

Hafif Davranışsal Bozulma: Demans Öncülü Yeni Bir Sendrom



Aslı AYTULUN¹, Şahinde Özlem ERDEN AKİ²

ÖZET

SUMMARY

Bu gözden geçirme yazısında demans öncesi prodromal belirtiler olarak nöropsikiyatrik belirtilerin tartışılması, “Hafif Davranışsal Bozulma” kavramının tanımlanması, “Hafif Davranışsal Bozulma Tarama Listesi”nin tanıtılması amaçlanmıştır.

Mild Behavioral Impairment: A New Prodromal Syndrome for Dementia

In this review, it is aimed to discuss neuropsychiatric symptoms as prodromal symptoms of dementia syndromes, to define the concept of ‘Mild Behavioral Impairment’, and to introduce the ‘Mild Behavioral Impairment Checklist’.

Nöropsikiyatrik belirtiler (NPB) demans hastalarındaki bilişsel olmayan belirti ve davranışları temsil eder. Demansa eşlik eden NPB’lerin sıklığı hastalık ilerledikçe artmaktadır. Çalışmalar NPB’lerin demans hastalarının yanı sıra bilişsel yakınması olmayan yaşlılarda, öznel bilişsel yakınması olan ya da hafif bilişsel bozulma tanısı konmuş kişilerde de görüldüğünü ortaya koymaktadır; bu bulgulardan yola çıkarak henüz bilişsel belirtilerin ortaya çıkmadığı olgularda demans gelişimini yordamak için bu belirtilerin tanımlanması ve saptanmasının kullanışlı olabileceği düşünülmüştür. Böylece “Hafif Davranışsal Bozulma” ilk kez Taragano ve Allegri tarafından tanımlanmış, ileri yaştaki kişilerde en az 6 ay süre ile görülen ve herhangi bir başka psikiyatrik sendromun tanı kriterlerini karşılamayan nörodavranışsal belirtileri kapsayan bir kavram olarak ortaya konulmuştur. Değerlendirilmesi amacıyla yakın zamanda apati, duygudurum, dürtü kontrolünde bozukluk, sosyal uygunsuzluk, anormal düşünce ve algı alanlarını kapsayan, 34 sorudan oluşan “Hafif Davranışsal Bozulma Tarama Listesi (HDB-TL)” geliştirilmiştir. Bu alt alanların nörobiyolojik temelleri ve biyobelirteçlerle ilişkisine yönelik çalışmalar kavramın tanımlanması ve HDB-TL’nin geliştirilmesi ile hız kazanmıştır. Ancak kavram henüz çok yenidir ve kişilerin bu sendrom açısından değerlendirilmeleri sürecinde gereksiz tanı almaları ve damgalanma riskiyle karşılaşmaları muhtemeldir. Bu nedenle geniş örneklemelerde çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu kavramın geçerliliğinin ortaya konulması, klinik araştırmalarda henüz bilişsel yakınması olmayan nörodegeneratif hastalık olgularını çok erken evrede yakalama amacına da hizmet edecektir.

Neuropsychiatric symptoms (NPS) represent non-cognitive symptoms and behaviors in dementia patients. The frequency of NPS accompanying dementia increases as the disease progresses. Studies reveal that NPS are seen in patients with dementia as well as in the elderly without cognitive complaints, individuals with subjective cognitive complaints, and individuals diagnosed with mild cognitive impairment. Based on these findings, identifying and detecting these symptoms were thought to be useful in predicting the development of dementia in cases where cognitive symptoms have not yet appeared. ‘Mild Behavioral Impairment’ was first defined by Taragano and Allegri, and it was introduced as a concept that includes neurobehavioral symptoms seen in elderly people for at least 6 months and that do not meet the diagnostic criteria of any other psychiatric syndrome. Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C) has been developed recently which consists of 34 questions including apathy, mood, impulse dyscontrol, social inappropriateness, abnormal thinking, and perception. Studies on the neurobiological basis of these sub-domains and their relationship with biomarkers gained momentum with the definition of the concept and the development of MBI-C. However, the concept is still very new and it is possible for people to be over-diagnosed and to face the risk of stigmatization during the evaluation. Therefore, studies with large samples are needed. Demonstrating the validity of this concept will also serve the purpose of identifying the subjects with a neurodegenerative disease without any cognitive complaints yet at a very early stage in clinical studies.

Anahtar Sözcükler: Hafif davranışsal bozulma, nöropsikiyatrik belirtiler, demans prodromu

Keywords: Mild behavioral impairment, neuropsychiatric symptoms, prodromal dementia

GİRİŞ

İleri yaşta ilk kez ortaya çıkan psikiyatrik hastalıkların muhtemel bir demansın prodromu olabileceği uzun süredir bilinmektedir. Özellikle ilk kez yaşlılık döneminde ve herhangi bir stres etkeni olmadan gelişen depresyon, eşlik eden vasküler

hastalıkların varlığında vasküler demansın öncülü olabildiği gibi, Alzheimer tipi demansın öncülü de olabilmektedir (Hébert ve ark. 2000, Saczynski ve ark. 2010). Yaşlılık döneminde gelişen depresyon tablolarının, erken yaşlarda görülen depresyonlardan farklı olarak, depresyonun temel belirtileri olarak bilinen suçluluk, değersizlik düşünceleri ve anhedoni

Geliş Tarihi: 15.10.2021, **Kabul Tarihi:** 24.01.2022, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 18.08.2022

¹Asist., ²Doç., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara.

AA: <https://orcid.org/0000-0001-8779-3274>, **ŞÖEA:** <https://orcid.org/0000-0002-8452-9416>

Dr. Aslı Aytulun, e-posta: asli.aytulun@gmail.com

gibi bilişsel belirtileri göstermeyebileceği, ağırlıkla bedensel belirtilerle karakterize olduğu bilinmektedir (Stewart ve ark. 1991). Dolayısıyla yaşlılık dönemi depresyonları, farklı klinik görünümleri nedeniyle major depresyon tanı kriterlerini her zaman karşılamayabilmektedir, bu durum yaşlılık depresyonlarının tanınmasını ve özellikle demans ile ayırıcı tanı yapılmasını zorlaştırmaktadır.

Benzer şekilde ileri yaşta ortaya çıkan nöropsikiyatrik belirtiler (NPB) sıklıkla bir sendromun tanımına uymamakta, bir psikiyatrik bozukluğun tanı kriterlerini her zaman karşılamamaktadır. İlk kez yaşlılık döneminde görülen bu belirtilerin, bir nörodejeneratif bozukluğun habercisi olabileceğine dair bulgular son yıllarda artarak bildirilmektedir.

Yaşamın uzaması ile birlikte giderek daha büyük oranda görülen bilişsel bozukluklar ve sonucunda ortaya çıkan bakım ihtiyacı, artık önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Şimdiye kadar onaylanan demans tedavileri arasında henüz hastalığı modifiye eden tedaviler bulunmamaktadır. Bunun önemli bir nedeninin demans sendromlarına beyindeki dejenerasyon sürecinin tamamlandığı bir evrede klinik tanı konulması ve bu evrede denenen tedavilerin bu süreci geri döndürememesi olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle son yıllarda hastalığı modifiye edici tedavi geliştirme çalışmaları için, demansın erken döneminde hatta demans öncesi evrede olduğu tespit edilen kişilerin çalışmalara dahil edilmesi hedeflenmektedir. Bu amaçla bir yanda amiloid ve tau birikimini erken evrelerde saptamaya yönelik biyobelirteçlerin geliştirilmesi çalışmaları yürütülürken, diğer yanda demans öncülü olabilecek klinik belirtilere odaklanılmaktadır. Bu klinik belirtiler bilişsel değişikliklerin yanında davranışsal ve psikolojik değişiklikleri kapsamaktadır.

Yaşla ilişkili olarak ortaya çıkan bilişsel değişiklikler uzun zamandır bir araştırma konusudur. İlk kez 1962 yılında Karl tarafından tanımlanmış ve “Yaşlanmaya Bağlı İyi Huylu Unutkanlık” (*Benign Senescent Forgetfulness*) olarak adlandırılmıştır. Sonrasında 1986’da Crook tarafından “Yaşla İlişkili Bellek Bozulması” (*Age-Associated Memory Impairment*) tanımlanmıştır (Crook ve ark. 1987). Uluslararası Psikogeratri Birliği normal yaşlanma sürecinde yaşlılarda bellek dışındaki diğer işlevlerde de bozulmalar olabileceğini belirterek “Yaşlanmayla İlişkili Bilişsel Gerileme” (*Aging Associated Cognitive Decline*) kavramını öne sürmüştür (Levy 1994).

