



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ALZHEİMER TİPİ DEMANS VE PARKİNSON HASTALIĞI
DEMANSININ KLİNİK VE NÖROPSİKİYATRİK
PROFİLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Serhan KARAKILIÇ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Aynur ÖZGE

MERSİN – 2014



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ALZHEİMER TİPİ DEMANS VE PARKİNSON HASTALIĞI
DEMANSININ KLİNİK VE NÖROPSİKİYATRİK
PROFİLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Serhan KARAKILIÇ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Aynur ÖZGE

MERSİN – 2014

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve sabrıyla bana her konuda yol gsteren, tezimin hazırlanması sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Aynur Özge'ye; hocalarım Sayın Prof. Dr. Serhan Sevim, Prof. Dr. Okan Doğu, Doç Dr. İbrahim Arda Yılmaz ve Doç. Dr. Őükrü Hakan Kaleağası'na, asistanlığım süresince dayanışma içerisinde çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma; asistanlığım süresince benden desteğini esirgemeyen çok değerli eşime ve biricik kızım Defne'ye; bugünlere gelmemde büyük payı olan aileme teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Serhan KARAKILIÇ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
Demans	8
Alzheimer Hastalığı	11
Parkinson Hastalığı Demansı	35
GEREÇ VE YÖNTEMLER	47
BULGULAR	55
TARTIŞMA	65
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	73
KAYNAKLAR	74
SİMGELER VE KISALTMALAR	89
ŞEKİL VE GRAFİKLERDİZİNİ	91
TABLolar DİZİNİ	92

ÖZET

Demans, entelektüel yetenekleri silen, bilişsel, davranışsal ve işlevsel gerilemeye yol açan, mesleki ve sosyal alanda kayıplarla giden ilerleyici bir klinik tablodur. Demans tanısı alan olguların %60-80'ini Alzheimer hastalığı (AH) oluşturur¹. Parkinson hastalığı Demansı (PHD), Parkinson Hastalığı'nın seyrinde %30-40 oranında görülmektedir². Bu araştırmada AH ile PHD'nin yakın dönem etkilerini değerlendirerek demans tanısı ve klinik özellikleri için bir profil çıkarılması hedeflenmiştir. Bu çalışma MEÜTF Nöroloji Demans ve Parkinson polikliniklerinde takip edilen hastalarda kesitsel vaka kontrollü çalışma olarak planlanmıştır.

Çalışmamızda AH grubunda kadın, PHD'de ise erkek çoğunlukta idi. demografik özellikler açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Hasta gruplarının işlevsellik ve GYA skorları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde bozuk idi. Buna karşın hasta grupları arasında işlevsellik farkı saptanmadı. Çalışma grupları arasında kognitif test sonuçları incelendiğinde; MMSE, ileri ve geri sayı menzili, hesaplama, soyutlama, anlama, konstrüksiyon skorları hasta grupları, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük idi. Hesaplama, sözel akıcılık, kelime listesi ilk öğrenme ve saat çizme testlerinde AH'de PHD'ye göre daha düşük skorlar mevcuttu. Çalışmamızda apati, disinhibisyon, eleyon, irritabilite, anormal motor hareket, uyku ve iştah alanlarında hasta gruplarının skorları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek idi. Depresyon parametresinde hiçbir grup arasında fark yokken, hallüsinasyonda AH'de PHD'ye göre daha yüksek, anksiyete parametresinde ise PHD'de AH'ye göre anlamlı şekilde yüksek skorlar saptandı.

AH ve PHD'nin klinik seyir ve nöropsikolojik özellikler açısından ayırt edici yönleri hakkında literatürde çelişkili bilgiler mevcuttur. Bu çalışma hastaların sosyodemografik, kognitif ve nöropsikiyatrik parametreler açıdan değerlendirildiği özgün tasarımı ile klinik seyrinde AH için fonksiyonel kayıp (özellikle bellek, görsel uzamsal yetiler ve yürütücü işlevler) paralelinde gelişen nöropsikiyatrik algı bozukluğu ve PHD da ise erken gelişen işlevsel kayıba eşlik eden anlamlı anksiyete bozukluğuna dikkati çekmiş ve klinisyenlere takip etmeleri gereken değişkenler hakkında bir algoritma sunmuştur.

Anahtar kelimeler: Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı demansı, kognitif ve nöropsikiyatrik değerlendirme

ABSTRACT

The Clinic and Neuropsychiatric Profile Comparison of Alzheimer Type Dementia and Parkinson Disease Dementia

Dementia is a progressive clinical table that removes the intellectual abilities, causes the cognitive, behavioral and functional decline, and loses in occupational and social areas. 60-80% of dementia diagnosis is Alzheimer's disease (AD). Parkinson's disease dementia (PDD), is observed in the course of 30-40% of Parkinson's disease. This research is targeted to extract a profile for the dementia diagnostic and clinical characteristics by evaluating the near-term effects of AD and PDD. This study is planned as a cross-sectional case-control study with follow-up patients at MEÜTF Neurology, Dementia and Parkinson Clinics.

In this study, the majority was women in AD group but men are the majority in the PDD group. There was no difference between the groups in terms of demographic characteristics. Functionality and instrumental activities of daily living scores in the patient group is significantly worse that the control group. In contrast, there is no significant difference in functionality between the patient groups. When the cognitive test results between groups are examined, MMSE, forward and reverse number range, calculation, abstraction, understanding, construction scores in the patients groups was lower that the healthy control group. In AD group, calculation, verbal fluency, word list, the early learning and clock drawing test had lower scores than the PDD group. In our study, the scores of apathy, disinhibition, elesyon, irritability, abnormal motor movements, sleep, and appetite areas in the patients group was significantly higher than the scores in the control group. While there was no difference in the depression parameters between all groups, hallucination parameters in AD group is higher than PDD group and hallucinations and anxiety parameters in PDD group show significantly higher scores compared to AD group.

In literature, there are conflicting information on the distinctive aspects of AD and PDD in terms of the clinical course and neuropsychological characteristics. With the original design of patients' demographic, cognitive and neuropsychiatric parameters, this study is drawn attention on the neuropsychiatric perception disorder for AD clinical course developed in terms of functional loss (especially memory, visuospatial abilities and executive functions) and significant anxiety disorder for PDD group that accompany the early developing functional losses. It also presented and algorithm on variables that is required to follow by clinicians.

Key words: Alzheimer's disease, Parkinson's disease dementia, cognitive and neuropsychological assessment.

GİRİŞ ve AMAÇ

Demans, açık bir bilinç düzeyinde başta bellek olmak üzere zihinsel ve sosyal yeteneklerin kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek derecede gerilemesi şeklinde tanımlanabilir. Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-V)'nda, "bilinçte bozulma olmaksızın bellek yıkımını da içeren birçok bilişsel bozukluğun bulunması" şeklinde tanımlanır. Demansta etkilenen bilişsel işlevler genel zekâ, öğrenme ve bellek, dil, problem çözme, yönelim, algı, dikkat, yargılama ve sosyal yeteneklerdir.³

Alzheimer hastalığı(AH) demansın en yaygın formudur ve dünya genelinde 25 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir. Genel olarak 65 yaş üstü bireylerin %5'ini etkilerken,80 yaş üzerinde bu oran %25'e kadar çıkmaktadır. Alzheimer'in orijinal makalesine atfen, hastalığa adını veren Dr.Alois Alzheimer, Auguste Dieter isimli hastasında yaklaşık bir asır önce hastalığın ilk semptomlarını ve nöropatolojik özelliklerini tanımlamıştır.⁴

Kognitif fonksiyonlar açısından en önemlisi bellek bozukluğudur. Bu bulgulara ileri dönemde fiziksel fonksiyonlarda kayıplar eklenir. Nöropatolojik olarak yaygın nöronal hücre kaybına amiloid plaklar (AP) ve nörofibriler yumaklar (NFY) eşlik eder. AH'nın klinik tanısı demansa yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması ile konulmaktadır. Kesin tanısı ise ancak post-mortem dönemde nöropatolojik inceleme ile mümkündür.⁵

PHD, Parkinson Hastalığı'nın seyrinde %30-40 oranında görülmektedir. PHD yürütücü fonksiyonlarda bozukluk, dikkatte bozulma, demansın şiddeti ile orantısız görsel-uzaysal bozukluk ön plandadır. Hafif bellek bozukluğu mevcuttur. Kelime bulma ve akıcılıkta bozulma dışında lisan fonksiyonları korunmuştur. Depresyon, hallüsinasyonlar, apati, delüzyon ve anksiyete davranışsal semptomlar arasındadır.

Bu araştırmada Alzheimer hastalığı ile Parkinson hastalığı demansının yakın dönem etkilerini değerlendirerek demans tanısı ve klinik özellikleri için algoritma oluşturmaya yönelik bir profil çıkarılması hedeflenmiştir

GENEL BİLGİLER

Demans

Demans, birden çok bilişsel alanda (karmaşık dikkat, yerine getirme işlevi, öğrenme ve bellek, dil, algısal- devinsel ya da toplumsal biliş) daha önceden yeterlilik düzeyine göre belirgin bir bilişsel gerileme gerekmektedir. Bu gerilemeye karşı kişinin, bilgisi olan birinin ya da bir klinisyenin kaygı duyuyor olması ve nöropsikolojik testlerle saptanması temel özellikleri arasındadır. Bu bilişsel eksikliklerin kişinin gündelik etkinliklerinde, kendi başına bağımsız davranmayı güçleştirmesi (en azından faturalarını ödeme ya da ilaçlarını doğru kullanma gibi karmaşık günlük yaşam etkinliklerinde yardıma gereksinme) gerekmektedir. Demans bu bilişsel eksikliğin deliryum ya da başka bir ruhsal bozukluklarla (major depresif bozukluk, şizofreni vb) daha iyi açıklanamaması durumudur³. Demans kavramı bir takım asgari semptomların birlikteliğini gerektirdiğinden dolayı bir sendromu ifade etmektedir⁶.

Demans, sosyal veya mesleki işlevselliği anlamlı derecede bozan kognitif yıkımla giden klinik bir sendromdur. Bu kognitif etkilenmeye davranış ve kişilik değişiklikleri eşlik eder. Klinik olarak demans tanısı koyabilmek için bu bozuklukların sosyal ve mesleki işlevselliği etkilemiş olması, bilinç bozukluğu olmaması, deliryum veya herhangi bir medikal, nörolojik veya psikiyatrik hastalıktan kaynaklanmıyor olması gerekmektedir. Bellek bozukluğu birçok hastada olmasına rağmen bazı demans tiplerinde (primer progresif afazi, frontotemporal demansın bazı alt tipleri gibi) kısmen korunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle NINCDS-ARDA tarafından 2011'de Alzheimer hastalığı tanı ölçütleri revize edilirken demans tanısı da "Bellek, dil, praksi, gnozi ve yürütücü işlev kognitif alanlardan en az ikisinde hastalık öncesi döneme göre sosyal ve mesleki işlevlerde etkilenmeye yol açan bozukluk" olarak değiştirilmiştir.

AH tanısı, progresyonu ve tedavisi konusunda yeni gelişmelere hastalığın patofizyolojik sürecindeki kavrayış yol göstermektedir. Bu bakış açısı ile AH tanısı koyabilmek için geliştirilen ölçütler 1984 yılından sonra 2011 yılında yeniden güncellenmiştir⁷.

Demanslar öncelikle primer ve sekonder olarak sınıflandırılırlar⁵. AH'nın da dahil olduğu ve en büyük bölümü oluşturan primer demanslar, demansa neden olan MSS'nin başlıca nörodejeneratif hastalıklarını içerir. Nörodejeneratif

hastalık, zihinsel işlevlerin alt yapısını oluşturan limbik ve asosiasyon alanlarında, sıklıkla kendine özgü patolojik izi bırakarak (örn.AH'de senil plak ve nörofibriler yumaklar, "Diffüz Lewy Body(DLB)"tipi demansta Lewy cisimcikleri gibi)buralarda nöron ve sinaps kaybıyla dejenerasyona yol açarak işlevi bozar. Bu süreç kliniğe demans olarak yansır. Nörodejenerasyon, AH'de olduğu gibi anılan alanlara sınırlı kalma eğilimindeyse, demans izole ya da ağırlıklı klinik tablo olarak kalır; oysa ki, DLB tipi demansta olduğu gibi motor sistem de dejenerasyona dâhil olursa parkinsonizm, Demansla birlikte, bazen daha da önünde klinik tablonun ağırlıklı bir parçası olur. Dolayısıyla, primer demanslar klinik görünüşlerine göre, kendi içlerinde primer izole demanslar ve motor bozuklukla birlikte olan primer demanslar olarak sınıflanabilirler⁸.

Sistemik, nörolojik ya da psikiyatrik bir hastalığın kendi seyri sırasında, alışlagelmiş klinik gösterilerinin yanı sıra demansa da neden olması durumunda, söz konusu tablo "sekonder demanslar" altında sınıflanır. Sekonder demansların en sık nedeni Vasküler Demanstır (VaD). Gerek orta çaplı serebral arterlerin birbirini izleyen tıkanmaları, gerek hipertansif serebral küçük damar hastalığı (Binswanger hastalığı) ve gerekse de stratejik lokalizasyonlu tek infarktlar VaD nedeni olabilir.

Primer demansların, bu arada AH'nin klinik tanısı için sekonder demansların ekarte edilebiliyor olması gerekir. Nitekim, AH için yayınlanmış olan klinik tanı ölçütleri içinde bu koşulun yerine getiriliyor olması gerekir.

Tablo1. Demans Nedenlerinin Sınıflandırılması ⁵

Primer (dejeneratif)	Sekonder
Alzheimer hastalığı	
Fronto-temporal Demans	
Pick hastalığı	
Non-spesifik fokal atrofiler	
▪ Kromozom 17 - FTD	
▪ ALS-FTD	
Hareket bozukluğu ve demans	
▪ Lewy Cisimcikli Demans	
▪ Parkinson Hastalığı Demansı	
▪ Progresif supranukleer felç	
▪ Huntington hastalığı	
▪ Kortikobazal dejenerasyon	
▪ Spinocerebellar ataksiler (bazı formları)	
▪ ALS-Parkinson-demans kompleksi	
▪ Wilson hastalığı	
▪ Multistem atrofi	
▪ Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon	
Prion hastalıkları	
▪ Creutzfeldt-Jacob hastalığı	
▪ Gerstmann-Straussler-Scheinker	
▪ Fatal familyal insomni	
Diğer	
▪ Noronal seroid lipofuskinosis	
▪ Gaucher hastalığı	
▪ Niemann-Pick hastalığı	
▪ Mitokondriyel hastalıklar	
	Vasküler demans
	▪ Multi-infarkt demans
	▪ Binswanger hastalığı
	▪ Stratejik infarkt demansı
	▪ CADASIL
	Normal basınçlı hidrosefali
	Toksik-Metabolik demanslar
	▪ Wernicke-Korsakoff hastalığı
	▪ B12 vitamin eksikliği
	▪ Nikotinik asit eksikliği
	▪ Hipotiroidi
	▪ Kronik karaciğer hastalığı
	İlaçlar
	Alkolizm
	İnfeksiyonlar
	▪ Herpes Simplex ensefaliti
	▪ Nörosifiliz
	▪ Subakut sklerozan panensefalit
	▪ Progresif multifokal lökoensefalopati
	Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar ve travma
	Otoimmün-inflamatuvar hastalıklar
	▪ Multipl skleroz
	▪ Behçet hastalığı
	Sistemik vaskulitler

Demans'a neden olan hastalığın etyolojik ve kişisel heterojenitesine rağmen tutulan predominant nöroanatomik bölgeye göre iki temel

nörodavranışsal patern gözleendiği için demanslar ayrıca “kortikal” ve “subkortikal” olarak sınıflandırılmıştır. Bir sendromik sınıflamaya göre kortikal demanslar için en belirgin örnek Alzheimer hastalığı gibi demans tablolarıdır. Bu isimlendirmeye rağmen kortikal demanslarda subkortikal bölgelerde de sınırla sayıda tutulum görülebilir. Parkinson hastalığı, progresif supranükleer paralizi ve Huntington Hastalığı, subkortikal vasküler hastalık, beyaz cevher hastalıkları gibi hastalıklar da “subkortikal demans”lara örnek olarak verilebilirler. Kortikal ve subkortikal demans ayırımı anatomik bir ayırım olmakla birlikte her iki klinik tablo birbirinden farklı özellikler taşır. Üçüncü bir kategoride Lewy body demans, kortikobazal dejenerasyon, yavaş virüs enfeksiyonları gibi tablolar “hem kortikal hemde subkortikal” tarzda bir tutulum gösteren durumlara örnek olarak sayılabilirler. Kortikal ve subkortikal demansları klinik ipuçları ile ayırt etmede yol gösteren en belirgin özellikler Tablo 2’de gösterilmiştir⁹.

Tablo 2. Kortikal demans ve subkortikal demans özellikleri

Fonksiyon	Kortikal Demans	Subkortikal Demans
Hafıza	Anterograd amnezi, agnozi	Çağrışım bozuk
Yürütücü işlevler	İçgörü, yargı bozuk	Düşünce yavaşlaması
Duygudurum	Disinhibe	Apati, depresyon
Görsel-uzamsal Fonksiyonlar	Bozuk	Normal
Lisan	Afazi, anomi	Normal
Motor sistem	Apraksi	Ekstrapiramidal bozukluk
Patoloji	Kortikal assosiasyon alanları	Striatum, talamus

Alzheimer Hastalığı

Giriş

1907 yılında Alman nörolog ve patolog olan Alois Alzheimer senil plaklar ve nörofibriler yumaklarla birlikte progresif kognitif yıkımı ve davranış değişikliği olan ellibir yaşındaki bir kadın hastayı rapor etmiştir. Yirminci yüzyılın ilk yarısında AH’ye presenil demansın nadir bir formu olarak bakılmıştır. Sonraki yıllarda Blessed ve arkadaşları, 1968 yılında yaşlı hastalarda demans şiddeti ve tipik AH tipi patoloji arasındaki ilişkiyi rapor etmişlerdir. Alzheimer hastalığındaki hafıza bozukluğu sıklıkla kısa dönem hafıza kaybı ile karakterize olan yeni

bilgileri öğrenememe şeklindedir. Hastalığın erken ve orta dönemlerinde, uzak geçmişteki iyi öğrenilmiş materyallerin geri çağırılması korunmuş gibi görünmektedir, fakat yeni bilgiler hafızaya yeterli bir şekilde alınamaz. Detaylı değerlendirmeler göstermektedir ki, uzaktaki olayların geri çağırımında da sıklıkla olayların tarih ve zamanlamalarında bozulma olmaktadır. İleri evrelerde ise iyi bilinen ve iyi öğrenilmiş bilgilerin bile geri çağırılmasında ağır bir kayıp vardır.

Alzheimer hastalığında dil bozuklukları da belirgindir. Spontan konuşma sırasında kelime bulma gücünü dikkati çeker. Kelime dağarcığı giderek azalır ve dolaylı anlatıma başvurular başlar. Kelime bulma gücünden dolayı konuşma sırasında kesintiler olur. Apraksi, güç ve koordinasyonda belirgin bozukluk olmamasına rağmen beceri gerektiren işlerde bozulmadır. Neredeyse tüm Alzheimer hastalarında ileri dönemlerinde apraksi gelişir. Çoğu AH'de özellikle ileri evrelerde spasyal agnozi, prosopagnozi ve vizüel obje agnozisi gibi vizüel fonksiyonlarda da bozukluk görülür. Planlama, organize etme, sıraya koyma ve soyutlama gibi yürütücü fonksiyonlarda da özellikle ileri evrede bozulma görülür. Bir diğer önemli problem de hastaların hastalığını kabul etmemesidir.

Psikoz ve ajitasyon, hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkan başlıca davranışsal semptomlardır. Paranoid özellikli, kendini aldatma şeklinde delüzyonlar ve görsel özellikte daha sık olmak üzere hallüsinasyonlar da sıktır¹⁰. Bunların dışında mood bozukluğu, uyku bozukluğu, anormal motor hareketler gibi pek çok davranışsal değişiklik dikkati çeker ve hastanın bakım yükünü artırır.

Epidemiyoloji

AH incelenen tüm toplumlarda demansın en sık görülen nedenidir. Yayınların çoğunda AH, 65 yaşın üzerindeki kişilerde, yeni demans vakalarının yaklaşık olarak 2/3'ünden sorumludur. Yaş, AH gelişmesi açısından temel risk faktörüdür ve herhangi bir insidans hesaplamasında çok önemli olduğu kabul edilmelidir. 40-64 yaşları arasındaki kişiler için insidans oranları yılda 1000 kişide 0.2-0.4 yeni vaka olarak hesaplanmıştır. 65 yaşından 69 yaşına kadaryılda 1000 kişide 0.7-3.5 arasındadır ve her 5 yılda bir yaklaşık olarak iki katına çıkar. 90 yaşında, insidans yılda 1000 kişide 65'in üzerinde olabilir.

Pratik bir genelleme ile AH prevalansının 60 yaşında yaklaşık olarak % 1 olduğu ve her 5 yılda bir bu oranın iki katına çıkacağı kabul edilmektedir. (65 yaşında % 2, 70 yaşında % 4, 75 yaşında % 8, 80 yaşında % 16, 85 yaşın üzerinde %30). Komorbiteler ve yaşam beklentisinde tüm nedenlere bağlı olarak azalma nedeniyle AH prevalansında artış oranları, 85 yaşın üzerinde hafifçe yavaşlayabilir. Yine de, 90-94 yaşları arasındaki kişilerde % 40'lık ve 95 yaşın üzerindeki kişilerde % 58'lik prevalans oranları bildirilmiştir¹¹.

Risk Faktörleri

Aile öyküsü, yaştan sonra AH için ikinci olarak çok önemli bir risk faktörüdür. Bazı mutasyonlar otozomal dominant erken başlangıçlı ailesel AH ile ilişkilidir. Bunlar AH'nin ardışık jenerasyonlarda ortaya çıkması ile karakterizedir (genellikle 5. 6. dekatlarda başlar). Bu soylarda 1, 14 ve 21. Kromozomlarda mutasyonlar saptanmıştır.

Down sendromu belirlenmiş bir diğer risk faktörüdür. Down sendromu olan kişilerin yaklaşık olarak % 100'ünde, 6. dekatta, AH'nin nöropatolojik değişiklikleri gelişir. Down sendromu'nda AH açısından çok yüksek risk, muhtemelen amiloid prekürsör protein (APP) aşırı üretimi ile ilişkilidir. Bu protein geni 21.kromozomda bulunur. Bu nedenle Down sendromunda AH'ye yol açan mekanizmalar, 21.kromozomda otozomal dominant mutasyonları olan ailelerdeki patofizyolojik sürece benzerdir.

Apolipoprotein E genotipi, aile öyküsünün genel risk üzerindeki etkisine katkıda bulunur. Apolipoprotein E (ApoE), 19. kromozom üzerinde kodlanmışolan lipid taşıyıcı bir proteindir. Epsilon -2, -3, ve -4 (ϵ -2, ϵ -3, ϵ -4) olmak üzere üç allelik şekilde ifade edilir. Birçok çalışma ϵ -4 allelinin, özellikle geç başlangıçlı ailesel hastalıkta, AH geliştirme riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir. ϵ -4 homozigotlarda, AH'nin heterozigotlara göre daha erken yaşlarda gelişmesi, doz etkisi de bulunduğunu göstermektedir. Bir çalışmada, ϵ -4 için homozigot olma durumu, AH riskinde 30 kat artış ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada, ϵ -3/ ϵ -4 heterozigotlar için yaklaşık olarak 4 kat artış göstermiştir. Nadir görülen ϵ -2 alleli, hafif bir koruyucu etki ortaya koyabilir. Çünkü bazı çalışmalarda, ϵ -2 taşıyıcılarında, ϵ -4 bulunsa bile, AH yoktur¹².

Daha önce tartışılan risk faktörlerinde olduğu kadar belirgin olmamasına rağmen, AH için bazı risk faktörleri değiştirilebilir. Eğitim durumu ya da yaşam

boyu kazanç durumları düşük olan kişilerde AH gelişme oranı, daha yüksek eğitim veya kazanç düzeyine sahip kişilere göre 2 kat daha fazladır¹³.

Depresyon da demans gelişmesi açısından artırıcı bir risk faktörü olabilir. Depresyonun erken bir AH belirtisi mi olduğu, yoksa diğer mekanizmalar ile hastalığa karşı duyarlılığı mı artırdığı bilinmemektedir¹⁴. Geçmişte kafa travması öyküsü, artan risk veya erken başlangıca katkıda bulunabilen bir diğer risk faktörüdür¹⁵.

Cinsiyet bir risk faktörü olarak tartışmalıdır. Birçok çalışma AH prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Ancak bu prevalans farklılığı kadınlarda yaşam beklentisinin daha uzun olmasıyla açıklanmaktadır. Cinsiyetin gerçek anlamda bir risk faktörü olup olmadığına daha iyi bir cevap verecek insidans çalışmalarının sonuçları ise çelişkilidir. Cinsiyet ile AH arasındaki ilişkiyi sex steroid hormonları, yaşam tarzı, etnik köken ve genetik polimorfizm gibi birçok faktör etkileyebilir.

Vasküler hastalıklar ve AH, özellikle yaşlı bireyler arasında yaygın görülen hastalıklardır. Son yıllarda bu iki hastalığın tesadüfen daha fazla birbiriyle ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, vasküler hastalıklar ve inme için mevcut olan risk faktörlerinin, kognitif bozulma ve AH ile ilişkili olduğunu ve serebrovasküler hastalıkların varlığının AH oluşumunu ve klinik semptomların şiddetini artırdığını göstermektedir. Postmortem ve radyolojik incelemelerde Alzheimer hastalarında çok sayıda vasküler değişikliklerin bulunması, Alzheimer hastaları detaylı incelendiğinde vasküler faktörlerin ön planda olması, ApoE ε4'ün hem AH hemde serebrovasküler hastalıklar için risk faktörü olması gibi çok sayıda faktör vasküler etyoloji ve vasküler risk faktörlerinin AH'de de önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Diabetes Mellitus (DM) inme için tanımlanmış bir risk faktörü olmasına karşın, demansla özellikle AH ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Birçok longitudinal çalışma Tip 2 DM ve kognitif fonksiyonların azalma hızı arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Diyabetin, orta ve ileri yaşlarda AH için bir risk faktörü olduğu, 65 yaş ve üstünde diyabetik bireylerde demans insidansının diyabeti olmayan bireylere göre %50-100 artış gösterdiği bildirilmiştir. Hipertansiyon ve DM birlikteliğinin AH ve demans relatif

riskini değiştirdiği, ApoE ϵ 4 genotipinin DM ile birlikte olmasının sadece diyabetin varlığına kıyasla relatif demans riskini 2'ye katladığını gösterilmiştir.

