

ALZHEİMER HASTALIĞI VE DİĞER DEMANSLARDA DAVRANIŞSAL BOZUKLUKLARIN TANINMASI VE TEDAVİSİ*

J.L.Cummings**

Kısaltarak çeviren: S. Kara-Sevin***

Alzheimer hastalığı (AH), entelektüel gerileme ile birlikte çeşitli nöropsikiyatrik davranışsal rahatsızlıklara neden olan nörodejeneratif bir bozukluktur. AH'ında nöropsikolojik değişiklikler içerisinde, yakın ve uzak hafıza kusurları, afazi, görsel-uzaysal (visuospatial) ve görsel-yapısal (visuoconstructive) bozukluklar ve hesaplama, "praxis", soyutlama ve yargılama kusurları sayılabilir (Cummings ve Benson, 1992). AH'ında nöropsikiyatrik bozukluklar sistemli bir şekilde saptanmamış olmakla birlikte, kişilik değişiklikleri, sanrılar, varsanılar (halüsinasyonlar), duygudurum bozuklukları, uyku bozuklukları, iştah ve cinsel işlevlerde değişiklikler ile psikomotor bozuklukların görülebildiği bilinmektedir (Tablo 1) (Cummings ve Victoroff, 1990; Mega ve ark, 1995; Reisberg ve ark, 1987).

Alzheimer hastalığındaki davranışsal değişiklikler ve bilişsel bozukluk, ilerleyici nöron kaybı, gliyozis, hücre içi nörofibriler yumakların birikmesi, hücre dışı nöritik plakların oluşması ve beyinde amiloid damar hastalığının ortaya çıkışını yansıtmaktadır. Medial temporal loblar, posterior singulat bölgeler ve her iki hemisferin temporoparietal bileşim bölgeleri en yoğun olarak etkilenir (Cummings ve Benson, 1992). Alzheimer hastalarının beyinlerinde asetilkolin, somatostatin, serotonin ve norepinefrin gibi çeşitli nörotransmitter ve nöromodülatörler tükenmiştir (Proctor ve ark, 1988). Bunların arasında en fazla azalan asetilkolin ve ilişkili kolinerjik enzimlerdir (Coyle ve ark, 1983).

Nöropsikiyatrik bozukluklar, AH'nın en çok yeti yitimine yol açan sonuçlarındandır. Bu gözden geçirmede, hastalığın nöropsikiyatrik belirtileri özetlenmiş, bu değişikliklerin patofizyolojik bağlantıları ve uygun nöropsikofarmakolojik tedavileri sunulmuştur.

Tablo 1: Alzheimer hastalığında gözlenen nöropsikiyatrik bozukluklar

Sanrılar	Kötülük görme (persecutory) — hırsızlık, sadakatsizlik gibi Hatalı özdeşim (misidentification) — Capgras sendromu, ayna belirtisi gibi
Varsanılar	İşitme Görme Diğer
Ajitasyon/agresyon	Duygudurum değişiklikleri Depresyon Kabarmış duygudurum Katastrofik tepkiler ve duygudurum oynaklığı
Bunaltı (Anksiyete)	
Kişilik değişiklikleri	Kayıtsızlık/apati İritabilite
Nörovejetatif işlev bozuklukları	Uyku bozukluğu ve diurnal ritim bozuklukları İştah ve yeme davranışı değişiklikleri Cinsel aktivite değişiklikleri Kluver-Bucy sendromu
Psikomotor bozukluklar	Yerinde duramama ve rahatsızlık hissi Volta atma "Carphologia" (amaçsız kopama, yolma hareketi)

Alzheimer Dışındaki Demanslarda Nöropsikiyatrik Sendromlar

Frontal lob dejenerasyonu, demansla giden bazal ganglion hastalıkları, vasküler demanslar, hidrocefali, travmatik beyin zedelenmesi, multipl sklerozis, inflamatuvar beyin hastalıkları, SSS enfeksiyonları ve beyin tümörlerinde defisit sendromu ve entelektüel bozukluğa ek olarak nöropsikiyatrik semptomlar gözlenir. Pek çok

*: *Dementia Update. American Academy of Neurology 49th Annual Meeting, April 12-19, 1997 Boston, MA: 1997, American Academy of Neurology Press, USA, 1997:240:87-106, 80 kaynak*

** : *UCLA School of Medicine, Los Angeles, California*

***: *Uzm Dr, Hacettepe Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara*

vakada nöropsikiyatrik bozukluklar özgündür ve beyin hastalığının tanısında yardımcı olur. Bu nöropsikiyatrik semptomların tedavisine yaklaşım AH için tarif edilenin aynısı olduğu için burada ayrıca tartışılmamıştır.

