



13 / Özel Sayı 3 / 2010 (43-46)
13 / Suppl 3 / 2010 (43-46)

Ayşe BİNGÖL

İletişim (Correspondence)

Ayşe BİNGÖL
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

Tlf: 0-312-508 2220

Faks: 0-312-508 3394

e-posta: ayse_bingol@yahoo.com

DERLEME

HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK SÜRECİ NASIL İZLENMELİ?

Öz

Hafif kognitif bozukluk (HKB), “sağlıklı” ile “demans” arasında yer alan patolojik bir geçiş evresi olup, demans geliştirme riskinin artmış olduğu bir klinik tabloyu temsil eder. Altta yatan hastalık çoğu zaman dejeneratif natürde olmasına karşın, psikiyatrik (depresyon, anksiyete), vasküler ve diğer etyolojiler de söz konusu olabilir ve bunların bazılarının tedavisi mümkündür. HKB’ün farklı alt tipleri farklı prognozlar gösterir. Etiyolojik açıdan geri dönüşlü olmadığı düşünülen HKB hastaları, tablonun demansa ilerleyip ilerlemediğini saptayabilmek için, 6-12 ayda bir görülerek klinik değerlendirme (anamnez, fizik ve nörolojik muayene) ve nöropsikolojik testler ile takip edilmelidir

Anahtar Sözcükler: Alzheimer Hastalığı/tanı; Kognitif bozukluklar/tanı; İzleme

REVIEW ARTICLE

HOW SHOULD THE COURSE OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT FOLLOWED?

ABSTRACT

Mild cognitive impairment (MCI) is a pathologic transitional period which lies in between “healthy” and “dementia” and designates a clinical entity with increased risk of dementia. Underlying pathological process, although in most patients degenerative, can be diverse including psychiatric (depression, anxiety), vascular and other etiologies and some of these can be treatable. Different subtypes of MCI have different prognosis. MCI patients with irreversible etiologies should be seen every 6-12 months for clinical evaluation (history, physical and neurological examination) and neuropsychological testing to determine if it progressed to dementia.

Key Words: Alzheimer Disease/diagnosis; Cognition disorders/diagnosis; Follow-up



Petersen ve arkadaşları tarafından 1999'da tanımlanan "Hafif kognitif bozukluk" (HKB), bir bireyin kognitif işlevlerinde, o birey için alışıldık olana nazaran bir miktar gerileme olması ama bu gerilemenin bir demans tanısı konmasına yetecek kadar şiddetli olmaması halini tanımlayan bir klinik tablodur (1). Günümüzde geçerli demans kriterleri, kognitif işlevlerin (ör. bellek, lisan, dikkat, görsel-uzaysal ve yürütücü işlevler) kişinin gündelik yaşamını bağımsız olarak sürdürmesini engelleyecek kadar bozulmasını gerektirirken, HKB bu aşamadan daha önce, bireyin gündelik yaşamında herhangi bir aşikar sorunun olmadığı evredir. Bir anlamda, "sağlıklı" ile "demans" arasında yer alan, patolojik bir geçiş evresidir.

Bir klinik tabloyu HKB olarak adlandırabilmek için, bireyin ve/veya bireyi yakından tanıyan birinin, bireyin kognitif işlevlerinde eskiye oranla bir gerileme olduğundan şikayet etmesi (subjektif komponent) ve standardize nöropsikolojik testlerde kognitif işlevlerde bozukluk varlığının gösterilmesi (objektif komponent) ama bireyin gündelik yaşamında bu nedenle bir sorun olmaması (demans olmaması) gereklidir.

HKB her ne kadar bir demans tablosu değilse de, demans gelişimi açısından riskin artmış olduğu bir durum anlamına da gelmektedir. Altmışbeş yaşından yaşlı bireylerin her yıl yaklaşık % 1-2 kadarında demans gelişirken, HKB bulunan hastalarda bu oran % 10-15 kadardır (2). Dolayısıyla, HKB demans açısından bir uyarı işareti olarak kabul edilmeli ve hekimi altta yatan etyoloji açısından araştırma yapmaya ve düzeltilebilir olanları düzeltmeye yöneltmelidir. HKB bozukluğa yol açan etyolojiler, dejeneratif, vasküler, psikiyatrik (depresyon) ve diğer (enfeksiyöz, metabolik, paraneoplastik gibi) başlıkları altında toplanabilir.

