



13 / Özel Sayı 3 / 2010 (9-14)
13 / Suppl 3 / 2010 (9-14)

Kaynak SELEKLER

İletişim (Correspondence)

Kaynak SELEKLER
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi Ankara

Tlf: 0 312 484 87 50
e-posta: kselekler@yahoo.com.tr

DERLEME

ALOIS ALZHEIMER ve ALZHEIMER HASTALIĞI

Öz

Alois Alzheimer (14 Haziran 1864- 19 Aralık 1915) Alman psikiyatristi ve nöropatologu. İlk kez “presenil dementia” vakasını yayınlamış ve daha sonra bu hastalık ünlü psikiyatrist Emil Kraepelin tarafından “Alzheimer hastalığı” olarak tanımlanmıştır. Alois Alzheimer Frankfurt’ta çalışırken garip davranışları ve kısa süreli hafıza defekti olan 51 yaşındaki Auguste D (Deter) ile karşılaştı. Nisan 1906 da Deter ölünce Alzheimer hastanın dosyasını ve otopsi için beyinini Munich’e, halen çalıştığı Kraepelin’in laboratuvarına getirtti. Burada yeni boya teknikleri ile hastanın beyninde “amyloid” plakları ve “neurofibrillary” yumakları gözlemledi. Kasım 1906 da ilk kez hastalığın patolojisini ve klinik semptomlarını kongrede sundu. Alzheimer hastalığı, beyin hücrelerinde harabiyete neden olarak hafıza kaybı ile çalışma hayatı, hobiler ve sosyal ilişkilerde bozulmaya yol açar. En sık demans nedeni olup bütün demansların %50-80’inini oluşturur. Hastalığı tam düzeltlen bir tedavi yoktur.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı/tarih; 19. Yüzyıl tarihi; 20. Yüzyıl tarihi; Nöroloji/tarih

REVIEW ARTICLE

ALOIS ALZHEIMER and ALZHEIMER’S DISEASE

ABSTRACT

“Alois” Alzheimer (14 June 1864 – 19 December 1915) was a German psychiatrist and neuropathologist. Alzheimer is credited with identifying the first published case of “presenile dementia”, which Kraepelin would later identify as Alzheimer’s disease. Alois Alzheimer observed a patient at the Frankfurt named Auguste D (Deter). The 51-year-old patient had strange behavioral symptoms, including a loss of short-term memory. In April 1906, Deter died and Alzheimer had the patient records and the brain brought to Munich where he was working at Kraepelin’s lab. He would use the staining techniques to identify amyloid plaques and neurofibrillary tangles. A speech given on November 1906 was the first time the pathology and the clinical symptoms of the disease were presented together. Alzheimer’s disease destroys brain cells, causing memory loss and problems with thinking and behavior severe enough to affect work, lifelong hobbies or social life. Is the most common form of dementia. Alzheimer’s disease accounts for 50 to 80 percent of dementia cases. Has no current cure.

Key Words: Alzheimer Disease/history; History, 19th Century; History, 20th Century; Neurology/history



ALOIS ALZHEIMER

Alois Alzheimer 14 Haziran 1864'te, Bavyera'nın küçük bir kasabası Marktbreit'te doğdu. Tübingen, Berlin, Aschaffenburg Üniversite'sinde okudu ve 1887'de doktor diploması aldı.

Frankfurt'ta psikiyatri ihtisası yaptı ve kendini büyük ilgi duyduğu nöropatoloji dalında çalışmalara adanmıştı. Ünlü nörolog Franz Nissl ile birlikte serebral korteksin normal ve patolojik anatomisi hakkında çalıştı. Alzheimer, dikkatli bir laboratuvarcı olarak dokunun mikroskopik yapısı hakkında ayrıntılı bilgiler sundu. 1903'de ünlü psikiyatrist Emil Kraepelin ile Munich Üniversitesi Psikiyatri kliniği'nde çalışmaya başladı. O dönemim yaygın hastalığı sifilizin sinir sistemindeki tahribat ile ilgili araştırmalar yaptı. Çalıştığı laboratuvar ve isminin dünyadaki ünü sonucu, Hans-Gerhard Cruetzfeldt, Alfons Jacob, Friedrich H. Lewy (Lewy cisimciklerini tanımlamıştır) ve Gaetano Perusini (Alzheimer'in ilk olgusu August D'ye üç demans olgusu daha ekliyerek birlikte yayınlamıştır) gibi uluslararası önemli araştırmacılar laboratuvarında onunla çalışmaya katıldı. Bu yıllarda Alzheimer arterioskleroz, Huntington koresi, epilepsi gibi hastalıklarla ilgili önemli bulgular tanımladı.

