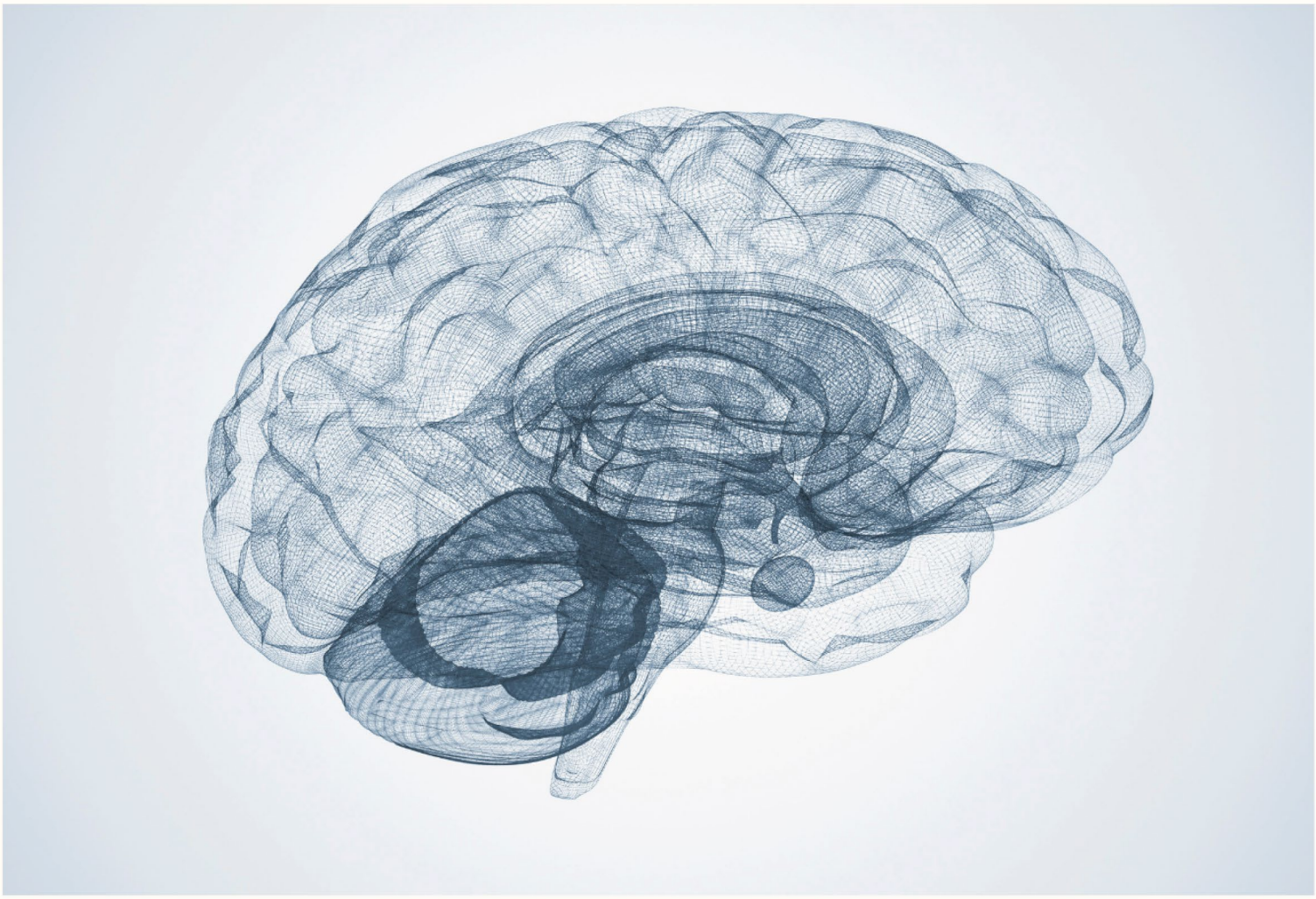
Türk Nöroloji Derneği Yayınları - 40



DEMANS
ve İlişkili Durumlar

EDİTÖRLER
PROF. DR. ESEN SAKA
PROF. DR. HAŞMET HANAĞASI
PROF. DR. MURAT EMRE
PROF. DR. HAKAN GÜRVİT

2025



DEMANS
ve
İLİŞKİLİ DURUMLAR

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Esen Saka

Prof. Dr. Haşmet Hanağası

Prof. Dr. Murat Emre

Prof. Dr. Hakan Gürvit

Türk Nöroloji Derneği

Ankara - 2025

DEMANS VE İLİŞKİLİ DURUMLAR

Bu kitabın yayın hakkı ve telif hakkı Türk Nöroloji Derneği'ne aittir. Kitapta yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (yasal, etik, bilimsel, şekiller) yazarına aittir. Telif hakları yasası uyarınca bu kitap kısmen ya da tamamen basılamaz, kopyalanamaz, mikrofilme çekilemez, dolaylı dahi olsa kullanılamaz; ticari amaçla teksir fotokopi veya başka teknikle çoğaltılamaz, bilgisayarda, dizgi makinalarında işlenebilecek bir ortama aktarılamaz. İnternet sitelerinde kullanılamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz. Gerektiğinde kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Tüm görseller izne tabiidir. İzinsiz kullanılamaz.

Creative Commons Attribution - Non Commercial 4.0 (CC BY - NC 4.0) ticari olmayan amaçlar için, makalelerin dağıtımlarına veya kopyalanmalarına, ortak bir çalışma içinde kullanılmalarına, makalenin değiştirilmemesi ve kaynak gösterilmesi koşuluyla izin verir.

Bu eser Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Aralık - 2025

E-ISBN: 978-625-97439-4-3'

Doi: 10.55697/978-625-97439-4-3'

TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI - 40

YAYIMCI:

Bayçınar Tıbbi Yayıncılık ve Reklam Hiz. Tic. Ltd. Şti.