SANRILAR

Tanım

Sanrılar dış gerçekle ilgili doğru olmayan bir çıkarıma dayanan ve aksi kanıtların varlığına rağmen değiştirilemeyen yanlış inançlardır. Bu inanç hastaların din, kültür veya alt kültürünün bir parçası değildir (APA, 1987). Varsanılar (halüsinasyonlar), ilgili duyu organının uyarılması olmadan ortaya çıkan duyuusal algılardır. Psikoz ise ana belirtiler olarak sanrılar ve varsanılar ile belirli bir klinik sendromdur.

Klinik Özellikler

Alzheimer hastalarında sanrılar sık olarak görülür. Wragg ve Jeste (1989) AH'ında sanrılarının sıklığını bildiren 22 çalışmayı gözden geçirerek, % 10 - 73 gibi oranlar olduğunu görmüş ve çalışmaların çoğunda sıklığın % 30 - 38 civarında olduğunu bulmuştur. Sim ve Sussman (1962) histopatolojik olarak hastalıkları belirlenmiş olan 22 hastadan % 26'sında sanrılar olduğunu bildirmişlerdir; Leuchter ve Spar (1985) bir geriatrik psikiyatri ünitesinde yatan Alzheimer hastalarının % 73'ünün sanırlı davranışı olduğunu gözlemişler; Cummings ve arkadaşları (1987) bir klinikte ayaktan tedavi gören 30 Alzheimer hastasından % 50'sinin sanrılarını olduğunu bulmuşlar; Thal ve arkadaşları (1988) ayaktan tedavi gören 264 Alzheimer hastasının % 17'sinde psikotik davranış olduğunu bildirmişler. Bu çalışmalarda bildirilen oranların değişkenliği AH ve sanrılar ile ilgili kriterlerin farklılığı, psikopatolojik semptomların değerlendirilmesindeki metodolojik farklılık ve bilgi alınan referans popülasyonundaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Ancak sonuç olarak çalışmalar Alzheimer hastalarında sanrılarının sık olduğunu göstermektedir.

Alzheimer hastalığında sanrılarının ortaya çıkışı ile ilişkili olduğu bulunan bazı demografik özellikler vardır. Swearer ve arkadaşları (1988) sanrılar ve varsanılarının artan yaşla ilişkisi olduğunu bulmuşlardır ve AH'nın gidişinin yordayıcıları ile ilgili çok merkezli bir çalışmada, sanrılar olan hastaların olmayanlara göre daha yaşlı olduğu saptanmıştır (Richards ve ark, 1993). Ancak Drewets ve Rubin (1989), ise sanrılar olan ve olmayan hastalar arasında, başlangıç yaşı ve hastalık süresinin farklı olmadığını bildirmişlerdir. Yaş ile sanrılarının ortaya çıkışı arasında düzenli bir ilişki olup olmadığını belirlemek üzere ek çalışmalara gereksinim olduğu söylenebilir.

Alzheimer hastalarındaki sanrılar genellikle kişisel zarar görme, sahip olduğu şeylerin çalınması, aldatılma, kişinin içinde yaşadığı evin kendine ait olmadığı, terkedilme, kişilerin iddia ettikleri kişiler olmadığı, (Capgras sendromu), evinde yabancıların yaşadığı veya televizyonda ya da gazetede görülen kişilerin evlerinin içinde üç boyutlu bir şekilde yer aldığı ile ilgili inançlardır (Cumings ve Victoroff, 1990; Reisberg ve ark, 1987). Çeşitli araştırmalarda Alzheimer hastalarında bildirilen bu sanrılardan başka monosemptomatik parazitöz sanrılar (beden enfestasyonuna ait yanlış inanç) da bildirilmiştir (Reinvoize, 1987). Şizofreni veya manide görülen dini içerikli veya büyüklük sanrılarını ise AH'ında sık görülmez.

Alzheimer hastalığında sanrılar her evrede ortaya çıkabilir. Lesser ve arkadaşları (1989) henüz demansı olmayan, geç başlangıçlı sanrılar olan hastalarla çalışmışlar ve 40 hastadan üçünün, AH'na ilerlediğini bulmuşlardır. Yani sanrılar, AH'nda bilişsel bozukluğun başlamasından yıllar önce ortaya çıkmış ilk belirtiler olabilir. Sanrılar en sık olarak, hastalığın orta ve geç evresinde görülürler. Cummings ve arkadaşları (1987) orta derecede ilerlemiş Alzheimer hastalarının kesitsel çalışmaları sırasında % 30'unun sanırlı olduğunu, ancak %50'sinin ise hastalıklarının gidişi sırasında herhangi bir noktada sanrılar sergilediğini bildirmişlerdir. Drevets ve Rubin (1989) ise sanrılarının orta evrede (% 63), ilk (% 30) ve üçüncü (% 52) evreye göre daha sık olduğunu bulmuşlardır. Rosen ve Zubenko (1991) ise hastaları ileriye dönük olarak izlemiş ve hafif demansı olan hastaların % 7'sinde, orta derecede demansı olanların % 43'ünde ve şiddetli demansı olan hastaların % 50'sinde psikoz ortaya çıktığını saptamıştır. Entellektüel yıkım, sanrılar olan hastalarda olmayanlara göre çok daha hızlı olmakta iken yaşam süresi bakımından ise, her iki grup arasında fark olmadığı gözlenmiştir. Sanırlı hastalarda bilişsel işlevlerde daha hızlı kötüleşme olduğu pek çok araştırmacı tarafından saptanmıştır (Drevets ve Rubin, 1989; Lopez ve ark, 1991; Mortimer ve ark, 1992; Stern ve ark, 1987).