Günümüzdeki demansların büyük kısmı dejeneratif etyolojilidir, dolayısıyla HKB'ların çoğunun altında dejeneratif bir etyoloji yatmaktadır. Dejeneratif demansların çok büyük bir kısmının yıllar içinde, yavaş ve sinsi bir progresyon gösterdiği düşünülürse, demansın uzunca bir HKB evresini takiben ortaya çıkması söz konusudur. Gene günümüzde,

dejeneratif demanslardaki tedavi hedefleri patofizyolojik prosesleri yavaşlatmaya yöneliktir. Bu açıdan bakılınca, beyinde patolojik değişimlerin başlamış olduğu ama henüz günlük yaşamı etkileyecek kadar ilerlemiş olmadığı HKB evresi, teorik olarak tedaviye başlamak için en uygun evredir. Böylece, hastanın uzun vadedeki kazancının maksimum olması sağlanabilir.

Klinik özellikler

HKB tanısı, hekimin hastayı detaylı olarak değerlendirmesine dayanan, emek yoğun bir tanı olup, tanıyı kolayca

kesinleştirecek bir tetkik yöntemi şu an için yoktur. Dolayısıyla tanı koymada en önemli araçlar, anamnez, fizik muayene ve nörolojik muayene olup, tetkik yöntemleri tanıyı destekleyici veya dışlayıcı olma işlevini görürler.

HKB kavramı ve tanı kriterleri, dejeneratif demanslar ve HKB hakkındaki bilgi birikimi yıllar içinde arttıkça, genişlemiş ve değişmiştir. Petersen ve ark.'nın 1999'daki ilk HKB tanımı ve tanı kriterleri, bellek kusuru şikayetinin varlığını şart koşmaktayken (1), günümüzde farklı alt tiplerde HKB'lar olduğu, bunların bir kısmında bellek kusuru olmayıp başkaca bir veya birden çok kognitif işlev sorunu olduğu bilinmektedir.

Winblad ve ark. tarafından 2004 yılında yayınlanan ve demans konusunda uzman olan kişilerin görüş birliğine dayanan HKB kriterleri şöyledir (3):

1. Hasta demans durumunda değildir ama normal değildir

2. Hastada eski haline oranla bir kognitif gerileme söz konusudur ve bunun subjektif ve objektif kanıtları vardır: Hastanın kendisi ve/veya hastayı yakından tanıyan birinin zaman içindeki kognitif gerilemeye dair verdiği subjektif bilgiler + kognitif işlevlerdeki gerilemenin objektif ölçümü

3. Günlük yaşam aktiviteleri bozulmamıştır ve alet/araç kullanımı gerektiren karmaşık işlevler ya tamamen salimdir, ya da en fazlasından birazcık bozulmuştur

Hastanın hekime başvurmasına neden olan subjektif şikayet bakımından en önemli nokta, "hastanın eski haline oranla" progressif bir gerilemenin olmasıdır. Anamnez sorgulaması bu noktayı açıkça ortaya koyacak örnekleri içerecek detayda yapılmalıdır.

Tanının diğer bir önemli noktası, bu gerilemenin nöropsikolojik testlerde objektif bir yansımaları olup olmadığıdır. Nöropsikolojik testlerin sonuçları normal ise, hasta büyük olasılıkla HKB değil, "Sağlıklı ama Endişeli Yaşlı" denen kategoriye girecektir. Öte yandan, zaman darlığı ve uygulama kolaylığı açısından tercih edilen kısa mental durum testleri (ör. Mini Mental Durum Muayenesi, Kısa Kognitif Muayene gibi) demansı hedefleyen kaba tarama testleri olup HKB'deki çok hafif kognitif bozuklukları sıklıkla saptayamazlar. Bu tür kısa testlerde normal sonuç alınan hastalarda, ki HKB'da sıklıkla böyle olacaktır, daha detaylı nöropsikolojik testlerle değerlendirme gerekir. Bu konudaki genel kural, herhangi bir nöropsikolojik testte ortalamasının 1 ila 2 standart sapma kadar altındaki performansın objektif bir defisit göstergesi olarak kabul edilmesidir (4). Tanıyı en kuvvetle destekleyen durum, hastanın şikayetlerinin işaret ettiği kognitif işlevin nöropsikolojik testlerde de bozuk bulunması, şikayet olma-



yan kognitif işlevlerin testlerde de nispeten salim olmasıdır. Nöropsikolojik testlerin 6-12 ay aralıklarla tekrarlanması, kognitif gerilemedeki progresyon konusunda da objektif kanıt sağlayabilir.

Hekim, kognitif bozukluğun hastanın gündelik yaşamında bir soruna neden olup olmadığını da mutlaka sorgulamalıdır. HKB durumunda, temel veya aletli/araçlı günlük yaşam aktivitelerinde (ör. araba kullanma, alışveriş yapma, telefon kullanma, mali konularını idaresi, ilaçlarını kullanma, yemek pişirme, giyinme, özbakım gibi) hiçbir önemli sorun olmaması gerekir. Ama kognitif bozukluğun yol açtığı sorunlar ara sıra, nadir de olsa yaşanabilir. Öte yandan, kognitif bozukluk nedeniyle günlük yaşam aktivitelerinde sürekli sorun yaşıyorsa, HKB değil demans tanısı düşünülmelidir.

