bir ruh hali spektrumu vardır. Depresyonlu hastadaki bilişsel bozukluğun ilerleyişi, depresyonun ilerleyişi ile uyumlu olarak değişkenlik gösterebilir. Alzheimer hastalığında ise bilişsel bozukluk sürekli ve hızlı bir ilerleme gösterir.

### **Ekstrapiramidal Sistem Disfonksiyon Belirtileri**

Hastalık ilerledikçe %60 vakada ekstrapiramidal sistem (EPS) disfonksiyonuna ait bulguların ortaya çıktığı gözlenmiştir (Moelsa 1984). Özellikle kas tonusunda artış olur. Bu hastalardaki tonus artışının ekstrapiramidal rijiditeyle paratoni arasında ayırıcı tanısı güçtür. Gözlenen diğer EPS bulguları; hipokinezi, hipomimi, rijidite, spontan diskinezidir. Akinezi çoğunlukla Levy body (+) hasta grubunda tespit edilmiştir. Tremor nadirdir. İlkel refleksler daha geç dönemde ortaya çıkabilir. EPS bulgularının Alzheimer hastalığında striatal sistemdeki hipofonksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir (Prakash 1973). EPS disfonksiyon bulguları olan hastalarda demans daha şiddetlidir (Chui 1985). Generalize epileptik nöbetler %10-20 sıklıkta görülür. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığında daha sık görülür. Miyoklonus %10 sıklıkta görülür; çoğunlukla geç dönemde ortaya çıkar ancak bazı hastalarda nadiren erken dönemlerde önde gelen klinik bulgu olarak görülebilir

(Mayeux 1980). Bu durumda Creutzfeldt-Jakob hastalığından ayırmak güçtür. Alzheimer hastalığında görülen miyoklonus karakteristik periyodik EEG paterni ile birlikte değildir. Diğer hastalıklarda görülen miyoklonusta ise karakteristik periyodik EEG paterni ile birliktelik sözkonusudur (Wilkins 1984). Piramidal bulgular da olabilir (artmış DTR, ekstensor plantar cevap vb); ancak bunların yaşlı popülasyonda servikal spondilolitik miyelo-patiden ve geçirilmiş serebrovasküler olaydan (SVO) ayırımını yapmak zordur. Terminal dönem Alzheimer hastalığında mutizm, idrar ve gaita inkontinansı, yutma güclüğü, kilo kaybı, ekstremitelerde fleksiyon kontraktürü ve yatağa bağımlılık gelişir.

### **Alzheimer Hastalığı Varyantları**

Değişik klinik tablolar görülebilir. Örneğin dil bozuklukları ve diğer kortikal disfonksiyon fokal bozuklukları (örneğin; apraksi ile birlikte sağ paryetal sendrom) hafıza bozukluğu ortaya çıkmadan belirlenebilir. Alzheimer hastalığı genellikle sinsi başlamasına ve aşama aşama ilerlemesine rağmen Victor, daha önce iyi durumda olan 84 yaşındaki bir erkekte belirgin bir şekilde ani başlangıçlı hafıza kaybı ve konfüzyon saptamıştır. Postmortem araştırmada vasküler lezyon saptanmamıştır. Bunun Alzheimer hastalığının bir varyantı olduğu düşünülmüştür.

Hollander ve Strich (1970) kafa travması, kardiyak cerrahi, subaraknoid kanama (SAK) gibi olaylar sonrası ani demans gelişen altı hasta rapor etmişlerdir. Bu hastalarda kongofilik anjiyopati ve kortikal nöritik plaklar görülmüştür. Bazı hastalarda nörofibriler tanglelar da görülmüştür.

Diğer bir alışılmadık Alzheimer hastalığı kliniğinde 6-12 ay içinde hızlı ilerleme ve bozulma olur. Hastalığın erken döneminde hemiparezi, kranial sinir palsileri, görme defisitleri, majör motor nöbetleri, inkontinans, psödobulbar palsi, yürüme bozuklukları görülür. Demans oluşmadan önce nadiren gelişen bu belirtiler Alzheimer hastalığı tanısından şüphe duyulmasına neden olur.

