

Hafif Bilişsel Bozulma

Dr. Aylan GIMZAL¹, Dr. Çağrı YAZGAN²

ÖZET

Unutkanlık yakınması ile başvuran hastalarda, bellek bozulması dışında diğer bilişsel bozulmaların eşlik edip etmediğinin belirlenmesi önemlidir. Ayrıca bu bozulmanın normal yaşlanma ile mi yoksa demans ile mi ilgili olduğu saptanmalıdır. Demans geliştirmemiş bilişsel bozuklukların tanımlanmasında çeşitli kavramlar öne sürülmüştür. Selim yaşlılık unutkanlığı, yaşla ilişkili bellek bozulması ve yaşlanmayla ilişkili bilişsel gerileme gibi hafif düzeydeki bilişsel bozuklukların normal yaşlanmanın sınırları içinde kaldığı düşünülmektedir. Son dönemde önerilen hafif bilişsel bozulma ise yukarıdakilerden farklı olarak normal yaşlanma ile demans arasında bir geçiş evresini tanımlamaktadır. Hafif bilişsel bozulmanın ölçütleri kullanıldığında bu bozukluğun Alzheimer hastalığına yıllık dönüşüm oranı %10-15'tir. Ancak yapılan uzunlamasına çalışmalarda hafif bilişsel bozulma tanısı için farklı testlerin kullanılması nedeniyle Alzheimer hastalığına dönüşüm oranları farklılık göstermektedir. Son dönemde bellek ve bellek dışı tutuluma göre amnestik, çoklu bilişsel işlev bozulması olan tip ve bellek dışı tek bilişsel işlev bozulması olan tip gibi klinik alt gruplara ayrılması önerilmiştir. Ayrıca, dejeneratif etiyoloji dışında vasküler, metabolik, travmatik ve diğer nedenlerden de söz edilmektedir. Tedavide, bilişsel işlev bozukluklarında etkili olduğu bilinen ilaçlar dışında bellek güçlendirme eğitimi gibi ilaç dışı tedaviler de önerilmektedir. Hafif bilişsel bozulmanın tanı ölçütlerinde görüş birliği sağlanması, alt gruplarının belirlenmesi ve tedavisi ile ilgili daha fazla çalışmanın yürütülmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Bellek, bilişsel bozukluklar, Alzheimer hastalığı

SUMMARY: Mild Cognitive Impairment

It is essential to determine whether memory impairment is accompanied by impairment in other cognitive areas in patients presenting with the complaint of forgetfulness. Furthermore, it should be established whether this impairment is associated with normal aging or dementia. Several terms have been suggested to identify cognitive disorders without dementia. Benign senescent forgetfulness, age-associated memory impairment and aging-associated cognitive decline are considered to fall within the limits of normal aging. A recently proposed term, mild cognitive impairment, as opposed to the terms mentioned above, identifies a transitional state between normal aging and dementia. With the use of criteria proposed for mild cognitive impairment, this disorder converts to Alzheimer's disease at a rate of 10-15 % yearly. However, in longitudinal studies different neuropsychological tests and assessment scales were used for the diagnosis of mild cognitive impairment, resulting in different conversion rates to Alzheimer's disease. Recently, it has been proposed to classify mild cognitive impairment according to memory and non-memory involvement as amnesic, multiple domain and non-memory single domain clinical subtypes. Furthermore, vascular, metabolic, traumatic and various etiologies other than degenerative etiology are mentioned. Besides the medications known to be effective for cognitive dysfunctions, memory enhancement training is suggested for treatment. A consensus on the diagnostic criteria for mild cognitive impairment, determining the subgroups and further studies on treatment are necessary.

Key Words: Memory, cognition disorders, Alzheimer's disease

¹Uzm., ²Yrd. Doç., Marmara Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., İstanbul.

GİRİŞ

Unutkanlığı olduğu kendisi veya yakınları tarafından fark edilerek hekime başvuran hastalar, bu yakınmalarının ilerlemesinin önlenmesi ve düzelmesi beklentisindedirler. Ayrıca bu hastalar ve yakınları, yakınmaların yaşlanma ile ilgili normal bir süreç mi olduğu, yoksa demans ile mi ilgili olduğu konusunda bilgilendirilmeyi beklerler. Bu hastaların değerlendirilmesinde klinik görüşmenin yanında, bellek ve diğer bilişsel işlevlerin değerlendirildiği çeşitli ölçekler ve testler kullanılmaktadır. Belleğe ait yakınmalar normal yaşlanma ile demans arasında geniş bir yelpazede yer alabilirler. Bu yelpaze içinde hastaların nerede yer aldıklarının bilinmesi, demansa dönüşme riski açısından izlenmelerinde önem taşımaktadır.

Bu gözden geçirme yazısı, "hafif bilişsel bozulma", "demans", "bilişsel bozukluklar", "bellek bozuklukları" anahtar sözcükleri verilerek bilgisayar aracılığıyla Amerikan Ulusal Tıp Kütüphanesi'nde (National Library of Medicine; NML) 1962-2003 yılları arasında Medline taranarak ulaşılan İngilizce makalelerden ve yaşlılık psikiyatrisi ile ilgili ana kitapların (Copeland ve ark. 2002, Petersen 2003a) incelenmesi yoluyla hazırlanmıştır.

