

ALZHEIMER HASTALIĞI

PROF. DR. KAYNAK SELEKLER

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

EMEKLİ ÖĞRETİM ÜYESİ

Demans nedir?

Demans, beyinde ortaya çıkan harabiyete bağlı olarak, bilişsel (zihinsel) işlevlerde ilerleyici yıkımı tanımlar. Demans, daha önce edinilmiş bilişsel ve duygusal kapasiteyi etkiler, sosyal davranışları bozar, günlük yaşam aktivitelerinin bağımsız yürütülmesini engeller. Demans=Bellek bozukluğu değildir. Yukarıdaki tanımlamalardan da anlaşılacağı gibi, birden çok zihinsel fonksiyondaki bozulmayı ifade eder. Birçok sebep demansa yol açabilir. Sık demans nedenleri, Alzheimer hastalığı, vasküler demans, Lewy cisimcikli demans ve fronto-temporal demanstır. Alzheimer ile bu üç demans tipi, poliklinikte karşılaşılan hastaların yaklaşık % 90'ını oluşturur.

Alzheimer hastalığı bir demans tipidir. Birçok nedenden sadece biridir. Özelliği ise en sık demans sebebi olmasıdır. En sık görüldüğü için de en çok bilinen ve tanınan demans tipidir. Değişik serilerde bütün demansların %50-80'ninin Alzheimer hastalığı olduğu bildirilmiştir.

Demans, zamanla kötüleşen beyni etkileyen bir dizi nörolojik rahatsızlığı tanımlamak için kullanılan bir şemsiye terimdir. 85 yaş ve üzeri tüm insanların yaklaşık üçte biri, bir tür demansa sahip olabilir. Ancak demans yaşlanmanın normal bir parçası değildir ve herkes yaşlandıkça bunama geliştirmez. Nadir durumlarda, bazı insanlar orta yaşta da demans geliştirir.

Demans, nöronların ve sinapsların düzgün çalışmasını durduran belirli beyin bölgelerindeki değişikliklerin sonucudur. Beyindeki değişiklikler belirli demans türlerine bağlanmıştır. Ancak çoğu durumda altta yatan nedenler bilinmemektedir. Az sayıda insan için, demansa neden olan nadir genetik varyantlar tanımlanmıştır.

Demansın erken evrelerindeki kişiler günlük aktivitelerde bazen yardıma gerek duyabilirken, ileri demans hastaları sürekli bakım ve gözetime ihtiyaç duyabilir.

Tüm nedenlere bağlı demans kriterleri: Temel klinik kriterler

- 1.İş veya günlük aktivitelerin yapım yeteneğini bozan ve*
- 2.Fonksiyon ve performansın eski seviyesinde azalmaya neden olan ve*
- 3.Deliryum veya major psikiyatrik hastalıklarla açıklanmayan,*

4. *Kognitif bozukluk: (1) hastadan ve bilgili bir yakınından hikaye alma ve (2) ya yatak başı mental durum muayenesi ya da nöropsikolojik testlerle yapılan objektif kognitif değerlendirmeye bir kombinasyon olarak araştırılıp teşhis edildiğinde.*

(Nöropsikolojik testler, rutin hikaye veya yatakbaşı mental durum muayenesiyle yeterli bilgi sağlamadığında yapılmalı.)

5. *Kognitif veya davranışsal bozukluk minimum alttaki iki alanı içermeli:*

a. *Yeni bilgileri öğrenme ve hatırlama yeteneğinde bozukluk. Semptomları: aynı şeyi tekrar tekrar sorma veya anlatma, kişisel eşyaları yanlış yere koyma, olayları veya randevuları unutma, bildik yollarda kaybolma.*

b. *Yargılama ve karmaşık görevlerin yapımında bozulma, kötü karar alma. Semptomlar: Güvenlik risklerini kötü anlama, mali işleri yönetmekte yetersizlik, kötü karar verme, karmaşık ve ardışık aktiviteleri planlamada yetersizlik.*

c. *Görsel-mekansal (vizüo-spasyal) aktivitelerde bozukluk. Semptomları: Yüzleri veya bilinen eşyaları tanımakta yetersizlik veya görmenin iyi olmasına rağmen nesnelere bulmakta zorluk, basit aletleri kullanmakta yetersizlik veya giyinmede zorluk.*

d. *Lisan fonksiyonlarında (konuşma, yazma, okuma) bozukluk. Semptomları: Konuşurken mutad kelimeleri bulmakta zorluk, duraksama; konuşma, yazma ve imla hataları.*

e. *Kişilikte, davranışta ve tavırlarda değişiklikler. Semptomları: Ajitasyon gibi tipik olmayan duygudurum dalgalanmaları, motivasyon ve girişimde bozukluk, apati, insiyatif kaybı, sosyal geri çekilme, eski aktivitelerine ilgi duymama, empati kaybı, kompulsif veya obsesif davranışlar, sosyal olarak kabul edilemez davranışlar.*

veya obsesif davranışlar, sosyal olarak kabul edilemez davranışlar.

Demans semptomları Tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1. Demansın Semptomları

Demansın semptomları, demansın türüne ve beynin hangi bölgelerinin etkilendiğine bağlı olarak değişebilir.

Semptomlar şunları içerebilir:

Hafıza kaybı, zayıf muhakeme ve kafa karışıklığı

Konuşma, anlama ve düşünceleri ve/veya kelimeleri ifade etme ve yazma ve okuma yeteneğinde değişiklikler

Tanıdık bir mahalde kaybolmak

Para yönetimi ve fatura ödeme konusunda sorun

Tekrarlanan sorular

Tanıdık nesnelere atıfta bulunmak için alışılmadık kelimeler kullanmak

Normal günlük görevleri tamamlamanın daha uzun sürmesi

Normal günlük aktivitelere veya olaylara karşı ilgi kaybı

Halüsinasyonlar, sanrılar ve paranoya

Dürtüsel davranmak

Başkalarının duygularını önemsememek

Denge ve hareket sorunları

Demansa neden olan patolojiler:

PRİMER DEJENERATİF DEMANSLAR

Alzheimer Hastalığı

Frontotemporal bozukluklar

Fronto-temporal demans

Pick hastalığı

Kortikobazal dejenerasyon

Progresif supranükleer paralizi

Primer progresif afazi

Lewy Cisimcikli demans

Parkinson hastalığı + demans

Huntington hastalığı

VASKÜLER DEMANSLAR

KARMA DEMANSLAR

SEKONDER DEMANSLAR (DEMANS BENZERİ SEMPTOM YARATAN HASTALIKLAR)

Metabolik bozukluklar

a. Hiperglisemi, hipoglisemi

b. Hipotiroidi, hipertiroidi

c. Addison, Cushing hastalığı gibi endokrin bozukluklar

Böbrek yetmezliği ve dializ demansı

Hepatik bozukluk (Karaciğer yetmezliği)

Beslenme bozuklukları (B1, B12 vitamini)

Entoksikasyonlar

a. Kronik ilaç alımı

b. Alkol

c. Endüstriyel-çevresel toksinler

C. Enfeksiyonlar

Herpetik ensefalopati

AIDS

Nörosifiliz

Lyme hastalığı

Menenjitler

Creutzfeld-Jacob hastalığı

D. Kafa içi yer kaplayan kitleler

Primer beyin tümörleri

Metastatik tümörler

Subdural hematoma

E. Normal basınçlı hidrosefali

F. Kafa travması (Travmatik beyin yaralanması)

G. Paraneoplastik sendrom (Limbik ensefalit)

H. Kronik inflamatuvar ve demiyelinize hastalıklar

İ. Depresyon

Tedavi edilebilir demanslar

Alzheimer gibi beyinde yozlaşma ile giden demans türlerinin tedavisi yoksa da, bazı bunama tipleri tedavi edilebilir. Bu grupta çok sayıda hastalık olmasına karşın bunların oranı %15 kadardır. Diğer bir deyişle hâlâ demansların %85'e yakın bölümü tam tedavi edilememektedir. Tedavi edilebilir demansa neden olan hastalıklar, bazı iç hastalıklarının veya nörolojik hastalıkların seyri sırasında ortaya çıkar. Bunlar erken teşhis edilirse, tedavi ile demans tablosu düzelir.

Tedavi edilebilir demans nedenleri Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2. Tedavi edilebilir demans nedenleri:

Metabolik bozukluklar: Tiroid hastalıkları (*hipotiroidi, hipertroidi, Cushing hastalığı, tedavi edilebilir karaciğer ve böbrek bozuklukları, ağır anemi, hipoglisemi, paratiroid hastalıkları*)

Beslenme bozuklukları (*vitamin B6,B12 - folik asit yetmezliği*)

Toksik nedenler : (*kronik alkolizm; karbon monoksit, kurşun, cıva, arsenik, manganez zehirlenmeleri*)

Kafa içinde yer kaplayan oluşumlar: (*subdural hematom, abse, selim beyin tümörleri*)

Enfeksiyonlar (*sifiliz, ensefalitler, menenjitler, lyme hastalığı, vb.*)

Normal basınçlı hidrosefali

Kronik enflamatuvar ve demiyelinizan hastalıklar (*multipl skleroz, Behçet Hastalığı, sistemik lupus eritematosus*)

Depresyon

Unutkanlık

Birçok kişi unutkanlıktan endişe eder, unutkanlığın Alzheimer hastalığının ilk işareti olduğunu düşünür. Ancak hafıza problemi olan herkes Alzheimer hastası değildir. Bellek sorunlarının diğer sebepleri arasında yaşlanma (yaşlılık unutkanlığı), tıbbi durumlar, duygusal sorunlar veya başka bir demans türü olabilir.

Unutkanlık, yaşlanmanın normal bir parçası olabilir. İnsanlar yaşlandıkça beyin dâhil vücudun her yerinde değişiklikler olur. Sonuç olarak, bazı insanlar yeni şeyler öğrenmenin daha uzun sürdüğünü, bilginin yanı sıra yaptıkları şeyleri hatırlamadığını veya bazı eşyalarını kaybettiğini fark edebilir.

Bunlar genellikle hafif unutkanlık belirtileri olup, Alzheimer hastalığına ait ciddi bellek sorunları değildir.

Stres, kaygı (anksiyete) veya depresyon gibi duygusal sorunlar, bir kişiyi daha unutkan yapabilir. Örneğin, kısa bir süre önce emekliye ayrılmış veya eşi, akrabası veya arkadaşını kaybetmiş birisi üzgün, yalnız, endişeli veya sıkılmış olabilir. Bu yaşam değişiklikleri ile uğraşmaya çalışmak bazı insanlarda bilinç sislenmesine veya unutkanlığa neden olabilir.

Duyguların neden olduğu unutkanlık genellikle geçicidir ve duygular değiştiğinde kaybolur. Duygusal sorunlar arkadaşlar ve aileler tarafından hafifletilebilir, ancak bu duygu bozukluğu uzun süre devam ederse, bir doktor veya danışmandan yardım almak önemlidir. Tedavi danışma, ilaç ya da her ikisini içerebilir. Aktif olmak ve yeni beceriler öğrenmek, bir kişinin kendisini daha iyi hissetmesine ve belleğini geliştirmesine yardımcı olabilir.

Normal sınırlarda sayılabilecek unutkanlıkla Alzheimer hastalığına bağlı unutkanlık Tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 3. Normal yaşlılık unutkanlığı ve Alzheimer'e bağlı unutkanlık

Semptom	Normal Yaşlılık Unutkanlığı	Alzheimer Hastalığı
Hafıza bozukluğu	Hatırlaması daha uzun zaman alır veya geçici olarak unuttur; hafıza yardımcılarını başarılı bir şekilde kullanır	Yeni bilgileri sürekli olarak unuttur; aynı soruları tekrar tekrar sorar; artık hafıza yardımcılarını kullanamaz
Yönetici işlev bozukluğu	Planlar geliştirebilir veya bir kılavuzu takip edebilir, asgari hatalarla; yeni bir cihaz/uygulamayı öğrenmek için yardıma ihtiyaç duyabilir	Bilinen planlar dahil planlar geliştirmede veya takip etmede zorluk (örneğin, bildik tarifler); odaklanmada veya görevleri tamamlamada zorluk
Zaman veya yerle ilgili karışıklık	Tarih veya haftanın günüyle ilgili kısa süreli karışıklık ve daha sonra bunu hatırlama	Tarihleri, günleri, mevsimleri, tatilleri ve zamanın geçişini unutmama; bunların nerede olduğuyla ilgili karışıklık; gelecekteki olayları anlamada zorluk

Görsel imgelerle ilgili sorunlar ve mekansal ilişkiler	Kataraktlarla ilgili görme değişiklikleri veya gece araba kullanma zorluğu	Derinlik algısı, renk/kontrast belirleme sorunları; G örüntüleri anlama veya tanıdık nesnelere tanımda sorun
Konuşma veya yazmada yeni zorluk	Bazen doğru kelimeyi bulma veya özel isimleri hatırlamada sorun	Bir konuşmayı takip etmede sorun; tanıdık nesnelere adlandırmada zorluk veya yanlış adlandırma; daha az akıcı konuşma
Eşyaları yanlış yerleştirme ve kaybetme	Eşyaları yanlış yerleştirme ve hatırlayıp/arıyıp onları bulma	Eşyaları yanlış yerleştirme ve onları bulamama.; sürekli olarak şeyleri alışılmadık yerlere yanlış yerleştirme
Azalmış veya zayıf yargı	Bazen zayıf yargılama, örneğin aylık periyodik işlemleri (fatura,aidat ödeme gibi) erteleme	Parayla uğraşırken zayıf yargı; dolandırıcılığın kurbanı olma; hijyene ve temel öz bakıma daha az dikkat etme
İşten veya sosyal aktivitelerden çekilme ve ruh hali/kişilik değişiklikleri	Aile veya sosyal yükümlülüklerle devam eden ilgi; yaşam olaylarına tepki olarak uygun kaygı veya üzüntü	İşten veya sosyal aktivitelerden çekilme; ilgisizlik gelişir; sinirli, dürtüsel, duyarsız veya aşırı tepkili olabilir.

Atri A. Med Clin North Am. 2019 Mar;103(2):263-293'ten uyarlanmıştır.

ALZHEIMER HASTALIĞI

Alzheimer, yaşlanma ile yakalanma riski artan, beyindeki değişiklikleri orta yaşlarda başlayabilen ve orta yaşlarda alınan önlemlerle ortaya çıkması geciktirilebilen ve genetik faktörlerle çevresel etkenlerin birlikte rol aldığı karmaşık bir hastalıktır. Yaşlanma yanında, beyin-damar hastalıkları, hipertansiyon, diyabet, ve metabolik sendromla etkileşir. Beyinde nöron ve sinaps kaybı ve atrofi bu olayların sonucu olarak geri dönüşümsüz meydana çıkar.

Alzheimer hastalığı klinik belirtilerini 65 yaşından sonra gösterir. Diğer bir deyimle hastalık 65 yaşından sonra başlar ve bir “yaşlılık/ileri yaş hastalığı” olarak kabul edilir. Sıklığı beş yılda bir iki

katına çıkar. Aslında Alzheimer sinsi başlayan ve başlangıçta yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Kişi, çevresi ve hekimler hastalığın ne zaman başladığını bilemez. Unutkanlık gibi belirtiler aşikâr olunca fark edilir. Bugün artık Alzheimer hastalığının beyinde, klinik belirtiler ortaya çıkmadan 15-20 yıl önce başladığı biliniyor. Alzheimer hastalığında, ilk hasar gören nöronlar, hafıza, lisan ve düşünmeden sorumlu beyin kısımlarındaki nöronlardır, bu nedenle ilk semptomlar hafıza, lisan ve düşünme sorunları olma eğilimindedir

Hafif semptomları olan kişiler genellikle çalışmaya, araba kullanmaya ve en sevdikleri aktivitelere katılmaya devam edebilirler, ara sıra aile üyelerinden ve arkadaşlarından yardım alabilirler. Ancak Alzheimer hastalığı ilerleyici bir hastalıktır, zamanla kötüleşir. Ne kadar hızlı ilerlediği ve hangi yeteneklerin etkilendiği kişiden kişiye değişir. Zaman geçtikçe daha fazla nöron hasar görür ve beynin daha fazla bölgesi etkilenir ve günlük aktiviteleri gerçekleştirmek için aile üyelerinden, arkadaşlardan ve profesyonel bakıcılardan daha fazla yardıma ihtiyaçları gerekir. Bunlara yatağa yatmak, sandalyeye oturup kalmak, banyo yapmak, giyinmek/soyunmak, tuvaleti kullanmak, yemek yemek ve kişisel bakım dâhildir.

Sonunda, Alzheimer'in nöronal hasarı, yürüme ve yutma gibi temel bedensel işlevleri sağlayan beyin bölgelerine kadar uzanır. Hareket kısıtlılıkları nedeniyle, bireyler zamanlarının çoğunu tekerlekli sandalyede veya yatakta geçirebilirler. Bu hareket kabiliyeti kaybı, bilişsel kısıtlılıklarla birlikte, genellikle 7/24 bakıma ihtiyaç duydukları anlamına gelir. Sonuç olarak, Alzheimer hastalığı ölümcüldür, ancak birçok kişi Alzheimer ölümcül hale gelmeden önce başka pnömoni, yatak yarası, idrar yolu enfeksiyonu gibi hastalıklardan ölür.

Alzheimer hastalığı Amerika Birleşik Devletleri'nde altıncı önde gelen ölüm sebebi ve 65 yaş üstü ölümler arasında beşinci önde gelen nedendir.

ALZHEİMER HASTALIĞINDA BOZULAN BİLİŞSEL FONKSİYONLAR:

Hafıza (Bellek)

Toplamak, korumak ve muhafaza etmek anlamına gelen hafıza, yaşananları, öğrenilen konuları, bunların geçmişle ilişkisini bilinçli olarak zihinde saklama gücüdür. Başka bir deyişle hafıza (bellek), bir organizmanın bilgiyi depolama, saklama ve sonrasında geri çağırma (hatırlama) yeteneğidir. Hafıza nöronların oluşturduğu bir bağlantı ağıdır. Aynı zamanda hafıza, düşüncelerimizi, algılarımızı ve deneyimlerimizi bir arada tutan yapıştırıcıdır.

Bilinçli olarak hatırlanan anılar beyinde hipokampusta (kısa süreli hafıza) neokorteks (uzun süreli hafıza) ve amigdalada (duygusal hafıza) depolanır.

Hipokampus, daha önceden yaşanmış bilginin işlenip, daha kalıcı bir depolama için beyin korteksine taşındığı geçici bir depodur. Çoğu kalıcı uzun süreli bellek, kortekste depolanır ve anılar beynin her yerinde ve uzmanlaşmış merkezlerde yerleşmiştir.

Kısa süreli hafıza, bilginin kısa bir süreliğine hipokampusta aktif olarak tutulduğu hafıza aşamasıdır. Bu hafıza tipi, bilginin anlık olarak hatırlanmasına ve kullanılmasına olanak sağlar. Ancak kısa süreli hafıza, sınırlı kapasitesi nedeniyle bilginin uzun süreli depolanmasına uygun değildir. Gerekli ve önemli bilgiler neokortekse aktarılır ve depolanır, diğerleri silinir.

Uzun süreli hafıza, bilginin daha kalıcı bir şekilde kortekste depolandığı ve daha uzun süre boyunca hatırlanabilen hafıza aşamasıdır. Uzun süreli hafıza kişisel anılar, genel bilgi ve öğrenilen beceriler gibi çeşitli içerikleri kapsayabilir.

Bellek nasıl oluşturulur?

Kısa süreli belleğin bilgiyi depolama süresi 20-30 dakika kadardır, bilgi bu depoda tekrarlandığı sürece kalır, yeterince tekrarlanmayanlar, önemsiz ve gereksiz bilgiler bu sürenin sonunda bellekten silinir. Bilgilerin kalıcılığını sağlamak için uzun süreli belleğe kaydetmek gerekir Bilginin uzun süre burada depolanması için önceki bilgilerle pekiştirilmesi ve özümsemesi gerekir. Genellikle birey açısından önemli olan, duygusal yüklü bilgiler daha kalıcı bellek izleri yaratır. Bellek oluşturmak için en önemli süreçlerden biri dikkattir. Dikkatin bir noktaya odaklanması (konsantrasyon) veya sürdürülmesi (sebatlılık) gerekir.

Bellek oluştururken kısaca şu aşamalardan geçilir.

1. Bilginin farkına varılması
2. Bilginin kodlanması ve pekiştirilmesi
3. Bilginin depolanması/saklanması
4. Bilginin geri çağırılması (hatırlama)

Alzheimer hastalığı'nda bellek bozukluğu

Alzheimer hastalığı, çoğunlukla, kısa süreli ve episodik bellek kaybı ile başlar ve bu aşamada uzun süreli bellek korunur. Aynı soruyu tekrar tekrar sorma, aynı olayı/hikâyeyi tekrar tekrar anlatma, isimleri hatırlayamama, kelime bulamama sıktır. Bellekteki bozulma, hastalar yeni bellek oluşturamadıkları için, seçici bir şekilde yakın geçmişteki olaylarla ilgilidir. Buna karşın, hastalığın başlangıcında, uzun süreli bellek korunmuştur. Yüksek duygusal etkisi olan yeni olaylar nispeten daha iyi hatırlanabilir. Hafif evrede belirgin bozukluk istemli hatırlamaya özgüdür. İpuçları ve çoktan seçmeli sorular, ilişkili bilginin düzeltilip tanınmasına yardım edebilir.

Hastalığın orta evresinde unutkanlığın şiddeti artmaya devam eder ve sonunda hasta yeni bilgiyi birkaç dakikadan fazla belleğinde depolayamaz. Yakın geçmişte yaşanan önemli olaylar hatırlanamaz, Hastalığın orta-ağır evresinde bozukluk çok şiddetlidir. İpucu verilse dahi son olaylar hakkında bilgisi ya yoktur ya da çok azdır. Uzun süreli hasıza da çok bozulmuştur. Hasta okuduğu okulları, eski işini, oturduğu evleri, ebeveynlerinin isimlerini hatırlayamaz. Kendi ismini hatırlasa bile çevresindeki yakınlarının adlarını hatırlayamayabilir, kişileri karıştırabilir (örneğin kızını annesi, kocasını babası zannedebilir). Hastalığın son evresinde aile bireyleri dâhil hiç kimseyi tanıyamaz.

Konuşma

Konuşma, seslerden oluşan kelimelerden meydana gelen, düşünceyi sembolize eden ve iletişimi sağlayan bir bilişsel işlemdir. İki bölümü vardır: (1) Konuşma organlarını (ses telleri, yutak ve gırtlak kasları, dil ve dudaklar gibi) harekete geçirerek çıkarılan seslerin (hecelerin) birbirine eklenmesi (artikülasyon) ve (2) lisan.

Lisan (dil) , duygu ya da düşüncenin sembol sistemleri kullanılarak dışa vurumu ya da iletimi şeklinde ifade edilebilir. Şu şekillerde olabilir: konuşma ile (işitsel semboller), yazı ile (grafik semboller), ya da jestler ve pandomim ile (motor semboller). Lisan, korteksin bir fonksiyonudur ve konuşma ve lisan, insan türüne özeldir. Dilsel iletişim, spontan konuşma yanında, aktarılanın kişilerce alınmasını ve yorumlanmasını gerektirir. Başka bir anlatımla kişiler arası bir iletişim olan konuşma sırasında, konuşanın düşünceleri karşısındaki tarafından anlamlandırılır ve yorumlanır.

Alzheimer Hastalığı'nda lisan bozukluğu:

Alzheimer hastalığı'nda lisan bozukluğu (*afazi*) ortaya çıkar. Heceleme bozukluğu (*dizartri*) görülmez. Lisan bozukluğu hastalığın başlangıcında belirgin olmasa da hastalığın ilerlemesi ile klinik tabloya eklenir. Bazan hastalık konuşma bozukluğu ile başlar. İlk belirti “kelime bulmakta zorluk” ile ortaya çıkabilir. Günlük konuşmada kullanılan genel isimler (bardak, kalem, tarak ve birçok benzerleri gibi) hasta tarafından bulunamaz. Bu eksiklik birkaç yol ile hasta tarafından telafi edilmeye çalışılır.“Yani, şey, falan” gibi her anlama gelen kelimelerle veya “içmek için, yazmak için” gibi tanımlamalarla veya cismin fonksiyonunu organlarıyla “taklit” ederek. Cümledeki kelime sayısı giderek azalır. Bazı kelimelerin yerini konuşulan lisanda olmayan uydurma kelimeler alabilir. Cümlelerin gramatik yapısı bozulur ve bazen anlaşılması zor bir ifadeye bürünebilir. Hasta meramını ifade edemezken kendine söylenenleri de anlamaz duruma gelir. Bu durumda ağızdan çıkanı anlamadığı için hatalarının farkında değildir ve bunları düzeltme yoluna gitmez. Hatalı ifadelerinin karşısındakiler tarafından anlaşılması için ısrarcı olabilir. Bu durum hasta ile ona bakan kişi arasında problemlere, hastanın sinirlenmesine yol açabilir. Hastalığın son evresinde hasta tamamen konuşamaz duruma gelir (*mütizm*).

Yönetici işlevler

Beynin frontal lobuyla ilişkili bu tip işlevler insana hastır ve “yüksek kortikal fonksiyonlar” olarak da adlandırılır. Bir anlamda insanı insan yapan, diğer canlılardan ayıran, farklı üstünlük sağlayan işlevlerdir.

Amaca yönelik karmaşık davranışları oluşturan, çevresel değişiklik ve taleplere uyum yapmada kullanılan bilişsel yetenekler kümesidir. Bu küme, planlama yapma ve sonuçları tahmin etmeyi ; olağandışı durumların gereklerini karşılamak için dikkat kaynaklarını yönlendirmeyi; kendini denetleme, öz farkındalık ve davranışsal esnekliği; yargılama, soyutlama, kavram oluşturma, mantık ve akıl yürütme, problem çözme, plan yapma ve davranışları sıralamayı içeren üst düzey bilişsel süreçlerden oluşur. Beyne dağılmış ağları harekete geçirmede özel bir role sahip olan prefrontal korteks, yönetici işlev türlerini gerçekleştirmede de, özel bir role sahiptir.

Alzheimer Hastalığı'nda yürütücü işlevler bozukluğu:

Alzheimer'de bu işlevler hastalığın erken evrelerinde bozulur. Yönetici işlevlerle ilişkili yemek planlama ve yapma, hava durumuna uygun giyim seçme, sosyal karar verme gibi günlük yaşam aktiviteleri bozulur. Meslek hayatını sürdürmede zorluk, başkalarının gözetmesi olmadan kendini koruyabilme, bir işi başlatma ve çeşitli uyaranlara karşı sürdürmede bozukluklar görülür. Muhakeme etme (yargılama), problem çözme, karar verme giderek daha da bozulur, sıklıkla iç görü kaybolur. Muhakemenin bozulduğu, uygunsuz mali kararlar verme veya daha aşırı taleplerde bulunma şeklinde gözlenir. Muhakeme ve iç görü bozukluğu, hastanın kusurlarının farkına varmama, lakayt kalma ve hatta şakacı olma noktasına kadar devam edebilir.

Görsel-Mekânsal işlevler:

Ne, kim, nerede sorularına yanıt veren işlevlerdir. Beyinde objenin “ne” olduğu, kişinin “kim” olduğu ve neyin “nerede” olduğu hakkında bilgi vardır. Kişiler, evrende yer eden sayısız objelerden bir kısmının “ne” olduklarını, bilgilerinin derecesine göre bilirler. Bunlar yaşam tecrübesi, eğitim-öğretim gibi yollarla öğrenilir. Diğer yandan bize uzak-yakın kişilerin “kim” olduklarını da biliriz. Bunlar yakınlarımız olduğu gibi, politikacılar, sanatçılar, sinema yıldızları, futbolcular vs gibi ünlü kişiler olabilir. Ayrıca neyin “nerede” olduğuna dair bir yol ve yön haritasına sahibizdir. Eğitimli bir kişi Türkiye'nin Dünya'nın neresinde, İstanbul, Ankara, Antalya gibi birçok şehrin Türkiye'nin neresinde olduğunu bilir. Evimizin, iş yerimizin yolunu, şehrin semtlerinin lokalizasyonunu, evimizin hangi sokakta, kaçınıcı katta olduğunu, odaların, mutfağın, banyonun yerini biliriz. Bunlar beynimizde bazı merkezlerde ve bu merkezlerin birbiri ile ilişkisini sağlayan sistemlerde bulunur.

Alzheimer Hastalığı'nda Görsel Mekansal İşlevler Bozukluğu:

Bu işlev bozukluğu hastalığın erken evrelerinde başlar ve fonksiyon yitimi, hastalığın ilerlemesi ile artar. Yön tayin edememe, gidecekleri yeri bulup gidememe, yolda kaybolmayla sık karşılaşılır. Hastalığın ilerlemesiyle her gün ki evin yolunu bulmaz duruma gelir. Evine gitmek için yanlış yöne giden taşıta binebilir, evinden önceki ve sonraki duraklarda araçtan inebilir, doğru yerde olsa bile çevredeki binaları, yolları tanımayabilir. Hastalığın daha ileri evresinde ise evinde odaları karıştırıp, tuvalet yerine mutfığa gidebilir. Kişi tanımakta zorluklar başlar. Bildik-aşına kişilerin kim olduklarını tanıyamaz. Bu tanımama en yakınlarına kadar ilerleyebilir. Eşine, çocuklarına “siz kimsiniz, burada ne arıyorsunuz?” diye sorabilir. Eşini-çocuklarını “anne, baba” diye çağırabilir.