Sigara kullanımı, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi'nin de Alzheimer hastalığı için bir risk faktörü olduğu düşünölmektedir.

Kronik nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçların (NSAID) kullanımı, koruyucu bir etkiyi ortaya koyabilir¹⁶.

Tablo 3. Alzheimer hastalığı için risk faktörleri

Bilinen	Muhtemel
<ul style="list-style-type: none">▪ Yaş▪ 1,14 ve 21. kromozomlarda spesifik mutasyonlar▪ Ailede demans öyküsü▪ Down Sendromu▪ Apolipoprotein E ϵ-4 genotipi	<ul style="list-style-type: none">▪ Düşük eğitim düzeyi▪ Kadın cinsiyet▪ Depresyon▪ Beyin hasarı▪ Sigara kullanımı▪ Hiperkolesterolemi▪ Hiperhomosisteinemi▪ Diyabetes mellitus

Tablo 4. Alzheimer hastalığı için muhtemel koruyucu faktörler

<ul style="list-style-type: none">▪ Ailede demans öyküsü olmaması▪ Apolipoprotein E ϵ-2 genotipi▪ Eğitim ve sosyoekonomik durumun yüksek olması▪ Kronik anti-enflamatuvar ilaç tedavisi▪ Akdeniz diyeti

Patogenez

AH'da makroskobik olarak beyin atrofiye uğrayarak küçölmüş, sulkuslar genişlemiş, giruslar daralmıştır. Doku kaybına bağlı ventriköller genişlemiştir. Mikroskopik bulgular ekstrasellöler yerleşimli senil plaklar, hücre içine yerleşmiş nörofibriler yumaklar, granölovakuoler dejenerasyon, nöron ve sinaps kaybı ve amiloid anjiopatidir¹⁷.

İki ana özellik AH'nı karakterize eder: 42amino-asitli amiloid β ($A\beta$) peptidinden oluşan ekstrasellöler plaklar ve intraselöler nörofibriler yumaklar.¹⁸ Temel patolojik bulgular olan amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar (NFY)'nin

yanında intraserebral ve intravasküler amiloid protein depozitleri (amiloid anjiyopati), Hirano cisimcikleri, reaktif mikrogliozis, sinaps, nöron kaybı ve granulovakuoler dejenerasyon da izlenebilmektedir.¹⁹

Dr. Alois Alzheimer, 4 Kasım 1906' da Tübingen'de yapılan "37. Güney Batı Germen Psikiyatristleri Kongresi"nde ilk hastası Agust D.'nin patolojik bulgularını sundu. Dr. Alzheimer, gümüşboyama yöntemini kullanarak bugün için dahi tanıda kullanılan "senil plaklar, nörofibriller yumaklar, nöron kaybı ve arteriosklerotik değişiklikler" gibi bulguları tanımladı. Kesin Alzheimer Hastalığı tanısı ancak nöropatolojik inceleme ile konabilir.¹⁸

Amiloid plakların çapları 15 µ ila 100 µ arasındadır. Korteks ile amigdala ve hipokampus gibi limbik alanlar boyunca dağılmışlardır. Amiloid plaklar, yumaklar ve bir miktar da sinaptik kaybın hepsi kognitif yıkımın şiddetiyle ilişkilidir. Plakların bilinen primer komponenti beta amiloid proteindir. Beta-peptid, amiloid prekürsör protein (APP) olarak bilinen ve 21. Kromozomda kodlanan daha büyük olan bir proteinden köken alır. Prekürsör protein, sekretaz enzimleri olarak bilinen enzimlerce proteolize olur. Bunlar alfa-sekretaz, beta-sekretaz ve gama-sekretaz olarak bilinirler. Alfa sekretaz ile parçalandığında amiloidin çözülebilir bir türevi oluşur, ancak betasekretaz ve gama-sekretaz ile parçalanırsa iki peptid meydana gelir: Aβ 40 ve Aβ 42. Bu peptidler ise çözülebilir değildir. Amiloid-beta peptid monomeri diğer peptidlerle bağlanarak oligomerler oluşturur ve hastalığın tüm formlarında amiloid birikimi gerçekleşir.¹⁷

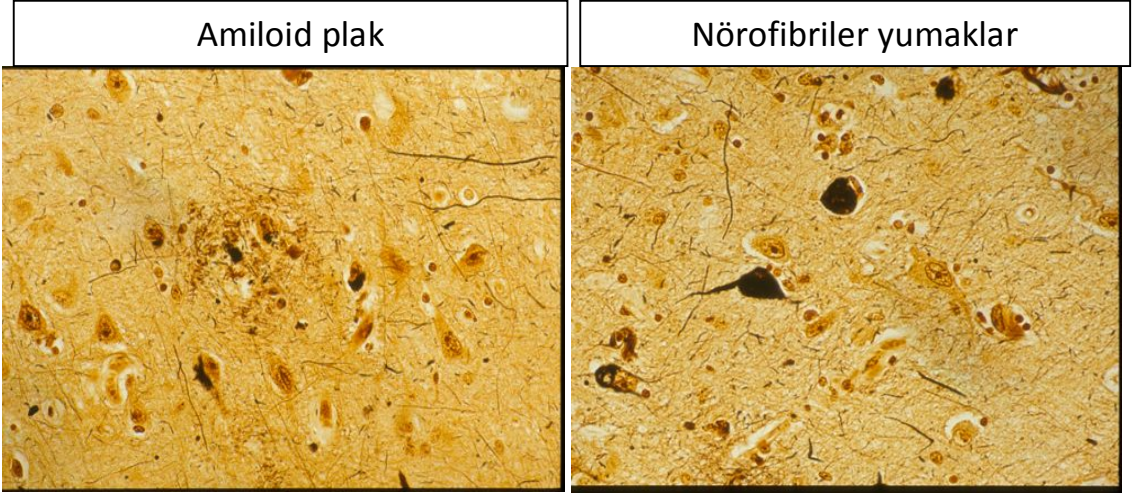
Alzheimer hastalarının beyinlerinde 3 tip amiloid içeren plak tanımlanmıştır. Bu plak tipleri tek bir patolojik sürecin farklı olgunlaşma evrelerini yansıtır. İlk tipi olan "diffüz plak" serebellum ve bütün serebral hemisferlerde dağınık ve yaygın olarak bulunan, ortasında çekirdek içermeyen, yuvarlak veya amorf agregate çöküntülerden oluşur. Bu oluşumlar plak formasyonunun erken devresini ifade eder. İkinci tip olan, "klasik nöritik plak" 50-200µm çapında, ortasında A immnoreaktif amiloid çekirdek (core) içeren ve çevresinde distrofik nöritler (dendritler ve aksonal terminaller) bulunan küresel bir yapıdır. Reaktif astrositler ve mikrogliya hem plağın içinde hem de çevresinde bulunur. Üçüncü tip plak "aşınmış plak" olarak da adlandırılır ve izole, dens amiloid çekirdek içerir.²⁰

Plakların yoğun olarak biriktikleri alanlar başlıca asosiasyon alanları, paralimbik ve merkezi limbik bölgelerdir. Plaklar sadece AH'de mevcut olup

diğer nörodejeneratif hastalıklarda bulunmazlar. A β 'nın nöronal disfonksiyon ve ölüme nasıl katkıda bulunduğu bilinmemektedir. β APP'e (β Amiloid prekürsör protein) benzeyen glikoproteinler, hücre yüzey etkileşimleri ve nükleer sinyal ile ilişkilidir. Bu durum, β APP veya bunun normal türevlerinin sinaptik ve nöronal sağlığı korumak açısından rol oynayabileceğini göstermektedir. Sinaptik kavşaklarda, iki yönlü iletişim, bunların sağlığını korumak açısından önemlidir. AH'de, nöronal kaybı tetiklemek açısından amiloidin rolü ile ilgili bir hipotez, β APP ve/veya A β 'e bağlı sinaptik bağlantı kesintisi nedeni ile presinaptik nöronların hücre iskeletinin bozulmasına işaret eder²⁰. Diğer bir olasılık, çözünmez A β 'nin nörotoksik yan etkilerle birlikte enflamatuvar reaksiyonu provoke etmesidir. Bu AH modelinde, mikrogilal hücreler, A β birikimleri ile reaksiyona girer ve sonuçta nöronal ölüme yol açan enflamatuvar bir kaskadı tetikler. Bu hücrel reaksiyon, nöronal yapı ve fonksiyonun bozulması ile ilişkili nöritik plakları daha selim olan diffüz amiloid plaklardan ayırt eder. AH'nin ilerlemesine katkıda bulunan bir faktör olarak enflamasyon hipotezleri iyi desteklenmiş ve daha önce düşünülenlerden daha geniş terapötik olasılıklara yol açmıştır²¹⁻²².

AH'nin diğer bir karakteristik patolojik bulgusu 'nörofibriller yumak'lardır. Yumaklar bir çift sarmal iplikçikten oluşur. Bunlar hücre gövdesinde bulunur ve dentritlerin içine kadar uzanır. Mikrotübüllerin yapısını stabilize eden tau proteininin aşırı fosforilasyonu, çift sarmal iplikçiklere, onların birikimi de nörofibriller yumaklara yol açar²³.

Yumakların oluşumunentorinal kortekste başlar, limbik kortikal bölgelere uzanır ve sonunda neokortikal kortekse yayılır. Bu yayılım AH'deki hafıza bozukluğu ve diğer semptomlarla korelasyon gösterir. Yumakların birikimi nöronların ölümüne yolaçar.¹⁸



Şekil 1. Amiloid plak ve Nörofibriler yumaklar oluşumları²⁴

Nörofibriller yumaklar AH'na has olmayıp progresif supranükleer paralizi, postensefalitik Parkinson hastalığı, subakut sklerozan panensefalitis gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda da görülür. Süperfisiyal korteksteki büyük nöronlarda kayıp AH'nın değişmez bir bulgusudur.²⁵

Sinaps kaybı diğer bir karakteristik bulgudur. En çok etkilenen bölgeler, temporal korteksin derin tabakaları ve hippokampus'tur. Otopsi çalışmalarında presinaptik terminal yoğunluğunda ortalama %45 oranında azalma bulunmuştur²⁴. Sinaptik iletişim ön beyin fonksiyonu için esastır. Bu nedenle, frontal kortekste sinaps kaybı derecesinin, AH'de kognitif bozuklukla iyi korele olması şaşırtıcı değildir²⁶. Frontal sinaptik impulsların kaybı, pariyetal lobasosiasyon korteksinde disfonksiyon ile yakından ilişkilidir. Önemli derecede nöronal kayıp, asetilkolin nörotransmitterini üreten Meynert'in nükleus bazalisi gibi bazal ön beyin nükleuslarında da oluşur. Bu derin ön beyin kolinerjik nükleuslarında, nörofibriler yumakların sayısı, AH'daki bellek kaybının derecesi ile yakından ilişkilidir²⁵. Lokus sereleus ve raphe nükleuslarında da sinaps ve hücre kaybı vardır. Bu beyin sapı nükleuslarında nöronlar, monoamin nörotransmitterler oluşturur ve bunları uzun asendan aksonlar yoluyla serebral kortekse dağıtırlar. Plaklar dışında leptomeningeal ve süperfisiyal kortikal damarlarda amiloid birikimi mevcuttur. Diğer bir histopatolojik bulgu da granülovakuoler dejenerasyon'dur. AH'da sık görülür ancak, normal yaşlanmada daha az oranda bulunduğu bilinmektedir. Bu bulgu hemen daima hippokampusu sınırlıdır. Hirano cisimcikleri, hippokampal piramidal tabakada bulunan eozinofilik hücresel inklüzyonlardır. Bunlar primer olarak kristal aktin dizilerinden oluşur. Sağlıklı yaşlanmada görülebilir, ancak AH'na göre daha

düşük yoğunluktadır. Kortekste kolinerjik azalmanın derecesi, kortikal asetil kolinin(Ach) çoğunu üreten nöronların bulunduğu bazal ön beyin hücrelerinde hücre kaybının miktarı ile yakından ilişkilidir²⁷. AH'da Ach reseptör değişiklikleri de olur. Kolinerjik reseptörlerin bazı alttipleri tanımlanmıştır. Bunlar, postsnaptik intrakortikal hücrelerde lokalize muskarinik reseptörler (M1) ve asendan kolinerjik aksonların sinir uçlarına yakın bölgelerde lokalize presnaptik M2 reseptörlerdir.

Genel olarak, AH'da muskarinik reseptörlerden (M), M1 reseptörleri korunur, ancak M2 reseptörleri belirgin olarak azalmıştır²⁸. Asetilkolin, dikkat ve bellek gibi kognitif fonksiyonlar için önemlidir. Kolinerjik artışla birlikte bu semptomların düzelme olasılığı, AH'da kolinerjik disfonksiyonun daha iyi anlaşılmasını sağlar. Kolinasetil transferaz enzimi yolu ile üretimi artırarak, öte yandan asetil kolin esteraz ile degradasyonu azaltarak, M1 ve nikotinik reseptörleri uyararak veya M2 reseptörleri baskılayarak kolinerjik fonksiyonu güçlendirmek üzere potansiyel ilaç tedavileri planlanabilir. Norepinefrin (NE) ve serotonin(5-HT) gibi diğer asendan yollar da AH'da etkilenir ve hem kognitif, hem de davranışsal semptomlara katkıda bulunur. NE uyanıklık, öğrenme ve bellek için önemlidir. NE üretiminin temel bölgesi, AH'da önemli derecede hücre kaybı görülen beyin sapındaki lokus seruleustur²⁹. AH, kortekste 5-HT aktivitesinin azalmış göstergeleri ve beyin sapındaki raphe nukleuslarında 5-HT üreten hücrelerin kaybı ile ilişkilidir. Monoamintransmitterler NE ve 5-HT'deki değişiklikler, AH'larındaki ruh hali, anksiyete veya davranış bozukluklarına katkıda bulunur³⁰. Gamaaminobütirikasit (GABA) gibi intrinsek klasik nörotransmitterlerde, somatostatin ve kortikotropin salınma faktörü gibi kortekste lokalize nöropeptidler gibi azalmıştır. AH'nın ailesel formları ilk olarak 1920'lerde tanınmıştır. Günümüzde, hemen hemen tam penetransı olan birkaç otozomal dominant ailesel olgu bilinmektedir. Bu vakalar hemen her zaman 60 yaşından önce başlar ve 21, 14 ve 1. kromozomlardaki bilinen mutasyonlara bağlıdır³¹. Erken başlangıçlı AH olgularının yarısından daha azının, bu mutasyonlarla ilişkili olduğunu bilinmektedir. Bu nedenle, bilinen genetik nedenler, tüm AH vakalarının yaklaşık olarak sadece % 5'inden sorumludur. Genetik epidemiyoloji, AH'nın saf genetik bir hastalık olarak kabul edilmemesi gerektiğini de gösterir. Örneğin ikizçalışmaları, monozygotik ikizlerde, sadece % 40-50 oranında bir uyum gösterir.

AH'nın patolojisinde serebrovasküler değişikliklerin etkin olduğu görüşünü destekleyen kanıtlar, hastaların otopsilerindeki nöropatolojik ölçütlere dayanmaktadır. Kontrol grubu olarak seçilen hastalar ile kıyaslandığında Willis poligonuna ait aterosklerozun çok yaygın olduğu görülmüřtür³². Serebrovasküler hastalığın NFY ve nöritik plak oluşumu üzerine nasıl etki ettiğine dair direkt bir kanıt olmamasına karşın, çoğul veya tek bir infarkt alanı demans nedeni olabilir³³. AH ve multi-infarkt demans, bölgesel kan akımı ve oksijen konsantrasyonunun azaldığı iki önemli demans tipidir. AH beyaz cevherdeki bu bulguların yanı sıra yoğun bir kortikal disfonksiyona da sahiptir ve Binswanger hastalığı ile ayırıcı tanıda kullanılabilir³⁴.

Aslında AH'da iskemik lezyonlar Alois Alzheimer tarafından 1906 yılında yazılan ilk makalede de tanımlanmıştır. Diyabet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi ve yaşlanma AH için de risk faktörleridir. İskemik beyin lezyonlarının yoğunluğu AH'daki kognitif kaybın artışı ile orantılıdır. Risk taşıyan asemptomatik hastalarda Fonksiyonel MRG, SPECT veya PET yardımıyla serebral kan akımı ve serebrovasküler oto-regülasyon değişiklikleri gösterilmiştir. Amiloid ile ateroskleroz arasındaki ilişki insan karotid plak çalışmaları ile de ortaya konmuştur. Amiloid'in mikro-hemorajilere neden olarak plaklar içinde makrofajların içinde gözlenmesi diğer önemli bir kanıttır³⁵.

Diyabet ve demans arasındaki ilişkiyi ilk olarak 1999'da Ott ve ark bulmuştur³⁶ ve ilerleyen zamanlarda yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda Alzheimer Hastalığı riskinin 2 kat arttığı saptanmıştır. Diyabetin sadece bir risk faktörü olmasından öte AH başlangını hızlandıran bir faktör olduğu da prospektif ve kesitsel deneylerle gözlenmiştir.³⁷

Obezite AH ve diyabet için en çok vurgulanan risk faktörüdür. İnsülin direnci, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, kalp hastalıkları, kanser ve respiratuar hastalıklardaki risk artışı adipoz yağ dokusunun miktarıyla bağlantılıdır.³⁸ BMI ve bel çevresi ölçümü adipoz dokunun ölçümünde kullanılan iki metoddur. Obezitesi ve BMI yüksek olan (> 30) bireylerde AH ve diyabet görölme oranlarının arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur³⁹. Obezite ve dislipidemi kognitif yetilerin kaybında belirleyicidir⁴⁰. Bunun yanında bel çevresi cut-off değerin üstünde olan (erkek 102 cm, kadın 88cm) bireylerde de diyabet ve Alzheimer Hastalığı riskinde artış görülmüştür.⁴¹

Alzheimer hastalarında azalmış BOS miktarına karşılık artmış plazma insülin seviyeleri rapor edilmiştir⁴². İnsülin eksikliğinde nöronlar glukoz üretimi ve depolaması ki durum glukoz taşıyıcıları (GLUT'lar) aracılığıyla kan beyin bariyerinden sürekli glukoz taşınmasını gerekli kılar. Glukoz transportlarının 1,3,4 ve 8 izoformları beyinde bolca bulunur. GLUT1 kan beyin bariyerindeki endotel hücreler ve kortikal membranda, GLUT 3 nöronlarda, GLUT 4 ve GLUT 8 ise nöronların intrasellüler kompartmanlarında sentezlenir. Transgenik farelerde olduğu gibi AH hastalarında da GLUT 1 seviyelerinde azalma gözlenmiştir ve bu durum periferik transport sisteminde glukoz tedarikini azaltmaktadır⁴³.

AH ve DM arasındaki ortak patogeneze diyabet hastalarında kullanılan ilaçların AH hastalarına fayda getirebileceğini göstermektedir. Tiazolidinon gibi non-insülin hipoglisemik ajanlar peroksizom proliferator activated receptor- γ (PPAR γ)'ü aktive eder. Bu ajanlar insülin rezistansını azaltır. İnsülin duyarlı genlere etki ederek glukoz ve lipit metabolizmasını düzenler. AH tedavisinde glukoz kullanımında ve nöronal mitokondrial biyogenezde fayda sağladıkları görülmüştür. Sato tarafından yapılan çalışmada AH ve Tip2 diyabetin birlikte görüldüğü hastaların PPAR- γ agonisti pioglitazonla tedavi edildiklerinde "açlık" plazma insülin' seviyelerinde düşüş, insülin duyarlılığında artış ve orta düzeydeki AH hastalarının kognitif yeteneklerinde artış olduğu görülmüştür. Bu sonuç diyabetli AH'da halihazırda kullanılan PPAR- γ agonistlerinin orta ve başlangıç düzeyindeki AH hastalarında da kullanılabileceğini göstermektedir⁴⁴.

Metformin iyi bilinen bir anti-diyabetiktir ve AH üzerine tartışmalı etkileri vardır. Chen ve ark. AMPK yolağı üzerinden amiloid- β oluşumunu arttırdığını ve bu aktivasyonun AMPK yolağının farmakolojik inhibitörü olan Compound C tarafından inhibe edildiğini gözlemlemiştirler⁴⁵. Bir diğer yandan metformin protein fosfatase 2A aktivasyonu ile tau fosforilasyonunu azaltır ve yazarlar bu durumun AH açısından faydalı olacağı görüşündedirler⁴⁶. Son çalışmalarda metformin asetilkolin esterase aktivitesini onarmış, glycogen synthase kinase 3B ve extracellular signal-regulated kinases aktivitesini inhibe etmiş ve AH'da nöronal insülin direncini azaltarak amiloid- β üretimini azaltmıştır⁴⁷.

Özetle, yukarıdaki bilgiler AH ve DM'nin ortak patogeneze sahip oldukları varsayımını ortaya atmaktadır ve birinin tedavisi diğeri açısından da faydalı

sonuçlar getirmektedir. Bu da ortak metabolik yollar olmasından kaynaklanmaktadır.

Tanı

AH kesin tanısı nöropatolojik incelemeler ile konulmaktadır. Ancak bunun zorluğu nedeniyle, hasta ve yakınlarından alınan öykü ile beraber klinik, nörolojik ve psikiyatrik değerlendirme tanının temelini oluşturmaktadır.

Hastaya demans tanısı konulmadan önce mutlaka nörolojik muayenenin yapılması gereklidir. Akabinde hastanın sosyokültürel durumu göz önüne alınarak ve uygun iletişim yöntemleri kullanılarak Mental durum muayenesi yapılmalıdır. Ayrıca hastanın davranışsal belirtileri de kaydedilir²⁴.

Demans tanısı konulan veya şüphelenilen her hastaya basit bir biyokimya, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, serum vitamin B12 incelemesi ve kranyal BT veya MRG (MRG tercih edilir) incelemesi yapılmalıdır. Lomber ponksiyon, EEG, PET/SPECT, serolojik incelemeler, sistemik hastalıklara yönelik ayrıntılı tetkikler ve beyin biyopsisi sadece gerekli olduğu zamanlarda istenmelidir²⁴.

Tanı ölçütleri

Alzheimer hastalığının klinik tanısı için yayınlanmış olan ve bugün yaygın biçimde Ulusal ve Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnce- Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği (NINCDS-ADRDA) , Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-V) olarak isimlendirilmiş 2 adet tanı ölçütleri kullanılmaktadır,

NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı ölçütleri⁷

A. Muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik tanı ölçütleri şunları içerir:

- Klinik muayene ile saptanan, Mini-Mental Test, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile dökümanente edilen ve nöropsikolojik testlerle doğrulanan demans tablosu;
 - İki ya da daha fazla bilişsel süreçte bozulma;
 - Bilinç bozukluğu yok.
 - Başlangıç 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra;

- Bellek ya da diğerk bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik ya da beyne ait başka bir hastalık yok.

B. Muhtemel Alzheimer Hastalığı tanısı şunlarla desteklenir:

- Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi özgül bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulma;
- Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme
- Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa)
- Laboratuvarda:
 - Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon,
 - EEG'nin normal olması ya da yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler,
 - Bilgisayarlı Tomografide (BT) serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi.

C. Alzheimer hastalığı dışındaki nedenler dışlandıktan sonra, MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı ile uyumlu olabilecek diğerk klinik özellikler şunlardır:

- Hastalığın seyrinde platolar;
- Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illuzyon ve halusasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlikçi bulgular;
- Bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, kas tonusunda artış, myoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğerk nörolojik bozukluklar;
- Hastalığın ileri evresinde nöbetler;
- Yas için normal BT.

D. Muhtemel Alzheimer Hastalığı tanısını belirsizleştiren ya da ihtimal dışına çıkaran özellikler şunlardır:

- İnme tarzında ani başlangıç;
- Hemiparezi, duysal kayıp, görme alanı defektleri ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken evrelerinde bulunması;
- Nöbetler ya da yürüyüş bozukluklarının, daha başlangıçta ya da hastalığın çok erken evrelerinde bulunması;

E. Mümkmn Alzheimer Hastalığı tanı ölçütleri şunlardır:

- Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir;
- Diğer belirlenebilir nedenlerinin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilisel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması amaçlı olarak kullanılabilir.

F. Kesin Alzheimer Hastalığı tanısı ölçütü şöyledir:

- Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar.

DSM V Tanı ölçütleri³

A. Yeğın (ağır) ya da ağır olmayan nörobilişsel bozukluk tanı ölçütleri karşılanmaktadır.

B. Birden çok alanda gizlice ve sessizce başlayan, yavaş yavaş ilerleyen bir bozulma vardır.

C. Olası ya da olabilir Alzheimer hastalığı için tanı ölçütleri şöyle karşılanmaktadır.

• Aşağıdakilerden biri varsa olası Alzheimer hastalığı tanısı konur yoksa olabilir Alzheimer hastalığı tanısı konmalıdır.

- Bellek ve öğrenmede ve en az diğer bir bilişsel alanda gerileme olduğunun açık kanıtı (ayrıntılı öyküye ya da bir dizi nöropsikolojik ölçümlere göre)
- Bilişte, uzun süreli duraksama olmaksızın, sürekli ilerleyen aşamalı gerileme
- Neden olucu karışık etkenler olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur. (başka nörodejeneratif hastalık ya da beyin-damar hastalığı ya da başka sinirsel, ruhsal ya da genel hastalık ya da bilişsel gerilemeye katkıda bulunabilecek bir durum.)

D. Bu bozukluk başka nörodejeneratif hastalık, beyin-damar hastalığı ya da başka sinirsel, ruhsal ya da genel bozukluğun etkileriyle daha iyi açıklanamaz.