DEMANS GELİŞTİRMEMİŞ BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR İÇİN ÖNERİLEN TANILAR

Demans geliştirmemiş bilişsel bozukluğa yaşlılarda sık rastlanmaktadır. Bu bozuklukların tanımlanması için değişik tanımlar önerilmiştir (Tablo 1). İlk kez 1962'de Kral tarafından geliştirilen selim yaşlılık unutkanlığı kavramı, yaşın ilerlemesine bağlı olan bellek bozukluklarının tanımlanması için önerilmiştir. Bu durum bellek kaybına ait öznel yakınmalar ile, yakın ve uzak bilginin bellekten geri çağırılmasında güçlüğü içerir. Kral, bu tür hafif bellek kaybının fizyolojik yaşlanma ile ilişkili olduğunu ve demansa dönüşme ile ilişkili olmadığını; tersine daha belirgin bellek bozukluğu olan bir grup hastanın özellikle yakın döneme ait bilgiyi belleklerinde tutamadığını, bu durumun demansa dönüşebileceğini ve vasküler veya dejeneratif hastalıklar ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (Kral 1962).

Demans geliştirmemiş bilişsel bozuklukta tanı ölçütlerinin standardizasyonu için ilk kez

1986'da Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (National Institute of Mental Health) tarafından yaşla ilişkili bellek bozulması kavramı öne sürülmüştür. Yaşla ilişkili bellek bozulması, elli yaşın üstündeki bireylerde, tanıştırdıktan sonra kişilerin isimlerini hatırlamada güçlük çekme, eşyaların yerini bulamama, satın alınacak çok sayıda eşyayı veya yapılacak çok sayıda işi, telefon numaralarını veya posta kodlarını hatırlamada güçlük çekme ve bilgiyi hemen veya dikkatin dağıtılmasından sonra hatırlamada güçlük çekme gibi günlük sorunlara yol açan bellek kaybına ait yakınmalar, Wechsler Bellek Ölçeği'nin Mantıksal Bellek alt testi gibi bellek testlerinde genç erişkinler için gösterilmiş olan ortalamaların en az 1 standart sapma altında performans gösterme, entelektüel işlevlerde yeterli olma ve Kısa Mental Durum Muayenesi'nde (KMDM; Mini Mental State Examination/MMSE) en az 24 puan alma ölçütleri ile tanımlanmıştır. Dışlama ölçütleri bilinç değişikliğine yol açan hastalıklar, bilişsel bozukluğa yol açan herhangi bir nörolojik hastalık, enfeksiyöz, enflamatuar veya vasküler beyin hastalıkları, bilişsel bozukluğa yol açan herhangi bir sistemik hastalık, herhangi önemli bir psikiyatrik bozukluk, alkol veya madde bağımlılığı veya bilişsel bozukluğa yol açan ilaç kullanımıdır (Crook ve ark. 1986). Ancak yaşla ilişkili bellek bozulması, test puanlarının aynı yaş grubu yerine genç erişkinlerin ortalama puanları ile karşılaştırılması nedeniyle eleştirilmiştir (Petersen 2000).

Levy, yaşlılardaki bilişsel bozukluğun bellek dışındaki işlevlerde de oluştuğunu vurgulayarak yaşla ilişkili bellek bozukluğunu eleştirmiş ve dikkat, bellek, öğrenme, düşünme, dil ve görsel uzamsal işlevler gibi bilişsel işlevlerdeki bozulmayı içeren yaşlanmayla ilişkili bilişsel gerileme kavramını öne sürmüştür (Levy 1994). Bilişsel işlevlerin herhangi bir alanında yaşları eşleştirilmiş kontrollere göre bir standart sapmanın altına düşme ölçütü getirilmiştir. Yaşlanmayla ilişkili bilişsel gerileme, yaşla ilişkili bellek bozulmasına göre daha şiddetli bir bilişsel bozukluğu göstermektedir (Richards ve ark. 1999).

Demans geliştirmemiş bilişsel bozuklukların tanımlanmasında ICD-10'da serebral ve sistemik fiziksel bozukluklara ve enfeksiyonlara atfedilebilen ve tüm yaş gruplarına uygulanabilen bilişsel performanstaki gerileme için hafif bilişsel bozukluk tanısı kullanılmıştır. Bu bozukluk, bellek, öğrenme veya konsantrasyon güçlükleri şeklinde

TABLO 1. Normal Yaşlanmadan Demansa Uzanan Spektrumda Tanımlanan Durumlar.