Karl, Crook ve Levy’ nin yaptığı tanımlamalardan sonra “Kanada Sağlık ve Yaşlanma Çalışması” (*The Canadian Study of Health and Aging*) ndan elde edilen verilerle “Demans Olmaksızın Bilişsel Bozulma” (*Cognitive impairment, no dementia*) kavramı tanımlanmıştır (Tuokko ve Frerichs 2000). Demans olmaksızın bilişsel bozulma ilk kez Flicker ve arkadaşları tarafından geliştirilen “Hafif Bilişsel Bozulma (HBB)” (*Mild Cognitive Impairment*) kavramına en yakın olandır. Flicker bu kavramın normal yaşlanma ile demans arasında

bir basamak olduğunu ileri sürmüş, Alzheimer demansına (AD) ilerleyeceği düşünülen kişileri tanımladığını belirtmiştir (Flicker ve ark. 1991). 1999 yılında Petersen tarafından HBB (Amnestik HBB) tanımlanmış ve tanı kriterleri önerilmiştir (Petersen ve ark.1999).

Bir diğer demans öncesi dönem ise “Öznel Bilişsel Bozukluk (ÖBB)” (*Subjective Cognitive Impairment*) dir. ÖBB amiloid yükünde artış (Snitz ve ark. 2015), bilişsel gerileme ve demans riski (Mitchell ve ark. 2014) ile ilişkilendirilmiştir. Reisberg ve ark. öznel bilişsel yakınmaların dile getirildiği ancak nesnel bir bilişsel bozulmanın saptanmadığı öznel bilişsel bozukluğun bazı hastalarda HBB gelişiminden yaklaşık 20 yıl önce başladığını bildirmişlerdir (Reisberg 2008). Bu dönemin, HBB ve sonuç olarak da Alzheimer hastalığının (AH) öncülü olabileceği düşünülmektedir (Reisberg 2008, Prichep ve ark 2006).

Artık iyi tanımlanmış bir klinik tablo olan HBB, yüksek oranda demans geliştirme riski olduğu bilinen ve çoğunlukla demans öncülü olarak kabul edilen bir durumdur. Bilişsel belirtiler ve bilişsel testlerdeki hafif düzeyde bozulmalar HBB’nin temel özellikleri olsa da son zamanlarda hastalığın davranışsal bileşenine ilgi artmıştır. Bilişsel belirtilerin yanı sıra ilk kez ileri yaşta ortaya çıkan ve bir psikiyatrik sendrom tanısını karşılamayan nöropsikiyatrik belirtilerin izlendiği çalışmalarda, bu belirtilerin varlığının demansa ilerleme olasılığını önemli ölçüde artırdığının saptanması üzerine, ileri yaş NPB’leri son yıllarda giderek artan bir ilgiyle çalışılmaya başlanmıştır (Reisberg 2008). Bu ilgi sonucunda “Hafif Davranışsal Bozulma (HDB)” (*Mild Behavioral Impairment*) kavramı geliştirilmiştir.

Bu gözden geçirme yazısında “mild behavioral impairment, ‘mild behavioral disorder’ anahtar sözcükleri ile Amerikan Ulusal Tıp Kütüphanesi’nde (*National Library of Medicine*) 2010-2021 yılları arasında Medline taranarak ulaşılan İngilizce araştırma makaleleri, derleme yazıları ve bunların referans gösterdikleri makaleler gözden geçirilmiş, konuyla ilgili alan yazınında öne çıkan yazılar değerlendirme kapsamına alınmıştır.

Nörobilişsel Bozukluklara Eşlik Eden Nöropsikiyatrik Belirtiler

Nöropsikiyatrik belirtiler ya da Uluslararası Psikogeratri Birliği’nin adlandırmasıyla “Demansın Davranışsal ve Psikolojik Belirtileri” demans hastalarındaki bilişsel olmayan belirti ve davranışları temsil eder. Sık görülen NPB’ler ajitasyon, anksiyete, irritabilite, illüzyon, sanrı, apati, depresyon, disinhibisyon, belirgin motor ve obsesif kompulsif davranışlar ve uyku bozukluklarıdır. Bu belirtiler demansın alt tipinden bağımsız olarak hastalığın herhangi bir evresinde ya da demans dışındaki bilişsel bozukluklarda görülebilir (Finkel ve ark. 1996). Dr. Alois Alzheimer’ın 1907’de tanımladığı ilk vaka olan Auguste D.’den beri bu belirtilerin demansa eşlik edebileceği bilinmektedir. Auguste D.’nin şikayetleri ilk olarak duygudurum değişiklikleri ve sadakatsizlik sanrıları

ile başlamış, ilerleyici bellek kaybı ve dil problemlerinden oluşan bilişsel sorunlar klinik tabloya sonradan eklenmiştir (Alzheimer 1995).

Nörobilişsel bozuklukların her evresinde çeşitli nöropsikiyatrik belirtiler bilişsel bozulmaya eşlik edebilir. Beş yıllık geniş bir izlem çalışmasında demans hastalarının %97'sinde en az bir psikiyatrik belirti olduğu, en sık görülen NPB'lerin apati (%36), depresyon (%32) ve ajitasyon/agresyon (%30) olduğu saptanmıştır (Lyketsos ve ark. 2002). Ulusal Yaşlanma Enstitüsü Alzheimer Birliği (*National Institute on Aging-Alzheimers Association (NIA-AA)*) 2011 yılında demans tanısının ajitasyon, azalmış motivasyon, apati, dürtü kontrolünde bozulma, sosyal içe çekilme, günlük aktivitelere ilginin azalması, obsesif ve kompulsif davranışlar, sosyal olarak uygunsuz davranışlar, uygun olmayan duygudurum dalgalanmalarını kapsayan kişilik, davranış ve uyum değişikliklerini de içermesi gerektiğini önermiştir (McKhann ve ark. 2011). NPB'ler demans hastalarının neredeyse hepsinde görülmesine rağmen DSM IV TR ve ICD 10'da demans için tanımlayıcı kriterler arasına dahil edilmemiştir. DSM 5'te "Majör Nörokognitif Bozukluk" başlığının altına belirleyici olarak "davranışsal bozuklukla gitmeyen" ve "davranışsal bozuklukla giden: eğer bilişsel bozulmaya klinik olarak anlamlı davranışsal bozukluk eşlik ediyorsa (örneğin psikotik belirtiler, duygudurum bozukluğu, ajitasyon, apati ya da diğer davranışsal belirtiler)" belirteci eklenmiş, ancak tanı kriterlerine dahil edilmemiştir. Bunun yanı sıra demansın davranışsal ve psikolojik belirtilerinin nasıl belirleneceği ve sınıflandırılacağı konusunda kesin bir uzlaşma da halen sağlanamamıştır (Sachdev ve ark. 2014).

Bu belirtiler sadece demansta değil, hafif bilişsel bozulması olan ya da bilişsel yakınması olmayan yaşlılarda da sık görülür. Hafif bilişsel bozulmada NPB'lerin prevalansı (%50-59) genel popülasyondan yüksektir ancak demansta görülme oranına göre daha düşüktür (Lyketsos ve ark. 2002, Di Iulio ve ark. 2010, Geda ve ark. 2008). HBB'de en sık bildirilen NPB'ler depresyon (%27), apati (%18,5) ve irritabilite (%19) dir (Geda ve ark. 2008). Nöropsikiyatrik belirtiler HBB tanı kriterlerinde yer almamaktadır ve HBB'ye eşlik etme, HBB'yi yordama oranları ile ilgili henüz yeterince çalışma yoktur. HBB'ye NPB'lerin eşlik etmesinin bilişsel bozulmada artış, fonksiyonel adaptasyonda daha fazla bozulma, demansa ilerleme riskinde artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (Feldman ve ark. 2004). HBB'si olan kişilerde demansa ilerleme oranı yılda %12 iken (Petersen ve ark. 2001) bir ya da daha fazla NPB varlığında (özellikle apati ve depresyon) bu oran %25'e kadar çıkmaktadır (Rosenberg ve ark. 2013). Bir başka çalışmaya göre, NPB'lerin eşlik ettiği HBB'nin demansa ilerleme riski NPB'lerin eşlik etmediği HBB'ye oranla 3 kat daha fazladır (Mortby ve ark. 2017).