Yeni Tanı ölçütleri

AH'ye özgü biyobelirteçlerle yapılan çalışmalarda hastalığın henüz hiçbir klinik belirtisinin olmadığı evrede (preklinik AH) serebral amiloidoza özgü değişikliklerin giderek arttığı, bir kez ilk bellek problemleri ortaya çıktığında (Hafif Kognitif Bozukluk -AH veya prodromal AH) amiloidoz yükünün artık daha fazla değişmediği, fakat bu kez de patolojik tau proteini birikimine ait belirteçlerin devreye girdiği ve Hafif Kognitif Bozukluk (HKB)- demans sürekliliğinde giderek etki dozlarını arttırdıkları ortaya konmuştur⁴⁸. Özgüllüğü arttırmak ve hastalığın çok erken evrelerini de tanıyabilmek ve bu evreleri birbirinden ayırabilmek için laboratuvar çalışmalarından elde edilecek kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllükte biyobelirteçlerin de, bu zamansal silsileyi de göz önünde tutarak yeni tanı ölçütlerine eklenmesi kaçınılmaz olmuştur.

Yeni evrelemede AH için pre-klinik (AH-P), HKB (AH-HKB) ve demans (AH-D) olmak üzere 3 ayrı evre kabul edilmiştir⁴⁹. Bu evrelendirme şu anda kullanılmakta olan evrelendirmeden farklı olarak AH'nin hafif evreden önce başladığını belirtmektedir. Yeni teknikler ile hafif evre öncesi meydana gelen değişiklikler tespit edilebilmektedir. Bu erken değişiklikler saptandığında yeni oluşturulan ölçütler ile hastanın AH-P veya AH-HKB sürecinde olup olmadığı belirlenebilecektir. AH-D evresinde ise hafif, orta ve ileri AH sınıflaması yapılmasına devam edilmektedir.

AH-P; henüz hafıza kaybı olmadan, BOS ve/veya kanda erken dönem belirtileri gösterebilecek ölçüde değerler saptanabilmektedir. Bu dönem hastalık ortaya çıkmadan yaklaşık 20 yıl öncesinde beyinde değişikliklerin ortaya çıktığı dönemdir.

AH-HKB; hastanın kendisi ya da yakınları tarafından gözlemlenen, hafif fakat testler ile tespit edilebilir değişiklikler olmasına rağmen bunların günlük yaşam aktivitesini etkilemediği dönemdir. Yeni ölçütler AH-HKB olan hastalarda AH-D geliştirme riski yüksek olanları ortaya çıkarabilmek için biyobelirteçlerin kullanılmasını gerekli olduğunu savunmaktadır⁵⁰.

AH-D; günlük yaşam aktivitelerinde bozulma yaratan kognitif yıkımın olduğu dönemdir. CDR 1 puana karşılık gelen, Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) Skoru 20-25 arasında olan hafif evre ilk evredir. CDR 2 puanına karşılık gelen, MMSE 10-19 arasında olduğu evre orta evre olarak, CDR 3 ve MMSE 0-9 arasına karşılık gelen evre ise ileri evre olarak kabul edilmektedir⁵¹.

Sporadik AH vakalarında artan ve aşağıda ayrıntısına yer verilecek biyobelirteçler ve nörogörüntüleme verileri ile tekrar tanımlanarak 2011 yılında yeni tanı ölçütleri setleri oluşturulmuştur. Yeni tanı ölçütlerinde var olan, yeniden düzenlenmiş Muhtemel AH demansı ve Mümkün AH demansı tanılarına ek olarak getirilen “patofizyolojik kanıt ile desteklenen Muhtemel ve AH demansı ve Mümkün AH demansı” tanı grubu biyobelirteç çalışmalarının kanıtları ile desteklenen ve hastalığın patofizyolojisini ortaya koyan biyobelirteçlere verilen önemin artık belirleyici olduğunu göstermektedir. Yine de imkan dahilinde biyobelirteç çalışmalarının yapılamadığı yerlerde kullanılabilecek kliniğe dayalı çekirdek ölçütleri içermektedir. Ayrıca biyobelirteç varlıkları sınıflanarak tanı kanıt düzeylerini kademeli hale getirilmiştir.

Sonuç olarak ortaya 5 adet tanı çıkmaktadır.

1. Muhtemel AH demansı ve alt başlıkları
2. Mümkün AH demansı ve alt başlıkları
3. Patofizyolojik kanıt ile desteklenen Muhtemel AH demansı
4. Patofizyolojik kanıt ile desteklenen Mümkün AH demansı
5. Patolojik tanı almış AH demansı

Muhtemel AH-D

Demans ölçütlerini karşılamasına ek olarak aşağıdaki karakteristikleri içermesi gerekir

A.Sinsi başlangıç

B.Gözlem ya da kanıtla saptanan kognitif beceri değişikliği

C.Anamnez ya da muayenede saptanan aşağıdaki kriterlerden en az biri

a.Amnestik başlangıçlı: yeni bilgi öğrenme ve geri çağırmada bozukluk ile birlikte en az bir adet kognitif alanın daha tutulması

b.Non-amnestik başlangıçlı:

- o Lisan bozukluğu başlangıçlı: baskın olarak kelime bulma güçlüğü, diğer lisan problemleri de olabilir ile birlikte en az bir adet kognitif alanın daha tutulması
- o Görsel-mekansal bozukluk ile başlangıçlı: obje agnozisi, bozulmuş yüz tanıma, simultanagnozi, aleksi ile birlikte en az bir adet kognitif alanın daha tutulması

- Yürütücü işlev bozukluğu başlangıçlı: soyutlama, yargılama, problem çözmede bozukluk ile birlikte en az bir adet kognitif alanın daha tutulması

D.Bu bulguları açıklayacak başka bir hastalık olmaması

1984 ölçütlerine göre muhtemel AH-D tanısı alan tüm hastalar yeni muhtemel AH-D tanısını karşılamaktadır.

Kesinlik seviyesi yüksek Muhtemel AH-D

1.Kognitif tutulumda ilerlemenin kanıtı: MMTS ya da NPD testleri ile ortaya konan puanlarda kötüleşme

2.Genetik mutasyon taşıyıcılığı kanıtı: APP, PSEN 1 ve PSEN2 allel taşıyıcılıklarının kanıtı olması. ApoE4 allel varlığı bu tanı ölçütünü sağlamaz.

Mümkün AH-D

1.Atipik Başlangıç: AH demansı ölçütlerini karşılamasına rağmen ani başlangıç gibi, yetersiz hasta hikayesi detayları gibi özellikler içerir

2.Etyolojik olarak miks başlangıç: AH demansı ölçütlerini karşılamasına rağmen

- Konkomitan serebrovasküler hastalık ile zamansal olarak ilişkili kognitif kötüleşme olması ya da multienfarkt bulgularının olması
- Lewy cisimcikli demans özellikleri göstermesi
- Kognisyona etki edebilecek başka bir patoloji veya medikasyonun olması durumu

1984 ölçütlerinde Mümkün AH-D ölçütlerini karşılayan hastaların tümü yeni ölçütleri karşılamamaktadır.

Patofizyolojik Kanıtlı Muhtemel/Mümkün AH-D

Klinik ölçütlerin karşılanması yanı sıra amiloid birikimi ve nöronal hasar kanıtlarının olması durumunda ortaya çıkan 3 dereceli hale getirilmiş kanıtlardır. Amiloid birikim kanıtları düşük BOS A β düzeyleri ve artmış PIB-PET tutulumudur. Nöronal hasar ise düşük BOS tau düzeyleri, selektif bölgelerde FDG-PET hipometabolizması ve yapısal MRG'de saptanan atrofidir.

Alzheimer Hastalığında Evreleme

Bugünkü kanıtlar AH'na bağılı patolojik değişikliklerin klinik bulgular ortaya çıkmadan 15-20 yıl önce başladığına işaret etmektedir. Bu döneme klinik öncesi faz adı da verilmektedir. Bu evrede hastalığa ait patolojik değişiklikler başlamıştır. Ancak ne klinik olarak ne de nöropsikolojik testlerde herhangi bir bozukluk yoktur. Patolojik olarak hipokampüste lezyonların oluştuğu döneme karşılık gelmektedir⁵². Mesulam'ın evrelemesinde alçak limbik döneme karşılık gelmektedir⁵³.

Preklinik evrede sadece duyarlı nöropsikometrik testlerle saptanabilen epizodik ve kısmen semantik bellek bozukluğu vardır. Günlük yaşam aktivitelerinde etkilenme yoktur. Beynin medial temporal bölümleri etkilenmiştir⁵². Mesulam'ın evrelemesinde alçak limbik döneme karşılık gelmektedir⁵³.

Çok erken-şüpheli demans evresinde kişiler veya yakınları, hafif unutkanlık, karar verme yeteneğinde azalma, ev, sosyal ve mesleki işlevlerde hafif bozulmadan bahsederler. Bu kliniği sergileyen kişilerin %75'inde daha sonra demans geliştiği gösterilmiştir⁵⁴. Bu evre Hafif Kognitif Bozulma (HKB) ile örtüşmektedir. Mesulam'ın evrelemesinde yüksek limbik döneme karşılık gelmektedir⁵³.

Hafif evrede yakın bellek bozukluğu ön plandadır. Eskiler iyi hatırlanır. Evde sık sık eşyalar kaybedilir, konuşulan konular tekrar tekrar gündeme getirilir. Zaman zaman kelime bulma güçlüğü, konuşma içeriğinde sığlaşma, konuşma akıcılığında azalma, az konuşma şeklinde lisan bozuklukları vardır. Girişkenliğin kaybı ve ilgisizlik gibi kişilik değişiklikleri sıklıkla görülür. Sosyal topluluklar içinde hasta daha sakin veya içine kapalı bir duruma gelebilir. Kişisel bakımını yerine getirebilir. Günlük hayattaki, oy verme, dini görevlerini yerine getirme, araba kullanma, yemek yapma, arkadaşları ve ailesi ile sosyal aktivitelerde bulunma gibi birçok etkinlikleri sürdürebilir. Nörolojik fonksiyonlar genellikle normaldir⁵⁵⁻⁶. Mesulam'ın evrelemesinde alçak neokortikal döneme karşılık gelmektedir⁵³.

Orta düzeyde Alzheimer hastalığı evresinde hastalığın başlangıcından 4 ila 7 yıl sonra görülür ve giderek artan oranda başkalarına bağımlı hale gelir. Yeni öğrenilen bilgi hızlıca unutulmaktadır. Eski olayları hatırlayabilse de sıklıkla belirgin kusurlar saptanır. Hasta yaşayan akrabalarının yakınlık derecelerini ve kimliklerini karıştırabilir. İyi bildiği çevrede bile kaybolabilir. Bu evrede araba

kullanma ve diğer karmaşık aktiviteler terk edilmiştir. Temiz sayılabilecek düzeyde bulaşık yıkamak veya kıyafet değiştirmek gibi basit işler dahi başarılamaz. Tamamlanamayan ve boşluklar içeren cümlelerle konuşur, yazılı ve sözel dilin anlaşılması zorlaşır. Hırçınlık, inatçılık, gece gündüz ayırımında bozukluk, uyku bozuklukları, sözle ve fiziki saldırganlıklar, aşırı şüphecilik, hezeyanlar ve hallüsinasyonlar hasta yakınları için sıkıntı vericidir. Kendine uygun giysiler seçmemesi, yıkanma ve kendine çeki düzen vermeyi ihmal etmesi ve uygun sofrada adabını gösterememesi nedeniyle sıklıkla yakın gözetim gerekir⁵⁵⁻⁶. Mesulam'ın evrelemesinde yüksek neokortikal döneme karşılık gelmektedir.

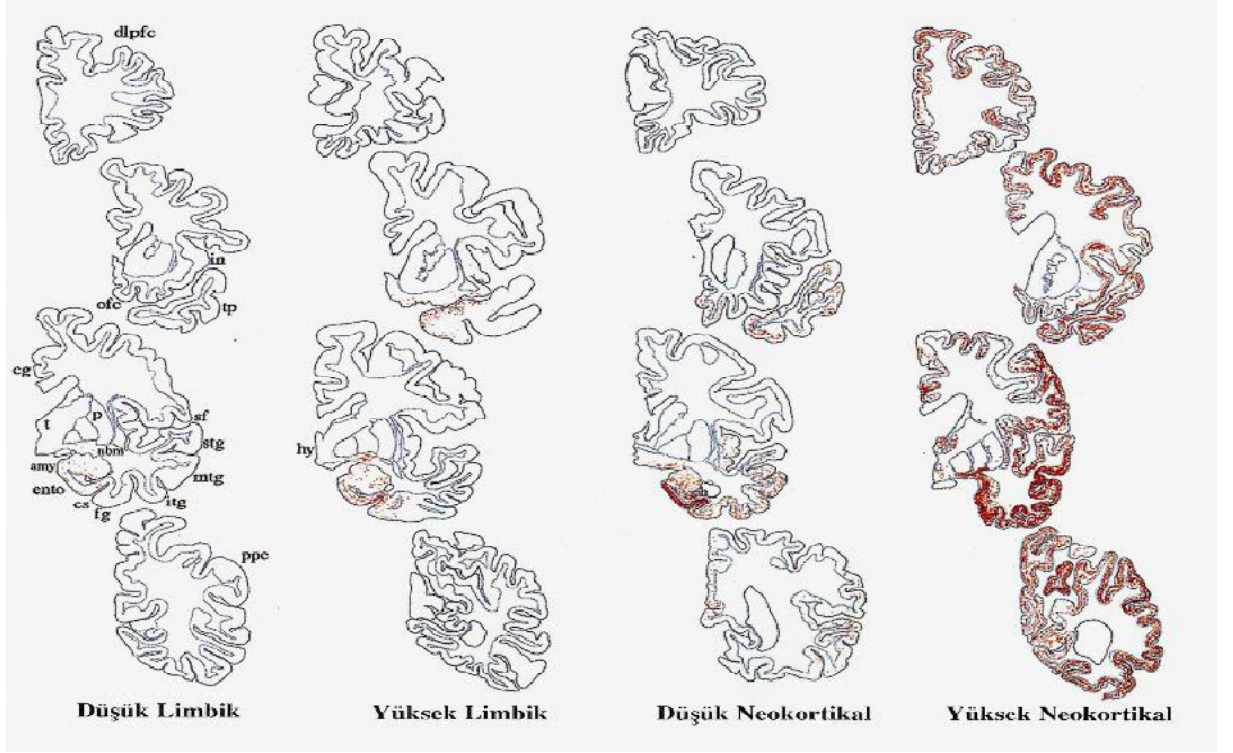
Ağır (geç) dönem Alzheimer hastalığında ise hasta neredeyse en temel işlevlerde bile tamamen bakıcısına bağımlı hale gelmiştir. Eş ve çocuklarını emosyonel olarak tanımlayabilirler, ancak kimliğin kesin olarak belirlenmesi mümkün değildir. Konuşma kısa cümleler veya kelimelerin tekrarı şeklindedir. Sadece basit sözcükleri anlayabilir. Bu evrede sorun yaratan özellikle geceleri artan hırçınlık ve uykusuzluk bakıcılar için ciddi sorun oluşturur. Terminal döneme doğru kaybolur. Nörolojik bulgular ortaya çıkar, yürüme bozulur, hareketler yavaşlar. Ekstremitelerde rijidite ve zamanla fleksiyon postürü gelişir. Myokloniler olabilir. Tamamen inkontinandır⁵⁶.

Terminal evrede hasta yatağa bağımlı ve hiçbir şeyi anlamaz durumdadır. Disfaji ve kilo kaybı sıktır. Ölüm sıklıkla pulmoner emboli, pnomoni, ürosepsis, aspirasyon veya beslenememe gibi uzun süre yatağa bağımlı olmaktan ötürü ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle olur⁵⁵. Mesulam'ın evrelemesinde yüksek neokortikal döneme karşılık gelmektedir⁵³.

Alzheimer hastalığının evreleri şunlardır:

- 1-Preemptomatik evre
- 2-Preklinik evre
- 3-Çok erken 'şüpheli AH'
- 4-Hafif düzeyde AH
- 5-Orta düzeyde AH
- 6-Ağır düzeyde AH, olarak altı gruba ayrılabilir

Şekil 2. AH'de nörofibriler yumak (NFY) dağılımının evreleri. NFY'ların dağılımı ile hastalığın klinik belirtilerinin korelasyon gösterdiği ileri sürülmektedir. Prefrontal alanlara yayılımın oldukça ileri evrelerde meydana gelmesi dikkat çekicidir.⁵⁷



Günümüzde AH'nı evrelemek amacıyla sık kullanılan iki evreleme sistemivardır. Bunlar "Global Bozulma Ölçeği" (Global Deterioration Scale-GDS)⁵⁸ ve Demansın Klinik Evrelendirilmesi (Clinical Dementia Rating Scale-CDR)⁵⁴ dir. AH'na özgüllüğü dolayısıyla AH dışı demanslarda kullanılamazlar.

GDS evreleri 1-7 arasında değişir. Kabaca, GDS1 hiç yakınması ve bulgusu olmayan normal yaşlıya karşılık gelirken GDS2'ye yaşla ilişkili bellek bozukluğu, GDS3'e ise Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) evreleri denilebilir. GDS 4-5-6-7 ise hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere AH'nin klinik evreleridir

Tablo5. "Global Deterioration Scale"- GDS ⁵⁸

Evre	Klinik bulgular	Tanı
1	Bellek azalmasına ilişkin bir subjektif yakınma yok Klinik görüşmede fark edilen bir bellek azalması yok	Sağlıklı birey
2	Bellek azalmasına ilişkin subjektif yakınmalar, en sık olarak aşağıdaki alanlarda: <ul style="list-style-type: none"> • Bilinen nesnelerin nereye konduğunun unutulması • Daha önce iyi bildiği isimleri unutulması Klinik görüşmede bellek azalmasına ilişkin objektif kanıt yok İş hayatı, sosyal ortamlarda objektif azalma yok Semptomlarla ilgili endişe var	Normal yaşlanma
3	Erken hafif kognitif bozulmalar Aşağıdaki alanların birden fazlasındaki belirtiler: <ul style="list-style-type: none"> • Tanımadığı bir bölgeye giderken kaybolması • İş arkadaşlarının göreceli olarak zayıf performansından haberdar olması • Sözcük ve ad bulma azalmasının hasta yakınları için belirgin hale gelmesi • Bir bölüm ya da kitap okuyup, göreceli olarak daha az kısmını anımsaması • Yeni tanıştığı kişilerin adlarını hatırlama yeteneğinin azalması • Değerli bir eşyasını kaybetmesi ya da yanlış yere koyması • Klinik test sırasında konsantrasyon azalmasının belirgin olması Yoğun bir görüşme ile elde edilen bellek azalmasına ilişkin objektif kanıtlar İş ve sosyal ortam taleplerinde performansın azalması Yalanlamanın belirgin hale gelmesi Semptomlara hafif-orta şiddette anksiyetenin eşlik etmesi	Hafif kognitif bozukluk
4	Dikkatli klinik görüşmede tespit edilen bozukluklar Bozukluk aşağıdaki alanlarda kendini gösterir: <ul style="list-style-type: none"> • Güncel ve kısa süre önceki olayları hatırlamanın azalması • Kendi özgeçmişine ilişkin bellekte azalma ortaya çıkabilmesi • Seri olarak yapılan çıkarma işlemlerinde konsantrasyon azalması • Seyahat etme, hesap tutma gibi konularda becerilerin azalması Aşağıdaki alanlarda sıklıkla azalma yoktur: <ul style="list-style-type: none"> • Zaman ve yer oryantasyonu • Bilinen kişilerin ve yüzlerin tanınması • Bilinen yerlere seyahat etme becerisi Karmaşık görevlerin yerine getirilememesi <ul style="list-style-type: none"> • Yalanlama, baskın savunma mekanizmasıdır • Duygulanım küntleşmesi ve güç durumlardan uzak durma ortaya çıkar 	Hafif Alzheimer hastalığı
5	Hasta yardım olmaksızın yaşamını sürdürmez Görüşme sırasında yaşantısı ile ilgili önemli bir yönü anımsayamamaktadır: <ul style="list-style-type: none"> • Yıllardır aynı olan adresleri, telefon numaralarını • Yakın aile bireylerinin (torunlar gibi) adlarını • Mezun oldukları lise ya da kolejin adını Sıklıkla zaman ve yer oryantasyonunda bozukluk Eğitilmiş bir kişi 40'tan geriye dörder dörder, 20'den geriye ikişer ikişer saymakta güçlük çekebilir. Bu evredeki bireyler kendileri ve diğer insanlar ile ilgili çok sayıda önemli gerçeği anımsarlar. Kendi isimlerini, eşlerinin ve çocuklarının adını bilirler. Tuvalete gitmek, yemek yemek için yardıma gereksinim duymazlar, ancak uygun giysileri seçmekte güçlük çekebilirler	Orta şiddette Alzheimer hastalığı
6	Bazen yaşamlarını sürdürmek için tamamen bağımlı oldukları eşlerinin adını unutabilirler Yaşamlarındaki son döneme ait olaylardan ve deneyimlerden büyük oranda habersizdirler Çevreleriyle ilgili bazı bilgileri anımsarlar (yıl, mevsim gibi) Geriye ve bazen ileriye doğru saymakta güçlük çekebilirler Günlük yaşam aktivitelerinde bazı yardımlara gereksinim duyarlar <ul style="list-style-type: none"> • İdrarını tutamaz hale gelebilirler • Seyahat ederken yardıma gereksinim duyarlar, bazen tanıdık yerlere seyahat edebilirler İdrara çıkma ritmi genellikle bozulmuştur Kendi isimlerini hemen hemen her zaman anımsarlar Çevrelerindeki tanıdık insanları sıklıkla tanıdık olmayanlardan ayırt edebilirler Aşağıdaki kişilik ve emosyon değişiklikleri meydana gelir: <ul style="list-style-type: none"> • Delüzyon (eşlerini yabancı biri sanma, hayali figürlerle ve aynadaki görüntülerle konuşma gibi) • Obsesif semptomlar • Anksiyete, ajitasyon, daha önceden var olmayan şiddet içeren davranışlar • Kognitif irade kaybı (bir amaca karşı duyulan isteğin eyleme dönüşümeden kaybı) 	Orta-şiddetli Alzheimer hastalığı
7	Tüm sözel yetenekler yitirilir Bu evrenin başlangıcında sözcükler ve deyimler söylenir, ancak konuşma çok kısıtlıdır Daha sonra konuşma tamamen kaybolur, yalnızca anlamsız sesler kalır İdrar inkontinansı gelişir. Tuvalet ve beslenme konusunda yardıma ihtiyaç duyar Bu evrenin ilerlemesi ile temel psikomotor beceriler, yürütme yeteneği kaybedilir Beynin beden üzerindeki etkisi kaybolmuş gibidir Sıklıkla jeneralize ve kortikal nörolojik belirti ve semptomlar mevcuttur	Şiddetli Alzheimer hastalığı

Tablo 6. Clinical Dementia Rating Scale-CDR⁵⁴

	(0) Kognitif yeterlilik	(0.5) Hafif kognitif bozukluk	(1) Hafif demans	(2) Orta demans	(3) Şiddetli demans
Bellek	Bellek kaybı yoktur ya da hafif değişken unutkanlık vardır.	Daimi hafif unutkanlık vardır. Olayların kısmen anımsanması, benign unutkanlık.	Orta düzeyde bellek kayıpları vardır. Kısa süre önceki olaylarda daha belirgin, eksiklik günlük aktiviteleri etkiler.	Ciddi bellek kaybı vardır. Yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyaller hatırlanır, yeniler hızla kaybedilir.	Ciddi bellek kaybı vardır. Bellekten yalnızca fragmanlar kalmıştır.
Oryantasyon	Tam oryantedir.	Zaman ilişkilerinde hafif güçlük dışında tam oryantedir.	Zaman ilişkilerinde biraz güçlük görülür. Muayene sırasında zaman ve kişi oryantasyonu tamdır, coğrafi oryantasyon bozuktur.	Zaman ve yer oryantasyonu genellikle bozuktur.	Yalnız kişi oryantasyonu vardır.
Muhakeme ve problem çözme	Günlük problemleri çözer, işle ilgili ve mali meseleleri iyi idare eder, geçmiş performans hakkında muhakeme iyidir.	Problem çözmede, benzerlikleri ve farklılıkları bulma konusunda hafif bozulma vardır.	Problemleri ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları bulmada orta dereceli güçlük görülür. Sosyal muhakeme genellikle korunmuştur.	Problemleri ele almada, benzerlikleri, farklılıkları bulma konusunda ciddi bozukluk vardır. Genellikle sosyal muhakeme bozulmuştur.	Karar vermeye ya da problem çözmeye yetkin değildir.
Toplum meseleleri	Meslek hayatında, alışverişte, gönüllü gruplarında, sosyal gruplarda olağan düzeyde bağımsız fonksiyon vardır.	Bu aktivitelerde hafif bozukluk vardır.	Bazıları ile ilişkisi hala sürüyor olsa da, bu aktivitelerde bağımsız olarak yer alma konusunda tam yetkin değildir.	Ev dışındaki bağımsız fonksiyonlarda sahte tavır yoktur. Aile ortamı dışındaki aktivitelere götürülebilecek gibi iyi durumda görünür.	Ev dışındaki bağımsız fonksiyonlarda sahte tavır yoktur. Aile ortamı dışındaki aktivitelere götürülemeyecek kadar hasta görünür.
Ev ve hobiler	Ev yaşantısı, hobiler, entellektüel ilgiler sürmektedir.	Ev yaşantısı, hobiler, entellektüel ilgiler hafif bozulmuştur.	Ev içi etkinlikte hafif fakat kesin bozukluk vardır. Daha güç işler, karmaşık hobiler terk edilmiştir.	Yalnızca birkaç iş korunmuştur. Çok kısıtlı ilgiler zayıf bir şekilde sürmektedir.	Ev içerisinde belirgin hiçbir etkinlikte bulunamaz.
Kişisel bakım	Kişisel bakım konusunda tam olarak yetkindir.	Kişisel bakım konusunda tam olarak yetkindir.	Yönlendirilmeye gereksinim duymaktadır.	Giyinme, hijyen, kişisel eşyaların saklanması gibi konularda yardıma ihtiyacı vardır.	Kişisel bakım konusunda çok fazla yardıma ihtiyacı vardır. Sık inkontinans görülür.