● Selim Yaşlılık Unutkanlığı	Kral	(1962)
● Yaşla İlişkili Bellek Bozulması	Crook ve ark.	(1986)
● Yaşlanmayla İlişkili Bilişsel Gerileme	Levy ve ark.	(1994)
● Hafif Bilişsel Bozukluk	ICD-10	(1992)
● Yaşlanmaya Bağlı Bilişsel Gerileme	DSM-IV	(1994)
● Hafif Nörobilişsel Bozukluk	DSM-IV	(1994)
● Hafif Bilişsel Bozulma	Petersen ve ark.	(1997)

ortaya çıkarken, nesnel testlerde genellikle anormallik görülür. Bu tanı için demans, organik amnestik sendrom veya deliryum tanılarını karşılamama ve ensefalit sonrası ve konküzyon sonrası sendromdan ayırt edilme ölçütü getirilmiştir (Dünya Sağlık Örgütü 1992). DSM-IV'te ise genel tıbbi bir duruma bağlı nörobilişsel işlev bozuklukları için, başka türlü adlandırılmayan bilişsel bozukluklar altında yer alan hafif nörobilişsel bozukluk kavramı önerilmiştir. Bu bozuklukta en az iki bilişsel işlevsellik alanında yeni başlangıçlı bozulma görülür. Bellek ve öğrenmenin yanı sıra, algısal motor yetilerde, dil işlevlerinde ve santral yürütücü işlevlerde güçlükler olabilir. Ayrıca, DSM-IV'te klinik ilgi odağı olabilecek diğer durumlar arasında yer alan yaşlanmaya bağlı bilişsel gerilemede bilişsel işlevlerde yaşlanma sürecine bağlı, kişinin yaşı göz önüne alındığında olağan sınırlarda olan nesnel olarak gösterilen bir gerileme bulunur. Bu bireyler, isimleri ya da randevularını hatırlamakta veya karmaşık sorunları çözmede güçlük çekebilirler (Amerikan Psikiyatrisi Birliği 1994).

Subklinik bellek kusurlarının tanımlanmasında selim yaşlılık unutkanlığı, yaşla ilişkili bellek bozulması, yaşlanmayla ilişkili bilişsel gerileme ve yaşlanmaya bağlı bilişsel gerileme kavramları ile hafif düzeydeki bilişsel bozukluklar normal yaşlanmanın sınırları içinde olarak değerlendirilmiştir. Ancak yakın dönemde bu olguların nörodejeneratif hastalık risklerinin yüksek olduğu, beyin görüntülemelerinde farklılıklar gösterdikleri, ortak biyolojik ve çevresel risk faktörleri taşıdıkları gösterilmiştir (Ritchie ve Touchon 2000, Ritchie ve ark. 2001). Hafif bilişsel bozukluk, hafif nörobilişsel bozukluk ve yakın dönemde önerilen hafif bilişsel bozulma (Petersen ve ark. 1997) ise subklinik bilişsel bozukluklar ile patolojik durumlar arasında bağlantı sağlayan kavramlar olarak öne sürülmüştür (Ritchie ve ark. 2001).

HAFİF BİLİŞSEL BOZULMA

Hafif bilişsel bozulma normal yaşlanma ile demans arasında bir geçiş evresini tanımlamaktadır. En sık görülen başlangıç belirtisi unutkanlıktır. Başlangıçta, bu kavram yaşa göre bellek bozukluğuna ait öznel yakınmaları ve nesnel kanıtları olan, ancak genel bilişsel işlevleri normal olan ve günlük yaşam etkinliklerini sürdürebilen ve bu yolla demansın dışlandığı bireyleri tanımlamak için kullanılmıştır (Petersen ve ark. 1997). Daha sonra ise bu tanıma, bellek bozukluğunun yaştan yanında eğitime göre de beklenenden daha düşük olması eklenmiştir (Petersen ve ark. 1999).

Klinik özelliklerini göz önüne alarak Petersen ve arkadaşları, hafif bilişsel bozulmanın amnestik hafif bilişsel bozulma olarak adlandırılmasını önermişlerdir (1999). Ancak yaşlı hastalarda bilişsel işlevler geniş olarak incelendiğinde, saf amnestik bozulma dışındaki tiplerin de sık görüldüğü gösterilerek, amnestik hafif bilişsel bozulma olarak sınırlandırılması eleştirilmiştir (Richards ve ark. 1999). Amnestik hafif bilişsel bozulmanın demansı yordayıcı özelliğinin düşük olduğu öne sürülerek hafif bilişsel bozulmanın bellek bozukluğunun yanı sıra dil, yönelim ve praksi gibi diğer bilişsel alanlara ait bozuklukları da içermesi önerilmiştir (Ritchie ve Touchon 2000).

Yakın dönemde ise hafif bilişsel bozulma üç klinik alt tipe ayrılmıştır. Bu klinik tipler amnestik tip, çoklu bilişsel işlev bozulması olan tip ve bellek dışı tek bilişsel işlev bozulması olan tipten oluşur. Amnestik tip en sık görülen tiptir ve bu hastaların büyük çoğunluğu Alzheimer hastalığına ilerler. Amnestik tipte, geciktirilmiş hatırlama ile ilgili ölçümlerde bellek yaşa ve eğitime göre eşleştirilmiş olan normal olgulara göre yaklaşık olarak 1.5 standart sapma düşük iken, dikkat, dil, görsel uzamsal işlevler ve sorun çözme gibi bellek dışı bilişsel alanlardaki ölçümlerde 0.5 standart sapmadan daha az düşüklük olabilir. Çoklu bilişsel işlev bozulması olan tip, hafif düzeyde bir

TABLO 2. Hafif Bilişsel Bozulmanın Ölçütleri.