Hastalığın orta-ileri evrelerinde cisimlerin ne olduğu unutulmaya başlar. Bu nedir? diye sorulduğunda “şey, falan” gibi yanıtlar veya yakın-benzer bir obje ismi söylenir. Bu bozukluk “isimlendirme” bozukluğundan farklıdır. Çünkü cismi kullanması istendiğinde (örneğin kalem) hasta objeyi kullanamaz, nasıl kullanıldığını gösteremez.

Praksi

“*Praxis*” eski Yunancada hareket anlamına gelir. Canlılığın bir belirtisi olan hareket, çeşitli şekillerde olabilir: İstemli hareket, refleks hareket, istemsiz hareket, otomatik hareket vs.

Praksi, bir amaca yönelik, daha önceden öğrenilmiş hareketleri içerir. Praksinin motor bir fonksiyonu olmak beraber, kavramsal (konseptüel) bir yönü vardır. Praksi planlı hareketleri içerir. Asker selamı vermek, veda için el sallamak gibi tek basamaklı hareketler (ideomotor) yanında kibritle sigara yakmak, mektup kâğıdını zarfa yerleştirmek gibi planlı çok basamaklı (ideasyonel) hareketler praksi içindedir. Yürümek, yemek yemek, giyinmek soyunmak, yüzmek, araba kullanmak gibi günlük hayatımızda yer eden hareketler de praksi kapsamındadır.

Praksi diğer yönden aynı konuşma gibi bir iletişim yoludur. Jest, mimik ve el-kol-vücut hareketleri ile bir düşüncenin ifadesi, nakledilmesidir. Bir diğer deyimle “vücut dilini” tanımlar. Pantomim (taklit) vücut dilinin en iyi anlatım şeklidir. Sözle söyleyemediklerimizi çoğu zaman vücut diliyle ifade ederiz.

Günlük pratiğimizde önemli bir yer tutan “alet kullanma” bir diğer praksi tipidir. Basitten karmaşığa her aleti, amaca uygun, doğru/düzgün kullanmak için bir “propektüs bilgisi”ne sahibizdir. Her alet bir “plan” içinde kullanılır. Bilmediğimiz yeni bir aletin nasıl kullanılacağını prospektüsten öğreniriz. Duvara çivi çakmak için, çekicinin neresinden tutulacağını, çivinin duvara yerleştirme biçimini, çekicinin hangi parçası ile çiviye vuracağımızı sırası ile biliriz. Sıranın veya planın bozulması bizi amacımızdan uzaklaştırır. Ayrıca hangi aletin hangi cisimle birleştirileceği bilgisi de bizde vardır: Çivi çakmak için tornavida seçmeyiz. Bir avantajımız da alternatif alet kullanmaktır. Çekicinin bulunmadığı ortamda

keser, taş parçasını kullanabiliriz. Kısaca alet ne işe yarar, nasıl kullanılır, hangi cisimle birleştirilir (çekiç-çivi, makas-kağıt, tornavida-vida gibi) ve yerine hangi alet ikame edilir, biliriz ve aleti kullanırken bu bilgilere göre bir plan içinde hareket ederiz.

Alzheimer hastalığında apraksi

Praksi bozukluğu apraksi, daha önceden öğrenilmiş, bir amaca yönelik tek veya birçok basamaklı hareketin düzenli, düzgün yapılamamasıdır. Kişi bu hareketleri emir ile yapamadığı gibi, kendisine gösterilerek taklit etmesi söylendiğinde de yapamaz. Apraksi Alzheimer hastalığı'nın ilerlemesi ile belirginleşir. Hasta giyinme-soyunma problemi çeker, yardımsız, tek başına giyinemez-soyunamaz. Diğer önemli bir problem de alet kullanmada meydana gelir. Önce karmaşık aletlerin kullanımında sorun çıkar. Televizyonun uzak kumandası, cep telefonu gibi daha önceden başarı ile kullanılan aletlerde zorluklar, mutfak-banyo (kısa dalga fırını, çamaşır-bulaşık makinesi gibi.) ev eşyalarının programlanmasında güçlükler gözlenir. Trafikte araç kullanırken hatalar yapılır. Hastalığın ilerlemesi ile alet kullanmada başarısızlık basit aletlere kadar iner. Makas, çekiç, gibi aletler yanlış kullanılmaya çalışılır, çorbayı çatala içmek gibi yanlış alet seçimine kadar gider. Hastalığın son evresinde hiçbir alet kullanılamaz, hasta yürümeyi, yemek yemeyi, oturmayı, yatmayı beceremez..

ALZHEİMER HASTALIĞININ SÜREKLİLİĞİ

Alzheimer hastalığı sürekli bir hastalıktır. 2011 yılında, Alzheimer hastalığının yeni tanı kılavuzu yayınlandı. Bu önerilen yeni kriterlere göre Alzheimer hastalığı üç evrede değerlendirilir: 1. Preklinik (klinik öncesi) evre, 2. Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) evresi ve 3. Alzheimer demansı. (Tablo 4). Alzheimer hastalığının seyri Şekil 1 de gösterilmiştir.

Klinik Öncesi (Preklinik) Alzheimer hastalığı

Son yıllarda sürekliliği yönünden Alzheimer hastalığında kavramsal değişme oldu. Kavramsal olarak preklinik Alzheimer, beyinde ilk nöropatolojik bulguların başlamasıyla, ilk klinik semptomların ortaya çıkması arasındaki süreyi ifade eder. Bugün ilk klinik semptom ortaya çıkmadan preklinik evrede hastalığı belirlemek mümkün. Alzheimer hastalığında daha önce çok dikkate alınmayan bir aşama olan preklinik evre, tedavi çalışmalarında önemli bir dönem oldu. Postmortem muayenede Alzheimer hastalığı beyin lezyonları gösteren, fakat bilişsel olarak zarar

Tablo 4. Alzheimer Hastalığının Evreleri

:1.Prelinik (klinik öncesi) evre

2.Hafif Bilişsel Bozukluk

3. Alzheimer demansı

a. Erken evre

b. Orta evre

c. Ağır evre

görmemiş bireyleri tanımlanmak için kullanılmıştır. Alzheimer patolojik belirteçlerinin gelişmesiyle birlikte bu belirteçler, bilişsel olarak normal bireylerde mevcut olduğunda, prelinik Alzheimer hastalığı kavramı gözönüne alınmaktadır.

Bu aşamada tespit edilebilecek Alzheimer beyin değişikliklerine örnek olarak, pozitron emisyon tomografisi (PET) taramalarında gösterildiği gibi anormal derecede artmış beta-amiloid ve tau seviyeleri ve dağılımı ve glikoz metabolizmasının azalması ve beyin omurilik sıvısındaki (BOS) tau proteinindeki değişiklikler verilebilir.

Artık çok iyi bilindiği üzere hastalık beyinde, semptomlar ortaya çıkmadan 15-20 yıl önce başlıyor. Alzheimer'e neden olduğu düşünülen beta-amiloid ve tau toksik proteinleri bu dönemde beyinde birikiyor. Klinik belirtiler ortaya çıkana kadar beyin bir anlamda bunlara karşı direniyor ve sessiz kalıyor. Bu evre hastalığın semptomsuz dönemidir. Kişi zihinsel yönden normal hayatını sürdürür.

Alzheimer ile ilişkili beyin değişikliklerine dair kanıtları olan tüm bireylerin, bu biyobelirteçlerle tespit edildikten sonra yıllarca veya on yıllarca yaşasalar bile, ölümlerinden önce Alzheimer hastalığına bağlı hafif bilişsel bozukluk veya demans semptomları geliştirmeyebilir.

Alzheimer Hastalığına Bağlı Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB)

“Alzheimerhastalığı nedeniyle HBB” terimi, primer altta yatan patolojisi Alzheimer olan fakat demansı olmayan, semptomatik kişileri belirlemek için tanımlandı. HBB klinik, kognitif ve fonksiyonel kriterlerle tanımlanan bir sendromdur.

Klinik olarak hafif bilişsel bozukluk, kişinin yaşına veya eğitimine göre umulandan daha fazla, bellekteki hafif yıkımı tanımlar, fakat bu bozukluk Alzheimer tanısı koyduracak derecede kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkilemez. Bu bilişsel sorunlar birey, aile üyeleri ve arkadaşlar tarafından fark edilebilir, ancak başkaları tarafından fark edilmez ve bireyin günlük aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğine müdahale etmeyebilir.

Hafif bilişsel bozuklukta hasta yakınları tarafından da doğrulanan kişinin sübjektif unutkanlık şikâyeti vardır. Örneğin eşyalarını yanlış yere koyup kaybetme, günlük problemleri çözmede zorluk, yeni şeyleri akılda tutamama veya çabuk unutma, iş hayatında zorlanma, yön tayininde zorluk, ev hanımları için ev işlerinde hafif bozulma ve benzerleri gibi. Bütün bunlara karşın kişi günlük hayatını –bazı zorluklar veya bozukluklar gösterse de- devam ettirir.

Eğer muayenenin tekrarı mümkün ise, performanstaki azalma, geçen süre içinde belirgin olmalıdır. Bu değişiklikler bellek, lisan, yönetici fonksiyonlar, dikkat ve görsel-mekansal hünerler gibi değişik kognitif alanda görülebilir. Epizodik bellekteki bozukluk, daha sonra Alzheimer demansına dönen HBB'li hastalarda çok sık görülür.

HBB'si olanların yaklaşık %15'i iki yıl sonra, yaklaşık üçte biri beş yıl içinde Alzheimer'e bağlı demans geliştirir. Ancak, HBB'si olan bazı kişilerde ek bir bilişsel gerileme olmaz veya normal biliş geri döner. Nüfus temelli çalışmalar arasında, sistematik bir inceleme ve meta-analiz %26'luk bir geri dönüş oranı bildirmiştir.

ALZHEİMER DEMANSI (HASTALIĞIN SEMPTOMATİK EVRESİ)

Alzheimer hastalığına bağlı demans, bir kişinin günlük yaşamda işlev görme yeteneğini bozan belirgin hafıza, dil, düşünme veya davranış semptomlarıyla ve Alzheimer ile ilişkili beyin değişikliklerinin biyobelirteç kanıtlarıyla karakterizedir. Alzheimer hastalığı ilerledikçe, bireyler genellikle zamanla değişen birden fazla semptom türü yaşarlar. Bu semptomlar beynin farklı bölgelerindeki nöronlardaki hasarın derecesini yansıtır. Demans semptomlarının hafiften orta dereceye ve şiddetliye ilerleme hızı kişiden kişiye değişir.

Hastalığın semptomatik evresi klasik olarak üç safhada değerlendirilir; Erken evre, orta evre ve ağır evre

Erken evre (Hafif Alzheimer Demansı)

Hastalığın erken evresinde yakın geçmişte yaşanan olaylar, konuşulanlar hatırlanmaz. Alet kullanma, eşyaların yerini bulma, malî konular, ev bakımı, kompleks ev işleri gibi günlük yaşam aktivitelerini yapmakta zorluk çekilir. Kelime bulmakta zorluk, duraklayarak konuşma gibi lisan bozukluğu ortaya çıkar. İçerme, duygusal cevapsızlık, bozuklukları, inkâr gibi davranış değişiklikleri gözlenir.

Alzheimer demansının hafif evresinde, çoğu birey birçok alanda bağımsız olarak işlev görebilir ancak bağımsızlığı en üst düzeye çıkarmak ve güvende kalmak için bazı aktivitelerde yardıma ihtiyaç duymaları muhtemeldir. Hala araba kullanabilir, çalışabilir ve en sevdikleri aktivitelere katılabilirler. Günlük olağan görevleri tamamlamak için daha fazla zamana ihtiyaç duyabilirler.

Faturaları ödemek ve finansal kararlar almak özellikle zor olabilir. Demansla yaşayan kişilerin dolandırıcılık ve finansal suistimal kurbanı olma riskinin özellikle yüksektir. Bunun nedeni, finansla ilgilenmenin özellikle karmaşık bir bilişsel aktivite olması ve yönetici işlevlerdeki düşüşler nedeniyle daha da zorlaşması olabilir. Bozulmuş yönetici işlev, Alzheimer demansı olan bireylerin yalnızca finanslarını yönetmesini zorlaştırmakla kalmaz, aynı zamanda iyi niyetli ve kötü niyetli davranışlar ile onları finansal suistimal ve dolandırıcılığa karşı özellikle savunmasız hale getirebilir.

Orta evre Alzheimer demansı

Orta evrede”de hastalar önemli derecede hafıza bozukluğu gösterir. Yakın hafıza bozukluğu artar, uzak hafızada da bozukluklar ortaya çıkar. Karar verme, hesap yapma daha fazla bozulur. Yer-kışı tanıma, zamanı bilmede bozulmalar olur. Kişisel temizlik ve çevre temizliğine önem verilmez.

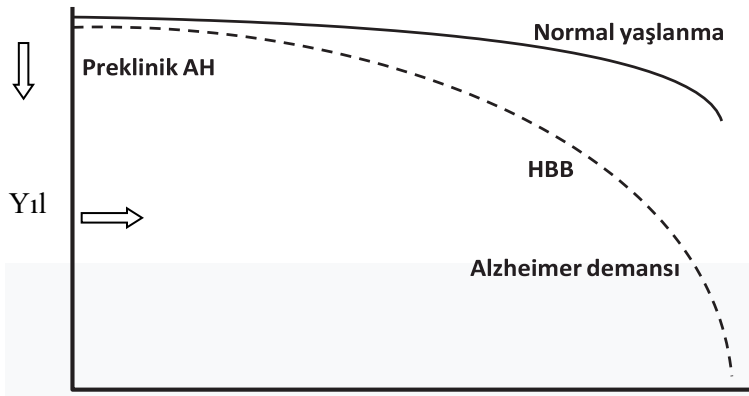
Hastalığın daha ilerlemesi ile “orta-ağır dönem”de hastalar doğru-düzenli giyinemez, banyo ve tuvalet temizliğini yapamaz duruma gelir. İdrar ve dışkı kaçırma gelişebilir. İpucu verilse de yakın olaylar hakkında bilgisi yoktur veya çok azdır. Uzak hafıza da çok bozulur. Hasta okuduğu okulları, eski işini, oturduğu evleri, yakınlarının isimlerini hatırlayamaz. Kişileri karıştırabilir. Yerinde duramama, amaçsız hareketler yapabilir. Bağırma, saldırganlık, tehdit gibi davranış bozuklukları gösterebilir. Görsel halüsinasyonlar ve hezeyanlar (eşya-parasının çalındığı, kendisine kötülük yapıldığı, çevredeki insanların sahteleri ile değiştirildiği gibi) ortaya çıkabilir.

Ağır/Şiddetli evre Alzheimer demansı

“Ağır /Şiddetli” dönemdeki hastaların yaşamlarını sürdürmek için devamlı bakıma ve yardıma gereksinimleri vardır. İdrar kaçırma, aile bireylerini tanımama, besleme gücünün gelişir. Konuşma, bağımsız hareket yeteneği kaybolur ve hasta yatağa bağımlı hale gelir. Kol ve bacaklarda kas sertleşmesi, şekil ve hareket bozukluğu gelişir. Bağışıklık sistemi çöken hasta, araya giren pnömoni, idrar yolu veya yatak yarası enfeksiyonu gibi bir nedenden kaybedilir. Hastalığın süresi tanı konduktan sonra 5-20 yıl arasında olup ortalama 10 senedir.

Şekil 1. Alzheimer hastalığının seyri.

Bilişsel fonksiyonlar



Karma (Mikst) Demans

Demanslı birçok kişide birden fazla nedene bağlı beyin değişiklikleri vardır. Buna karma (mikst) demans denir. Bazı çalışmalar, Alzheimer hastalığının beyin değişikliklerine sahip kişilerin çoğunluğunun otopside ikinci bir demans nedeninin beyin değişikliklerine de sahip olduğunu bildirmektedir. Bir otopsi çalışması, öldüklerinde Alzheimer demansı olduğuna inanılan 447 yaşlı kişiden yalnızca %3'ünün yalnızca Alzheimer hastalığının beyin değişikliklerine sahip olduğunu, %15'inin tamamen farklı bir demans nedeninin beyin değişikliklerine sahip olduğunu, %82'sinin Alzheimer hastalığının beyin değişikliklerine ve ek en az bir başka demans nedenine sahip olduğunu ve demanslı birçok kişide birden fazla nedene bağlı beyin değişiklikleri olduğunu göstermiştir. Çalışmalar, karma demansın sadece Alzheimer demansı teşhisi konanlar için değil, aynı zamanda diğer demans türleri teşhisi konanlar için de norm olduğunu saptamıştır.

Karma demans özellikle ileri yaşlarda yaygındır. Örneğin, 85 yaş ve üzeri olanların 85 yaş ve üzeri olmayanlara göre iki veya daha fazla demans nedenine dair kanıtı sahip olma olasılığı daha yüksektir. Alzheimer'ın beyin değişikliklerine ve başka bir demans türünün beyin değişikliklerine sahip olmak, kişinin yaşamı boyunca demans semptomlarına sahip olma olasılığını tek başına Alzheimer'ın beyin değişikliklerine sahip olmaktan daha fazla artırır. Karma demans, demansla yaşayan kişilerin yaşadığı çok çeşitli hafıza ve düşünme sorunlarının da nedeni olabilir. Şu anda hangi semptomların hangi demanstan kaynaklandığını kesin olarak belirlemek mümkün değildir.

Subjektif Bilişsel Bozukluk

Birçok yaşlı kişide bellekte zayıflama ve zihinsel işlevlerin bazı yönlerinde gerileme olur. Bu yaşa bağlı değişiklikler genellikle toplumun geniş bir şekilde kabul ettiği beklenen bir durumdur. Fakat bazı kişilerde bu değişiklikler normal yaşlanmanın ötesinde ortaya çıkar. Formal incelemede bu yıkımın objektif kanıtını testlerle göstermek başarılı olmayabilir.

Bellek ve zihinde değişiklikleri olan, fakat objektif kanıtı olmayan tabloya sıklıkla “subjektif bilişsel gerileme” tanısı konur. Artan kanıtlara göre, subjektif bilişsel gerileme (sübjektif bellek bozukluğu olarak ta adlandırılıyor) , demans ve özellikle Alzheimer hastalığı gelişmesinde risk faktörüdür.

Kişinin kendisinin söylediği bellek bozukluğu şikâyeti, ileride hastalık olarak ortaya çıkacak bellek bozukluğunun habercisi olabilir ve bellek bozukluğunu önceden tahmin ettirebilir. Bellek ve zihinsel fonksiyonlarda kişinin kendinin fark ettiği bir gerileme varsa bu Alzheimer hastalığının erken bir belirtisi olabilir. Bu durumda sürece daha erken müdahale edilebilir ve/veya hafıza bozukluğunun etkileri azaltılabilir.

Anahtarlarını nereye koyduğunu unutan herkes endişeye düşmemelidir. Normal sınırlardaki unutkanlıkla, önemli bellek bozukluğunu birbirinden ayırmak gerekir. Önemli bellek bozukluğu, ilerleyicidir ve günlük hayatın birçok yönünü etkiler.

Çeşitli araştırma gruplarından elde edilen verilerde saptanan, yaşlı kişilerin zihinsel performansında kendilerinin hissettiği gerileme, bilişsel testleri normal olsa bile, gelecekte demans ve Alzheimer gelişeceğine ve muhtemelen prelinik Alzheimer mevcudiyetine işaret edebilir.

Bir araştırmada sübjektif bellek bozukluğu ve yanında ek olarak “bellek kaybı endişesi” belirten iki grupta, sekiz yıl sonra, sübjektif bellek bozukluğu grubu, önemli gerileme gösteriyor. Subjektif bellek bozukluğu + endişeli grup ise, sübjektif bellek bozukluğu grubuna göre, daha fazla gerileme gösteriyor,

Araştırmacılar, sübjektif bellek bozukluğunun epizodik bellekteki gerilemenin belirleyicisi olduğunu, sübjektif bilişsel gerilemenin değerlendirilmesinin demanslı kişilerin tespitinde yardımcı olabileceğini belirtiyor.

Subjektif bilişsel bozukluk, amyloid PET’te beyinde amyloid birikimiyle de ilgili olabilir. Fakat zihinsel şikâyetlerin varlığı muhakkak klinik Alzheimer’e gidişi ima etmeyebilir. AMSTERDAM çalışmasında olguların sadece % 16’sı ve “Mayo Clinic Study on Aging”nde olguların % 7-37’si, çoğunlukla kişinin yaşına bağlı olarak, klinik Alzheimer hastalığına ilerledi.

Yapılan bir meta analizde subjektif bellek bozukluğu şikayeti olan kişilerde yıllık demansa ilerleme oranı % 2,33 idi. Subjektif bellek bozukluğunun hafif bilişsel bozukluğa kümülatif dönme oranı 4,1 yılda % 24,5 ve demans için 4,8 yılda % 11 di. Subjektif l bilişsel bozukluğu olmayan kişilerin demans gelişme oranı ise 4 yılda % 4,6 idi. Bu nedenle sübjektif bilişsel bozukluğu olan kişilerde demans gelişme riski iki kat fazla ise de, rölatif risk düşük kalır ve sübjektif bilişsel bozukluk her zaman prelinik Alzheimer’in yerine geçmez. Subjektif bellek bozukluğu çoğunlukla 60 yaşından büyüklerde ve biyobelirteçleri pozitif olan küçük bir grupta bulundu (%30’dan az).

Beta amiloid biyobelirteci pozitif, subjektif bellek bozukluğu olan kişilerde sadece Alzheimer riski artmıştır ve klinik Alzheimer hastası kabul edilmemelidir.

Diğer yandan subjektif bellek bozukluğu Alzheimer dışında birçok başka hastalığa bağlı olarak ta ortaya çıkabilir: Uyku yoksunluğu, depresyon, psikiyatrik durumlar, nörolojik ve dâhili hastalıklar, madde kullanımı, ilaç tedavisi ve kişilik tipi gibi. Bu nedenle subjektif bilişsel bozukluk her zaman prelinik Alzheimer evresine ilerlemez.

Bir yorum: Bu konuda Mayo Clinic'ten Prof. Dr. Ronald Petersen'in görüşünü tekrarlamak gerekiyor: "Unutkanlığın yaygın olduğu yaşlılıkta hangi unutkanlığın ilerde Alzheimer'e dönüşeceğini belirlemek her zaman kolay değildir. Her unutkanlığı olan kişiyi de endişeye sokmamak lazımdır. Fakat bu gibi unutkanlığı, yaşlılık unutkanlığı diye tanımlamadan önce, kişinin ve/veya yakınlarının uzman bir doktora başvurması ve hekimin de gerektiğinde ve şüphelendiğinde araştırma yönüne gitmesi gerekir.

Alzheimer hastalığında psikolojik ve davranışsal semptomlar

Psikolojik semptomlar ve davranışsal anormallikler demansın yaygın ve belirgin özellikleridir. Her ne kadar bilişsel gerileme ve sosyal yeterlilikteki bozukluklar ilerleyen nörodejenerasyonun ayırt edici özellikleri olmasına rağmen, davranışsal anormallikler demansın ortak ve önemli özellikleridir. Alois Alzheimer, 1906'da Auguste D.'nin vaka açıklamasında çılgılık atma, paranoyak düşünceler, halüsinasyonlar ve cinsel disinhibisyon gibi davranışsal rahatsızlıkların bu demans tipinin belirgin özellikleri olduğunu belirtmiştir. Depresyon ve anksiyete gibi bazı semptomların Alzheimer'in hafif ile orta evrelerinde daha yaygın olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Oysa diğerleri, örneğin saldırganlık gibi davranışsal problemler, ileri demansta daha fazla görülür.

Alzheimer hastalığının psikolojik belirtileri

- (1) duygulanım bozuklukları,
- (2) hezeyanlar ve halusinasyonlar,
- (3) kişilik değişiklikleri,
- (4) davranış bozuklukları

olmak üzere dört grupta incelenebilir. En sık görülenler arasında anksiyete (kaygı), uykusuzluk, depresif duygu durumu, hezeyanlar, halusinasyonlar, fiziksel agresyon, amaçsız dolaşma, huzursuzluk sayılabilirken daha az sıklıkla yanlış identifikasyon, ajitasyon, disinhibisyon (uygunsuz davranışların ortaya çıkmasına engel olamama), adımlama, bağırma, ağlama, küfretme, dürtü eksikliği, sürekli soru sorma izlenebilir

Alzheimer hastalarında depresyon, beyindeki yozlaşmanın öncü bir belirtisi olabileceği gibi, zihinsel yıkımı farkına varan kişide bir tepki olarak da ortaya çıkabilir. Alzheimer hastalığında depresyon düzeltilebilir bir risk faktörü olarak da düşünülür.

Hezeyan, doğrusu ispat edilse dahi kişi tarafından kabul edilmeyen, akla-mantığa ters gelen düşünce tarzıdır. Hezeyanlar daha çok orta evrede gözlenir. Para veya eşyalarının çalındığı şeklindeki “paranoid” tipte hezeyanlar bütün dünyada en sık rastlanandır. Aldatılma (sadakatsizlik), kötülük görme, terk edilme, evin kendi evi olmadığı, çevresindeki yakınlarının gerçek olmadığı, onların yerine başkalarının konulduğu şeklindeki hezeyanlar diğer sık rastlanan hezeyanlardır.

Halusinasyonlar yanlış algılardır. Alzheimer hastalığı’nda halusinasyonlar hayal görme, olmayan sesleri işitme, nadiren koku ve dokunma şeklinde olabilir. Hasta gördüğü hayali kişilerle konuşabilir, onlara ikramda bulunmaya çalışabilir, çevresindeki kişilerden onlarla ilgilenilmesini isteyebilir. Halusinasyonlar bazen korkutucu, bazen hoş giden tipte olabilir. Halusinasyon, hastada davranış bozukluklarına yol açabilir.

Kişilik değişiklikleri Alzheimer hastalarının en az dörtte üçünde vardır. Erken dönemlerde görülebilen ve ilk belirti olabilen değişiklikler arasında apati, disinhibisyon, dikkat bozukluğu, hayattan zevk alamama, iritabilite sayılabilir.

Yanlış identifikasyon orta evrede ortaya çıkar. Hasta aynadaki hayalini başka biri sanıp onunla konuşur. Evde aile bireyleri dışında başka kişilerin olduğuna inanır. Televizyondaki kişileri gerçek kabul edip onlarla konuşur. Bildik yüzleri tanıyamaz.

Alzheimer hastaları, çeşitli davranış bozuklukları da gösterebilirler. Bu davranış bozuklukları. ajitasyon, agresyon, amaçsız dolaşma, seksüel davranış bozukluğu, uyku bozuklukları, yeme bozuklukları şeklinde olabilir.

Ajitasyon belirgin bir neden olmadan, ortama uygun olmayan sözel, motor şeklinde davranışlardır. Agresyon, kişinin çevresindeki bireylere, objelere veya kendisine yönelik düşmanca davranışlarıdır. Sözel, fiziksel, cinsel olabilir. Agresif davranışı tetikleyen faktörler olarak, bakıcı ile ilişkilerin geçmişte problemlili olması, çok sayıda sosyal ve medikal problemlerin varlığı bildirilmektedir.

Psikolojik bozukluklar tablonun ağırlaşmasıyla daha sık ortaya çıkar. Birden çok bozukluk aynı anda birlikte bulunabilir. Bir kere ortaya çıktı mı, tekrarlanma eğilimlidir, kontrol altına alınmasında zorluklar yaşanabilir. Bu bozukluklar hem hasta hem de hasta yakınları ve bakıcısı için sıkıntı ortaya çıkarabilir, ayrıca hastanın bir kliniğe veya bakımevine konulmasına gerek doğurabilir.