Alzheimer hastalığında Kognitif Profil

Bellek

Alzheimer hastalığının erken belirtilerini oluşturan episodik bellek bozukluğu, temelde, öğrenilen malzemeyi kayıt edememekten ileri

gelmektedir⁵⁹. Buna göre AH olan hasta yeni öğrenme yapamaz; tekrarlanan denemeler öğrenmeyi sağlayamaz. Ardarda tekrarlama çalışmalarında hastalarda içine sokma (intrusion) hataları görülür⁶⁰. Tanıma görevlerindeki bozuk performans, geri getirmenin değil kayıt sürecinin bozulduğunun en açık işaretidir. Yine kayıt bozukluğu sonucu, serbest hatırlama (free recall) testlerinde AH'ları yalnızca en son sunulan bilgiyi hatırlama eğilimi (recency effect) gösterir⁵⁹. AH'da gecikmeli hatırlama bozulur; bu da uzun süreli bellek kaydı yapamamaktan kaynaklanır⁵⁹. Birçok çalışmada gecikmeli hatırlamanın, erken dönemdeki demans hastalarını, normal yaşlılardan ayırmada en iyi ölçüt olduğu bulunmuştur⁶¹. Bütün bunlar doğrultusunda, AH'nin erken döneminde, uzak geçmişe ait anılar yakın geçmiş anılarına kıyasla daha iyi hatırlanmaktayken, hastalığın ilerleyen dönemlerinde uzak bellek de dereceli olarak bozulur⁵⁹. AH'nin erken döneminde semantik bellekte de bozulma görülebilmektedir⁶². AH'de hatırlanması gereken bilginin işlenmesine yardımcı olabilecek semantik stratejiler ve ipuçlarını kullanma yeteneği azalmıştır⁵⁹.

Dikkat

AH'nin oldukça erken dönemlerinde ve henüz görsel-mekansal yetenekler gibi bellek-dışı bilişsel işlevlerde bir bozulma yokken, hastalar günlük görevleri yerine getirmede zorluk yaşarlar⁶³. Hastalar dikkatlerini yoğunlaştırmada güçlük çekerler; dikkat kolayca başka tarafa kayar ya da daha önce uygulanan görevlerle karşılaştığında, dikkatin yönünü deneysel görevde tutamazlar. Bu gözlemler AH'nin yaşadığı zorlukların temelinde dikkate ilişkin bozuklukların yattığını, bu bozuklukların AH'nin erken bulgusu olduğunu düşündürmektedir. Bölünmüş dikkat ve seçici dikkat, AH'nin erken dönemlerinde; dil ve görsel-mekansal alandaki algılama ve yapılandırma bozukluklarından daha önce, bellek dışındaki bozulan ilk bilişsel işlevdir⁶⁴. Erken dönemde dikkatin odaklanma durumu, yani sürekli dikkat korunmaktadır. Etkilenen, dikkatin şaşırtıcı uyarıcılardan çekilmesi ve bir uyarıcıdan diğerine kaydırılmasıdır. Sürekli dikkatteki bozulma ise, AH'nin erken döneminde hafif⁵⁹ ya da hiç yoktur⁶⁴. Dikkati sürdürme ve odaklamada bozulma orta evrede belirginleşir, ileri evrede ise her iki dikkat türü de bozulmuştur. Basit dikkat AH'da erken dönemde korunmakta orta dönemde bozulmaya başlamaktadır. İleri evrede sayı uzamı ileri derecede daralmıştır⁵⁹.

Lisan

Alzheimer Hastalığında dille ilişkili erken belirtiler kelime geri çağırma, nesne adlandırma ya da doğru kelimeyi bulmada zorlanmadır⁶⁵. Erken dönemde hafif bir ad bulma güçlüğü şeklinde olan dil bozuklukları, orta evrede daha belirginleşir. İleri evrede dil işlevlerindeki bozulma oldukça ileri boyutlara ulaşabilir⁵⁹.

Alzheimer hastalarının uygun kelime ya da ismi bulma ve soyut kavramlarla ilişkili olarak dili anlama ve kullanmada yaşadıkları problemler, bu hastalarda kavramlara ilişkin temel algıların ve soyut bilginin kaybını göstermektedir. Kavramların özellikleri ve işlevleri gibi ayırt edici semantik özellikleri bilme yetisinin bozulması⁶⁶, AH'nın dolambaçlı yoldan konuşmasına, adeta 'kelimenin etrafında dönmesine' yol açar. Semantik işlevlerde bozulmaya paralel olarak kelime dizini basitleşir, okuduğunu anlama ve sözel muhakeme bozulur⁶⁵. Bozulma belirginleştikçe, dil tutarsız ve anlamdan yoksun hale gelir. Özellikle karmaşık gramatik yönergelerde, sözel "perseverasyonlar" ve hafif afaziler gözlenir (parafazi).

2.2.9.4 Yönetici İşlevler

Yönetici işlevlerdeki bozukluklar erken klinik dönemde episodik bellek bozukluklarını izler. Süreç içerisinde görsel-mekansal işlevler ve dille ilişkili bozuklardan önce ortaya çıkar⁶⁴. AH'nın erken dönemlerinde yönetici işlevlerdeki bozulma, soyutlama yeteneğinde yetersizlikte kendini gösterir. Soyutlama yeteneğini ölçmede; atasözünü yorumlama ve iki şey arasındaki benzerliği bulma görevleri kullanılabilir. Erken dönemde AH hastaları somutlaştırma şeklinde bozukluk gösterirken, orta evrede niteliksiz cevaplar vermekte veya ikincil özelliklere takılmaktadır. İleri evrede ise hasta sadece nesnelere arasındaki farkı söyleyebilmektedir⁵⁹. AH tanısı konulan hastalarda, yönetici işlevlerin sağlıklı bir şekilde gerçekleşmesini gerektiren planlama, sıralama, dizileme becerilerinin de bozulduğu görülmektedir. Bu bozulma, hastanın günlük hayatında yemek pişirme, giyinme, alışverişe çıkma gibi yönetici işlevlere dayanan günlük faaliyetlerin gerçekleştirilmesinde görülen başarısızlık olarak ortaya çıkmaktadır⁶⁷.

Alzheimer Hastalığı'nın Tedavisi

Tedavi başlıca;

- Semptomatik tedavi (Kolinesteraz inhibitörleri ve memantin)
- Sinaptik kayba yönelik tedaviler (seratonerjik, dopaminerjik, melatoninerjik vb destek tedavileri)
- Mekanizma temelli tedaviler (tau spesifik ajanlar, Abeta spesifik ajanlar vb)
- Koruyucu ve önleyici tedaviler
- Davranışsal tedavi ve hasta/hasta yakını temelli eğitim ve destek çalışmaları olmak üzere 5 başlık altında toplanabilir.

Tedavi kognitif kapasiteye, hastalık seyri sırasında gelişen psikiyatrik rahatsızlıklara, hasta ve bakıcı eğitimine, yaşam kalitesinin korunmasına ve artırılmasına yönelik olmalıdır.

Alzheimer demansının küratif bir tedavi protokolü yoktur. Temel sorun kolinerjik sistemdeki azalma ve glutamat toksisite artışı sonucunda nöron kaybı oluşmasıdır. Kolinerjik etkinliğin artırılması (Kolinesteraz inhibitörleri ile) ve glutamat toksisitesinin azaltılması (Memantine) hastanın yaşam kalitesinde ve hastalığın ilerlemesinde düzelme sağlarken, nöron kaybı geri döndürülemez. Fiziksel ve mental aktiviteyi yerinde tutma, hastanın diğer sistemik hastalıklarının uygun tedavisi, uygun beslenmenin sağlanması; merkezi sinir sistemini olumsuz etkileyen ilaçlardan kaçınılması, enfeksiyon, kardiyovasküler hastalık, subdural hematoma, ağrı, epilepsi, uyku bozukluğu gibi araya giren hastalıkların tedavisi Alzheimer demansının tedavisinde önemli yer tutar.

Parkinson Hastalığı Demansı

Giriş

Tarihsel açıdan Parkinson hastalığı büyük ölçüde motor bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Ancak PH'nin sıklıkla kognitif kusurlarla ilişkili olduğu ve sonunda önemli sayıda hastada demans geliştiği giderek daha fazla anlaşılmaktadır. 4336 hastadan oluşan 27 çalışmanın derlemesi sonucu PH'de demans prevalansı % 40 olarak bulunmuştur². PHD, sıklıkla postüral dengesizlik ve yürüme bozukluğu hakim motor fenotiple ve davranışsal semptomlarla ilişkili "diseksekütif sendrom" olarak tanımlanır. Yürütücü fonksiyonlarda bozukluk, dikkatte bozulma, demansın şiddeti ile orantısız

görsel-uzaysal bozukluk ön plandadır. Hafif bellek bozukluğu mevcuttur. Kelime bulma ve akıcılıkta bozulma dışında lisan fonksiyonları korunmuştur. Depresyon, hallüsinasyonlar, apati, delüzyon ve anksiyete davranışsal semptomlar arasındadır⁶⁸.

Parkinson Hastalığı Demansı, kognitif, davranışsal ve motor özellikler bakımından Lewy cisimcikli demans hastalığına benzer ve AH'dan farklıdır⁶⁹. Alzheimer hastaları bellek bozukluklarını inkâr ederken, Parkinsonlu hastalar bellek bozukluklarının farkındadırlar. Ayırıcı özelliklerden bir diğeri, PHD hastalarında bilgiyi geri çağırmada sorun olduğu için ipucu verildiğinde hatırlayabilmeleridir. AH olan hastalarda ise depolamada sorun olduğu için ipucu ile hatırlayamamaktadırlar. Bir kısım PHD hastasında ise yeni bilgiyi depolamada da sorun olabilmektedir. Bu durumu, Lewy cisimcik (Lewy body; LB) tipdejenerasyon veya AH tip patolojinin varlığı, bunların dağılımı ve boyutu belirlemektedir.

Bir klinikopatolojik çalışmada pür Lewy cisimcik patolojisi olan hasta grubunda 'diseksekütif sendromun', pür AH patolojisi hakim olan grupta ise bellek bozukluğunun ön planda olduğu gösterilmiştir⁷¹.

Epidemiyoloji

Parkinson Hastalığı Demansı tanısı için önce hastanın PH tanısı alması gereklidir. Hastaların büyük kısmında kognitif bozukluk başlangıçta göze çarpmamakta, yıllar içinde belirginleşmektedir. Yapılan bir çalışmada PH tanısı alan bir hasta grubunda tanıdan 3 ve 5 sene sonra bu hastalarda demans gelişimi sırasıyla % 26 ve %28 olarak bulunmuştur. Hastaların 15 yıl sonra tekrar değerlendirilmesinde %48'inde demans geliştiği, %36'sında hafif kognitif bozukluk olduğu ve sadece %15'inin kognitif kusuru olmadığı görülmüştür. Toplum temelli çalışmalarda insidans oranları 1000 hasta yılında 112,5 olarak bulunmuştur. Bu sonuç bir PH popülasyonunun yaklaşık yılda %10'unda demans gelişebileceğine işaret etmektedir. PH'li olmayan bireyler ile karşılaştırıldığında PH'li olanlarda göreceli demans gelişme riski yapılan farklı çalışmalarda 4.7 ile 5.9 kat yüksek bulunmuştur².

Risk Faktörleri

Birçok demografik ve klinik özellik, potansiyel risk faktörü olarak değerlendirilmiştir ve bulgular tutarsızdır. Risk faktörleri ileri yaş, ağır motor

semptomların olması, konuşma bozukluğu ve aksiyel tutulumun olması, postüral instabilite ve yürüyüş bozukluğu⁷¹, tremor dominant PH hastaları(bu hastalarda postüral instabilite ve yürüyüş bozukluğugelişmeden demans olmadığı gösterilmiştir)⁷², görsel hallüsinasyonlar⁷⁴, dopaminerjik tedaviden sonra hallüsinasyonların başlaması⁷⁴ şeklinde sıralanabilir.

Nöropatoloji

Parkinson Hastalığındaki kognitif yıkımdan sorumlu olan patolojik değişiklikler heterojen vekomplekstir. Başlıca patolojik değişiklik nöronal kayıp ve dejenerasyondur. Bununla birlikte hangi alanların öncelikle dejenere olduğu ve bu dejenerasyonun hangi klinik bulgulardan sorumluluğu tümüyle açık değildir. Patolojik değişikliklerin altında yatan sebepler Lewy cisimcikilişkili patolojiyi, Alzheimer hastalığı ilişkili patolojiyi, vasküler patolojiyi veya bunların kombinasyonunu içermektedir.

Lewy Cisimcik Patolojisi

Parkinson Hastalığı patolojisi ile ilgili bilgiler 1912'de Frederic H. Lewy'nin PH hastalarında inklüzyon cisimciklerini görmesiyle başlamaktadır⁷⁵. Lewy cisimcik olarak bilinen bu sferikal filamentöz inklüzyonlar 100 yıllardır hastalığın patolojisi ile ilgili tartışmaların merkezinde olmuştur. 1997'de Polymeropoulos ve arkadaşları, otozomal dominant PH olanİtalyan akrabalarda ve 3 ayrı Yunan ailesinde presinaptik protein olan α -sinükleini kodlayan gende mutasyon saptamışlardır⁷⁶. Sonrasında Spillantini ve arkadaşları, idyopatik PH ve DLB'de Lewy cisimcik ile aynı immunohistokimyasal özelliklere sahip olan Lewy nöritlerini tanımlamışlardır⁷⁷. Hemen sonrasında PH'nin hem sporadik hem de genetik formlarında Lewy cisimciklerdeki α -sinüklein agregatları gösterilmiştir⁷⁸.

Parkinson Hastalığı Demansında Lewy cisimcikleri kortikal yapılarda çok miktarda bulunmaktadır. Kortikal Lewy cismcikleri hematoksilen-eosin boyaması ile daha farklı morfolojide görünmektedirler. Tipik olarak substantia nigrada olduğu gibi etraflarında kolaylıkla ayırtedilebilen halo bulunmaktadır⁷⁹. Kortikal Lewy cisimcikleri PHD'de spesifik patolojik bulgulardandır ve demans ile ilişkilidir⁸⁰⁻⁸¹.

Alzheimer Hastalığı İlişkili Patoloji

Alois Alzheimer'in 1907'de AH'nın temel patolojisini oluşturan nöritik plaklar ve nörofibriler yumakları keşfetmesiyle birçok şey öğrenildi. Nörofibriller yumakların ve nöritik plakların yapısı ve bunların demansla ilişkisi araştırıldı. Çift sarmallı filamanların ana bileşeni olan hiperfosforile tau proteinin ve amiloid plakların ana bileşeni olan A β peptidin keşfi yine önemli buluşlardandır⁸².

Plak ve yumaklar PHD'da göreceli olarak biraz daha sık bulunmasına rağmen demans kliniği ile anlamlı ilişkisine dair yazılar az sayıdadır. Alzheimer hastalığı ilişkili patolojigöstermeyen birçok PHD vakası rapor edilmiştir. Yine birçok çalışmada PHD'de Lewy cisimcik patolojisine karşın, Alzheimer hastalığı ile ilişkili patolojinin demans ile daha zayıf ilişki gösterdiği bildirilmiştir⁸⁰.

Patolojinin Dağılımı ve Klinikopatolojik İlişki

Parkinson Hastalığında başlıca dejenerasyonun substantia nigra da olduğu bulunduktan sonra patolojik değişiklikler ile ilgili bilgiler artmıştır⁸³. Lewy cisimcik patolojisi önce substantia nigra pars compacta ön kesiminde oluşmakta, daha sonra paranigral, medial ve dorsal alanlara yayılmaktadır. Özellikle melanize ve dopaminerjik nöronlarda nöronal kayıp görülmektedir⁸⁴. Bu değişikliklerle striatumda dopamin, tirozin hidroksilaz ve dopamin transport aktivitesinde azalma görülmektedir ki bu da PH'da görülen motor semptomlar ile ilişkilidir⁸⁵.

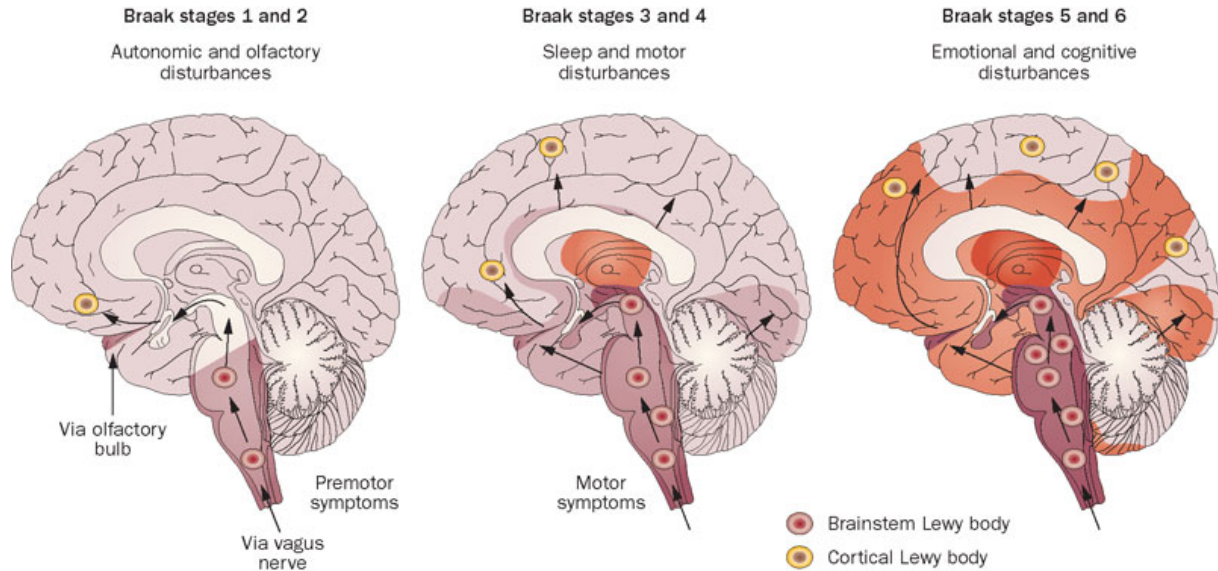
Parkinson Hastalığında dejenerasyonun substantia nigranın ötesinde, sadece dopaminerjik nükleuslarda değil, bazal kolinerjik yapılarda, vagus sinirinin dorsal motor çekirdeğinde, olfaktor yapılarda, raphe nükleusda, locus coeruleusda, pedunkulopontin nükleusda, hipotalamik nükleusda, spinal nükleus ve kortikal yapılarda da olduğu bilinmektedir. Lewy cisimcik patolojisi, Alzheimer hastalığı ile ilişkili patoloji ve vasküler değişiklikler, bu yapılarda nöronal kayıplara sebep olduğu düşünülen başlıca patolojik değişikliklerdir. Özellikle Lewy cisimcikpatolojisi çeşitli sinükleopatilerde striatumda gösterilmiştir⁸⁶. Ayrıca Lewy cisimcik patolojisi periferik sinir sisteminde de görülmektedir; otonomik çekirdekler, barsak, kalp, adrenal ve tükrük bezleri gibi. Lewy cisimcik patolojisi ayrıca hem limbik hem de neokortikal yapılarda da tarif edilmiştir. Kortikal Lewy cisimcik patolojüyükünün klinik semptomatolojisi ile ve diğer sinükleinopatiler ile ilişkisi araştırılmıştır.

Parahipokampal Lewy cisimcik patoloji yükünün demans için belirleyici olduğu ve patolojinin heterojen olduğu gösterilmiştir⁸⁷. Yine benzer şekilde PHD'de entorhinal korteks ve anterior singulat kortekste Lewy cisimcik patoloji yükünün kognitif bozukluk ile orantılı olduğu görülmüştür⁸⁸. Parahipokampus ve amigdaladaki Lewy cisimcik patolojinin ağırlığı ile görsel hallüsinasyonlar arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca inferior temporal kortikal yapılardaki patoloji ile ilişkilendirilmiştir⁸⁹.

Hastalığın Progresyonu

Braak ve arkadaşları PH hasta beyinlerinde çalışmışlar ve Braak evrelemesini geliştirmişlerdir. Bu evrelemeye göre patolojik değişiklikler glossofaringeal ve vagus sinirlerinin dorsal motor çekirdeklerinde ve olfaktor çekirdekte başlamakta ve caudo-rostral progresyonla mesokortikal ve neokortikal yapılara ulaşmaktadır. Evre 1 ve 2'de patolojik ve otonomik ve olfaktor değişiklikler vardır, fakat motor ve uyku bozukluğu belirtileri substantia nigranın tutulumu ile evre 3 ve 4'te ortaya çıkmaktadır. Daha sonraki evrelerde ise kognitif yıkım görülmektedir (evre 5-6)⁹⁰⁻⁹¹.

Şekil 3. Parkinson hastalığında Braak evrelemesi şematik gösterimi⁹⁰



Braak'ın evreleme sistemine karşı olan çalışmalar da yayınlanmıştır. Jellinger ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada yaşlı bireylerin % 50'sinde yaygın α -sinüklein lezyonlarının olduğu ve bu kişilerde nöropsikiyatrik

semptomların olmadığı belirtilmiştir. Tek başına Lewy cisimcik patolojisinin klinik ve prognostik açıdan önemli olmadığı, patolojik α -sinükleinin anlamlı ölçüde birikimi ve bunu takip eden nöronal ve sinaps kayıplarının daha anlamlı olduğu anlatılmıştır⁹². Patolojik değişikliklerin altında yatan mekanizmalar hala net olarak açıklanamamıştır. α -sinükleinin fazla üretimi, şaperonların ve diğer ubiquitin-protosom sisteminin disfonksiyonu, inflamasyon, oksidatif stres, eksitotoksisite, mitokondrial disfonksiyon veya bunların bileşiminin sorumlu olabileceği düşünülmektedir⁹³.

Tanı Ölçütleri

Tablo 7. Muhtemel PHD tanı ölçütleri²

<p>A. Temel özellikler:</p> <p>1- Queen Square Beyin Bankası ölçütlerine göre Parkinson Hastalığı tanısı</p> <p>2- Sinsi başlangıçlı, yavaş ilerleyen bilinen Parkinson hastalığı ile ilişkili gelişen ve hikaye, klinik ve mental muayene ile tanı konulan ve bu şekilde tanımlanan demans sendromu</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Birden fazla kognitif alanda bozukluk▪ Hastalık öncesi düzeylerden kötüleşme göstermesi▪ Motor veya otonom semptomlara atfedilenlerden bağımsız olarak günlük yaşama (sosyal, mesleki veya kişisel bakım) zarar verecek kadar şiddette bozukluklar
<p>B. İlişkili klinik özellikler:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Kognitif bozuklukların dört temel kognitif alandan (dalgalanabilen dikkat bozukluğu, yürütücü işlevlerde bozukluk, görsel-mekansal işlevlerde bozukluk ve genellikle ipucu ile iyileşen serbest hatırlama belleğinde bozukluk) en az ikisinde bozukluk görülen tipik profilini içermektedir.▪ En az bir davranışsal semptomun varlığı (apati, depresif veya anksiyöz duygudurum, hallüsinasyonlar, delüzyonlar, aşırı gündüz uykululuk) muhtemel PHD tanısını desteklemektedir ancak, davranışsal semptomların bulunmaması tanıyı dışlamaz.
<p>C. PHD'yi dışlamayan, fakat tanıyı şüpheli hale getiren özellikler olmamalıdır. Bunlar;</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Kendi başına kognitif bozukluğa yol açabilecek, fakat demansı nedeni olmadığına karar verilen herhangi bir bozukluğun eşlik etmesi, örn; görüntüleme anlamlı vasküler hastalığın varlığı▪ Motor ve kognitif semptomların gelişimi arasındaki zamansal aralığın bilinmemesi
<p>D. Mental bozukluğun nedeni olarak diğer durumlar olmamalıdır. Bunlar;</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Sistemik hastalıklar veya bozukluklar ve ilaç zehirlenmesi▪ DSM 5'e göre Major Depresif Bozukluk▪ NINDS-AIREN'e göre muhtemel vasküler demans ölçütleri ile uyumlu özellikler

Tablo 8. Olası PHD tanı ölçütleri²

A. Temel özelliklerin ikisi de bulunmalıdır
B. İlişkili klinik özellikler; <ul style="list-style-type: none">▪ Bir veya daha fazla alanda atipik kognitif bozukluk profili, belirgin veya resesif tip (bellek, ipucu verilmesi veya tanıma ödevleri ile iyileşmez)▪ Davranışsal semptomlar bulunabilir veya bulunmayabilir)
C. PHD'yi dışlamayan, fakat tanıyı şüpheli hale getiren özelliklerin bir veya daha fazlası mevcuttur
D. Mental bozukluğun nedeni olarak diğer durumlar olmamalıdır

PHD'de Nörotransmitter Sistemindeki Değişiklikler

Parkinson hastalarında postmortem striatal dokuda dopamin düzeylerinin azaldığı ilk kez 1960 yılında Hornykiewicz ve Ehringer tarafından yayınlanmıştır⁹⁴ ve 1998'de İngilizce olarak tekrar basılmıştır⁹⁵. Replasman tedavisi ile ilgili çalışmalar yine o yıllarda yapılmaya başlanmıştır⁹⁶⁻⁹⁷.

Dopamin

Presinaptik dopaminerjik ölçümler

PHD'de dopamin ve homovanillik asit konsantrasyonları PH'ye göre daha düşük bulunmuştur. Substantia nigra (SN)'ki nöron kaybını dopamin kaybı izlemektedir⁹⁸. Dopamin transporter yoğunluğu dopamin konsantrasyonundaki azalmayı yansıtır. Bu, PHD hastalarında in vivo ve in vitro olarak ölçülmüş ve PH hastalarındaki seviyelerden daha düşük bulunmuştur⁹⁹. Dopamin transporter yoğunluğu ve substantia nigra çift taraflı anlamlı kayıp olduğu halde başlangıçta iki hemisfer arasında simetrik değildir ve semptomların tek taraflı başlangıcı bu durumu yansıtmaktadır¹⁰⁰⁻¹⁰¹. PHD sürecinde dopamin belirteçlerinin çift taraflı benzer şekilde azaldığı gösterilmiştir.

Nigrostriatal kollateraller yolu ile dopamin alan talamusda da PH hayvan modellerinde dopamin transporter immunoreaktivitenin azaldığı gösterilmiştir. Yine benzer şekilde nigrotalamik dopaminin PHD'de azaldığı gösterilmiştir¹⁰². Düşük dopamin transporter yoğunluğu ile (özellikle nükleus accumbensde) kognisyondaki azalmaya eğilim olduğu görülmüştür. L-dopa pozitron emisyon tomografi (PET) görüntüleme kullanılarak yapılan bir çalışmada striatal dopaminerjik azalmanın PH'da kognitif bozulmaya katkıda bulunduğu

gösterilmiştir¹⁰³. Yine başka bir çalışmada da PHD, PH ve DLB hastalarında dopamin transporter yoğunluğundaki ilerleyici azalmanın kognitif yıkım ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir¹⁰⁴.