Örnek Mah., Dr. Suphi Ezgi Sok., Saray Apt., No: 11-13, D: 6, 34704 Ataşehir, İstanbul

Tel: +90 216 317 41 14

E-posta *(e-mail)*: info@baycinartibbiyayincilik.com

Yayıncı Sertifika No: 52284

Türk Nöroloji Derneği

Kızılırmak Mah. 1446 Cad. No: 12 / 7 (Alternatif Plaza) Çukurambar / ANKARA

Tel: +90 312 435 59 92 - Faks: +90 312 431 60 90

E-Posta: info@noroloji.org.tr

Yazar Dizini

Ahmet Evlice
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

Ahmet Onur Keskin
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği

Aslı Demirtaş Tatlıdede
Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Aslı Gündoğan
Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ

Aslıhan Taşkıran Sağ
TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Aynur Özge
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı

Barış Topçular
İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul

Başar Bilgiç
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul

Bedia Samancı
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul

Büşra S. Arıca Polat
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Demet Özbabalık Adapınar
Osmangazi Üniversitesi, Emekli Öğretim Üyesi, Eskişehir

Didem Öz
Dokuz Eylül Üniversitesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Duygu Gezen Ak
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı

Ebru Erzurumluoğlu Gökalp
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir

Erdi Şahin
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul

Erdinç Dursun
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı

Eren Toplutaş
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Esen Saka
Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı (Emekli Öğretim Üyesi), Ankara

Esra Acıman Demirel
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Zonguldak

Esra Erkoç Ataoğlu
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Ezgi Yetim Arsava
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Figen Güney
Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Konya

Filiz Civil Arslan
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

Firuze Delen
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul

Görkem Tutal Gürsoy
Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara

Görsev Yener
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Gül Yalçın Çakmaklı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Gülay Kenangil
Medipol Üniversitesi, Medipol Acıbadem Bölge Hastanesi, İstanbul

Gülsen Babacan-Yıldız
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Günseli Ekinci
Bahçelievler Devlet Hastanesi, Nöroloji Departmanı, İstanbul

Hakan Gürvit
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul

Haşmet Hanağası
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul

Hatice Mavioğlu
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Hatice Ömercikoğlu Özden
Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Hüseyin Alparslan Şahin
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun

Işın Baral Kulaksızoğlu
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul

İsmet Murat Melek
Etlik Şehir Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Leyli Can Aynal
Ankara Etlik Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara

Lütfü Hanoğlu
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Mehmet Cavlak
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Ankara

Melike Batum
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Merve Alaylıoğlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı

Murat Emre

İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi (Emekli Öğretim Üyesi), İstanbul

Murat Gültekin

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

Nazlı Durmaz Çelik

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Nazlı Gamze Bülbül

SBÜ Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Nesrin Ergin

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Denizli

Neşe Tuncer

Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Nevra Öksüz

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı

Nilgün Çınar

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Öget Öktem Tanör

İstanbul Üniversitesi, Çapa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı (Emekli Öğretim Üyesi), İstanbul

Özge Yılmaz Küsbeci

İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji, İzmir

Özlem Bizpınar Munis

Etlik Şehir Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Özlem Totuk

SBU, Sancaktepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Remzi Yiğiter

Medical Point Hastanesi, Gaziantep

Seda Kibaroğlu

Başkent Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Serpil Demirci

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Isparta

Sevilhan Artan

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir

Sibel Güler

Yalova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Yalova

Sibel Karşıdağ

SBU, Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Şeyda Çankaya

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya

Şükrü Torun

Anadolu Üniversitesi LEE Müzik Terapisi Anabilim Dalı, Eskişehir / Üsküdar Üniversitesi, Dil ve Konuşma Terapisi, İstanbul

Şükriye Akça Kalem

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Bilim Dalı, İstanbul

Ufuk Ergün

Kırıkkale Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Yakup Türkel

VM Medical Park Hastanesi, Nöroloji, Samsun

Yavuz Ayhan

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

Yıldız Değirmenci

İstanbul Medicana Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul

Yıldızhan Şengül

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çanakkale

Zerrin Yıldırım

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Zeynep Özözen Ayas

SBÜ Eskişehir Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Eskişehir

Zeynep Tüfekçioğlu Korkmaz

İstanbul Atlas Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

İçindekiler

Önsöz

BÖLÜM I - BİLİŞSEL VE DAVRANIŞSAL BOZUKLUKLARLA GİDEN DURUMLAR 9

Subjektif Bilişsel Gerileme 11
Seda Kibaroğlu, Haşmet Hanağası

Hafif Bilişsel Bozukluk 13
Nazlı Durmaz Çelik, Zeynep Özözen Ayas

Hafif Davranışsal Bozukluk 21
Ezgi Yetim Arsava, Yavuz Ayhan

Demans: Tanım ve Sınıflandırma 35
Şeyda Çankaya, Gül Yalçın Çakmaklı

Deliryum 49
Sibel Güler, Serpil Demirci

Psikiyatrik Hastalıklarda Bilişsel İşlevler 55
Yavuz Ayhan

Erişkin Tip Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Diğer Gelişimsel Bozukluklar 77
Nevra Öksüz, Aynur Özge

BÖLÜM II - PROGRESİF KOGNİTİF SENDROMLAR 87

Progresif Amnezi 99
Bedia Samancı, Başar Bilgiç

Progresif Afazi 101
Didem Öz, Zerrin Yıldırım, Hakan Gürvit

Progresif Görsel-Mekansal Bozukluk (Posterior Kortikal Atrofi) 107
Erdi Şahin, Aslı Demirtaş Tatlıdede

Progresif Apraksi (Kortikobazal Sendrom) 149
Erdi Şahin, Haşmet Hanağası

Progresif Sosyal Kognitif Bozukluk 155
Erdi Şahin, Hakan Gürvit

BÖLÜM III - NÖRODEJENERATİF DEMANSLAR 161

Alzheimer Hastalığı 169
Ezgi Yetim Arsava, Günseli Ekinci, Hatice Ömercikoğlu Özden, Neşe Tuncer

Frontotemporal Lobar Dejenerasyon ve Frontotemporal Demans Sendromları 171
Nesrin Ergin, Aslı Gündoğan, Demet Özbabalık Adapınar

Lewy Cisimcikli Demans 225
Zeynep Tüfekçioğlu Korkmaz, Murat Emre

Parkinson Hastalığı Demansı 239
Zeynep Tüfekçioğlu Korkmaz, Murat Emre

Hareket Bozukluklarıyla Sunulan Demansın Eşlik Ettiği Diğer Nörodejeneratif Hastalıklar 255
Aslı Demirtaş Tatlıdede, Hakan Gürvit

Nörodeneratif Hastalıklarda Komorbiditeler 273
Hüseyin Alparslan Şahin, Hakan Gürvit

