Demansa Klinik Bulgular

Clinical Findings in Dementia

Figen Yavla^{1,2}, Hülya Aydın Güngör³

¹Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Medical Park Gaziosmanpaşa Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Lifemed Tıp Merkezi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Demans bir sendrom düşünme ve hatırlama yeteneklerinin hastanın günlük işlevlerini etkileyecek düzeyde giderek bozulması anlamındadır. En yaygın demans tipi olguların yaklaşık %50-70'ini oluşturan Alzheimer hastalığıdır. Diğer yaygın demans tipleri vasküler demans (%25), Lewy body demans (%15) ve frontotemporal demanstır. Bu yazıda öncelikle Alzheimer demans konusu tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Demans, Alzheimer hastalığı, klinik bulgular

Abstract

Dementia is defined as a syndrome and generally means gradual decrease in the ability to think and remember that is great enough to affect a person's daily functioning. The most common type of dementia is Alzheimer's disease which makes up 50% to 70% of cases. Other common types include vascular dementia (25%), Lewy body dementia (15%), and frontotemporal dementia. Alzheimer dementia has been discussed in the present review.

Keywords: Dementia, Alzheimer's disease, clinical findings

Giriş

Yaşlı nüfusun arttığı toplumlarda demans sıklığı artmaktadır. Demans dilimizdeki adı ile “bunama” Latince zihin kelimesinden köken almaktadır. Demans zihnin yitilmesi anlamına gelmektedir. Latince'deki kullanım biçimiyle “yerleşmiş, varolan, edinilmiş olan zihnin sonradan yitilmesi” anlamını taşımaktadır. Genel olarak demans bir sendrom tanımı olarak kullanılmaktadır. Demansın tanımını, “erişkin merkezi sinir sisteminin hasarlanması sonucu gelişen bilişsel fonksiyonlarda bozulma” şeklinde yapabiliriz. Demansa özgü bilişsel işlev bozukluklarının sayısı, başlangıç şekli, süresi, şiddeti ve seyri diğer hastalıklardan ayırt ettirmektedir (1).

Demans açık bir bilinç düzeyinde başta bellek olmak üzere zihinsel ve sosyal yeteneklerin kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek derecede yıkılması şeklinde tanımlanabilir. Başta bellek bozulurken dikkat, lisan, görsel-alansal (vizüospasyal) beceriler, algılama,

problem çözme gibi fonksiyonlar da bozulur. Zamanla tabloya kişilik değişiklikleri, davranış ve psikiyatrik semptomlar (delüzyon, halüsinasyonlar, duygulanım bozuklukları vs.) eklenir.

Demansın tüm tanımları üç esansiyel bulguyu içerir:

1. Kişinin yaşından ve sosyokültürel seviyesinden beklenmeyecek ölçüde ilerleyici bir mental yıkım olmalı,
2. Bu bozukluk tek bir nöropsikolojik defisitten çok kognitif fonksiyonun çoklu alanlarını (bellek, dil, vizuospasyal beceriler, dikkat) ve kişiliği etkilemeli,
3. Deliryumun aksine bilinç bozukluğu olmamalıdır. Bu şekilde yapılan bir demans tanımı onu normal yaşlanmadan, statik ensefalopatilerden ve bilinç bozukluklarından ayırmaktadır (2).

Demanslar öncelikle primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Primer grupta demansa neden olan nörodejeneratif hastalıklar sayılmaktadır. Nörodejeneratif hastalık, bilişsel işlevlerin alt yapısını oluşturan limbik ve asosiyasyon alanlarında, sıklıkla

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Hülya Aydın Güngör, Lifemed Tıp Merkezi Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: ahulyagungor@gmail.com

©Telif Hakkı 2016 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

kendine özgü patoloji ile nöron ve sinaps kaybıyla dejenerasyona yol açar ve işlevini bozar. Bu patogeneze belli bir yayılım aşamasında kliniğe demans olarak yansır. Nörodejeneratif süreç, izole demans şeklinde olacağı gibi diğer sistemleri de etkileyebilir.

Primer demansların en sık nedeni Alzheimer hastalığıdır (AH). En sık sekonder demans nedeni ise vasküler demanstır (1).

Alzheimer Hastalığı

AH, en sık bilinen ve en sık görülen demanstır. Tüm demansların %59-70'i AH'dir.

AH, en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 6. ölüm nedenidir (2). Sıklığı hızla artmaktadır. Beyinde nörodejeneratif birikim orta yaşlarda başlamakta hastalığın ilk bulguları 65 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (3,4).