Tablo 5. Demansta, özellikle Alzheimer hastalığında psikolojik semptomatoloji ve davranış sorunları için testlerde değerlendirilen semptomlar

- Amaçsız gezinme
- Uygunsuz elbise giyinmek veya soyunmak
- Tükürme (yemek dahil)
- Beddua veya sözlü saldırganlık
- Sürekli yardım isteme
- Cümleleri veya soruları tekrar etme
- Vurma (kendisine dahil)
- Tekmeleme
- İnsanlara sarılma
- Mütecaviz olma
- Bir şeyler fırlatma
- Garip sesler çıkartma (garip kahkahalar veya ağlama)
- Bağırma
- Isırma
- Kaşınma
- Farklı bir yere gitmeye çalışmak (örneğin, bina dışına)
- Kasıtlı düşme
- Sızlanma
- Olumsuzluk(negativizm)
- Uygunsuz maddeler yemek / içmek
- Kendine veya başkalarına zarar vermek
- İşleri uygunsuz bir şekilde ele almak
- Bir şeyleri saklamak
- Bir şeyleri istiflemek
- Bir şeyleri yırtmak veya yok etmek
- Tekrarlı davranışlar yapmak
- Uygunsuz sözlü cinsel davranışlar yapmak
- Uygunsuz fiziksel cinsel davranışlarda bulunmak
- Genel huzursuzluk

(Kaynak:Cohen-Mansfield Ajitasyon envanteri (CMAI)- Uzun Form Testi)

Sıklık

Demans hastalarının sayısının belirlenmesi zordur ve tahminler arasında oldukça büyük farklılıklar mevcuttur. Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde, uzamakta olan insan ömrünün bir sonucu olarak yaşlı nüfus artmaktadır. Bu nedenle yaşlılıkla ilgili hastalıkların sıklığındaki artışına paralel olarak demans giderek daha önemli bir sağlık problemi olmuş ve demans konusundaki toplum bilinci yanı sıra bilimsel araştırmaların yoğunluğu ve devlet tarafından desteği de artmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü tahminlerine göre halen dünyada 55 milyonun üzerinde olan demanslı hasta sayısı 2030 yılında 75 milyona ve 2050 yılında 132 milyona ulaşacak olup yapılan incelemeler her üç saniyede yeni bir demans tanısı konulduğunu göstermektedir. Dünya çapında, demanslı 41 milyon bireyin teşhis edilmediği ve tüm demans vakalarının yaklaşık %25'inin klinik olarak tanımlandığı tahmin edilmektedir.

Alzheimer demansının yaygınlığı (prevalans), belirli bir zaman noktasında bir popülasyondaki Alzheimer demansı olan kişilerin sayısını ve oranını ifade eder. İnsidans, yılda yeni vaka sayısını veya oranını ifade eder ve genellikle bir yılda durumu yeni geliştiren 100.000 kişi başına düşen kişi sayısı olarak ifade edilir.

Türkiye'de demanslı ve Alzheimer hastalığı sıklığı hakkında yeterli bir çalışma olmadığı için, burada Amerika Birleşik Devletlerinden istatistik bilgiler verilecektir.

Alzheimer veya diğer demans hastalıkları olan Amerikalıların sayısı ve oranının önümüzdeki yıllarda artmaya devam etmesi bekleniyor çünkü demans riski ilerleyen yaşla birlikte artıyor. 2024 yılında tahmini olarak 65 yaş ve üzeri 6,9 milyon Amerikalı Alzheimer demansı ile yaşıyordu. Yüzde yetmiş üçü 75 yaş ve üzerindedir. 65 yaş ve üzeri yaklaşık 9 kişiden 1'i (%10,9) Alzheimer demansına sahiptir. 2016'da ABD'de 65 yaş ve üzeri kişilerin %10'unda demans vardı.

Alzheimer demansı olan kişilerin yüzdesi yaşla birlikte artar: 65 ila 74 yaş arasındaki kişilerin %5,0'ı, 75 ila 84 yaş arasındaki kişilerin %13,2'si ve 85 yaş ve üzeri kişilerin %33,4'ü Alzheimer demansına sahiptir. 65 yaşından küçük kişilerde de Alzheimer demansı gelişebilir (erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı). ABD'de genç yaşta başlayan demansla ilgili yaygınlık çalışmaları sınırlı olsa da araştırmacılar, 30 ila 64 yaş arasındaki her 100.000 kişiden yaklaşık 110'unun veya toplamda yaklaşık 200.000 Amerikalının genç yaşta başlayan demansa sahip olduğuna inanıyor.

Diğer yandan giderek artan sayıda araştırma gösteriyor ki, Alzheimer ve diğer demans görülme sıklığı (*insidans*), ABD'de ve diğer yüksek gelirli ülkelerde son 25 yılda düşüş gösterdi. Düşüşler demans riskini artıran hipertansiyon, diyabet, obezite ve hiperkolestrolemi gibi kalp damar ve beyin damar

hastalıkları risk faktörlerinin tedavisine, eğitim seviyesinin yükselmesine, sağlık bakımı ve yaşam tarzındaki iyileşmelere bağlıyor.

Alzheimer hastalığı'nın patolojisi

1906'da Alois Alzheimer, hastası Agust D.'nin beyinde senil plaklar, nörofibriler yumaklar, nöron ve sinaps kaybı ile arterosklerotik değişiklikleri tanımladı. Bu bulgular günümüzde Alzheimer hastalığı'nın patolojik tanısında hâlâ kullanılan bulgulardır. Plaklar kortekste nöronlar arasında, yumaklar ise hücre içinde yer alırlar.

Senil plaklar beta amiloid tarafından oluşturulur ve beta amiliod, plaklar içinde ve kortekste katı veya gevşek bir biçimde yer alır. "Beta amiloid 42" senil plakları oluşturur ve Alzheimer hastalığı'na yol açtığı düşünülür, "beta-amiloid-40" ise arterlerde birikir ve tekrarlayıcı beyin kanamalarına neden olur (serebral amiloid anjiyopati). Sonuçta plaklar ve yumaklar birlikte sinir hücrelerinin ve sinapların harabiyetine neden olur. Meydana gelen bu değişikliklerin Alzheimer hastalığı'na yol açtığı düşünülür.

Alzheimer hastalarındaki bilişsel yıkım, plaklardan çok, yumaklarla ilişkilidir. Yumaklar ne kadar artmışsa bilişsel kayıp da o denli fazla olur. Patolojik incelemede beyindeki bulgular Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Patolojik incelemede beyindeki bulgular

Makroskopik bulgular:

Sulkus genişlemesi (atrofi)

Giruslarda daralma

Ventriküllerde genişleme

Mikroskoik bulgular:

Senil (amiloid) plaklar (ekstraselüler)

Nörofibriler yumaklar (intraselüler)

Nöron ve sinaps kaybı

Vasküler değişiklikler

Amiloid kaskat hipotezi

Beta amiloid, "amiloid prekürsör protein" in beta ve gama sekretaz enzimleriyle yanlış kesilmesi sonucu oluşur. Nörofibriler yumaklar nöronların stabilizasyonunu sağlayan mikrotübüllerin yıkımıyla

ortaya çıkan tau proteini ile oluşturulur. Beta amiloid ve tau toksik proteinleri nöron yıkımı ve sinaps harabiyeti yapar. Hastalığın bu toksik proteinler tarafından yapılan nöron ve sinaps kaybıyla oluştuğuna inanılır.

Alzheimer hastalığının patolojisi kısmen, plaklar olarak adlandırılan hücre dışı amiloid-beta ($A\beta$) birikintileri ve hücre içi tau proteini nörofibriler yumak (NFT)'leriyle karakterizedir. Alzheimer hastalığının ayırt edici patolojisi, demans evresinden on yıllar önce başlayabilen amiloid-beta birikimidir. $A\beta$, sinaptik işlev bozukluğuna ve bilişsel gerileme ve demansa yol açan nörodejenerasyona neden olan tau patolojisini tetikler. Tau, beyindeki nöronların iç iskeletini stabilize etmeye yardımcı olan bir proteindir.

Amiloid, Amiloid prekürsör (öncü)n proteini (APP)' nin proteolitik işlenmesiyle üretilen amiloid beta ($A\beta$) oligomerlerinin birikintileri senil plakların oluşumuna neden olur. Hiperfosforile edilmiş mikrotübülleri stabilize eden protein tau ise nörofibriler yumakların çekirdek protein bileşenidir Alzheimer'in ilerlemesiyle ilişkili hücresel olaylar arasında sinaptik dejenerasyon, oksidatif fosforilasyonda bozulma, aksonal taşıma ve mitokondrideki yapısal ve işlevsel değişiklikler yer alır.

Beta-amiloid ve tau, Alzheimer'da farklı rollere sahiptir. Plaklar ve daha küçük beta-amiloid birikimleri, sinapslarda nöronlar arası iletişimi engelleyerek nöronlara zarar verebilir. Nöronların içinde yer alan tau yumakları nöronların normal işlevi ve hayatta kalması için gerekli olan besin maddelerinin ve diğer moleküllerin taşınmasını engellerken nöronlar arasındaki bağlantılara zarar verir.

Beta-amiloid ve tau birikimi, nöronların ve diğer beyin hücrelerinin hasar görmesi ve yok olmasıyla sonuçlanır. Nörodejenerasyon, beta-amiloid ve tau birikimi, birlikte Alzheimer hastalığının temel özellikleridir. Toksik beta-amiloid ve tau proteinlerinin varlığının beyindeki mikroglia (beyinbağışıklık sistemi hücreleri)'yü harekete geçirir. Mikroglia, ölü ve ölmekte olan hücrelerden toksik proteinleri ve kalıntıları temizlemeye çalışır. Mikroglia temizlenmesi gereken her şeye yetişemediğinde kronik inflamasyon başlayabilir. Alzheimer hastalığıyla ilişkili bir diğer beyin değişikliği atrofidir.

GENETİK

Alzheimer hastalığının %5 oranında genetik tipi vardır. %95 i sporadik yani tesadüfi olgulardır. Üç genetik tip yanında bir de yatkınlık faktörü mevcuttur (Tablo 7). Klasik bilgilere göre, bu yatkınlık faktörüne sahip olanlar yüksek oranda Alzheimer hastası olurlar.

Hastalığın erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı genetik geçiş özelliğine sahiptir. Genetik Alzheimer daha genç yaşta (65 yaşından önce) başlar, hızlı seyirli ve atipik klinik özelliklidir.

Birçok spesifik gen mutasyonu, erken başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığına sebep olmakta ya da katkıda bulunmaktadır. Hastaların tümünün yaklaşık %5'i erken başlangıçlı Alzheimer hastalığına sahiptir ve %2'ye kadar oranda—yani, erken başlangıçlı vakaların neredeyse yarısında—ailelerinde, hastalığın oluşumunda major etkisi olan bir gendeki mutasyonlarla açıklanan otozomal dominant kalıtıma sahiptirler.

Erken başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığında 3 gen mutasyonu ve geç başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığında bir yatkınlık faktörü gösterilmiştir. 21,14 ve 1. kromozomda ortaya çıkan mutasyonlar Alzheimer'e neden olur. Bunların gen ürünleri proteinler sırasıyla, “amiloid prokürsor protein (21kromozom), Presenilin 1(14 kromozom) ve Presenilin 2(1 kromozom)' dir.

1991'de erken başlangıçlı Alzheimer'in bir ailesel türüyle ilişkili olarak gösterilen Amiloid prokürsor proteini (APP) genindeki bir mutasyon hastalığın ilk genetik belirteciydi. O zamandan bu yana, APP, Presenilin 1 (PSEN1) ve Presenilin 2 (PSEN2) genlerindeki mutasyonlar, erken başlangıçlı Alzheimer vakalarının neredeyse yarısına açıklık getirmiştir.

Sporadik Alzheimer vakalarında ilk yatkınlık geni olan *APOE (Apolipoprotein) 'nin* $\epsilon 4$ alleli 1993'te keşfedilmiştir. Yatkınlık faktörü Apolipoprotein E geni, 19. kromozomun uzun kolunda yer alır. Kanda kolesterol taşınmasında rol alan Apolipoprotein (kısaca APOE) proteinin bir alt tipi (alel) APOE $\epsilon 4$ 'e sahip olanlar, olmayan kişilere göre iki kat, APOE $\epsilon 4$ - $\epsilon 4$ alt tipine sahip olanlar, olmayanlara göre on iki kat daha fazla Alzheimer hastası olurlar. Yatkınlık geni hastalık geliştirme olasılığını arttıran gendir, fakat hastalığı ortaya çıkarmayabilir

Yeni bir çalışmada ise bu konuda farklı bilgiler elde edildi. “Nature Medicine” dergisinde Mayıs, 2024'te yayımlanan yeni bir çalışmada bu yatkınlık formu APOE $\epsilon 4$ - $\epsilon 4$ tipi taşıyıcılarında, da farklı bir genetik Alzheimer varyantını oluşturduğu saptandı. Ölüm sonrası otopsi çalışmalarında, APOE $\epsilon 4$ - $\epsilon 4$ taşıyıcılarının tüm yaşları boyunca sürekli olarak yüksek veya orta düzeyde Alzheimer nöropatolojik değişim skorları gösterdi. Yaşam sırasındaki biyobelirteç analizi, bu kişilerin, önemli ölçüde daha yüksek anormal biyobelirteç seviyelerine sahip olduğunu, bunun 55 yaşından itibaren başladığını ve 65 yaşına gelindiğinde neredeyse hepsinin beyin omurilik sıvısında bir Alzheimer biyobelirteci olan amiloid betanın anormal seviyeleri vardı. Bu kişiler ortalama 65 yaş civarında Alzheimer hastalığı belirtileri yaşamaya başladı. Ortalama 72 yaş civarında hafif bilişsel bozukluk tanısı, 74 yaş civarında demans tanısı kondu ve 77 yaş civarında ölüm meydana geldi. Bütün bunlar, bu genetik faktörü olmayan kişilere göre 7 ila 10 yıl daha erken gerçekleşti. Hafıza merkezi hipokampustaki atrofi ise daha erken başlıyordu.

Bu zamana kadar Alzheimer hastalığında *PICALM*, *CLU*, *CRI*, *BINI*, *MS4A4*, *CD2AP* ve *TREM2* gibi birçok genetik varyant belirlenmiştir. (Bu konu bu yazının sınırları dışındadır.)

Tablo 7. Alzheimer bağımlı genler

Alzheimer Tipi	Kalıtım	Kromozom	Gen Ürünü
Erken Ailesel	Otozomal dominant	21	Amiloid prekürsor protein
Erken Ailesel	Otozomal dominant	14	Preselin 1 (PSEN 1)
Erken ailesel	Otozomal dominant	1	Preselin2 (PSEN 2)
Geç ailesel ve sporadik	Yatkınlık faktörü	19	APOE ε 4

Ailesel Özellik

Alzheimer hastalığı'nda ailesel özellik tanımlanmıştır. . Bir kişinin hastalığa yakalanması için ailede Alzheimer demansı öyküsü olması şart değildir. Anne veya babası Alzheimer olan birinin de mutlaka Alzheimer'e yakalanacağı şart değildir. Bununla birlikte, ebeveynleri veya kardeşleri (birinci derece akrabası) Alzheimer demansı olan bireylerin, birinci derece akrabası Alzheimer demansı olmayan kişilere göre, hastalığa yakalanma olasılıkları daha yüksektir. Alzheimer demansı olan birden fazla birinci derece akrabası olanlar daha da yüksek risk altındadır. Anneden gelen risk, babadan gelenden daha fazladır.

Ayrıca ailede hastalık olduğunda, genetik ve paylaşılan çevresel ve yaşam tarzı faktörleri (örneğin, sağlıklı gıdalara erişim ve fiziksel aktivite ile ilgili alışkanlıklar gibi) hastalığın ortaya çıkıp çıkmamasında rol oynayabilir.

Risk Faktörleri

Alzheimer hastalığı genetik, komorbidite, vasküler risk faktörleri, çevresel ve yaşam tarzı faktörleri gibi risk faktörleri ile çok faktörlü bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Alzheimer hastalığında birçok risk faktörü bildirildi. Bu risk faktörleri hastalığın ortaya çıkmasına zemin hazırlamakta ve bazen hastalığın başlangıcını öne çekmektedir. Kardiyovasküler hastalığın, Alzheimer hastalığı patogenezi etkilediğine dair artan kanıtlar vardır. Yaşlılarda demansın en yaygın nedeni kardiyovasküler ve Alzheimer patolojisidir ve Alzheimer hastalarının MR taramalarında beyinde vasküler patolojinin görüntüleme bulguları rutin olarak gözlenir.

Gözlemsel epidemiyoloji çalışmaları, kardiyovasküler ve yaşam tarzı ile ilişkili risk faktörlerinin demans riski ile ilişkili olduğunu ve bu değiştirilebilir riskleri hedeflemenin uygulanabilir bir demans önleme stratejisini temsil edebileceğini göstermiştir (Tablo 8)

Mamafih yukarıda listelenen faktörlerin hepsinde tam bir konsensus mevcut değil. Üzerlerinde en çok anlaşılan risk faktörleri ise düşük eğitim düzeyi, fiziksel aktivitesizlik, obezite, hipertansiyon, diyabet, sigara ve depresyon. Diğerleri kesin değil ve tartışmalıdır

Tablo 8. Risk Faktörleri

İleri yaş/yaşlılık

Genetik faktörler

Ailesel kümelenme (ailede hastalıklı 2 veya daha fazla kişi)

APOE ε4 aleli

Diğer yatkınlık genleri (*CRI, PICALM, CLU, TREM2, TOMM40*)

Vasküler ve metabolik risk faktörleri

Ateroskleroz

Serebral büyük damar ve küçük damar hastalıkları

Kalp damar hastalıkları

Diyabet ve prediyabet

Orta yaşta hipertansiyon

Orta yaşta aşırı kilo ve obezite

Orta yaşta yüksek kolesterol düzeyi

Yaşam tarzı faktörleri

Sedanter yaşam tarzı

Sigara

Çok miktarda alkol içme

Diyet ve beslenme

Doymuş yağlar

" Hyperhomocysteinaemia"

Vitamin B6, B12 ve folat eksikliği

Diğer faktörler

Düşük eğitim düzeyi

Depresyon

Beyin travması (kafa travmasına bağlı)

Mesleki maruz kalma (örn, ağır metallere, aşırı düşük frekanslı elektromanyetik alanlara)

Bulaşıcı ajanlar (örneğin, herpes simpleks virüsü tip I gibi)

Hava kirliliği

İşitme kaybı

Görme Bozukluğu

Yüksek LDL kolesterol

Alzheimer demansı için en büyük risk faktörleri ileri yaş, genetik, özellikle apolipoprotein E (APOE) geninin e4 formu ve Alzheimer demansı aile geçmişine sahip olmaktır. Yaş, bu üç risk faktöründen en büyüğüdür. Alzheimer demansı olan kişilerin yüzdesi yaşla birlikte önemli ölçüde artar. 65 ila 74 yaş arasındaki kişilerin %5'i, 75 ila 84 yaş arasındaki kişilerin %13,2'si ve 85 yaş ve üzeri kişilerin %33,4'ü Alzheimer demansına sahiptir,

Çalışmalar, orta yaşta veya demans başlangıcından birkaç yıl önce sigara, hipertansiyon, diyabet ve kolesterol yüksekliği gibi çoklu kalp damar hastalıkları risk faktörlerinin birlikte ise, Alzheimer ve demans riskini aşamalı olarak artırdığını gösteriyor. Bu nedenle demans başlangıcını geciktirmek için, yaşam tarzıyla ilişkili bu kardiyovasküler risk faktörlerine müdahale için en uygun zaman, genç erişkin veya orta yaşlı ve birçok alana birden müdahale daha çok etkilidir.

Değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri Tablo 9.da gösterilmiştir.

Alzheimer hastalığından korunmak, başlangıcını geciktirmek, ilerlemesini yavaşlatmak mümkün mü?

Tedavi araştırmalarından alınan olumsuz sonuçlardan sonra dikkatler tekrar koruyucu önlemlere yöneldi. Alzheimer hastalığı önlenebilir mi veya başlangıcı ötelenebilir mi, klinik seyir yavaşlatılabilir mi? Bu gün üzerinde daha çok durulan konu bu. Korunma tedaviden her zaman daha ucuzdur. Bu konuda bu güne kadar yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Alzheimer'i önlemenin/geciktirmenin mümkün olabileceğine dair sonuçlar yayınlandı. Sayıları az da olsa aksini söyleyen yayınlar da yapıldı. Tam bir uzlaşma oluşmadı.

Yaşam tarzı ile değiştirilebilir risk faktörleri üzerine yapılan bir meta-analiz, sistematik bir literatür taramasından elde edilen bulguları ve Delphi konsensüs çalışmasını birleştiren karma yöntem yaklaşımını

Tablo 9. Değiştirebilir ve değiştirilemez risk faktörleri

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Diyabet, Hipertansiyon, Dislipidemi

Sigara, Aşırı alkol kullanımı

Hareketsiz yaşam, obesite

Depresyon, stres,

Uyku bozukluğu,

İşitme kaybı

Görme bozukluğu

İzolasyon, yalnızlık,

Düşük eğitim seviyesi

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Yaş

Cinsiyet

Aile hikâyesi

İrk

Down sendromu

ApoE ε 4 alel mevcudiyeti

Serebral amiloidosis

Genel Spesifik Risk Faktörleri

Toksik maddelere maruz kalma

Travmatik beyin yaralanması

Depresyon

Post-travmatik stres bozukluğu

Alkol bağımlılığı

Evsiz barksız yaşam

kullandı. Çalışmada Alzheimer için, orta yaştaki depresyon ve hipertansiyon ile obezite, diyabet, fiziksel hareketsizlik, sigara ve düşük eğitim dahil olmak üzere çeşitli somatik ve yaşam tarzı gibi değiştirilebilir risk faktörleri saptanmış ve bu etmenlerin azaltılmasının hastalıklı kişi sayısını önemli ölçüde azaltacağını bildirilmiştir. Vasküler ve yaşam tarzı ile değiştirilebilir risk altındaki bireylere müdahale ederek klinik Alzheimer

başlangıcını etkileme ihtimali olabilir. Son otuz yılda, çoğu gözlemsel olan birçok çalışma, Alzheimer'in klinik başlangıcını geciktirmede değiştirilebilir faktörlerin rolünü vurgulanmıştır.

Bunlar arasında Finlandiya'da yapılan FINGER çalışması, vasküler ve yaşam tarzıyla ilişkili risk faktörlerini eşzamanlı olarak hedefleyen çok bileşenli bir yaklaşımın, bilişsel işlevleri iyileştirebileceğini veya devam ettirebileceğini gösteren randomize, kontrollü bir çalışmadır. Çalışmada daha yaşlı erişkinlerde kalp sağlığı risk faktörlerine müdahale ile fiziksel egzersiz, beslenme, bilişsel uyarımın biliş üzerine olumlu bir etkisi olduğu bulunmuştur. Kontrol grubuna göre, alıştırma yaptırılan grupta bütün bilişsel skorlar % 25 iyileşme göstermiştir. Çalışma aynı koroner kalp hastalığı veya diyabet gibi, demansı da kısmen önlenbilir hastalıklar arasına sokuyor.

2024 yılında Lancet Demans Komisyonu, 2020 raporundan bu yana yapılan yeni sistematik incelemeleri ve meta-analizleri inceleyerek ve bilişsel ve fiziksel rezervin yaşam boyunca nasıl geliştiğini ve vasküler hasarı azaltmanın (örneğin, sigarayı azaltarak ve yüksek tansiyonu tedavi ederek) yaşa bağlı demans insidansında azalmaya nasıl katkıda bulunmuş olabileceğini gösteren farklı çalışmalardan elde edilen bulguları gözden geçirerek daha önce belirtilen 12 risk faktörüne 2 yeni risk faktörünü ekledi. Bunlar görme kaybı ve yüksek LDL kolesterol düzeyi.

Lancet Demans Komisyonu tarafından bildirilen 14 risk faktörü şunlar: Düşük eğitim düzeyi, işitme kaybı, hipertansiyon, sigara, obezite, depresyon, fiziksel hareketsizlik, diyabet, aşırı alkol tüketimi, travmatik beyin hasarı, hava kirliliği, sosyal izolasyon, görme kaybı ve yüksek LDL kolesterol düzeyi. Komisyon bu risk faktörlerini azaltarak, demans vakalarının %40-50'sinin önlenilebileceğini ileri sürüyor.

Yaşam boyu süren bilişsel aktivite ve fiziksel egzersizin beyin A β yüküyle ve serebrovasküler lezyon azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek eğitilmiş ve meslekli ve boş zaman faaliyetleriyle, sosyal aktivitelere katılan bireylerde, bilişsel rezerv kavramını gösteren kapsamlı epidemiyolojik ve deneysel kanıtlar vardır. Gözlemsel çalışmalarla bu faktörlerin her biri, demans riskinde azalma ve daha başarılı yaşlanma ile ilişkilendirilmiştir.

Alzheimer hastalığında koruyucu faktörler Tablo 10'ndagösterilmiştir.

Tablo 10. Alzheimer hastalığında koruyucu faktörler

Genetik faktörler

APOE ϵ 2 aleline sahip olma

Psiko-sosyal faktörler

Yüksek eğitim ve yüksek sosyo-ekonomik statü

Kompleks çalışma hayatı

Zengin sosyal ağ ve sosyal meşguliyet

Zihinsel olarak uyarıcı aktiviteler (kitap okuma, satranç, briç oynama, bilgisayar kullanma, seyahat etme, müze gezme, bulmaca, problem çözme gibi)

Yaşam tarzı faktörleri

Fiziksel aktivite

Hafif-orta düzeyde alkol alımı

Diyet ve beslenme faktörleri

Akdeniz diyeti

Çoklu doymamış yağ asitleri ve balık yağları

Vitamin B6, B12 ve folat

Antioksidan vitaminler (A,C,E)

Vitamin D

İlaçlar

Antihipertansif ilaçlar

Statinler

Hormon yerine koyma (replasman) tedavisi?

Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar

Alzheimer hastalığının önlenmesine yönelik önerilen kılavuz Tablo' 11de gösterilmiştir.

Tablo 11. Alzheimer hastalığının önlenmesine yönelik kılavuz:

Faktörler, müdahaleler ve yaşam tarzı önerileri

Vücut kitle endeksi ve kilo yönetimi ► 65 yaşındaki yetişkinler çok zayıf olmamalıdır (Sınıf I, seviye A4),

Kilo kaybı eğilimi olan 65 yaş üstü yetişkinler bilişsel durumları açısından yakından izlenmelidir (Sınıf I, Seviye B)

Fiziksel egzersiz ► Kişiler, özellikle ≥ 65 yaşındakiler, düzenli fiziksel egzersiz yapmalıdır. (Sınıf I, Düzey B)

Bilişsel aktivite ► Okuma, satranç oynama gibi zihinsel olarak uyarıcı aktiviteler teşvik edilmelidir (Sınıf I, Seviye A4)

Sigara İçme ► İnsanlar sigara içmemeli ve tütün dumanından kaçınmalıdır. (Sınıf I, Seviye B)

Uyku ► Yeterli ve kaliteli uyumalı ve uyku sorunu olduğunda bir doktora danışmalı veya tedavi olmalıdır. (Sınıf I, SeviyeB)

Diyabet ► Daha sağlıklı bir yaşam tarzı yoluyla diyabetten kaçınılmalı ve diyabetik hastalar bilişsel gerileme açısından yakından izlenmelidir (Sınıf I, Seviye A4)

Serebrovasküler hastalık ► Ateroskleroz, düşük serebral perfüzyon ve herhangi bir inmeden kaçınmak için daha sağlıklı bir yaşam tarzı veya ilaçlarla serebral damarların iyi durumda olması sağlanmalı. İnmeli bireyler, özellikle serebral mikrokanaama yönünden, bilişsel değişimleri için dikkatle izlenmeli ve bilişi korumak için belirtildiği gibi önleyici tedbirler alınmalıdır (Sınıf I, seviye B)

Kafa travması ► Baş travmalarından korunmalıdır (Sınıf I, Seviye A4)

Zayıflık, dayanıksızlık, sıskalık ► Geç yaşamda sağlıklı ve güçlü kalınmalı, olmayanlar bilişsel olarak özellikle izlenmelidir (Sınıf I, Seviye B)

Kan basıncı ► 65 yaşın altındaki bireyler, daha sağlıklı bir yaşam tarzı yoluyla hipertansiyondan kaçınılmalıdır (Sınıf I,Seviye A4)

Ortostatik hipotansiyon► Ortostatik hipotansiyonlu bireyler, yakından izlenmelidir (Sınıf I, Seviye A4)

Depresyon ► İyi bir zihinsel sağlık durumu sağlanmalı ve depresif belirtileri olanların bilişsel durumu yakından izlenmelidir. (Sınıf I, Seviye A4)

Atriyal fibrilasyon (AF) ► İyi bir kardiyovasküler durumu korunmalı ve ilaçlar kullanarak AF yönetilmelidir. (Sınıf I, seviye B)

Stres ► Gergin olunmamalı ve günlük stresten kaçınılmalıdır.(Sınıf I, Seviye A4)

Eğitim ► Erken yaşamda mümkün olduğunca çok iyi eğitim alınmalıdır. (Sınıf I, seviye A4)

Hiperhomosisteinemi ► Homosistein düzeyi için düzenli kan muayenesi yapılmalı. Hiperhomosisteinemili bireyler B vitamini ve/veya folik asit ile tedavi edilmeli ve bilişlerine odaklanılarak takip edilmelidir. (Sınıf I, Seviye A2)

C vitamini ► Diyetle veya takviye olarak C vitamini yardımcı olabilir (Sınıf I, Düzey B)

Tavsiye edilmeyenler

Östrojen replasman tedavisi ► Östrojen replasman tedavisi, postmenopozal kadınlarda Alzheimer'in önlenmesi için kullanılmamalıdır. (Sınıf III, Düzey A2)

Asetilkolinesteraz inhibitörleri ► Asetilkolinesteraz inhibitörleri bilişsel engelli (mental retardasyon, Down sendromu gibi) kişilerde Alzheimer'in önlenmesi için kullanılmamalıdır.(Sınıf III, DüzeyB)

(Yu,JT et al. J Neurol, Neurosurg, Psychiatry, 2019'dan)

Tablo 11' de birleştirilmiş kanıtlara dayalı olarak yirmi bir öneri belirtilmiştir ve Sınıf I öneriler 19 faktörü hedef almaktadır: 10'u Düzey A güçlü kanıtlarla (eğitim, bilişsel aktivite, ileri yaşlarda yüksek vücut kitle indeksi, hiperhomosisteinemi, depresyon, stres, diyabet, kafa travması, orta yaşta hipertansiyon ve ortostatik hipotansiyon) ve 9'u Düzey B daha zayıf kanıtlarla (orta yaşta obezite, ileri yaşlarda kilo kaybı, fiziksel egzersiz, sigara, uyku, serebrovasküler hastalık, kırılabilirlik, atriyal fibrilasyon ve C vitamini). Buna karşılık iki müdahale önerilmemektedir: östrojen replasman tedavisi (Düzey A2) ve asetilkolinesteraz inhibitörleri (Düzey B).