BÖLÜM IV - DEMANSA NEDEN OLAN DİĞER HASTALIKLAR 289

Vasküler Kognitif Bozukluk 295
Firuze Delen, Özge Yılmaz Küsbeci

Normal Basınçlı Hidrosefali 297

Gülay Kenangil, Remzi Yiğiter

Prion Hastalıkları 309

Barış Topçular, Yıldızhan Şengül

Otoimmün Ensefalitler 321

Nazlı Gamze Bülbül, Esen Saka

Demansın Enfeksiyöz Nedenleri 331

Aslıhan Taşkıran Sağ

Demansa Neden Olan Nutrisyonel, Metabolik ve Toksik Durumlar 341

Yıldız Değirmenci, Figen Güney

Travmatik Beyin Hasarı ve Kronik Travmatik Ensefalopati 351

Murat Gültekin, Yakup Türkel

BÖLÜM V - TANI ARAÇLARI 379

Bilişsel Bozukluğun Klinik Değerlendirilmesi 389

Hatice Mavioğlu, Melike Batum

Bilişsel Bozukluğun Nöropsikolojik Testlerle Değerlendirilmesi 391

Şükriye Akça Kalem, Öget Öktem Tanör

Bilişsel Bozuklukta Beyin Görüntüleme 403

Aslıhan Taşkıran Sağ, Esra Erkoç Ataoğlu, Esen Saka

Kognitif Bozuklukta Elektrofizyoloji 433

Görsev Yener

Vücut Sıvıları Biyoişaretleyicileri 455

Duygu Gezen Ak, Merve Alaylıoğlu, Erdinç Dursun

Demans Genetiği ve Klinik Yaklaşımda Yeri 467

Ebru Erzurumluoğlu Gökalp, Sevilhan Artan

BÖLÜM VI - DEMANS HASTASININ YÖNETİMİ VE NONFARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR 483

Demansa Bağlı Davranışsal ve Psikolojik Belirtiler ve Tedavisi 509

Filiz Civil Arslan, Işın Baral Kulaksızoğlu

Bilişsel Bozukluklarda Nöromodülasyonun Yeri 511

Eren Toplutaş, Lütfü Hanoğlu

Kognitif Bozukluklarda Bilişsel Rehabilitasyon 531

Büşra S. Arıca Polat, Nilgün Çınar

Demansta Diğer Destekleyici Yaklaşımlar 551

Şükrü Torun, Gülsen Babacan-Yıldız, Leyli Can Aynal

Demansta Çoklu İlaç Kullanımı ve İlaç Etkileşimi 563

Özlem Bizpınar Munis, İsmet Murat Melek

İleri Evre Demansta Sorunlar ve Yönetim İlkeleri 577

Ufuk Ergün, Esra Acıman Demirel

Demansta Yaşam Kalitesi 585

Özlem Totuk, Sibel Karşıdağ

Tıbbi Bakış Açısıyla Demansta Hukuki Sorunlar 593

Ahmet Onur Keskin, Mehmet Cavlak

Sağlıklı Yaşlanma ve Demanstan Korunma 605

Ahmet Evlice, Görkem Tutal Gürsoy

617

Önsöz

Değerli okuyucular,

"Demans ve İlişkili Durumlar" adlı bu kitabı sizlere sunmaktan dolayı mutluyuz. Günümüzde, yaşlanan dünya ve ülkemiz nüfusu ile birlikte demans sendromları ve bunlarla ilişkili nörodejeneratif hastalıklar, tıbbın, nörobilimin, toplum sağlığının en önemli ve zorlu konuları olmayı sürdürüyor. Diğer taraftan bu alanın hızla gelişen bilimsel birikimi, multidisipliner yapısı ve karmaşık klinik tabloları, sürekli güncel kalmayı ve bilgiyi derinlemesine anlamayı zorunlu kılmakta.

Bu kitap, işte bu ihtiyaca cevap vermek üzere, konuya kapsamlı ve birleştirici bir bakış açısıyla yaklaşmayı hedefliyor. İçeriği, sadece sık görülen hastalıkların tanı, ayırıcı tanı ve tedavi prensipleriyle sınırlı kalmayıp, demans spektrumundaki nadir görülen durumları, ilişkili psikiyatrik ve davranışsal sorunları, bilişsel değerlendirme yöntemlerini ve güncel araştırma eğilimlerini de içerecek şekilde titizlikle tasarlandı.

Bu eserin en güçlü yanlarından biri de, alana yıllarını vermiş, farklı alt uzmanlık alanlarında yetkin, Türk Nöroloji Derneği Demans ve Davranış Nörolojisi Çalışma Grubu üyelerinin ve çalışma arkadaşlarının ortak emeği olmasıdır. Her bir bölüm, kendi alanında uzman bir çalışma grubu üyesinin bilgi ve tecrübesiyle şekillenirken, kitabın genel bütünlüğü ve tutarlılığının sağlanması amaçlanmıştır. Bu kollektif yaklaşım sayesinde, demansın çok yönlü doğası, farklı uzmanlık disiplinlerinin penceresinden zenginleştirilmiş bir şekilde okuyucuya aktarılmaktadır.

Kitabın hedef kitlesi oldukça geniştir. Bu eserin alanda çalışan, eğitim alan veya bilgiye ihtiyaç duyan geniş bir yelpazedeki okuyucuların temel bir başvuru kaynağı olması amaçlanmıştır. Özellikle nöroloji eğitimi alan asistanların ve uzmanların temel bilgilerini pekiştirmesi, alandaki güncel gelişmeleri, tanı ve tedaviye yönelik yeni yaklaşımları izleyebilmeleri hedeflenmiştir. Diğer yandan, gelişmeleri gözden geçirmek ve eğitim materyallerini zenginleştirmek isteyen akademisyenler için de bu kitabın değerli bir referans niteliği taşıyacağına inanmaktayız. Nörologların yanında Psikiyatri, Geriatri, Nöropsikoloji ve Temel Bilimler alanında çalışan arkadaşların da bu eserden önemli ölçüde faydalanacağını umuyoruz.

Emeği geçen tüm yazarlara, bu kapsamlı eserin ortaya çıkması amacıyla yaptıkları değerli katkılar için en içten şükranlarımızı sunarız.

Editör
Prof. Dr. Esen Saka

I

Bilişsel ve Davranışsal Bozukluklarla Giden Durumlar

BU BÖLÜMDE

Subjektif Bilişsel Gerileme

Seda Kibaroğlu, Haşmet Hanağası

Hafif Bilişsel Bozukluk

Nazlı Durmaz Çelik, Zeynep Özözen Ayas

Hafif Davranışsal Bozukluk

Ezgi Yetim Arsava, Yavuz Ayhan

Demans: Tanım ve Sınıflandırma

Şeyda Çankaya, Gül Yalçın Çakmaklı

Deliryum

Sibel Güler, Serpil Demirci

Psikiyatrik Hastalıklarda Bilişsel İşlevler

Yavuz Ayhan

Erişkin Tip Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Diğer Gelişimsel Bozukluklar

Nevra Öksüz, Aynur Özge

1

Subjektif Bilişsel Gerileme

SEDA KİBAROĞLU[1], HAŞMET HANAĞASI[2]

[1]Başkent Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID: 0000-0002-3964-268X

[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, Türkiye
ORCID: 0000-0002-4624-4428

Giriş

Subjektif bilişsel gerileme (SBG), standart nöropsikolojik testlerde bir bozulma olmaksızın, bireyin kendi bilişsel işlevlerinde, özellikle de belleğinde, önceki performansına göre algıladığı gerileme olarak tanımlanmaktadır [1]. Bu durum, yaş alma sürecinin bir parçası olarak görülebilse de artan kanıtlar, SBG'nin Alzheimer Hastalığı (AH) dahil olmak üzere nörodejeneratif bozuklukların preklinik evresinde önemli bir uyarıcı işaret olabileceğini göstermektedir [2]. SGB için, nörobiyolojik değişikliklerle objektif kognitif bozukluk arasındaki geçiş dönemi denilebilir. Preklinik AH kavramıyla birlikte SBG'nın potansiyel bir risk belirteci olarak tanımlanması, demans insidansını azaltma ve erken tedavi stratejileri açısından kritik önem taşımaktadır [3].