Ara ara spontan bir şekilde veya ilaca bağlı olarak hafıza ve bilişsel fonksiyonların düzelmesi de tanının doğruluğu üzerinde şüphe yaratır.

Daha önce bahsedildiği gibi; minimal bir demans

varlığında depresyonun belirgin davranışsal veya vejetatif bulgu ve belirtileri demansın depresyonunu veya psödodemansı düşündürülebilir.

## TANI

Alzheimer hastalığı şüphelenilen vakalarda çok ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Çünkü tanıya öncelikle diğer sebepleri ekarte ederek değil, bu tanıya olasılıklar arasında tutarak varılabilir (Small ve ark. 1997). Yaklaşık %90 vakada tanı, genel tıbbi ve psikiyatrik değerlendirme ile konulabilir (Rasmusson 1996). Klinisyen hem hastayı hem de yakınlarını sorgulamalıdır. Hastanın eğitimi, kültürel, sosyoekonomik durumu ve mesleki başarısı detaylı sorgulanmalıdır. Bu genellikle standart mental durum muayene testlerinden daha değerli bilgi verir. Semptomların başlama şekli, zamanı, ilerleyiş hızı, natürü ayrıntılı not edilmeli, hastanın davranışları dikkatle izlenmelidir. Alkol ve sigara kullanımı ve geçmiş medikal öyküsü öğrenilmelidir. Kullanılan ilaçlara ait öykü alınmalı ve özellikle bellek bozukluğuna neden olan veya arttıran ilaçlar sorgulanmalıdır. Örneğin digoksin, barbitüratlar, benzodiazepinler, trisiklik antidepressanlar antihistaminikler, diüretikler, indometazin, naproksen, ibuprofen, simetidin, levodopa, bromokriptin, benzheksol ve trankilizanlar bunlardır.

Klinisyen nörolojik ve mental durum muayenesini de içeren tamamlayıcı bir fizik muayene yapmalıdır. Muayenede özellikle fokal anormallikler, ekstrapiramidal bulgular ve yürüyüş bozukluklarının varlığına dikkat edilmelidir. Teşhis amaçlı testler hastalığın teşhisinde metabolik ve yapısal nedenleri ekarte etmek için gereklidir. Laboratuvar değerlendirmede tam kan sayımı, kan biyokimyası, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, sifilis serolojisi, vitamin B<sub>12</sub> düzeyi bakılmalıdır. Diğer laboratuvar testleri hastanın hikayesi ve fizik muayenesine göre belirlenebilir. Görüntüleme çalışmaları isteğe bağlıdır. Ancak bir çok klinisyen tarafından tümör, subdural hematoma, hidrosefalus ve inme gibi demansla ilişkili olabilecek ve potansiyel olarak tedavi edilebilir durumları gözden kaçırmamak için istenmektedir.

Genellikle pek gerekmemesine rağmen nöropsikolojik testler yardımcı olabilir (Tablo 1).

## Tablo 1. Alzheimer hastalığında bozulan başlıca bilişsel yetiler ve bu fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan testlere örnekler

**Yer ve zaman oryantasyonu:** Mini mental durum muayenesiyle derecelendirilebilir.

**Bellek:** Serbest isimlerin hatırlanması testi. Tanıma paradigmaları kullanılarak verbal ve non verbal 3'lü veya 4'lü öğrenme testi. Recognition Spon Test, Brown-Peterson Distractor Test

**Lisan ile ilgili yetenekler:** Serentik düzende verbal akıcılık muayenesi. Örneğin, Boston Naming Test, Boston Diagnostic Aphasic Examination, Western Aphasia Test, Token Test, Reporter's Test.

**El becerilerinde bozulma:** Apraksi değerlendirilmesinde hastaya kağıt üzerinde bir şekil veya resim çizmesi söylenir (örneğin, küp, saat, ev..) veya Wechsler Adult Intelligence Skalası'nın bir parçası olan bloklarla bir bütün oluşturması istenebilir.