Rezerv hipotezi

Beyninde Alzheimer hastalığı patolojik değişiklikleri olan her kişi bunamaz. Otopsi çalışmalarında Alzheimer hastalığı'nın patolojik bulgularına sahip %40'a varan orandaki kişilerde neden ölümden önce demans bulgularının olmayışının yanıtı tam verilememişse de, bunun bir açıklaması "beyin rezervi" hipotezi ile yapılmaya çalışılmıştır. Rezerv kavramı 1980'lerin sonunda ortaya çıktı. Rezerv hipotezine göre, kişilerin beyindeki hastalık değişikliklerine karşı, beyin başa çıkma yeteneği farklıdır ve beyindeki hasarın büyüklüğü ile klinik belirtilerin ortaya çıkması arasında sıkı bir bağ yoktur.

Hipotetik rezerv kavramı iki bölüme ayrılır: (1) Beyin rezervi ve (2) Bilişsel (kognitif) rezerv.

Beyin rezervi, beyin büyüklüğü, hipokampus hacmi, nöron ve nöronlar arasındaki sinaps sayısı ve beyindeki bu bağlantıların iyi kullanabilme yeteneği ile ilgilidir. Bilişsel rezervi eğitim, entelektüel kapasite, mesleki faaliyetler, kişinin IQ derecesi, zihinsel olarak uyarıcı boş vakit aktiviteler (hobiler vs) gibi uğraşlar, yaşam tarzı faktörleri ve sosyo-ekonomik durum oluşturur. Bunlar beyinde yıkıma karşı bir yedek kapasite oluştururlar. Genetik ve çevresel faktörler rezervi etkiler.

"Beyin rezervi", beyin, belki de daha fazla sinaptik yoğunluğundan veya daha fazla sayıda sağlıklı nöronlardan dolayı, patolojik bozukluklara dayanma kapasitesini ifade eder. "Bilişsel rezerv" in, alternatif beyin ağlarını ya da bilişsel stratejileri ele geçiren patolojisinin etkileriyle başa çıkma yeteneğini temsil ettiği düşünülmektedir. Bilişsel rezerv klinik semptomların başlangıcını geciktirmeye yardımcı olabilirken, semptomlar bir kez ortaya çıktığında bozulma oranı daha büyük olabilir, çünkü klinik semptomlar ertelenirken, patolojik değişiklikler ilerlemiştir.

Büyük rezerv, beyinde husule gelen bozukluklara karşı gelir ve normalde onların meydana getirmesi gereken belirtileriyle baş eder ve sonuçta beyin işlevlerinde görünür bir bozukluk olmaz. Diğer bir

deyişle beyin ve bilişsel rezerv, hastalığın belirtilerinin ortaya çıkmasını bir süre erteler ve rezervi büyük olan kişilerde daha geç dönemde demans bulguları ortaya çıkar. Küçük rezerve sahip kişilerde ise beyindeki az miktardaki patolojik değişliklerde bile hastalığın klinik belirtileri erkenden ortaya çıkar ve rezervleri büyük olanlar, küçük olanlara göre daha geç sunar.

Yaşam boyu mesleki kazanımı düşük olanlarda demans gelişme riski, yaşam boyu mesleki kazanımı daha yüksek olanlara göre 2,25 kat daha fazladır. Bu bulgulara göre eğitim ve mesleki deneyimler, Alzheimer patolojisine karşı bir rezerv oluşturur.

Boş zaman aktivitelerini daha fazla yapanlarda demans gelişme riski yapmayanlara göre % 38 daha azdır. 2004 yılına kadar yayınlanan 22 makalede, demansdaki eğitim, meslek, premorbid IQ ve zihinsel aktivitelerin etkileri incelenmiş, çalışmaların büyük çoğunluğunda, yaşam boyu aktivitelerin önemli bir koruyucu etkisi gözlenmiştir. Bu çalışmalara göre, bilişsel rezervin koruyucu etkisiyle demans gelişme riski %46 oranında azalmıştır.

Bilişsel Bozukluğun Potansiyel Nedenlerini Belirleme ve Ele Alma

Kognitif bozukluk belirlendikten sonra klinisyenler, bu bozukluğu tespit etmek ve teşhis etmek için bilişsel bozukluğun tedavi edilebilir nedenlerini araştırmalıdır:

- Fiziksel, nörolojik, psikiyatrik ve duyuşsal muayene
- Tam kan sayımı (CBC), kapsamlı metabolik panel, tiroid fonksiyon testleri, serum dahil laboratuvar testleri

B12 seviyeleri ve folat seviyeleri

- İnmeyi, tümörleri ve olası beyin atrofisini tanımlamak için beyin yapısal görüntülemesi, tercihen MR
- Mevcut ve geçmiş ilaçların kısa bir listesi

TANI

Tarihsel Gelişim

Tarihsel olarak, Alzheimer hastalığının klinik tanısı muhtemel olarak kabul edildi, çünkü demans sendromlu bir hastada tanı, Alzheimer patolojisinin pozitif kanıtına dayanmıyor, diğer potansiyel etiyojilerin sistematik olarak dışlanmasına dayanıyordu. Böylece kesin Alzheimer hastalığı tanısı, sadece post mortem bulgular veya nadiren yaşamda beyin biyopsisi ile konabiliyordu.

1984 te "Neurological Disorders and Stroke–Alzheimer Disease and Related Disorders" (NINCDS–ADRDA) çalışma grubu kriterleri iki adımda tanı koymak üzere düzenlenmişti. Birincisi önce demans sendromu tanısının konması ve ikincisi Alzheimer hastalığının klinik tablosu temelinde kriterlerin

kullanımıydı. DSM-IV-TR kriterleri hem bellek bozukluğu hem de diğer kognitif fonksiyonlardan birinin bozukluğunun mevcudiyetini istiyordu ki, bunların hem sosyal faaliyetleri hem de günlük yaşam aktivitelerini de etkilemesi gerekiyordu. Günlük yaşam aktivitelerindeki bozukluk, demans tanısı eşiği için, kognitif anormallığın ötesinde belirleyiciydi. NINCDS–ADRDA klinik kriterleri olası Alzheimer hastalığı tanısı için, sosyal veya mesleki fonksiyonlarda bozukluk şartı istemiyor, fakat Alzheimer hastalığının insi başladığına ve progresif bellek ve diğer kognitif fonksiyonlarda bozukluk yapacak bir sistemik veya beyin hastalığının olmaması gerekliliğine işaret ediyordu. Bu kriterler mümkün Alzheimer tanısını klinik bulgulara göre tanımlıyor ve tanı biyobelirteçlerini içermiyordu. NINCDS–ADRDA kriterlerine göre kesin Alzheimer tanısı ancak histopatolojik olarak yapılabiliyordu.

Alzheimer hastalığında NINCDS–ADRDA ve DSM-IV-TR kriterlerin tanı doğruluğu % 65-96 oranında saptandı. Bununla beraber diğer demansların tanısında bu doğruluk %23-88 oranlarında kaldı. Bu oranların doğruluğunu tahmin etmek zordu, çünkü bütün vakalarda nöropatolojik değerlendirme aynı değildi.

Daha sonra Alzheimer hastalığını sadece klinik sunumuyla tanımlamanın yapay olduğu ve hastalığı hem klinik hem de biyobelirteç bulgularına dayanarak tanımlamanın gerektiği anlaşıldı ve bu yönde çalışmalar yapıldı.

2018'de Jack Jr ve ark, Alzheimer hastalığının biyolojik tanımı ile ilgili bir araştırma çerçevesi yayınladı: “2018 NIA-AA Araştırma Çerçevesi. Alzheimer hastalığının biyolojik tanımı”. Bu araştırma çerçevesinde tanı, hastalığın klinik bulgularına (semptom ve bulgular) dayanmamakta, hayatta olan Alzheimerlilerde hastalığın tanımlaması, sendromdan biyolojik yapıya kaymaktaydı. Araştırma çerçevesi yaşamakta olan Alzheimerlilerdeki biyobelirteçlerle tanıya odaklanmakta idi.

Alzheimer patogeneğinde A β plakların ve nörofibriler tau yumaklarının nedensel olma ihtimali olmamasına rağmen, **Alzheimer’i demansa yol açabilen farklı bozukluklar arasında benzersiz bir nörodejeneratif hastalık olarak tanımlayan bu anormal protein birikintileridir.** Alzheimer’in biyolojik bir yapı olarak tanımlanmasının, Alzheimer hastalığı ile ilişkili bilişsel bozukluğa yol açan olaylar dizisinin yanı sıra, demansın multifaktöriyel etiolojisinin daha doğru bir karakterizasyonunu ve anlaşılmasını sağlar.

Nöropatolojik inceleme Alzheimer hastalığının tanımlanması için standarttır. Doğrulanmış, yaygın olarak kullanılan biyobelirteçler, Alzheimer’in nöropatolojik değişikliklerinin proksileridir. 2011’den beri yayınlanan çalışmalar, bazı görüntüleme ve BOS biyobelirteçlerinin Alzheimer’in nöropatolojik değişikliklerinin yerine geçen geçerli bulgular olduğunu gösterdi.. Görüntüleme-otopsi karşılaştırma

çalışmaları, amiloid PET'in, Aβ birinkimlerinin (beyin parenkim / damar duvarlarında) için geçerli bir in vivo vekil olduğunu ispatlamıştır.

“Alzheimer hastalığı” terimi, nöropatolojik değişikliklerin bir kümesini ifade eder ve bu nedenle, klinik belirtilerle değil, biyobelirteçlerle in vivo ve postmortem muayene ile patolojik olarak tanımlanır.

Alzheimer hastalığının tanısı:

Hasta hikayesi:

Hikâye, bilişsel durumu, mevcut bilişsel semptomların başlangıcını ve gidişini ve ayrıca bunların kişinin özerkliği ve bağımsızlığı üzerindeki etkisini tanımlamalıdır. Sevilen bir aile üyesini bilişsel değerlendirme için bir sağlık uzmanına danışmaya teşvik etmenin birçok nedeni vardır. Belki ailede demans öyküsü vardır ya da bir arkadaşı ya da akrabası kişinin 'yanlış' görüldüğünün farkındadır. Çoğu aile için önemsedikleri birini tıbbi tavsiye almaya ikna etmek genellikle zor olabilir. Bazı insanlar çeşitli nedenlerle bilişlerinde sorun olduğunu inkâr ederler. Demansla ilişkili beyindeki değişiklikler, hafıza ve/veya davranıştaki farklılıkları tanıma yeteneğinin yanı sıra, günlük görevleri yerine getirme becerisini de bozar

Son olaylara ilişkin hafızanın ilerleyici bir şekilde bozulması, unutkanlık, demansın en sık görülen semptomlarından biri olmasına rağmen, kelime bulamama, yön hataları, tanıdık yüzleri tanıyamama, karar vermede tereddüt ve ruh halinde ve davranışta önemli bir değişiklik gibi başka türde erken uyarı işaretleri de olabilir. Kaygı, sosyal geri çekilme, sinirlilik ve depresif duygular gibi bilişsel gerilemeyle ilişkili psikolojik belirtiler sıklıkla vardır. Hastalık sürecinin bir parçası olabilirler ama aynı zamanda olup bitenlere karşı olumsuz tepki de olabilir. Bilişsel gerilemenin birçok geri döndürülebilir veya kontrol edilebilir nedeni olduğundan, tıbbi yardım almak ve uygun bir değerlendirme almak çok erken teşhis önemlidir.

Kapsamlı bir fonksiyonel değerlendirme, demans tanısında önemli bir rol oynar. Bilişsel gerileme günlük yaşam aktivitelerini etkileyebilir. Bu, boş zaman etkinlikleri (kart oyunları oynamak, örgü örmek), araçsal görevler (ilaç almak veya faturaları zamanında ödemek) ve temel faaliyetler (yemek pişirme, giyinme ve bakım) arasında değişebilir. Bilişsel şikâyetleri olan kişilere günlük yaşamlarındaki değişiklikler hakkında sorular sorulacaktır; bu değişiklikler doğrudan bilişsel gerileme ile ilişkili olabilir, ancak aynı zamanda kas gücünü, görüşü, hareketliliği ve daha fazlasını değiştiren diğer tıbbi durumlar da olabilir. Günlük yaşamdaki değişikliklerle ilgili sorular genellikle bir aile üyesi veya yakın bir arkadaş, bir komşu ve hatta bazen bir iş arkadaşı tarafından daha güvenilir bir şekilde yanıtlanır. Değerlendirme, kişinin eskiden iyi yaptığı ancak yakın zamanda değişmiş veya reddedilmiş olabilecek faaliyet veya görevlere dayanmalıdır.

Günlük yaşam aktivitelerindeki azalma demansın tanımında önemli bir bileşendir, değişiklikler hafif olabilir ve yalnızca boş zaman etkinliklerinde meydana gelebilir. Hasta bu bozuklukları en aza indirme eğiliminde olabilir veya inkâr edebilir. Bazen, özellikle de eşler de inkârda bulunabileceğinden, ek aile üyelerinden ve/veya arkadaşlardan mümkün olduğunca fazla katkı alınması tavsiye edilir.

Finansal kırılganlık bilişsel zayıflığın bir başka sonucudur. Bir kişi borcunu ödeme yeteneğini kaybedebilir. Faturaları zamanında ödeme, rastgele satın almalar, krediyi kötüye kullanma ve banka kartlarının yanı sıra, telefon ve e-posta yoluyla finansal dolandırıcılığın kurbanı olabilir. Bilişsel gerilemeyle yaşayan bir kişinin durumu vekâletname veya koruma yetkisi almak gibi hususlarda her şeyden önemli hale gelir.

Fizik ve nörolojik muayene:

Nabız, kan basıncı gibi hayati belirtilerin ölçülmesine, kalbin ve karotid arterler gibi ana kan damarlarını dinlemeye önem verilir. Denge ve düzenli yürüme yeteneğinin değerlendirilmesi gibi baştan ayağa tam bir nörolojik muayene yapılmalıdır.

Alzheimer hastalarının fizik ve nörolojik muayenesi, Alzheimer yönünden, zihinsel bozukluk bulguları dışında ileri evrelere kadar genellikle normal sınırlar içinde kalır. Ancak her evrede, ayrıca tanı yönünden muayene bulguları önemlidir. Muayeneler, demansa yol açan ve bir kısmı tedavi edilebilir demans grubu içinde yer alan hastalıkların tanısına yardımcı olur. Alzheimer'de olmaması gereken bazı muayene bulguları diğer hastalıklardan şüphelenilmesine yol açar. Alzheimer hastalığı tanısında dışlanacak kriterler Tablo 13'de belirtilmiştir.

Tablo 13. Alzheimer hastalığı tanısında dışlanacak kriterler

- Erken davranışsal bozukluklar (özellikle disinhibisyon, öfori veya psikoz),
- Erken ekstrapiramidal bulgular,
- Erken vizüel halüsinasyon,
- Erken görsel-mekânsal bozukluk,
- Bilinçte belirgin dalgalanmalar (fluktuasyon)
- REM uyku davranış bozukluğu.
- Görüntülemelede yaşlanma ile birlikte beyinde semptomatik veya asemptomatik beyaz cevher lezyonları
- Laküner enfarktlar
- Şiddetli derecede kognitif ve fonksiyonel bozukluğa neden olan serebrovasküler hastalık.
- Kognitif bozukluğa neden olan deliryum veya toksik metabolik tablo

Laboratuvar incelemeleri :

Alzheimer hastalığı diğer demans türlerinden ve demansa yol açabilen metabolik ve sistemik hastalıklardan ayırt etmek için rutin olarak yapılması önerilen laboratuvar testleri Tablo 14’de gösterilmiştir. Bu testler ayırıcı tanıya yöneliktir.

Tablo 14. Alzheimer hastalığı ayırıcı tanısı için rutin olarak kullanılması önerilen laboratuvar yöntemleri:
a. Tam kan sayımı
b. Serum elektrolitleri
c. Kan şekeri, BUN, kreatinin
d. Serum B12 düzeyi, folat düzeyi
e. Karaciğer fonksiyon testleri
f. Tiroid fonksiyon testleri

Bir uzman bilişsel ve işlevsel gerilemenin kanıtlarını doğrulayabilse de, demansın ve nedenlerinin doğru teşhisini koymak nadiren mümkün olur. İmkân olduğunda tam teşhis süreci, beyin taramaları, beyin omurilik sıvısındaki proteinleri ölçmek için radyoaktif maddeler kullanılarak yapılan beyin taramalarını ve/veya lomber ponksiyonu içerecektir. Bu testler, semptomların ilerleyişinin gözlemlenmesinden elde edilen bilgilerle birleştirildiğinde, Alzheimer hastalığı, vasküler demans, Lewy cisimcikli demans, frontotemporal demans veya karma demans gibi demansların nedeninin teşhisine yol açar

Nöropsikolojik testler:

Nöropsikolojik testler yaşlılığın olağan sürecinden erken evre demansın bilişsel değişikliklerini ayırt etme ve Alzheimer hastalığından şüphelenmede yardımcıdır. Bir nöropsikolojik değerlendirme; 1. Bellek, 2. Dikkat, 3. Yönetici İşlevler, 4. Görsel-Mekânsal İşlevler, 5. Lisan, 6. Praksi ve 7. Günlük yaşam aktiviteleri'nin ölçümünü içermelidir.

Nöropsikolojik testlerle bu zihinsel fonksiyonların kantitatif değerlendirmesini yapabilir; ancak, bu testlerde kontrollerde ortaya çıkan ilerleyici bozulma demans için anlam taşımaktadır. Tek başına test sonuçlarıyla Alzheimer hastalığı tanısı konması mümkün değildir. Diğer tanı yöntemleriyle birlikte değerlendirilir. Bu konuda bir uzman tarafından yapılan testler, yine demans konusunda bir uzman hekim tarafından değerlendirilir.

Tarama testleri

Alzheimer hastalığı tanısında en sık kullanılan tarama testlerinden ikisi Mini Mental Durum Testi (Mini Mental State Examination) ve diğeri

Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi ,MoCA (Montreal Cognitive Assessment Test -MoCA)' dır.

Mini Mental Durum Testi:

Dünyada en sık kullanılan bir tarama testidir. Folstein ve arkadaşları tarafından 1975'te geliştirilmiştir. 30 soru içerir ve test 10 dakika gibi kısa bir sürede yapılabilir. Yönelim, kayıt belleği (kısa süreli bellek) dikkat, hesaplama, lisan ve hatırlama gibi bilişsel işlevleri test eder. 24 puanın altındaki skorlarda Alzheimer (veya diğer demanslar)'den şüphelenebilir. Tek başına tanı koydurtmaz. Diğer ileri yöntemlerin araştırılması için fikir verir. Bu test belirgin hale gelmiş demansta kullanışlı olup, erken dönemdeki belli belirsiz zihinsel bozukluklarla ileri dönemlerde ortaya çıkan geç değişiklikleri araştırmakta duyarlıdır.

Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA),

Hafif bilişsel bozukluk için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. MoCA değişik bilişsel işlevleri değerlendirmektedir. Bunlar; dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelimdir. MoCA, yönergeleri anlayan ve takip eden herkes tarafından uygulanabilir, ancak sonuçları yalnızca bilişsel alanda uzmanlığa sahip bir uzman yorumlayabilir. MoCA'nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 ve daha üstünde alınan bir puan normal olarak değerlendirilir.

Görüntüleme yöntemleri:

Alzheimer hastalığı'nın araştırılmasında sık kullanılan ve beyni farklı metodlarla gösteren görüntüleme yöntemleri şu bilgileri sağlar:

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, Alzheimer hastalığının erken teşhisinde standart bir teknik olarak kullanılmaz. BT esas olarak, tümörler ve subdural kanama gibi demansın potansiyel olarak cerrahi tedavi edilebilir nedenlerini dışlamak için kullanılır. Alzheimer hastalığında BT tarama analizi kortikal sulkusun genişlemesiyle ve artmış ventrikül boyutuyla yaygın serebral atrofiyi ortaya çıkarabilir. Bununla birlikte, bunlar Alzheimer hastalığının geç değişikliklerdir.

Yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MR)

Alzheimer hastalığında erken bir belirteç olarak medial temporal lob atrofisini belirgin bir şekilde gösterir. MR çalışmalarının çoğu, medial temporal lob yapılarının (hipokampus ve entorhinal korteks) atrofisinin Alzheimer hastalığında yaygın olduğunu göstermiştir.

Çalışmaların bir kısmında, Alzheimer hastalığının erken tespiti için bazı hacimsel (volümetrik) analiz tekniklerine odaklanılmaktadır. MR'nin hacimsel analizi, hipokampus ve amigdala gibi spesifik medial temporal lob yapılarının hacimlerinde önemli farklılıklar göstermek için kullanılır.

Fonksiyonel MR (fMR),

fMR, fonksiyonel anormallikleri karakterize etmek için yararlı bir yöntemdir. Belirli uyaranlara veya bilişsel görevlere karşılık gelen belirli beyin bölgelerinin oksijen konsantrasyonunu ölçer. Kısaca fMR prensibi, belirli bir beyin aktivitesi sırasında ve bazal bir durumda beyin görüntülerinin elde edilmesinden oluşur. Bu nörogörüntüleme tekniği Alzheimer'li hastanın tedavisini izlemek için kullanılabilir.

FDG-PET

PET ile yapılan bölgesel serebral metabolizma çalışmalarında, demansın erken teşhisinde ve prelinik tespitinde metabolik bir belirteç olarak 18F-2floro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) kullanılır. FDG - PET çalışmaları Alzheimer hastalarının parietal-temporal ve posterior singulat korteksleri ve ilerlemiş hastalıkta frontal bölgeleri içeren metabolik azalmalarını gösterir. Neokortikal fonksiyon bozukluklarıyla ilişkili metabolik değişikliğin, atrofi ortaya çıkmadan önce FDG-PET tarafından tespit edilebileceği düşünülür. FDG-PET ile Alzheimer hastalarında beyin glikoz tüketimi oranında, normal yaşlılara göre ciddi düşüşler gösterilmiştir.

"Single photon emission computed tomography" (SPECT)

SPECT, moleküler bir görüntüleme tekniğidir. Spesifik hastalığa bağlı hücrenel veya kimyasal değişiklikleri tespit etmek için yüksek oranda hedeflenmiş radyoaktifler ve beyin perfüzyonunu değerlendirmede gama kamerası kullanır. SPECT demanslı hastanın ayırıcı tanısına yardımcı olur ve doğru tanı koymak ve beyindeki değişikliklerin ilerlemesini ölçmek için bir araç olarak kullanılabilir.

PET

Pozitron emisyon tomografisi (PET) hem sağlıklı, hem de hasta deneklerde beynin fonksiyonel değişikliklerini araştırmak için kullanılan güçlü bir moleküler görüntüleme tekniğidir. PET taraması hekimlere, hastanın beyininde moleküler ve hücrenel düzeyde neler olduğuna dair üç boyutlu görüntüler sağlar. Çalışmalar PET'in Alzheimer hastalığı tanısı koymada ve diğer demanslardan ayırt etmede çok doğru bir yöntem olduğunu göstermiştir.

Negatif amiloid PET Alzheimer hastalığının yüksek olasılıkla olmadığını gösterir, fakat sağlıklı yaşlı kontroller, prediktif değeri daha az olan pozitif amiloid PET' e sahip olabilir. PET, klinik semptomlar, amiloid birikimi ve kontroller ile Alzheimer hastaları arasındaki yapısal ve fonksiyonel beyin değişiklikler arasındaki ilişkiyi incelemek için güçlü bir görüntüleme tekniğidir.

Beyindeki A β birikimi Alzheimer hastalığının ayırt edici özelliğidir. Amiloid görüntüleme (amiloid PET), erken evrede A β agregasyonu olan HBB hastalarını tanımlayabilir. Amiloid görüntüleme amiloid birikimlerini hedefleyen bir radyoaktif etiketli bir izleyecinin enjeksiyonundan sonra, anormal amiloid birikimi odaklarını görüntülemek için PET teknolojisinin kullanılmasından oluşur.

Klinik çalışmaların sonuçları, amiloid plakların PET görüntülemesinin, demans gelişiminden birkaç yıl önce Alzheimer hastalığı geliştirmeye yönelik hastaları tanımlayabildiğini göstermektedir. Bu, Alzheimer hastalığının erken saptanmasına izin verebilir. Alzheimer'li bir beyindeki amiloid yükünün doğrudan görüntülenmesi, Alzheimer hastalığının erken teşhisi ve yeni bir tedavinin geliştirilmesi ve değerlendirilmesi için yararlıdır.

Amiloid PET görüntüleme için yönerge

Alzheimer Derneği ve Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği (SNMMI) uzmanları tarafından görüntüleme alanı, nöroloji ve demans yapan hastalıklar alanlarında bir rehber geliştirildi (2013). Belgede amiloid pozitifliği veya negatifliği belirlemenin teşhis kesinliği seviyesini artıracak ve hasta yönetimi planını etkileyeceği özetlendi.

Uygun kullanım

Bir hastanın Alzheimer hastalığını gösterebilecek bilişsel bir semptomu varsa ve ancak kapsamlı bir değerlendirmeden sonra tanı hâlâ belirsizse ve A β patolojisini bilmek muhtemelen tanıyı kesinlikle artıracak ve yönetimi değiştirecekse, amiloid PET görüntüleme aşağıdaki kişiler için uygundur:

- Kalıcı veya progresif açıklanamayan hafif bilişsel bozukluğu olan hastalar. (HBB'li tüm hastaların amiloid PET'e sevk edilmesi gerekmez. Eğer amiloid PET sadece demans uzmanının altta yatan patolojiden daha fazla bilgiye sahip olacağı ve klinik yönetimin büyük kesinlik vererek değişeceği kişiler için uygun olacaktır.)
- Belirsiz klinik sunum, atipik klinik seyir veya etiyolojik olarak karışık sunum nedeniyle olası Alzheimer hastalığı için temel klinik kriterleri karşılayan hastalar. (Atipik bir seyir, ani başlangıç veya epizodik bulgular varken, diğer şüpheli hastalıklar, örneğin serebrovasküler hastalık gibi, komorbid bir durumun varlığında uygun olabilir.)
- Progresif demansı olan ve atipik olarak erken başlangıç yaşı olan hastalar, örneğin 50 ila 65 yaş ve hatta daha da genç hastalar. (Değerlendirmenin amacı, semptomatik tedaviyi rasyonel olarak yönetme ve yaşam tarzı kararları vermek; muhtemelen kişiyi hastalık değiştirici tedavilerin klinik çalışmalarına yönlendirmek ve prognoz ve bakım planlaması için uygun olacaktır.)

Bu yüzden bir doktorun ve bir hastanın da ne tür bir demans ile karşı karşıya olduklarını daha kesin olarak bilmesinin yararlı olacağı durumlar vardır. Bu durum hekime hastanın yönetiminde yardımcı olacaktır. Bir doktorun, kişiyle nasıl başa çıkarım? Onlara pahalı ilaçlar vermeli miyim? Başka bir sebep aramalı mıyım? Bunun Alzheimer olmadığından daha fazla kesinlik varsa, geri dönüşlü olabilecek başka bir neden bulabilir miyim? Başka bir tedavi planı uygulayabilir miyim sorularına açıklık getirir.

Uygun Olmayan Kullanım

Aşağıdaki durumlarda amiloid görüntüleme uygun değildir.

- Tipik başlangıç yaşı ve muhtemel Alzheimer hastalığı için temel klinik kriterleri olan hastalarda;
- Demans şiddetini belirlemek için;
- Yalnızca ailede demans öyküsü veya apolipoprotein E varlığı temelinde;
- Klinik muayenede doğrulanmamış bilişsel semptomları olan hastalarda;
- Şüpheli otozomal mutasyon taşıyıcıları için genotipleme yerine ;
- Asemptomatik bireylerde, hastalar ve aileler için amiloid PET sonuçları temelinde araştırma yapmak için;
- Tıbbi olmayan kullanım (örneğin, yasal konular, sigorta kapsamı veya istihdam taraması) için.