1. Tercihen hasta yakını tarafından doğrulanan bellek yakınmaları
2. Yaş ve eğitime göre bellek işlevlerinde bozulma
3. Genel bilişsel işlevlerin korunmuş olması
4. Günlük yaşam etkinliklerinin normal olması
5. Demansa ait kanıt bulunmaması

bellek bozukluğunun yanında yürütücü işlevler ve dil gibi alanlarda bozukluğu içerir. Bu tipte çeşitli bilişsel alanlarda 0.5-1 standart sapma düşüklük görülebilir. Çoklu bilişsel işlev bozulması olan tip Alzheimer hastalığına veya vasküler demansa ilerleyebilir veya normal yaşlanma sınırları içinde kalabilir. Normal yaşlanmanın uç bölgesinde yer alabilen bu olgular yaşlanmayla ilişkili bilişsel gerilemeye benzerler. Üçüncü tip olan bellek dışı tek bilişsel işlev bozulması olan tip ise yürütücü işlevler, görsel uzamsal işlevler veya dil işlevleri gibi alanlar ile sınırlı bozuklukları içerir. Bu tipin ise frontotemporal demans, Lewy cisimciği demansı, primer progresif afazi veya vasküler demansa ilerleyebileceği öne sürülmüştür. Hafif bilişsel bozulmada her üç tipin etiyolojisinde en sık dejenerasyon görülmekle birlikte, vasküler, metabolik, travmatik veya diğer nedenler de görülebilir. Bu durum hafif bilişsel bozulmanın sınıflandırmasını güçleştirmektedir (Petersen 2003b).

Geçmişte, inmeye bağlı demans öncesinde, Alzheimer hastalığının öncesinde görülen hafif bilişsel bozulma gibi prodromal bir bilişsel bozukluk görülmediği düşünülmekte idi. Ancak beyin görüntülemelerinin son yıllarda daha sık kullanılması ile farklı vasküler lezyonların farklı bilişsel bozukluklar ile ilişkili olabileceği görülmüş ve bu görüş değişmeye başlamıştır. Vasküler demansın hızlı bir başlangıcının olması ve fokal beyin lezyonlarını gösteren nörolojik bulgu ve belirtiler ile ilişkili olarak bilişsel performansta basamaklı bir bozulmaya yol açması beklenir. Vasküler demans alt tiplerinden multi-enfarkt demans ve subkortikal küçük damar hastalığı tipi demans en sık görülenlerdir. Multi-enfarkt demanstan farklı olarak, subkortikal küçük damar hastalığı tipi demans göreceli olarak daha sinsi bir başlangıç ve kademeli bir bilişsel bozulma gösterebilir. Hafif bilişsel bozulma, özellikle subkortikal küçük damar hastalığı tipi olmak üzere bazı vasküler demans alt tiplerine öncülük edebilir (Meyer ve ark. 2002).

Tanı Ölçütleri ve Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi

Hafif bilişsel bozulmanın ölçütleri Petersen ve arkadaşları (1999) tarafından önerilmiştir (Tablo 2). Ayrıca bu bozukluğun tanımlanmasında çeşitli bilişsel işlev testlerinde farklı puan veya evrelerin hafif bilişsel bozulma olarak kabul edilmesi önerilmiş, ve çalışmalarda bu puan veya evreler kullanılmıştır. Örneğin, bir çalışmada KMDM'de 23-27 puan arasının veya Demans Tanısı için Yapılandırılmış Görüşme (DTYG; Structured Interview for the Diagnosis of Dementia/SIDAM) ölçeğinde 34-47 puan arasının hafif bilişsel bozulmayı, KMDM'de 22 puan ve altının ve DTYG ölçeğinde 33 puan ve altının ise demansı gösterdiği ve DTYG ölçeğinin KMDM'ye göre bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde daha kapsamlı olduğu öne sürülmüştür (Zaudig 1992).

Diğer bir çalışmada ise, bilişsel işlev bozukluklarının evrelemesinde kullanılan Global Yıkım Ölçeği'nde (GYÖ; Global Deterioration Scale/GDS) evre 3'te yer alan olguların hafif bilişsel bozulması olduğu kabul edilmiştir (Flicker ve ark. 1991). GYÖ evre 3'te yer alan olgular, bilinmeyen bir yere yolculuk sırasında kaybolma, iş performansındaki düşüşün iş arkadaşları tarafından fark edilmesi, kelime veya isim bulmaktaki güçlüğüne yakınları tarafından fark edilmesi, bir metin veya kitap okuduğunda az bir bölümünü akılda tutabilme, yeni tanıştığı kişilerin isimlerini hatırlamada güçlük, değerli bir eşyanın kaybedilmesi veya yerinin bulunamaması ve klinik testler sırasında konsantrasyon kusurundan oluşan belirtilerden en az ikisinin görüldüğü olgulardır. Zaudig (1992) ve Petersen (2000) ise hafif bilişsel bozulması olan hastaların GYÖ ölçeğinde evre 2 veya 3'te yer aldığını öne sürerken, Reisberg ve arkadaşları (2002) GYÖ evre 2'nin yaşla ilişkili bellek bozulmasını, evre 3'ün ise hafif bilişsel bozulmayı gösterdiğini öne sürmüştür. GYÖ evre 2, bellek kaybına ait öznel yakınmaları olan ve bildiği eşyaları nereye koyduğunu ve iyi tanıdığı kişilerin isimlerini unutan olguları tanımlamaktadır.