**Dikkat:** Reaction Time Task veya Continious Performance Test ile monitorize edilebilir.

**Görme algı bozukluğu-agnozi:** Göllin Incomplete Pictures Test, Hooper Test.

**Problem çözme yeteneğinde (muhakeme) bozukluk:** Wisconsin Card Sorting Test, Poisoned food Problem Task of Arenberg.

**Sosyal fonksiyon:** Philadelphia Geriatrics Center formlarında belirtilen günlük aktiviteleri, günlük hayat içindeki instrumental aktiviteler sorgulanıp değerlendirilebilir. (Örneğin, yeme, içme, giyinme, traş olma, tuvalet ihtiyacını giderme, alışveriş, banyo, telefon kullanma, yemek yapma, ev işleri, ilaçları tanıma, para çekme vb)

**Kişilik değişikliği-ruhsal durum değişikliği-davranış bozukluğu:** Çoğu hastada apati, disinhibisyon, hezeyanlar, halüsinasyonlar, uygunsuz veya tekrarlayıcı hareketler (sürekli dolaşma, açığı kapatma, doldurup boşaltma, toplama vb.) depresyon veya öfori olabilir. Blessed testi, Cornell Demansla Depresyon Ölçeği kullanılabilir.

**Hareket bozuklukları:** Fokal defisitler olabilir. Örneğin; inkontinans, yürüyüş bozuklukları, diğer hareket bozuklukları (Parkinsonizm, kore, distoni)

**Bilişsel yıkım:** Global Bozulma Ölçeği (GDS). Başlangıç anı olmaz, sinsidir. Beraberinde herhangi bir hastalık yoktur. İlerleyicidir.

## Nöropsikolojik testler:

1. İlk değerlendirme sonucu şüpheli veya sınırdan olarak belirlenen hastalarda bilişsel işlev bozukluğunu belirler.

**Tablo 2. McKhann ve arkadaşları (1984) tarafından modifiye edilmiş Alzheimer hastalığı tanı kriterleri (NINCSD-ADRDA kriterleri)****1. Muhtemel Alzheimer hastalığı klinik tanı kriterleri şunlardır:**

Klinik muayene ile saptanan Mini Mental Test, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile belgelenen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanmış demans tablosu,

İki ya da daha fazla bilişsel fonksiyonda bozulma,

Bellek ya da diğer bilişsel fonksiyonlarda ilerleyici bozulma,

Bilinç bozukluğu olmaması,

Başlangıç 40-90 yaşları arasında olur (çoğunlukla 65 yaşından sonra...),

İlerleyici bellek ve diğer bilişsel fonksiyon bozukluklarına yol açabilecek sistemik hastalık veya diğer organik beyin hastalıklarının olmaması.

**2. Muhtemel Alzheimer hastalığı şunlarla desteklenir:**

Spesifik bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulma (örneğin: dil-afazi, motor yetiler-apraksi, algı-agnozi),

Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişim. Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa).

Laboratuvarda standart tetkiklerde;

Normal lomber fonksiyon,

EEG'nin normal olması veya yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non spesifik değişiklikler,

BT'de serebral atrofiye ait bulgular ve seri incelemelerde bu belirtilerin ilerlemesi.

**3. Alzheimer hastalığı dışındaki nedenler ekarte edildikten sonra muhtemel Alzheimer hastalığı tanısı ile uyumlu olabilecek diğer klinik özellikler şunlardır:**

Hastalığın seyirinde platolar,

Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illüzyon ve halüsinasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluk ve kilo kaybı gibi eşlik eden bulgular,

Bazı hastalarda özellikle hastalığın ileri dönemlerinde birtakım nörolojik anormallikler ortaya çıkabilir. Örneğin; Kas tonusunda artış, miyoklonus, yürüme bozukluğu gibi motor bozukluklar vb,

Hastalığın ileri evresinde epileptik nöbetler,

Yaş için normal BT.

**4. Muhtemel AD tanısını belirsizleştiren ya da ihtimal dışı bırakan özellikler şunlardır:**

İnme tarzında ani başlangıç,

Hemiparezi, duyuusal kayıp, görme alanı defektleri ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken evresinde bulunması,

Nöbetler ve yürüme bozukluklarının hastalığın başlangıcında veya erken dönemlerinde bulunması.

**5. Mümkün Alzheimer hastalığı tanı kriterleri şunlardır:**

Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın başlangıç, prezentasyon ya da klinik seyirde varyasyonların varlığında demansif tabloda bu tanı konulabilir,

Demansa neden olabilecek ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir,

Diğer belirlenebilir nedenlerin dışlandığı tek, yavaş, ilerleyici ağır bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda araştırma çalışmalarında kullanılabilir.