Tanım ve Tanı Kriterleri

SBG'nin standart tanımını ve araştırma kriterlerini oluşturmak amacıyla 2014 yılında Subjektif Bilişsel Gerileme Girişimi (SCD-I) çalışma grubu bir konsensus geliştirmiştir [1]. Bu konsensus çerçevesinde SBG şu şekilde tanımlanmaktadır:

1. Önceki duruma göre bilişsel performansta süreklilik gösteren bir gerileme algısı (genellikle bellek alanında, ancak diğer bilişsel alanlarda da olabilir)
2. Bilişsel gerileme algısının klinik değerlendirme sırasında hasta tarafından beyan edilmesi
3. Standardize bilişsel testlerde yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyine göre normalin altında performans olmaması
4. Günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığın korunması
5. Majör depresif bozukluk, nörolojik veya sistemik hastalıklar gibi bilişsel bozukluğa neden olabilecek durumların dışlanması [1, 4]

Ayrıca konsensus, AH için özellikle yüksek risk taşıyan SBG'li bireyleri tanımlamak amacıyla "SBG-Artı" kavramını ortaya koymuştur [1, 5]. Bu kavram, SBG'ye ek olarak aşağıdaki özelliklerin varlığını içerir:

- Subjektif gerilemenin başlangıç yaşının 60 yaş üzerinde olması
- Kişinin bilişsel durumu hakkında endişe duyması
- Bellek performansı konusunda sübjektif değerlendirmenin objektif performanstan daha kötü olması
- APOE ε4 alel taşıyıcılığı
- AH ile ilişkili biyobelirteçlerin varlığı

Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar, SBG prevalansının %10 ile %88 arasında değiştiğini, daha yüksek prevalans oranlarının ileri yaş grubunda olduğunu göstermiştir: 65 yaş ve altındakilerde %20, 65 yaşından büyüklerde %25 ile %50, 85 yaşından büyüklerde %88'e varan oranlar saptanmıştır [6]. Hollanda'da yapılan toplum temelli bir çalışmada [7], 65-85 yaş arası kişilerde prevalans %34,3 iken "*Leipzig Longitudinal Study of the Aged*" (LEILA75+) çalışmasında bu oran %12,3 bulunmuştur [8]. İspanya'da toplum temelli bir kohortta (ALFA projesi), SBG prevalansı %21,4 bulunmuştur [9] .

On beş ülkeden 16 kohortun (*COSMIC*) kullanıldığı araştırmada, 60 yaş üstü 39,387 bilişsel olarak sağlıklı bireyin verileri analiz edilmiş, yaklaşık dörtte birinde (%23.8-25.6) SBG görülmüştür. Ancak çalışmalar arasında prevalans, %6,1 ile %52,7 arasında büyük değişkenlik göstermiştir. Demografik faktörlere bakıldığında, SBG prevalansı erkeklerde (%26,6) kadınlara (%24,9) göre biraz daha yüksek bulunmuş, yaş grupları arasında 65-74 yaşın en düşük prevalansa sahip olduğu görülmüştür. Daha düşük eğitim düzeyine sahip bireylerde, beyaz ırka kıyasla Asya ve Siyah Afrika popülasyonlarında ve yüksek gelirli ülkelere kıyasla düşük gelirli ülkelerde SBG prevalansı daha yüksek bulunmuştur [10].

Uzunlamasına çalışmalara bakıldığında, Alman Demans Yetkinlik Ağı'nın (DCN) çok merkezli uzunlamasına gözlemsel bir çalışması (3 yıllık takip), SBG hastalarının %22'sinin Hafif bilişsel bozukluk (HBB) ve %12'sinin AH'ye ilerlediğini göstermiştir [11]. Yirmi sekiz çalışmanın meta analizi, 5 yıllık izlemde SBG'den HBB'ye dönüşüm oranının %34,2 olduğunu göstermiştir [12]. Yakın zamanda yapılan 7 yıllık bir izlem çalışmasının verilerine göre [13], 109 SBG olgusunun 26'sının HBB'ye, 15'i AH'ye dönüşmüştür.

Risk Faktörleri

SBG gelişimi için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar demografik, genetik, vasküler, psikiyatrik ve metabolik faktörler olarak gruplanabilir.

Demografik Faktörler

İleri yaş, SBG için en güçlü risk faktörlerinden biridir [4]. Prevalans oranları 65 yaş sonrasında belirgin bir artış göstermektedir. Cinsiyet açısından, kadınlarda SBG prevalansı genellikle daha yüksek bulunmaktadır [10]. Eğitim düzeyi ile SBG arasındaki ilişki karmaşıktır; bazı çalışmalar düşük eğitim düzeyinin SBG riskini artırdığını gösterirken, diğerleri yüksek eğitim düzeyine sahip bireylerin bilişsel değişikliklere karşı daha duyarlı olabileceğini öne sürmüştür [14-16]

Genetik Faktörler

Apolipoprotein E (APOE) ε4 aleli taşıyıcılığı, SBG ile ilişkilendirilen genetik risk faktörlerinin başında gelmektedir [17, 18]. Yakın dönem genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), SBG ile potansiyel ilişki gösteren CLOCK, PER2 ve PSEN1'in alelleri veya mutasyonları tanımlamıştır. Son araştırmalar SBG'li bireylerde belirli genetik faktörler ile daha kötü nesnel bilişsel performans, AH demansına klinik ilerleme ve/veya artmış AH biyobelirteç yükü (amiloid ve tau patolojisi) arasında bağlantılar göstermiştir. Bununla birlikte, bazı takip çalışmaları, SBG ve genetik faktörler arasındaki bağlantı hakkında önceki bulguları tekrarlayamamıştır. Bu nedenle SBG'li bireylerde bu tür genetik risk faktörlerini taşıyanlarda demansa ilerleme oranlarını incelemek için daha fazla uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır [19] .