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

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

Alzheimer 1906 yılında "Güney-Batı Alman Akıl Hastalıkları Uzmanları Kongresi"nde bu olguyu "serebral korteksin tuhaf bir hastalığı" adıyla sundu. Dr. Alzheimer bir yıl sonra 1907'de, sunduğu bu olguyu "Genel Psikiyatri ve Adli Tıp Dergisi (Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychich-Gerichtliche Medizine)"nde "Serebral Korteksin Özgün Bir Hastalığı" başlığı ile yayınladı. 1907'de hiç dikkat çekmeyen bu makale, aradan 70 yıl geçtikten sonra çok sık

atf alan bir yazı olur. Hastalığa Alzheimer ismini veren kişi Dr. Alzheimer'in klinik şefi Dr. Emil Kraepelin'dir. Kraepelin 1910'da yayınlanan Klinik Psikiyatri kitabının 8. baskısının 627. sayfasında, "Senil Beyin Hasarı" başlığından sonra "Alzheimer Hastalığı" terimini kullanır.

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

Dr. Alzheimer çalışma hayatında yorulmak bilmeksizin hastanenin servislerinde çalışan, vizitler dışında da hastalarını muayene eden, hasta dosyalarını inceleyen, çok sevdiği mikroskopik araştırmalarını büyük bir azimle sürdüren ve sevgi dolu huzuruyla meslektaşlarının birçok taleplerini, sorularını ve dileklerini yerine getirmeye çalışan bir hekimdir.

Alzheimer'i ailesi ve arkadaşları ile gösteren fotoğraflarda bu devasa adamın bir akademisyen olduğu kesinlikle anlaşılır. Dik duruşu sert bir asker görüntüsü verse de aslında çok sakin ve doğal kişiliği, sempati ve güven taşıyor. Rahatı sever ve yaşamsal zevklerden kesinlikle kaçınmaz. İyi puro merakı vardır, espri anlayışı çok gelişmiştir, ancak öğrencilik yıllarındaki haşarı hali, yerini zamanla hoşsohbetliğe bırakmıştır. Meslek yaşamındaki gerginlikle geçen yıllar, coşkusundan ve haşarılığından çok şey almış olsa da, uyumluluğu hep ön planda olmuştur.

Alzheimer bütün dünyada, artık sokaktaki vatandaşın da bildiği bir isim haline gelmiştir. 52 yaşında, Alzheimer Hastası olacak çağa bile gelemeden, bu güne göre genç sayılabilecek yaşta ölen Dr. Alzheimer, 100 sene sonra bu kadar ünlü olabileceğini herhalde düşünemezdi. Alzheimer'i bu kadar ünlendiren, insan ömrünün uzamasıdır.

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH) en sık demans nedeni olup, tüm demans vakalarının %50-70'ini oluşturmaktadır. Hastalığın erken başlangıçlı formları otozomal dominant genetik geçiş özelliğine sahip olup olguların ancak % 3-5'ini oluşturur. Kesin tanı, progresif demans bulguları olan vakalarda biyopsi ya da otopsi ile Alzheimer hastalığına özgü patolojik bulguların saptanması ile konulabilir. Bu patoloji bulguları, nörofibriller yumaklar, nörotik plaklar, sinaps kaybı, nöron kaybı, granülovakuolar dejenerasyon ve Meynert bazal nükleus'ta kolinerjik hücre kaybı ve arteriosklerotik değişikliklerdir.