Postsinaptik dopaminerjik ölçümler

Postmortem analizlerde demansı olmayan PH'da D2 reseptör yoğunluğunun striatumda %70'den fazla upregüle olduğu gösterilmiş¹⁰⁵, yine bu çalışmada kognitif problemi olan PH'da kognitif problemi olmayanlara göre düşük striatal D2 bağlama düzeyleri tespit edilmiştir. Talamusda PH'da kontrol grubuna kıyasla tüm bölgelerdeki D2 reseptörlerinde 2 kat "upregülasyon" görülmüş, ancak PHD hastalarında bu "upregülasyonun" anlamlı olarak sadece motor talamik ventrointermedius çekirdekte olduğu tespit edilmiştir. Striatum ve talamusdan sonra en çok D2 yoğunluğu kortekste, özellikle temporal alanda gözlenir. Temporal kortekste PHD ve DLB hastalarında D2 reseptörleri anlamlı olarak %40'dan fazla azalmış olduğu gösterilmiş ki bu azalma AH hastalarında gösterilmemiştir¹⁰⁶. D2 reseptör değişikliklerinin klinik semptomlar üzerine etkisi bulunmaktadır. Azalmış temporal kortikal D2 yoğunluğu, kognitif yıkım ile ilişkili olmakla beraber bunun hallüsinasyon ve delüzyonlarla ilişkisi bulunmamıştır¹⁰⁷.

Asetilkolin

PHD'de bir diğer major nörotransmitter sistem kolinerjik sistemdir. Beyinde 3 temel kolinerjik kaynak mevcuttur. Kortikal kolinerjik girdilerin başlıca kaynağı bazal önbeyin kompleksidir¹⁰⁸. İkinci kaynak pedinkulopontin nükleus olup bu nükleusun talamusa, serebelluma ve birçok beyinsapı çekirdeğine girdileri bulunmaktadır¹⁰⁹. Üçüncü olarak striatumda kolinerjik internöronlar daha düşük bir asetilkolin rezervi gösterirler(% 1-2)¹¹⁰. Asetilkolinin ve kolinerjik eksikliğin demans ve kognitif bozukluktaki önemi 30 yıl önce tanınmaya başlanmıştır¹¹¹. Bundan birkaç yıl sonra da PH'da fark edilmiştir¹¹².

İlk yıllarda PH'da kolinerjik eksiklik olmadığı savunulmuş¹¹³, daha sonraları dopaminin yanında diğer transmitterlerinde eksikliği anlaşılmıştır. Birçok çalışmada kolinerjik bazal önbeyin nöronlarında¹¹⁴, kortikal kolinasetiltransferaz (ChAT) ve asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesinde anlamlı azalmalar olduğu vurgulanmıştır. PHD'da kortikal loblarda ChAT'ın büyük oranlarda azaldığı, AChE'nin daha az oranlarda azaldığı tespit edilmiştir¹¹⁵. Yine

aynı çalışmada PHD'da ChAT'ın azalması kognitif bozulma ile ilişkili bulunmuşken plak veya yumaklarla ilişki bulunmamıştır. PH'da azalmış neokortikal ChAT (özellikle temporal), Meynert çekirdeğindeki nöron sayısı ile orantılı bulunmuş. Bu da, PH'daki kognitif yıkımdan bu kolinerjik nöronların primer dejenerasyonunun sorumlu tutulabileceği fikrini desteklemektedir. Başka çalışmalarla da bu bilgileri doğrulanmıştır. Temporal, prefrontal korteks ve hipokampusta ki ChAT aktivitesinin PH'deki kognitif bozukluk ile ilişkili olduğu fakat bunun AH patolojisi ile ilişkili olmadığı, kortikal Lewy cisimciklerinin sayısı ile orantılı olduğu gösterilmiştir¹¹⁶. In vivo PET ölçümleri ile AChE'nin PHD'lerde tüm korteksde azaldığı rapor edilmiştir¹¹⁷. PHD'detalamusta uzun parkinsonizm ve demans süresi ile ilgili olarak retiküler, mediodorsal ve sentromedian nükleuslarda ChAT'ın anlamlı olarak azaldığı görülmüştür¹¹⁸. Genel olarak PHD'da AH'na göre hem presinaptik kortikal aktivitelerde hem de striatum vepedinkulopontin nükleusdan talamusa olan projeksiyonlarda kolinerjik kaybın daha fazla olduğu anlaşılmıştır. AH'de de olduğu gibi Lewy cisimcik patolojisi ve geniş hücre kayıpları ile beraber Meynert çekirdeğinin tutulumu gösterilmiştir¹¹⁹.

Tek-foton emüsyon komputere tomografi (SPECT) çalışmalarında PHD'de korteksin her tarafında veziküler ACh transportunun azaldığı, PH'da ise bu azalmanın sadece pariyetal ve oksipital kortekste olduğu gösterilmiştir¹²⁰. Benzer şekilde PET çalışmalarında da AChE aktivitesinin AH'ye göre PHD'de daha fazla azaldığı rapor edilmiştir¹²¹. Bohnen ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada çalışma belleği, dikkat ve yürütücü fonksiyonlarla orantılı olarak kortikal AChE aktivitesinin PHD'de % 21, PH'de % 13 azaldığı görülmüş fakat motor semptomların şiddeti ile ilişki bulunamamıştır¹²². Kolinerjik ölçümlerde büyük oranlarda azalmaların görüldüğü PHD ve DLB hastalarında görsel hallüsinasyonların daha çok olduğu tespit edilmiştir. Görsel halüsinasyonu olan DLB hastalarında ChAT defisitinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir¹²³.

Asetilkolindeki azalmanın göreceli olarak serotonerjik sistemi baskın hale getirdiği ve bunun görsel hallüsinasyonlara eğilimi arttırdığı düşünülmüştür.

GABA

Anksiyete, insomni ve artmış gündüz uykusu PHD ve DLB'da sıkça karşılaşılan şikayetlerdir ve bunlar GABAerjik mekanizmalar üzerinden etki eden benzodiazepin veya modafinil gibi ilaçlara cevap verirler. PHD'da bazal ganglia devresinin GABAerjik bileşenleri muhtemelen etkilenmektedir. İleri

dönem PH'de striatumdaki GABAerjik nöronların selektif dentritik düzensizliği rapor edilmiş ve yürütücü fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiştir¹²⁴.

Serotonin

Depresyon PHD ve DLB'da sık görülen semptomlarından biridir. Bir çalışmada PH'da raphe nukleusun etkilendiği¹²⁵ ve DLB'de raphe nukleusta Lewy cisimcik patolojisi ve nöron kaybı bildirilmişken¹²⁶, bir diğer çalışmada anlamlı nöron kaybı bulunmamıştır¹²⁷. Demansı olan ya da olmayan PH'da striatum, pallidum ve kortekste raphe nöron kaybı ve azalmış serotonin konsantrasyonları açısından fark bulunmamıştır¹²⁸. Daha çoktransmitter sistemlerdeki dengenin önemli olabileceği söylenmektedir¹²⁹.

Noradrenalin

PH'da "locus coeruleus" dejenerasyonu bildirilmiş olup bu durumun ve duygudurum bozukluğu ve silik kognitif değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmüştür¹³⁰. Dopamin ve noradrenalin terminallerinin işaretlendiği PET çalışmasında depresyonu olan PH hastalarında olmayanlara göre singulat korteks, amigdala, talamus ve lokus coeruleusda sinyal azalması gösterilmiştir¹³¹. PHD'da PH'a göre noradrenerjik kaybın daha fazla olduğu rapor edilmiştir¹³². Yine PHD'da noradrenerjik kaybın kognitif yıkım ve "locus coeruleus"da sinapslardaki morfolojik değişiklikler ile orantılı olduğu bildirilmiştir¹³³.

PHD Hastalarında Kognitif Profil

Dikkat ve Yürütücü Fonksiyonlar

Yürütücü fonksiyonlar planlama, başlatma, ardı sıra işleri yapma, kompleks hedefe yönelik davranışları kapsamaktadır¹³⁴. Dikkat ve yürütücü fonksiyonlar PHD hastalarında AH hastalarına göre daha bozuk bulunmuştur¹³⁵. Dikkat ve yürütücü fonksiyonlardaki bozukluk, PHD hastalarının günlük yaşamsal aktivite performanslarını etkileyen en önemli unsurlardan biridir¹³⁶. Dikkat¹³⁷ ve yürütücü fonksiyonların¹³⁸ PH hastalarındaki görsel hallüsinasyonlar ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bellek

Bellek şikayetleri PHD hastalarının %67'sinin başvuru şikayeti iken AH'da bu oran %100'dür². Alzheimer Hastalarında en erken bozulma epizodik yakın bellekte görülür. Özellikle entorhinal korteksin ve hipokampusun etkilendiği medial temporal lobdaki patoloji ile ilişkilidir. PHD'da bilgiyi depolamada sorun

yoktur, bilgiyi geri çağırma bozukluğumevcuttur, hastalar ipucu verildiğinde hatırlayabilirler¹³⁹.

Lisan

Cummings ve arkadaşlarının yapmış olduğu geniş kapsamlı bir çalışmada 16 PHD hastası, 35 PH hastası ve 10 AH hastası lisan fonksiyonları yönünden değerlendirilmiştir. Yaş, MMSE ve hastalık süresi açısından benzer deneklerin olduğu çalışmada, PHD hastalarında uygun ses tonu, artikülasyon, hız ve anlaşılabilirlik açısından daha çok bozukluk tespit edilmiştir. PHD hastalarının daha kısa cümle kurduğu ve bu cümlelerin gramer olarak basit yapıda olduğu bildirilmiştir¹⁴⁰.

Hallüsinasyonlar ve Delüzyonlar

Hallüsinasyonlar PHD'de %45-65 arasında görülmektedir¹⁴¹⁻⁶⁸. Bu oran AH'da %4-8 arasında değişmektedir¹⁴²⁻¹⁴³. PHD'de görsel hallüsinasyonlar işitsel hallüsinasyonlara göre iki kat daha fazla ortaya çıkar ve çoğunluğu karmaşık hallüsinasyonlardır. En yaygın olarak tanıdık olmayan insanlar görülür fakat aile bireyleri, vücut parçaları, hayvanlar veya makineler olabilir. Renkli, durağan ve merkezi yerleşimli olabilir¹⁴⁴. İki semptom genellikle birlikte görülmesine karşın delüzyonlar hallüsinasyonlardan daha nadirdir. Delüzyonlar AH'de biraz daha fazla görülür.

Uyku Bozuklukları

REM uykusu davranış bozukluğunun (RDB) demans için bağımsız bir risk faktörü olabileceğine dair bulgular mevcuttur¹⁴⁵. Ardışık 93 olgudan oluşan bir RDB serisinde 25 PH tanılı hastadan 10'unda PHD saptanmıştır¹⁴⁶. Diğer yandan gündüz aşırı uykululuğunun PHD için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir¹⁴⁷.

GEREÇ VE YÖNTEM

Denekler ve Çalışma Deseni

Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan 10.10.2013 tarihinde 2013-304 sayılı onay alınarak başlandı.

Bu çalışma MEÜTF Nöroloji AD Demans ve Parkinson Hastalığı Polikliniklerinde takip edilen hastalarda kesitsel vaka kontrollü çalışma olarak planlandı. 2013-2014 tarihleri arasında polikliniğe başvuran olgular arasından tarafımızdan yapılan değerlendirme sonucunda Alzheimer hastalığı ve Parkinson Hastalığı Demansı tanısı alan hastalar dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilecek hasta ve kontrol gruplarının örneklem dağılımı power analiz ile hesaplandı. %95 güven aralığı ile örneklem çapı 60 AH(DSM-V ve NINCDS-ARDA tanı ölçütlerine göre), 60 PHD(Movement Disorders Society tanı ölçütlerine göre)ve 120 sağlıklı kontrol olarak belirlendi. Kontrol grubu için benzer yaş aralığında ve aynı coğrafi koşullarda yaşamak dışında herhangi bir dahil edilme ölçütü belirlenmedi. Cinsiyet ve eğitim düzeyi için ön koşul belirlenmedi. Kontrol grubu hasta eşleri ve birinci derece yakınlarından oluşturularak yaş ve cinsiyet eşleşmesinin uyumlu olmasının yanısıra yaşam koşullarının da kabaca benzer olması planlandı. Tüm bireylere önceden hazırlanan bilgilendirilmiş onam formlarının okutulup imzalanması sağlandı.

Çalışmanın dışlanma şartları olarak; 18 yaşından küçük olmak, hamile olmak, demansiyel sendrom zemininde gelişen akut konfüzyonel durum, metabolik koma, postepileptik bilişsel bozukluk gibi kognitif performansı etkileyebilecek ikincil medikal problemi olmak, tanı testlerinin uygulanmasına engel teşkil edecek dil (Türkçe konuşamamak vb), görsel (ileri derecede görme kusuru), işitsel (cihazla düzeltilemeyen işitme problemi) gibi bir problemi olmak, testlerin uygulanmasına engel olacak ikincil akut psikiyatrik bozukluğu (psikotik atak vb) olmak belirlendi.

Tüm bireylerin detaylı anamnez ve muayeneleri yapıldı. Gerekli tetkikler değerlendirildi. Tüm bireylere özel bir veritabanına kayıtlı olan özgün nöropsikolojik test bataryalarıuygulanarak demans alt tipi tanısı danışman öğretim üyesi gözlemi altında konuldu. Tüm bataryaların Türkçe geçerlik güvenilirlik analizleri yapılmış olanlardan seçilmesine özen gösterildi. Batarya seçiminde en az bir fonksiyonellik ölçeği, bir tarama testi, bir global

değerlendirme ölçeği, bir nöropsikiyatrik ölçek ve en az bir farklı kognitif alanı gösteren alt test olmasına özen gösterildi.

Kullanılan Test Bataryaları şunlardır:

1. Blasted Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA) Testi,
2. Enstrumental GYA Testi ,
3. MMSE (Eğitimli veya eğitimsiz versiyon),
4. Parkinson hastaları için UPDRS formu (hastanın parkinsonizm açısından yapılan muayene ile belirlendi),
5. Sayı menzili testi,
6. Hesaplama testi,
7. Soyutlama testi,
8. Sözel akıcılık testi,
9. Kelime listesi öğrenme testi,
10. Kelime listesi hatırlama testi,
11. Kelime listesi tanıma testi,
12. Boston isimlendirme testi,
13. Anlama testi,
14. Konstrüksiyon testi,
15. Görsel bellek testi,
16. Saat çizme testi ,
17. Nöropsikiyatrik envanter
18. Global Bozulma Ölçeği
19. Klinik Demans Evreleme Ölçeği

Bu değerlendirme bireyin performansına göre yaklaşık bir saat sürdü. Parkinson hastalığı demansı olan hastalara nöropsikolojik testler hastalar dopaminerjik ilaç etkisi altında iken (“on” döneminde) yapıldı.

Gereçler

Sosyodemografik Veri Formları

Olguların yaşı, cinsiyeti, resmî eğitim süresi, dominant eli, medeni durumu, hastalığın fark edilene var oluş süresi, fiziksel hastalık öyküsü (travma, tiroid fonksiyon bozukluğu gibi), vasküler risk faktörü (Diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı durumlarından herhangi

birinin bulunması durumunda vasküler risk pozitif kabul edilmiştir), alkol ve sigara kullanım öyküsü ve ailede demans öyküsü değerlendirildi.

Blessed Alışkanlık ve Demans Skalası

Blessed demans skalası'nın iki ayrı formu (blessed yetenek kaybı ve blessed alışkanlık testi) bulunmaktadır. Testin ilk kısmında hastaların basit ev işlerini yapabilme, az miktarda para ile baş edebilme, bir listeyi hatırlama, evde odaların yerlerini bulabilme, tanıdık sokakta yol bulabilme, çevreyi yorumlama, yakın dönemi hatırlama ve geçmişte yaşama eğilimlerinde değerlendirilir. Hastalar kayıp derecelerine göre (hiç kayıp yok, biraz kayıp, ağır kayıp) skorlanır. Toplam puan 0 ile 8 arasında skorlanır. İkinci kısımda ise hastaların yemek yeme, giyinme işlevleri ve idrar kaçırma durumu sorgulanır. Toplam puan 0 ile 9 arasında skorlanır.

Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği-EGYA

Enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri ölçeği Lawton ve Brody tarafından geliştirilmiştir. 7 sorudan oluşur. Bu sorular telefon kullanabilme, yolculuk etme, gıda ve giysi alışverişi, yemek hazırlama, ev işleri, ilaçlarını tanıma ve kullanabilme ve son olarak para ile ilgili işleri yapabilmeye. Sorular normal ise 0, hafif bozuk ise 1, tam bozuka 2 olarak puanlanır. Toplam puan 0 (normal) ile 14 arası değişir. İşlevsellik azaldıkça puan artar.

Ölçek için gerekli bilgi hastaların eşlerinden, bakım verenlerinden, hastanın kendisinden ve klinik gözlemden elde edildi.

Parkinson hastaları için UPDRS skoru

Bu test sadece Parkinson hastalığı olanlara uygulandığıdır. Hastanın konuşması, yüz ifadesi, ekstremitelerindeki istirahat ve postural tremoru, rijiditesi, bradikinezi, sandalyeden doğrulması, postürü, yürümesi, postural insitabilitesi değerlendirilir. Hastada mevcut olan muayene bulgularına göre puanlama yapılır. Puanı yüksek olan hastanın Parkinson hastalığının motor belirtilerinin daha ağır olduğu söylenebilir.

Mini-mental durum değerlendirme testi (MMSE)

Mini-mental durum değerlendirme testi (MMSE – mini-mental state examination) 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından, hastaların kognitif durumlarının taranması amacıyla oluşturulmuştur. Tüm dünyada yaygın kullanımı olan test daha sonra 1997 yılında Molloy ve Standish tarafından uygulayıcılar arasındaki farklılığı azaltmak için standardize uygulama kılavuzu

eşliğinde kullanılmıştır. Testin Türk toplumu için standardizasyonu, Güngen ve arkadaşları tarafından 2002'de yapılmıştır. Test oryantasyon (yer, zaman), hızlı bellek, dikkat ve hesap yapma, bellek, lisan (isimlendirme, tekrarlama, okuma, üç aşamalı komut, yazma), yapılandırma gibi alt gruptan oluşmaktadır. Testten alınabilecek maksimum puan 30'dur. 24 – 30 arası puanlar normal sınırlar olarak kabul edilir.

Minimental durum değerlendirme testi, standardize ve eğitimsiz olmak üzere iki çeşittir. Beş yıllık temel eğitimi tamamlamamış olan hastalara MMSE-E (eğitimsiz), 5 yıllık temel eğitimi ve/veya daha sonraki eğitim dönemlerini de tamamlamış hastalara ise standardize MMSE uygulanmaktadır. Çalışmamızda da bu esasa uygun olarak tüm hastalara bu testin uygulanmasına özen gösterildi.

Sayı menzili testi

Wechler bellek ölçeği-gözden geçirilmiş formu testinin dikkat/konsantrasyon dizini içinde yer alan sayı menzili testi, işitsel dikkati ölçen testlerden biridir. Sayı menzili testi ileri sayı menzili ve geri sayı menzili olarak birbirinden farklı kognitif alanlarla ilişkili olan iki farklı alt testten oluşur. Bu iki alt testin benzerlikleri her ikisinin de işitsel dikkatle ilişkili olmaları ve kısa süreli kayıt kapasitesine bağlı olmalarıyla sınırlıdır. Bu çalışmada aşağıdaki serilersözeldikkati değerlendirmek amacı ile kullanıldı.

- 2, 8 / 5,1
- 3,7,2 /4,9,3
- 5,1,6,9 / 6,2,9,4
- 8,3,5,2,9 / 6,1,0,7,4
- 2,8,5,1,6,4 / 9,1,7,2,0,3
- 4,0,7,2,9,1,6 / 3,5,0,8,1,7,2

Hesaplama testi

Bu testte hastaların basit matematik işlemlerini yapıp yapamadığı ölçülür. Bu açıdan “5+3, 15+7, 13x5, 39/3, 31-8” işlemlerinin cevaplaması beklenir. Süre kısıtlaması yoktur. Çalışmamızda eğitim düzeyi uygun olan hastalarda bu test uygulandı.

Soyutlama testi

Soyutlama testi için hastaya “ayaklarıma karasular indi, üzüm üzüme baka baka kararır, ağaç yaşken eğilir“ atasözleri verilip bunu açıklaması istenir. Çalışmamızda yönergeye uygun olarak eğitim düzeyi uygun olan hastalarda soyutlama becerisi değerlendirilerek her doğru cevap 1 puan (toplam 3 puan) ile skorlandı.

Kelime listesi öğrenme testi

Hastaya 10 kelimelik bir liste (yağ, mektup, sopa, bina, kol, sahil, kedi, bilet, motor, çimen) okunacağı ve her işlemden sonra listeden hatırlayabildiklerini sayması istenir. 10 kelimelik liste her kelime için 1 saniyelik süre tanınarak hastaya okunur. Okuma bittikten sonra hastadan, o listeden hatırlayabildiklerini sayması istenir. Hastanın saydıkları bittikten sonra aynı liste tekrar okunur ve işlem tekrarlanır. Sonrasında bir kez daha aynı işlem uygulanır. Her hatırlanan kelime 1 puan ile skorlanır ve 3 işlem için toplam puanlar kaydedilir. Denemeler arasında birer dakikaya verilir.

Kelime listesi hatırlama testi

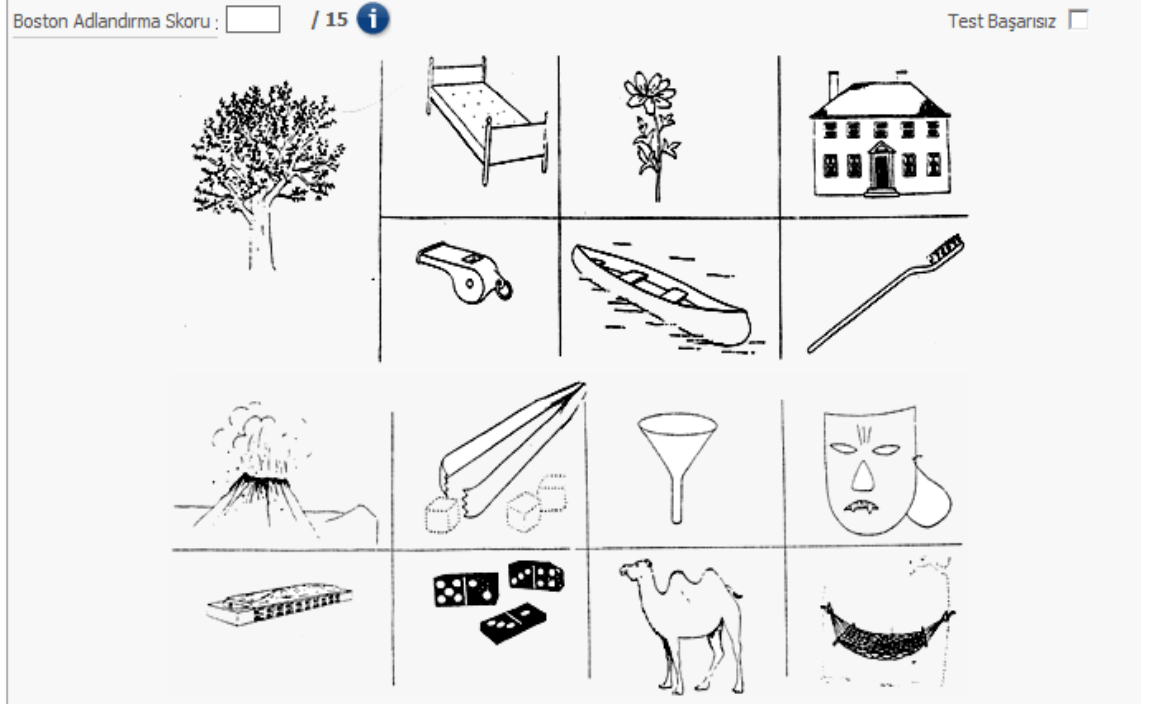
Kelime listesi öğrenme testi sırasında uygulanan başka testler ile (biz Boston isimlendirme testi, anlama ve görsel bellek testlerini uyguladık) öğrenmeden sonra yeterli zaman geçmesi sağlanır. Hatırlama testi için daha önce 3 defa tekrarlanan kelime listesinden hastanın aklında kalanları sayması istenir. Hastanın bildikleri işaretlenir. Kaç kelime bildiyse skor'a yazılır.

Kelime listesi tanıma testi

Hastaya kelime listesi öğrenme testinde 3 defa tekrarlanan kelime listesi ve daha önce okunmayan farklı 10 kelime okunur. Hastaya bu kelimelerin hangisinin daha önce okunduğu hangisinin okunmadığı sorulur. Toplam 20 puan üzerinden puanlama yapılır.

Boston isimlendirme testi

Test Kaplan, Goodglass ve Weintraub tarafından 1983 yılında geliştirilmiştir. Öncelikle, nesnelere tanıma ve adlandırma yeteneğini ölçmektedir. Bu teste hastalara en sık bilebildiği 5 şekil, orta sıklıkta bilinen 5 şekil ve az sıklıkta bilinen 5 şekil gösterildi. Hastadan bunların adlarını söylemesi istenir ve her doğru cevap 1 puan olarak skorlanır.



Anlama testi


Hastadan kapaıya işaret etmesi (1 puan), Önce yeri sonra tavanı göstermesi (2 puan), sırasıyla burnunu, el bileğini, çenesini göstermesi (3 puan) istenir. Toplam 6 puan üzerinden puanlanır.

Konstrüksiyon testi

Hastadan daire (2 puan), eşkenar dörtgen(3 puan), i ie geçmiş iki dikdörtgen (2 puan) ve küp(4 puan) izmesive aklında tutması istenir.Bu test 5 yılın üzerinde resmi eğitimi olan ve işleme gönüllü olan hastalara uygulandı.Toplam puanı 11 üzerinden değerlendirildi.