Epidemiyoloji

Yıllık insidans ve prevalans yaş ile birlikte hızla artmaktadır. İnsidansı 65-69 yaşta %0,4 iken, 90 yaşında %10'lara çıkmakta, prevalansı 65-69 yaş aralığında %2 iken, 90 yaş üstünde %25'lerin üzerine çıkmaktadır. Prevalans 65 yaş üstünde her 5 yılda iki katına çıkmaktadır. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri her 10 kişiden birinde, 85 yaş ve üzerinde ise 1/3 olguda demansiyel bulguların ortaya çıktığı bildirilmiştir (5,6,7,8,9). İstanbul Kadıköy'de yapılan bir çalışmada, diğer çalışmalara benzer olarak 70 yaş üstü Türk popülasyonunda olası AH prevalansı %11, demans prevalansı %20 olarak saptanmıştır (10).

Uluslararası Alzheimer Derneği'nin 2010 yılında yaptığı çalışmada demanslı hasta sayısının 2010 yılında 35 milyona yaklaştığı ve bunun 2/3'ünün AH olduğu saptanmıştır. 2050 yılında prevalansın 4 kat artarak 106,8 milyona ulaşması beklenmektedir (11).

AH gelişiminde yaş, en büyük risk faktörü olmasına rağmen tek başına AH gelişimine neden olmaz. Diğer majör risk faktörleri; apolipoprotein gen E4 alelleri (APOE4) varlığı, düşük eğitim düzeyi, aile öyküsü, orta ya da şiddetli kafa travmaları ve kardiyovasküler risk faktörleridir (12).

AH kadınlarda daha sık görülmektedir. Olguların 2/3'ü kadındır. The Aging, Demographics and Memory Study (ADAMS) çalışma grubunun verilerine göre 71 yaş üstü bireylerde demans prevalansı kadınlarda %16, erkeklerde %11'dir. Kadınlarda yaşam süresinin daha uzun olmasının yanı sıra, düşük eğitim düzeyi, hormonal nedenler, genetik ve sosyal faktörler rol oynamaktadır (13).

AH, beyaz ırkta Afrika ve Latin ırka göre daha az görülmektedir. Yine düşük eğitim düzeyi ve kardiyovasküler risk faktörleri ve diğer genetik faktörler etiyolojide rol oynamaktadır (14,15,16).

Patoloji

AH'nin kesin tanısı nöropatolojik inceleme ile konmaktadır. Hasta beyinlerinde makroskopik olarak beyin atrofiye uğrayarak küçülmüş, sulkuslar genişlemiş, giruslar (en belirgin frontotemporal alanlar ve parahipokampal girus) daralmıştır. Doku kaybına bağlı ventriküler genişleme vardır. Mikroskopik olarak ekstrasellüler yerleşimli senil plaklar (SP), hücre içine yerleşmiş nörofibriler yumaklar (NFY), granülovakuoler dejenerasyon, nöron-sinaps kaybı ve amiloid anjiyopati vardır.

AH'lerin beyinlerinde olgunlaşma evrelerini yansıtan üç tip plak bulunur. Diffüz plak, nöritik plak ve aşınmış plak. Bu plaklar beyinde asosiasyon alanları, paralimbik ve merkezi limbik bölgelerde birikirler. Bu plaklar AH'lere özgüdür.

AH'nin tipik patolojik bulgularından birisi de NFY'dir. NFY'ler 17. kromozomda bulunan bir gen tarafından kodlanan tau proteinden oluşur. Bu proteinin anormal fosforilasyonu çift sarmal iplikçiklere (liflere), onların birikimi de NFY'lere yol açar. NFY'ler hücre iskeletinde değişikliğe, aksonal taşımanın bozulmasına ve nöronal işlevlerde bozukluğa, uzun yıllar içinde de nöron ölümüne neden olur. Bu yumaklar AH'ye özgü değildir, diğer nörodejeneratif hastalıklarda da bulunurlar (13).

SP'ler ise hücre dışında bulunup, 21. kromozom amiloid β prekürsör proteinden kaynaklanan, 40-42 aminoasitlik santral yerleşimli β -amiloid peptid çekirdeği içerir. AH'nin kesin tanısı için serebral neokortekste bol veya orta yoğunlukta nöritik plak varlığının gösterilmesi gerekmektedir. Amiloid birikimi klinik bulgulardan 20 yıl önce başlamaktadır. Demans gelişimi için önemli risk faktörüdür (12,13).