Bilişsel işlev bozukluğu ve sanrılar arasındaki ilişki, az sayıda araştırma ile incelenmiştir. Swearer ve arkadaşları (1988), demans şiddeti ile paranoid düşüncelerin varlığı arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamıştır. Yeni bir çalışmada (Richards ve ark, 1993), sanırlı hastaların daha şiddetli demansı olduğu ve yönelim ve isimlendirme bozukluğunun, sanırlı olmayan hastalara göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Jeste ve arkadaşları (1992), sanırlı hastalarda sanırlı olmayanlara göre, demans şiddeti, hafıza kusuru, kavramsallaştırma bozukluğu ve verbal acıklıkta azalmanın daha şiddetli olduğunu bulmuşlardır. Lopez ve arkadaşları (1991) ise dili anlamının, sanırlı hastalarda sanırlı olmayanlara göre anlamlı ölçüde daha kötü ol-

duğunu tarif etmişlerdir. Flynn ve arkadaşları (1991) sanrılarla, demans şiddeti, dil bozukluğu, hafıza kusuru, görsel-uzaysal bozukluklar ve soyutlama bozukluğunun anlamlı bir ilişkisinin olmadığını bulmuş, ancak sanrılı olan hastalarda daha şiddetli bilişsel bozukluğa meyil olduğunu görmüşlerdir. Özet olarak pek çok çalışma ile sanrılı olan hastalarda, olmayanlara göre daha fazla bilişsel bozukluk olduğu gösterilmekle birlikte, özgül bir bilişsel bozukluk alanı ile sanrılıların ortaya çıkışı arasında tutarlı bir ilişki bulunamamıştır.

Patoloji ve Patofizyoloji

Zubenko ve arkadaşları (1991) psikozu olan ve olmayan Alzheimer hastalarında nöropsikolojik ve nörokimyasal özellikleri karşılaştırmışlar ve psikotik hastalarda medial temporal ve prosübikular alan ve orta frontal kortekste daha fazla plak ve nörofibriler yumak, substansiya nigra da daha yüksek norepinefrin düzeyleri ve prosübikulumda daha düşük serotonin düzeyleri olduğunu saptamışlardır.

Alzheimer hastalığındaki sanrılıların patofizyolojisi henüz aydınlatılmamıştır. Zubenko ve arkadaşları (1991) psikotik hastalarda psikotik olmayanlara göre noradrenerjik fonksiyonun korunmuş olmasının, psikozun ortaya çıkmasına imkan sağlayan bir faktör olduğunu varsaymışlardır. Cummings ve arkadaşları (1993), kolinerjik fonksiyonda azalmanın, sanrılı bozukluğa yol açabileceğini öne sürmüşlerdir; antikolinerjik zehirlenmesinin sıklıkla sanrılılarla kendini gösterdiğini ve fizostigminin psikozu düzelttiğini vurgulamışlardır. AH'nda beyinde kolinerjik yetersizlik özellikle limbik sistem yapılarında şiddetlidir ve sanrı belirtileri ile giden çeşitli hastalıklarda limbik işlev bozukluğu sıklıkla psikozu aracılık etmektedir (Cummings, 1985). Daha ötesi bu bölgelere uzanan dopamin projeksiyonları korunmuştur ve dopamin de psikotojenik özelliklere sahiptir. AH'nda nöroleptik ilaçlarla dopamin işlevinin antagonize edilmesi veya fizostigminle kolinerjik işlevin artırılması sonucu psikoz düzelenmektedir. Yani asetilkolin eksikliği ile birlikte dopamin işlevinin korunmuş olması, psikozun ortaya çıkmasına yol açan bölgesel işlev değişikliklerine neden olduğu söylenebilir.

Tedavi

Alzheimer hastalığındaki sanrılar, klasik nöroleptik ilaçlarla tedavi edilebilir ve etkin tedavi ile agresyon, ajitasyon azaltılabilir. Reisberg ve arkadaşları (1987) tiyoridazinle tedavi edilen sanrılı alzheimer hastalarının, % 56'sının düzeldiğini bildirmiştir. Gottlieb ve arkadaşları

(1988), 10 hastadan 8'inin depo flufenazin dekanooata cevap verdiğini bulmuştur. Devanand ve arkadaşları (1989) AH'nda psikozun tedavisinde, haloperidolün plaseboya anlamlı ölçüde üstün olduğunu bulmuşlardır. Ancak tedaviye belirgin bilişsel bozulma ve ekstrapiramidal işlev bozukluğu da eşlik etmiştir. Zubenko ve arkadaşları (1992) nöroleptik ilaçlar kullanan sanrılı hastalarda psikopatolojide önemli azalma, global ölçeklerde düzelmeye, depresyon ölçeklerinden alınan puanlarda azalma kaydedilmiştir. Schneider ve arkadaşları (1990), tüm demanslarda nöroleptik kullanımı ile ilgili literatürün meta-analizi sonucu bu ilaçların plaseboyla karşılaştırıldığında orta derecede yarar sağladığını, ayrıca demanslardaki davranışsal bozuklukları düzeltmede hiçbir özgül nöroleptik ilacın, bir diğerine üstün olmadığını bulmuşlardır.