Psikiyatrik Faktörler

Depresyon ve anksiyete bozuklukları, SBG ile güçlü bir ilişki sergilemektedir [20]. Depresif semptomatoloji, bilişsel süreçlere ilişkin negatif algıyı arttırarak, bireylerin bilişsel performanslarını daha olumsuz değerlendirmelerine yol açabilmektedir. Benzer şekilde, anksiyete semptomları, dikkat süreçlerinde bozulmaya neden olarak, bilişsel performansın öznel olarak daha düşük algılanmasına katkıda bulunabilmektedir [21, 22]

Nörovasküler Patolojiler

Serebral küçük damar hastalığı ve hipertansiyona bağlı vasküler lezyonlar, SBG gelişiminde rol oynayan diğer önemli faktörlerdir [23]. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları, SBG semptomları bildiren bireylerde beyaz cevher hiperintensitelerinin ve mikrovasküler lezyonların daha yüksek oranda bulunduğunu göstermiştir. Vasküler lezyonlar, kortikal-subkortikal bağlantıları etkileyerek bilişsel performansta değişikliklere yol açabilmektedir [24].

Metabolik ve Endokrin Bozukluklar

Anemi, tiroid disfonksiyonu, diyabet gibi metabolik ve endokrin bozukluklar, bilişsel performansta dalgalanmalara yol açarak SBG semptomlarının ortaya çıkmasında rol oynayabilmektedir. Özellikle hippokampal fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkilere sahip olan bu bozukluklar, epizodik bellek performansında azalmaya neden olabilmektedir [15]

Uyku Bozuklukları

Obstrüktif uyku apnesi, insomni ve sirkadiyen ritim bozuklukları gibi uyku patolojileri, bilişsel performans üzerinde negatif etkilere sahiptir [25, 26]. Kronik uyku yoksunluğu, hippokampal nörogenezi inhibe ederek, bellek konsolidasyonunu olumsuz etkilemekte ve SBG semptomlarına katkıda bulunabilmektedir [27].

Klinik Özellikler ve Değerlendirme

SBG'nin en yaygın klinik belirtisi, subjektif bellek bozukluğudur (örneğin, yakın bellekte gerileme). Bununla birlikte, SBG sadece bellek alanıyla sınırlı değildir; görsel-uzamsal işlevler, dil becerileri, dikkat ve yürütücü işlevlerdeki subjektif düşüşler de SBG kapsamında değerlendirilmektedir [1].

Depresyon, anksiyete, stres gibi nöropsikiyatrik faktörler SBG ile ilişkili olabilir [28]. Bu faktörler, bireylerin normal fizyolojik unutkanlığı ciddi bellek gerilemesi olarak algılamalarına neden olabilir. Öte yandan, geç yaş depresyonunun AH dahil tüm demans nedenlerinin artmış riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Depresyonun beyin yapısı ve işlevindeki objektif değişikliklerle bağlantısı, frontal-subkortikal ve limbik ağlar içindeki gri madde anormallikleri ve beyaz madde bütünlüğünün kaybı ile ilişkisi gösterilmiştir [29, 30]

SBG'nin değerlendirilmesinde çeşitli testler kullanılmaktadır. Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) ve Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), genel bilişsel işlevi değerlendiren, HBB ve AH'yi taramak için yaygın olarak kullanılan araçlardır. Ancak, SBG'nin değerlendirilmesi için daha özel testlere ihtiyaç vardır.

Sahlgrenska Akademisi Öz-Bildirilen Bilişsel Bozukluk Anketi (SASCI-Q), SBG'yi normal bilişsel popülasyondan ayırt etmek için kullanılmaktadır [31]. Bellek Değiştirme Testi (M@T), SBG'yi amnestik hafif bilişsel bozukluktan (aHBB) ve erken AH'den ayırt etmede yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermektedir [32]. Subjektif Bilişsel Gerileme Anketi (SBG-Q), Bellek Şikayet Anketi (MAC-Q), Günlük Biliş (ECog) ve Stroop Testi gibi değerlendirme araçları da SBG araştırmalarında kullanılmaktadır [33-35]. En güncel olarak, McCusker Subjektif Bilişsel Bozukluk Envanteri (McSCI), bellek, dil, yönelim, dikkat ve konsantrasyon, görsel yapılandırma becerileri ve yönetici işlev olmak üzere altı bilişsel alandaki endişeleri değerlendiren 46 maddelik bir öz bildirim anketi olarak geliştirilmiştir [36].

Biyobelirteçler

SBG'nin tanısında ve prognostik değerlendirmesinde biyobelirteçler giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Beyin omurilik sıvısı (BOS), plazma ve görüntüleme biyobelirteçleri, SBG'yi daha iyi karakterize etmek ve demansa ilerleme riskini belirlemek için kullanılmaktadır.

Nörogörüntüleme

Sağlıklı kontrollere kıyasla, SBG'li bireyler hem gri hem de beyaz madde yapısında farklılıklar göstermektedir [37, 38], bunlar arasında azalmış hippokampal ve bazal ön beyin hacmi, frontal ve temporal bölgelerde kortikal incelme [39, 40] ve hem bölgesel hem de yaygın beyaz madde farklılıkları bulunmaktadır [39, 41, 42]. Bu farklılıklar, SBG'deki bilişsel bozulmayla ilişkilidir [19].

Görev ilişkili aktivasyon ve dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallık çalışmaları, SBG'nin retrosplenial korteks ve hippokampus gibi bellek için önemli bölgelerde fonksiyonel değişikliklerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, SBG'li bireylerde, bellek ve yürütücü işlev görevleri sırasında anormal görev ilişkili aktivasyon ve anormal fonksiyonel bağlantısallık, belirginlik (*salience*) , yürütücü kontrol ve varsayılan (default) mod ağlarında bilgi işleme değişikliklerinin meydana gelebileceğini ileri sürmektedir [43].

18F-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET), beyinde glukoz metabolizmasındaki değişiklikleri yansıtmaktadır. SBG hastalarında kontrol grubuna oranla sağ prekuneusda metabolizmanın daha düşük olduğunu, sağ medial temporal lobda ise metabolizmanın daha yüksek olduğunu bildiren araştırmalar mevcuttur. İzlemde prekuneus hipometabolizması olan grupta bilişsel bozulmanın arttığı gözlenmiştir [44].

Pittsburgh compound-B pozitron emisyon tomografi (Pib-PET) görüntüleme çalışmaları, SBG'li bireylerde artmış serebral amiloid birikimi göstermiştir [45]. Flortaucipir F 18 PET (FTP-PET) ile yapılan çalışmalarda da medial temporal lobda, özellikle entorinal kortekste erken dönem tau birikimi saptanmıştır [46].