KONSTRÜKSİYON YETENEğİ
"Aşağıdaki Őekilleri bakarak ziniz. Sonra tekrar hafızanızdan zimenizi isteyeceğim. Unutmayın"

Konstrüksiyon Yeteneği Daire	<input type="checkbox"/> Şekil <3 mm aralılda kapalı <input type="checkbox"/> embersel Őekli
Konstrüksiyon Yeteneği Eşkenar Drtgen	<input type="checkbox"/> Drt kenar zilmiş <input type="checkbox"/> Drt kenarın tm birleşmiş <input type="checkbox"/> Tm kenarlar yaklaşık eşit
Konstrüksiyon Yeteneği İki dikdrtgen	<input type="checkbox"/> İki Şekil de drt kenarlı <input type="checkbox"/> İki Şekil orjinalle benzer
Konstrüksiyon Yeteneği Kp	<input type="checkbox"/>  boyutlu <input type="checkbox"/> Ön yüz doğru zilmiş <input type="checkbox"/> İçteki zgiiler doğru zilmiş <input type="checkbox"/> Karşılılda kenarlar paralel

Konst. Yetenek Skoru : / 11 

Hiçbirini yapamıyor

Görsel bellek testi

Konstrüksiyon testinde kopyalanan şekillerin araya giren kelime listesi hatırlama ve tanıma testleri gibi testler sonrasında hatırlanması istenir. Aynı şekilde puanlama yapıldı.

Saat çizme testi

Frontal ve frontotemporal işlevleri birarada değerlendirmeye yardımcı olan, aynı zamanda uygulanma kolaylığına sahip bir testtir. Günümüze kadar çok sayıda çalışmada kullanılmış ve çeşitli uygulama yönergeleri önerilmiştir. Çalışmamızda, Sunderland ve arkadaşları tarafından önerilen yönergeye göre test uygulanmıştır. Buna göre, hastadan kendisine verilen 13 cm çapındaki bir daire içine saatin rakamlarını yerleştirilmesi, sonra da akrep ve yelkovanı çizerek saat üzerinde belirli bir zamanı (11'i 10 geç) göstermesi istenir. Test uygulamasında zaman sınırlaması yoktur. Hastanın performansı test uygulayıcısı tarafından gözlenerek kaydedilir. En iyi performans 10, en kötü performans 1 puan alır. Puanlama yönergesi aşağıda gösterilmiştir.

- Çizme girişi ya da açıklama yoktur. (1)
- Çizim sonucundan edinilen izlenim açıklamanın hasta tarafından kısmen anlaşılabilir olduğu, ancak şekil saate benzememektedir. (2)
- Saat kadranı ile numaraların yerleşimi ilişkisizdir. Akrep ve yelkovan çizilmemiştir. (3)
- Numaraların sıralanmasında daha belirgin bozukluk vardır. Saat kadranının bütünlüğü de bozuktur. (4)
- Saat numaralarının bir yerde yoğunlaşmış olarak ya da ters yönde çizilmiştir. (5)
- Saat numaraları uygun çizilmiştir, ama akrep ve yelkovanın uygunsuz kullanımı (örneğin dijital saat gibi yazılması) (6)
- Saat numaraları uygun çizilmiştir, ama akrep yelkovan ayrımı yapılamaz. (7)
- Saat numaraları uygun çizilmiştir, ama akrep yelkovan yerleşimi hatalıdır. (8)
- Saat numaraları uygun çizilmiştir, yelkovan yerleşimi doğru, akrep yerleşimi tam yerinde değildir. (9)
- Saat numaraları uygun çizilmiştir, akrep ve yelkovan yerleşimi doğrudur. (10)

Nöropsikiyatrik envanter

Davranışsal sonlanım ölçütü olarak en sıklıkla kullanılan ölçektir. Hasta yakını veya bakım veren görüşmesi ile puanlanır. Toplam 12 davranışsal alan

1. Hezeyanlar,

2. Hallüsinasyonlar,

- 3.Ajitasyon/Saldırganlık,
- 4.Depresyon/Disfori,
- 5.Anksiyete,
- 6.Elasyon/Öfori,
- 7.Apati/Kayıtsızlık,
- 8.Disinhibisyon,
- 9.İrritabilite/Labilite,
- 10.Anormal motor davranış,
- 11.Uyku/Gece davranışları,

12.İştah ve Yeme değişimleri) öncelikle tarama sorularıyla ilgili sorunun bulunup bulunmaması açısından sorgulanır. Bulunmuyorsa bir sonraki alana geçilir. Hasta yakını o sorunun varlığını onaylarsa, o alana ait dahakapsamlı sorularla ayrıntılandırılır. Sonrasında da sorunun sıklığı (“1 nadir”den, “4 çok sık- her gün”e) ve şiddeti (“1 hafif”ten, “3 ağır”a) için verilen sayısal değerlerin çarpılması o maddenin skorunu oluşturur. Azami puan 144 olabilir. Her madde için o sorunun hasta yakını için doğurduğu sıkıntı 6 puan üzerinden (0 hiç, 5 çok ağır) ayrıca hesaplanır.

İstatistiksel Yöntem

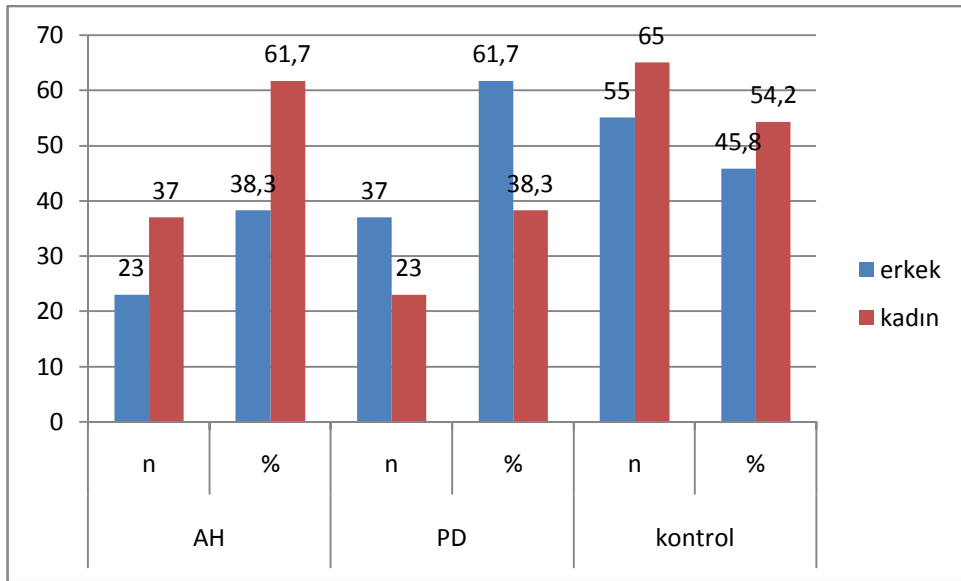
Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 11.5 istatistik paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak sayı ve yüzde değerleri verildi. Hasta ve kontrol grubuyla ilişkili olduğu düşünülen değişkenlere Ki-Kare analizi uygulandı. İlişki tespit edilen parametrelere iki oran testi uygulandı. Normal dağılım koşulunu sağlayan sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler verildi. Hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılığın tespiti için ANOVA yapıldı. Farklılığa sebep olan grupların tespiti için çoklu karşılaştırma testlerinden TUKEY testi kullanıldı. Normal dağılım koşulunu sağlamayan sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak medyan, minimum, maksimum, 1.çeyreklik (Q1) ve 3.çeyreklik(Q3), 2.5 ve 97.5 yüzdelerik değerleri kullanıldı. Hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılığın tespiti için KruskalWallis testi kullanıldı.

BULGULAR

Bu çalışmaya MEÜTF Nöroloji AD Demans ve Parkinson Hastalığı Polikliniklerinde takip edilen 60 AH, 60 PHDve 120 sağlıklı gönüllü dâhil edildi.

Çalışmamıza Alzheimer hastalığı grubunda 23'ü(%38,3) erkek, 37'si(%61,7) kadın 60 hasta, Parkinson hastalığı demansı grubunda 37'si(%61,7) erkek, 23'ü (%38,3) kadın 60 hasta, kontrol grubunda 55'i(%45,8) erkek, 65'i (%54,2) kadın toplam 120 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışmaya katılanların cinsiyet dağılımları grafik 1'de gösterilmiştir.

Grafik 1. Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyet dağılımları



Alzheimer hastalığı tanısı alan hastaların yaş ortalaması $71,4 \pm 6,11$, Parkinson hastalığı demansı tanısı alan hastaların yaş ortalaması $73,32 \pm 7,07$, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalamaları $65,49 \pm 7,07$ idi. Çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı cinsiyet ve yaş farkı gözlenmedi.

Çalışmaya katılan hastalarda eğitim süreleri sorgulandı. Alzheimer demansı tanısı alan hastaların ortalama eğitim yılı 5 yıl, Parkinson hastalığı demansı tanısı alan hastaların ortalama eğitim yılı 5 yıldır. Çalışmaya katılan sağlıklı gönüllülerde ise ortalama eğitim yılı 8 yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi.

Alzheimer demansı tanısı alan hastaların ortalama hastalık yılı 3 yıl, Parkinson hastalığı demansı tanısı alan hastaların ortalama eğitim yılı 4 idi. Çalışmaya katılanların eğitim yılı ve hastalık süresi dağılımları Tablo 9'da gösterilmiştir.

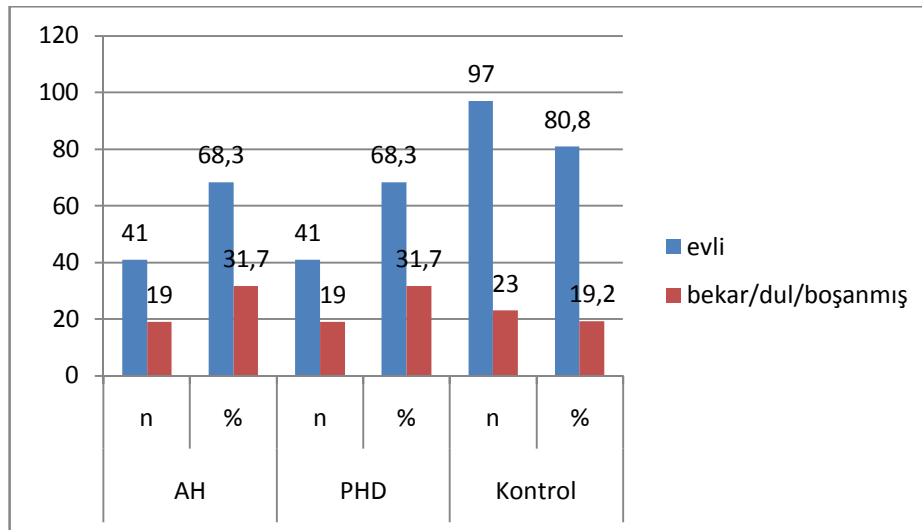
Tablo 9.Çalışmaya katılan bireylerin eğitim ve hastalık süreleri

	AH N=60		PHD N=60		Sağlıklı Kontrol N= 120		P
	medyan	Min-max	medyan	Min-max	medyan	Min-max	
Eğitim süresi (yıl)	5	0-16	5	0,17	8	0-22	0,001
Hastalık süresi (Yıl)	3	0-11	4	1-34	0	0-0	

Çalışmamızda hastaların el dominansı sorgulandı. Alzheimer demansı tanısı alan hastaların 53'ü (88,3) sağ elini, 4'ü(%6,7) sol elini kullanmaktaydı. Hastaların 3'ünde (%5) ise el dominansı yoktu. Parkinson hastalığı demansı tanısı alan hastaların 49'u (81,7) sağ elini, 8'ü(%13,3) sol elini kullanmaktaydı. 3'ünün(%5) ise el dominansı yoktu. Kontrol grubunun ise 104'ü (86,7) sağ elini, 13'ü(%10,8) sol elini kullanmaktaydı. 3'ünün(%2,5) ise el dominansı yoktu (p=0,628).

Çalışmamıza katılanların hastaların medeni durumu sorgulandığında; AH grubunun 41'i (% 68,3) evli,19'u (%31,7) dul, bekâr veya boşanmıştı. Parkinson hastalığı demansı grubunun 41'i (% 68,3) evli,19'u (%31,7) dul, bekâr veya boşanmıştı. Kontrol grubunun 97'i (% 80,8) evli,23'ü (%19,2) dul, bekâr veya boşanmıştı(p=0,8). Medeni durum el ile hastalık tanısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmaya katılan kişilerin medeni durumu grafik 2'de gösterilmiştir.

Grafik 2. Çalışmaya katılan kişilerin medeni durumu



Çalışmamıza katılanların hastaların özgeçmişlerinde anlamlı kafa travması öyküsü sorgulandı. Alzheimer hastalığı grubunda özgeçmişinde travma olan 18 (% 30), olmayan 42 (%70) hasta, 57 alüsinas hastalığı demansı grubunda özgeçmişinde travma olan 17 (% 28,3), olmayan 43 (%71,7) hasta mevcuttu ($p=0,841$). Özgeçmişinde kafa travması olması ile hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Çalışmamıza katılan hastaların özgeçmişinde tiroid fonksiyon bozukluğu sorgulandı. Alzheimer hastalığı grubunda özgeçmişinde tiroid fonksiyon bozukluğu olan 7 (% 11,7), olmayan 53 (%88,3) hasta, 57 alüsinas hastalığı demansı grubunda özgeçmişinde tiroid fonksiyon bozukluğu olan 13 (% 21,7), olmayan 47 (%78,3) hasta mevcuttu ($p=0,142$). Özgeçmişinde tiroid fonksiyon bozukluğu olması ile hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Çalışmamıza katılanların hastaların özgeçmişinde vasküler risk faktörü sorgulandı. Diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığından herhangi birinin bulunması durumunda vasküler risk pozitif, hiçbirinin bulunmaması durumunda ise negatif olarak kabul edilmiştir. Alzheimer hastalığı grubunda özgeçmişinde vasküler risk faktörü pozitifliği olan 48 (% 80), olmayan 12 (%20) hasta, 57 alüsinas hastalığı demansı grubunda özgeçmişinde vasküler risk faktörü pozitifliği olan 44 (% 73,3), olmayan 16 (%26,7) hasta mevcuttu ($p=0,388$). Özgeçmişinde vasküler risk faktörü pozitifliği olması ile hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Çalışmamıza katılanların hastaların alkol kullanımı sorgulandı. Alzheimer hastalığı grubunda özgeçmişinde alkol kullanımı olan 6 (% 10), olmayan 54 (%90) hasta, PHD grubunda özgeçmişinde alkol kullanımı olan 10 (% 16,7), olmayan 50 (%83,3) hasta mevcuttu ($p=0,283$). Özgeçmişinde alkol kullanımı ile hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Çalışmamıza katılanların hastaların sigara kullanımı sorgulandı. Alzheimer hastalığı grubunda özgeçmişinde sigara kullanımı olan 23 (% 38,3), olmayan 37 (%61,7) hasta, 57 alüsinas hastalığı demansı grubunda özgeçmişinde sigara kullanımı olan 28 (% 46,7), olmayan 32 (%53,3) hasta mevcuttu. P değeri 0,356 idi. Özgeçmişinde sigara kullanımı ile hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Çalışmamıza katılan hastaların soygeçmişinde demans öyküsü sorgulandı. Alzheimer hastalığı grubunda soygeçmişinde demans öyküsü olan 21 (% 35), olmayan 39 (%61,7) hasta, 58 alüsinas hastalığı demansı grubunda özgeçmişinde sigara kullanımı olan 21 (% 35), olmayan 39 (%65) hasta mevcuttu (p=1). Soygeçmişinde demans öyküsü olması ile hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Parkinson hastalığı olan grupta UPDRS skoru ortalama 6,26±12,47 (Min-max 9-73) idi.

Çalışma gruplarının işlevsellik testi sonuçları tablo 10'da verilmiştir. Blasted günlük yetenek kaybı değişkeninde; kontrol grubu ile hasta gruplarına ait ortancalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001). Blasted alışkanlık skoru değişkeninde tüm grupların ortancaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001). Alzheimer hastalarının işlevsellik ölçümleri PHD'dan ve kontrollerden anlamlı derecede daha düşük idi.

Enstrumental GYA skoru değişkeninde kontrol grubu ile hasta gruplarına ait ortancalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001).

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının işlevsellik testi sonuçlar

	Alzheimer Demansı n=60			Parkinson Demansı n=60			Sağlıklı Kontrol n=120			p
	medya n	Min- max	Q1- Q3	med yan	Min - max	Q1- Q3	medya n	Min- max	Q1- Q3	
Blasted günlük yetenek kayıbı	2	1-8	1,5-4	2,5	1-9	1-4	2	1-8	1-2	<0,001
Blasted alışkanlık skoru	2	1-19	1-2	2	1- 14	1,2 5-4	1	1-3	1-2	<0,001
Enstrument al GYA skoru	17	1-23	12- 21	17,5 0	1- 23	12, 25- 20, 75	22	11-23	21- 23	<0,001

Çalışma gruplarının başvurularındaki kognitif değerlendirme skorları tablo 11'de gösterilmiştir. Hasta grupları ile kontrol grubu arasında kognitif test skorlarının farkları istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001). Kelime listesi ilk öğrenme testinde AH grubu ile PHD grupları arasındaki test skorlarının farkları istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05). Bu anlamlılığın sebebi AH grubunun test

skorlarının daha düşük olmasından kaynaklanıyordu. Diğer testlerde AH ile PHD arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarının kognitif değerlendirme sonuçlar

	Alzheimer Demansı N=60			Parkinson Demansı N=60			Sağlıklı Kontrol N=120			P
	medyan	Min-max	Q1-Q3	medyan	Min-max	Q1-Q3	medyan	Min-max	Q1-Q3	
MMSE Total	22	7-30	18-25	22	8-29	17-26	28	20-30	27-29,75	<0,001
Kelime Listesi İlk Öğrenme	2	1-5	1-3	3	1-6	2-3	3	1-8	3-5	<0,001
Kelime Listesi 2.Öğrenme	3	1-7	2-4	4	1-7	2-4	5,50	2-9	4-7	<0,001
Kelime Listesi 3.Öğrenme	3	1-7	2-4	4	1-7	3-5	6	2-19	5-7	<0,001
Kelime Listesi Hatırlama	3	1-7	2-3,5	3	1-5	1,75-3	5	1-9	3-5	<0,001
Kelime Listesi Tanıma	13	5-20	10-16	16	10-20	14-17,25	19	10-20	17-20	<0,001

Çalışma gruplarının başvurularındaki diğer değerlendirme skorları tablo 12'de gösterilmiştir. Hasta grupları ile kontrol grubu arasında diğer kognitif test skorlarının farkları istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Hesaplama, sözel akıcılık, kelime listesi ilk öğrenme ve saat çizme testinde AH grubu ile PHD grupları arasındaki test skorlarının farkları istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Bu anlamlılığın sebebi AH grubunun test skorlarının PHD grubuna daha düşük olmasından kaynaklanıyordu. Diğer testlerde AH ile PHD arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Hesaplama testinde AH ile PHD arasındaki bu anlamlı farklılığın hangi parametrelerden kaynaklandığını saptamak amacıyla bazı kovaryantlar (yaş, hastalık ve eğitim süreleri, medeni durum, özgeçmişinde travma, tiroid disfonksiyonu, vasküler risk faktörleri olması, sigara alkol kullanımı) ile bir ilişkisi olup olmadığına bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sözel akıcılık testinde AH ile PHD arasındaki bu anlamlı farklılığın hangi parametrelerden kaynaklandığını saptamak amacıyla bazı kovaryantlar (yaş, hastalık ve eğitim süreleri, medeni durum, özgeçmişinde travma, tiroid

disfonksiyonu, vasküler risk faktörleri olması, sigara alkol kullanımı) ile bir ilişkisi olup olmadığına bakıldı. Hasta gruplarındaki farklılığına eğitim süresinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi vardır ($p<0,05$) ve AH hastaları (ort:5,75), PHD hastalarına (ort:7,1) göre sözel akıcılıkta daha düşük puanlar almıştır. Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Kelime listesi ilk öğrenme testinde AH ile PHD arasındaki bu anlamlı farklılığın hangi parametrelerden kaynaklandığını saptamak amacıyla bazı kovaryantlar (yaş, hastalık ve eğitim süreleri, medeni durum, özgeçmişinde travma, tiroid disfonksiyonu, vasküler risk faktörleri olması, sigara alkol kullanımı) ile bir ilişkisi olup olmadığına bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Saat çizme testinde AH ile PHD arasındaki bu anlamlı farklılığın hangi parametrelerden kaynaklandığını saptamak amacıyla bazı kovaryantlar (yaş, hastalık ve eğitim süreleri, medeni durum, özgeçmişinde travma, tiroid disfonksiyonu, vasküler risk faktörleri olması, sigara alkol kullanımı) ile bir ilişkisi olup olmadığına bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarının diğer kognitif değerlendirme sonuçları

	Alzheimer Demansı N=60			Parkinson Demansı N=60			Sağlıklı Kontrol N=120			p
	medyan	Min-max	Q1-Q3	medyan	Min-max	Q1-Q3	medyan	Min-max	Q1-Q3	
İleri Sayı Menzili	4	2-6	4-5	4	1-6	3-4,25	5	2-7	4-5	<0,001
Geri Sayı Menzili	2	1-4	2-3	2	1-6	2-3	3	2-6	3-4	<0,001
Hesaplama	2	1-5	1-4	3	1-5	2-5	5	1-6	3-5	<0,001
Soyutlama	2	1-3	2-3	3	1-3	2-3	3	1-4	3-3	<0,001
Sözel Akıcılık	11	2-20	7,25 - 13,75	14	5-23	10-16	17	7-35	14-20	<0,001
Boston İsimlendirme	9	2-15	7-12,75	9	3-15	8-11	13	5-15	11-14,75	<0,001
Anlama Testi	6	1-6	3-6	6	1-6	3-6	6	3-8	6-6	<0,001
Görsel Bellek	7	1-11	4,5-9	8	2-11	5,5-9	10	2-11	8-11	<0,001
Görsel Bellek Tanıma	4	1-11	3-6	5	1-11	3-6	8	1-11	6-11	<0,001
Saat Çizme	6	1-10	3-8	7	2-10	5-10	10	2-10	9-10	<0,001

Çalışmamızda nöropsikiyatrik değerlendirme sonuçlarından apati, elesyon, irritabilite, uyku, NPI sıkıntı, NPI total sonuçlarına ait ortancalar kontrol grubu ile hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu (Tablo 13, $p < 0,05$). Hezeyan ve 61alüsinasyon sonuçları tüm gruplar arasında anlamlı farklılık gösteriyordu ($p < 0,05$). Bu anlamlılığın sebebi AH grubunun test skorlarının PHD grubuna göre daha yüksek olmasından kaynaklanıyordu. Anksiyete, disinhibisyon, anormal motor hareket ve iştah sonuçları kontrol grubu ile PHD grubu arasında anlamlı farklılık gösteriyorken ($p < 0,05$), AH grubu ile anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Bu farklılığın sebebi PHD grubunun belirtilen test skorlarından daha yüksek olmasından kaynaklanıyordu.