Tablo 2: Sanrılı tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar

Haloperidol
Flufenazin
Tiyotiksen
Tiyoridazin
Molindon
Klozapin
Risperidon
Olanzepin

Yeni bulunan pek çok antipsikotik ilacın demans hastalarında psikoz tedavisinde yararlı olabileceği bilinmektedir. Ancak bu ilaçlar henüz bilişsel bozukluğu olan hastalarda yaygın olarak kullanılmamaktadır ve henüz bu popülasyonda yararlılığı, uygun doz aralıkları ve beklenebilecek yan etkileri çok iyi bilinmemektedir. Bu ilaçların reseptör aktivite profilleri oldukça kompleks; klasik antipsikotik ilaçlar öncelikle D2 dopamin reseptörlerinde etki gösterirken, bu yeni ilaçlar antipsikotik etkilerini D2 dışındaki dopamin reseptörleri üzerinden gösterirler (Pickar, 1995). D2 reseptör blokaj düzeyinin düşüklüğü, bu ilaçların daha az ekstrapiramidal yan etki oluşturmasını sağlıyor olabilir. Klasik ilaçlara cevap vermeyen veya bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda yeni antipsikotik ilaçlar denenebilir. Tablo 2'de AH'nda sanrılıların tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar görülmektedir.

Yaşlı ve demanslı hastalarda sıklıkla görülen parkinsonizm ve tardif diskinezi gibi yan etkiler dikkatle izlenmelidir.

Alzheimer dışındaki demanslarda da sanrılar görülebilir. Tablo 3'de sıklıkla görülen demanslar ve sanrılılarla ilgili bildirilen oranlar yer almaktadır.

Tablo 3: Demanslarda sanrıların sıklığı

Demans	Sıklık
Alzheimer hastalığı	50
Vasküler demans	50
Frontal lob demansları	25
Huntington hastalığı	12
Parkinson hastalığı	10
Posttravmatik ensefalopati	5

VARSANILAR (HALÜSİNASYONLAR)

Varsanılar uygun ilgili dış uyaran olmaksızın ortaya çıkan, sahte duyuşsal izlenimlerdir. Hastalar, varsanıların sahte doğasının farkında olabilir veya varsanıların gerçek olduğunu düşünebilirler. AH'nda sanrıların göre, varsanıların sıklığı daha düşüktür. Wragg ve Jeste (1989) konu ile ilgili gözden geçirmelerinde varsanıların sıklığını, ortalama % 28 (% 21 - 49) olarak saptamışlardır. Yeni çalışmalarda bu oranlar daha da düşük olarak bulunmaktadır. Rubin ve arkadaşları (1988) 110 Alzheimer hastası ile yaptıkları bir çalışmada hastaların % 15'nde görme, % 10'nda işitme, % 2'sinde koku varsanıları olduğunu bildirmişlerdir. Burns ve arkadaşları (1990) 178 Alzheimer hastasında görme varsanılarını % 15, işitme varsanılarını % 10 olarak saptamışlardır. Berrios ve Brook (1984) ise varsanıları olan ve olmayan hastalar arasında bilişsel işlev bozukluğu açısından fark olmadığını bulmuşlardır.

Yaşlı hastalarda varsanıların sık bir nedeni duyuşsal defisitlerdir ve varsanıları olan hastalar bu açıdan mutlaka araştırılmalıdır (Eastwood ve Corbins, 1983). Cummings ve arkadaşları (1987), AH'nda varsanıların aniden ortaya çıkışının sıklıkla eşlik eden deliryuma işaret etmekte olduğunu ve bu durumda hastaların tıbbi olarak yeniden değerlendirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

AJİTASYON

AH'nda ajitasyon sıklıkla görülür ve diğer ana nöropsikiyatrik bozukluklardan bağımsız olarak ortaya çıkabilir. Sim ve Sussman (1962) 8 ajite hastadan sadece 3'ünde eşlik eden psikoz tablosu olduğunu saptamışlardır. Meriam ve arkadaşları (1988) da ajitasyon ve depresyon arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Daha ötesi bu bozuklukların demansın şiddeti ile ilişkili olmayabileceği bilinmektedir. Teri ve arkadaşları (1988) ajitasyonun bilişsel bozulma ile ilişkili olduğunu bulmuşlar, ancak Mer-

riam ve arkadaşları (1988), ajitasyon ve entellektüel durum arasında bir ilişki bulamamışlardır. Swearer ve arkadaşları (1988) da saldırganlık ve demans arasında sadece zayıf bir ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Ajitasyonu azaltmakta ilk adım çevrede kışkırtıcı durumların olup olmadığını belirlemek ve bunları ortadan kaldırmaktır. Eğer çevresel değişikliklerle ajitasyon durdurulamıyorsa farmakolojik tedaviler kullanılabilir.