AH'de kortikal kolinerjik innervasyon kaybı vardır. Öğrenme ve bellek oluşturma için önemli bir nörotransmitter olan asetilkolin ve asetilkolin sentezinde görevli olan kolinasetiltransferans düzeyi azalmıştır. Ayrıca serotonin, gamma-aminobütirik asit, somatostatin, norepinefrin oranları da azalmıştır (17).

Genetik

APOE4 gen aleli en önemli genetik faktördür. Otozomal dominant geçiş gösteren genç yaşlarda

başlayan mutasyonlar tanımlanmıştır. Amiloid prekürsör proteinden, presenilin 1, ve presenilin 2 gen mutasyonları amiloid β düzeyinde artışa yol açmaktadır. Olguların %2'den azını oluşturmaktadır (12).

Klinik Bulgular

AH demansında dejeneratif süreç klinik bulgulardan 20-30 yıl önce başlamaktadır. İlk olarak, bellek işlevlerinin altyapısının olduğu hipokampus ve entorinal korteksi tutar. Bu nedenle ilk bozulan işlev bellek olur. Daha sonra, hastalığın ilerlemesi ile dejenerasyon ön ve arka multimodal asosiyasyon korteksine doğru yayılır. Arka asosiyasyon korteksi, yani temporo-parietal korteks, karmaşık görsel-mekansal becerilere, önde prefrontal asosiyasyon korteksi de karmaşık dikkate ve yönetici işlevlere aracılık ettiği için, hastalığın ilerlemesi ile birlikte bu becerilerde ve işlevlerde giderek artan bozulmalarla karşılaşırız (18).

En sık karşılaşılan bulgu yeni bilgileri hatırlama güçlüğüdür. Dejenerasyonda artma ile bulgular da artmaktadır.

Alzheimer Hastalığında Uyarıcı Belirtiler (19)

- Günlük yaşantıyı aksatan unutkanlık,
- Problem çözme ve planlamada zorlanma,
- Günlük işlerde zorlanma,
- Yer ve zamanı şaşırma,
- Görsel imgeleri ve mekansal ilişkileri anlamada zorlanma,
- Konuşma ve yazmada kelime problemleri,
- Geri adım atma yeteneğini kaybetmek, eşyaların yerini şaşırmak,
- Karar vermede zorlanma,
- Sosyal aktivitelerden uzaklaşma,
- Kişilik ve mizaç değişiklikleridir.

İleri olgularda yardıma gereksinim duyarlar, yatağa bağımlı hale gelirler. En sık ölüm nedeni pnömoni ve vasküler nedenlerdir (18).

Değerlendirme

Evreleme sıklıkla Global Bozulma Ölçeği ve Klinik Demans Değerlendirme Ölçeği ile yapılmaktadır. Bunun dışında Alzheimer Birliği'nin yayınladığı rapor ile AH prelinik, hafif bilişsel bozukluk ve AH demans dönemi olarak sınıflandırılmaktadır (18,19).

Prelinik Evre Alzheimer Hastalığı

Bellek kaybı olmadan beyin, serebrospinal sıvı ve/veya kanda hastalığın erken dönem belirtilerini gösterecek bulgular vardır.

Hafif Bilişsel Bozukluk

Bu tabloda sübjektif bellek yakınmaları vardır. Normal yaşlılara göre bellek testlerinde özellikle de sözel epizodik bellekte sapmalar vardır. Genel kognitif performans normaldir. Bu kişiler günlük yaşam aktivitelerini normal şekilde sürdürürler ve klinik olarak demans belirtileri göstermezler.

Hafif bilişsel bozukluk heterojen bir gruptur. Bu gruptaki olgular normal yaşlanma süreci, AH ya da vasküler demansa dönüşebilir. Bunların demansa dönme olasılıkları genel popülasyona oranla 10 kat fazladır (18).

İlk semptomlar sinsi başlar. Silik ve belirsiz olan semptomlar başlamadan progresif yıkım senelerce sürer. İlk belirtiler ilgisizlik, isteksizlik ve unutkanlıktır.

Klasik olarak AH erken, orta ve ileri dönem olmak üzere üç evreye ayrılır:

Erken Dönem Alzheimer Hastalığı

Bu dönem Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-4 ölçütlerine göre hastaya demans tanısının konabildiği en erken evredir; yani bellek alanında ve yanı sıra en az bir alanda daha, kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek derecede bir bozulmanın klinik olarak belirlenebildiği, AH'nin başlangıcındaki tablodur.