Teknolojinin uygunsuz kullanımı tıbbi kaynakları boşa harcayabilir, pahalı PET görüntüleme olmadan da standart çalışma kullanılarak Alzheimer hastalığı uygun şekilde teşhis edilebilir. Çünkü bir amiloid PET görüntüleme, Alzheimer demansının klinik tanısını oluşturmadığından, PET klinisyenlerin hastaları yönetmek için kullanması gereken birçok araç arasında sadece biridir. Amiloid PET görüntüleme dikkatli bir öykü ve muayenenin yerini tutmaz. Görüntüleme sonuçlarını klinik karar alma sürecine dâhil etmek için gerekli öykü ve inceleme lazımdır. Pozitif bir amiloid PET, sadece tau yumakları olduğunu işaret eden başka bulgular varsa Alzheimer hastalığını gösterir. Pozitif bir amiloid PET, Alzheimer hastalığı keskinliğini artırır. Fakat FDA, PET'i Alzheimer için bir teşhis olarak değil, sadece beyinde amiloid olup olmadığının teşhisi için onaylamıştır.

İnsanlar yaşlandıkça amiloid pozitifliğinin prevalansı artar. Örneğin, oranlar 50-60 yaş grubunda % 5'ten az, 60-70 yaş grubunda % 10, 70-80 yaş grubunda % 25 ve 80-90 yaş grubunda % 50'den fazladır. Klinik değerlendirmede amiloid PET kullanımının bir başka sınırlaması, Alzheimer hastalığına ek olarak Lewy cisimcikli demansta pozitif bir amiloid taraması görülebilmesidir. Amiloid PET'in yararlı bilgi ekleyemeyeceği klinik tablolara dikkat edilmelidir. Bunlar, çeşitli frontotemporal demans sendromları gibi A β ile ilişkili olmayan bozukluklardır.

Amiloid PET Görüntüleme Hakkında Tartışma

Ocak, 2013'te yapılan ABD "Medicare" Kanıt Geliştirme ve Kapsama Danışma Komitesi (MEDCAC) toplantısında danışma üyeleri, beyin amiloid PET görüntülemesinin bilişsel işlev bozukluğunun erken belirtileri olan hastalarda, sağlık sonuçlarını (iyileşme, eşdeğer veya kötüleşme) değiştirip değiştirmediğini belirlemek için yeterli kanıt olduğuna dair yalnızca düşük ile orta düzeyde güven duyduklarını belirttiler. Yanlış pozitif görüntüleme sonuçlarının neden olduğu potansiyel zarardan endişe duyuluyordu. Çünkü bilişsel olarak normal yetişkinlerin % 30'unun beyin amiloid testi pozitif. Yanlış pozitif test sonucunun potansiyel zararları, hastalara sınırlı veya faydası olmayan ilaçlarla başlamanın yanı sıra uzun süreli bakım sigortası almada ayrımcılık sağlıyordu. Bununla birlikte, gerçek bir negatif test sonucunun faydaları, demansın alternatifi ve belki de daha tedavi edilebilir nedenlerinin dikkate alınabilmesini ve hasta sayısının azalmasını sağlıyordu.

Alzheimer hastalığı tanısı olan hastaların 33'ünde (veya yaklaşık% 40'ında) negatif bir tarama vardı ve bunun için doktorların % 97'si teşhislerini değiştirdiler, tarama sonuçlarına güven azaldı.

Birçok konuşmacıya göre, pozitif bir PET görüntüleme testi HBB hastalarında en büyük faydaya sahipti. Amiloid PET taraması pozitif olan HBB'li kişilerin demans geliştirme oranı yüksek olmasına karşın bu, amiloid negatif olanlarda sadece küçük bir orandaydı.

Karşı görüşte olan bazı konuşmacılar, bazı durumlarda amiloid görüntülemenin tanıyı son derece doğru ve güvenli kıldığını ve amiloid PET görüntülemenin Alzheimer hastalığı tedavi araştırmalarında tartışmasız en önemli ilerleme olduğunu ve alanı büyük ölçüde değiştirdiğini söyledi. Örneğin, demans belirtileri olan bir hastada PET pozitif ise, Alzheimer hastalığı teşhisine tam güven veriyor ve ayrıca, olumsuz bir tarama Alzheimer'i etkili bir şekilde dışlıyordu.

Görüntüleme Alzheimer hastalığı tanısı koymaz, sadece doktor tanı koyabilir ve test önemli olmasına ve patolojiyi ortaya koymasına rağmen, klinik karar vermede sorun yaratabilir.

Tau PET

Tau patolojisini in vivo olarak görüntülemeye radyo-izleyicilerin yakın zamanda ortaya çıkması, Alzheimer hastalığının patogenezi konusundaki anlayışı ilerletti ve presemptomatik fazda da dâhil olmak üzere, hastalığı teşhis ve tedavi etme yeteneğini geliştirdi. Fakat in vivo bir tauopati kanıtının önemi üzerine bir tartışma vardır. Tau proteinlerinde değişiklikler, A β 42'de azalma olmadan beyinde gerçekleştiğinde, "şüpheli Alzheimer hastalığı olmayan patofizyoloji" (SNAP) biyobelirteç paternini oluşturur. Tau-pozitif ve / veya amiloid-negatif bilişsel normal denekler hakkında çok az şey bilinmektedir. Yaygın kortikal amiloid izleyici bağlanması ile medial temporal lop tau PET bağlanması olan ve bilişsel olarak normal bir birey, asemptomatik olarak, diğer yandan difüz kortikal

amiloid izleyici ve medial temporal lob dışına da uzanan tau PET bağlanması olan bir birey prelinik Alzheimer hastalığı olarak sınıflandırılır.

Yakın zamana kadar, tau patolojisinin yoğunlaşması, nöropatologlar hariç kimse için görünür değildi. PET görüntüleme, şimdi tau patolojisini in vivo görüntülenmesine izin veriyor. Bu tau PET ligandlarının A β lezyonlarına değil de tauya seçici olarak bağlandığını düşündürmektedir.

Nöropatolojik çalışmalar uzun zamandan beri tau patolojisinin sinaptik ve nöronal kayıp ile daha güçlü bir şekilde korelasyon gösterdiğini ve Alzheimer'in bilişsel belirtileriyle ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Tau'ya duyarlı biyolojik belirteç teknolojisinin uygulanması bu nedenle, prelinik Alzheimer çalışma tasarımlarına potansiyel olarak yararlı bir katkı sağlar.

Yaşlanma ve tipik Alzheimer hastalığındaki beyin tau patolojisi teoriye göre, anatomik olarak sıkça Braak ve meslektaşları tarafından önerilen evreleme şemasına uygun, düzenli bir biçimde birikir ve yayılır. Bu aşamalardan en erken olanı (Braak evre 1- 2) tüm bireylerin % 80'inde, 60 yaşına kadar ortaya çıkar. Tau'nun erken medial temporal lobdaki bu erken dağılımı muhtemelen fibriller beyin A β yükünün ortaya çıkmasından önce gelir. Alzheimer hastalığının patolojik yörüngesinde olan kişilerde, tau patolojisi, limbik ve komşu temporal neokortekse (Braak 3-4 ve üstü) yayılımıyla izlenir ve asemptomatikten, semptomatik patolojiye geçişi işaret ettiği düşünülür.

18F-T807 ve diğer tau izleyicileri ile tau PET verileri ile ön deneyim, bu yeni teknolojinin A β , tau ve bilişsel gerileme arasındaki bağlantıyı aydınlatmaya çalışmada son derece değerli olabileceğini önermektedir. İlk T807 verileri, medial temporal lob tau birikiminin 60 yaşından sonra çok yaygın olduğuna dair daha önceki otopsi raporlarıyla uyumludur. Fakat bu patolojinin herhangi bir A β seviyesinde, yaşla ilişkili bellek değişikliğine nasıl katkıda bulunduğu bilinmemektedir.

Alzheimer hastalığına bağlı HBB ve hafif demans hastalarında yaygın A β birikimi, neokortekste, özellikle inferior temporal kortekslerde, lateral ve medial parietal kortekslerde açıkca tau PET bağlanması ile birlikte. Tau patolojisinin evriminin altında yatan biyoloji tam olarak anlaşılammıştır. Tau görüntülemedeki erken ön çalışmalarından ve önceki otopsi çalışmalarından elde edilen kanıtlar, muhtemelen A β 'nin, medial temporal lobun içinde ve dışında tau'nun yayılmasını hızlandırdığını ve dağınık beyin ağlarında nörodejenerasyon ile işlevleri kesintiye uğratarak bilişsel düşüşe neden olduğunu göstermiştir.

Normal yaşlılarda amiloid ve tau PET

Bilişsel olarak normal insanların beyinlerinde bile artan A β ve tau patolojisi vardır.

PET taramaları ile araştırmacılar, ilerleyen yaşla birlikte, hipokampus ve beyin hafıza merkezine ev sahipliği yapan medial temporal lobda biriken tau proteininin varlığını doğruladı. Tau temel olarak

neredeysse her yaşlanan beyinde vardır, çok az yaşlı insanda yoktur. Medial temporal lobda tau birikimi amiloitten bağımsız ve yaşa bağlı olarak görülür. Çalışmalar, medial temporal lobda daha yüksek tau düzeylerinin, yeni bilgileri kodlamak için kullanılan bellek türü olan epizodik bellekte daha büyük düşüşlerle ilişkili olduğunu ortaya koydu.

Henüz cevaplanmamış bir soru, bu kadar çok insanın medial temporal loblarında neden tau'ya sahip oldukları, fakat Alzheimer geliştirmeye asla devam etmedikleridir. Benzer şekilde, yetişkinler beyinlerinde beta amiloid içerebilir ve yine de bilişsel olarak sağlıklı olabilir.

Temporal lob, Aβ etkilerine karşı özellikle savunmasız olabilir fakat bu, beyin boyunca aynı değildir. Medial temporal lobdaki daha yüksek tau seviyeleri epizodik hafıza ile daha fazla probleme bağlı iken, tau bu bölgenin dışında neokorteks gibi beynin diğer kısımlarına yayıldığında, araştırmacılar global bilişsel işlevde daha ciddi düşüşler gördü. Anlamlı olarak, tau'nun medial temporal lobun dışına yayılmasının beyindeki amiloid plakların varlığına bağlı olduğu bulundu. Amiloid, bir şekilde tau'nun yayılmasını kolaylaştırabilir veya tau, amiloid birikimini başlatabilir. Amiloid ortaya çıkmaya başladığında, beynin diğer kısımlarında tau görünmeye başlar. Bunun semptomatik Alzheimer hastalığının başlangıcı olabileceği düşünülür.

Biyobelirteç

Biyolojik belirteç veya biyobelirteç, objektif olarak ölçülebilen normal farmakolojik tepkilerin bir göstergesi olarak değerlendirilir. Bir biyobelirteç, sağlığın (veya yaşlanmanın)ve hastalığın bir göstergesi olarak görev yapabilir. Bazı biyolojik belirteçler, gerçek hastalık işaretçileri yerine risk faktörleri olarak daha makul görülmektedir. Tanısal biyolojik belirteçlerin yararlı olabilmesi için bazı kriterleri olmalıdır. (Tablo 15)

Tablo 15. Demans tanısı için iyi biyobelirteç kriterleri

- Fizyolojik yaşlanmayı yansıtmalıdır
- Beynin temel patofizyolojik süreçlerini yansıtmalıdır
- Farmakolojik müdahale üzerine tepki vermelidir
- Yüksek hassasiyet sergilemelidir
- İlgili bozukluklarla karşılaştırıldığında hastalık için yüksek özgünlük göstermelidir
- Zaman içinde tekrar tekrar ölçülebilir olmalıdır
- Dünya genelindeki laboratuvarlarda tekrarlanabilir olmalıdır
- İnvaziv olmayan, kolay uygulanan testlerde ölçülebilir olmalıdır
- Değerlendirilen kişilere zarar vermemelidir
- Testler ucuz ve hızlı olmalıdır
- Kolay ve ucuz taşınabilir olmalıdır
- Kontrollerle farklılaştırılabilmesi için değişiklikleri en az iki kat olmalıdır.
- Hastalıkları ayırt etmek için iyi kesim noktası (cut-off) değerleri olmalıdır
- En az iki bağımsız araştırmacı tarafından üretilen verileri olmalıdır.

Alzheimer hastalığı biyobelirteçleri

Alzheimer hastalığının biyobelirteçlerinin çoğu iki şekilde, “**Aβ birikim biyobelirteçleri**” ve “**nöron hasarı biyobelirteçleri**” veya “**patofizyolojik biyobelirteçler**” ve “**topografik belirteçler**” olarak sınıflandırılabilir (Tablolar 16 ve 17). Alzheimer hastalığı lezyonlarıyla ilişkili biyobelirteçler arasında amiloid pozitron emisyon tomografisi (PET), tau PET, MR, FDG-PET, SPECT, beyin omurilik sıvısı (BOS) amiloid ve tau proteinlerinin konsantrasyonları ve amiloid, tau ve diğer protein biyobelirteçlerinin plazma konsantrasyonları bulunur.

Tablo 16. Alzheimer hastalığı biyobelirteçlerin sınıflandırılması: 1

A β birikim biyobelirteçleri

BOS A β -42

Amyloid PET görüntüleme

Nöron hasarı biyobelirteçleri

BOS t-tau, p-tau

Hipokampus hacmi veya medial temporal lop için volumetrik ölçümler veya görsel değerlendirme

Beyin atrofisi oranı

FDG-PET görüntüleme

SPECT perfüzyon görüntüleme

Tablo 17. Alzheimer hastalığı biyobelirteçlerin sınıflandırılması: 2

Patofizyolojik biyobelirteçler

Amiloid PET

BOS amiloid ve tau konsantrasyonları

Kan /plazma biyobelirteçleri (amiloid, tau ve diğer protein biyobelirteçleri)

Topografik belirteçler

Tau PET

MR.

Yapısal ve

Fonksiyonel

Florodeoksiglukoz (FDG)-PET

SPECT

Patofizyolojik belirteçler “İn vivo” patolojiyi yansıtır. Hastalığın bütün evrelerinde mevcuttur. Asemptomatik evrede bile gözlemlenebilir. Klinik şiddet ile ilişkili olmayabilir. Klinik araştırma protokolleri için endikedir.

Topografik belirteçlerin hastalık özgüllüğü zayıftır. Klinik ağırlığı (şiddeti) gösterir (evreleme belirteci). Erken evrelerde bulunmayabilir. Hastalığın aşamalarının zamanını niceler. Hastalığın progresyonunu gösterir.

Alzheimer hastalığında temel biyobelirteçlerin performansı Tablo 18 de gösterilmiştir.

Tablo 18. Alzheimer hastalığında temel biyobelirteçlerin performansı

<i>Biyobelirteç</i>	<i>Patojenik prosess</i>	<i>AH ve prodromal AH'de biyobelirteç seviyesindeki değişim</i>	<i>Yorum</i>
<i>Aβ₄₂</i>	<i>APP metabolizmasının amiloidojenik yolu</i>	<i>Kontrol seviyelerinin yaklaşık% 50'sinden düşük</i>	<i>BOS Aβ₄₂, Beyin Amiloid metabolizması ve plak oluşumu için merkezi BOS biyobelirteçidir</i>
<i>p-tau</i>	<i>Tau fosforilizasyonu</i>	<i>Kontrol seviyelerinin yaklaşık% 200'üne yükselmiştir</i>	<i>Yüksek BOS p-tau seviyesi Alzheimer'e özgüdür</i>
<i>t-tau</i>	<i>Nöronal dejenerasyon</i>	<i>Kontrol seviyelerinin yaklaşık% 300'üne yükselmiştir</i>	<i>Yüksek BOS t-tau Alzheimer'de bulunur, fakat inme, beyin travması ve Alzheimer olmayan demanslar gibi nöronal hasarı olan diğer beyin bozukluklarında da saptanır. Normal p-tau ile birlikte çok yüksek BOS t-tau, CJD'de bulunur</i>

Alzheimer hastalığı esas olarak hastaların beyinlerinde amiloid-beta (A β) ve fosforile tau (p-tau) birikimi ile karakterizedir ve artan kanıtlar bunların Alzheimer hastalığında önemli biyobelirteçler olduğunu göstermektedir. Hem A β hem de p-tau çeşitli görüntüleme teknikleri, PET ve BOS analizi ile tespit edilebilir. Dahası, A β ve tau biyobelirteçlerinin kombinasyonu genellikle Alzheimer hastalığının ilerlemesinin daha doğru teşhisi ve tahmini için kullanılır.

BOS biyobelirteçleri Tablo19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. BOS biyobelirteçleriBeta amiloid (A β) 42

Toplam tau (t-tau)

Fosforile tau (p-tau)

Beta amiloid 42/ beta amiloid 40

Alzheimer BOS biyobelirteçleri kesme değerleri

Alzheimer Biyobelirteçleri Standardizasyon Girişimi (ABSI)'nin tüm laboratuvarlarında A β 42, t-tau ve treonin 181'de fosforile tau (p-tau) rutin olarak ölçülür. A β 42: A β 40 oranının, A β 42'ye göre katma değere sahip olduğu gösterildi ve diğer nörodejeneratif demanslara kıyasla Alzheimer'i hem prodromal hem de demans evresinde ayırmada % 80'in üzerinde bir doğruluğa sahip olduğu saptandı. ABSI'nin önerisi, diğer sonuçlarla birlikte AH'nin doğru teşhisi için BOS numunelerinde üç klasik biyolojik belirteçin (A β 42, t-tau ve p-tau) analiz edilmesidir. Bununla birlikte, farklı biyobelirteç setleri, ortaya çıkan klinik soruna bağlı olarak hastalığın olasılığını öngördüğü için, her üç biyolojik belirteç her koşulda analiz edilmemelidir. Otopsi ile teyit edilen demans hastalarının kontrollerden ayrılması, üç biyolojik belirteç konsantrasyonunun kombinasyonu ile öngörülmektedir. Alzheimer hastalığını, Alzheimer olmayan demanslardan ayırt etmek için, p-tau ve A β 42'nin bir kombinasyonu en iyi sonuçları vermiştir. Alzheimer hastalığı olasılığı, anlamlı olarak artmış p-tau ve anlamlı şekilde azalmış A β 42 konsantrasyonları ile artar. Kısacası, biyolojik belirteç analizlerinin çok açık bir klinik tanı için talep edilmesi durumunda analizler, düşünülen ayırıcı tanı hakkında sınırlı yardımcı olabilir. Önerildiği gibi, klinik göstergenin açıkça formüle edilmediği durumlarda, üç biyolojik göstergenin de analiz edilmesi önerilir.

Özellikle BOS analizi, beyin görüntüleme ile potansiyel birlikte bulunan patolojilerin belirlenmesi ve nöropsikolojik değerlendirmeyle birlikte klinik öyküye göre yorumlanmalıdır. A β 40'ın AH tanısı için değerli katkısı olabilir. Buna ek olarak, her bir laboratuvarın yeterli duyarlılık ve özgüllüğü sağlamak için kendi geçerliliği olan kesme değerlere sahip olması gerekir. Bununla birlikte laboratuvarlar tarafından kullanılan kesme değerleri çok çeşitlidir. Daha önce aynı tahlil kullanıldığında bile, laboratuvarlar arasında yaklaşık % 20-30 arasında değişkenlik bulunabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, Alzheimer hastalığı BOS biyobelirteçlerinin normal ve patolojik referans aralıkları, farklı kesme değerleri olan farklı merkezler arasında değişir. Dahası, daha önce de tartışıldığı gibi, klinik olarak Alzheimer hastalığı tanısı alan bazı hastalarda, Alzheimer patolojisi mevcut olmayabilir veya hastalık varlığında Alzheimer hastalığı BOS biyolojik belirteçleri negatif olabilir.

Bu sonuçların yorumlanmasının çok önemli olduğu gerçeğini belirtilirken aynı zamanda sonuç hakkında şüphelerin bulunduğu "gri bölgeler" in kullanımı da vurgulanmaktadır. Gri bir bölge, t-tau

ve p-tau durumunda, kesme değerinin % 10'luk bir artış veya A β 1-42 veya A β 1-42/ A β 1-40 oranında kesme değerinin % 10'luk bir azalması olarak tanımlanabilir. Bu nedenle, bir değeri pozitif olarak düşünmek için bu, ilgili kesme değerinin en az % 10 üstünde veya altında olmalıdır. Bu, yanlış-pozitif veya negatif bir tanıyı önleyebilir.

Alzheimer'i teşhis etmek için BOS'ta uluslararası olarak kullanılan biyobelirteçlerin kesme değerleri Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Alzheimer'i teşhis etmek için BOS'ta uluslararası olarak kullanılan biyobelirteçler kesme değerleri:

Biobelirteç	Kontrol (pg/ml)	AH(pg/ml)
A β (1-42)	794 \pm 20	<500
t- tau	136 \pm 89 (21-50 yaş)	b
	243 \pm 127 (51-70 yaş)	> 450
	341 \pm 171 (>71 yaş)	>600*
p-tau	23 \pm 2	>60*

b Bu sporadik Alzheimer hastalığı ile ilgili değildir, çünkü sadece 60 yaşından küçük hastalar içindir.

Diğer yandan laboratuvarlar arasında farklı kesme değerleri bulunduğundan en popüler kitlerden biri, AlzBio3 immünolojik test kiti (Innogenetics, Ghent, Belçika)' ne göre kesme değerler şu şekilde belirtilmiştir:

4 Kesme noktaları şunları içerir:

A β 1-42<192 pg/mL,

t-tau>93 pg/mL,

p-tau181>23 pg/mL,

t-tau/A β 1-42>0,39 veya AH tanısı için

p-tau181/A β 1-42>0,1.2

Her ne kadar kesme noktaları tanısal doğruluk dikkate alındıktan sonra belirlenmiş olsa da hasta ve kontrollerin değerleri kesme noktaları etrafında toplanmıştır. Bu nedenle BOS biyobelirteçlerinin eşik değerlerini tanımlamanın başka yollarını belirlemek gerekiyor.

BOS biyobelirteçleri Alzheimer hastalığı ile diğer patolojilerin ayırıcı tanısına yardım edebilir. Beyin omurilik sıvısı biyobelirteç testinin Alzheimer hastalığı ayırıcı tanısı için klinik kullanımı için Alzheimer Biyobelirteçleri Standardizasyon Girişimi"nden bir fikir birliği belgesi (2014) Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21 . Farklı merkezi sinir sistemi hastalıklarında BOS biyobelirteçlerinin seviyelerindeki değişiklikler

Hastalık	A β (1-42)	Total tau	Fosforiletau-181
Akut inme	–	↑(↑)	–
Alzheimer hastalığı	↓	↑	↑
Depresyon	–	–	–
FTLD	↓	↑	–
LCD	↓	↑	↑

Normal yaşlanma	–	–	–
Parkinson	–	–	–
Nöroenflamasyon	↓	–	–
CJD	↓↓	↑↑↑	–
Alkol demansı	–	–	–
VaD	↓(↓)	↑	–

(–), değişiklik yok; (↓), azalmış; (↑), artmış

Açıklama: Beyin omurilik sıvısı biyobelirteç testinin Alzheimer hastalığının ayırıcı tanısı için klinik kullanımı: Alzheimer Biyobelirteçleri Standardizasyon Girişimi (ABSI)'nden bir fikir belgesi. CJD: Creutzfeldt-Jakob hastalığı, FTLD. Frontal lob demansı, LCD: Lewy clslmcikli demans, VaD: Vasküler demans.

BOS'ta, A β 1 40 konsantrasyonları değişmeden kalır ve A β 1 42 konsantrasyonları Alzheimer'de azalır.

Bu nedenle, bu iki kombinasyona

(A β 40 ve 42) bakmak, insan Alzheimer beyin örneklerindeki genel A β üretimine kıyasla daha doğru bir Alzheimer hastalığı biyobelirteci sunar.

BOS'ta A β 42 seviyesi düşüktür, bunun için beyindeki A β 'nın kandan BOS'a temizlenmesinin azalmasının yanı sıra beyindeki agregasyon ve plak birikiminde artmanın neden olduğu ileri sürülmüştür

A β formlarının tüm bu kümelenmiş formlarının nörotoksik olduğu bilinmektedir. Ancak, A β 42 beyinde kümeleşmeye ve plak oluşumuna çok daha yatkındır ve A β 42, insan Alzheimer hastalığı örneklerinin beyin ve BOS örneğinde gösterdiğinden daha fazla miktarda plakta bulunur. Oysa A β 40 serebral damarlarda biriken en bol peptittir.

Tau proteini, 16 ekzon ile kromozom 17q21 üzerinde bulunan tek bir gende 441 amino asit kalıntısını kapsar. Yetişkin insanların beyin nöronlarında altı önemli tau izoformunun oluşumundan yalnızca 2, 3 ve 10. ekzonlar sorumludur.

Tau, nöronal mikrotübüllerin organizasyonunu düzenleyen mikrotübül ilişkili bir proteindir ve biyolojik bir özelliği, mikrotübüllerin gelişimini ve stabilitesini etkiler ve bu, bir dendritteki sinyallerin belirli bir yöne (ve aksona) yayılmasını sağlar.

Tau, akson stabilitesini ve hücre morfolojisini koruyan bir mikrotübül polimerizasyonu kullanır. Bu mikrotübüller, hücre yapısını korur ve besinlerin hücre içi taşınmasını düzenler.

Sağlıklı kontrollerde BOS'ta total tau düzeyleri yaşla birlikte artar. <300 pg / ml (21-50 yaş), <450 pg / ml (51-70 yaş) ve <500 pg / ml (> 70 yıl) dir. Alzheimer hastalarında toplam tau seviyeleri kesme değeri > 600 pg / ml, yaşa uygun kontrol deneklerine kıyasla önemli derecede artmaktadır. (Tablo 20)

Tau dinamikleri, patolojik nöral bozulmayı teşvik ederek Alzheimer hastalığının ilerlemesine önemli ölçüde katkıda bulunur. Bu bozulma, tau'nun mikrotübüllerden ayrılmasını ve çözünmeyen fosforilize p-tau oluşmasını içerir. Tau fosforilasyonunda artış, Alzheimer demansı gibi olumsuz etkili sonuçlara neden olur.

Alzheimer hastalığında daha fazla tau proteini ekstraselüler boşluğa salınır ve bu, hastaların BOS'unda hem t -tau'nun hem de p-tau'nun artan konsantrasyonları olarak gözlenir. Biyobelirteçteki bu değişiklikler birbirleriyle ilişkilidir; ancak Alzheimer'de bu ilişki en belirgindir ve t-tau'daki izole artışlar p-tau'dan daha azdır.

BOS t-tau'daki artış Alzheimer hastalığına özgü değildir çünkü BOS t-tau seviyeleri, demanstan 10 kat daha yüksek t-tau konsantrasyonları gösterilen Creutzfeldt-Jakob hastalığı da dahil olmak üzere en şiddetli nörodejenerasyonlarda en yüksektir.

Alzheimer hastalığında daha yüksek t-tau değerleri daha hızlı bir bilişsel gerilemeyi öngörür ve daha hızlı hipokampal atrofiyle ilişkilidir. Bu da t-tau düzeylerinin nörodejenerasyonun yoğunluğuyla ilişkili olduğu fikrini destekler.

Birkaç doğrulanmış immünolojik analizde, p-tau181 (Treonin 181)'in Alzheimer'de sürekli bir artış gösterdiği bulunmuştur. Sınırlı sayıda çalışma, Alzheimer'i diğer nörodejeneratif bozukluklardan ve yaşlı sağlıklı kontrollerden ayırmak için p-tau 181, 199 ve 231'de eş doğrusallık göstermiş, ancak özgüllük göstermemiştir.

KAN (PLAZMA) TESTLERİ

Kan bazlı biyobelirteçler, tanıda devrim yaratacak uygun maliyetli, doğru ve invaziv olmayan tanı aracı olabilir.

Demansla yaşayan insanların yaklaşık üçte birinin şu anda teşhis edilmemiş olması nedeniyle, demans teşhisinin hızını ve doğruluğunu artırmaya yönelik açık bir ihtiyaç vardır. Kan bazlı

biyobelirteçler, teşhis sürecini hızlandırmaya yardımcı olarak gelecekte demans teşhisi için kritik bir araç olmaya hazırdır.

Testlerin, Alzheimer hastalığı gibi farklı demansa türlerinin mevcut yöntemlerden daha erken ve daha doğru bir şekilde teşhis edilmesine olanak sağlaması umuluyor.

Alzheimer hastalığı veya diğer bir demans ile yaşayan kişiler için en iyi tedavi seçeneklerini belirlemek için zamanında ve doğru bir tanı çok önemlidir. Günümüzde, biyobelirteç araştırmaları, demans türlerini

teşhis etmeye ve bunlar arasında ayırım yapmaya yardımcı olan daha güvenilir, daha uygun fiyatlı ve daha az invaziv testlere yol açmıştır.