Sıvı Biyobelirteçler

Sıvı biyobelirteçler, geleneksel nörogörüntüleme yöntemlerinden daha az invazif ve daha düşük maliyetli olarak patofizyolojik proteinlerin, inflamatuar belirteçlerin ve serebral disfonksiyon belirtilerinin tespitinde umut vadetmektedir. Bu biyobelirteçler, SBG'li hangi bireylerin ileride HBB veya demans aşamalarına ilerleme olasılığının daha yüksek olduğunu belirlemede kullanılabilir [19].

Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) amiloid, tau ve nörofilament hafif zincir gibi biyobelirteç ölçümleri, SBG gibi erken evrelerde bile merkezi sinir sistemi patofizyolojisini göstermesi bakımından önem taşımaktadır. BOS belirteçlerinin Alzheimer benzeri profilleri ile SBG'den bilişsel bozukluğa ilerleme, bilişsel performansta düşüş ve beyaz cevher bütünlüğünde azalma arasında tutarlı ilişkiler tespit edilmiştir [47-49]. Hollanda'da yapılan başka bir kohort çalışması, başlangıçta BOS'ta anormal Aβ42, t-tau ve p-tau seviyeleri olan SBG hastalarının, normal seviyelere sahip olanlara kıyasla 2 yıl içinde HBB veya AH'ye ilerleme riskinin sırasıyla 1.6, 2.8 ve 2.6 kat arttığını bulmuştur. Bu da düşük seviye Aβ42'nin SBG hastalarında bilişsel gerileme için güçlü bir prediktif faktör olduğunu göstermektedir [50]. Gerçekten de, tespit edilebilir biyobelirteçlere sahip hastaların SBG sürecinde progresyon yaşama olasılığı daha yüksektir.

Erken patofizyolojik değişikliklere duyarlı alternatif BOS belirteçleri üzerine yapılan çalışmalar önemli bulgular ortaya koymuştur. Nörofilament hafif zinciri (NfL), akson hasarının dolaylı bir göstergesi olarak SBG'li bireylerde daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. Bu durum özellikle yüksek Aβ seviyelerine sahip SBG'li bireylerde daha belirgin olup, hippokampal hacimde azalmayla ilişkilendirilmiştir [51]. Benzer şekilde, inflamatuar değişikliklerle bağlantılı bir protein olan BOS ferritin seviyelerinin, Alzheimer patofizyolojisi ve bilişsel bozukluk ilerledikçe artış gösterdiği belirlenmiştir [52].

BOS'a kıyasla daha kolay erişilebilir olmaları nedeniyle kan plazma biyobelirteçleri de önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. BioFinder Çalışması verilerine göre, plazma p-tau217 seviyelerinin 4 yıllık bir izlemde klinik tahminlerden daha yüksek doğrulukta AH'yi öngörebildiğini tespit edilmiştir. Bilişsel performans ve genetik risk faktörleri (APOE ε4 alel taşıyıcılığı) gibi ek faktörlerin dahil edilmesiyle tahmin doğruluğu daha da artmıştır [53].

Ancak bazı plazma ve biyo sıvı belirteçleri, klinik öncesi SBG bireylerini sağlıklı kontrollerden ayırt etmede yetersiz kalabilmektedir. Yapılan çalışmalar, BOS belirteçlerinin kontroller, SBG ve bilişsel bozukluğu olan bireyler arasında tutarlı bir şekilde ayrım yapabildiğini gösterirken, plazma inflamatuar belirteçlerinin yalnızca Alzheimer hastalığı grubunda yükseldiğini ortaya koymuştur [19]

Sonuç olarak, SBG gibi erken, klinik öncesi aşamalarda Alzheimer ve ilişkili demanslardaki altta yatan patofizyolojinin tespitinde sıvı biyobelirteçlerinin etkinliği konusundaki literatür çeşitlilik göstermektedir. BOS'taki Aβ ve tau belirteçleri, hassas göstergeler olarak araştırılmaya devam ederken, özellikle hiperfosforilenmiş tau'nun bazı kan plazma belirteçleri umut verici sonuçlar sunmaktadır. Plazma belirteçleri, geleneksel lomber ponksiyon ve PET taramalarına göre daha erişilebilir, daha az invazif ve daha düşük maliyetli alternatifler geliştirmek için gelecek vadetmektedir.

Prognoz

SBG sürecinde ya remisyon görülür ve semptomlar kaybolur, ya stabilize olur, ya da kötüleşir ve HBB'ye veya AH'ye ilerler [6]. Mitchell ve ark. [12] tarafından yapılan bir meta-analiz, SBG'li yaşlılarda AH'ye ilerleme riskinin, SBG olmayan yaşlılara göre 2 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. SBG'den HBB ve AH'ye yıllık dönüşüm oranı sırasıyla %6,6 ve %2,3 bulunmuştur. Önemli olarak, birçok çalışma da düşük BOS Aβ42 ve yüksek t-tau veya p-tau'nun SBG'de bilişsel gerilemeyi (HBB'ye ilerleme) öngörebileceğini öne sürmüştür [54].

Reisberg ve ark, yaptığı çalışmada 213 katılımcı ortalama 6,8 yıl boyunca takip edilmiştir. SBG grubundaki bireylerin %54,2'si bilişsel gerileme gösterirken, normal bilişsel işlev grubunda bu oran sadece %14,9 bulunmuştur. SBG grubu progresyon açısından normal bireylere göre 4,5 kat daha fazla risk altındadır [55].

Robertson ve ark. [56] 33 çalışmanın sistematik metaanalizini yaparak SBG semptomlarının nicel değerlendirmesinin, HBB veya demansa ilerleme riskini belirlemede önemli olduğunu vurgulamışlardır. Sonuçlara göre; SBG-Artı kriterleri içinde, bellek alanındaki öznel belirtilerin diğer bilişsel alanlardaki belirtilere kıyasla HBB gelişimi açısından yaklaşık iki kat daha yüksek risk taşıdığı görülmüştür. Yakın zamanda başlayan veya yeni ortaya çıkan SBG (herhangi bir takip çalışmasında yeni bildirilen öznel belirtiler), uzun süredir var olan SBG'ye kıyasla klinik ilerleme riskini iki katına çıkarmaktadır. SBG ile birlikte endişelerin varlığı, klinik ilerlemeyi güvenilir bir şekilde öngörmekte ve endişelerin eşlik etmediği SBG'den daha yüksek risk taşımaktadır. Endişelerin varlığı, demans gelişimi için yüksek özgüllüğe sahiptir (tüm nedenlere bağlı demans için %81,9, Alzheimer için %81,8), ancak duyarlılığı düşüktür. Birlikte ele alınan çoklu SBG belirtileri, ilerleme için yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir. Tüm SBG-Artı kriterlerini karşılayan bireylerin HBB'ye ilerleme oranı (%18,9), SBG-Artı kriterlerini karşılamayan SBG'li ve SBG'si olmayan bireylere göre (%5,6 ve %4,9) daha yüksektir. SBG-Artı grubu için risk oranı 5,4 kat iken, SBG-Artı kriterlerini karşılamayan bireyler için bu oran 1,2 kattır.