**6. Kesin Alzheimer hastalığı tanı kriterleri şunlardır:**

Muhtemel Alzheimer hastalığı tanı kriterleri ile birlikte biyopsi veya otopsiyle edinilmiş histopatolojik destekleyici bulgular.

**7. Alzheimer hastalığının araştırma amaçlı sınıflamalarında, hastalığın alt tiplerini birbirinden ayırmada aşağıdaki gibi özellikler belirlenmelidir:**

Aile öyküsü,

65 yaşında önce başlangıç,

21 trizomi varlığı,

Parkinson hastalığı gibi diğer ilişkili durumların varlığı.

2. Depresyon ve demans ayırımına yardımcı olur.

3. Kanuni işlemler için hastanın yeterliliğini gösterir.

4. Erken demans bulgularının değerlendirilmesine yardımcı olur (özellikle mesleki ve sosyal boyutlardaki disabilitesi yönünden).

Bu testler özellikle bilişsel gerilemenin belirgin olmadığı vakalarda demansın retrospektif karşılaştırmalı değerlendirilmesinde en değerli yöntemdir. Altı ay aralıklı yapılan test tekrarlarında bilişsel yıkım daha belirgin olarak gözlenir (özellikle sosyokültürel seviyesi yüksek olanlarda, mental retardelerde ve çok az eğitilmiş kişilerde yardımcıdır.

Lumbar ponksiyon demans değerlendirmesinde rutin bir tetkik değildir, ancak metastatik kanser, santral sinir sistemi (SSS) infeksiyon şüphesi, reaktif serum sifiliz serolojisi, hidrosefalus, immün supresyon, atipik demans, çabuk progresyonlu demans gibi durumlarda, 55 yaş altındaki demansiflerde ve SSS vaskülit şüphesi olduğu durumlarda endikedir.

EEG de rutin değildir ancak demansın depresyon ve Deliryumdan ayırtilmesinde yardımcı olabilir. Epileptik nöbet ve miyoklonus varlığında; ensefalit, Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJH), metabolik ensefalopati ve Alzheimer hastalığı arasında ayırıcı tanı fikir verici olabilir.

### AYIRICI TANI

Yukarıda bahsedilen tanı çalışmaları ile vakaların küçük bir kısmında (ortalama %15'ten az) özel tedavi edilebilir ve geriye dönüşümü olan demans nedenleri saptanır. En önemli örnekler; ilaca bağlı ensefalopati, depresyon, tiroid hastalığı, SSS infeksiyonları (nörosifiliz, kriptokokkal menenjit), vitamin eksiklikleri (özellikle vitamin B<sub>12</sub> eksikliği), yapısal beyin lezyonlarıdır (tümör, subdural hematoma ve hidrosefalus). Bu durumlar ekarte edildikten sonra geriye demansa neden olabilecek iki önemli neden kalır: Alzheimer hastalığı ve vasküler demans.

Alzheimer hastalığı şunlarla desteklenir:

1. Demansın sinsi başlaması ve aşama aşama kötüye gitmesi,
2. Hastalığın başlangıcında bellek ile ilgili belirgin zorlukların (özellikle yakın zamanda oluşmuş şahsi olmayan oluşumların hatırlanamaması) olması,
3. Nörolojik muayenede özellikle erken dönemde fokal belirtilerin ve yürüyüş bozukluklarının olmaması,
4. Diğer tedavi edilebilir nedenlerin ekarte edilmesi.

Alzheimer hastalığı tanısını koymak için kullanılan yararlı ve değerli çok çeşitli klinik kriterler bulunmaktadır (Tablo 2, Tablo 3)

Küçük ve büyük bir veya birden fazla beyin enfarktı sonucu oluşan vasküler demans demansların %5-10'unu oluşturur. Semptomlar