Beyindeki bazı proteinler hassas kan testleriyle ölçülebilir. Kandaki belirli proteinlerin seviyeleri, bir kişi Alzheimer veya diğer bir demans hastalığına sahip olduğunda değişebilir ve araştırmacılar bu değişiklikleri tespit edebilir.

Beyinde amiloid ve tau proteini biriktikçe, vücut bu proteinleri temizlemeye çalışır. Sonuç olarak, bunlar beyin ve omuriliği çevreleyen ve onları koruyan özel sıvı olan beyin- omurilik sıvısına karışabilir.

BOS, beyin-kan bariyeri aracılığıyla kan dolaşımına bağlıdır. Araştırmacılar bu proteinlerin kana nasıl ulaştığını tam olarak anlamasa da teoriler şunları içerir:

-Alzheimer hastalığında beyin-kan bariyeri sızdırır ve amiloid/tau'nun kana kaçmasına izin verir.

-Amiloid/tau proteini vücudun diğer bölgelerinde üretilebilir ve doğal olarak kana karışır.

Kan bazlı belirteçler, plazma A β 42/40 oranı, p-tau, serum nörofilament hafif zinciri (NfL)'nin, hastalığı değiştiren etkilerini izlemek için Alzheimer hastalığı tanısında geliştirilen en gelişmiş biyobelirteçlerdir. Erken Alzheimer'li hastalarda, kanda beta amiloidi ölçmek ve pozitif amiloid durumunu tespit etmek için birçok test vardır. Plazma A β 42/A β 40 oranı, bilişsel bozukluğu olan hastalarda anormal amiloid durumunu tespit edebilir.

Beta amiloid 42/40'ın HBB'li bireylerin tanımlanmasında, demansa ilerlemenin öngörülmesinde ve FDG-PET, Amiloid-PET ve BOS biyobelirteçleri ile ortaya çıkarılan altta yatan Alzheimer patolojisinin saptanmasında değerli olduğu ve dolayısıyla Alzheimer hastalığının tüm yerleşik göstergeleriyle tutarlı bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir.

P tau 217 ve ptau181 adı verilen tau proteininin iki formunun Alzheimer için doğru kan bazlı biyobelirteç olduğu bulunmuştur. Ek olarak, kanıtlar p tau217'nin çeşitli popülasyonlarda Alzheimer için özellikle doğru bir gösterge olabileceğini göstermektedir.

Alzheimer hastalığı 'nda, plazma p-tau217, Alzheimer'deki tau yumaklarıyla korelasyon gösterir, ancak Alzheimer dışı patolojilerde göstermez; bu da p-tau toksisitesinin Alzheimer hastalığının biyobelirteçleri olarak kullanılabilceğini gösterir. P-tau 217 düzeyleri beta amiloid plaklarının varlığında yükselir, fakat diğer Alzheimer dışı tauopatilerde olduğu gibi beta amiloid plaklarının yokluğunda yükselmez.

Lancet Neurology'de Ağustos 2020'de yayınlanan yeni bir çalışmada, kanda tespit edilebilen ve muhtemelen nöron ölümünü yansıtan bir protein olan Nörofilaman hafif zincirinin (neurofilament light chain-NfL), ailesel Alzheimer hastalığı için olası bir biyobelirteç olduğuna dair daha fazla kanıt bulundu.

Plazma nörofilament hafif zincir düzeyi, Alzheimer hastalığına bağlı bilişsel gerilemeyi prodromal evrelerde, bilişsel bozukluğa neden olan diğer durumlardan ayırt etmek ve nörodejenerasyon için umut verici bir biyobelirteç olabilir. Sübjektif bilişsel gerilemede, BOS p-tau ve hafıza testleriyle korelasyonlar göz önüne alındığında, NfL Alzheimer hastalığının klinik öncesi evrelerinde de yararlı bir periferik biyobelirteç olabilir.

2024'te İsveç'teki Lund Üniversitesi'nden araştırmacılar, "PrecivityAD2" adlı bir test kullanarak, plazma iki beta-amiloid türü (beta amiloid 42 ve 40) nün oranını ve p-tau217 oranını ölçerek, kan testinde %88 ila %92 doğrulukla Alzheimer teşhisini tahmin etti. Daha ileri analizler, yalnızca p-tau217 oranını ölçmenin benzer sonuçlar verdiğini buldu. Bu çalışma halen devam ediyor, FDA tarafından henüz onaylanmadı.

Klinik öncesi Alzheimer hastalığında, plazma P-tau217'nin plazma A β 42/A β 40 veya GFAP (Glial Fibriler Asidik Protein: Sinir sistemindeki nöronal fonksiyonu desteklemeye yardımcı olan astrositler için bir aktivite belirteci) ile kombinasyonu muhtemelen en iyi sonucu verecektir; HBB'de ise plazma P-tau217'nin uygulanması kolay bilişsel testlerle kombinasyonu muhtemelen en iyi sonuç verecektir. Alzheimer demans evresinde, plazma P-tau217 tek başına yeterlidir.

Kan bazlı biyobelirteçler umut vericidir ancak hâlâ doğrulama aşamasındadır. Duyarlılık ve özgüllük farklı biyobelirteçler ve test yöntemleri arasında değişir. Bazı kan bazlı biyobelirteçler iyi duyarlılık gösterebilirken, diğer koşullarla örtüşme veya erken evre patolojiyi tespit etmedeki sınırlamalar nedeniyle özgüllükleri daha düşük olabilir.

Kan bazlı biyobelirteçleri hedef alan terapötik müdahaleler, Alzheimer hastalığını erken evrelerde teşhis etme ve tedavi etme potansiyelleri açısından araştırılmaktadır. Genel olarak, Alzheimer biyobelirteçlerine dayalı terapötik müdahalelerin geliştirilmesi, bu yıkıcı hastalıkla mücadele için

umut verici bir yaklaşım sunmaktadır. Ancak, bu yeni tedavilerin güvenliğini ve etkinliğini doğrulamak için daha fazla araştırma ve klinik denemeye ihtiyaç vardır.

Alzheimer hastalığının tanısı ve evrelemesi için 2024'te revize edilmiş biyoloji tabanlı kriterler

ABD Alzheimer Derneği tarafından toplanan bir çalışma grubu, Alzheimer hastalığının tanısı ve evrelemesi için revize edilmiş biyoloji tabanlı kriterleri yayınladı. Alzheimer hastalığının tanı ve evrelemesi için 2024'te revize edilen kriterler, Haziran 2024'te *Alzheimer & Demans dergisinde* çevrimiçi olarak yayınlandı .

Hastalıkları sendromik sunum yerine biyolojik olarak tanımlamak, kanser, kalp hastalığı ve diyabet dâhil olmak üzere tıbbın birçok alanında uzun süredir standart oldu ve tüm nörodejeneratif hastalıklar için ortak birleştirici bir kavram haline geldi.

Gözden geçirilmiş kriterler **Alzheimer hastalığını “semptomların yokluğunda Alzheimer hastalığı nöropatolojik değişikliği”nin ortaya çıkmasıyla başlayan biyolojik bir süreç** olarak tanımlamaktadır. Nöropatolojik yükün ilerlemesi klinik semptomların daha sonra ortaya çıkmasına ve ilerlemesine yol açar.

Çalışma grubu Alzheimer hastalığı biyobelirteçlerini üç geniş kategoriye ayırdı:

- (1) Semptomların yokluğunda hastalığın nöropatolojik değişikliğinin temel biyobelirteçleri,
- (2) Alzheimer hastalığında önemli olan ancak aynı zamanda diğer beyin hastalıklarında da yer alan spesifik olmayan biyobelirteçler ve
- (3) Alzheimer hastalığı ile yaygın olarak bir arada bulunan hastalık veya durumların biyobelirteçleri.

Alzheimer'in temel biyobelirteçleri Temel (Çekirdek) 1 ve Temel (Çekirdek) 2 olarak alt bölümlere ayrıldı.

Temel 1 biyobelirteçleri hastalığın seyrinin erken dönemlerinde anormal hale gelir ve doğrudan amiloid plakları veya fosforile tau'yu (p-tau) ölçer. Bunlar arasında

- Amiloid PET;

1.BOS amiloid beta 42/40 oranı,

2.BOS p-tau181/amiloid beta 42 oranı

3.BOS t tau/amiloid beta 42 oranı; ve

4.p-tau217 gibi plazma biyobelirteçleri bulunur

Anormal bir Temel 1 biyobelirteç sonucu, Alzheimer hastalığı tanısını koymak ve hastalık süreci boyunca klinik karar vermeyi bilgilendirmek için yeterlidir.

Temel 2 biyobelirteçleri hastalık sürecinin ilerleyen aşamalarında anormal hale gelir ve semptomların başlangıcıyla daha yakından bağlantılıdır.

Temel 2 biyobelirteçleri arasında

1.tau PET ve

2.tau proteinopatisi ile bağlantılı belirli çözümlü tau fragmanları (örneğin, MTBR-tau243) ve aynı zamanda

3.pT205 ve

4. fosforile edilmemiş orta bölge tau fragmanları bulunur.

Temel 2 biyobelirteçleri, Temel 1 ile birleştirildiğinde biyolojik hastalık şiddetini aşamalandırmak için kullanılabilir. Anormal Temel 2 biyobelirteçlerinin Alzheimer hastalığının semptomlara katkıda bulunduğu dair güveni artırır.

Revize edilen kriterler klinisyenlere plazma veya PET taramaları veya BOS kullanma esnekliği ve aralarından seçim yapabilecekleri çeşitli araçlara sahip olmalarını sağlar. Çünkü farklı bireyler için farklı araçlara ihtiyaç vardır.

Gözden geçirilen kriterler ayrıca, ko-morbid patolojilerin, bilişsel rezervin ve direncin, klinik ve biyolojik Alzheimer evreleri arasındaki ilişkileri değiştirebileceği gerçeğini kabul eden entegre bir biyolojik ve klinik evreleme şemasını da içerir.

Şu anda Alzheimer hastalığı biyobelirteçlerinin klinik kullanımı, bilişsel açıdan bozulmamış bireylerin değil, semptomatik hastaların değerlendirilmesi için tasarlanmıştır.

Haziran 2024, "Alzheimer Hastalığının Tanı ve Evrelemesi için Gözden Geçirilmiş Kriterler" ile ilgili itirazlar:

Haziran 2024 "Alzheimer Hastalığının Tanı ve Evrelemesi için Gözden Geçirilmiş Kriterler", biyolojik bir tanıma doğru bir hareket öneren 2018 "araştırma çerçevesi" makalesinden gelişti. Gözden geçirilmiş kriter belgesinin yazarları bunu "araştırma ve klinik bakım arasında bir köprü" ve "tanı ve evrelemeyi bilgilendirmek için genel ilkeler" olarak nitelendirdi.

Bununla birlikte, 45 bilim insanından oluşan bir Uluslararası Çalışma Grubu (IWG), JAMA Neurology'de yakın tarihli bir makalede gözden geçirilmiş tanı kriterlerini eleştirdi. IWG'e göre:

- Alzheimer hastalığı, patolojiye ek olarak bir dizi semptomla tanımlanmaya devam etmelidir ve biyobelirteç pozitif bilişsel olarak normal bireylerin çoğu " Alzheimer hastalığına sahip olarak etiketlenmemelidir", bunun yerine "risk altında" olarak kabul edilmelidir.
- Yeni tanı kriterlerini eleştiren uzmanlara göre, biyolojinin kader olduğuna dair yeterli kanıt yoktur.
- Biyobelirteçler güvenilir değildir ve pozitif bir testin insanları korkutarak beyin sağlıklarını iyileştirmek için yapabilecekleri hiçbir şey olmadığını düşünmelerine yol açabilir. Ayrıca binlerce endişeli kişinin amiloid görüntüleme veya başka teşhis yöntemleri araması, sağlık sistemine de yük getirecektir.
- Kişileri "risk altında" olarak etiketlemek önerisi daha iyidir ve insanları "riskimi azaltmak için ne yapabilirim?" demesine olanak tanır.
- Haziran 2024 kriterleri, "anormal biyobelirteç test sonuçlarına sahip bozulmamış bireyleri, Alzheimer'e bağlı semptomlar için risk altındadır" diye tanımlamıştır. "Bu kişiler zaten sahip oldukları bir hastalık için risk altında değildirler."
- Temel (Çekirdek) 1 biyobelirteçleri "hastalık sürecinin altında yatan birçok mekanizma ve etkileşimi açıklamak için ayrı ayrı yetersizdir".
- Hiçbir zaman bilişsel bozukluk geliştirmeyen ancak pozitif biyobelirteçlere sahip olanlar, hayatlarının geri kalanında Alzheimer hastalığına sahip olarak etiketlenecektir.
- Hiçbir çalışma, pozitif biyobelirteçleri olan kaç kişinin demans geliştireceğine işaret etmiyor. Siyahiler veya daha düşük sosyoekonomik statüye sahip olanlar için özellikle yetersiz kanıt var, çünkü ilaç ve risk denemeleri çoğunlukla yüksek gelirli beyaz hastaları kaydetti.
- İnsanları hiçbir semptomları olmadığında evre I Alzheimer hastalığına sahip olarak etiketlemek fikri desteklenemez, çünkü "kanıtlar henüz bunu gerçekten desteklemiyor".
- Biyobelirteç testlerinin semptomu olmayan kişilerde kullanılmaması gerekir. Bu, bir klinisyenin sağlamaya istekli olması gereken bir şey değildir.
- "Alzheimer net bir tanı varlığı değil." Normal yaşlanmanın nerede başladığı ve Alzheimer'in nerede başladığı veya bittiği konusu çok bulanık.
- Tanı kriterlerinin geliştirilmesinin, yazarların endüstri ile olan ittifakları nedeniyle lekelendiğine inanılıyor

Sınırlılık

Klinik olarak Alzheimer hastalığı tanısı alan bireylerin % 10 ila % 30'unda otopside Alzheimer hastalığı nöropatolojik değişiklikler görülmez ve benzer bir oran normal amiloid PET veya BOS Aβ çalışmalarında da gözlenir. Alzheimer hastalığı nöropatolojik değişiklikleri, özellikle yaşlı kişilerde genellikle belirti ve semptom olmaksızın mevcuttur. Bilişsel olarak normal yaşlılarda, yüzde otuz ila kırk oranında otopside Alzheimer hastalığı nöropatolojik değişiklikleri ve benzer bir oranda anormal amiloid biyobelirteçleri vardır.

Hastalığın erken belirtileri, ortak nöropatolojik özellikleri yansıtan çeşitli hastalıklar tarafından paylaşıldığından, Alzheimer hastalığının doğru, erken teşhisi halen zordur. İdeal bir biyolojik belirteç, Alzheimer hastalığını hafif bilişsel bozukluk (HBB), mikst demans, vasküler demans (VaD), frontotemporal lob demansı (FTLD) ve Lewy cisimcikli demans (LCD) gibi diğer demans tiplerinden ayırmalıdır.

Alzheimer hastalığının erken tanısı:

Bu gün için Alzheimer hastalığı'nın erken tanısı birkaç yönden önem arz eder. Hasta ve ailesinin erkenden bilgilendirilmesi, hastaya zihinsel fonksiyonları çok bozulmamışken ileriye ait sağlıklı planlar yapmasını, aile bireylerinin geleceğe daha iyi hazırlanmalarını sağlayabilir. Daha önce kaydedildiği gibi klinik olarak tanı konmadan 15-20 yıl önce patolojik değişiklikler başlamıştır. Hastalığın bu erken evrelerinde başlatılan palyatif tedavi bile hastalığın ilerleyişini geciktirebilir.

Hastalığın sinsi başlaması, seyirinin yavaş olması, belirtilerin başlangıçta silik kalması, kullanılan standardize kısa mental testlerin erken devrede normal olması tanı konmasında gecikmenin nedenleri olabilir. Diğer yandan erken belirtiler hekimler tarafından yaşlılığa, yorgunluğa, fiziksel sağlığın bozuk olmasına veya depresyona bağlanabilir. Hasta yakınları belirtileri hafife alıp umursamayabilir. Ayrıca kişinin zekâ düzeyi, eğitim durumu (beyin rezervi) gibi nedenler de tanının gecikmesine sebep olabilir. Yüksek beyin rezervi, daha fazla beyin hasarı olmadan semptomların ortaya çıkmasını engelleyebilir.

Alzheimer'in erken tanısına yardımcı olabilecek yöntemler şunlardır:

1. Nöropsikolojik testler: Nöropsikolojik testler Alzheimer'den erken şüphelenmede yardımcıdır. Öğrenme, geç hatırlama ve tanıma hafızası skorları ortalama değerlerin altına inmişse, erken Alzheimer için anlam taşıyabilir. Olası Alzheimer için en duyarlı ve önemli bulgu belirgin olarak öğrenme ve hafıza bozukluğunun varlığıdır.

2. Görüntüleme yöntemleri:

MR'da "hipokampus'un hacminin küçülmesi, fonksiyonel MR, SPECT ve PET'de parieto-temporal loblarda metabolizma azalması, PET ile plak ve yumakların gösterilmesi.

MR’da ölçümler: Alzheimer hastalığının ilk belirtisi hafıza bozukluğu, anatomik olarak beynin temporal lobunda hipokampus bölgesindeki hasar ile ilişkilidir. Klinik olarak Alzheimer hastalığı ortaya çıkana kadar hipokampus’un %60’ı atrofiye uğrar. Temporal lobun çeşitli yapılarının hacimlerinin MR ile ölçümlerinin, normal kişileri, Alzheimer hastalarından ayırt edebildiği belirtilmiştir.

PET: Alzheimer’in erken tanısı yanında, beynin demansa neden olan diğer dejeneratif hastalıklarının Alzheimer ile ayırıcı tanısında da büyük katkı sağlar. (PET endikasyonları yukarıda belirtilmiştir.)

3. Beyin-omurilik sıvısında amiloid ve tau düzeylerinin ölçümü: Beyin-omurilik sıvısında “tau” ve “beta amiloid” adlı proteinlerin miktarlarının ölçümü ve bunların birbirine oranlarının tayiniyle Alzheimer hastalığı’nın erkenden teşhis edilmesine yardım eder. BOS’ta amiloid miktarı azalırken, tau miktarı artar.

BOS, lomber ponksiyon gibi invazif bir yöntemle elde edildiğinden birçok yaşlı lomber ponksiyon yapılmasını kabul etmez.

4. Apolipoprotein (APO) E ε 4 varlığı: Alzheimer şüphesi olan bir kişide APOE ε 4’ün pozitif bulunması tanıyı destekler.

Alzheimer hastalığı’nın ayırıcı tanısı

Demans çok fazla değişik nedenle ortaya çıkabilir, daha önce belirtildiği gibi, Avrupa ve Amerika’da yapılan araştırmalarda tüm demansların %50-80’ini Alzheimer Hastalığı’nın oluşturduğu saptanmıştır. Başka bir deyişle demansların %20-50’sini Alzheimer dışı nedenler oluşturur. Hekimin Alzheimer hastalığı gibi tedavisi olmayan demans tanısı koymadan önce, tedavi edilebilir demans nedenlerini dışlanması yanında diğer demans tipleriyle de ayırıcı tanı yapması gerekir. Her demans olgusuna Alzheimer hastalığı tanısı konması bir yandan tedavi edilebilir demansların gözden kaçırılmasına, diğer yandan da Alzheimer tedavisinden yararlanmayacak diğer demans tiplerine yersiz ve gereksiz Alzheimer tedavisi verilmesine yol açabilir.

Demansın çok sayıda sebebi olmasına karşın, dört demans tipi, polikliniklere başvuran hastaların %90’ını oluşturur. Alzheimer’den sonrakiler demanslar, “vasküler demans”, “Lewy cisimcikli demans” ve “fronto-temporal demans”dır. Bu tiplerin her birinin farklı klinik tabloları vardır.

Vasküler demans

Vasküler demans (VaD), serebrovasküler veya kardiyovasküler hastalık nedeniyle oluşan serebral hasar sonucunda, hafıza ve diğer kognitif fonksiyonlar için gerekli ağların kesintiye uğraması ile oluşan kognitif bozukluk veya demans tablosudur.

Vasküler demans, Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen ikinci demans tanısıdır ve tek başına veya başka bir demans türüyle birlikte ortaya çıkabilir.

Vasküler demans, serebral damarlara zarar veren ve beyne kan ve oksijen akışını kesen rahatsızlıklardan kaynaklanır. Vasküler demansı olan kişilerin beyinleri genellikle daha önce felç geçirmiş olma, ateroskleroz ve arteriosklerotik beyaz cevher değişiklikleri gösterir.

İnme geçiren herkeste vasküler demans gelişmez. Bir kişinin inme sonrası demans riski, inmelerin boyutuna ve sayısına ve etkilenen beyin bölgelerine bağlıdır. Vasküler demans, ateroskleroza bağlı arterlerin daralması gibi beyne kan akışını ve oksijen iletimini engelleyen diğer durumlardan da kaynaklanabilir.

Klinik VaD kriterlerini taşıyan beyinlerin %40 'ında eşlik eden Alzheimer patolojisi vardır (senil plaklar, nörofibriler yumaklar).

Hipertansiyon, atrial fibrilasyon gibi, diyabet ve hiperkolesterolemi, bir kişinin vasküler demans riskini artırabilir. Vasküler demans sınıflandırması Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22. Vasküler Demansın sınıflandırması

Serebrovasküler hastalığın tipine göre:

- Büyük damar hastalığı (multi-enfarkt demans;stratejik enfarkt demansı)
- Küçük damar hastalığı (subkortikal iskemikVaD, kortikal-subkortikal VaD)

Serebral hasarın mekanizmasına göre:

- İskemi
- Hipoperfüzyon
- Hemoraji
- Anoksi

-Klinik fenotipe göre:

- Multi-enfarkt demans
- Stratejik enfarktla ilişkili demans
- Laküner durum
- Binswanger sendromu

VaD prevalansı, yaşla doğru orantılı artar. Ülkeden ülkeye değişiklik gösterir. 65 yaşın üstündeki toplumda % 1,2-4,2 oranında değişir.

VaD insidensi,70 yaşın üzerindeki toplumda, 1000 kişide, yılda 6-12 olgudur. Ortalama süresi 5 yıl civarındadır.

Vasküler demansta kliniksemptomlar Tablo 23'degösterilmiştir.

Tablo 23. Klinik tablo

- Akut Başlangıç
- Merdivenvari Seyir
- Fluktuasyonlu Seyir
- Noktürnal Konfüzyon
- Yürüyüş Bozukluğu
- Somatik Şikâyetler
- Düşme Hikayesi
- Üriner Acelecilik
- Demans tablosu

Demans tablosu geliştikten sonra vasküler demansın bir tedavisi yoktur. Demansı önlemek için, risk faktörlerini kontrol ederek veya yöneterek, bilişsel bozukluk ve demans geliştirme şansı azaltılabilir.

Lewy Cisimcikli Demans (LCD)

Alzheimer hastalığı ve vasküler demanstan sonra en sık üçüncü (bazı serilerde ikinci) demans tipidir. Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı ile karıştırılabilen semptomları teşhis konmasını zorlaştırır. Bazen birlikte bulunabilirler. Bu nedenle bu hastalara hatalı olarak en sık konulan tanılar Alzheimer hastalığı veya Parkinson hastalığıdır.

ABD’de 1 milyondan fazla kişiye LCD teşhisi konmuştur. İlerleyici bir hastalıktır, semptomlar yavaş başlar ve zamanla kötüleşir. Daha genç kişilerde de LCD görülebilir de, genellikle 50 yaş ve üzeri başlar. LCD’li kişiler teşhis anından ölüme kadar ortalama beş ila sekiz yıl yaşarlar, ancak iki yıl kadar az veya 20 yıl kadar uzan da yaşayabilirler. Semptomların ne kadar hızlı gelişip değiştiği, kişinin genel sağlığına, yaşına ve semptom düzeyine bağlı olarak değişir.

LCD’li kişilerde, alfa-sinüklein adı verilen bir proteinin anormal kümeleri, beynin düşünme, hafıza ve hareketle ilgili bölgelerinde birikir. Kümeler, onları keşfeden doktorun adıyla "Lewy cisimcikleri" olarak adlandırılır. Bunlar beyindeki nöronların içinde birikir ve nöronların iyi çalışmamasına ve

sonunda ölmesine neden olur. Hücreler arasında haberci görevi gören beyindeki belirli kimyasallar da etkilenir. Beyindeki bu değişikliklere neyin sebep olduğu henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

LCD vakalarının çoğu kalıtsal değildir ve nadiren birden fazla aile üyesinde hastalık görülür. Bazı genetik varyantlar Lewy cisimcikli demans geliştirme şansını artırabilir, ancak genetik bir varyanta sahip olmak bir kişinin kesinlikle hastalığa yakalanacağı anlamına gelmez.

Hastalığın klinik tablosu:

Demans tablosuna eşlik eden üç semptom

-Dikkat ve uyanıklıkta değişikliklerle giden bilişsel fonksiyonlarda dalgalanmalar (fluktuasyon)

-Tekrarlayıcı görsel halüsinasyonlar

-Parkinsonizm'dir.

Demans Tablosu: LCD'de de ilerleyici bir demans tablosu vardır, fakat Alzheimer'in erken evresinde bellek bozukluğu barizken LCD'de başlangıçta bellek oldukça salimdir, bozulmamıştır. Hastalığın ilerlemesiyle bozukluk belirginleşir

Dikkat ve uyanıklıktaki dalgalanmalar: Dakikalar, günler, bazen haftalarca süren dalgınlık/konfüzyon atakları şeklindedir. Dalgalanmalarda bazen hastalar daha açık ve bilişsel yönden daha iyi bazen da kapalı olabilirler.

Görsel halüsinasyonlar: Tekrarlayıcı, şekilli ve ayrıntılıdır. Bunlar canlı insan veya hayvan hayali olabilir. Gerçek olmadıkları hastalar tarafından bilinebilir.

Parkinsonizm: Rijidite, hareketlerde yavaşlama, maske yüz, dengesizlik, yürüyüş bozukluğu şeklindedir. El tremoru nadirdir.

Tablo 41. Hastalığı destekleyen bulgular:

REM uyku davranış bozukluğu (uyku sırasındaki yaptığı hareketlerle kendini veya yatakta birlikte yattığı kişiyi yarayabilir).

Korkulu kâbuslar görme

Tekrarlayan düşmeler

İşitsel ve diğer halüsinasyonlar,

Bilinç kaybı atakları,

Hezeyanlar (bazen paronoid)

Depresyon

Görsel-mekansal işlevlerde bozulma

Tanı

Klinik olarak konulan tanı olası bir tanıdır. LCD'yi doğru bir şekilde teşhis edecek bir test yoktur.

LCD ile Alzheimer hastalığında erken evrede ortaya çıkan bulgular Tablo 24'de gösterilmiştir.

Tablo 24. LCD ile Alzheimer hastalığında erken evrede ortaya çıkan bulguların karşılaştırması

	Lewy Cisimcikli demans	Alzheimer hastalığı
Bellek	Yok veya çok hafif (hatırlama bozuk)	Kayıt ve depolama bozuk
Yürütücü fonksiyonlar	Orta derecede bozuk	Yok veya çok hafif bozuk
Görsel mekansal fonksiyonlar	Orta derecede bozuk	Yok veya çok hafif bozuk
Lisan	Hafif bozuk	Hafif bozuk
Fluktuasyon	Ağır derecede mevcut	Yok veya çok hafif

LCD'de Tedavi:

Hastalığı iyileştiren kesin bir tedavi yoktur. Alzheimer'de kullanılan ilaçlar (asetilkolin estera inhibitörleri, memantin) kullanılır. Parkinsonizm için Parkinson tedavisi, ruhsal bozukluklar ve davranış değişiklikleri için uygun ilaçlar denenir. Parkinson tedavisinde kullanılan ilaçlar psikotik semptomları, tipik nöroleptikler parkinsonizmi artırabilir.

Parkinson ve demans

Alzheimer'lilerde hastalığın ileri devrelerinde, hastaların %30'nda parkinsonien bulgular ortaya çıkar. Diğer taraftan Parkinson'lu hastaların % 30'nda da demans gelişir. Bu nedenle Lewy Cisimcikli demans, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı arasında ayırıcı tanı yapmak zor olur. Patolojik incelemede de her iki hastalıkta Alzheimer'in patolojik bulguları (plaklar ve nörofibriler yumaklar) ile Lewy cisimcikleri görülür.

Klinik tablo şöyle isimlendirilir:

1. Başlangıçta Parkinson tablosu + geç dönemde demans: Parkinson hastalığı + demans
2. İlk demans tablosu + daha sonra parkinsonizm: Lewy Cisimcikli Demans
3. Alzheimer hastalığı + parkinsonizm: Alzheimer hastalığı+ ekstrapiramidal bulgular.