Tüm prodromal demans dönemlerinde bilişsel işlevlerde belirgin bozulma görülmez. İleride nörodejeneratif hastalık tanısı konan kişilerin bir kısmı, henüz bilişsel belirtilerin ortaya

çıkmadığı çok erken evrelerde sıklıkla nöropsikiyatrik belirtilerle başvurabilir, bu belirtiler primer psikiyatrik hastalık sanıldığı için bir psikiyatrik tanı alırlar. Woolley ve arkadaşlarının yaptığı bir gözden geçirmede nörodejeneratif hastalığı olan kişilerin %28'inin öncesinde bir psikiyatrik tanı aldığı, en sık tanının depresyon olduğu saptanmıştır (Woolley ve ark. 2011). Prodromal dönemde psikiyatrik tanı konulması frontotemporal demansta (FTD) daha sık olmasına rağmen, Alzheimer demansında (AD) da sıktır. Davranışsal varyant FTD'de ilk belirtiler NPB'ler olabilir (Lindau ve ark. 2000), ancak AD (Ismail Z ve ark. 2016), vasküler demans (Ismail Z ve ark. 2016), bazı subkortikal nörodejeneratif hastalıklar, Lewy cisimcikli demans (LCD) (Auning ve ark. 2011) ve Huntington hastalığı (Jauhar ve Ritchie 2010) da davranışsal ve psikiyatrik belirtilerle başlayabilir. Öncesinde en sık psikiyatrik tanı alan grup davranışsal varyant FTD (%50,7), semantik demans (%24,3), AD (%23,1), progresif akıcı olmayan afazi, kortikobazal dejenerasyon ve amyotrofik lateral sklerozdur (%12) (Woolley ve ark. 2011).

Parkinson hastalığında da nöropsikiyatrik belirtiler sık görülür ve hastalığın seyri sırasında hastaların çoğunluğunu etkiler. Parkinson hastalarında (PH) görülen en yaygın ve en önemli nöropsikiyatrik belirtiler depresyon, anksiyete, apati ve psikozdur (Aarsland ve ark. 1999). NPB'lerin varlığı bu hasta grubunda bilişsel azalmayı yordayabilir ve demansın erken işaretleri olabilir (Pirogovsky-Turk ve ark. 2017).

Bilişsel Bozulması Olmayan Yaşlılarda Nöropsikiyatrik Belirtiler

Yakın zamandaki çalışmalar bilişsel bozukluğu olmayan yaşlı bireylerde ileri yaşta ilk kez görülen NPB'lerin bilişsel işlevlerde bozulmanın ve nörodejeneratif bir sürecin başlangıcının habercisi olabileceğini desteklemektedir (Creese ve ark. 2019, Masters ve ark. 2015). Bilişsel olarak sağlıklı yetişkinlerde NPB'lerin varlığının HBB ve demansa ilerleme riskinde artışla ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmektedir. Alzheimer Hastalığında İşbirliği Çalışmasında (*Alzheimer's Disease Cooperative Study*) hastalığı önleme çalışmalarında kullanılacak erken dönemi saptamaya duyarlı belirteçler tanımlanması amaçlanmış, anksiyete, apati, irritabilite, depresyon gibi davranışsal değişiklikler de bu amaçla bu belirteçler arasına dahil edilmiştir. Başlangıçtaki davranışsal belirtilerin HBB ve demansa öngörüp öngöremeyeceği incelenmiş, katılımcıların başlangıçtaki kendilerinin bildirdiği davranışsal yakınmalarının 4 yıllık izlemde HBB ve demansa ilerlemeyi yordadığı (tahmin edilen ilerleme (*predicted progression*) sırayla %7,25 ve %1,48 p=0,018), kişinin yakınının bildirdiği davranışsal belirtilerin ise demansa ilerlemeyi yordamada istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Banks ve ark. 2014).

Danimarka sağlık kayıtlarından elde edilen verilerle yapılan bir çalışmada (*Danish Psychiatric and Somatic Health Register*), geç başlangıçlı akut ve geçici psikoz varlığının

genel popülasyona kıyasla demansa ilerleme oranını 8 kat artırdığı (hız oranı (*rate ratio* (RR)) 8,12, %95 CI 6,77-9,74) gösterilmiştir (Körner ve ark. 2009). Nöropsikiyatrik Envanterin (NPE) kullanıldığı, 12.452 bilişsel olarak sağlıklı katılımcıdan oluşan bir kohortta afektif belirtilerin (risk oranı, HR 1,5, %95 CI 1,2-1,8), ajitasyonun (HR 1,6, %95 CI 1,3-2,1) ve psikotik belirtilerin (HR 3,6, %95 CI 2,0-6,4) demansı yordamada kullanılabilmesi, psikotik belirtilerin daha nadir görülse de özellikle Alzheimer dışındaki demans sendromlarına ilerleme riskini daha yüksek oranda yordadığı saptanmıştır (Liew TM 2020).

Geda ve arkadaşlarının Nöropsikiyatrik Envanter kullanarak yaptıkları ileriye dönük bir çalışmada, bilişsel olarak sağlıklı yaşlı bireylerdeki NPB'lere dikkat çekilmiş ve psikotik olmayan NPB'lerin bu kişilerde HBB gelişme riskini öngörebileceği, HBB başlangıcı için yordayıcı bir faktör olarak NPB'nin, hipokampal atrofidan daha belirleyici olduğu belirtilmiştir (Geda ve ark. 2014). Toplum temelli başka bir çalışmada 70-90 yaş aralığında demans tanısı konmamış ancak bilişsel bozulması olan ve olmayan kişiler 2 yıl süreyle izlenmiş ve bazı NPB'ler ile (özellikle anksiyete ve ajitasyon) bilişsel işlevlerde azalma arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır (Brodaty ve ark. 2012).

Hafif Davranışsal Bozukluk Tarama Listesi kullanılarak yapılan çevrimiçi bir çalışmada ise HDB'nin belirgin bilişsel bozulması olmayan kişilerde nöropsikolojik performansta ilerleyici bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiş, geç başlangıçlı hafif düzeydeki nöropsikiyatrik belirtilerin HBB gelişimini öngörebileceği belirtilmiştir (Creese ve ark. 2019).

Hafif Davranışsal Bozulma

Yakın zamana kadar geç başlangıçlı NPB'leri olan ancak kesin bir psikiyatrik sendrom tanısını karşılamayan, ek olarak belirgin bilişsel bozulması da olmayan hastalara bir psikiyatrik tanı konulur ve bu tablonun olası bir nörodejeneratif bozukluğun habercisi olabileceği düşünülmezdi. Ancak son yıllarda yaşlı bireylerde ilk kez görülen NPB'lerin nörobilişsel bozuklukların ve yeni başlayan bilişsel bozulmanın erken belirtileri olabileceği gösterilmiş (Geda ve ark. 2014), prodromal demans dönemlerini yansıttığı düşünülen bu görünüm son yıllarda daha çok dikkat çekmiştir (Creese ve ark. 2019). Hafif davranışsal bozulma kavramı bilişsel belirtilerin oluşmasından da önce demansa ilerlemeyi yordamayı hedefleyen yeni bir kavramdır. HDB prevalansını saptamaya yönelik çalışmaların sonuçları kullanılan ölçüklere ve örneklem grubuna göre değişiklik göstermektedir. Bir sistematik derleme ve metaanalizde HDB prevalansı HBB tanısı olan kişilerde %45,5, ÖBB ve bilişsel olarak normal ancak risk grubundaki kişilerde %35,8 ve bilişsel olarak normal kişilerde %17,0 saptanmıştır (Pan ve ark. 2021). Öznel bilişsel bozukluk (İsmail ve ark. 2021) ve HBB'ye (Taragano ve ark. 2018) HDB'nin eşlik etmesi demansa ilerleme riskini sadece ÖBB ve sadece HBB tanısı olan kişilere oranla daha fazla artırmaktadır.

Tablo 1. Taragano ve Arkadaşlarının Hafif Davranışsal Bozulma Tanı Kriterleri (Taragano ve Allegri 2003)

- Hastanın davranışında belirgin bir değişiklik olması
- Bu değişiklik geç yaşta (>60) ortaya çıkmalı ve 6 aydan uzun süre devam etmeli
- Hasta ya da yakını tarafından bilişsel bozulmayı düşündürecek yakınma bildirilmemeli
- Normal mesleki ve sosyal işlevsellik göstermeli
- Günlük yaşam aktivitelerine normal katılım sağlamalı
- Demans tanısı olmamalı

*Bu tablo "Taragano ve ark. 2009" makalesinden dilimize çevrilerek hazırlanmıştır.