Tablo 4'de Alzheimer hastalarında ajitasyonu azaltmak için kullanılacak ilaçlar görülmektedir. Çalışmalar nöroleptiklere cevabın orta derecede olduğunu ve yan etkilere neden olabileceğini göstermektedir. Nöroleptik tedavisi özel durumlar için saklanmalı ve davranışçı girişimler ile stresörlerin azaltılması gibi tedavi planlarına yardımcı olarak kullanılmalıdır. Klinik duruma göre nöroleptik veya nöroleptik olmayan ilaçlar seçilebilir. Sanrıların birlikte olan ajitasyon, olasılıkla en çok nöroleptiklere cevap verirken, nöktürnal ajitasyon, trazodon gibi sedatif bir ilaçla düzelebilir (Bernstein 1992, Simpson ve Foster, 1986). Nöroleptikler kullanılırken, ilaç seçimi ilacın yan etki profili ve hastanın gereksinimi temel alarak yapılmalı, başlangıç dozu ve doz artırımları küçük olmalıdır. Ekstrapiramidal yan etkiler genellikle ilaç dozu azaltılmasına veya düşük doz amantadin HCl eklenmesine cevap verir. Antikolinergik ilaçlar konfüzyonu artırabileceğinden kullanılmamalıdır. Akatizi propranolol tedavisine cevap verebilir. Risperidon ajitasyon tedavisinde klasik ilaçlara alternatif oluşturabilir. Ajitasyonu azaltmada gerekli olan dozlar psikotik hastalıklardakine göre daha düşüktür (Jeanblanc ve Davis, 1995).

Tablo 4: Alzheimer hastalığında ajitasyon tedavisinde kullanılan ilaçlar

Sınıf	İlaç
Nöroleptikler	Haloperidol
	Flufenazin
	Tiyotiksen
	Tiyoridazin
	Molindon
	Risperidon
Nöroleptik olmayanlar	Trazodon
	Buspiron
	Karbamazepin
	Divalproeks
	Propranolol
	Klozapin
	Lityum
	Lorazepam

Nöroleptiklere veya trazodona cevap vermeyen hastalarda β reseptör blokörleri, buspiron, valproat veya karbamazepin kullanılabilir (Essa, 1986; Lott ve ark, 1995; Mazure ve ark, 1992). Bazı durumlarda benzodiazepinler de ajitasyon tedavisinde kullanılabilir (Risse ve Barnes, 1986). Sedasyon, tolerans ve bağımlılık yapma gibi dezavantajları ve antipsikotik etkilerinin olmadığı göz önüne alınırsa benzodiazepinler psikotik olmayan ajitasyon ve anksiyete semptomlarının tedavisinde tercih edilmelidir. Lorazepam ve oksazepam, hepatik metabolizmaya fazla ihtiyaç göstermez ve daha iyi tolere edilirler. Ajitasyonda gereken karbamazepin dozları da konvülsyon tedavisinde gerekli olandan belirgin olarak daha düşüktür (Tariot ve ark, 1994).

DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI

Depresyon

Alzheimer hastalığında depresyon prevalansı ile ilgili çalışma sonuçları oldukça tartışmalıdır. AH'nda depresyon prevalansı için % 0'dan % 87'ye kadar değişen oranlar bildirilmekle birlikte, çalışmaların çoğunda % 40 ile % 50 gibi oranlar saptanmıştır (Wragg ve Jeste, 1989). Çalışma sonuçları arasındaki bu uyumsuzluğun nedeni, hastaların rahatsızlıklarının değişik dönemlerinde değerlendirilmiş olmaları, AH ve depresyonu belirlemek için kullanılan tanı kriterlerinin farklı olması ve duygudurum işlevlerinin değerlendirilmesi için değişik klinik yaklaşımların uygulanmasıdır. Alzheimer hastalarında ortalama % 40 - 50 olarak saptanan depresif sendrom oranları, demansı olmayan yaşlı popülasyonda % 15 olarak belirlenmiştir (Swartz ve Blazer, 1986). AH'nda belirgin duygudurum değişiklikleri nadiren görülmektedir. Çok az hasta majör depresif epizod kriterlerini karşılar, ancak depresif sendrom öğeleri sıklıkla görülür (% 20 - 40). Kolay ağlama belirgin olabilir ve sorumluluklar altında ezilme ve değersizlik düşünceleri ifade edilebilir. AH'nda intihar girişimi nadirdir. Duygudurum değişiklikleri, majör depresyondan farklı olarak, çok yaygın olmayıp durum bağımlıdır ve çevresel uyarılarla değişebilir, örneğin hasta eğlenceli bir duruma dikkati çekildiğinde, üzüntülü duygudurumu terk edebilir.