Hezeyan parametresinde AH ile PHD arasındaki bu anlamlı farklılığın hangi parametrelerden kaynaklandığını saptamak amacıyla bazı kovaryantlar (yaş, hastalık ve eğitim süreleri, medeni durum, özgeçmişinde travma, tiroid disfonksiyonu, vasküler risk faktörleri olması, sigara alkol kullanımı) ile bir ilişkisi olup olmadığına bakıldı. Hasta gruplarındaki farklılığına sigara içmenin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu ($p < 0,05$) ve sigara içmenin AH'de hezeyanları belirgin bir şekilde arttırdığı görüldü. Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hallüsinasyon AH ile PHD arasındaki bu anlamlı farklılığın hangi parametrelerden kaynaklandığını saptamak amacıyla bazı kovaryantlar (yaş, hastalık ve eğitim süreleri, medeni durum, özgeçmişinde travma, tiroid disfonksiyonu, vasküler risk faktörleri olması, sigara alkol kullanımı) ile bir ilişkisi olup olmadığına bakıldı. Hasta gruplarındaki farklılığına sigara içmenin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu ($p < 0,05$) ve sigara içmenin AH'de 61alüsinasyonlardan belirgin bir şekilde arttırdığı görüldü. Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hasta ve kontrol gruplarının nöropsikiyatrik değerlendirme sonuçları tablo 13'te , oranları %14'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarının nöropsikiyatrik değerlendirme sonuçları

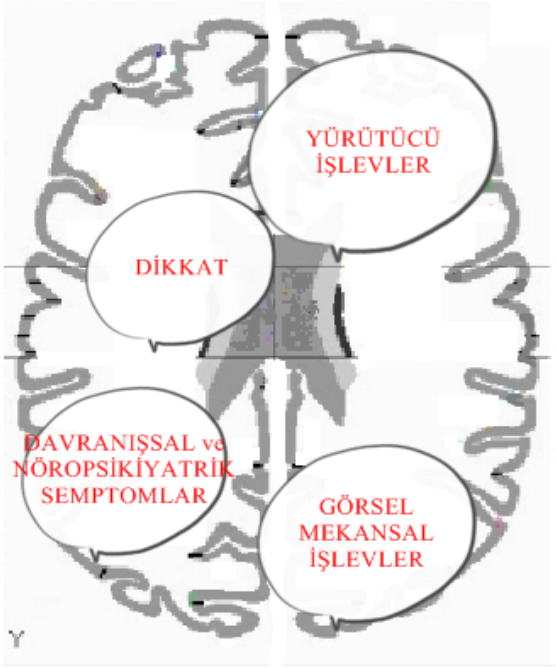
															p	
	AH				P2,5-P97,5	Kontrol				P2,5-P97,5	PHD					P2,5-P97,5
	N	Medyan	Min	Max		N	Medyan	Min	Max		N	Medyan	Min	Max		
Hezeyan	60	0	0	12	0-8	120	0	0	4	0-4	60	2	0	8	0-8	<0,0001
Hallüsinasyon	60	0	0	9	0-6	120	0	0	2	0-0	60	0	0	8	0-8	<0,0001
Depresyon	60	0	0	8	0-8	120	0	0	12	0-8	60	0	0	12	0-6	0,177
Anksiyete	60	0	0	9	0-6	120	0	0	6	0-6	60	0	0	8	0-8	0,01
Elesyon	60	0	0	6	0-5	120	0	0	0	0-0	60	0	0	9	0-8	0,0001
Apati	60	0	0	8	0-6	120	0	0	6	0-3	60	0	0	9	0-8	<0,0001
Disinhibisyon	60	0	0	9	0-4	120	0	0	0	0-0	60	0	0	8	0-7	<0,0001
İrritabilite	60	0	0	6	0-6	120	0	0	0	0-0	60	0	0	6	0-6	0,0001
Anormalmotor	60	0	0	12	0-4	120	0	0	0	0-0	60	0	0	8	0-6	<0,0001
Uyku	60	0	0	12	0-9	120	0	0	6	0-4	60	2	0	9	0-8	<0,0001
İştah	60	0	0	6,	0-5	120	0	0	2	0-0	60	0	0	6	0-4	<0,0001
Npı sıkıntısı	60	6	0	33	0-31	120	0	0	12	0-9	60	8,5	0	54	0-52	<0,0001
Npı total	60	10,5	0	78	0-45	120	0,5	0	20	0-13,5	60	14	0	71	0-70	<0,0001

Tablo 14.Hasta ve kontrol gruplarının nöropsikiyatrik değerlendirmenin oranları

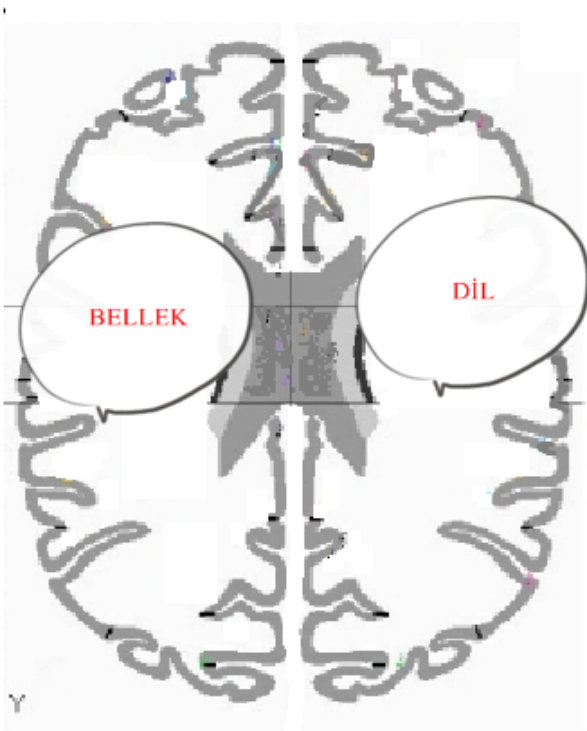
	AH				Kontrol				PHD			
	var		yok		var		yok		var		yok	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hezeyan	21	35	39	65	14	11,7	106	88,3	34	56,7	26	43,3
Halusinasyon	14	23,3	46	76,7	1	0,2	119	99,8	26	43,3	34	56,7
Depresyon	18	30	42	70	34	28,3	86	71,7	11	18,3	49	81,7
Anksiyete	27	45	33	55	34	28,3	86	71,7	28	46,7	32	53,3
Elesyon	5	8,3	55	91,7	0	0	120	100	10	16,7	50	83,3
Apati	17	28,3	43	71,7	4	3,3	116	96,7	24	40	36	60
Disinhibisyon	6	10	54	90	0	0	120	100	13	21,7	47	78,3
İrritabilite	9	15	51	85	0	0	120	100	9	15	51	85
Anormal motor	4	6,7	56	93,3	0	0	120	100	15	25	45	75
Uyku	21	35	39	65	12	10	108	90	31	51,7	29	48,3
İştah	10	16,7	50	83,3	1	0,8	119	99,2	12	20	48	80
Npı sıkıntı	45	75	15	25	55	54,2	65	45,8	48	80	12	20
Npı total	47	78,3	13	21,7	60	50	60	50	47	78,3	13	21,7

Özetle; AH ve PHD da ön planda tutulması gereken yüksel kortikal işlevler niceliksel farklar gösterir (Şekil -4 ve 5).

Şekil 4. Parkinson hastalığı demansında ön planda tutulması beklenen kognitif alanlar



Şekil 5. Alzheimer Hastalığında ön planda tutulması beklenen kognitif alanlar



TARTIŞMA

Alzheimer hastalığı bilişsel yeteneklerde bozulma ile karakterize, birtakım nöropsikiyatrik semptomların ve davranış değişikliklerinin eşlik ettiği nörodejeneratif bir hastalıktır. Parkinson hastalığı uzun yıllar için saf bir motor bozukluk olarak düşünüldükten sonra zaman içinde non-motor bozukluklar ve bunlar içinde ağırlıklı bir yeri olan kognitif bozukluklar fark edilir olmuştur. Başlangıçta zihinsel alandaki bozulmalar motor bulgulara odaklanan hekimin ve hasta yakınlarının dikkatini çekmeyebilir. Bu iki hastalık arasında öncelikli etkilenen kognitif alanlar arasında bazı önemli farklar bulunmaktadır. Bu farkların bilinmesi poliklinik şartlarında kısıtlı zaman diliminde muayene edilen hastaların öncelikle hangi kognitif alanlarının değerlendirilmesi gerektiği hakkında bilgiler sunar. Keza hasta yakınları ve hastalar, kendi hayatlarına ait planlamalar yaparken beklenen doğal seyri ve bu seyri etkileyen değişkenleri bilmek isterler. Bu araştırmada Alzheimer hastalığı ile Parkinson hastalığı demansının yakın dönem etkilerini değerlendirerek demans tanısı ve klinik özellikleri için algoritma oluşturmaya yönelik bir profil çıkarılması hedeflenmiştir. Çalışmamız ifade edilen bu ihtiyaçlara cevap verecek bir tasarımla ve klinik ve sosyodemografik değişkenleri gözetecek bir tasarımda planlanmıştır. Çalışmamızda AH ve PHD olgularının kognitif profili, nöropsikolojik bataryalar eşliğinde incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen toplam 240 olgudan 60'ı AH, 60'ı PHD ve 240'ı da hastaların eşlerinden veya sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır. Tüm bireylerin detaylı anamnez ve muayeneleri sonrasında özel bir veri tabanına kayıtlı olan özgün nöropsikolojik test bataryaları (Blased Günlük Yaşam Aktiviteleri Testi, Enstrumental Günlük Yaşam Aktiviteleri Testi , MMSE, Parkinson hastaları için UPDRS formu, Sayı menzili testi, Hesaplama testi, Soyutlama testi, Sözel akıcılık testi, Kelime listesi öğrenme testi, Kelime listesi hatırlama testi, Kelime listesi tanıma testi, Boston isimlendirme testi, Anlama testi, Konstrüksiyon testi, Görsel bellek testi, saat çizme testi, Nöropsikiyatrik envanter, Global Bozulma Ölçeği, Klinik Demans Evreleme Ölçeği) uygulandı.

Çalışmamızda Alzheimer hastalığı tanısı alan hastaların yaş ortalamaları $71,40 \pm 6,11$ idi. PHD tanısı alan hastaların yaş ortalamaları $73,32 \pm 7,07$ idi.

Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalamaları $65,49 \pm 7,07$ idi. Hasta gruplarının, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yaşlı olduğu saptandı ($p < 0.0001$). Çalışmaya katılan hastaların eğitim düzeyleri, AH tanısı alanlarda $Q_1-Q_3: 2,25-8$ yıl, PHD tanısı alanlarda $Q_1-Q_3: 4,25-11$ yıl idi. Sağlıklı kontrol grubunda eğitim düzeyi $Q_1-Q_3: 5-13,75$ yıl idi. Çalışma gruplarının eğitim düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.001$). Araştırmamızın tasarımı gereği kontrol grubu hasta eşleri ve sağlıklı gönüllülerden oluştuğu için yaş grupları ve eğitim süreleri arasında istenmeyen bir fark oluştu. Analizlerde bu durum gözetenilerek gerektiği durumlarda düzeltici istatistikler uygulandı. Yapılan çalışmalar düşük eğitim düzeyi ve ilerleyen yaşın demansla ilişkili olduğunu göstermiştir¹⁴⁸⁻¹⁴⁹. Eğitim yetersizliği, bellek kaybının hızlı ve erken yaşlarda gelişmesine yol açabilmektedir. Erken yaşlarda alınan eğitimin, neokortikal sinaptik dansiteyi etkileyerek bilişsel kapasiteyi arttırdığı ve demans açısından koruyuculuk sağladığı bilinmektedir¹⁵⁰. Bizim çalışmamızda da bu literatür verisini desteklemektedir.

Çalışmamızda AH tanısı alan hastaların 37'si (%61,7) kadın, 23'ü (%38,3) erkekti. PHD hastalarının 23'ü (%38,3) kadın, 37'si (%61,7) erkekti. Çalışmaya alınansağlıklı kontrol grubunun 65'i (%54,2) kadın, 55'i (%45,8) erkekti. Alzheimer hastalığında bir risk faktörü olarak cinsiyet tartışmalıdır. Birçok çalışma AH prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Ancak bu prevalans farklılığı kadınlarda yaşam beklentisinin daha uzun olmasıyla açıklanmaktadır⁵. Parkinson hastalığında erkek cinsiyetin bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur¹⁵¹. Bizim çalışmamızda literatür bilgilerine benzer şekilde AH grubunda kadın, PHD grubunda erkek cinsiyet ağırlıktaydı.

Diyabet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi AH için risk faktörleridir. Amiloid ile ateroskleroz arasındaki ilişki insan karotid plak çalışmaları ile de ortaya konmuştur³⁵. Diğer yandan sigaranın Parkinson hastalığı için koruyucu bir faktör olduğu, bunun da nikotinin koruyucu etkisinden kaynaklandığını belirten çalışmalar vardır¹⁵². Daha sonra yapılan çalışmalarda 66alüsinas hastalarında dopamin düzeyleri düşmesi nedeni ile ödül sistemine verilen cevapta azalma olduğu ve sigara içmenin normal kişilerde uyarması gereken ödül sistemini Parkinson hastalarında yeterince uyaramadığı için bu hastaların sigarayı daha kolay bıraktığına dair çalışmalar mevcuttur¹⁵³.

Çalışmamızda tüm bireylerin vasküler risk faktörü olması, sigara-alkol kullanımı sorgulandı. Gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p=0,388$). Bu durum vasküler riskin AH ve PHD sürecinde ayırt ettirici bir değişken olmadığını düşündürdü.

Çalışmamızda ailede demans öyküsünün varlığı sorgulandı. Yapılan çalışmalarda hem AH¹⁰ hem de PHD⁶⁸ ile aile öyküsü arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuş iken bizim çalışmamızda gruplar arasında anlamlı istatistiksel bir fark saptanmadı ($p=1,00$). Bu sonuç örneklem çapının küçük olmasına ve önceki kuşaklarda demans tanısı için toplumsal farkındalık düşüklüğüne bağlandı.

Çalışmamızda blased günlük yaşam aktiviteleri, enstrumental günlük yaşam aktiviteleri testleri yapıldı. Kontrol grubunda işlevselliğin hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi olduğu ($p<0,001$), PHD ile AH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı. Bizim çalışmamızda hastanın işlevselliğinin hem AH, hem de PHD'de anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı. Ancak niceliksel olarak bakıldığında AH da işlevselliğin daha ön planda etkilendiği dikkati çekti.

Yürütücü işlevler belirli bir amaca ulaşmak için ihtiyaç duyulan becerilerin tümü olarak tanımlanabilir. Yürütücü işlevlere göreve başlama, dikkati sürdürme, planlama-organizasyon, esneklik, hedefe yönelme örnek verilebilir. PHD'de hastalık sürecinde erken aşamada bile yürütücü işlevi kapsayan çok çeşitli kognitif bozukluklar bildirilmiştir¹⁵⁴. Yürütücü işlevi kapsayan kognitif bozukluklar, sıklıkla kognitif profilin baskın elemanları olarak tanımlanmasına rağmen heterojenliği gösteren kanıtlar vardır. Bazı hastalar amnestik bir profille gelirken, diğerleri yürütücü işlevlerde bozukluk veya karma bir profille karşımıza çıkabilir¹⁵⁵. Prospektif çalışmalardan yürütücü işlevlerin takip eden kötüleşmenin daha önemli bir göstergesi olabileceği yönünde bazı bulgular elde edilmiştir¹⁵⁶. Alzheimer hastalığında ise yürütücü işlevler başlangıçta göreceli olarak korunmuşken, daha ileri evrelerde belirgin olarak bozulabilir⁵. Sözel akıcılık yürütücü işlevleri değerlendirmek amacı ile yapılan bir testtir. Bizim çalışmamızda AH'nda ($Q_1-Q_3:7,5-13,5$), PHD'ye göre ($Q_1-Q_3:10-16$) sözel akıcılığın daha belirgin bir şekilde bozulduğu saptanmıştır. AH ile PHD arasındaki bu farklılığı saptamak için çalışılan kovaryantlardan, bu farkın hastanın eğitim süresiyle ilişkili olabileceği saptandı. Düşük eğitim seviyesine

sahip AH'nın PHD hastalarına göre daha düşük puanlar aldıkları görüldü. Sözel akıcılığın PHD'de AH'ye göre daha belirgin bozulma olduğunu gösteren birtakım çalışmalar olmasına rağmen¹⁵⁷ başka çalışmalarda bu özellik gösterilememiştir¹⁵⁸⁻¹³⁵. Yürütücü fonksiyonları gösteren diğer testler geri sayı menzili, hesaplama testleridir. Geri sayı menzilinde AH (Q₁-Q₃:0-3) ile PHD (Q₁-Q₃:0-2) arasında anlamlı fark bulunamamışken kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu. Hesaplama testinde AH (Q₁-Q₃:1-3) ile PHD (Q₁-Q₃:2-5) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ve AH'de hesaplamanın daha düşük olduğu bulundu. AH ile PHD arasındaki bu farklılığın hangi parametrelerden kaynaklandığını saptamak amacıyla çalışılan kovaryantlardan istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi. Her ne kadar literatür verileri arasında bir konsensus sağlanmamış da olsa PHD'de ön planda yürütücü işlevlerin daha belirgin bozulduğu söylenebilir. Ancak bizim çalışmamızda yürütücü işlevlere bakıldığında AH'de daha belirgin bir bozukluk olduğu saptanmıştır. Bu da hastaların bakım yükü ve GYA de alınacak önlemlerin planlanması açısından önemli bir değişken olarak düşünüldü.

Yapılan çalışmalarda bellek şikayetleri ilk başvuruda PHD'de %67 oranında görülürken bu oran AH'de %100 olarak saptanmıştır². Bir çalışmada öğrenme testlerinde PHD'de ilk öğrenme ve hemen hatırlama aşamalarında bozukluk görülmektedir ve bu AH'de görülenlerden farklı değildir¹³⁵. Geciklemeli serbest hatırlamanın AH'de PHD'den daha belirgin bozulduğu bildirilmesine rağmen¹⁵⁸, benzer şekilde yapılandırılan diğer çalışmalar bu sonucu doğrulamakta başarısız olmuşlardır¹⁵⁹. Bizim çalışmamızda kelime listesi ilk öğrenme testinde AH (Q₁-Q₃:0-3) ile PHD (Q₁-Q₃:1-3) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Bu fark AH'de test puanlarının daha düşük olmasından kaynaklanıyordu. AH ile PHD arasındaki bu farklılığın hangi parametrelerden kaynaklandığını saptamak amacıyla çalışılan kovaryantlardan istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi. Kelime listesi ikinci, üçüncü öğrenmeler ve kelime listesi spontan hatırlama arasında istatistiksel olarak AH ile PHD arasında anlamlı fark saptanmadı. Beklenildiği üzere bulgularımız AH da kayıt, PHD'da ise geri çağırma odaklı bir bellek bozukluğunu destekledi.

PHD'deki bellek bozukluğunun kaydetme ve depolama değil, geri çağırma kusuru olduğu yaygın bir iddiadır. Bunun için kanıt, tanıma belleği

sağlam olan geri çağırma ipuçları verildiğinde performans artışı gözlenen demanslı olmayan Parkinson hastalarından gelmektedir. Ancak PHD'de ipucuyla hatırlamada bozuk gibi görünmektedir¹⁶⁰. Çalışmamızda kelime listesi tanıma testinde kontrol grubu ile hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi, ancak AH ile PHD arasında anlamlı fark yoktu.

Kurgulama ve praksi yeteneğini değerlendirmede genellikle çizimlerin kopyalanması ve bilinen nesnelerin çizilmesi kullanılır. Çalışmamızda bu amaçla saat çizme testi uygulandı. Yapılan çalışmalarda saat çizme testi PHD'de belirgin bir biçimde bozuk olduğu¹⁶¹, ancak PHD ile AH hastaları performansı arasında ayırtedici özellik saptanamadığı¹⁶² bildirilmiştir. Çizim kopyalama testlerini kullanan birçok çalışmada PHD ile AH grupları arasında belirgin bir farklılık saptanamamış olup¹⁵⁷⁻¹³⁵⁻¹⁵⁸, bazı çalışmalar PHD'de daha şiddetli demans ile birlikte daha ağır bozukluklar olduğunu göstermiştir¹⁶³⁻¹⁶⁴. Çalışmamızda saat çizme testinde AH (Q₁-Q₃:2-8) ile PHD (Q₁-Q₃:3-9,5) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ve AH grubunda saat çizme testlerinde daha düşük puan alındığı görüldü. AH ile PHD arasındaki bu farklılığın hangi parametrelerden kaynaklandığını saptamak amacıyla çalışılan kovaryantlardan istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi.

AH'de erken evrede görsel-mekansal işlevlerdeki hafif düzeydeki bozukluk orta evrede belirginleşir. İleri evrede bozukluğun şiddeti artar. Önce sokakta kaybolan, gideceği yeri bulamayan, yön tayin edemeyen hastalar, hastalığın ilerlemesiyle birlikte evin içinde de mutfak, tuvalet ve yatak odasının yerini karıştırmaya başlar¹². PHD'de ince motor baskısı olmadan görsel-mekansal işlevlerin değerlendirilmesi ile çok az ilgilenilmiştir. Görsel/mekansal/algısal işlev gerektiren testleri kullanan bir çalışmada, PHD grubundaki bozukluğun, AH'dekinden daha fazla olduğunu bildirmiştir¹⁵⁹. Ancak bu bozukluğun bir kısmı yürütücü işlev bozukluğuna bağlı olabilir. Çalışmamızda görsel-mekansal işlevleri değerlendirmek için görsel bellek ve görsel bellek tanıma testi uygunlandı. Bu testlerde kontrol grubu ile hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi, ancak AH ile PHD arasında anlamlı fark yoktu.

Dikkatin değerlendirilmesinde kullanılan testler karmaşıktır ve dikkat ve uyanıklık ile motor hız ve çalışma belleğini birbirine karıştırmaktadır. Dikkat PHD'de daha belirgin bozulduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.¹⁶⁵

Çalışmamızda dikkati değerlendirme amacıyla ileri sayı menzili testi kullanıldı. Bu testte kontrol grubu ile hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi, ancak AH ile PHD arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Dil ile ilgili bozukluklar AH'de daha belirgin olarak görüldüğü iddia edilir. Bu amaçla yapılan resim adlandırma testinde AH'de daha şiddetli kusur bildirilen çalışmalar olmasına¹⁶⁰ rağmen bir çalışmada sözlü anlama, adlandırma ve tekrarlama performansı AH ve PHD hastaları arasında anlamlı fark göstermemiştir¹⁵⁸. Başka bir çalışmada PHD'lilere göre AH hastalarının spontan konuşma bilgi içeriğinin anlamlı derecede fakir, kelime listesi oluşturmalarının bozuk ve anomilerinin daha ağır olduğunu bulmuştur¹⁴⁰. Çalışmamızda dil bozukluklarını saptamak amacıyla Boston adlandırma testi uygulanmış ve bu testte kontrol grubu ile hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş, ancak AH ile PHD arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Demans hastalarında nöropsikiyatrik semptomların dikkatli araştırılması hem hastaların hem de hasta yakınlarının yaşam kalitesini ve tedaviye olan uyumunu arttırmada önemlidir. Bu semptomların ayrıntılı değerlendirilmesi son derece önemlidir. Biz de çalışmamızda tüm hastalara nöropsikiyatrik envanter testi uyguladık.

Hallüsinasyonlar demansı olmayan parkinson hastalarda bulunduğu zaman sonraki demansın ve bakımevine yatışın önemli bir göstergesidir¹⁶⁶. PHD'de görsel hallüsinasyonlar işitsel hallüsinasyonlara göre iki kat fazla ortaya çıkar, çoğunluğu karmaşık yapıda olan hallüsinasyonlardır¹⁴¹. En yaygın olarak tanıdık olmayan insanlar görülür, fakat aile bireyleri, vücut parçaları, hayvanlar ve makinalar da olabilir. Renkli, durağan ve merkezi yerleşimli olma eğilimindedirler¹⁴¹. 110 Alzheimer hastası ile yapılan bir çalışmada hastalarda en sık görsel, sonra işitsel ve koku 70alüsinasyonlard olduğunu bildirilmiştir¹⁶⁷. Hallüsinasyonlar PHD'de %40 oranında görülmektedir¹⁴¹. Bu oran AH'de %4-8 arasında değişmektedir¹⁴²⁻¹⁴³. Bizim çalışmamızda halüsiyasyon oranları AH'de %23,3 , PHD'de %43,3 iken hallüsinasyonların şiddeti Alzheimer hastalığında (P2,5-P97,5: 0-8), PHD'ye (P2,5-P97,5: 0-8) göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla görünmektedir. AH ile PHD arasındaki bu farklılığı saptamak için çalışılan kovaryantlardan, bu farkın hastanın eğitim süresiyle ve sigara içme ile ilişkili olabileceği saptandı. Düşük eğitim seviyesine ve daha fazla sigara

içme oranına sahip AH'nın PHD hastalarına göre daha yüksek oranda hallüsinasyon görülmektedir. İki semptom genellikle birlikte görülmesine karşın PHD'de hezeyanlar 71 alüsinasyonlardan daha nadir olarak görülür. Hezeyan prevalansı PHD'de %25-30⁸¹ oranında görülürken bu oran AH'de %30-35 civarındadır⁸². Çalışmamızda hezeyan AH'de %35 oranında görülürken, PHD'de %56,7 oranında bulundu. Hezeyanların şiddetinde AH ile PHD arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ve AH grubunda hezeyanların şiddetli olduğu görüldü. Hezeyanların şiddeti arasındaki bu farklılığı saptamak amacıyla çalışılan kovaryantlardan, bu farkın AH hastalarının daha fazla sigara içmesinden kaynaklandığı görüldü.

Major depresyon, demansı olmayan toplumda %9 oranında görülürken, PHD'de %13 oranında görülmektedir¹⁶⁸. AH'de ise bu oran %20'dir¹⁵³. Depresif duygudurumun şiddeti ve major depresyon prevalansı PHD'de AH'den daha yüksek olabilir. Ancak NPI ile değerlendirilen disforik duygudurum PHD ve AH'de aynı sıklıkla ortaya çıkar(%40-58)⁶⁸. Çalışmamızda major depresyon oranları AH'de %30, PHD'de %18,3 olarak bulundu. Çalışmamızda hiçbir grup arasında major depresyon görülme sıklığında fark bulunamamıştır.

Anksiyöz duygudurum depresif duyguduruma benzer bir sıklıkta (%30-49) görülmektedir ve major depresyonla sıklıkla birlikte¹⁶⁹. Anksiyöz duygudurumun prevalansı PHD ile AH'de depresif duygudurum ile benzer görünmektedir¹⁷⁰. Çalışmamızda anksiyete görülme sıklığı AH'de %45, PHD'de %46,7 olarak bulundu. Anksiyete parametresinde PHD ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken, AH ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

AH'de yaygın olan irritabl duygudurum, öfke ve agresyon sorunları, sıklıkla PHD'de belirgin klinik özellikler değildir¹⁷¹. İrritabilitenin prevalansı PHD'de %14 oranında görülürken, AH'de benzer oranda görülmektedir¹⁴². Çalışmamızda irritabilite görülme sıklığı hem AH hem de PHD'de %15 olarak bulundu. Çalışmamızda irritabl duygudurum karşılaştırmasında kontrol grubu ile hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi, ancak AH ile PHD arasında anlamlı fark yoktu.

Apati AH'de önemli bir problemdir ve sıklığı %50 oranında görülmektedir ve kognitif bozukluk ile artmaktadır¹⁴². Yapılan bir çalışmada PHD'de bu oranın %23-24 oranında olduğunu göstermiştir¹⁷². Bu oran apatinin

AH'de daha fazla olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda apati görülme sıklığı AH'de %28,3, PHD'de %40 olarak bulundu. Bizim çalışmamızda apati paramatresinde kontrol grubu ile hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi, ancak AH ile PHD arasında anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızın sınırlılıkları; örneklem sayısının düşük olması, fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile desteklenmemesi (serebral MRG,SPECT ve PET), hastaların kesitsel olarak değerlendirilmesi ve hastaların takiplerinin yapılamamış olması, sağlıklı kontrollerin sosyodemografik özelliklerinin hastalar ile birebir eşleşmemiş olmasıdır.