Hafif davranışsal bozulma kavramı başlarda FTD'nin, bilişsel belirtilerinden de önce ortaya çıkabilen davranışsal belirtilerini tanımlamak amacıyla geliştirilmiştir. Taragano ve arkadaşları demans tanısı almamış frontotemporal lobar dejenerasyon açısından riskli olduğunu düşündükleri, NPB'leri olan hastaları 3 yıl boyunca izlemiş, izlemin sonunda hastaların %44,93'ünün FTD, %24,64'ünün AD, %7,25'inin LCD'ye ilerlediğini, %23,19'unun demansa ilerlemediğini görmüşlerdir (Taragano ve Allegri 2003). HDB'yi bir sendrom olarak tanımlayarak normal yaşlılık ve demans arasındaki süreçte hafif bilişsel bozulmaya benzer bir prodromal dönem olarak kullanılabilmesini ileri sürmüşlerdir. Bu kavramın belirgin bilişsel belirtilerin yokluğunda ortaya çıkan geç başlangıçlı psikiyatrik ve ilişkili davranışsal belirtileri kapsadığını ve belki de bir demans prodromu olabileceğini belirtmişler ve tanı kriterlerini tanımlamışlardır (Schölzel-Dorenbos CJ 2006, Taragano ve Allegri 2003) (Tablo 1).

De Mendonça ve arkadaşları (2004) ise FTD'yi işaret edebileceğini düşündükleri bilişsel, davranışsal belirtileri ve yürütüleme parametrelerini bir araya getirerek, Taragano'nun kriterlerini genişletmişler ve "Frontotemporal Hafif Bilişsel Bozulma" kavramını ileri sürmüşlerdir (de Mendonça ve ark. 2004) (Tablo 2). Taragano, Allegri (Taragano ve Allegri 2003) ve de Mendonça'nın kriterlerinin (de Mendonça ve ark. 2004) davranışsal varyant FTD'nin erken tanısı için kullanışlı olduğunun, bunun yanı sıra FTD dışındaki demansların da nöropsikiyatrik belirtiler ile başlayabileceğinin görülmesi HDB tanı kriterlerinde birtakım değişiklikler yapılması ve HBB ile ilişkisinin gösterilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

İlk kez 2016 yılında İsmail ve ark. tarafından günümüzde kullanılan anlamıyla "Hafif Davranışsal Bozulma" kavramı ortaya atılmış ve tanı kriterleri önerilmiştir (İsmail ve ark. 2016). Yazarlara göre HDB, ileri yaşta ilk kez gelişen ve en az 6 ay süren, motivasyonda ve ilgide azalma (apati), duygu düzenlemesinde bozulma, duygudurum ve anksiyete belirtileri, dürtü kontrol bozukluğu, ajitasyon, ödül yanıtında bozulma, sosyal biliş alanında bozulma (sosyal alanda uygunsuz davranışlar sergileme), düşünce ve algı alanlarında bozulma (psikotik belirtiler) gibi NPB'leri içeren nörodavranışsal bir sendrom olarak tanımlanmıştır.

Tablo 2. Frontotemporal-Hafif Bilişsel Bozulma Tanı Kriterleri (de Mendonça ve ark. 2004)

1. **Frontotemporal işlevlerde bozulma**
 - a. Davranışsal belirtiler
Öz farkındalıkta değişiklikler, hijyen ve bakımın ihmali, sosyal farkındalıkta ve sosyal kurallara uyumda değişiklikler, suç niteliğinde davranışlar; disinhibisyonun erken belirtileri, cinsel davranışta değişiklikler, şiddet, alaycılık, psikomotor ajitasyon, zihinsel katılık ve esnekliğin kaybı, hiperoralite, stereotipik ve tekrarlayıcı hareketler, kullanma davranışı (utilization behavior), dikkatin çabuk çelinişi, dürtüsellik, sebatsızlık, içgörüsü kaybı.
 - b. Duygudurum belirtileri
Depresyon, anksiyete, aşırı duygusallık, intihar düşüncesi ve sabit fikirlilik, sanrı; hipokondri, tuhaf bedensel uğraşlar, duygusal aldırma, ilgisizlik, apati, empati ve sempati yoksunluğu, mimiklerin kaybı, atalet, spontanlığın kaybı
 - c. Konuşma bozukluğu
Konuşmada azalma ya da stereotipik konuşma
Bu belirtiler hastanın yakını tarafından doğrulanmalıdır.
Hastanın ayrıca bellek yakınması olabilir.
2. **Frontal loba ilişkili yürütücü işlevleri gösteren en az bir testte bozulma**
Dikkat (işaretleme testi), sözel insiyatif, motor insiyatif, grafo-motor insiyatif ve kavramsal düşünme (sözel, atasözlerinin yorumlanması, ya da sözel olmayan, progresif matrisler testi)
(DSM IV, Amerikan Psikiyatri Birliği (1994); yaş ve eğitime göre ortalamının 1 standart sapma aşağısı bozulma olarak kabul edilir; bellek testleri de bozulmuş olabilir)
3. **Günlük yaşam aktivitelerinin normal olarak sürdürülebilmesi**
Hasta hem profesyonel hem de sosyal ve ailevi faaliyetlerini sürdürebilmelidir. Blessed Demans Derecelendirme Ölçeğinde günlük aktiviteler ve alışkanlıklar alanından < 3 puan almalıdır
4. **BT/ MR görüntülemelerinin normal olması ya da frontotemporal atrofi olması**

*Bu tablo de "Mendonca ve ark. 2004" makalesinden dilimize çevrilerek hazırlanmıştır.

Tablo 3. ISTAART Hafif Davranışsal Bozulma Araştırma Tanı Kriterleri (Ismail ve ark. 2016)

1. **Geç başlangıçlı (> 50), davranış ve kişilikte değişiklikler (hasta, yakını ya da klinisyen tarafından gözlenen), en az 6 ay boyunca devam etmelidir**
Kişi alışlagelmiş davranış ve kişilik özelliklerinden aşağıdakilerden en az birinde farklılık göstermeli,
 - a. Azalmış motivasyon (örn. apati, spontanlığın kaybı, ilgisizlik)
 - b. Afektin kontrolünde bozulma (örn. anksiyete, disfori, labilite, öfori, irritabilite)
 - c. Dürtü kontrol bozukluğu (örn. ajitasyon, disinhibisyon, kumar oynama, davranışsal tekrarlar)
 - d. Sosyal uygunsuzluk (empati yoksunluğu, içgörüsü yoksunluğu, sosyal olarak uygun incelik ve tutumların kaybı, esnek olmama, önceki kişilik özelliklerinin abartılması)
 - e. Anormal algılama ve düşünce içeriği (örn. sanrılar, varsanılar)
2. **Davranışlar aşağıdakilerden en az birinde en azından minimal bozulmaya sebep olacak şiddette olmalı**
 - a. Kişiler arası ilişkiler
 - b. Sosyal işleyişin diğer yönleri
 - c. İş yeri performansı
Hasta genel olarak günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığını minimal yardımla devam ettirebilmeli
3. **Eşlik eden durumlar olabilmesine karşın davranış ve kişilikteki değişiklikler başka bir psikiyatrik bozukluğa, travmatik ya da genel tıbbi duruma, madde ya da ilacın etkisine atfedilememeli**
4. **Hasta bir demans sendromunun kriterlerini karşılamamalı (AD, FTD, LCD vb).**
Hafif bilişsel bozulma, HDB ile eşzamanlı tanımlanabilir.

*Bu tablo "Zahinoor ve ark. 2016" makalesinden dilimize çevrilerek hazırlanmıştır.

Zahinoor Ismail'in başında olduğu Uluslararası Alzheimer Araştırma ve Tedavisini Geliştirme Topluluğu (ISTAART) NPB Çalışma Grubu, Taragano, Allegri ve de Mendonça'nın kriterlerinden etkilenerek nörodejeneratif hastalıkların belki de bilişsel bozulma ortaya çıkmadan önce birtakım kişilik değişiklikleri ya da davranışsal ve psikiyatrik belirtilerle ortaya çıkabileceğini ileri sürmüş ve demans araştırmalarına dahil edilecek klinik örneklemin tanımlanması amacıyla 2016 yılında HDB için araştırma amaçlı tanı kriterlerini yayınlamıştır (Ismail ve ark. 2016) (Tablo 3). Bu tanı kriterlerinin oluşturulmasının gerekçesi, nörodejeneratif hastalıkların prodromal ve prelinik bir aşaması olabileceği düşünülen geç

başlangıçlı psikiyatrik belirtileri tanımlamak, klinik pratikte nozolojik, epidemiyolojik, nörobiyolojik ve tedaviye yanıt gibi yönlerden geçerliliği olabilecek bir araç geliştirmek ve HDB ile HBB arasındaki ilişkiyi daha net bir şekilde ortaya çıkarabilmek olarak açıklanmıştır.