Ayrıca, bilişsel işlev bozukluklarının evrelenmesinde kullanılan diğer bir ölçek olan Klinik Demans Derecelendirme (KDD; Clinical Dementia Rating/CDR) Ölçeği'nde evre 0.5 ile hafif bilişsel bozulma tanısının konması önerildiği gibi (Daly ve ark. 2000), bu evrenin hafif Alzheimer hastalığını da gösterebileceği öne sürül-

müştür (Petersen 2003b). KDD Ölçeği'nde evre 0 normal kabul edilirken, evre 0.5 hafif unutkanlığı olan, olayları kısmen hatırlayabilen, zaman yöneliminde hafif güçlükler çeken, problem çözmede, ev dışı etkinliklerde, ev yaşamında ve entelektüel ilgi alanlarında hafif bozulma gösteren, kişisel bakımını yapabilen bireyleri tanımlamaktadır.

Hafif Bilişsel Bozulmanın Mekanizması

DeKosky ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (2002) hafif bilişsel bozulmanın altında farklı bir mekanizmanın yattığı gösterilmiştir. Bu çalışmaya bilişsel bozukluğu olmayan 26, hafif bilişsel bozulması olan 19 ve hafif-orta Alzheimer hastalığı olan 14 ve son evre Alzheimer hastalığı olan 12 yaşlı olgu alınmıştır. Bu olgularda presinaptik kolinerjik bir gösterge olan kolin asetiltransferaz (KAT) incelenmiştir. KAT, asetilkolinin oluşumunda gerekli olan bir enzimdir ve bilginin nöronlardan hipokampusa taşınmasında bir ulak gibidir. Geçmiş çalışmalarda KAT düzeylerinin son evre Alzheimer hastalığı olan hastalarda azaldığı, hafif-orta Alzheimer hastalığı olan hastalarda ise demansı olmayan olgulara benzer olduğu gösterilmiştir. Hafif bilişsel bozulması olan hastalarda ise frontal korteks ve hipokampusta KAT'ın etkinliği yüksek bulunmuş olup bu durum kolinerjik sistemde reseptör sayısında artışını (up-regulation) desteklemektedir.

Beyin Görüntüleme Değişiklikleri

Hipokampusta atrofinin bilişsel gerilemenin bir yordayıcısı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile hipokampus hacminde hafif bilişsel bozulması olan olgularda normal kontrol olgularına göre daha fazla, ancak çok hafif Alzheimer hastalığı olanlara göre daha az atrofi olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (Jack ve ark. 1999). Hafif bilişsel bozulması olan olgularda bilişsel bozukluğu olmayanlara göre MRG ile hipokampus dışında entorinal korteksin II. tabakasının hacminde de azalma gösterilmiştir (Zaudig 2002). Ancak bir çalışmada Alzheimer hastalığı olan hastalarda medial temporal ve temporoparietal bölgelerde atrofi ve düşük beyin kan akımı bulunurken, hafif bilişsel bozulması olan hastalarda temporoparietal bölgede atrofi olmaksızın sadece beyin kan akımında azalma olduğu gösterilmiştir (Ritchie ve Touchon 2000).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında ise temporoparietal glikoz metabolizmasında ve kan akımında azalma olduğu gösterilmiştir (Zaudig 2002). Hafif bilişsel bozulmanın Alzheimer hastalığına dönüştüğü hastalarda beyin metabolizmasının özelliklerinin belirlenmesini amaçlayan bir çalışmada (Drzezga ve ark. 2003) hafif bilişsel bozulması olan hastalara başlangıçta ve bir yılın sonunda göreceli serebral glukoz metabolizma hızını değerlendiren PET uygulanmıştır. Başlangıçta bu hastalarda temporoparietal ve posterior singulat korteksteki göreceli serebral glukoz metabolizma hızı sağlıklı kontrollere göre azalmış olup, bir yılın sonunda Alzheimer hastalığına dönüşen hastalarda ek olarak prefrontal alanlarda da göreceli serebral glukoz metabolizma hızının azaldığı saptanmıştır.