**Tablo 3. Alzheimer tipi demans için tanı ölçütleri (DSM-IV)**

- A. Aşağıdakilerden her ikisinin bulunması ile belirli çoğul bilişsel defisit gelişmesi.
  - (1) Bellek bozukluğu (yeni bilgiler öğrenme ya da daha önceden öğrenilmiş bilgileri anımsama yetisinde bozulma)
  - (2) Aşağıdaki bilişsel bozukluklardan en az birinin bulunması.
    - a) Afazi (dil bozukluğu)
    - b) Apraksi (motor işlevlerde bozukluk olmamasına rağmen motor etkinlikleri yerine getirme yetisinde bozulma)
    - c) Agnozi (duyu işlevlerinde bozukluk olmamasına rağmen nesnelere tanıyamama ya da tanımlayamama)
    - d) Yönelimsel işlevlerde bozukluk (tasarlama, organize etme, sıraya koyma, soyutlama..)
- B. A-1 ve A-2 tanı ölçütlerinde sözü edilen bilişsel bozuklukların her biri toplumsal ya da mesleki işlevsellikte belirgin bozukluğa neden olur ve önceki işlevsellik düzeyinde belirgin bir düşme olur.
- C. Aşama aşama başlar ve sürekli bir bilişsel düşme olur.
- D. Aşağıdakilere bağlı değildir:
  - 1) SSS hastalıkları:
    - SVO
    - Parkinson hastalığı
    - Huntington koresi
    - Subdural hematoma
    - Normal basıncılı hidrosefalus
    - Beyin tümörleri
  - 2) Sistemik hastalıklar:
    - Hipotiroidizm
    - B<sub>12</sub> vitamini eksikliği
    - Folat eksikliği
    - Niasin eksikliği
    - Hiperkalsemi
    - Nörosifiliz

enfarkt dokuları belli hacime ulaştığında veya küçük lezyonlar önemli yerleri etkilediğinde ortaya çıkar. Ancak demans oluşturmak için gerekli vasküler lezyon sayısı, boyutu ve dağılımı bilinmemektedir. Tanıda vasküler demans şunlarla desteklenir:

1. Bir veya daha fazla bilişsel fonksiyonda ani bozulma,
2. Aşama aşama bozulma süreci,
3. Fokal nörolojik belirtiler: ekstremitte zayıflığı, DTR artması, ekstensor plantar yanıtlar ve yürüyüş bozuklukları.

4. Önceki inme ataklarının hikayesi veya görüntüleme yöntemleri ile belirlenmesi

5. Sistemik vasküler hastalığı ve inme risk faktörlerinin olması.

Vasküler demans için halihazırda geniş kabul görmüş tanı kriterleri bulunmamaktadır. Vasküler demans; SVO eklenmiş AD'den veya mixt vasküler demans ve AD'den ayırdetmek zordur.

Parkinson belirtileri, özellikle tesbih çekme tremoru ile birlikte bilişsel fonksiyonların yıllar içinde bozulması Parkinson hastalığını akla getirmelidir.

Demansın başlangıcı ile birlikte parkinsonien rijidite ve bradikinezinin olması DLB'yi (Dementia Associated Lewy Bodies) akla getirir. Bu yeni belirlenmiş olgunun tanısının konabilmesi için demansla birlikte 3 çekirdek semptomdan en az biri bulunmalıdır: detaylı görsel halüsinasyonlar, parkinsonien belirtiler, dikkat ve algıda farklılıklar. DLB, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı ile ilişkili demans ile karışabilmesine rağmen otopsi serilerinde demansların %25'inin DLB olduğu gösterilmiştir.