Hafif davranışsal bozulma kavramının geliştirilmesi sonucunda psikiyatrik sendromlar ya da kronik psikiyatrik semptomatoloji, ileri yaşta başlayan psikiyatrik belirtilerden ayrılmış, ilk kez ileri yaşta başlayan ve bir psikiyatrik sendromun tanı kriterlerini karşılamayan psikiyatrik belirtiler, bilişsel bozulmayı haber veren öncü belirtiler olarak HDB kavramının temelini oluşturmuştur (Cieslak ve ark. 2018).

HDB tanı kriterlerindeki nöropsikiyatrik belirtilerin bir psikiyatrik bozukluğa atfedilemeyecek nitelikte olması dikkat çekicidir ve bu hafif düzeydeki belirtiler demansa ilerleme riski göz önünde bulundurulduğunda psikiyatrik hastalıklardan ayrılmalıdır. Kavramın henüz yaygınlaşmaması nedeniyle psikiyatristler de bu hafif düzeydeki belirtileri bir psikiyatrik tanıya atfetmeye eğilimli olabilirler. Elli yaş üzerindeki psikiyatri hastalarının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada HDB tanısının (%3,5) düşük saptanmasının nedeninin bu yanlılık olabileceği belirtilmiştir (Matsuoka ve ark. 2019).

Başka bir çalışmada HDB, HBB ve genel psikiyatrik bozukluk (DSM IV tanı kriterlerine göre; major depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu, şizoafektif bozukluk, kişilik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, bipolar bozukluk tip 1 ve 2 tanıları) gruplarına dahil edilen 60 yaş ve üzeri demans tanısı olmayan kişilerin demansa ilerleme riskleri karşılaştırılmış, HDB grubunda riskin en yüksek olduğu (%71,5), HDB ve HBB'nin bir arada bulunduğu kişilerde bu oranın %59,6, psikiyatrik hastalık grubunda ise %13,9 olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada HBB grubunun daha fazla oranda AD'ye ilerlediği, HDB ve psikiyatrik hastalık gruplarındaki katılımcıların ise LCD ve FTD'ye ilerleme eğiliminde oldukları gösterilmiştir (Taragano ve ark. 2018).

Parkinson hastalığında da HDB değerlendirilmiş ve parkinson hastalarından oluşan bir örnekleme HDB sıklığının %84,1 olduğu, hastalığın ilerlemesiyle birlikte frekansın arttığı gösterilmiştir (Baschi ve ark. 2019). HDB, demansın eşlik etmediği parkinson hastalarında dikkat, yürütücü işlevler, dil, bellek, görsel-uzaysal işlevler ve medial temporal korteks atrofi ile ilişkilidir (Yoon ve ark. 2019).

Hafif Davranışsal Bozulmanın Nörobiyolojisi

Hafif davranışsal bozulma kavramının tanımlanması ve araştırma kriterlerinin yayınlanması ile birlikte bu kavramın nörobiyolojisi ve diğer biyobelirteçlerle olan ilişkisi de çalışılmaya başlamıştır. Öznel bilişsel yakınma ve hafif bilişsel bozukluğu olan kişilerin dahil edildiği bir çalışmada HDB ile entorinal korteks ve hipokampus atrofi ilişkili bulunmuştur. Yazarlar NPB'lerin oluşumunda frontal bölgelerden ziyade temporal etkilenmenin rolü olduğunu tekrarlamışlardır (Matuskova ve ark. 2021).

HDB toplam puanı, özellikle duygu düzenlenmesinde bozulma alanı, sol posterior parietal korteks ve sağ orta frontal girus arasındaki azalmış fonksiyonel bağlantısallık ile ilişkili bulunmuştur. Bunun yanı sıra sol frontal kutupta ve superior frontal girusta da fonksiyonel bağlantısallıkta azalma gösterilmiştir. Bu nedenle fronto-parietal kontrol ağında işlev bozukluğu HDB ile bağlantılı olabilir. Ancak bu çalışmada motivasyonda azalma, sosyal uygunsuzluk, düşünce ve algı bozuklukları gibi alt alanların nöral bağlantıları katılımcılarda bu belirtilerin görece daha az sıklıkta ve daha hafif düzeyde olmaları nedeniyle saptanamamıştır (Matsuoka ve ark. 2021).

Başka bir çalışmada bilişsel olarak normal, HBB ve Alzheimer hastalığı tanısı olan kişiler NPE ile değerlendirilmiş ve dürtü kontrolünde bozukluk (dürtü kontrolünde bozukluk alanında en az bir kriterin varlığı) saptanan katılımcılarda difüzyon tensor görüntüleme singulum, forniks, superior fronto-okcipital fasikül ve uncinat fasikülü içeren yollarda beyaz cevher yoğunluğunun daha az olduğu gösterilmiştir. Dürtü kontrol bozukluğu fornikte daha düşük fraksiyonel anizotropi ve daha büyük ortalama, aksiyal ve radyal yayılma, superior fronto-okcipital fasikülde daha az fraksiyonel anizotropi ve daha fazla radyal yayılım, singulumda daha fazla aksiyal yayılım, uncinat fasikülde daha fazla aksiyal ve radyal yayılma, gri madde atrofi ve özellikle parahipokampal girusta daha düşük kortikal kalınlık ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar bu davranışların düzenlenmesinde fronto-striatal ağların rolüne işaret etmektedir (Gill ve ark. 2021).

Plazma belirteçleri ve görüntüleme yöntemleri gibi kolay uygulanabilir biyobelirteçlerin saptanması ve bunların HDB ile ilişkisinin değerlendirilmesi demans araştırmalarında yordayıcı gücü artıracaktır. Bilişsel olarak normal ya da hafif bilişsel bozukluğu olan kişilerden HDB'si olanlarda plazma $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ düzeyi düşük bulunmuştur, bu da HDB'yi saptamanın prodromal Alzheimer hastalığını yakalamada etkili olabileceğini göstermektedir (Miao ve ark. 2021). NIA-AA'ya göre prelinik Alzheimer hastalığı ya da prelinik AH patolojisi olarak sınıflandırılan, bilişsel bozukluğu olmayan $A\beta$ pozitif kişilerin dahil edildiği bir diğer çalışmada duygu düzenlenmesinde ve dürtü kontrolünde bozukluk ile BRAAK I-II bölgelerinde (entorinal korteks ve hipokampus) tau-PET standart tutulum değeri ve BOS'taki p-Tau₁₈₁ düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır (Johansson ve ark. 2021). Bilişsel olarak sağlıklı kişilerde HDB varlığı ile global ve striatal amiloid PET sinyali ilişkili bulunmuş, tau-PET'te ise bir ilişki saptanmamıştır (Lussier ve ark. 2020).

Hafif davranışsal bozulmanın genetiği ile ilgili çalışmalar henüz çok az sayıda olmakla birlikte bir çalışmada geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı genetik risk faktörlerinden 5 tanesi (APOE, MS4A, BIN1, EPHA1, NME8 ve ZCWPW1) ile HDB alt alanları arasında ilişki saptanmıştır (Andrews ve ark. 2018). Demans tanısı olmayan 50 yaş üzeri kişilerin değerlendirildiği başka bir çalışmada AH poligenik risk skorlarının HDB grubunda bilişsel işlevlerde kötüleşme ile ilişkili olduğu saptanmış, HDB tanısı olmayan grupta böyle bir ilişki saptanmamıştır (Creese ve ark. 2021).