Alzheimer hastalığında depresif semptomların nörobiyolojik temeli bilinmemektedir. Depresyonda noradrenerjik ve serotonerjik sistemlerdeki işlev bozukluğunun aracılık ettiği öne sürülmektedir ve AH'nda lokus seruleus ve rafe nükleusunun etkilendiği bilinmektedir (Zübenko ve Moossy, 1988). Ek olarak, dep-

resyon patofizyolojisinde suçlanan limbik yapıların ve dorsalateral frontal bölgelerin AH'nda da etkilendiği bilinmektedir (Robinson ve Chait, 1985). AH süreci içinde depresyon gelişen hastalarda sıklıkla depresif bozuklukla ilgili aile hikayesinin olması (Pearlson ve ark, 1990), hangi Alzheimer hastasının depresif semptomlar sergileyeceğinin belirlenmesinde herediter faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Cummings ve arkadaşları (1987), AH'ndaki asetilkolin eksikliğinin, hastaları majör depresyondan koruyan bir faktör olabileceğini ve hastalıkta depresyon riskini artıran yapısal ve çevresel faktörler olmasına rağmen, saptanan düşük depresyon oranlarının nedenini açıklayabileceğini öne sürmüştür. Antikolinergik ilaçlar kabarmış duyguduruma neden olurlar (Goggin ve Solomon, 1979; Smith, 1980) ve Alzheimer hastalarında kolinerjik ilaçların da depresyona neden olduğu gözlenmiştir (Davis ve ark, 1987). Bu nedenle kolinerjik defisit AH'nda şiddetli depresyonun ortaya çıkmasını önler.

Tablo 5: Alzheimer hastalığında depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar

Nortriptilin
Dezimizipramin
Doksepin
Trazodon
Fluoksetin
Sertralin
Paroksetin
Venlafaksin
Nefazodon

Alzheimer hastalığında depresif semptomlar çok belirgin olduğunda antidepresan ilaçlar kullanılmalıdır. Tablo 5'te AH'nda depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar görülmektedir. Tariot ve arkadaşları (1987), Alzheimer hastalarında (duygudurum nasıl olursa olsun) deprenil kullandıklarında, Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeğinde (Brief Psychiatric Rating Scale), anksiyete/depresyon, aktivasyon, anergi, hostile ve düşünce bozukluğu alt ölçeklerinde düzelme olduğunu bulmuşlardır. Ancak düzelme oldukça düşük olarak bulunmuş ve doz artımı ile daha fazla düzelme elde edilememiş. Benzer olarak Reifler ve arkadaşları (1989) depresyonu olan ve olmayan iki grup Alzheimer hastasına imipramin vermişler; bazal depresyon puanları iki grupta farklı olmakla birlikte, tedavi ile elde edilen düzelme her iki grupta benzer olarak bulunmuş. Bu çalışmalar Alzheimer hastalarında antidepresan ilaçlarla düzelme olduğunu, ancak bu düzelmede başlangıçtaki duygudurum bozukluğunun yordayıcı olmadığını düşündürmektedir.

Depresyon, AH'na oranla Alzheimer dışı pek çok demansta daha sık olarak görülmektedir. Tablo 6'da demanslarda depresyon sıklıkları görülmektedir.

Tablo 6: Demanslarda depresyon sıklığı

Demans	Sıklık (%)
Alzheimer hastalığı	40 (daha çok depresif semptomlar şeklinde)
Vasküler demans	60
Huntington hastalığı	50
Parkinson hastalığı	50
Hidrocefali	Artmış
Frontal lob dejenerasyonu	Artmış

Diğer Duygudurum Bozuklukları

Alzheimer hastalarında depresyona ek olarak, çeşitli başka duygudurum değişiklikleri de görülür. Bucht ve Adolfsson (1983), 18 Alzheimer hastasının % 17'sinde kabarmış duygudurum olduğunu saptamış, Sim ve Sussman (1962), 22 hastanın % 5'inde öfori bildirmiştir.

Duygudurum Oynaklığı (lability) ve Katastrofik Tepkiler

Katastrofik tepkiler, herhangi bir kışkırtıcı uyarana, bu uyarana orantılı olmayacak şekilde ani, patlama şeklinde ortaya çıkan ajitasyon ve sıkıntıdır. Rabins ve arkadaşları (1982) Alzheimer hastasına bakım veren ailelerin % 77'sinin hastalarında katastrofik tepkileri gözlediklerini bildirmiştir. Swearer ve arkadaşları (1988) 126 Alzheimer hastasının % 51'inde öfke patlamaları, % 21'inde yıkıcı ve saldırgan davranış gözlemediklerini bildirmişlerdir.