Tedavi Stratejileri

SBG'ye yönelik tedavi stratejileri, risk faktörlerinin yönetimi, bilişsel fonksiyonların korunması ve ilerleyici bilişsel gerilemenin önlenmesi üzerine odaklanmaktadır. Henüz SBG için onaylanmış spesifik bir farmakolojik tedavi bulunmamaktadır, ancak çeşitli farmakolojik olmayan müdahalelerin etkinliği araştırılmaktadır.

İlaç dışı müdahaleler, SBG tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Smart ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan sistematik bir inceleme ve meta-analiz, bilişsel eğitim, fiziksel egzersiz ve beyin sağlığı aktivitelerinin SBG'li bireylerde etkili olduğunu göstermiştir [57]. Jessen ve arkadaşları (2020), sağlıklı beyin stratejilerinin SBG'li bireyler için önerilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Bu stratejiler arasında hipertansiyon ve diyabet kontrolü, duygudurum bozukluklarının tedavisi, fiziksel egzersiz, kilo kontrolü, Akdeniz tipi diyet, sigarayı bırakma, bilişsel ve sosyal aktivitelere katılım, kaliteli uyku, stres azaltma ve gerektiğinde işitme cihazı kullanımı yer almaktadır [5].

Bununla birlikte, SBG'nin erken teşhisi ve müdahalesi, potansiyel olarak geri döndürülebilir nedenlerin tanımlanması açısından önemlidir. Jessen ve arkadaşları (2020), SBG'li bireylerde bireysel duruma göre uyarlanmış bir tanı sürecinin, altta yatan tıbbi durumları belirlemek için mantıklı olabileceğini öne sürmüştür. Ayrıca, internet tabanlı araçlarla desteklenen kendi kendine rehberlik eden beyin sağlığı aktiviteleri, bilişsel işlevlerin korunmasında etkili olabilir [58]. Bu müdahaleler, bireyin özelliklerine, ihtiyaçlarına ve tercihlerine göre uyarlanmalı ve yaş, eğitim, sosyal destek ve günlük alkol tüketimi gibi risk faktörleri dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chetelat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2014;10(6):844-52.
2. Koppara A, Wagner M, Lange C, Ernst A, Wiese B, Konig HH, et al. Cognitive performance before and after the onset of subjective cognitive decline in old age. Alzheimers Dement (Amst). 2015;1(2):194-205.
3. Rabin LA, Smart CM, Amariglio RE. Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. Annu Rev Clin Psychol. 2017;13:369-96.
4. Molinuevo JL, Rabin LA, Amariglio R, Buckley R, Dubois B, Ellis KA, et al. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. Alzheimers Dement. 2017;13(3):296-311.
5. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. Lancet Neurol. 2020;19(3):271-8.
6. Si T, Xing G, Han Y. Subjective Cognitive Decline and Related Cognitive Deficits. Front Neurol. 2020;11:247.
7. Jonker C, Launer LJ, Hooijer C, Lindeboom J. Memory complaints and memory impairment in older individuals. J Am Geriatr Soc. 1996;44(1):44-9.
8. Luck T, Roehr S, Jessen F, Villringer A, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mortality in Individuals with Subjective Cognitive Decline: Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). J Alzheimers Dis. 2015;48 Suppl 1:S33-42.
9. Sanchez-Benavides G, Grau-Rivera O, Suarez-Calvet M, Minguillon C, Cacciaglia R, Gramunt N, et al. Brain and cognitive correlates of subjective cognitive decline-plus features in a population-based cohort. Alzheimers Res Ther. 2018;10(1):123.
10. Rohr S, Pabst A, Riedel-Heller SG, Jessen F, Turana Y, Handajani YS, et al. Estimating prevalence of subjective cognitive decline in and across international cohort studies of aging: a COSMIC study. Alzheimers Res Ther. 2020;12(1):167.
11. Wolfsgruber S, Polcher A, Koppara A, Kleineidam L, Frolich L, Peters O, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Clinical Progression in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. J Alzheimers Dis. 2017;58(3):939-50.
12. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2014;130(6):439-51.
13. Bessi V, Mazzeo S, Padiglioni S, Piccini C, Nacmias B, Sorbi S, et al. From Subjective Cognitive Decline to Alzheimer's Disease: The Predictive Role of Neuropsychological Assessment, Personality Traits, and Cognitive Reserve. A 7-Year Follow-Up Study. J Alzheimers Dis. 2018;63(4):1523-35.
14. Lin LH, Wang SB, Xu WQ, Hu Q, Zhang P, Ke YF, et al. Subjective cognitive decline symptoms and its association with socio-demographic characteristics and common chronic diseases in the southern Chinese older adults. BMC Public Health. 2022;22(1):127.
15. Wen C, Hu H, Ou YN, Bi YL, Ma YH, Tan L, et al. Risk factors for subjective cognitive decline: the CABLE study. Transl Psychiatry. 2021;11(1):576.
16. Chen G, Zhao M, Yang K, Lin H, Han C, Wang X, et al. Education Exerts Different Effects on Cognition in Individuals with Subjective Cognitive Decline and Cognitive Impairment: A Population-Based Study. J Alzheimers Dis. 2021;79(2):653-61.
17. Hestad K, Engedal K, Horndalsveen P, Strand BH. Cognition in Patients With Memory Difficulties and Dementia Relative to APOE e4 Status. Front Psychol. 2021;12:686036.
18. Zhang T, Liu S, Zhang Y, Guan Y, Wang X, Zhao L, et al. Apolipoprotein E e4 Allele Is Associated with Subjective Cognitive Decline: A Meta-Analysis. Neuroepidemiology. 2017;49(3-4):165-73.
19. Munro CE, Boyle R, Chen X, Coughlan G, Gonzalez C, Jutten RJ, et al. Recent contributions to the field of subjective cognitive decline in aging: A literature review. Alzheimers Dement (Amst). 2023;15(4):e12475.
20. An R, Gao Y, Huang X, Yang Y, Yang C, Wan Q. Predictors of progression from subjective cognitive decline to objective cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Int J Nurs Stud. 2024;149:104629.
21. Balash Y, Mordechovich M, Shabtai H, Giladi N, Gurevich T, Korczyn AD. Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety, or cognitive decline? Acta Neurol Scand. 2013;127(5):344-50.
22. Ahn S, Mathiason MA, Yu F. Longitudinal Cognitive Profiles by Anxiety and Depressive Symptoms in American Older Adults With Subjective Cognitive Decline. J Nurs Scholarsh. 2021;53(6):698-708.
23. van Norden AG, van Uden IW, de Laat KF, Gons RA, Kessels RP, van Dijk EJ, et al. Cerebral microbleeds are related to subjective cognitive failures: the RUN DMC study. Neurobiol Aging. 2013;34(9):2225-30.
24. Benedictus MR, van Harten AC, Leeuwis AE, Koene T, Scheltens P, Barkhof F, et al. White Matter Hyperintensities Relate to Clinical Progression in Subjective Cognitive Decline. Stroke. 2015;46(9):2661-4.
25. Joo HJ, Joo JH, Kwon J, Jang BN, Park EC. Association between quality and duration of sleep and subjective cognitive decline: a cross-sectional study in South Korea. Sci Rep. 2021;11(1):16989.
26. Kim JH, Ahn JH, Min CY, Yoo DM, Choi HG. Association between sleep quality and subjective cognitive decline: evidence from a community health survey. Sleep Med. 2021;83:123-31.