Nöropsikolojik Değerlendirme

Hafif bilişsel bozulması olan olgularda öğrenme ve hatırlama ile ilgili ölçümlerin sonuçları önemlidir. Geciktirilmiş hatırlamada bozulmanın bellek bozukluğunun en erken bulgusu olabileceği bildirilmiştir (Petersen 2003c). Hafif bilişsel bozulmanın Alzheimer hastalığına dönüşümünü en iyi yordayan modelin, duyulan sözcüklerin bir aradan sonra hatırlanmasına dayalı, geciktirilmiş hatırlamaya yönelik geciktirilmiş işitsel sözcük hatırlama testi; bir şekli kopya olarak çizibilme-ye dayalı, görsel uzamsal işlevlere yönelik konstrüksiyon testi ve belli kategorilerde kelime türetmeye dayalı, semantik belleğe yönelik kategori akıcılık testinden oluşan üç testli bir modelin olduğu öne sürülmüştür (Artero ve ark. 2003). Vasküler tipte hafif bilişsel bozulması olan 29 hastanın, dejeneratif tipte hafif bilişsel bozulması olan 14 hasta ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise vasküler tipte hafif bilişsel bozulması olan hastaların yürütücü işlevlere özgü frontal testlerde (Wisconsin kart sıralama ve sözel akıcılık testleri) daha kötü performans gösterdikleri görülmüştür (Frissoni ve ark. 2002).

Hafif Bilişsel Bozulmanın Yaşla İlişkili Bellek Bozulması ile ilişkisi

Bu iki bozukluğun ilişkisi ile ilgili bir çalışmada hem yaşla ilişkili bellek bozulmasının hem de hafif bilişsel bozulmanın ölçütlerini karşılayan hastalar bilişsel testlerde, yalnızca yaşla ilişkili bellek bozulmanın ölçütlerini karşılayan hastalara göre daha kötü performans göstermişlerdir. Hafif

bilişsel bozulması olan hastalarda bellek testlerinin dışında dil ve frontal lob testlerinde daha şiddetli bozukluk saptanmış ve apolipoprotein E (ApoE)-4 alelinin prevalansı bu grupta daha yüksek bulunmuştur (Zaudig 2002). Yaşla ilişkili bellek bozulması olan hastaların GYÖ evre 2 ve hafif bilişsel bozulması olan hastaların GYÖ evre 3 olarak kabul edilip izlendiği uzunlamasına bir çalışmada ise 4 yılın sonunda yaşla ilişkili bellek bozulması olan hastaların yaklaşık %15'inin, hafif bilişsel bozulması olan hastaların ise yaklaşık üçte ikisinin demans tanısı aldıkları görülmüştür (Kluger ve ark. 1999).

Hafif Bilişsel Bozulmanın Yaşlanmayla İlişkili Bilişsel Gerileme ile ilişkisi

Hafif bilişsel bozulmanın tanı ölçütlerinin geçerliliğinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan uzunlamasına bir toplum çalışmasında hafif bilişsel bozulmanın genel toplumdaki yaygınlığı % 3.2 ve yaşlanmayla ilişkili bilişsel gerilemenin yaygınlığı % 19.3 olarak tahmin edilmiştir. Üç yıl içinde demansa dönüşüm oranı ise hafif bilişsel bozulmada % 11.1 ve yaşlanmayla ilişkili bilişsel gerilemede ise % 28.6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hafif bilişsel bozulmanın tanı ölçütlerinin bellek bozukluğu ile ve günlük yaşam etkinliklerinin normal olması ile sınırlı kalmasının bu tanıyı alan hastaları kısıtladığı ve Alzheimer hastalığı için yordayıcı olma özelliğini azalttığı öne sürülerek bu iki alandaki ölçütlerin yeniden gözden geçirilmesi önerilmiştir (Ritchie ve ark. 2001).

Hafif Bilişsel Bozulmanın Alzheimer Hastalığı ile ilişkisi

Hafif bilişsel bozulmanın Alzheimer hastalığına dönüşmesi için risk faktörleri yaşın yüksekliği, ApoE-4 aleli, ince motor hareketlerde kusur ve hastalık öncesi düşük IQ olarak bulunmuştur (Kluger ve ark. 1997, Petersen ve ark. 1999). Hafif bilişsel bozulmanın Alzheimer hastalığına ilerlemesi ile ilgili çalışmaların gözden geçirildiği bir yazıda (Petersen ve ark. 2001) hafif bilişsel bozulmanın ve farklı tanı ölçütleri kullanılarak benzer durumların saptandığı olguların 2-4 yıl arasında izlendiği 6 çalışmanın sonuçları bildirilmiştir. Bu çalışmalarda Alzheimer hastalığına yıllık dönüşüm oranları, hafif bilişsel bozulmanın ölçütleri kullanıldığında %12 iken (Petersen ve ark. 1999), hafif bilişsel bozulmaya benzer