Çalışmamızın güçlü yönleri ise hastaların ayrıntılı demografik verilerinin sorgulanmış ve ayrıntılı nöropsikiyatrik testlerinin yapılmış olması, sağlıklı kontrol sayısının hasta grupları sayısı ile eşdeğerde olmasıdır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Alzheimer hastalığı toplumda en sık görülen demans türüdür ve spesifik nöropsikiyatrik özelliklere sahiptir. Erken tanı ve sağaltımda kognitif profilin dağılımı ve ek davranışsal belirteçlerin tanımlanması hayati öneme sahiptir.
- 2- Parkinson Hastalığı Demansı, dejeneratif demansın sık görülen bir türüdür. Özgün kognitif ve davranışsal özelliklere sahiptir. Hastalık seyrinde eşlik eden kognitif ve davranışsal sorunlar hayati öneme sahiptir.
- 3- Alzheimer hastalığında özgün kognitif özellikler erken dönemde ortaya çıkan; epizodik bellek ve dil problemleridir. Bu duruma kelime listesi öğrenme ve hatırlama, adlandırma testleri öncelikli olarak etkilemektedir.
- 4- Parkinson Hastalığı demansında özgün kognitif özellikler erken dönemde ortaya çıkan; yürütücü işlev, dikkat, görsel mekansal işlev problemleridir. Bu durumda sözel akıcılık, geri sayı menzili, saat çizme testi ve nöropsikiyatrik envanter daha öncelikli olarak etkilemektedir.
- 5- Çalışmamız kelime listesi ilk öğrenme, sözel akıcılık, hesaplama testlerinde ve halüsinasyon parametresinde AH'de, ajitasyon parametresinde PHD'de daha öncelikle bozulduğunu ortaya koymuştur. Uzun dönem izlem çalışmaları ve toplum tabanlı daha kapsamlı çalışmalar ile profil daha net bir şekilde ortaya konabilir. Keza fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile desteklenen kapsamlı çalışmalara yoğun bir şekilde ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1-Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-7
- 2- Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease Article first published online: *Movement Disorders* Vol. 22, No. 12, 2007, pp. 1689-1707
- 3-Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanımsal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev. Köroğlu,E. Hekimler Yayın Birliği, 2013:291-311
- 4- Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011; 377:1019.
- 5- Gurvit İH: Demans sendromu. Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. *Noroloji Ders Kitabı. Gunes Kitabevi. 2002: 367-415.*
- 6- Terry, R.D., Katzman, R., Bick, K.L., Sisodia, S.S. (eds), *Alzheimer Disease*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, (2nd edition), 1999.
- 7- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):263-9.
8. Weintraub S, Mesulam M-M. Four neuropsychological profiles in dementia. In: Boller F, Grafman J (eds): *Handbook of Neuropsychology*, vol.8, New York, Elsevier, 1993, pp. 253-282.
- 9- Oğul E . *Klinik Nöroloji : Nobel& Günes Tıp Kitabevleri ; 2002. p 415-429*
- 10- E. Eker, Alzheimer Hastalığı, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sayfa 85-110, Mart 2008.
- 11- Eby EM, Parhad IM, Hogan DB, et al: Prevalence and types of dementia in the very old:results from the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology* 1994; 44: 1593-1600
- 12- Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, et al: Apolipoprotein E ϵ -4 association with dementia in a population-basede study : the Framingham study. *Neurology* 1996;46:673-677

- 13- Stren Y, Gurland B, Tatemichi TK, et al . Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. JAMA 1994;271:1004-1010.
- 14- Devanand DP, Sano M, Tang MX, et al: Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. Arch Gen Psychiatry 1996;53:175- 182
- 15- Schofield PW, Tang M, Marder K, et al: Alzheimer's disease after remote head injury: an incidence study J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:119-124
- 16- McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG: Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease a review of 17 epidemiologic studies. Neurology 1996;47:425-432
- 17- Kaynak Selekler Alzheimer ve diğer demanslar Güneş Kitapevi 2003;p4-6
- 18- Brosch JR, Matthews BR. Journal Club: Comparison of symptomatic and asymptomatic persons with Alzheimer disease neuropathology.. 2014 Mar 4;82(9):e76-8. doi: 10.1212
- 19- Selkoe DJ. SnapShot: pathobiology of Alzheimer's disease. Cell. 2013;154(2):468-468
- 20- Sisodia SS, Price DL: Amyloidogenesis in Alzheimer's disease. Clin Neurosci 1993;1:176- 183
- 21- Breitner JC: Inflammatory processes and antiinflammatory drugs in Alzheimer's disease : a current appraisal. Neurobiol Aging 1996;17 :789-794
- 22- Aisen PS: Inflammation and Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic strategies. Gerontology. 1997 ;43:143-149
- 23- Goedert M :Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's Disease .Ann NY Acad Sci 1996;777:121-131
- 24- Öge E. Baykan B. Zarko SB İstanbul tıp fakültesi nöroloji Nöroloji, 2011, ikinci baskı: 443-511
- 25- Masliah E, Terry RD : Role of synaptic pathology in the mechanisms of dementia of the Alzheimer's type. Clin Neurosci 1993;1:192-198
- 26- Dekosky ST, Scheff SW : Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. Ann Neurol 1990;27:457-464

- 27-Whitehouse PJ; price DL, Clarck AW, et al: Alzheimer's disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981;10:122-126
- 28-Ladinsky HL, Schiavi GB, Honferini E et al: Pharmacological muscarinic receptor subtypes. *Prog Brain res* 1990;84:193-200
- 29-Zweig RM, Ross CA, Hedreen JC, et al: The Neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988;24:233-242
- 30-Zubenko GS, Moosy J, Martinez AJ, et al : Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia *Ann Neurol* 1991;48:619-624
- 31-Levy-Lahad E, Tsuang D, Bird TD : recent advances in the genetics of Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998;11:42-54
- 32- Britgshgi M, Wyss-Coray T. Systemic and acquired immune responses in Alzheimer disease. *Int Rev Neurobiol* 2007; s200–205.
- 33- Jagust WJ. Neuroimaging in dementia. *Neurol Clin* 2000;18: 885–902.
- 34-Bennett DA, Gilley DW, Lee S, Cochran EJ. White matter changes: neurobehavioral manifestation of Binswanger's disease and clinical correlates in Alzheimer's disease. *Dementia* 1994;5:148-52.
- 35- Niwa K, Kazama K, Younkin SG, Carlson GA, Iadecola C. Alterations in cerebral blood flow and glucose utilization in mice overexpressing the amyloid precursor protein. *Neurobiol Dis.* 2002;9: 61–68.
- 36-Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM (1999) Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology* 53(9):1937–1942
- 37-Pasquier F, Boulogne A, Leys D, Fontaine P (2006) Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metabol* 32(5 Pt 1):403–414
- 38- Mandal S, Hart N (2012) Respiratory complications of obesity. *Clin Med* 12(1):75–78
- 39- Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J (2011) Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a metaanalysis of prospective studies. *Obes Rev* 12(5):e426–e437.
- 40- Wolf PA, Beiser A, Elias MF, Au R, Vasan RS, Seshadri S (2007) Relation of obesity to cognitive function: importance of central obesity and synergistic

influence of concomitant hypertension. The Framingham Heart Study. *Curr Alzheimer Res* 4(2):111–116

41- Luchsinger JA (2008) Adiposity, hyperinsulinemia, diabetes and Alzheimer's disease: an epidemiological perspective. *Eur J Pharmacol* 585(1):119–129.

42- Watson GS, Craft S (2004) Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 490(1–3):97–113.

43- Correia SC, Santos RX, Perry G, Zhu X, Moreira PI, Smith MA (2011) Insulin-resistant brain state: the culprit in sporadic Alzheimer's disease? *Ageing Res Rev* 10(2):264–273.

44- Sato T, Hanyu H, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T (2011) Efficacy of PPAR-gamma agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 32(9):1626–1633.

45- Chen Y, Zhou K, Wang R, Liu Y, Kwak YD, Ma T, Thompson RC, Zhao Y, Smith L, Gasparini L, Luo Z, Xu H, Liao FF (2009) Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(10):3907–3912.

46- Kickstein E, Krauss S, Thornhill P, Rutschow D, Zeller R, Sharkey J, Williamson R, Fuchs M, Kohler A, Glossmann H, Schneider R, Sutherland C, Schweiger S (2010) Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2A (PP2A) signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(50):21830–21835.

47- Gupta A, Bisht B, Dey CS (2011) Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes. *Neuropharmacology* 60(6):910–920.

48- Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010 Jan;9(1):119-28.

49- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):280-92.

- 50- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270-9.
- 51- Terry RD, Katzman R., Bick K.L., Sisodia S.S. Alzheimer hastalığı. Çeviri Ed; Gürvit H. Alzheimer Hastalığının Klinik Sunumu ve Seyri, 2. Baskı, Yelkovan Yayıncılık, İstanbul. 2001.p.11-24,
- 52-Morris JC, Storandt M, McKeel DW, Rubin EH, Price JL, Grant EA, et al.Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in 'normal' aging: evidencefor presymtomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46:707-719.
- 53- Mesulam MM(ed): Principles of Behavioral and Cognitive Neurology,New York, Oxford University Pres 2000; s439-522.
- 54- Hughes CP, Berg L,Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scala for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140:566-72.
- 55- E Eker. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar Türkiye Klinikleri Dahili tıp bilimleri Dergisi Psikiyatri 2005; 1(29): 3-16.
- 56- Teri L. Hughes, J.P, Larson, E.B. Cognitive deterioration in Alzheimer's disease: Behavioral and health factors. *Journal of Gerentol* 1990; 45: 58-63.
- 57- Braak H,Braak, E., Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease, *Act Neurol Scand*, 165 (Suppl.): 3-12, 1996.`dan alınmıştır
- 58- Reisberg B, Ferris SH, De leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139(9):1136-9.
- 59- Öktem Ö (2003) Alzheimer hastalığının erken, orta ve ileridönemlerinde genel kognitif profil. S Karakaş, C İrkeç, NYüksel (Ed). *Beyin ve Nöropsikoloji*, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, s.101-111.
- 60- Butters N, Delis DC, Lucas JA (1995) Clinical assessment of memory disorders in amnesia and dementia. *Annu RevPsychol*, 46: 493-523.
- 61- Welsch KA, Butters N, Hughes, JP ve ark. (1992) Detection andstaging of dementia in Alzheimer's disease: use of neuropsychologicalmeasures developed for the consortium to establish aregistry for alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 49: 448-452.

- 62- Binetti G, Cappa SF, Magni E (1996) Disorders of visual and spatial perception in the early stage of Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 12 (1): 29-33.
- 63- Almkvist O (1996) Neuropsychological features of early Alzheimer's disease; preclinical and clinical stages. *Acta Neurol Scand Suppl.* 165: 63-71.
- 64- Perry RJ, Hodges R (1999) Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. *Brain*, 122: 383-404.
- 65- Helmes E, Ostbye T (2002) Beyond memory impairment cognitive changes in Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol*, 17: 179-193.
- 66- Martin A (1992). Semantic knowledge in patients with Alzheimer's disease: evidence for degraded representation. *Memory functioning in dementia*, L Backman (Ed), Amsterdam, North-Holland, Elsevier Publishers, s.119-134.
- 67- Öktem Ö (1994) Nöropsikolojik testler ve nöropsikolojik değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi*, 9: 33-44.
- 68- Aarsland D, Brannick K, Ehrt U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 36-42
- 69- Metzler-Baddeley C. A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex* 2007; 43: 583-600
- 70- Kraybill ML, Larson EB, Tsuang DW, et al. Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology or both. *Neurology* 2005; 64: 2069-73
- 71- Levy G, Tang MX, Louis ED, et al. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 2002; 59: 1708-13
- 72- Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006, 21:1123-30
- 73- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60: 387-92
- 74- Factor SA, Feustal PJ, Friedman JH et al. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology* 2003; 60: 1756-61

- 75- Lewy F. Zür pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. Dtsch Z Nervenheilk 1914; 1: 50-5
- 76- Michael H, Polymeropoulos CL, Leroy E, et al. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science 1997; 276: 2045-7
- 77- MG Spillantini, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. α -synuclein in Lewy bodies. Nature 1997; 388: 839-40
- 78- Baba M, Nakajo S, Tu PH, et al. Aggregation of α -synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Am J Pathol 1998; 152:879-84
- 79- Shults CW, Lewy bodies. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 1661-8
- 80- Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. Neurology 2000; 54: 1916-21
- 81- Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard AC. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. Ann Neurol 2005; 58:773-6
- 82- Iqbal K, Grundke-Iqbal, I. Discoveries of tau, abnormally hyperphosphorylated tau and others of neurofibrillary degeneration: a personal historical perspective. J Alzh Dis 2006; 9: 219-42
- 83- Tretiakoff C. Contribution a l'etude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives a la pathogenie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson, in. These de Paris; 1919
- 84- Jellinger K. A critical reappraisal of current staging of Lewy-related pathology in human brain. Acta Neuropathol 2008; 116: 1-16
- 85- Ma SY, Røyttä M, Rinne JO, Collan Y, Rinne UK. Correlation between neuromorphometry in the substantia nigra and clinical features in Parkinson's disease using disector counts. J Neurol Sci 1997; 151: 83-7
- 86- Duda JE, Giasson BI, Mabon ME, Lee VMY, Trojanowski JQ. Novel antibodies to synuclein show abundant striatal pathology in Lewy body diseases. Ann Neurol 2002; 52: 205-10
- 87- Harding AL, Halliday GM. Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia. Acta Neuropathol 2001; 102: 355-63

- 88- Kövari E, GG, François R, Herrmann PRH, Canuto A, Bouras C, Giannakopoulos P. Lewy body densities in the entorhinal and anterior cingulate cortex predict cognitive deficits in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2003; 106: 83-8
- 89- Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; 125: 391-403
- 90- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211
- 91- Braak H, Rüb U, Jansen Steur EN, Del Tredici K, de Vos RAI. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64: 1404-10
- 92- Jellinger KA. Formation and development of Lewy pathology: a critical update. *J Neurol* 2009; 256 (suppl 3): 270-279
- 93- Brundin P, Li J-Y, Holton JL, Lindvall O, Revesz T. Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread. *Nature Rev* 2008; 9: 741-5
- 94- Ehringer H, Hornykiewicz O. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system.]. *Klin Wochenschr* 1960; 38: 1236-9
- 95- Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Parkinsonism Relat Disord* 1998; 4: 53-7
- 96- McGeer PL, Zeldowicz LR. Administration of Dihydroxyphenylalanine to Parkinsonian Patients. *Can Med Assoc J* 1964; 90: 463-6
- 97- Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276: 374-9
- 98- Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain- II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122: 1437-48
- 99- O'Brien JT, DMM, Colloby SM, Fenwick JP, et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2004; 61: 919-25

- 100- Wenning GK, Donnemiller E, Granata R, Riccabona G, Poewe W. 123I-beta-CIT and 123I-IBZM-SPECT scanning in levodopa-naive Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 438-45
- 101- Tissingh G, Bergmans P, Booij J, et al. Drug-naive patients with Parkinson's disease in Hoehn and Yahr stages I and II show a bilateral decrease in striatal dopaminetransporters as revealed by [123I] beta-CIT SPECT. *J Neurol* 1998; 245: 14-20
- 102- Freeman A, Ciliax B, Bakay R, et al. Nigrostriatal collaterals to thalamus degenerate in parkinsonian animal models. *Ann Neurol* 2001; 50: 321-9
- 103- Jokinen P, Brück A, Aalto S, Forsback S, Parkkola R, Rinne JO. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 88-93
- 104- Colloby SJ, Williams ED, Burn DJ, Lloyd JJ, McKeith IG, O'Brein JT. Progression of dopaminergic degeneration in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia assessed using 123I-FP-CIT SPECT. *Eur J Nucl Med Molec Imag* 2005; 32: 1176-85
- 105- Piggott MA, Marshall EF, Thomas N, et al. Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution. *Brain* 1999; 122(Pt8): 1449-68
- 106- Piggott MA, Ballard CG, Dickinson HO, McKeith IG, Perry RH, Perry EK. Thalamic D2 receptors in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 231-44
- 107- Piggott MA, Ballard CG, Rowan E, et al. Selective loss of dopamine D2 receptors in temporal cortex in dementia with Lewy bodies, association with cognitive decline. *Synapse* 2007; 61: 903-11
- 108- Mesulam MM, Geula C. Nucleus basalis (Ch4) and cortical cholinergic innervation in the human brain: observations based on the distribution of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase. *J Comp Neurol* 1988; 275: 216-40
- 109- Heckers S, Geula C, Mesulam MM. Cholinergic innervation of the human thalamus: dual origin and differential nuclear distribution. *J Comp Neurol* 1992; 325: 68-82

- 110- Mesulam MM, Mash D, Hersh L, et al. Cholinergic innervation of the human striatum, globus pallidus, subthalamic nucleus, substantia nigra and red nucleus. *J Comp Neurol* 1992; 323: 252-68
- 111- Perry EK, Gibson PH, Blessed G, Perry RH, Tomlinson BE. Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. Choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase activities in necropsy brain tissue. *J Neurol Sci* 1977; 34: 247-65
- 112- Ruberg M, Ploska A, Javoy-Agid F, Agid Y. Muscarinic binding and choline acetyltransferase activity in Parkinsonian subjects with reference to dementia. *Brain Res* 1982; 232: 129-39
- 113- Aquilonius SM, Nystrom B, Schuberth J, Sundwall A. Cerebrospinal fluid choline in extrapyramidal disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35: 720-5
- 114- Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL, 3rd, Price DL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Ann Neurol* 1983; 13: 243-8
- 115- Perry EK, Curtis M, Dick DJ, et al. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 413-21
- 116- Mattila PM, Roytta M, Lonnberg P, Marjamaki P, Helenius H, Rinne JO. Choline acetyltransferase activity and striatal dopamine receptors in Parkinson's disease in relation to cognitive impairment. *Acta Neuropath* 2001; 102: 160-6
- 117- Shinotoh H. [Imaging of brain acetylcholinesterase activity in dementias and extrapyramidal disorders]. *Rinsho shinkeigaku [Clinical neurology]* 2007; 47: 822-5
- 118- Ziabreva I, Ballard CG, Aarsland D, et al. Lewy body disease: thalamic cholinergic activity related to dementia and parkinsonism. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 433-8
- 119- Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, et al. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54: 407-11
- 120- Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, et al. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006; 253: 242-7

- 121- Bohnen NI, Kaufer DI, Ivancov LS et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1745-8
- 122- Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 2006; 253: 242-7
- 123- Perry EK, Kerwin J, Perry RH, Irving D, Blessed G, Fairbairn A. Cerebral cholinergic activity is related to the incidence of visual hallucinations in senile dementia of Lewy body type. *Dementia* 1990; 1: 2-4
- 124- Zaja-Milatovic S, Keene CD, Montine KS, Leverenz JB, Tsuang D, Montine TJ. Selective dendritic degeneration of medium spiny neurons in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2006; 66: 1591-3
- 125- Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research* 2004; 318: 121-34
- 126- Langlais PJ, Thal L, Hansen L, Galasko D, Alford M, Masliah E. Neurotransmitters in basal ganglia and cortex of Alzheimer's disease with or without Lewy bodies. *Neurology* 1993; 43: 1927-34
- 127- Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Boeve BF, Sandroni P, Parisi JE. Involvement of medullary regions controlling sympathetic output in Lewy body disease. *Brain* 2005; 128: 338-44
- 128- Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, Dubois B, Agid Y. Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983; 275: 321-8
- 129- Lanari A, Amenta F, Silvestrelli G, Tomassoni D, Parnetti L. Neurotransmitter deficits in behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Mechanisms Ageing Dev* 2006; 127: 158-65
- 130- Cash R, Dennis T, R LH, Raisman R, Javoy-Agid F, Scatton B. Parkinson's disease and dementia: norepinephrine and dopamine in locus ceruleus. *Neurology* 1987; 37: 42-6
- 131- Remy P, Doder M, Less A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128(Pt 6): 1314-22

- 132- Zweig RM, Cardillo JE, Cohen M, Giere S, Hedreen JC. The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 986-91
- 133- Baloyannis SJ, Costa V, Baloyannis IS. Morphological alterations of the synapses in the locus coeruleus in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248: 35-41
- 134- Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, Reeve A, Rummans TA, Kaufer DI, et al. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 377-405
- 135- Litvan I, Mohr E, Williams J, et al. Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 25-29
- 136- Bronnick K, Ehrt U, Emre M, De Deyn PP, Wesnes K, Tekin S, et al. Attentional deficits affect activities of daily living in dementia associated with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1136-42
- 137- Meppelink AM, Koerts J, Borg M, Leenders KL, van Laar T. Visual object recognition and attention in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Mov Disord* 2008; 23: 1906-12
- 138- Barnes J, Boubert L. Executive functions are impaired in patients with Parkinson's disease with visual hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 190-2
- 139- Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol* 1997; 244: 2-8
- 140- Cummings JL, Darkins A, Mendez M, Hill MA, Benson DF. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: comparison of speech and language alterations. *Neurology* 1988; 38: 680-4
- 141- Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123: 733-745.
- 142- Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 184-191.

- 143-Benoit M, Robert PH, Staccini P, et al. One-year longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. The REAL.FR Study. *J Nutr Health Aging* 2005;9:95-99.
- 144-Mosimann UP, Rowan EN, Partington CE, et al. Characteristics of visual hallucinations in Parkinson disease dementia and dementia with lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:153-160.
- 145-Sinforiani E, Zangaglia R, Manni R, et al. REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:462-466.
- 146-Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000;123:331-339.
- 147- Gjerstad MD, Aarsland D, Larsen JP. Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58:1544-1546.
- 148- Richards SS. Hendrie HC. Diagnosis, management and treatment of Alzheimer disease: a guide for the internist. *Arch Intern Med* 1999; 159:789-798.
- 149-Di Carlo A. Baldereschi M. Amaducci L. Maggi S. Grigoletto F. Scarlato G. et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian longitudinal study on aging. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:775-782.
- 150- Argyriadou S. Melissopoulou H. Krania E. Karagiannidou A. Vlachonicolis I. Lionis C. Dementia and depression: two frequent disorders of the aged in primary health care in Greece. *Fam Pract* 2001; 18:87-91.
- 151- Levy G, Tang MX, Cote LJ, et al. Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. *Neurology* 2000;55:539-544.
- 152-Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012; 72:893.
- 153-Stamey W, Jankovic J. Impulse control disorders and pathological gambling in patients with Parkinson disease. *Neurologist* 2008; 14:89.
- 153-Ballard, CG., Bannister, C. and Oyebode, F. (1996). Review: Depression in dementia sufferers. *Int J Geriatr Psychiatry*, 11:507-515.

- 154-Canavan AGM, Passingham RE, Marsden CD, Quinn N, Wyke M, Polkey CE. The performance on learning tasks of patients in the early stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1989; 27:141-156.
- 155-Lewis SJG, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:343-348.
- 156- Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005;18:149-154.
- 157-. Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1215-1220.
- 158- Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2004;19:60-67.
- 159-Starkstein SE, Sabe L, Petracca G, et al. Neuropsychological and psychiatric differences between Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:381-387.
- 160-Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit memory in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:374-379.
- 161- Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509-2518.
- 162- Cahn-Weiner DA, Williams K, Grace J, Tremont G, Westervelt H, Stern RA. Discrimination of dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease and Parkinson disease using the clock drawing test. *Cogn Behav Neurol* 2003;16:85-92.
- 163- Paolo AM, Troster AI, Glatt SL, Hubble JP, Koller WC. Differentiation of the dementias of Alzheimer's and Parkinson's disease with the dementia rating scale. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995;8:184-188.

- 164- Cormack F, Aarsland D, Ballard C, Tovee MJ. Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:371-377.
- 165- Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, et al. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology* 2002;59:1714-1720.
- 166- Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:938-942.
- 167- Wayne C, Drevets, Eugene H, Rubin. Psychotic symptoms and the longitudinal course of senile dementia of the Alzheimer type, *Biological Psychiatry* Volume 25, Issue 1, 1 January 1989, Pages 39-4
- 168- Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:528-536.
- 169- Menza MA, Robertson HD, Bonapace AS. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry* 1993;34:465-470.
- 170- Ballard C, Holmes C, McKeith I, et al. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999;156:1039-1045.
- 171- Engelborghs S, Maertens K, Nagels G, et al. Neuropsychiatric symptoms of dementia: cross-sectional analysis from a prospective, longitudinal Belgian study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:1028-1037.
- 172- Girotti F, Soliveri P, Carella F, et al. Dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1498-1502.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- Ach: Asetil kolin
AH: :Alzheimer Hastalığı
ALS : Amiyotrofik lateral skleroz
AMPK:Adenosine monophosphate-activated protein kinase
AP: Amiloid plak
APOE :Apolipoprotein E
APP :Amiloid prekürsor protein
BDS :Blessed demans skalası
BMI: Vücut kitle indeksi
BOS :Beyin omurilik sıvısı
BT :Bilgisayarlı tomografi
CADASIL:Serebral otozomal dominant arteriopati subkortikal infarktlar
Loköensefalopati
CDR :Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği(Clinical Dementia Rating Scale)
DLB: Diffüz Lewy Body
DM: Diabetes Mellitus
DSM-V: Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual for
Mental
Disorders. five Edition)
EEG :Elektroensefalografi
EGYA :Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri
FTD: Frontotemporal Demans
GABA: Gama amino bütirik asit
GDS (GBO): Global deterioration scale (Global bozulma ölçeği)
GLUT: Glukoz transportu
HKB :Hafif kognitif bozukluk
MMSE :Kısa mental durum testi
MRG :Magnetik Rezonans Görüntüleme
NE: Norepinefrin
NFY :Nörofibriler yumak
NINCDS-ARDA: Ulusal ve Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-
Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği

NINDS-AIREN :National Institute of Neurological Disorders and Stroke-
Associaton

Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences

NMDA :N-metil-D-aspartat reseptor antagonisti

NPI :Noropsikolojik Envanter

PHD: Parkinson hastalığı demansı

PET :Pozitron emisyon tomografi

PHF :Paired Helical Filament

PSEN1 :Pesenilin 1

PSEN2 :Presenilin 2

SCT :Saat Cizme Testi

SN: Substantia nigra

SPECT :Single Photon Emission Computerized Tomography

VaD :Vaskuler Demans

5-HT: Seratonin

ŞEKİL VE GRAFİK DİZİNİ

ŞEKİL	Sayfa No
Şekil 1. Amiloid Plak ve Nörofibriler Yumakların Mikroskopik Görünümü	18
Şekil 2. AH`de nörofibriler yumak (NFY) dağılımının evreleri	30
Şekil 3. Parkinson hastalığında Braak evrelemesi şematik gösterimi	39
Şekil 4. Parkinson hastalığı demansında ön planda tutulması beklenen kognitif alanlar	64
Şekil 5. Azlheimer hastalığında ön planda tutulması beklenen kognitif alanlar	64
GRAFİK:	
Grafik 1. Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyet dağılımları	55
Grafik 2. Çalışmaya katılan kişilerin medeni durumu	56

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo1. Demans Nedenlerinin Sınıflandırılması	10
Tablo 2. Kortikal demans ve subkortikal demans özellikleri	11
Tablo 3. Alzheimer hastalığı için risk faktörleri	15
Tablo 4. Alzheimer hastalığı için muhtemel koruyucu faktörler	15
Tablo 5. Global Deterioration Scale- GDS	31
Tablo 6. Clinical Dementia Rating Scale-CDR	32
Tablo 7. Muhtemel PHD tanı ölçütleri	41
Tablo 8. Olası PHD tanı ölçütleri	42
Tablo 9.Çalışmaya katılan bireylerin eğitim ve hastalık süreleri	56
Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının işlevsellik testi sonuçlar	58
Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarının kognitif değerlendirme sonuçlar	59
Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarının diğer değerlendirme sonuçları	60
Tablo 13. Hasta ve kontrol gruplarının nöropsikiyatrik değ. sonuçları	62
Tablo 14.Hasta ve kontrol gruplarının nöropsikiyatrik değ. oranları	63