### KAYNAKLAR

- Armstrong RA, Nocklin D ve ark. (1990) Neuropathological changes in visual cortex in AD. *Neurosci Res Com*, 163-71.
- Bachmann DI (1993) Incidence of dementia and probable AD in general population; The Framingham Study. *Neurology*, 43:515-519.
- Berios GE, Freeman HL (1991) Alzheimer disease and the dementias. London Royal Society Medical Service.
- Bradley WG (1996) The dementias. *Neurology in Clinical Practice*, 2. Cilt, 71. Bölüm, Butterworth-Heinemann, s.1586-1600.
- Corder EH, Saunders AM ve ark. (1993) Gene dose of apo E type 4 allele and risk of AD in late onset families. *Science*, 261:1267-1269.
- Coreybloom J, Galasko D ve ark. (1993) Clinical feature distinguishing large cohorts with possible AD, probable AD and mixed dementia. *J Am Geriatr Soc*, 41:31-37.
- Corkin SH (1984) Recent advances in neuropsychological study of AD, *Advances in Basic Research and Treatment. Proceeding of the 3rd meeting of memory disorders associated with aging*, Zurich.
- Coyle JT, Price DT, Delong MR (1983) AD: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science*, 219:1184-1190.
- Drachman DA, Leavitt J (1972) Memory impairment in the aged: storage versus retrieval deficit. *Exp Psych*, 93: 302.
- Evans DA (1990) Determined prevalence of AD in US. *Milbank Q*, 68:267-89.
- Fletcher WA, Sharpe JA (1986) Saccadic eye movement dysfunction in AD. *Ann Neurol*, 20:462-71.
- Fuld PA, Katzman R, Davies P ve ark. (1982) Intrusions as signs of Alzheimer's dementia, Chemical - pathological verification. *Ann Neurol*, 1:155.
- Hanin ve ark. (1995) Alzheimer and Parkinson Disease. New York, Plenum Press.
- Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC ve ark. (1986) Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Eng J Med*; 315: 485 -487.
- Hof PR, Bouras C ve ark. (1989) Balint syndrome in AD: a specific dysfunction of occipitoparietal visual pathway. *Brain Res*, 493:368-375.
- Hollander, Strich (1970) Atypical AD with congophilic angiopathy presenting with dementia of acute onset. AD and related conditions. GEW Wolstenholme, M O'Connor (Ed), London, Churchill. s.105.
- Joynt RJ (1992) Dementia in adults. *Clinical Neurology*, 3. Cilt, 32. Bölüm, Philadelphia, JB Lippincott, s.11-37.
- Katz B, Rimer S ve ark. (1989) Abnormal pattern electroretinogram in AD. *Ann Neurol*, 26:221-225.
- Levine DN, Lee JM, Fisher CM ve ark. (1993) The visual variation of AD; a CPC case study. *Neurology*, 43(2):305-313.
- Lewis DA, Campbell MJ, Terry RD ve ark. (1987) Laminar and regional distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. *J Neurosci*, 7:1799-1808.
- Mayeux R, Hunter S, Fahn S (1980) More on myoclonus in AD. *Ann Neurol*, 8:200.
- Mega M, Cummings JL, Fiorello T ve ark. (1996) The spectrum of behavioral changes in AD. *Neurology*, 46:130 -135.
- Mendez MF, Mendez MA, Martin R ve ark. (1990) Complex visual disturbances in AD. *Neurology*, 40:439-443.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M ve ark. (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34:939-944.
- Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK ve ark. (1984) EPS signs in AD. *Neurology*, 34: 1114.
- Mohs RC, Breitner JCS, Silverman JM (1987) AD: A

morbid risk among primary relatives approximates %50 by 90 years of age. Arch Gen Psychiatry, 44:405-408.

Murakami S, Fujii M ve ark. (1991) Visuomotor control in AD: relation to parietal association cortex. Soc Neurosci, 697:273-277.

Orsini A, Trojano L, Chiacchio L ve ark. (1988) Immediate memory spans in dementia. Percept Motc Skills, 67:267-272.

Prakash C, Stern G (1973) Neurological signs in the elderly. Age Aging, 2:24.

Rasmusson DX, Brandt J, Steele C ve ark. (1996) Accuracy of clinical diagnosis of AD and clinical features of patients with non-alzheimer pathology. AD associated disorders, 10:180-188.

Rossor NM (1982) Neurotransmitters and CNS diseases; Dementia. Lancet, 2:1200.

Sadun AA (1989) The optic neuropathy of ADS. Met Ped Syst Ophthal, 12:64-68.

Small GW, Rabins PV, Barry PP ve ark. (1997) Diagnosis and treatment of AD and related disorders (Consensus statement). JAMA, 278:1363-1371.

Summary Statement of American Academy of Neurology (1994) Practice parameter for diagnosis and evaluation of dementia. Neurol Nov, 44:2203-2206.

Stephenson ve ark. (1997) Researchers find evidence of a new gene related late onset AD. JAMA, 347:275-277.

Wilkins DE, Hallett M ve ark. (1984) Physiological analysis of the myoclonus of AD. Neurology, 24:898.