Frontotemporal Demans

Frontotemporal demans, beynin frontal ve temporal loblarına kademeli olarak zarar veren bir grup bozukluktan kaynaklanır. Çok az bilinen demanslardan biridir. Kişiliği, davranışı, dili ve hareketi etkiler. Frontotemporal bozukluklar (FTDL)'in semptomları yavaş yavaş insanların temel yetenekleri (düşünme, konuşma, yürüme ve sosyalleşme)'ni bozar.

Frontotemporal demans (FTD)'in altında yatan nedenler henüz tam olarak anlaşılamamıştır. FTD'li kişilerin beyinlerindeki nöronlar içinde tau ve TDP-43 adı verilen proteinlerin anormal miktarları veya formları vardır. Nöronlar, bu proteinlerin birikmesi hasara neden olduğu için ölür. Bazı durumlarda, genlerdeki değişiklikler veya farklılıklar FTD'nin nedeni olarak tanımlanabilir. Örneğin, FTD vakalarının yaklaşık %10 ila %30'u genetik nedenlere bağlanabilir. FTD aile öyküsü olan kişilerin hastalığın genetik bir formuna sahip olma olasılığı daha yüksektir

FTD nadirdir ve diğer demanslardan daha genç yaşta ortaya çıkma eğilimindedir, hastaların yaklaşık %60'ı 45 ila 64 yaş arasındadır.

Bellek bozukluğu başta belirgin değildir. Baskın tablo psikiyatrik ve davranış bozukluklarıdır. Bellek bozukluğu daha sonra tabloya eklenir. er

FTD ilerleyicidir, semptomlar zamanla kötüleşir. Bazı insanlar teşhis konulduktan sonra 10 yıldan fazla yaşarken, diğerleri teşhis konulduktan sonra iki yıldan az yaşar. Zamanla 24 saat bakım gibi yüksek düzeyde bakım gerekebilir.

Kolinerjik, serotonerjik ve noradrenerjik nörotransmitter işlev bozukluklarına yol açan frontotemporal korteks ve limbik bölgelerdeki çeşitli nörodejeneratif süreçler, davranışsal semptomların biyolojik matrisini oluştururken, psikolojik faktörler ve kişilik özellikleri değiştirici bir rol oynar. Etkilenen hastaların oranı, farklı dahil etme ve değerlendirme kriterlerine bağlı olarak çalışmalar arasında değişiktir. Bu çalışmalar demanslıların yaklaşık % 80 ila % 90'ının hastalıklarında bu tür davranış bozukluklarından etkilendiğini göstermektedir. Bu oranlar, demans sendromu olmayan 65 yaş ve üstü bireylerde bildirilenlerden oldukça yüksektir.

Frontotemporal demansa yol açabilen çeşitli bozukluklar vardır:

Davranışsal varyant frontotemporal demans (bvFTD) en yaygın frontotemporal bozukluktur. Kişilik, davranış, duygular ve yargıda değişikliklere neden olur.

Primer progresif afazi (PPA), iletişim kurma yeteneğinde (konuşma, okuma, yazma ve başkalarının söylediklerini anlama) meydana gelen değişiklikleri içerir.

Hareket bozuklukları, beynin hareketi kontrol eden kısımları etkilendiğinde ortaya çıkar. FTD ile ilişkili iki tür nadir hareket bozukluğu vardır: “Kortikobazal sendrom” ve “ilerleyici supranükleer felç”. Hareketle ilişkili diğer bozukluklar arasında parkinsonizmlı frontotemporal demans ve amiyotrofik lateral sklerozlu frontotemporal demans (FTD-ALS) bulunur. Semptomlar bu hareket bozuklukları arasında değişiklik gösterebilir.

Tanı:

Frontotemporal bozuklukların teşhisi zor olabilir, çünkü semptomları - kişilik ve davranış; konuşma ve hareketle ilgili bozukluklar, diğer hastalıklardakine benzer. Kesin tanı ancak ailevi vakalarda genetik test veya kişi öldükten sonra beyin otopsisini ile doğrulanabilir.

Tedavi

Frontotemporal bozuklukları yavaşlatan veya engelleyen bir tedavi yoktur. Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan asetilkolinesterazlar ve memantinden fayda görmezler.

Ancak yönetmenin yolları mevcuttur. Bu bozukluklara aşina olan uzmanlardan oluşan bir ekip doktorlar, hemşireler ve konuşma terapistleri, fizyoterapistler ve ergoterapistler rehberlik etmeye yardımcı olabilir.

Alzheimer hastalığı, vasküler demans, Lewy Cisimcikli Demans ve frontotemporal demans arasındaki farklar Tablo 25’de gösterilmiştir.

Tablo 25. Demansların karşılaştırılması

DEMANS TİPİ			
ALZHEİMER HASTALIĞI	VASLÜLER DEMANS	LEWY CİSİMCİKLİ DEMANS	FRONTOTEMPORAL DEMANS
PATOLOJİ			
Amiloid plaklar, nörofibriler yumaklar, nöron ve sinaps kaybı, vasküler değişiklikler	Müktipl enfaktlar, laküner enfaktlar, beyaz cevher değişiklikler veya kanama odakları	Alfa-sinüklein proteinin oluşturduğu Lewy cisimciklerinin birikintileri	Nöronların içinde biriken frontal ve temporal loblarda tau ve TDP-43 proteinleri
SEMPTOMLAR			
Günlük hayatı etkileyen bellek bozukluğu, problem çözmekte ve plan yapmakta zorluk, zaman, kişi ve yer karmaşası, görsel mekansal bozukluk, kelime bulmakta zorluk, eşyaları yanlış yere koymak ve kaybetmek karar vermede zorluk, yanlış karar verme, çalışma hayatından sosyal aktivitelerden çekilme, kişilik ve davranış bozukluğu, içe kapanma, depresyon	Akut başlangıç Multipl kognitif defisit Merdivenvari seyir Fluktuasyonlu gidiş Noktürnal konfüzyon Yürüyüş bozukluğu Somatik şikâyetler Üriner acelecilik Halüsinasyonlar veya sanrılar Yetersiz yargılama	Dikkat ve uyanıklıkta değişikliklerle giden bilişsel fonksiyonlarda dalgalanmalar. Tekrarlayıcı görsel halüsinasyonlar. Parkinsonizm. REM uyku davranış bozukluğu Görsel-uzaysal işlevlerde bozulma Depresyon	Davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar Depresyon, anksiyete Hezeyanlar Garip somatik uğraşlar Lisanda ilerleyici bozukluk, stereotipi Ekstrapiramidal bozukluklar Sosyal oriyantasyon korunmuştur
TANI YAŞI			
Geç başlangıçta 65 ve üstü. erken başlangıçlı olgularda 30-60 arası	65 yaş üstü	50 yaş üstü	45-64 yaş
TANI			
Belirtiler farklı demans türleri arasında benzer olabilir ve bazı kişilerde birden fazla demans türü vardır ve bu doğru teşhisi zorlaştırabilir. Semptomlar da kişiden kişiye değişebilir. Demans teşhisine öykü, fizik ve nörolojik muayene ve laboratuvar testleri yardımcı olabilir.			
TEDAVİ			

Şu anda bu tip demansların tam bir tedavisi yoktur. Ancak bazı tedaviler denenebilir: (antikolinesterazlar, mematin, vasküler koruyucu tedavi gibi)

Kanı yok. Alzheimer için bugünkü tedavi hedefleri, başlangıcını önlemek, geciktirmek, ilerlemeyi yavaşlatmak, bilişi geliştirmek ve hastalığın davranışsal bozukluklarını azaltmaktır. Alzheimer tedavisi için 2024 yılında 127 ilacı değerlendiren 164 deneme bulunmaktadır. 32 ilacı test eden 3. Fazda 48 deneme, 81 ilacı değerlendiren 2. Fazda 90 deneme ve 25 etkeni test eden 1. Fazda 26 deneme vardı. 164 denemeden %34'ü (N = 56) hastalığı değiştiren biyolojik etkenleri, %41'i (N = 68) hastalığı değiştiren küçük molekül ilaçlarını, %10'u (N = 17) bilişsel geliştirici etkenleri ve nöropsikiyatrik semptomların tedavisi için ilaçları %14'ü (N = 23) test etmektedir.

Alzheimer hastalığı terapötikleri için deneme sayısı ve değerlendirilen ilaç sayısı 2024'te, 2023 yılına kıyasla biraz azaltılmıştır. 2024'te benzer sayıda yeniden amaçlandırılmış ajan ve daha az sayıda yeni kimyasal varlık bulunmaktadır. Tedavide 96 hastalığı modifiye eden ajan ve 31 semptomatik ajan bulunmaktadır. Terapötik hedeflerin dağılımı, enflamasyon, sinaptik plastisite, iletiler ve amiloid β -proteini üzerinde durularak çeşitlidir.

Hiçbir yeni tedavinin ortaya çıkmadığı yaklaşık yirmi yıllık yoğun farmakolojik ve ilaç geliştirme çabalarından sonra, son zamanlarda Alzheimer hastalığında semptomatik tedavilerin ve hastalık modifiye eden ilaçların geliştirilmesi ve onaylanmasında ilerleme kaydedildi. Alzheimer hastalığının bilişsel gerilemesini yavaşlatan üç anti-amiloid monoklonal antikor aducanumab, lecanemab ve donanemab onaylandı. Fakat aducanumab'ın üretimi, firma tarafından durduruldu ve ilaç piyasadan çekildi. Brexpiprazol, Alzheimer hastalığı ile ilişkili demanstaki ajitasyonun tedavisi için onaylandı. Bu başarılar, Alzheimer hastalığının temel patolojik süreçlerine müdahale yoluyla hastalığın ilerlemesini yavaşlatma, Alzheimer'i teşhis etme ve terapötik yanıtları izleme aracı olarak biyobelirteçleri belirleme, hem hastalığı modifiye eden tedavilerin hem de semptomatik ajanlarla yapılan tedavilerin sonuçlarıyla deneyim sağlama ve hastalığı modifiye eden tedavilerin ve semptomatik tedavilerin geliştirilmesine olanak sağladı.

Tedavilere genel bakış

Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan üç grup ilaç vardır:

1. Erken Alzheimer hastalığı olan kişilerde hastalığı modifiye eden ilaçlar,
2. Alzheimer demansının bazı semptomlarını geçici olarak hafifletebilecek ilaçlar ve
3. Nöropsikiyatrik semptomların tedavisi için ilaçlar

1. Hastalığın modifiye eden ilaçlar

Hastalığa neden olduğu öne sürülen beta amiloid toksik proteinini beyinden temizlemeye yönelik tedavidir.

Bu kategorideki ilaçlar, Alzheimer'i tam tedavi edemese de, hastalık sürecinin altında yatan biyolojiyi hedef alarak hastalığın ilerlemesini yavaşlatır. Monoklonal antikorlar, bilişsel gerilemeyi azaltmada yalnızca orta derecede etkilidir. Sadece erken evre (hafif bilişsel bozukluğu ve hafif Alzheimer demansı olan) deki Alzheimer hastalar için kullanılır. Hastalığı tam durdurmaları olası değildir. Demansın ilerlemesini yavaşlatırlar, kötüleşme başlamadan önce hastalara zaman kazandırır.

Anti-amiloid tedavileri alan klinik deney katılımcıları, bilişsel ve fonksiyonel ölçümlerde gözlemlenen bilişsel gerilemede azalma göstermiştir. Diğer yandan yeni araştırmalar, Alzheimer'in erken evrelerindeki yaşlı yetişkinlerin yalnızca küçük bir kısmının, yeni onaylanmış anti-amiloid ilaçlarla tedavi almak için uygun kriterlere sahip olduğunu göstermektedir.

Halen tedavide kullanılan, Amerikan İlaç ve Gıda dairesi (U.S. Food and Drug Administration - FDA) tarafından izin verilmiş iki ilaç ve imalatı durdurulmuş bir ilaç (adacantumab) mevcut.

Adacantumab

Başlangıçta çok ümit bağlanan monoklonal antikor adacantumab bir insan monoklonal antikorudur ve beyinde beta amiloid plakları temizler. İlk araştırmalarda Alzheimer hastalığındaki bellek dâhil zihinsel işlevlerdeki gerilemeyi önemli derecede yavaşlattığı iddia edildi. Uzun araştırma yıllarından sonra, etkisinin kesin olmamasına ve istenmeyen yan etkilere yol açmasına ve danışma panelinin ilacı onaylamamasına rağmen, Haziran 2021'de ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)'nden hızlandırılmış onay aldı. "Bu karar, ciddi hastalığı olanların ilaçlara daha erken erişmesini sağlayan hızlandırılmış onay yolu" kapsamında verildi. İlacın hastalar üzerindeki takip süresi beş yıldır. Fakat Firma, 31 Ocak 2024'te adacantumab'ın geliştirilmesini ve ticarileştirilmesini durduracağını duyurdu ve ilacı piyasadan çekti. Hızlandırılmış onaya rağmen, klinik faydaların belirsizliği açıldı, ilaç doktorlar tarafından reçetelenmedi.

Firma, "Alzheimer hastalığına yönelik kaynaklarını yeniden önceliklendirmesi" amacıyla adacantumab'ın üretiminin durdurulduğunu, güvenlik veya etkinlikle ilgili nedenlerden dolayı durdurulmadığını açıkladı.

Lecanemab

6 Ocak 2023'te FDA, Alzheimer demansı için hastalık modifiye edici tedavi olan Lecanemab'ı onayladı. Lecanemab da beta amiloid toksik proteinini hedefleyen bir monoklonal antikorudur. Lecanemab, her iki haftada bir uygulanan anti-amiloid antikor intravenöz infüzyon tedavisidir. Hafif bilişsel bozukluk_ veya Alzheimer hastalığına bağlı hafif demans ile yaşayan ve beyinde beta-amiloidin yükseldiği doğrulanan kişiler de dahil olmak üzere erken Alzheimer hastalığını tedavi etmek için FDA'dan onay almıştır . Araştırmalara göre, Lecanemab alan katılımcılar, 18 ay boyunca bilişsel gerileme oranında %27'lik bir yavaşlama yaşadılar.

Donanemab

Donanemab, diğerleri gibi bir insan monoklonal antikorudur. Bu biyolojik ilaç, beyinde mevcut beta amiloidin oluşturduğu plakları temizler. Donanemab_ her dört haftada bir uygulanan anti-amiloid

antikor intravenöz infüzyon tedavisidir. Hafif bilişsel bozukluk veya Alzheimer hastalığına bağlı hafif demans ile yaşayan ve beyinde beta-amiloidin yükseldiği doğrulanan kişiler dâhil olmak üzere erken Alzheimer hastalığını tedavi etmek için FDA'dan onay almıştır. Alzheimer'in erken devrelerinde alındığında hastalığın ilerlemesini yavaşlatarak, insanların günlük hayata katılmak ve bağımsız yaşamak için daha fazla zamana sahip olmasını sağlayabilir. Donanemab'ın hafıza ve bilişteki düşüşü yaklaşık %35 oranında yavaşlattığı gösterilmiştir.

Anti-amiloid tedavilerinin yan etkileri vardır. Bu tedaviler ciddi alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Yan etkiler arasında gözlenen MR'da "amiloidle ilişkili görüntüleme anormallikleri" (ARIA), infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, baş ağrıları ve düşmeler de bulunabilir.

ARIA, genellikle semptomlara neden olmayan ancak ciddi olabilen yaygın bir yan etkidir. Genellikle beyin bölgelerinde geçici bir ödemdir. Bazı kişilerde ödemle birlikte beynin içinde veya yüzeyinde küçük kanama odakları da olabilir ve nadiren daha büyük kanama alanları oluşabilir. Hasta takibi gerektirir.

Baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı, konfüzyon ve görme değişiklikleri ARIA semptomları olabilir.

Bazı kişilerde ARIA için artmış riske neden olabilecek genetik bir risk faktörü (ApoE ε4 gen taşıyıcıları) vardır. ARIA geliştirme riskini saptamak için tedaviye başlamadan önce ApoE ε4 durumu için test yapılması gerekir.

Kullanım kısıtlılığında biri ilaçların yüksek fiyatıdır. Tedavi maliyetleri çok yüksek olup, düşük ve orta gelirli ülkeler için bu, muhtemelen engelleyici olacaktır ve birçok sağlık sistemi, ilaçların yaygın bir şekilde yayılmasını sağlayacak altyapıdan yoksundur.

2.Semptomları tedavi eden ilaçlar

Alzheimer ilerledikçe nöronlar ölür ve hücreler arasındaki sinapslar kaybolur, bu da bilişsel semptomların kötüleşmesine neden olur. Bu ilaçlar Alzheimer'in nöronlara verdiği zararı durdurmasa da, beynin sinir hücreleri arasında mesaj taşımada rol oynayan belirli kimyasalları etkileyerek semptomların sınırlı bir süre için azaltılmasına veya dengelenmesine yardımcı olabilir.

Tedavide 2 grupta 4 ilaç kullanılmaktadır.

1.Asetilkolinesteraz inhibitörleri. 2. Anti-glutamat tedavi

Asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI'ler)^[1]

1. Asetilkoli esteraz inhibitörleri: Alzheimer'lilerin beyinlerinde azalan asetilkolin'in artırılmasına yönelik tedavidir. Asetilkolinesteraz enziminin asetilkolini kolin ve asetata parçalanmasını engeller, böylece asetilkolinin merkezi sinir sisteminde hem düzeyini hem de etki süresini uzatır.

Bu grupta 3 ilaç bulunur. *Donepezil, Rivastigmine ve Galantamine.*

Donepezil, Alzheimer hastalığının tüm evrelerini tedavi etmek için, Rivastigmin, hafif ile orta şiddette Alzheimer ve Parkinson hastalığıyla ilişkili hafif ila orta şiddette demans için, Galantamin Alzheimer hastalığının hafif ila orta evreleri için onaylanmıştır.

Donepezil tablet: Tedaviye günde tek doz 5 mg ile başlanır. Tedaviye verilecek en erken klinik yanıtların alınması ve donepezil hidroklorürün kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşabilmesi için 5 mg/gün'lük doza en az bir ay süreyle devam edilmelidir. Bir ay süreyle günde 5 mg dozun sağladığı klinik cevabın değerlendirilmesi ile dozu, günde tek doz 10 mg'a yükseltilebilir. Önerilen en yüksek günlük doz 10 mg'dır.

Rivastigmin: Rivastigmin 3 mg. kapsül, günde bir adetle başlanır, tedaviden yararlanıyorsa dört hafta sonra 2X1 kapsüle çıkartılır. En yüksek doz günde 2 kez olmak üzere 6 mg olmalıdır.

EXELON PATCH 5 transdermal flaster günde bir adetle başlanır ve dört hafta sonra tolere edilirse, doz önerilen etkili doz olan EXELON PATCH 10 transdermal flastere yükseltilir.

Oral solüsyon Rivastigmin 2X1,5 mg. ile başlanır ve idame dozu 6 mg.dır.

Galantamin oral çözelti: Tedaviye düşük bir doz ile başlanır. Olağan günlük doz günde iki kez alınan 4 mg'dır (1 ml çözelti) (günlük toplam 8 mg). 4 haftada bir veya daha uzun aralıklarla kademeli olarak doz yükseltebilir. Maksimum doz günde iki kez alınan 12 mg'dır. Günlük toplam doz 24 mg'dır.

İlaçlar bütün hastalarda etkili olmayabilir ve sadece geçici olarak hafızayı düzeltebilir veya hafıza bozukluğunu geciktirebilir. Hastalığın ileri evrelerindeki etkileri tartışmalıdır. İlaçlar, genellikle iyi tolere edilmesine rağmen, yan etkileri arasında sıklıkla bulantı, kusma, iştahsızlık ve bağırsak hareketlerinin sıklığında artış bulunur.

2. Anti-glutamat tedavisi: Bu grupta tek ilaç vardır. "*N-methyl-d-aspartic acid (NMDA) reseptör antagonisti: Memantine.* **Memantin**, NMDA reseptörlerini bloke ederek glutamatın aşırı uyarılmasını önler ve sinir hücrelerini hasardan korur. Orta-ağır evre Alzheimer hastalarında semptomların ilerlemesini geçici olarak yavaşlatabilir. Ayrıca hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı da ileri sürülmüştür.

Memantin 10 mg. tabletin, yetişkinler ve yaşlılar için önerilen dozu günde bir kez 20 mg'dır (1 x 2 tablet). Yan etki riskini azaltmak için bu doza aşağıdaki günlük tedavi şeması ile aşamalı şekilde arttırılarak ulaşılır:

1. hafta yarım tablet, 2. hafta 1 tablet, 3. Hafta 1,5 tablet ve 4. hafta ve sonrası 2 tablet.

Anti-Glutamat tedavi hafızayı, dikkati, lisanı ve basit görevleri yerine getirme yeteneğini geliştirmek için reçete edilir. Bu ilaç türü, beynin bilgiyi işlemesine yardımcı olan farklı bir kimyasal haberci olan glutamat'ın aktivitesini düzenleyerek çalışır

Kombinasyon tedavisi: Hastalığın orta-ağır evresinde asetilkolin esteraz inhibitörleri (bir tanesi) memantine ile birlikte kombine edilebilir

Bu ilaçların potansiyel faydalarını başlangıçta tahmin etmek güçtür. Bazı hastalar kısmen düzelir, bazıları düzelmez, bazıları da kötüleşmeye devam eder. İlaçlar hafıza kaybı, duygu durum bozukluğu, anksiyete gibi semptomların ilerlemesini yavaşlatır ve güven duygusunu artırır. Eğer hastada düzelme olmazsa, ilaç alımı durdurulmalıdır. Durdurma kararı doktor tarafından verilir.

Bilişsel olmayan semptomlar (davranışsal ve psikolojik)'ı tedavi eden ilaçlar

Alzheimer sadece hafızayı ve bilişsel fonksiyonları etkilemez. Kişi yaşam kalitesi, uyku bozuklukları , ajitasyon , halüsinasyonlar ve sanrı (hezeyan)'lar gibi demansa eşlik eden çeşitli davranışsal ve psikolojik semptomlardan etkilenebilir. Bazı ilaçlar bir süreliğine bu bilişsel olmayan semptomları tedavi etmeye odaklanır, ancak ilaç eklemeyen önce davranışları yönetmek için ilaç dışı stratejileri denemek önemlidir.

FDA, demansla yaşayan kişilerde test edilen uykusuzluk semptomlarını ele alan bir ilacı ve ajitasyonu tedavi eden diğer bir ilacı onayladı.

Oreksin reseptör antagonisti

Uykusuzluğu tedavi etmek için reçete edilen bu ilaç, uyku-uyanıklık döngüsünde yer alan bir nörotransmitter türü olan oreksin aktivitesini engeller:

- **Suvorexant:** Uykusuzluk tedavisi için onaylanmıştır ve klinik çalışmalarda hafif ila orta şiddette Alzheimer hastalığı olan kişilerde etkili olduğu gösterilmiştir. Olası yan etkiler şunları içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir: bozulmuş uyanıklık ve motor koordinasyon riski (bozuk sürüş dahil), depresyonun veya intihar düşüncesinin kötüleşmesi, karmaşık uyku davranışları (uyurgezerlik ve uykuda araba kullanma gibi), uyku felci ve bozulmuş solunum fonksiyonu.

Atipik antipsikotikler

Atipik antipsikotikler, beyindeki serotonin ve dopamin kimyasal yollarını hedef alan bir grup antipsikotik ilaçtır. Bu ilaçlar büyük ölçüde şizofreni ve bipolar bozukluğu tedavi etmek ve majör depresif bozukluk için ek tedavi olarak kullanılır. FDA, tüm atipik antipsikotiklerin, ilacın demansla ilişkili psikozlu yaşlı hastalarda artmış ölüm riskiyle ilişkilendirildiğine dair bir güvenlik uyarısı taşımasını gerektirir. Birçok atipik antipsikotik ilaç, demansla ilişkili davranışları tedavi etmek için "etiket dışı" kullanılır ve şu anda Alzheimer'e bağlı demansla ilişkili ajitasyonu tedavi etmek için yalnızca bir FDA onaylı atipik antipsikotik vardır. İlaç ekmeden önce, ajitasyon gibi bilişsel olmayan semptomları yönetmek için, ilaç dışı stratejileri denemek önemlidir.

- **Brexpiprazol:** Alzheimer hastalığına bağlı demansla ilişkili ajitasyonun tedavisi için onaylanmıştır. Olası yan etkiler şunlardır, ancak bunlarla sınırlı değildir: kilo alımı, uyuşukluk, baş dönmesi, soğuk algınlığı semptomları ve huzursuzluk veya akatizi. Brexpiprazol Alzheimer hastalığına bağlı demansla birlikte ortaya çıkabilecek ajitasyon olmadan demansla ilişkili psikozlu kişilerin tedavisi için onaylanmamıştır.

Diğer ilaçlar

Düşük ruh hali ve sinirlilik için:

Antidepresanlar :

- Sitalopram
- Fluoksetin
- Paroksetin
- Sertralin
- Trazodon

Kaygı, huzursuzluk, sözel olarak rahatsız edici davranışlar ve direnç için kaygı gidericiler :

- Lorazepam
- Oksazepam

Halüsinasyon, sanrı, saldırganlık, ajitasyon, düşmanlık ve işbirliği yapamama durumlarında etiket dışı kullanılan antipsikotik ilaçlar :

- Aripiprazol .
- Klozapin
- Olanzapin

- Ketiapin
- Risperidon
- Ziprasidon

Antipsikotik bir ilaç kullanma kararı aşırı dikkatle ele alınmalıdır. Araştırmalar, bu ilaçların demanslı yaşlı yetişkinlerde felç ve ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bilimsel kanıtlara ve bakım gözetim organlarının rehberliğine dayanarak, demans hastası bireyler yalnızca aşağıdaki durumlardan birinde antipsikotik ilaçlar kullanılmalıdır:

1. Davranışsal belirtiler mani veya psikoza bağlı olduğunda,
2. Belirtiler kişinin kendisi veya başkaları için tehlike arz ettiğinde,
3. Kişi teselli edilemeyen veya sürekli sıkıntı, işlevsellikte belirgin bir düşüş veya ihtiyaç duyulan bakımı almada önemli zorluk yaşıyorsa.

Antipsikotik ilaçlar demanslı kişileri sakinleştirmek veya sınırlamak için kullanılmamalıdır. Minimum doz mümkün olan en kısa süre boyunca kullanılmalıdır. Olumsuz yan etkiler dikkatli izleme gerektirir.

Antipsikotikler ajitasyon için en sık kullanılan ilaçlar olsa da bazı doktorlar antiepileptik/duygudurum dengeleyicisi de reçete edebilir, örneğin:Karbamazepin

Psikolojik ve davranışsal semptomların ilaç dışı tedavisi

Kişinin çevresindeki olaylar veya değişiklikler çoğu zaman davranışsal belirtilerin tetiklenmesinde rol oynar.

Değişim herkes için stresli ve özellikle Alzheimer hastalığı olan bir kişi için zor olabilir. Giderek daha da kafa karıştırıcı hale gelen bir dünyada anlam çıkarmaya çalışmanın korkusunu ve yorgunluğunu artırabilir.

Davranışı etkileyen durumlar şunları içerebilir:

- Yeni bir ikamete veya huzurevine taşınmak.
- Tanıdık bir ortamda veya bakım veren düzenlemelerinde değişiklikler.
- Yanlış algılanan tehditler.
- Hastaneye yatış.
- Yıkanması veya kıyafet değiştirmesi istenmesi.

Bir davranışı neyin tetiklediğini belirlemek, çoğu zaman onunla başa çıkmak için en iyi yaklaşımı seçmeye yardımcı olabilir.

Davranış değişikliği geliştiren herkesin, özellikle belirtiler aniden ortaya çıktıysa, kapsamlı bir tıbbi değerlendirmeden geemesi gerekir.

Davranışsal belirtilerin başlıca nedeni Alzheimer hastalığının beyin üzerindeki etkisi olsa da, inceleme sonucunda davranışa katkıda bulunan diğer tedavi edilebilir durumlar da ortaya çıkarılabilir.

Katkıda bulunan koşullar şunları içerebilir:

- İlaç yan etkileri,
- Enfeksiyonlardan veya diğer hastalıklardan kaynaklanan rahatsızlık.
- İşitme veya görmeyle ilgili sorunlar.

Bunlar kafa karışıklığına ve hayal kırıklığına katkıda bulunabilir ve izolasyon duygusunu besleyebilir.

İlaç dışı yaklaşımlar, davranışsal semptomları yönetmeye, fiziksel ve duygusal rahatlığı teşvik eder. Bu stratejilerin çoğu, Alzheimer hastasının hastalık ilerledikçe ifade etmekte zorluk çekebileceği ihtiyaçları belirlemeyi ve ele almayı amaçlamaktadır. İlaç dışı yaklaşımlar her zaman önce denenmelidir.

Başarılı ilaç dışı tedaviler geliştirmenin adımları şunlardır:

- Kişinin sadece "kötü veya huysuz" davranmadığını, aynı zamanda hastalığın başka belirtilerini de gösterdiğini fark etmek.
- Nedenin belirlenmesi ve semptomun Alzheimer hastalığıyla nasıl ilişkilendirilebileceği.
- Rahatlığa, güvenliğe ve gönül rahatlığına yönelik zorlukları ve engelleri ortadan kaldırmak için çevreyi değiştirmek.