ANKSİYETE

Anksiyete AH olan kişilerin % 40'ında bildirilmektedir. En sık görülen belirti, gerçekleşecek olaylar ile ilgili aşırı beklenti anksiyetesidir (Mendez ve ark, 1990). Tablo 7'de AH'nda anksiyetenin tedavisinde kullanılan ilaçlar görülmektedir.

Tablo 7: Alzheimer hastalığında anksiyete tedavisinde kullanılan ilaçlar

Oksazepam
Lorazepam
Buspiron
Propranolol

KİŞİLİK DEĞİŞİKLİKLERİ

Kişilik değişiklikleri hastaların hemen hepsinde ve hastalığın erken evrelerinde ortaya çıkar. Kişilik değişikliklerinin doğası kısmi olarak belirlenmiştir; alırdırmazlık, egosentrisite ve kabalaşma/disinhibisyon görülebilir (Petry ve ark, 1988; Rubin ve ark, 1987). Hastalar isteksiz ve enerjisiz hissederler; impusif, mantıksız, iritabl ve zalim olabilirler; daha az olgun ve dikkatsiz davranırlar. Rubin ve arkadaşları (1987) hastaların % 71'inde kişilik değişikliklerinin hastalığın erken evrelerinde var olduğunu bulmuşlardır. Kişilik değişiklikleri hastalık ilerledikçe daha belirginleşir. Kişilik değişiklikleri ile demans şiddeti arasında ilişki olmamakla birlikte, izleme çalışmalarında hastaların artan bir davranışsal bozulma içine girdikleri görülmektedir. Rubin ve arkadaşları (1987) 50 aylık bir izleme çalışması sonrası önceden saptamış oldukları kişilik değişiklikleri oranının % 71'den % 88'e yükselmiş olduğunu bildirmişlerdir. Erken ortaya çıkışı ve demans şiddeti ile ilişkisinin olmayışı, kişilik sendromunun, AH'nın altına yatan nörobiyolojisinden bağımsız bir belirti olduğunu düşündürmektedir.

Kişilik değişikliklerinin etyolojisi detaylı olarak çalışılmamış olmakla birlikte, AH'nın bilinen çeşitli yapısal ve nörokimyasal yönleri, ortaya çıkmasına katkıda bulunuyor olabilir. Pasivite ve alırdırmazlık parietal loblar, medial temporal loblar ve dorsolateral frontal bölgelerin işlev bozukluğunda ortaya çıkar. AH'nda da etkilenen bu bölgelerdeki yapısal değişiklikler, hastalardaki ilgi ve istek azlığına neden olabilir (Petry ve ark, 1988). Ek olarak, Meynert'in bazal nükleusundaki değişiklikler, serebral korteksin kolinerjik denervasyonuna ve limbik girdi ile korteks arasında işlevsel bir bağlantı kopukluğuna yol açar (Cummings ve Benson, 1987). Kortikal aktivite limbik etkiden yoksun hale gelir ve muhtemelen bunun sonucu olarak uysallık, sakinlik ortaya çıkar. Disinhibisyon, kabalaşma ve olgun davranışların kaybı, frontal lob işlev bozukluğu ile ilgilidir ve frontal lobların yapısal ve biyokimyasal patolojisine bağlıdır (Blummer ve Benson, 1975; Palmer ve ark, 1988). Özetle AH'nda kişilik değişiklikleri hastalığıdaki yapısal ve biyokimyasal değişikliklere karşılık gelir.

Alzheimer dışı demanslarda da kişilik değişiklikleri sık görülür. Tablo 8'de değişik demanslarda bildirilen kişilik değişikliği tipleri görülmektedir.

Tablo 8: Değişik demanslarda kişilik değişiklikleri

Demans	Bildirilen Kişilik Değişikliği
Alzheimer hastalığı	Sözüne güvenilmezlik, hostilete
Frontal lob dejenerasyonu	Disinhibisyon, apati
Vasküler demans	İritabilite, apati
Huntington hastalığı	İritabilite, apati
Parkinson hastalığı	Apati
HIV ensefalopatisi	Apati
Multiple sklerozis	"Eutonia" (anormal bir iyilik duygusu)

Kişilik değişikliklerinde ilaç tedavisi kullanılmaz ancak yeni çalışmalar, apatinin kolinerjik artırma tedavilerine cevap verebildiğini öne sürmektedir (Kaufer ve ark, 1996).

UYKU, İŞTAH VE CİNSEL İŞLEV BOZUKLUKLARI

Uyku ve Diurnal Ritm Bozuklukları

Rabins ve arkadaşları (1982), demans hastalarının % 69'unda gece uyanma tariflendiğini, % 59'unda da bunun majör bir problem olduğunu bildirmişlerdir. Merriam ve arkadaşları (1988) 175 Alzheimer hastasının % 45'inde uykusuzluk olduğunu, Swearer ve arkadaşları (1988) 126 Alzheimer hastasının % 45'inde sık uyanma, uykuya dalma güçlüğü veya diğer uyku bozuklukları olduğunu bildirmişlerdir. Reisberg ve arkadaşları (1987), 57 hastanın 14'ünde diurnal ritm bozukluğu olduğunu saptamışlardır.