Alzheimer hastalığının epidemiyolojisi

Yaşlı popülasyonun arttığı arttığı toplumlarda demans önemli bir sağlık sorunudur. Alzheimer hastalığının prevalansı



65 yaş üzerinde %6-10, 85 yaş üzerinde %30-47 dir. Prevalans 60 yaşından sonra her beş sene de bir-iki katına çıkar.

Risk faktörleri ve koruyucu faktörler

Alzheimer hastalığı ile ilişkili olarak öne sürülen risk faktörleri ve koruyucu faktörlerden bir kısmı halen tartışmalıdır. Kesin olarak kabul edilen risk faktörleri yaş, aile hikayesi ve apolipoprotein E (ApoE) $\epsilon 4$ allelinin varlığıdır.

Alzheimer dahil bütün demansların en önemli risk faktörü **yaştır**. Hepsinde olmamakla birlikte bütün araştırmalarda **kadınlarda** Alzheimer riski erkeklerden daha fazla bulunmuştur (ikiye karşı bir). **Düşük eğitim düzeyinin** ileri yaşlarda hastalık için risk faktörü olduğu gözlenmiştir. **Ailesinde**, özellikle anne-baba-kardeş gibi birinci derecede yakınlarında Alzheimer hastalığı olanlarda demans gelişme riski ortalama dört kat fazladır. İki veya daha fazla birinci derece yakını Alzheimer olanda bu risk daha da artmaktadır. Ayrıca ailesinde **Down sendromu** (mongolizm) olanlarda da Alzheimer riski artmaktadır. Son yıllarda kolesterol taşınmasında görevli bir protein olan **Apolipoprotein E $\epsilon 4$** allelinin normallerde %16 pozitif iken Alzheimer'lilerde bu oranın %35-50 dolaylarında pozitif olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla bu alleli taşıyanların bir kısmının hastalığa yatkın olduğu söylenebilir. Diğer yandan komaya sokacak şiddette tek **kafa travması** ile multipl kafa travmaları da Alzheimer için risk faktörüdür. **Depresyon**'un AH'da modifiye edilebilir, etiyolojik bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür. Prospektif çalışmalar ve meta-analiz sonuçları yaşlı bireylerde depresyon varlığında demans riskinin iki kat arttığını ortaya koymaktadır.

Son yıllarda AH'da, önlenilebilir ve tedavi edilebilir vasküler risk faktörleri üzerinde yoğun ilgi ve çalışmalar vardır. **Vasküler risk faktörleri** ve AH arasında güçlü bir bağlantı mevcuttur. Orta yaşta bireylerde vasküler hastalık risk faktörlerinin varlığı, daha sonra kognitif yıkım veya demans gelişimi riskini beraberinde getirmektedir. Bu faktörler arasında yüksek ve düşük kan basıncı, diyabet, insülin metabolizması bozukluğu, kolesterol yüksekliği, diyetle aşım yağ alımı, plazma homosistein düzeyi yüksekliği, enflamasyon, obesite, metabolik sendrom ve sigara yer almaktadır. Günümüzde, vasküler risk faktörlerinin orta yaşlarda belirlenmesi ve tedavisinin AH riskini azaltabileceği öngörülmektedir.

AH'nın oluşma riskini azalttığı düşünülen koruyucu faktörler ise ApoE $\epsilon 2$ alleleline sahip olma, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar kullanımı, ve yüksek eğitimidir. Son zamanlarda hafif ve orta miktarda alkol alımının koruyucu olabileceği hakkında bir çok yayın vardır.

Alzheimer Hastalığının Patogenezi:

Alzheimer Hastalığının %5' ini oluşturan ailevi Alzheimer hastalarında, Amiloid prokürsör protein ve Presenilin genlerinde mutasyonların varlığının saptanması, hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasına yardımcı olmuştur. Erken başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığında 3 gen mutasyonu ve geç başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığında bir yatkınlık faktörü gösterilmiştir. 21,14 ve 1. kromozmoda ortaya çıkan mutasyonlar Alzheimer'e neden olur. Bunların gen ürünleri proteinler sırasıyla, "amiloid prokürsör protein, Presenilin 1 ve Presenilin 2" dir. Yatkınlık faktörü Apolipoprotein E geni 19. kromozomun uzun kolunda yer almaktadır.