İlaç dışı davranış tedavisi bu konuda eğitimli ve deneyimli bir eleman (sağlık personeli, profesyonel hasta bakıcısı ve aile yesi) tarafından uygulanır.

İKİ GÖRÜŐ

Alzheimer tip 3 diyabet midir?

Son yıllarda, bazı uzmanlar Alzheimer hastalığını ‘Tip-3 Diyabet’ olarak adlandırmaya başladı. Bu hastalıkla kan şekeri yüksekliliği arasında bir ilişki olabileceği gösterildi. Ancak bu terim tartışmalı.

Diyabet hastalığında vücutta insüline direnç gelişmesi kan şekeri seviyesinin çok yükselmesiyle sonuçlanır. Zamanla, tedavi edilmeyen diyabet, beynindeki damarlar da dâhil olmak üzere ateroskleroza neden olabilir. Bu nedenle, Tip 2 diyabetli, özellikle teşhis edilmemiş diyabetli kişilerde

bu tür hasar riski daha yüksektir. Diyabet ayrıca beyinde kimyasal dengesizliklere neden olabilir ve bu da Alzheimer'i tetikleyebilir. Ayrıca, yüksek kan şekeri seviyeleri beyin hücrelerine zarar verebilecek enflamasyona yol açar. Bu sebeplerden dolayı diyabet, vasküler demans ve Alzheimer hastalığı için bir risk faktörü olarak kabul edilir.

2016 yılında yapılan bir araştırmaya göre, Tip 2 diyabetli kişilerin Alzheimer hastalığı veya vasküler demans gibi başka bir demans türü geliştirme olasılığı yüzde 60'a kadar daha fazla olabileceği bildirilmiştir. "Tip 3 diyabet" terimi, Alzheimer hastalığının, özellikle beyinde oluşan bir tür insülin direnci ve insülin benzeri büyüme faktörü işlev bozukluğu tarafından tetiklendiği hipotezini tanımlamak için ortaya atılan bir terimdir. Bu durum ayrıca bazıları tarafından, Tip 2 diyabet hastası ve Alzheimer hastalığı demansı teşhisi konulan kişileri tanımlamak için kullanılmıştır. Bazıları Alzheimer'in "beyin diyabeti" olduğunu ileri sürüyor.

Tip 3 diyabet teriminin oldukça tartışmalı olduğu ve henüz tıbbi topluluk tarafından klinik bir tanı olarak yaygın olarak kabul edilmediği belirtiliyor. Alzheimer hastalığı ile tip 2 diyabet arasında hali hazırda belirlenmiş bir bağlantı vardır. Bu ilişkiye rağmen çoğu tıp uzmanı, Tip 3 diyabet teriminin çok basit bir açıklama olduğunu düşünmektedir, çünkü diyabetle birlikte sıklıkla görülen metabolik sendrom gibi çeşitli sağlık sorunları ve birbiriyle ilişkili tıbbi durumlar vardır ve bunlar Alzheimer hastalığında rol oynayabilir.

Bugün kabul görmüş düşünceye göre diyabet, onlarca Alzheimer risk faktörleri arasında sadece biridir ve diyabetli kişilerdeki risk, diyabeti olmayanlara göre fazladır. Ancak yeterli kanıt olmadığı için Alzheimer hastalığı, Tip3 Diyabet olarak adlandırılmamalıdır. Metabolik sendrom, karın obezitesi, yüksek tansiyon, yüksek kan şekeri, yüksek serum trigliseritleri ve yüksek serum düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL), Alzheimer hastalığı için de risk faktörleridir. Metabolik sendrom yalnızca diyabet riskini artırmakla kalmaz, aynı zamanda felç, kalp hastalığı ve uyku apnesini de artırır ve enflamasyonu ve oksidatif stresi çoğaltır. Bunların tümü Alzheimer hastalığı sürecini etkileyebilir.

Bu nedenlerle Alzheimer hastalığı Tip 3 diyabet değildir ve böyle adlandırılmamalıdır.

Statinler ve Alzheimer hastalığı

Yükselmiş düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri, kalp hastalığı ve iskemik inme riskini artırır. Ancak, istenmeyen olayların riskleri, genellikle statinleri reddeden ve bırakan kişiler tarafından dile getirilmektedir.

Lipid düşürücü ajan statinlerin bilişsel işlev üzerinde olası olumsuz etkilerine ilişkin endişeler ortaya çıkmış olsa da, 2018 Avrupa Ateroskleroz Derneği Mutabakat Paneli bildirisinde iddia edilen bu ilişkiye karşı bilgiler veriliyor. İlk olarak, belirli bilişsel testlerin yapıldığı ve statin ile plasebo arasında hiçbir fark görülmeyen üç büyük randomize çalışma var. Ek olarak, çok düşük LDL

kolesterol seviyelerine tedavi edilen hastalar da dahil olmak üzere, statin tedavisine ezetimibe veya PCSK9 inhibitörlerinin eklendiği çalışmalarda bilişsel işlevde hiçbir değişiklik bildirilmemiştir. Ayrıca, FDA'nin pazarlama sonrası gözetim veri tabanlarının, randomize kontrollü denemelerin ve statin alan hastalarda biliş değerdiren kohort, vaka-kontrol ve kesitsel çalışmalarının en son sistematik incelemesi, yayınlanan verilerin statinlerin biliş üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur. Bu nedenle, statinlerin veya diğer lipid düşürücü ajanların bilişsel işlev bozukluğuna veya demansa neden olabileceği endişesi şu anda kanıtlarla desteklenmemektedir.

2019'da J Am Coll Cardiol'de yayınlanan çalışmada Samaras ve ark., yaşlı bireylerde, özellikle sürekli statin kullanımın, normotansif bireyler arasında bilişsel düşüş oranının azalmasıyla ilişkilendirdi. Bilişsel düşüş riski daha yüksek olan APOE ε4 taşıyıcılarının bilişsel düşüş oranları statin kullanımıyla yavaşladı. Bu nedenle, yaygın endişenin aksine, statin kullanımı bu gözlemsel çalışmada, bilişsel gerileme ile ilişkilendirilmedi. Aksine, statin başlatılması, yüksek riskli APOE ε4 taşıyıcıları da dâhil olmak üzere, statin kullanıcılarında genel bilişsel gerileme oranının hiç kullanmayanlara kıyasla farklı olmadığını gösterdiler. Ayrıca, statin başlangıcının genel bilişsel gerileme oranında bir azalma ile ilişkili olduğunu gösterildi, ancak bu, çoklu karşılaştırmalar düzeltildikten sonra anlamlı değildi.

İki yeni meta-analiz de statinlerle demans riskinin azaldığını ve doz-cevap ilişkisine dair kanıtlar olduğunu gösterdi. İlginç bir şekilde, risk azalması Alzheimer tipi demans için görüldü ancak vasküler demans için görülmedi.

Birlikte ele alındığında, bu veriler bilişsel bozulma endişelerinin statin kullanımını sınırlamaması gerektiği görüşünü destekler ve statinlerin Alzheimer hastalığı riski yüksek yaşlı deneklerden oluşan bir grupta bilişsel yörüngeleri olumlu yönde değiştirebileceği olasılığını ortaya çıkarır.

Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association-ADA)'nın *Diyabet Bakım Standartlarına ilişkin 2023 güncellemesi*, 40-75 yaş aralığındaki, bir veya daha fazla aterosklerotik risk faktörüne sahip olanlar da dahil olmak üzere, artmış kardiyovasküler riske sahip diyabetli hastalar için yeni, daha agresif lipid ve kan basıncı hedeflerini açıklığa kavuşturmuştur. Bu hastalar için ADA artık LDL kolesterolü bazal değerdan en az %50 oranında düşürmek için yüksek yoğunluklu statin tedavisi önermektedir. ADA, önceki 100 mg/dL hedefinin aksine, hastanın kardiyovasküler riskine bağlı olarak < 70 mg/dL veya ≤ 55 mg/dL hedefine kadar yüksek yoğunluklu statin tedavisini önermektedir.

Ayrıca, bu hedefe ulaşmak için maksimum tolere edilen statin tedavisine bir PCSK9 inhibitörü veya ezetimibe eklenmesini önermektedir. Bu tür hidrofilik statinlerin kullanımı, statin kaynaklı bilişsel bozulmadan kaçınan bireylere yardımcı olacaktır ve bu, diğer araştırmalar tarafından da desteklenmektedir.

ADA, statin tedavisinden kaynaklanan ek bir bilişsel risk tespit etmedi ve hâlihazırda statin kullanan \geq 75 yaşındaki diyabetli hastaların statin almaya devam etmelerini önerdi. Statin almayanlar için, faydalar ve riskler tartışıldıktan sonra orta yoğunlukta statin tedavisine başlamak makul olabilir.

Araştırmacılar, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabetli yaşlı hastalarda statinin monoterapi olarak veya diğer tedavilerle kombinasyon halinde kullanılmasının Alzheimer hastalığı başlangıcından önceki presemptomatik dönemi uzattığını buldular.

Murphy ve ark.'nın yaptığı bir çalışma, hafif-orta şiddette Alzheimerli yaşlı yetişkinlerde (ortalama yaş, 72,9 yıl) devam eden statin kullanımı ile bilişsel gerileme/demans ilerlemesi ve 18 aydan uzun süren olumsuz olaylar arasındaki ilişkiyi analiz etmeyi amaçlamıştır. Araştırmacılar, hafif-orta şiddette Alzheimerli hastaların üçte birinden fazlasının (%34,9) çalışma zaman diliminde statin kullandığını ve statin kullanımının bilişsel gerileme oranı veya demansın klinik ilerlemesiyle ilişkili olmadığını bulmuşlardır.

Araştırmacılar, statin kullanımının, kullanılmama ile karşılaştırıldığında, tüm nedenlere bağlı demans için %20 daha düşük bir riskle ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Alt tiplere göre sınıflandırıldığında, statin kullanımı Alzheimer hastalığı için %28 daha düşük risk, belirtilmemiş demans için %20 daha düşük risk ve vasküler demans için %18 daha düşük risk ile ilişkilendirilmiştir. Statin kullanımının kalp yetmezliği olan hastalarda tüm nedenlere bağlı demans ve alt tipleri için önemli ölçüde daha düşük risk ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Sonuçlar yaş grupları ve cinsiyetler arasında tutarlıydı.

2024 yılında Lancet Demans Komisyonu, 2020 raporundan bu yana yapılan yeni sistematik incelemeleri, meta-analizleri inceleyerek ve farklı çalışmalardan elde edilen bulguları gözden geçirerek daha önce belirtilen Alzheimer hastalığındaki 12 risk faktörüne **yüksek LDL kolesterol düzeyini** ekledi.

KAYNAKLAR

-Selekler K. Alois Alzheimer ve Alzheimer hastalığı, Turkish Journal of Geriatrics: 13 / Özel Sayı 3 / 2010 (9-14).

-Selekler K. Alzheimer Orta Yaşta Başlar. ALFA Yayınları, 2010.

-Selekler K. Bunamak İstemiyorsanız Zeki Kadınlarla Evlenin. ALFA Yayınları, 2018.

<https://kaynakselekler.com/zeki-kadinlarla-evlenin/>

-Selekler K. Alzheimer Demansı. Tanı ve Tedavide Yeni Gelişmeler. Anka Yayıncılık, Ankara. 2020. (<https://kaynakselekler.com/alzheimer-demansitani-ve-tedavide-yeni-gelistmeler/>)

-Selekler K. Çok Unutkn Oldum. Doğan (Solibri) Yayınları. 2021.

-Selekler K. Kısa Demans Klavuzu. (<https://kaynakselekler.com/kisa-demans-kilavuzu/>)

--Karakas S.executive functions - yönetici işlevler

<https://www.psikolojisolugu.com/executive-functions-yonetici-islevler>

-Humpel C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167779910001605>

-Kim JH et al. Cerebrospinal Biomarker Cut-off Methods

<https://dnd.or.kr/DOIx.php?id=10.12779/dnd.2017.16.4.114>

-National Institute on Aging. What is dementia? <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-and-dementia/what-dementia-symptoms-types-and-diagnosis>

- Samaras K., Effects of Statins on Memory, Cognition, and Brain Volume.

<https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2019.09.041>

-Iadecola C, Parik NS. Statins and Cognitive Impairment.

<https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2019.09.040>

-Alzheimer's Disease International World Alzheimer report 2021.

chrome-extension://efaidnbmnribpcajpcglclefindmkaj/https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2021.pdf

-World Alzheimer Report 2023. Reducing dementia risk: never too early, never too late.

<https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2023/>

-Dubois B.Biomarkers in Alzheimer's disease.

<https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-023-01314-6>

-Claire Murphy C. What is the impact of ongoing statin use on cognitive decline and dementia.

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0285529>

Alzheimer's Association. 2024 Alzheimer's Disease Facts and Figures.

https://www.alz.org/alzheimers-dementia/facts-figures?gad_source=1&gclid=Cj0KCQiAoJC-BhCSARIsAPhdfShFM28U5WIs7XNcL49KmpM2uiflzBA5IaeLxo0vcF52EU0ObGloKeQaArM1EALw_wcB

-Livingston G. 2024 report of the Lancet standing commission. Lancet; 2024, 404: 572-62

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)01296-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)01296-0/abstract)

-Alzheimer Derneği çalışma grubu, Alzheimer hastalığının tanı ve evrelemesi 2024 kriterleri
https://www.medscape.com/viewarticle/revised-criteria-alzheimers-diagnosis-staging-released-2024a1000c4g?ecd=wnl_edit_tpal_etid6634613&uac=295762CZ&impID=6634613

Pradeepkiran JA. Aging and Disease

<https://www.aginganddisease.org/EN/10.14336/AD.2024.0286>

-Alzheimer's Disease Screening and Assessment Pocket Guide.

chrome-

extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfindmkaj/https://media.primeinc.org/upload/programs/20WB238/Addressing_Unmet_Needs_in_Veterans_With_Alzheimer_s_Disease.pdf

-Palmqvist S. Et al, Blood Biomarkers to Detect Alzheimer Disease in Primary Care and Secondary Care. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39068545/>

JAMA. 2024;332(15):1245-1257. doi:10.1001/jama.2024.13855

- Cummings J. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024

<https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/trc2.12465>

-Ali, YS. Statins and Cognitive Impairment

https://reference.medscape.com/viewarticle/1000423_1

-Selekler K. Alzheimer ilaçlarıyla ilgili gerçekler.

<https://www.sozcu.com.tr/alzheimer-ilaclariyla-ilgili-gercekler-p25271>

-Alzheimers gov What Is Vascular Dementia?

<https://www.alzheimers.gov/alzheimers-dementias/vascular-dementia>

-Alzheimers gov What Is Lewy Body Dementia?

<https://www.alzheimers.gov/alzheimers-dementias/lewy-body-dementia>

-Alzheimers.gov What Is Frontotemporal Dementia?

<https://www.alzheimers.gov/alzheimers-dementias/frontotemporal-dementia>

- Alzheimer's Association. Medications for Memory, Cognition and Dementia-Related Behaviors
<https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/medications-for-memory#Treatments%20at%20a%20glance>

-Anderson P. Coverage for Amyloid PET Imaging May Be in Doubt

https://www.medscape.com/viewarticle/778561#vp_1

-Selekler K. Alzheimer Tip 3 diyabet midir?

<https://www.kalpgazetesi.com/noroloji-uzmani-prof-dr-kaynak-selekler-anlatti-alzheimer-tip-3-diyabet-midir.html>

-Pérez-Grijalba v. Plasma A β 42/40 Ratio Detects Early Stages of Alzheimer's Disease

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2274580724004989?via%3Dihub>

-Alzheimer's Association. Treatments for Behavior

<https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/treatments-for-behavior>

-Brooks M. Updated Alzheimer's Guidelines Chart the Full Diagnostic Journey

<https://www.medscape.com/viewarticle/updated-alzheimers-guidelines-chart-full-diagnostic-journey-2025a10000y1>

Not: Alzheimer hastalığı hakkında daha fazla bilgi almak için yazarın yukarıdaki kitaplarından ve web sayfası (<https://kaynakselekler.com/>)'ndan faydalanabilir.

OKUMA PARÇASI

Dr. ALOIS ALZHEIMER KİMDİR?

Alzheimer hastalığı bugün artık sokaktaki sade vatandaşın dahi bildiği bir hastalıktır. Buna karşın Alois Alzheimer nerdeyse kimsenin bilmediği bir isimdir. Kimdir bu Alois Alzheimer? Ne yapmış veya bulmuş da ismi bu hastalığa verilmiştir?

İşte Dr. Alois Alzheimer'in öyküsü.

Alois Alzheimer 14 Haziran 1864'te, Bavyera'nın küçük bir kasabası Marktbreit'te doğdu. Tübingen, Berlin, Aschaffenburg Üniversite'sinde okudu ve 1887'de doktor diploması aldı. Frankfurt'ta psikiyatri ihtisası yaptı ve kendini büyük ilgi duyduğu nöropatoloji dalında çalışmalara adadı. Ünlü nörolog Franz Nissl ile birlikte beyin kabuğunun normal ve patolojik anatomisi hakkında çalıştı. Alzheimer, dikkatli bir laboratuvarcı olarak dokunun mikroskobik yapısı hakkında ayrıntılı bilgiler sundu. 1903'de ünlü psikiyatrist Emil Kraepelin ile Munich Üniversitesi Psikiyatri kliniği'nde çalışmaya başladı. O dönemim yaygın hastalığı frenginin sinir sistemindeki tahribat ile ilgili araştırmalar yaptı. Çalıştığı laboratuvar ve isminin dünyadaki ünü sonucu, uluslararası önemli araştırmacılar laboratuvarında onunla çalışmaya katıldı. Bu yıllarda Alzheimer, ateroskleroz, Huntington koresi, epilepsi gibi hastalıklarla ilgili önemli bulgular tanımladı (1-4).

Frankfurt'ta çalıştığı dönemde 1901 yılında Alzheimer, 51 yaşındaki hasta August D (Deter) ile karşılaştı. Bu hasta, evde kendine bakamaz duruma gelmiş ve bütün yardımları red eder durumda idi. Hastaneye yatırıldığında yapılan muayenesinde, yönelim ve bellek bozukluğu ile yazma ve okuma zorluğu saptandı. Belirtiler zamanla ilerledi, halusinasyonlar ve diğer zihinsel fonksiyonlarda bozukluklar tabloya eklendi. 1906 yılında August D. vefat etti ve Munich'e taşındıktan sonra da onu izleyen Alzheimer, eski kliniğinden hastanın klinik kayıtları ile otopsi yapmak için beynini istedi(1,4).

Hastanın beyninin mikroskobik incelemesinde, beyin kabuğu normalden incelmisti ve beyinde iki anormal bulgu mevcuttu. Bunlardan biri, daha önceleri yaşlıların beyinlerinde de saptanan senil plaklar, diğeri o devirde ilk defa kullanılan gümüş boya ile boyanan nörofibriler yumaklar idi. Yumaklar daha önce hiç tanımlanmamıştı ve bulgu yeni bir hastalığa işaret ediyordu (1).

Alzheimer 1906 yılında "Güney-Batı Alman Akıl Hastalıkları Uzmanları Kongresi"nde bu olguyu "beyin kabuğunun tuhaf bir hastalığı" adıyla sundu. Olay şöyle gelişti:

Alzheimer bu kongrede sunacağı bildiri için altı ay önceden hazırlanmaya başlar. Kongreye ruh hastalıkları konusunda Avrupa'da çok ünlü 88 bilim adamı katılmaktadır. Alzheimer "Beyin kabuğunun özgün, ağır bir hastalık süreci üzerine" başlıklı bildirisine "August D. adındaki olgum, klinik açıdan bilinen hiçbir hastalığa uymayan bir tablo çiziyordu" diye başlar ve hastanın klinik ve patolojik bulgularını ayrıntılı sunarak, "Bütün bulguları bir arada ele aldığımızda, açık bir şekilde özgün bir

hastalık süreci ile karşı karşıyayız. Böyle garip hastalık süreçlerine son yıllarda gittikçe daha sık rastlıyoruz. Bu gözlem bize, herhangi belirsiz bir hastalık olgusunu, büyük çabalar ve zorlamalarla bildiğimiz hastalık gruplarından birinin içine sokmakla yetinmemiz gerektiğini göstermelidir” diyerek sonlandırır. Oturum başkanının tartışmak üzere soru olup olmadığına yönelik çağrısına salondan hiçbir yanıt gelmez. İkinci kez sorması da hiç kimseyi soru sormaya yöneltmeye teşvik etmez. Hatta normalde görevi gereği konuşmacının yardımına koşması gereken başkan da mesafeli ve yorumsuz kalır. Alzheimer bu durumdan rahatsız olur çünkü canlı tartışmalara alışıktır. Başkan, “Sayın meslektaşım Alzheimer size sunumunuz için teşekkür ediyorum. Anlaşılan tartışma gereksinimi yok” der ve Alzheimer şaşkın, keyifsiz yerine oturur. Dr. Alzheimer sunduğu bu olguyu bir yıl sonra 1907’de, “Genel Psikiyatri ve Adli Tıp Dergisi (Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizine)’nde “Beyin Kabuğunun Özgün Bir Hastalığı” başlığı ile yayımlar. 1907’de hiç dikkat çekmeyen bu makale, aradan 70 yıl geçtikten sonra çok sık atıf alan bir yazı olur. Hastalığa Alzheimer ismini veren kişi Dr. Alzheimer’in klinik şefi Emil Kraepelin’dir. Kraepelin 1910’da yayınlanan Klinik Psikiyatri kitabının 2. cildinde, “Senil Beyin Hasarı” başlığından sonra “Alzheimer Hastalığı” terimini kullanır (3).

1908 yılında profesör unvanı alan Alzheimer, 1912 yılında Breslau’daki psikiyatri kliniğinin başına geçer. Çalışmalarına burada sürdüren Alzheimer 19 Aralık 1915’te endokardite bağlı kalp yetmezliğinden vefat eder.

1907’den Alzheimer’in öldüğü 1915 yılına kadar literatürde kısıtlı sayıda olsa da benzer olgular yayınlanır. Alzheimer’in ölümünden sonra cenazesinde yapılan konuşmalarda ve gazetelerdeki vefat ilanlarında kendisinin mükemmel bir araştırmacı, becerikli ve bilgili bir doktor, iyi bir hoca, örnek bir akademisyen, mükemmel bir insan, babacan ve sempatik bir dost, iyi bir yönetici özellikleri vurgulanır fakat hiçbirinde kendi adıyla anılan bir hastalığı tanımladığından söz edilmez. Dr. Alzheimer’in “Tüm Nöroloji ve Psikiyatri Dergisi” ni birlikte yayınladığı Max Lewandowsky bile bu konuda tek kelime etmez. Hatta şaşırtıcı olan, bu terimi tıp dünyasına yerleştiren Kraepelin de artık Alzheimer hastalığı’ndan söz etmez olur. Daha da şaşırtıcı olan dostu ünlü nörolog Nissl bir makalesinde “Histopatolojik Alzheimer’den çoğu zaman benim öğrencim olarak söz edilir. Gerçekten, beni onun öğretmeni olarak anılmanın şöhretinden daha çok onurlandıran bir şey yoktur” diye yazar ve tanımladığı hastalıktan bahsetmez (3). Bütün bunların nedeni o yıllarda Alzheimer Hastalığı’nın yeni bir hastalık mı, yoksa eskiden beri bilinen bir hastalığın değişik bir şekli mi? sorusunun tam cevaplandırılmamasıdır. Kimse bu hastalığın yeni tanımlanan bir hastalık olduğundan emin değildir.

İlk hasta Agust D’nin yaşının genç olması nedeniyle hastalık uzun yıllar presenil demansın bir şekli olarak kabul edilir. 1960 yılına kadar tıp literatüründe Alzheimer hastalığı ile ilgili 100 dolayında makale yayınlanmıştır. 1968’de Blessed, Tomlinson ve Roth, patolojik olarak senil ve presenil demans olgularında bir fark olmadığını yayımlar ve böylece bu ayırım ortadan kalkarak bu olgular Alzheimer

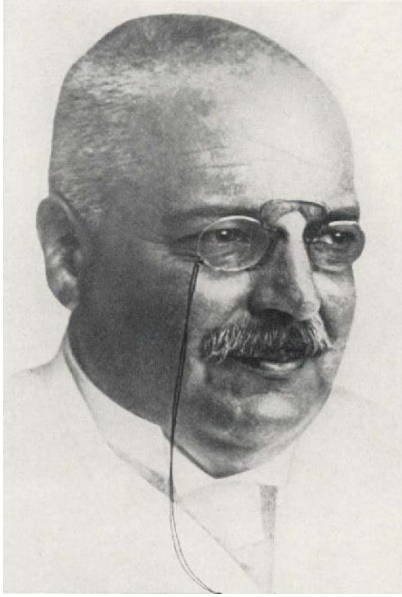
hastalığı adını alır. İleri toplumlarda ortalama ömürün uzaması Alzheimer’i yaşlılığın en sık hastalığı yapmış ve bütün ölümlerin sıklığında altıncı sıraya getirmiştir. Son yıllarda yapılan yoğun çalışmalarla Alzheimer hastalığı’nın kliniği epidemiyolojisi, yapısal kimyası, genetik ve moleküler özellikleri ile tedavi olanakları hakkında zengin bir bilgi birikimi oluşmuştur.

Dr. Alzheimer çalışma hayatında, yorulmak bilmeksizin hastanenin servislerinde çalışan, vizitler dışında da hastalarını muayene eden, hasta dosyalarını inceleyen, çok sevdiği mikroskobik araştırmalarını büyük bir azimle sürdüren ve sevgi dolu huzuruyla meslektaşlarının birçok taleplerini, sorularını ve dileklerini yerine getirmeye çalışan bir hekimdir. Asistanlarına ve öğrencilerine karşı kibar, içten ve yardıma hazırdır. Alzheimer’i ailesi ve arkadaşları ile gösteren fotoğraflarda bu devasa adamın bir akademisyen olduğu kesinlikle anlaşılmaz. Dik duruşu sert bir asker görüntüsü verse de aslında çok sakin ve doğal kişiliği, sempati ve güven taşır. Rahatı sever ve yaşamsal zevklerden kesinlikle kaçınmaz. İyi puro merakı vardır, espri anlayışı çok gelişmiştir, ancak öğrencilik yıllarındaki haşarı hali, yerini zamanla hoşsohbetliğe bırakmıştır. Meslek yaşamındaki gerginlikle geçen yıllar, coşkusundan ve haşarılığından çok şey almış olsa da, uyumluluğu hep ön planda olmuştur (3).

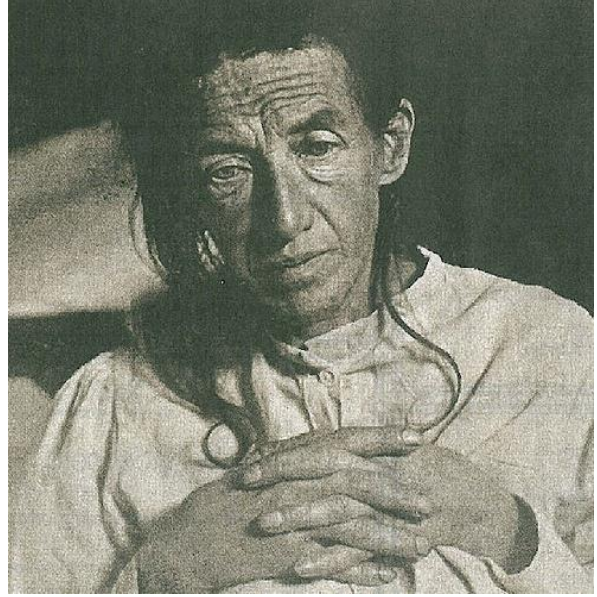
51.5 yaşında, Alzheimer Hastası olacak çağa bile gelemeden, bu güne göre genç sayılabilecek yaşta ölen Dr. Alzheimer, 100 sene sonra bu kadar ünlü olabileceğini herhalde düşünemezdi. Alzheimer’i bu kadar ünlendiren, insan ömrünün uzamasıdır. Bugün Japonya’da ortalama ömür 83 yaşına gelmiştir. Ama Alzheimer’in yaşadığı dönemde Almanya’da bu yaş 42 idi ve Alzheimer o devirde ender görülen ilginç bir hastalık olarak kabul ediliyordu.

KAYNAKLAR

1. Arsava M. Dr Alois Alzheimer. Alzheimer ve diğer demanslar kitabı içinde. (Ed. K.Selekler), Güneş Kitapevi, 2003 s:I-III.
2. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H. Aguste D and Alzheimer’s Disease. Lancet 1997;349:1546-1549.
3. Maurer K, Maurer U. Alzheimer. Bir hekimin yaşamı ve bir hastalığın tarihçesi (Çeviri Editörü: MK İşyapar) Yelkovan Yayıncılık, 2001.
4. Who Named It?. Alois Alzheimer. <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/177.html>



Alois Alzheimer



August Deter