Erken dönemde bellek bozukluğuna, dikkat ve soyutlama bozukluğu da eşlik eder. Karmaşık dikkat bozulmuş, basit dikkat korunmaktadır. Soyut düşünme becerisinde bozulma dikkati çekerken görsel-mekansal (vizüo-spasyal) karmaşık algı becerileri korunmaktadır. Bu dönemde praksi ve dil becerileri genellikle korunur. Yer, zaman ve kişi oryantasyonu da bu dönemde korunur (1,18).

Orta Dönem Alzheimer Hastalığı

Hastanın günlük yaşamını etkileyecek bellek bozukluğu orta dönemde iyice artmıştır. Hem kayıt sürecinde, hem de geri çağırma/hatırlama sürecinde bozulma vardır. Yani hastanın uzak geçmişle ilgili bilgilere de ulaşmak güçleşir.

Bu dönemde basit dikkatte bozulmanın yanı sıra dikkati sürdürme becerisi de kaybolmuştur. Soyutlama becerisindeki bozulma artmıştır.

Dil işlevlerinde adlandırma bozulmuştur. Hem yönetici işlevlerde hem de görsel-mekansal işlevlerde bozulmalar ciddi boyuttadır. Bu dönemde praksi güçlükleri de başlamıştır. İnce parmak hareketlerini yapmada güçlük dikkat çeker. Ayrıca oryantasyon kayıpları da başlar (1,18).

İleri Dönem Alzheimer Hastalığı

Orta dönemde görülen tüm bulgular çok daha ağırlaşmış şekilde ortaya çıkar. Yer ve zaman oryantasyonu tümüyle kaybolabilir. Hastada kişilik değişikliği belirginleşir. Bellek ileri derecede bozulmuştur. Hastanın geçmiş uzak belleği de artık çok bozuktur. Basit dikkati, dikkati sürdürbilmesinde ileri bozulma vardır. Dil işlevlerindeki bozulma ileri boyutlara ulaşır, konuştukları halde düşündüklerini anlatamaz, söze dökemez. Soyutlama, görsel-mekansal yapılandırma sıfır düzeyine inmiştir (1,18).

Davranış Bozuklukları

Davranış bozuklukları sık görülür ve ilerleyicidir. Fluktuasyon göstermektedir. Erken dönemde, apati, anksiyete ve irritabilite görülür. Hafif-orta düzeyde depresif bulgular sıklıkla erken dönemde gözlenir. Uyku ve iştah değişiklikleri, dizinhibisyon, algılama bozuklukları, delüzyon, halüsinasyonlar, ajitasyon saptanır (12).

“Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Derneği”ne göre Demans Sendromu ve Olası Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri (20)

- Muayene ve objektif testler ile belgelenmiş demans varlığı;
 - İki veya daha fazla kognitif kayıp,
 - Bellek ve kognitif fonksiyonlarda ilerleyici kayıp.
- Bilinç bozukluğunun olmaması,
- Kırk-doksan yaş arasında başlaması,
- İlerleyici bellek veya kognitif kayba yol açabilecek sistemik ve nörolojik hastalık olmaması,
- Tanı desteği;
 - Dil (afazi), motor yeti, (apraksi) ve algılamada (agnozi) ilerleyici kayıp,
 - Davranış değişikliği,
 - Günlük yaşam aktivitesinde bozulma,
 - Uyumlu laboratuvar incelemeleri (görüntülemelerde serebral atrofi).

Vasküler Demans

En sık görülen ikinci demans nedenidir. Multi infarkt demans, stratejik bir alanda oluşmuş büyük bir infarkt sonucu oluşan demans, subkortikal küçük damar hastalığı ya da hemorajiye bağlı ortaya çıkan bilişsel bozukluktur. Tüm demansların %20-30'unu vasküler demanslar oluşturur. Hastalığın seyri kural olarak enfarkt alanı ve entellektüel yıkımın derecesi ile orantılıdır. Vasküler demanslı hastalarda hangi alanda enfarkt oluşmuşsa, o alana ait fonksiyon bozukluğu vardır (21).

Lewy Cisimcikli Demans

Lewy cisimcikli demans alfa-sinüklein içeren Lewy cisimciklerinin subkortikal yapılar, limbik sistem, neokortikal bölgelerde yerleşmesi sonucu görülen tablodur. Tegmental dopaminerjik hücre yıkımı ve bazal kolinerjik kayıp vardır.