Hastada, yukarıdaki kriterlere uyan bir klinik tablo var ve dolayısıyla HKB söz konusuysa, hekim açısından bundan sonraki aşama HKB'un alt tipinin saptanmasıdır. Alt tip saptanması, hastanın şikayetlerindeki subjektif ve nöropsikolojik testlerdeki objektif defisitlerin hangi kognitif işlevleri içerdiğine dayanarak yapılır. Tek bir işlevin etkilenmesi söz konusuysa, buna "Tek-alanlı HKB", birden çok işlev etkilenmişse "Çok-alanlı HKB" adı verilir. Bellek işlevi etkilenmişse buna "Amnestik HKB", etkilenmemişse "Amnestik-olmayan HKB" denmektedir. Petersen ve ark.nın ilk tarif ettiği şekilde olan HKB'a günümüz terminolojisinde "Amnestik HKB" adı verilebilir.

HKB alt tiplmesi, hastanın ileride geliştirme riskini taşıdığı demans etyolojisi açısından önem taşımaktadır. Amnestik HKB, ister tek-alanlı, ister çok-alanlı olsun, ileride amnestik bir dejeneratif demansın (sıklıkla da Alzheimer hastalığı) gelişme riskinin arttığı bir durumdur (5). HKB ile ilişkili literatürün büyük kısmı amnestik HKB ile ilgilidir ve bu da, tüm HKB'ların daima Alzheimer hastalığına dönüştüğü şeklinde yanlış bir kanıya neden olmaktadır. Bu durum, tek-alanlı amnestik HKB için büyük sıklıkla doğrudan, çok-alanlı amnestik HKB Alzheimer hastalığının yanı sıra Lewy cisimcikli demansa da dönüşebilir. Yürütücü işlevleri etkileyen veya disinhibisyon gibi kognitif olmayan davranışsal bozukluklar gösteren HKB'ta frontotemporal demansa dönüşme riski artmıştır. Amnestik-olmayan HKB'ta, ister tek-alanlı, ister çok-alanlı olsun, Alzheimer hastalığından ziyade frontotemporal demans veya Lewy cisimcikli demans riski yükselir. Genel olarak, çok-alanlı HKB'ların demansa dönüşme riski tek-alanlı HKB'lardan çok daha yüksektir (6). Tüm HKB alt tiplerinde, dejeneratif demanslar haricinde de etyolojiler (depresyon, vasküler, enfeksiyöz, metabolik gibi) olabileceği ve bunların bazılarının tedavi edilebilir oldukları unutulmamalıdır.

Tetkikler

HKB, tıpkı bir demans gibi ele alınmalı ve HKB'un tedavi edilebilir nedenlerini aramak için gerekli tetkikler yapılmalıdır. Mutlaka yapılması önerilen kan tetkikleri şunlardır: Tam kan sayımı, sedimantasyon, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tiroid stimüle edici hormon, vitamin B₁₂, folik asit ve VDRL. BBT veya kranial MRG intrakranial lezyonları ve normal basınçlı hidrosefaliyi dışlamaya yardımcı olur ve beyin vasküler yükünü, serebral atrofinitin paternini (7) ve hippokampal hacim kaybını (8) ortaya koymak için de yararlıdır. Atrofinitin sadece görsel olarak değerlendirilmesi bile tanıya yardımcı olabilir (9).

Yukarıdaki tetkikler tüm HKB hastalarında yapılması gereken tetkiklerdir. Anemnez bilgileri ve fizik muayene ve nörolojik muayene bulguları dejeneratif demanslarda beklenmeyen sıradışı özellikler taşıyan hastalarda immünolojik tetkikler (ANA, antifosfolipid, anti-tiroid peroksidaz antikörleri), anti-HIV, Borrelia antikörleri, idrar tetkiki, kanda ilaç düzeyleri, idrarda ağır metal taraması, paraneoplastik tarama, akciğer grafisi, EKG, EEG ve BOS tetkiki yapılabilir. SPECT ve FDG-PET, beyindeki işlevi azalmış bölgeleri ortaya koyarak patolojik bir prosesin objektif kanıtlarını sunabilir (10, 11).