Hastalığının patogenezi en fazla açıklayabilen Amiloid kaskad hipotezine göre, amiloid prokürsör protein (APP)'den oluşan beta amiloid (AB) 40 ve 42 peptidlerin beyinde depolanması Alzheimer'e neden olmaktadır. Özellikle AB42 demansın erken dönemlerinde artmakta ve bilişsel yıkımla kuvvetli korelasyon göstermektedir. Anormal olarak sekrete olan AB parçacıklarının ekstraselüler plaklar içinde birikimi son nörotoksik sonucu meydana getirmektedir. AH'nın histopatolojik bulgularını oluşturan senil plaklar, nörofibriller yumaklar, nöron kaybı artmış β oluşumuna ikincil olarak gelişmektedir. Bu nörotoksik etkilere maruz kalan nöronlarda dejeneratif değişiklikler oluşmakta nöron soma ve nöritlerinde gelişen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler (örneğin sinaptik disfonksiyon), nöron kaybı bir çok nörotransmitter eksikliğine (özellikle asetilkolin eksikliği) ve biyokimyasal değişikliklerine neden olmaktadır.

Alzheimer hastalığının patofizyolojisini açıklamaya çalışan daha bir çok hipotez olmakla birlikte, Amiloid kaskad hipotezi dahil hiçbir hastalığın patofizyolojisini tam olarak açıklayamamaktadır.

Klinik

Alzheimer hastalığı vakaların çoğunda yakın bellek bozukluğu ile başlar. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte lisan, görsel-uzaysal fonksiyonlar, dikkat, yürütücü işlevler ve praksi (düşünsel/konseptüel bölüm) gibi kognitif fonksiyon bozuklukları ile günlük yaşam aktivitelerinde bozukluklar kliniğe eklenmektedir. Depresyon, ajitasyon, hezeyanlar ve halüsinasyonlar gibi davranışsal değişiklikler hastalığın seyri sırasında herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir. Hafıza bozukluğu başlangıçta öğrenememe ve yeni hafıza oluşturmama şeklinde olup uzak hafıza korunmuştur. Devamlı aynı soru tekrar tekrar sorulabilir. İleri dönemlerde uzak hafıza da bozulur. Lisan bozukluğu kelime bulamama (anomi), yanlış kelime veya yerine kelime söyleme şeklindedir. Alış-veriş, para hesabı, yemek yapma, yol ve yön bulma, elbise seçme, ev ve işle ilgili sorunları çözme, TV-radyo izleme, kitap okuma, randevuları hatırlama gibi günlük yaşam aktivitelerinde bozulmalar vardır.



Alzheimer hastalarının nörolojik muayenesi, mental muayene bozukluğu dışında genelde normal sınırlar içerisindedir. "Snout", "glabellar" "yakalama" gibi primitif refleksler, ekstrapiramidal bulgular, myoklonus gibi bulgular hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar.

Hastaların ortalama yaşam süresi tanı konulduktan sonra ortalama 8.1 (5-20) yıldır. Hastalar bu süre içerisinde tüm bilişsel işlevlerini kaybederek, yatağa bağımlı, inkontinan ve çevreye cevapsız hale gelir. En sık ölüm nedenleri bronkopnömonidir.

Tanı

Kesin Alzheimer tanısı, biyopsi veya otopside alınan doku incelemesi ile patolojik olarak konabilir. Klinikte konulan tanı olası Alzheimer hastalığı tanısıdır. Bununla birlikte, hasta öyküsü, fizik ve nörolojik muayene, nöropsikolojik testler, görüntüleme yöntemleri, ve laboratuvar incelemeleri ile yüksek oranda (%85-90) doğrulukla klinik tanı koymak mümkündür.