Nöropsikiyatrik Belirtilerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçekler ve Hafif Davranışsal Bozulma - Tarama Listesi

Nöropsikiyatrik belirtiler demansta uzun zamandır tanımlanmaktadır ancak nörodejeneratif hastalıklardaki NPB'leri değerlendirmek için kullanılan ölçekler prelinik süreçten ziyade demans tanısı konulmuş, HDB'den daha ciddi belirtileri olan

hastalara odaklanmaktadır (Cieslak ve ark. 2018). Şimdiye kadar demans hastalarındaki NPB'leri değerlendirmek için kullanılan mevcut ölçekler genel ve bir belirtiye özelleşmiş ölçekler olarak iki gruba ayrılabilir. Genel ölçekler Alzheimer Hastalığında Davranışsal Bozukluklar Ölçeği (*BEHAVE-AD*) (Reisberg ve ark. 1987), Nöropsikiyatrik Envanter (NPE) (Cummings ve ark. 1994) gibi daha kapsamlı bir değerlendirmeye izin verirken, Cornell Demans Depresyon Ölçeği (Alexopoulos ve ark. 1988), Geriatrik Depresyon Ölçeği (Burke ve ark. 1991), Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri (Cohen-Mansfield J 1986) gibi özelleşmiş ölçekler bir ya da birkaç davranışsal belirtiyi değerlendirmek için kullanılır. Nöropsikiyatrik Envanter demans çalışmalarında nöropsikiyatrik belirtileri değerlendirmede en sık kullanılan araçtır. Genellikle bakımverenden alınan bilgileri içerir. Yakın zamanda klinisyen versiyonu da geliştirilmiştir (de Medeiros ve ark. 2010).

Hafif davranışsal bozulma kavramı 6 aylık bir zaman aralığının değerlendirilmesini önermesine rağmen bu ölçekler genellikle 2-4 hafta gibi kısa bir zaman aralığını göz önünde bulundurlar. Bu ölçeklerle değerlendirilen kısa zaman aralığındaki reaktif ve geçici durumlar NPB olarak değerlendirilerek yanlış pozitif sonuçlara neden olabilirler (Cieslak ve ark. 2018). NPE kullanılan bir toplum temelli çalışmada HDB prevalansı %34,1, bu gruptaki HBB tanısı olan kişilerde %48,9, bilişsel olarak normal kişilerde %27,6 saptanmıştır (Mortby ve ark. 2018). HDB-TL ile değerlendirildiğinde birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuran kişiler arasında HBB tanısı olanlarda HDB prevalansı %14,2 (Mallo ve ark. 2018), ÖBB grubunda ise %5,8 bulunmuştur (Mallo ve ark. 2019). Bu yüksek fark, NPE'nin HDB tanısı koymada 1 ay gibi kısa bir süreyi göz önünde bulundurması ve yanlış pozitifliklerin örnekleme olması nedeniyle olabilir.

Bu nedenle kavram geliştirildikten ve tanı kriterleri listelendikten sonra prelinik popülasyonda bir demans prodromu olarak kabul edilmesi için geçerli ve güvenilir bir araçla değerlendirilmesi ihtiyacı doğmuştur. Bu amaçla 18 uzmandan oluşan multidisipliner (psikiyatristler, nöropsikiyatristler, nörologlar, nörobilimciler, epidemiyologlar) bir uluslararası çalışma grubu prelinik popülasyonda HDB belirtilerini değerlendirmek ve yakalamak amacıyla HDB tarama listesini (<http://www.mbitest.org/>) geliştirmiştir (Ismail ve ark. 2017).

Bu listeye göre söz konusu davranışın var olduğunu söyleyebilmek için davranışın en az 6 aydır devam ediyor olması ve kişinin uzun süredir olan davranış paterninden farklı olması gerekmektedir. Eğer öyleyse "evet" işaretlenerek davranışın ciddiyetinin hafif (1 puan), orta (2 puan), ağır (3 puan) şeklinde puanlanması istenmektedir. Kontrol listesi 5 alanı kapsayan toplam 34 sorudan oluşmaktadır. Apati alanı, bilişsel, davranışsal ve emosyonel apatiyi içeren 6 sorudan oluşmaktadır. Duygudurum alanı çökkün duygudurum, anhedoni, umutsuzluk, suçluluk duygusunu kapsayan 4 soru, endişe ve paniği sorgulayan birer sorudan oluşmaktadır. Dürtü kontrolünde

bozukluk alanı en geniş bölümü oluşturmaktadır; ajitasyon, agresyon, dürtüsellik, pervasızlık, anormal ödül ve pekiştirmeyi sorgulayan 12 soruyu içermektedir. Sosyal uygunsuzluk alanı, duyarlılık, empati ve bağlama uygun davranışı değerlendiren 5 sorudan oluşmaktadır. Anormal düşünce ve algı alanı; şüpheli, büyülenme düşüncelerini, iştme ve görme varsanlarını 5 soruyla değerlendirmektedir (Ismail ve ark. 2017).

Bu tarama listesi klinisyen, hasta yakını ya da hastanın kendisi tarafından doldurulabilmektedir. Yakın tarihli bir çalışmada HDB-TL'nin iki formu (özbildirim formu ve bakımveren formu) geniş bir örnekleme HDB profilini ve faktör yapısını değerlendirmek amacıyla uygulanmıştır. Demans tanısı olmayan 50 yaş üzerindeki 5.742 kişinin dahil edildiği bu çalışmada hem katılımcılar hem bakımverenler en sık duygu düzenlemesinde bozulma olduğunu bildirmiş, bunu dürtü kontrolünde bozulma, azalmış ilgi ve motivasyon, sosyal uygunsuzluk, anormal düşünce ve algı izlemiştir. Ancak HDB-TL'nin özbildirim ve bakımveren formunun farklı şekilde işlediği ve tüm alanlarda birbiriyle uyumlu sonuç vermediği ortaya konulmuş, iki formun birbirinin yerine kullanılması uygun olmadığı bildirilmiştir (Creese ve ark. 2020).

Yazarlar bu yeni tarama listesinin standart klinik görüşmelerle karşılaştırmalı çalışmalarının yapılmasının önemini vurgulamaktadırlar. Değerlendirmede göz önünde bulunduran farklı zaman aralıklarının (1-6 ay) NPB prevalansına etkisi, farklı örneklemlerde HDB-TL'nin güvenilirliği, puanlamaların geçerliliği ve kesme puanları, farklı alt alanların prognoz ve demans türünü öngörmedeki etkisi, HDB-TL'nin klinisyenin doldurduğu ya da özbildirim türü formlarının uygulanabilirliği üzerinde çalışılması gerektiğini kabul etmektedirler (Ismail ve ark. 2017).

TARTIŞMA

Bir demans sendromu geliştirecek kişileri henüz yakınmaları yokken saptayarak bu kişilerin dahil edildiği daha saf örneklemlerde hastalığı önleyici tedavi seçeneklerinin ve erken müdahale yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmalar, son yıllarda demans araştırmalarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Daha önce de bahsedildiği gibi çalışmalar NPB'lerin ve HDB'nin varlığının bilişsel olarak sağlıklı kişilerden HBB tanısına kadar spektrumun farklı noktalarında bilişsel azalma ve demans riskini artırdığını göstermiştir. Bu nedenle demans öncesine işaret eden yeni bir kavram olarak NPB'lere ve "Hafif Davranışsal Bozulma" kavramına artmış ilgi kayda değerdir, ancak NPB'lere ve yıkıcı etkilerine dikkati çekmek için yeni bir demans öncesi kategorinin gerekliliği tartışmalıdır (Canevelli ve ark. 2016).

HDB kavramı, hem ileri yaşta başlayan davranışsal bozuklukları ve bir tanı kriterini karşılamayan psikiyatrik belirtileri kategorize etmek açısından faydalıdır, hem de henüz bilişsel

belirtilerin görünür olmadığı çok erken evre demansların tanısının konulmasında faydalı olabileceği görülmektedir. Ancak HDB kriterlerinde yer alan 'başka bir psikiyatrik bozukluğa atfedilmemeli', 'demans tanı kriterlerini karşılamamalı', 'minimal bozulmaya sebep olacak şiddette' gibi sınırları net olmayan ifadeler hasta ile sağlıklı arasındaki sınırın kaybolmasına, çok sayıda kişinin gereksiz yere tedavi almasına ve ilaç yan etkilerine maruz kalmasına neden olabilir. Bu sonuçların sağlık sistemine ve hastalara etkisinin artıları ve eksileri şimdiki kadar pek tartışılmamıştır (Glasziou P ve ark. 2013).