durumlar KDD evre 0.5 olarak tanımlandığında % 6 (Daly ve ark. 2000) ve GYÖ evre 3 olarak tanımlandığında %25 (Flicker ve ark. 1991) olmak üzere % 6-25 arasında değişen oranlarda bulunmuştur. Hafif bilişsel bozulması olan 76 hastanın hafif Alzheimer hastalığı olan 106 hasta ile karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki grubun bellek performansları benzer bulunmuş, ancak Alzheimer hastalığı olan hastalarda diğer bilişsel alanlardaki bozukluk daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmadaki hastalar izlendiğinde her yıl % 12'sinde Alzheimer hastalığı geliştiği görülmüştür. Altı yılın sonunda ise yaklaşık % 80'inde Alzheimer hastalığı gelişmiştir (Petersen ve ark. 1999). Hafif bilişsel bozulma için farklı tanı ölçütleri kullanıldığında prevalans ve Alzheimer hastalığına dönüşüm oranlarının değişkenlik gösterdiğinin bulunduğu bir çalışmada hastalar dört farklı tanı ölçütü ile değerlendirildiklerinde prevalansın % 3-20 ve 2.6 yılda Alzheimer hastalığına dönüşüm oranının % 23-47 arasında olduğu bulunmuştur (Busse ve ark. 2003).

Tedavi

Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçlar hafif bilişsel bozulmanın tedavisinde de denenmektedir. Halen, hafif bilişsel bozulması olan yaşlı hastalarda Amerikan Ulusal Yaşlanma Enstitüsü (The National Institute of Aging) tarafından donepezil ve E vitamini ile plasebo kontrollü, çift kör bir çalışma yürütülmektedir. Bunun dışında rivastigmin, galantamin, rofekoksib, pirasetam ve AMPA reseptör modülatörü olan CX-516 ile çalışmalar devam etmektedir (Knopman 2003). Donepezil, rivastigmin ve galantamin gibi kolinesteraz inhibitörleri ve bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan memantin Alzheimer hastalığının tedavisinde endikasyon almıştır. E vitamini ve diğer antioksidanlar, siklooksijenaz 2 inhibitörü antienflamatuarlar, hormon yerine koyma tedavisi, piribedil gibi dopamin agonistleri, antiamiloid yaklaşımlar (beta-sekretaz ve gama sekretaz inhibitörleri) ve nootropiklerin ise Alzheimer hastalığı üzerindeki etkileri halen araştırılmaktadır. Yukarıda belirtilen ilaçların hafif bilişsel bozulma tanısı konan hastalarda Alzheimer hastalığına ilerle-yişin önlenmesi veya geciktirilmesi amacıyla kullanımı ile ilgili çalışmalar gerekmektedir. Hafif bilişsel bozulmanın tedavisinde ilaç tedavisinin dışında bellek güçlendirme eğitimine de gerek duyulmaktadır. Bu konuda yapılan bir çalışmada

bellek güçlendirme eğitimi verilen hafif bilişsel bozulma hastalarında, bu eğitimin verildiği kontrol grubuna göre sözcük listesini hatırlamada daha iyi performans gösterme eğilimi olduğu gösterilmiştir (Rapp ve ark. 2002).

SONUÇ

Hafif bilişsel bozulma sıklıkla ya gözden kaçan ya da demans olarak tanımlanan bir bozuluktur. Yıllar içinde yüksek oranda demansa dönüşüm riski taşımaktadır. Henüz yerine oturmayan ölçütler, bize kesin tanı olanağı sağlamasa da, klinisyenlerin bu hastaları son derece dikkatle değerlendirmeleri gereklidir. Nöropsikolojik testlerin uygulanması, ülkemizde tanı testlerinin normlarının geliştirilmesi, hastalardan ve yakınlarından ayrıntılı öykü alınması, bilişsel gerile-

meye neden olan etkenlere yönelik laboratuvar tetkiklerinin yapılması gereklidir.

Araştırma açısından ise, ilk olarak bugünkü ölçütlerle tanımlanan hafif bilişsel bozulma hastalarının bir araya toplanıp var olan bulguların geniş ölçekli çalışmalarla yinelenmesi gereklidir. İkinci olarak, hafif bilişsel bozulmadaki işlevsel kaybın nöropsikolojik testler ve hasta yakını bilgileri ile karşılaştırılması gerekir. Üçüncü olarak uzun dönemli izlem çalışmalarının gerçekleştirilmesi gereklidir. Dördüncü olarak da, hafif bilişsel bozulmanın Alzheimer hastalığına ve diğer demanslara gidiş şekli belirlendikten sonra demans tedavisine yönelik ilaçların, hafif bilişsel bozulmanın gidişi üzerindeki etkileri gözlenmelidir. Bu yollarla Alzheimer hastalığına dönüş hızı ile ilgili daha sağlıklı bilgiler edinilebilir.

KAYNAKLAR

Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, dördüncü baskı (DSM-IV) (Çev. Ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.

Artero S, Tierney MC, Touchon J ve ark. (2003) Prediction of transition from cognitive impairment to senile dementia: a prospective, longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand*, 107(5): 390-393.

Busse A, Bischof J, Riedel-Heller SG ve ark. (2003) Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Br J Psychiatry*, 182: 449-454.

Copeland JRM, Abou-Saleh MT, Blazer DG ve ark. (2002) Principles and Practice of Geriatric Psychiatry, 2. baskı. New York. John Wiley & Sons Ltd.

Crook T, Bartus RT, Ferris SH ve ark. (1986) Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change—report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol*, 4: 261-276.