Alzheimer hastalığında uyku bozukluğu farmakoterapiye cevap vermektedir. Benzodiazepinler yararlı olmakla birlikte, tolerans, sedasyon ve konfüzyon oluşturabilmeleri, uzun dönem kullanımlarını kısıtlar. Benadril gibi sedatif antihistaminik ilaçlardan, antikolinerjik yan etkiler oluşturabileceklerinden kaçınılmalıdır. Kloral hidrat düşük dozda bazı durumlarda yararlı olabilir ve yine düşük dozlarda sedatif bir nöroleptik belirgin fayda sağlayabilir (Reynolds ve ark, 1988). Uyku verici antidepresanlar da insomni tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Tablo 9'da AH'nda insomni tedavisinde kullanılan ilaçlar görülmektedir.

Tablo 9: Alzheimer hastalığında insomni tedavisinde kullanılan ilaçlar

Trazadon
Temazepam
Lorazepam
Nortriptilin
Tiyoridazin
Kloral hidrat

Yeme Bozuklukları

Yeme davranışında değişiklikler AH'nda sıklıkla görülür. Rabins ve arkadaşları (1982) 55 hastanın % 60'ında yeme davranışının değişmiş olduğunu bildirmiştir. Swearer ve arkadaşları (1988) 126 hastanın % 26'sında yeme davranışında değişiklikler tariflemiştir ve Merriam ve arkadaşları (1988) hastalarının % 74'ünde azalmış veya artmış iştah saptamışlardır. Hastaların çoğu yemeye az ilgi gösterir ve hastalık ilerledikçe kilo kaybederler (Morris ve ark, 1989).

Cinsel İşlev Değişiklikleri

Cinsel davranış değişiklikleri AH'nda çeşitli şekillerde görülebilir. Hastaların çoğunda cinsel ilgi azalması görülürken, az bir kısmında geçici cinsel aktivite artışı gözlemlenebilir. Shapira ve Cummings 29 Alzheimer hastasının % 38'inde cinsel istek azalması, % 14'ünde libido artışı, % 48'inde herhangi bir cinsel aktivite değişikliği olmadığını saptamışlardır. Kumar ve arkadaşları (1988) 28 Alzheimer hastasının % 36'sında azalmış cinsel aktivite olduğunu bildirmişler ve Merriam ve arkadaşları (1988) 175 hastanın % 95'inde cinsel aktivite azalması saptamışlardır. Demanslarda cinsel agresyon oldukça nadirdir: Rabins ve arkadaşları (1982), 52 hastadan sadece birinde bu tarz cinsel davranış saptadıklarını bildirmişlerdir. Cinsel agresyonu olan erkek hastalar medroksiprogesteron tedavisine cevap verebilir. Yine cinsel agresyonun azaltılmasında löprolid enjeksiyonları erkek demans hastalarında yararlı olabilir.

Kluver - Bucy Sendromu

Hiperoralite, hipermetamorföz, emosyonel uysallık, agnozi ve cinsel davranış değişikliği ile giden, kompleks davranışsal bir bozukluktur. İki taraflı temporal lob işlev bozukluğu olan hastalarda görülür ve AH'nın geç devrelerinde kısmi formlarda görülebilir (Lilly ve ark, 1983). Masturbasyon, apati, agnozi veya çok konuşma davranışı gibi izole davranışsal değişiklikler, bu sendromun parçalarını temsil edebilirler. Karbamazepinin Kluver - Bucy sendromunun semptomlarını azaltmada yararlı olduğu bildirilmiştir.

Psikomotor Bozukluklar

Pek çok Alzheimer hastası motor rahatsızlık hissi, amaçsız parmak hareketleri (carphologia), adımlama veya gezinme gibi hareketler sergileyebilirler. Bu hareketlerin ortak özelliği, uygunsuz veya anormal olarak artmış motor ve verbal aktivite niteliğini taşımalarıdır. AH'nda anormal psikomotor davranışların prevalansı oldukça yüksektir. Motor rahatsızlık hissi Alzheimer hastalarının % 21 - 60'ında saptanmıştır (Reisberg ve ark, 1987; Merriam ve ark, 1988; Teri ve ark, 1988). Amaçsız gezinme % 10 - 61 hastada bildirilmiştir (Sim ve Sussman, 1962; Merriam ve ark, 1988, Teri ve ark, 1988). Agresyon ve saldırganlık ise % 18 - 65 oranlarında görülmektedir (Reisberg ve ark, 1987; Rabins ve ark, 1982; Swearer ve ark, 1988). Bu davranışlar bakım verenler için büyük güçlük oluşturabilmektedir.

Nöroleptiklerin oluşturduğu akatizi Alzheimer hastalarında görülen motor rahatsızlıktan zor ayırdedilebilir,