Bunun yanı sıra belirtilen kriterlere göre davranışsal değişikliklerin en az 6 aydır gözleniyor olması maddesi, uzun süren eşik altı nöropsikiyatrik belirtileri olan tüm hastaların olası demans öncesi dönemdeki hastalar olarak değerlendirilmesine neden olabilir. Örneğin eşik altı depresyon bazı işlevsel bozukluklara neden olabilir ve kriterleri karşılayacak bir süre boyunca görülüyor olabilir, bu durumda konulacak bir HDB tanısı kişinin yanlış değerlendirilmesine ve asıl hastalığın tedavisiz kalmasına yol açabilir (Grabovich ve ark. 2010).

Kriterler HDB'nin geri dönebilirliğini yeterince değerlendirmemiştir. İç ve dış stresörler nedeniyle de uzun süren belirtiler olabilir, bu nedenle bu belirtilerin varlığı kaçınılmaz bir şekilde demansa evrilmeyi düşündürmemelidir. Ayrıca yanlış pozitifliklerin örnekleme var olması da olası müdahalelerin etki büyüklüğünü azaltır. Bununla birlikte demansa ilerleyecek kişilerin daha kesin bir şekilde saptanması klinik araştırmaların dizaynını ve yorumlanmasını geliştirebilir. Risk grubunu genişleterek klinik tablonun tam oturmadığı durumlarda veya çok erken evrede demansı yakalamayı hedeflemek erken dönemde patofizyolojik değişikliklere müdahale etme olasılığını artırır; ancak aynı zamanda artmış yanlış tanı oranlarına, gereksiz kaygı ve strese, damgalanmaya, gereksiz ve fazla tedavi girişimlerine, kayıt dışı ilaç kullanım riskinde artışa, çalışmalardaki müdahalelerin etki büyüklüğünün yanlış değerlendirilmesine neden olabilir (Canevelli ve ark. 2016). Diğer yandan NPB'lerin biyobelirteçlerle birlikte kullanımı diğer prodromal durumlarda olduğu gibi HDB kavramının demansı yordamadaki değerini geliştirebilir. HDB alt alanlarının nörobiyolojisinin aydınlatılması hastalığın patogenezini aydınlatmada ve yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasında yol gösterici olacaktır. Nöropatolojik değişiklikleri gösteren biyolojik belirteçler altta yatan nörodejeneratif süreci daha kolay saptayabilir ve demansa ilerleme riskini daha yüksek olasılıkla yordayabilir. Görüntüleme yöntemleri, kan biyobelirteçleri ve genetik veriler bu amaçla kullanılabilir, ancak HDB ve alt alanları ile ilişkilerine yönelik henüz yeterince çalışma yoktur. Günümüz klinik pratiğinde biyobelirteçlerin rutin kullanımı henüz mümkün olmadığından, bu yeni kavramın ve klinik yansımalarının araştırmalara uyarlanması önemlidir (Canevelli ve ark. 2016).

HDB tanı kriterlerinin ve HDB-TL'nin tanımlanması daha homojen klinik örneklemelerin elde edilmesini sağlayarak klinik çalışmaların sonuçlarını yorumlamayı kolaylaştıracaktır.

Ancak farklı uzmanlık alanlarındaki hekimler tarafından (psikiyatristler, nörologlar, aile hekimleri vb.) sınırları yeterince net olmayan eşik altı nöropsikiyatrik belirtilerin gözden kaçırılması ya da bir psikiyatrik hastalığa atfedilmesi gibi yanlışlıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Araştırmalar HDB'yi değerlendirmenin demans sendromlarını modifiye edici, yavaşlatıcı ya da önleyici müdahalelerin geliştirilmesi için klinik çalışma örneklemelerini zenginleştirmede ek bir fayda sağlayıp sağlamayacağına, kavramın biyobelirteçlerle birlikte kullanımının riski yordamadaki etkisine, HDB alt alanlarının nörobiyolojik temellerinin aydınlatılmasına odaklanmalıdır.

SONUÇ

Klinik pratikte hekimler yaşlı hastalarda psikiyatrik bir sendrom tanısını tam olarak karşılamayan birçok klinik tabloyla karşılaşmaktadır, bu nedenle HDB kavramı bu tabloları açıklayıcı olması ve bilişsel bozukluklara farklı bir bakış açısı kazandırması açısından önemlidir. Nörodejeneratif sürecin gözden kaçırılması, yanlış tanı konulması, uygun tedavi ve müdahalelerin gecikmesine, nörodejeneratif hastalığın seyrinin ve prognozunun kötüleşmesine neden olabilir. Bu nedenle geç yaşta başlayan, bir psikiyatrik tanıya (örn. şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk, bipolar afektif bozukluk gibi) atfedilemeyen belirtilere şüpheyle yaklaşılarak hastanın öyküsü nörodejeneratif hastalıklar açısından derinleştirmeli, ileri nöropsikolojik değerlendirmeler yapılmalı, müdahale edilebilir risk faktörleri araştırılmalı, gerekirse biyobelirteçler ile birlikte değerlendirilmelidir.

Risk grubundaki kişilerde HDB'yi değerlendirmek için geliştirilen HDB-TL'nin kesme puanlarının belirlenmesi, hangi alt alanın HDB tanısı koymada, nörodejeneratif süreci öngörmeye ne derece etkili olduğunun belirlenmesi için yeterince çalışma yoktur. HDB-TL'nin klinik araştırmalarda nörodejeneratif hastalıkların prelinik evrede saptanması amacıyla diğer biyobelirteçlerle (BOS, kan, görüntüleme vs.) bir arada kullanılması demans çalışmalarına katkı sağlayacaktır. Ancak ölçeğin bu haliyle kullanılmasının kişilerde fazla tanıya ve damgalanmaya yol açacağı aşıkardır. Bu nedenle her bir alt alanın değerlendirildiği geniş örneklemlerle izlem çalışmalarında HDB-TL'nin demansı yordama gücünün araştırılması, kavramın nörobiyolojik temellerinin ve biyobelirteçlerle ilişkisinin aydınlatılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Aarsland D, Larsen JP, Lim NG ve ark. (1999) Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 67:492-6.
- Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC ve ark. (1988) Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry* 23:271-84.

- Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN ve ark. (1995) An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". *Clin Anat* 8:429-31.
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Dördüncü Baskı (DSM-IV). Washington DC, AP Press (American Psychiatric Press).
- Andrews SJ, Ismail Z, Anstey KJ ve ark. (2018) Association of Alzheimer's genetic loci with mild behavioral impairment. *Am J Med Genet Part B* 177: 727–35.
- Auning E, Rongve A, Fladby T ve ark. (2011) Early and Presenting Symptoms of Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 32:202–8.
- Banks SJ, Raman R, He F ve ark. (2014) The Alzheimer's disease cooperative study prevention instrument project: longitudinal outcome of behavioral measures as predictors of cognitive decline. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 4:509–16.
- Baschi R, Restivo V, Nicoletti A ve ark. (2019) Mild Behavioral Impairment in Parkinson's Disease: Data from the Parkinson's Disease Cognitive Impairment Study (PACOS). *J Alzheimers Dis* 68:1603-10.
- Brodaty H, Heffernan M, Draper B ve ark. (2012) Neuropsychiatric symptoms in older people with and without cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis* 31:411–20.
- Burke WJ, Roccaforte WH, Wengel SP (1991) The Short Form of the Geriatric Depression Scale: A Comparison With the 30-Item Form. *Top Geriatr.*4:173–8.
- Canevelli M, Valletta M, Trebbastoni A ve ark. (2016) Sundowning in Dementia: Clinical relevance, pathophysiological determinants, and therapeutic approaches. *Front Med* 3:1–7.
- Cohen-Mansfield J (1986) Agitated Behaviors in the Elderly: II. Preliminary Results in the Cognitively Deteriorated. *J Am Geriatr Soc* 34:722–7.
- Creese B, Brooker H, Ismail Z ve ark. (2019) Mild Behavioral Impairment as a Marker of Cognitive Decline in Cognitively Normal Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 27:823–34.
- Creese B, Griffiths A, Brooker H ve ark. (2020) Profile of mild behavioral impairment and factor structure of the Mild Behavioral Impairment Checklist in cognitively normal older adults. *International Psychogeriatrics* 32:705-17.
- Creese B, Arathimos R, Brooker H ve ark. (2021) Genetic risk for Alzheimer's disease, cognition, and mild behavioral impairment in healthy older adults. *Alzheimer's Dement* 13:e12164.
- Crook T, Bahar H, Sudilovsky A (1987) Age-associated memory impairment: diagnostic criteria and treatment strategies. *Int J Neurol* 21-22:73-82.
- Cummings JL, Mega M, Gray K (1994) The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurol* 44: 2308–14.
- De Medeiros K, Robert P, Gauthier S ve ark. (2010) The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *Int Psychogeriatr* 22:984-94.
- De Mendonça A, Ribeiro F, Guerreiro M ve ark. (2004) Frontotemporal mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis* 6:1–9.
- Di Iulio F, Palmer K, Blundo C ve ark. (2010) Occurrence of neuropsychiatric symptoms and psychiatric disorders in mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment subtypes. *Int psychogeriatrics* 22:629–40.
- Feldman H, Scheltens P, Scarpini E ve ark. (2004) Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology* 62:1199–201.
- Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G ve ark. (1996) Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr* 8:497-500.
- Flicker C, Ferris SH, Reisberg B (1991) Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 41:1006-9.
- Geda YE, Roberts RO, Knopman DS ve ark. (2008) Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: Population-based study. *Arch Gen Psychiatry* 65:1193–8.
- Geda YE, Roberts RO, Mielke MM ve ark. (2014) Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: A population-based study. *Am J Psychiatry* 171:572–81.
- Gill S, Wang M, Mouches P ve ark. (2021) Neural correlates of the impulse dyscontrol domain of mild behavioral impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 36:1398-406.
- Glasziou P, Moynihan R, Richards T ve ark. (2013) Too much medicine; too little care: Time to wind back the harms of overdiagnosis and overtreatment *BMJ*. 347:10–1.
- Grabovich A, Lu N, Tang W ve ark. (2010) Outcomes of subsyndromal depression in older primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 18:227–35.
- Hébert R, Lindsay J, Verreault R ve ark. (2000) Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke* 1487-93.
- Ismail Z, Smith EE, Geda Y ve ark. (2016) Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's Dement* 12:195–202.
- Ismail Z, Agüera-Ortiz L, Brodaty H ve ark. (2017) The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations. *J Alzheimer's Dis* 56:929–38.
- Ismail Z, McGirr A, Gill S ve ark. (2021) Mild Behavioral Impairment and Subjective Cognitive Decline Predict Cognitive and Functional Decline. *J Alzheimers Dis* 80:459-69.
- Jauhar S, Ritchie S (2010) Psychiatric and behavioural manifestations of Huntington's disease. *Adv Psychiatr Treat.*16:168–75.
- Johansson M, Stomrud E, Insel PS ve ark. (2021) Mild behavioral impairment and its relation to tau pathology in preclinical Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry* 11:76.
- Kørner A, Lopez AG, Lauritzen L ve ark. (2009) Acute and transient psychosis in old age and the subsequent risk of dementia: A nationwide register-based study. *Geriatr Gerontol Int* 9:62–8.
- Levy R (1994) Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization *Int Psychogeriatr.* 6:63-8.
- Lyketsos CG, Lopez O, Jones B ve ark. (2002) Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment Results From the Cardiovascular Health Study. *JAMA*. 288:1475–83.
- Liew TM (2020) Neuropsychiatric symptoms in cognitively normal older persons, and the association with Alzheimer's and non-Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res Ther* 12:35.
- Lindau M, Almkvist O, Kushi J ve ark. (2000) First Symptoms – Frontotemporal Dementia versus Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.*11:286–93.
- Lussier FZ, Pascoal TA, Chamoun M ve ark. (2020) Mild behavioral impairment is associated with β -amyloid but not tau or neurodegeneration in cognitively intact elderly individuals. *Alzheimers Dement* 16:192-9.
- Mallo SC, Ismail Z, Pereira AX ve ark. (2018) Assessing Mild Behavioral Impairment with the Mild Behavioral Impairment-Checklist in People with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 66:83-95.
- Mallo SC, Ismail Z, Pereira AX ve ark. (2019) Assessing mild behavioral impairment with the mild behavioral impairment checklist in people with subjective cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 31:231-9.
- Masters MC, Morris JC, Roe CM (2015) "Noncognitive" symptoms of early Alzheimer disease: A longitudinal analysis. *Neurology* 84:617–22.
- Matsuoka T, Ismail Z, Narumoto J (2019) Prevalence of Mild Behavioral Impairment and Risk of Dementia in a Psychiatric Outpatient Clinic. *J Alzheimers Dis* 70:505-13.
- Matsuoka T, Ueno D, Ismail Z ve ark. (2021) Neural Correlates of Mild Behavioral Impairment: A Functional Brain Connectivity Study Using Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging. *J Alzheimers Dis* 83:1221-31.
- Matuskova V, Ismail Z, Nikolai T ve ark. (2021) Mild Behavioral Impairment Is Associated With Atrophy of Entorhinal Cortex and Hippocampus in a Memory Clinic Cohort. *Front Aging Neurosci* 13:643271.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H ve ark. (2011) 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. *Alzheimer's Dement* 7:263–9.
- Miao R, Chen HY, Gill S ve ark. (2021) Plasma β -Amyloid in Mild Behavioural Impairment- Neuropsychiatric Symptoms on the Alzheimer's Continuum *J Geriatr Psychiatry Neurol* 8919887211016068.

- Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D ve ark. (2014) Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 130:439-51.
- Mortby ME, Burns R, Eramudugolla R ve ark. (2017) Neuropsychiatric Symptoms and Cognitive Impairment: Understanding the Importance of Co-Morbid Symptoms. *J Alzheimers Dis* 59:141-53.
- Mortby ME, Ismail Z, Anstey KJ (2018) Prevalence estimates of mild behavioral impairment in a population-based sample of pre-dementia states and cognitively healthy older adults. *Int Psychogeriatr* 30:221-32.
- Pan Y, Shea YF, Li S ve ark. (2021) Prevalence of mild behavioural impairment: a systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics* 21:100-11.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC ve ark. (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56:303-8.
- Pirogovsky-Turk E, Moore RC, Filoteo JV ve ark. (2017) Neuropsychiatric Predictors of Cognitive Decline in Parkinson Disease: A Longitudinal Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 25:279-89.
- Prichep LS, John ER, Ferris SH ve ark. (2006) Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiol Aging* 27:471-81.
- Reisberg B, Borenstein J, Salob SP ve ark. (1987) Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 48 Suppl:9-15.
- Reisberg B, Prichep L, Mosconi L ve ark. (2008) The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 4: S98-S108.
- Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby BS ve ark. (2013) The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 21:685-95.
- Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG ve ark. (2014) Classifying neurocognitive disorders: The DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol* 10:634-42.
- Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S ve ark. (2010) Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology* 75:35-41.
- Schölzel-Dorenbos CJ (2006) Mild behavioral impairment: a prodromal stage of frontotemporal lobar degeneration. *J Am Geriatr Soc* 54:180-81.
- Sheikh F, Ismail Z, Mortby ME ve ark. (2018) Prevalence of mild behavioral impairment in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline, and its association with caregiver burden. *Int Psychogeriatr* 30:233-44.
- Snitz BE, Lopez OL, McDade E ve ark. (2015) Amyloid- β Imaging in Older Adults Presenting to a Memory Clinic with Subjective Cognitive Decline: A Pilot Study. *J Alzheimers Dis* 48:S151-S9.
- Stewart RB, Blashfield R, Hale WE ve ark. (1991) Correlates of Beck Depression Inventory scores in an ambulatory elderly population: symptoms, diseases, laboratory values, and medications. *J Fam Pract* 32:497-502.
- Taragano FE, Allegri RF (2003) Mild Behavioral Impairment. The Early Diagnosis. Eleventh Congress of the International Psychogeriatric Association.
- Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H ve ark. (2009) Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *J Clin Psychiatry*. 70:584-592.
- Taragano FE, Allegri RF, Heisecke SL ve ark. (2018) Risk of Conversion to Dementia in a Mild Behavioral Impairment Group Compared to a Psychiatric Group and to a Mild Cognitive Impairment Group. *J Alzheimers Dis* 62:227-38.
- Tuokko H, Frerichs RJ (2000) Cognitive impairment with no dementia (CIND): longitudinal studies, the findings, and the issues. *Clin Neuropsychol* 14:504-25.
- Woolley JD, Khan BK, Murthy NK ve ark. (2011) The Diagnostic Challenge of Psychiatric Symptoms in Neurodegenerative Disease. *J Clin Psychiatry* 72:126-33.
- Yoon EJ, Ismail Z, Hanganu A ve ark. (2019) Mild behavioral impairment is linked to worse cognition and brain atrophy in Parkinson disease. *Neurology* 93:e766-e77.