2001 yılında Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından yayımlanan bir rehberle Alzheimer hastalığı için standart tanı kriterleri ve değerlendirme metodları belirlenmiştir. Bu rehberde, tanı kriterleri olarak geliştirilen uluslararası NINCDS-ADRA ve DSM-IV kriterlerinin kullanımı güvenilir bulunarak önerilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. DSM-IV Kriterlerine Göre Alzheimer Tipi Demans (American Psychiatric Association, 1994)

A. Birden çok alanda kognitif kayıp gelişimi:

Hafıza bozukluğu

Aşağıdakilerden en az bir tanesi

Afazi

Apraksi

Aгноzi

Planlama, organizasyon, soyutlama gibi yürütücü fonksiyonlarda bozulma

B. Sosyal ve mesleki işlevlerde bozulma ve daha önceki işlev seviyesine göre anlamlı gerilemeye yol açan kognitif kayıp

C. Yavaş başlangıçlı ve ilerleyici kognitif ve fonksiyonel gerileme ile giden bir seyir

D. Diğer demans nedenlerinin ekarte edilmiş olması (sistemik, metabolik, iatrojenik, nörolojik, psikiyatrik)

Öykü: Tanıda çok önemli yeri olan hikaye, bazan tek başına tanının düşünülmesine aracı olur. Hikaye hasta yanısıra güvenilir bir hasta yakınının da sorgulanmasını içermelidir. Hasta başlangıçta mevcut kognitif yıkımın farkında olmayabilir veya ileri dönemde defisitler kişinin öykü vermesini engelliyebilir. Hasta yakını ise hastanın kognitif ve fonksiyonel yeteneklerini geçmişiyse, objektif olarak karşılaştırma avantajına sahiptir. Bu nedenle hasta yakını temelli anketler veya yapılandırılmış değerlendirme formları en az nöropsikolojik test bataryaları kadar değerli sonuçlar verebilmektedir.

Hastanın hastalık öncesi kognitif ve davranışsal durumu, eğitimi ve mesleki performansı, sosyal yaşantısı, ev işleri ve evdeki sorumlulukları gibi bilgiler ve bunlarda zaman içinde ortaya çıkan değişiklikler sorgulanmalıdır. Amerikan Geriatrik Psikiyatri Derneği, Alzheimer Derneği ve Geriatri Derneği tarafından demansı telkin edecek uyarıcı bulgular hakkında bir konsensus raporu yayımlanmıştır. Bu raporda; aynı bilgi veya soruları tekrarlama, yakın zamanda geçen konuşma veya yaşanan olayları hatırlamakta zorlanma, randevuları unutma, kompleks düşünce veya performans gerektiren yemek yapmak veya bütçeyi ayarlamak gibi işlerde zorlanma, beklenmedik bir problem ortaya çıktığında üstesinden gelebilme, araba kullanma, tanıdık mekanlarda yolunu bulabilme, eşyaların yerlerini şaşırma veya yanlış yerleştirme, söylemek istediklerini ifade etmekte veya konuşmaları takip etmekte zorlanma, kişilik özelliklerinde veya davranışlarında değişme sorgulanması önerilen konulardır. Eğer hasta halen çalışıyorsa işyeri performansında düşme, sosyal ilişkilerde problemler sorulabilir. Giyinme, banyo yapma gibi kişisel bakım ve hijyen ile ilgili fonksiyonlar, üriner kontrol ve gaita kontrolü, yürüme gibi bazal fonksiyonlar da hastalığın ilerleyen evrelerini belirlemede önem taşır.

Demanslı hastanın öyküsü sırasında özgeçmişinde içinde belirli genel tıbbi, nörolojik, psikiyatrik ve toksik özelliklerin araştırılması önemlidir. Genel medikal özgeçmişinde sekonder demans nedeni olabilen veya komplikasyon yaratan komorbid durumlar araştırılmalıdır: vasküler risk faktörleri, endokrin-metabolik bozukluklar, kronik enfeksiyonlar, sistemik otoimmün-inflamatuvar hastalıklar, sistemik neoplazi, genel anestezi alınan cerrahi girişimler kaydedilmelidir. Hastanın aile hikayesi alınmalı ve ailede nörodejeneratif hastalıkların varlığı öğrenilmelidir. Birinci derece akrabalar arasında özellikle demans, depresyon ve Parkinson hastalığının mevcudiyeti sorulmalıdır.