Klinik olarak ilerleyici kognitif yıkım ile birlikte parkinsonizm, görsel halüsinasyonlar ve fluktuasyon gösteren dikkat ve bilinç değişikliği gözlenir. AH'ye oranla daha az şiddette bellek yıkımı olur. Ancak yönetsel işlev kaybı daha belirgindir. En önemli klinik özellik kognisyonadaki dalgalanmadır. Ayrıca iyi forme olmuş tekrarlayıcı halüsinasyonlar da diğer önemli klinik özelliklerdir.

Rijidite, bradikinezi ve tremor Lewy cisimcikli demansı, erken başlangıçlı AH'den ayırmada yararlıdır. Parkinson hastalığında da demans hastalığının başlangıcından seneler sonra ortaya çıkar (22).

Frontotemporal Demans

Bu grup, frontal ve temporal yapılarıdaki nöronal dejenerasyon ile karakterize olup, kişilik, davranış ve dil bozuklukları ile gider. Başlangıç yaşı genellikle 65 yaşından öncedir. Kişilik değişiklikleri belirgindir ve demans belirtilerinden yıllarca önce başlar.

Apatik görünüşleri vardır. Davranışlarında disinhibisyon, karar verme yetisinde ve iç görüde kayıp sıklıkla ortaya çıkar. Anti-sosyal davranışlar nedeni ile hastanın başı sıklıkla derde girer. Kognitif semptomlar başladığında sözel stereotipler sık görülür. Sözcük tekrarları çoktur.

Fiziksel bulgular arasında erken dönemde primitif veya “frontal” refleksler, inkontinans görülür. Geç dönemde akinezi, rijidite, tremor gözlenir. Farklı klinik formları tanımlanmıştır (23).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Gürvit Hİ. Demans sendromu. Alzheimer hastalığı ve Alzheimer-dışı demanslar. İçinde: Bahar SZ, Öge EA, editörler. Nöroloji 1.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. p. 367-415.
- Rossor MN. The dementias. Neurology in Clinical Practice. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. Butterworth-Heinemann, U.S.A: 2000. p. 1701-1718.
- Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement 2015;11:322-384.
- Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. Lancet Neurol 2013;12:357-367.
- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol 2010;9:119-128.
- Selekler K. Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı. Turkish Journal of Geriatrics 2010;13:9-14.
- Qui C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. Dialogues Clin Neurosci 2009;11:111-128.
- Feri CP, Prince M, Brayna C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 2005;366:2112-2117.
- Corada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. Ann Neurol 2010;67:114-121.
- Gurvit H, Emre M, Tinaz S, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. Am J Alzheimers Dis Other Dement 2008;23:67-76.
- Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2007;3:186-191.
- Apostolova LG. Alzheimer's disease. Continuum (Minneapolis) 2016;22:419-434.
- Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. Neuroepidemiology 2007;29:125-132.
- Gurland BJ, Wilder DE, Lantigua R, et al. Rates of dementia in three ethnorracial groups. Int J Geriatr Psychiatry 1999;14:481-493.
- Haan MN, Mungas DM, Gonzalez HM, et al. Prevalence of dementia in older latinos: the influence of type 2 diabetes mellitus, stroke and genetic factors. J Am Geriatr Soc 2003;51:169-177.
- Manly JJ, Mayeux R. Ethnic differences in dementia and Alzheimer disease. In: Anderson NB, Bulatao RA, Cohen B, editors. Critical perspectives on racial and ethnic differences in health in late life. Washington, DC: National Academies Press; 2004. p. 95-142.
- Geula C and Mesulam MM. Alzheimer Hastalığında kolinerjik sistemler. Eds. Robert D. Terry Koteman, Katherine L. Bick, Sangram S. Sisodia. Çeviri editörü I. Hakan Gürvit. Lippincott. Williams & Wilkins (ABD). 1999. Türkçe yayınlayan Yelkovan Yayıncılık.
- Çınar N. Alzheimer hastalığında epidemiyoloji ve klinik bulgular. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2012;5:1-6.
- Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures Alzheimers Dement 2012;8:131-168.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, 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;7:263-269.
- Smith E. Vascular Cognitive Impairment. Continuum (Minneapolis) 2016;22:490-509.
- Gomperts SN. Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. Continuum (Minneapolis) 2016;22:435-463.
- Finger EC. Frontotemporal Dementias. Continuum (Minneapolis) 2016;22:464-489.