Apolipoprotein E4 genotipinin varlığının HKB'un Alzheimer hastalığına ilerlemesi riskini arttırdığı (12) bilinmesine karşın, HKB hastalarında bu tetkikin yapılması gerekmemekte, hatta önerilmemektedir çünkü sadece bir risk faktörü olup klinik seyir açısından kesin bir belirleyiciliği yoktur.

BOS'ta β-amiloid (Alzheimer hastalığındaki amiloid plaklarının ana bileşeni), tau ve fosfo-tau (Alzheimer hastalığındaki nörofibril yumaklarının ana bileşeni) düzeyleri ve PIB amiloid PET, HKB tanısı için henüz rutin klinik kullanımında olmayan tetkiklerdir.

Doğal Seyir ve Takip

Eğer hastanın nöropsikolojik test sonuçları normal sınırlar içindeyse ve gündelik yaşamında sorun yoksa, hastaya "Normal" veya "Sağlıklı ama Endişeli Yaşlı" tanısı konabilir. Bu durumda, hastaya kognitif şikayetlerinin ilerleme riskinin düşük olduğu söylenmelidir. Ek olarak, sağlıklı herkese demans riskini düşürme açısından önerilenler (kardiovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesi ve fiziksel ve zihinsel olarak aktif bir yaşam tarzı) bu kişilere de önerilmelidir.

HKB etyolojisi olarak geri dönüşlü bir etyoloji (ör. depresyon, hipotiroidi, normal basınçlı hidrosefali) saptanmış olabilir. Bu durumda hasta, ilgili branş hekimine yönlendirilerek tedavisi yapılmalıdır. Hastaya, şikayetleri geri dönüşlü tablonun tedavisi tamamlandıktan sonra da devam eder



veya progresyon gösterirse, tekrar başvurması söylenmelidir. Normal kişiler için geçerli olan öneri ve yönlendirmeler bu hastalar için de geçerlidir.

Eğer HKB etyolojisinin geridönüşlü olmadığı düşünülüyorsa, hastaya şikayetlerinin ilerleme riskinin artmış olduğu ve takibe alınması gerektiği söylenmelidir. Öte yandan, HKB olan tüm hastaların demans geliştirmediği de vurgulanmalıdır çünkü bazı etyolojiler oldukça stabil veya çok yavaş progressif olma eğilimindedir (ör. vasküler, hippokampal skleroz gibi) (5). Bu hastalar, 6-12 ayda bir görülmek üzere klinik değerlendirme (anamnez, fizik ve nörolojik muayene) ve nöropsikolojik testler ile takip edilmelidir. Normal kişiler için geçerli olan öneri ve yönlendirmeler bu hastalar için de geçerlidir.

Tedavi

Çeşitli demans türlerinde semptomatik yarar sağladığı gösterilmiş olan kolinesteraz inhibitörleri, prodromal demans denebilecek bu hastalarda da denenmektedir. Sonuçlar çelişkili olup kesinlik kazanmış bir tedavi henüz mevcut değildir.

Öte yandan, nörodejeneratif kökenli HKB, nörodejeneratif prosesin beyinde başlamış ama günlük yaşamı etkileyecek kadar ilerlememiş olduğu evre olup, tedavi başlanması durumunda hastanın uzun vadede en fazla yararı göreceği evredir. Nörodejeneratif prosese müdahaleyi amaçlayan ve şu anda araştırma aşamasında olan ilaçlar (ör. Alzheimer hastalığı için "anti-amiloid" ilaçlar) klinik kullanıma girdiklerinde, en büyük kullanıcı grubunu bu hastalar oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

1. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
2. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002; 59: 198-205.
3. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, toward a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240-6.
4. Arnáiz E, Almkvist O, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: a cross-national comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1275-80.
5. Frank AR, Petersen RC. Mild cognitive impairment. In: Duyckaerts C ve Litvan I (Eds.). *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 89: Dementia. Elsevier B.V., Edinburgh, 2009, pp 217-21.
6. Meyer J, Xu G, Thornby J, Chowdhury M, Quach M. Longitudinal analysis of abnormal domains comprising mild cognitive impairment (MCI) during aging. *J Neurol Sci* 2002; 201: 19-25.
7. Bell-McGinty S, Lopez OL, Meltzer CC, et al. Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2005; 62: 1393-7.
8. Jack CR Jr, Shiung MM, Weigand SD, et al. Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology* 2005; 65: 1227-31.
9. Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology* 2007; 68: 288-91.
10. Mayor S. Regulatory authorities review use of galantamine in mild cognitive impairment. *BMJ* 2005; 330: 276.
11. Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, et al. The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage* 2005; 28: 1014-21.
12. Petersen RC, Waring SC, Smith GE, Tangalos EG, Thibodeau SN. Predictive value of APOE genotyping in incipient Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 802: 58-69.