Fizik ve Nörolojik Muayene: Alzheimer hastalarının fizik ve nörolojik muayenesi başlangıçta kognitif bozukluk dışında, normal sınırlar içindedir. Ekstrapiramidal bulgular, yakalama, emme gibi primitif refleksler, yürüme ve denge



bozukluğu, miyoklonus gibi bulgular ender olup hastalığın son devrelerinde ortaya çıkar.

Mental Durum Muayenesi: Mental durum muayenesi ile orientasyon, dikkat, yakın hafıza, uzak hafıza, lisan, yürütücü fonksiyonlar, yapılandırma, görsel-uzaysal işlevler, gnozi, praksi gibi kognitif fonksiyonlar kısaca araştırılır. Bu amaçla klinikte kullanılan standardize tarama testleri arasında Kısa Mental Durum Muayene (MMSE) Testi, en yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak; test sonuçlarının yaş, eğitim, etnik grup, lisan gibi çeşitli faktörlerden etkileneceği unutulmamalıdır. Bu testler belirgin hale gelmiş demansta kullanışlı olup, erken dönemdeki belli belirsiz kognitif değişikliklerle ileri dönemlerde ortaya çıkan geç değişiklikleri araştırmakta duyarsızdır.

Tek başına test sonuçları ile demans tanısı konması, demasin etiyolojisinin belirlenmesi veya çok erken evre demansın ilk değerlendirmede tanınması mümkün değildir.

Laboratuvar Tetkikleri: Günümüzde Alzheimer hastalığı kesin tanısı için henüz geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış bir laboratuvar tetkiki (veya "marker") bulunmamaktadır. 2001 yılında Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından yayınlanan rehberde Alzheimer hastalığı ayırıcı tanısı için rutin olarak kullanılması önerilen laboratuvar yöntemleri de şunlardır:

- Tam kan sayımı
- Serum elektrolitleri
- Glukoz, BUN, kreatinin
- Serum B₁₂ düzeyi, folat
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Tiroid fonksiyon testleri

Bu laboratuvar testleri, demans tablosuna yol açabilecek bir çok metabolik ve sistemik hastalığın ayırıcı tanısına veya komorbiditelerin belirlenmesine yardımcıdır.

Görüntüleme yöntemleri:

Nörolojik görüntüleme yöntemleri Bilgiyarlı Tomografi (CT veya BT) ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG), tedavi edilebilir subdural hematoma, intrakranial tümör, normal basınçlı hidrosefali, iskemik vasküler hastalık gibi nedenlerin ekarte edilmesine yardımcı olur. Ayırıcı tanıda yer alan çoğu potansiyel tedavi edilebilir demans etiyolojisi CT'de görülebilecek büyük lezyonlarla ilişkili olduğundan kontrastsız bir CT yeterli görülebilir. Ama küçük enfarktler, periventriküler veya derin beyaz cevher hasarı, hipokampal atrofi gibi değişiklikler MRG ile daha iyi ortaya konabilir. Son yıllarda, amiloid birikiminin görüntülenmesine yönelik

MRG ve PET çalışmaları sürmektedir. Yakın zamanda 'Pittsburg Compound-B' (PIB) olarak bilinen amiloid işaretleyici bir molekül yardımıyla amiloid plaklarının "in vivo" PET görüntülenmesi başarılmıştır.

Yine son zamanlarda plak ve yumaklara bağlanan 2-(1-(6-[(2-[F-18]fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl)ethylidene)malononitrile(FDDNP), adlı molekülün enjeksiyonu ile yaşayan Alzheimer'lilerde PET ile, plaklar yanında nörofibriler yumakların da gösterilmesi başarılmıştır.

Biyokimyasal biyomarkerlar: Alzheimer hastalığının patolojik göstergeleri olan senil plaklar ve nörofibriler yumaklar temel olarak protein, A β ve tau birikimlerinden oluşurlar. Birçok araştırmada Alzheimer hastalarında BOS'da azalmış A β (özellikle A β_{42}), artmış tau ve p-tau düzeyleri saptanmıştır.