Daly E, Zaitchik D, Copeland M ve ark. (2000) Predicting conversion to Alzheimer's disease using standardized clinical information. *Arch Neurol*, 57: 675-680.

DeKosky ST, Ikonomic MD, Styren SD ve ark. (2002) Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, 51 (2): 145-155.

Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H ve ark. (2003) Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Imaging*, May, 23.

Dünya Sağlık Örgütü (1992) ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması. (Çev. ed.: MO Öztürk, B Uluğ, Çev.: F Çuhadaroğlu, İ Kaplan, G Özgen, MO Öztürk, M Rezaki, B Uluğ). Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, Ankara, 1993.

Flicker C, Ferris SH, Reisberg B ve ark. (1991) Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, 41: 1006-1009.

Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L ve ark. (2002) Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome. *J Neurol*, 249(10): 1423-1432.

Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC ve ark. (1999) Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52: 1397-1403.

Kluger A, Gianutsos JG, Golomb J ve ark. (1997) Motor/psychomotor dysfunction in normal aging, mild cognitive decline, and early Alzheimer's disease: diagnostic and differential diagnostic features. *Int Psychogeriatr*, 9: 307-316.

Kluger A, Ferris SH, Golomb J ve ark. (1999) Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *J Geriatr Psychiat Neurol*, 12: 168-179.

Knopman DS (2003) Treatment of mild cognitive impairment and prospects for prevention of Alzheimer's disease. *Mild Cognitive Impairment*, Petersen RC (Ed), New York. Oxford University Press, s. 243-258.

Kral VA (1962) Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J*, 86: 257-260.

Levy R (1994) Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr*, 6: 63-68.

Meyer JS, Xu G, Thornby J ve ark. (2002) Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease?. *Stroke*, 33: 1981-1985.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC ve ark. (1997) Aging, memory and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 9: 65-69.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC ve ark. (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56: 303-308.

Petersen RC (2000) Aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Dementia. Neurologic Clinics*, cilt 18, sayı 4, DeKosky ST (Konuk Ed), W. B. Saunders Company, s. 789-805.

Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M ve ark. (2001) Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology*, 56: 1133-1142.

Petersen RC (2003a) Mild Cognitive Impairment, New York. Oxford University Press.

Petersen RC (2003b) Conceptual overview. *Mild Cognitive Impairment*, Petersen RC (Ed), New York. Oxford University Press, s. 1-14.

Petersen RC (2003c) Clinical evaluation. Mild Cognitive Impairment, Petersen RC (Ed), New York. Oxford University Press, s. 229-242.

Rapp S, Brenes G, Marsh AP ve ark. (2002) Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. Aging Ment Health, 6(1): 5-11.

Reisberg B, Kluger A, Franssen E ve ark. (2002) Prognosis of dementia, Principles and Practice of Geriatric Psychiatry, 2. baskı. JRM Copeland, MT Abou-Saleh ve DG Blazer (Ed), New York. John Wiley & Sons Ltd, s. 308-312.

Richards M, Touchon J, Ledesert B ve ark. (1999) Cognitive decline in aging: are AAMI and AACD distinct entities? Int J Geriatr Psychiatry, 14: 534-540.

Ritchie K, Touchon J (2000) Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. Lancet, 355: 225-228.

Ritchie K, Artero S, Touchon J ve ark. (2001) Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. Neurology, 56: 37-42.

Zaudig M (1992) A new systematic method of measurement and diagnosis of "Mild Cognitive Impairment" and dementia according to ICD-10 and DSM III-R criteria. Int Psychogeriatr, 4: 203-19.

Zaudig M (2002) Mild cognitive impairment in the elderly. Current Opinion in Psychiatry, 15: 387-393.

Şizofreni Dernekleri ruh hekimlerinin ilgi ve desteğini bekliyor

Şizofreni Gönüllüleri ve Dayanışma Derneği

Ethemefendi Cad. Fırın Sok., Can Apt. No: 5/5, Erenköy, İSTANBUL

Tel. 0216 363 77 26 • Faks. 0216 302 19 94

www.sizofrenigonulluleri.org

e-mail: bilgi@sizofrenigonulluleri.org

Şizofreni Dostları Derneği

Lamartin Cad., 23/4, Talimhane, Taksim, İSTANBUL

Tel. 0212 256 36 61 • Faks. 0212 256 53 91

Şizofreni Hastaları ve Yakınları Dayanışma Derneği

Kuveyt Cad. (Güven Sokak) 7/18, Aşağıyayracı, ANKARA

Tel. 0312 466 54 66

İzmit Bizimbahçe Şizofreni Yakınları Dayanışma Derneği

Yenimahalle, KOCAELİ

Tel. 0262 226 69 54

Şizofreni Dayanışma Derneği

1469 Sok. Alsancak, Konak, İZMİR

Tel. 0232 465 05 15

Şizofreni Gönüllüleri Derneği

Ferhuniye Cad., No:1, KONYA

Tel. 0332 350 89 00

Şizofreni ile Yaşam Derneği

Tunca Mah. İzmir Cad. No: 172/2, Karaköy, Manisa

Tel: 0 236 239 64 71