Tedavi

İstenen ve beklenen tedavi hastalığa neden olan altta yatan patolojinin tedavisi ile hastalığın progresyonunun durdurulması ve hastanın eski normal hayata döndürülmesidir. Maalesef bugün böyle bir tedaviye sahip değiliz. Bununla beraber son yıllarda daha etkin ilaçlar geliştirilmiştir. Bunlarla hastanın semptomlarını iyileştirmek, hastalığın progresyonunu bir nebze yavaşlatmak, hastanın günlük yaşamdaki aktivitelerini düzeltmek mümkündür. Alzheimer hastalığının tedavisi kognitif fonksiyonlara yönelik tedavi ve hastanın psikolojik semptomlarına yönelik tedavi olmak üzere iki başlıkta gözden geçirilebilir.

Alzheimer tedavisinde etkin ilk semptomatik tedavi, kolinerjik yerine koyma tedavisidir. Kolinerjik hipoteze göre Alzheimer'de kognitif fonksiyonların ve özellikle hafıza bozukluğunun azalmış kolinerjik transmisyonundan kaynaklandığı ileri sürülmektedir.

Antikolinerjik ilaçlar

Donepezil: Reversibl, non-kovalent kolinesteraz inhibitörü olan donepezil, nöronal asetilkolinesteraza selektifdir. Donepezil'in oral yararlanımı %100'e yakın, eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 70 saattir. Bu nedenle günde tek doz verilebilmektedir. İlaça bağlı yan etkiler bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal, uyku düzensizlikleri, kas krampları ve yorgunluk olup hafif ya da orta derecede ve geçicidir. İlacın tek doz kullanımı, doz titrasyonu gerektirmemesi avantajını oluşturmaktadır. Donepezil'e 5 mg/gün dozu ile başlayıp 4-6 hafta sonra yapılacak kontrolden sonra gerekiyorsa 10mg/gün dozuna çıkılması önerilir. İlacın MMSE skoru 10'un üzerinde olan hafif ve orta derecede Alzheimerli hastalarda kullanılması önerilir.



Rivastigmine: Karbamaz selektif, psödoirreversibl kolineraz inhibitörüdür. Asetil kolineraz inhibisyonunun özellikle kortikal ve hipokampal nöronlarda olduğu öne sürülmektedir. Asetilkolineraz yanısıra bütirikolineraz enzimini de inhibe eder. Etki süresi uzun olup (yaklaşık 10 saat), günde iki kez verilmektedir. Hastanın hangi dozda tedaviye yanıt vereceği önceden bilinmeyeceği için, hafif ve orta şiddetli Alzheimer'lilerde dozun tedricen artırılması önerilir. Rivastigmine için önerilen başlangıç dozu 2X1.5 mg. olup, 2 haftada bir doz 2X3mg.; 2X4,5 mg şeklinde artırılarak 2X6 mg.a kadar çıkılabilir. Klinik çalışmalar ilacın 6-12 mg/gün dozunda etkili olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda ilacın deriden emilerek etkili "patch" formu tedaviye sunulmuştur. Tedaviye 'Rivastigmine "patch" 5' ile başlanırsa gerekirse ilerde "patch" 10 formuna geçilir.

Galantamine: Revesibl kompetitif bir asetilkolineraz inhibitörüdür. Ayrıca bir allosterik nikotinik reseptör modülatörüdür. Bu rolde Galantamin, asetilkolin dışında bir reseptöre bağlanır. Bu reseptörün yapısını değiştirerek presinaptik nikotinik reseptörlerin asetilkolin yanıtını potansiyelize edebilir ve post sinaptik yanıtta artışa neden olabilir. Ayrıca nikotinik reseptörlerin sürekli düşük düzeyde stimülasyonunun nöroprotektif etkisi olduğu düşünülmektedir. Galantamin yarı ömrü 5-6 saattir. Hafif ve orta evre Alzheimer'lilerde günde 16-24 mg oral alımı önerilir.

Glutamat antagonistleri

Memantine: Son çalışmalar, Alzheimer hastalığı patofizyolojisinde eksitator bir nöro-transmitter olan glutamat ve NMDA veya AMPA tipi glutamat reseptörlerinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Memantine, voltaj-bağımlı, orta derecede afinitesi olan, kompetitif olmayan bir NMDA antagonisti olup etkisini, nöronal disfonksiyona yol açan glutamat'ın patolojik olarak artmış seviyesini bloke ederek gösterir. Memantine orta ve ileri evre Alzheimer hastalığında endike olup, Alzheimer'in semptomlarının ilerleyişini önleyerek günlük hayatı iyileştirir, deteriorasyonu geciktirir, hastanın günlük yaşam aktivitelerini düzeltir ve hastaya bakmanın iş yükünü ve stresini azaltır. Hastanın bakım evi veya hastaneye yatmasını geciktirir. Maksimum dozu 20 mg.dır. Yan etkileri önlemek için tedaviye günlük 5 mg. ile başlanıp haftada 5 mg. artışla günlük 2X10 mg.a ulaşılır. İlaç endüstrisi tarafından desteklenen ve donepezil tedavisi altında stabil olan, orta evre Alzheimer hastalarında yapılan bir çalışmada, tedaviye 20 mg/gün memantine eklenmesi ile kognitif, fonksiyonel ve global skorlarda plasebo eklenenlere göre hafif derecede anlamlı bir düzelme rapor edilmiştir.

Psikolojik Semptomların Tedavisi

Alzheimer hastalığının psikolojik ve davranışsal sempo-

tomlarının tedavisi oldukça problemlidir. Trisiklik antidepresanların kognisyon üzerindeki negatif etkileri nedeniyle, depresyon ve duygulanım bozukluklarının tedavisinde selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) kullanımı tercih edilmelidir. Davranış problemlerinin tedavisinde nöroleptikler ve kısa etkili benzodiazepinler en sık kullanılan ajanlardır. Psikolojik ve davranışsal sorunları olan Alzheimer hastalarının diğer tıbbi sorunları nedeni ile kullanmakta olduğu ilaçlarla etkileşim riski unutulmamalıdır. Tüm psikotropik farmakolojik ajanların, özellikle de geriatrik popülasyonda, en düşük etkin dozda kullanımı esastır. Klasik nöroleptiklerle birlikte antikolinergik ajanları kullanmaktan özellikle kaçınmak gerekir. Atipik antipsikotikler daha etkin, güvenilir ve iyi tolere edilebilir. Son yayınlarda atipik antipsikotik ajan kullanımının metabolik sendrom, inme riski ve artmış mortalite ile ilişkili olduğunu düşündüren bulgular ortaya konmuştur. Çok ciddi potansiyel yan etkilere rağmen, birçok klinisyen demans hastalarında ilaç dışı yöntemlerle tedavi edilemeyen ajitasyon veya psikozun tedavisinde makul doz ve sürelerle atipik antipsikotik kullanımını faydalı bulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Arsava M. Dr Alois Alzheimer. Alzheimer ve Diğer Demanslar kitabı içinde. Selekler K (Ed), Güneş Kitabevi, 2003, pp 1-3.
2. Karakoç E, Selekler K. Alzheimer Hastalığı ve Diğer Demanslar. Ed: YG Kutsal Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2007, pp 1055-103.
3. Selekler K. Alois Alzheimer. Nörolojide Yeni Ufuklar. Alzheimer ve Diğer Demanslar içinde. Ed: K Selekler. Güneş Tıp Kitabevleri Yayınları, 2009, pp 1-3.
4. Selekler K. Alzheimer Hastalığı: Patoloji, Risk Faktörleri, Koruyucu Etkenler, Klinik, Tanı ve Ayırıcı Tanı. Nörolojide Yeni Ufuklar, Alzheimer ve Diğer Demanslar içinde. Selekler K, Ed. Güneş Tıp Kitabevleri Yayınları, 2009, pp 1-27.
4. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H. Aguste D and Alzheimer's Disease. Lancet 1997;349:1546-9.
5. Maurer K, Maurer U. Alzheimer. Bir hekimin yaşamı ve bir hastalığın tarihçesi. (İşyapar MK, Çeviri Editörü.) Yelkovan Yayıncılık, 2001.
6. Who Named It?. Alois Alzheimer. <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/177.html>. Erişim: 2 Eylül 2010.