27. Joo EY, Kim H, Suh S, Hong SB. Hippocampal substructural vulnerability to sleep disturbance and cognitive impairment in patients with chronic primary insomnia: magnetic resonance imaging morphometry. Sleep. 2014;37(7):1189-98.
28. Jenkins A, Tree J, Tales A. Distinct Profile Differences in Subjective Cognitive Decline in the General Public Are Associated with Metacognition, Negative Affective Symptoms, Neuroticism, Stress, and Poor Quality of Life. J Alzheimers Dis. 2021;80(3):1231-42.
29. da Silva J, Goncalves-Pereira M, Xavier M, Mukaetova-Ladinska EB. Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. Br J Psychiatry. 2013;202(3):177-86.
30. Sexton CE, Mackay CE, Ebmeier KP. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies in late-life depression. Am J Geriatr Psychiatry. 2013;21(2):184-95.
31. Eckerstrom M, Skoogh J, Rolstad S, Gothlin M, Steineck G, Johansson B, et al. Sahlgrenska Academy Self-reported Cognitive Impairment Questionnaire (SASCI-Q)--a research tool discriminating between subjectively cognitively impaired patients and healthy controls. Int Psychogeriatr. 2013;25(3):420-30.
32. Rami L, Bosch B, Sanchez-Valle R, Molinuevo JL. The memory alteration test (M@T) discriminates between subjective memory complaints, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Arch Gerontol Geriatr. 2010;50(2):171-4.
33. Rami L, Mollica MA, Garcia-Sanchez C, Saldana J, Sanchez B, Sala I, et al. The Subjective Cognitive Decline Questionnaire (SCD-Q): a validation study. J Alzheimers Dis. 2014;41(2):453-66.
34. Vogel A, Salem LC, Andersen BB, Waldemar G. Differences in quantitative methods for measuring subjective cognitive decline - results from a prospective memory clinic study. Int Psychogeriatr. 2016;28(9):1513-20.
35. Farias ST, Mungas D, Reed BR, Cahn-Weiner D, Jagust W, Baynes K, et al. The measurement of everyday cognition (ECog): scale development and psychometric properties. Neuropsychology. 2008;22(4):531-44.
36. Sohrabi HR, Gavett BE, Weinborn M, Speelman CP, Bucks RS, Martins RN. The McCusker Subjective Cognitive Impairment Inventory (McSCI): a novel measure of perceived cognitive decline. Age and Ageing. 2024;53(7).
37. Pini L, Wennberg AM. Structural imaging outcomes in subjective cognitive decline: Community vs. clinical-based samples. Exp Gerontol. 2021;145:111216.
38. Peter J, Scheef L, Abdulkadir A, Boecker H, Heneka M, Wagner M, et al. Gray matter atrophy pattern in elderly with subjective memory impairment. Alzheimers Dement. 2014;10(1):99-108.
39. Cedres N, Diaz-Galvan P, Diaz-Flores L, Muehlboeck JS, Molina Y, Barroso J, et al. The interplay between gray matter and white matter neurodegeneration in subjective cognitive decline. Aging (Albany NY). 2021;13(16):19963-77.
40. Nellessen N, Onur OA, Richter N, Jacobs HIL, Dillen KNH, Reutern BV, et al. Differential neural structures, intrinsic functional connectivity, and episodic memory in subjective cognitive decline and healthy controls. Neurobiol Aging. 2021;105:159-73.
41. Chen Q, Wu S, Li X, Sun Y, Chen W, Lu J, et al. Basal Forebrain Atrophy Is Associated With Allocentric Navigation Deficits in Subjective Cognitive Decline. Front Aging Neurosci. 2021;13:596025.
42. Tao W, Li H, Li X, Huang R, Shao W, Guan Q, et al. Progressive Brain Degeneration From Subjective Cognitive Decline to Amnestic Mild Cognitive Impairment: Evidence From Large-Scale Anatomical Connection Classification Analysis. Front Aging Neurosci. 2021;13:687530.
43. Viviano RP, Damoiseaux JS. Functional neuroimaging in subjective cognitive decline: current status and a research path forward. Alzheimers Res Ther. 2020;12(1):23.
44. Scheef L, Spottke A, Daerr M, Joe A, Striepens N, Kölsch H, et al. Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. Neurology. 2012;79(13):1332-9.
45. Amariglio RE, Buckley RF, Mormino EC, Marshall GA, Johnson KA, Rentz DM, et al. Amyloid-associated increases in longitudinal report of subjective cognitive complaints. Alzheimers Dement (N Y). 2018;4:444-9.
46. Buckley RF, Hanseeuw B, Schultz AP, Vannini P, Aghjayan SL, Properzi MJ, et al. Region-Specific Association of Subjective Cognitive Decline With Tauopathy Independent of Global beta-Amyloid Burden. JAMA Neurol. 2017;74(12):1455-63.
47. Scarth M, Rissanen I, Scholten R, Geerlings MI. Biomarkers of Alzheimer's Disease and Cerebrovascular Lesions and Clinical Progression in Patients with Subjective Cognitive Decline: A Systematic Review. J Alzheimers Dis. 2021;83(3):1089-111.
48. Wang X, Zhao M, Lin L, Han Y. Plasma beta-Amyloid Levels Associated With Structural Integrity Based on Diffusion Tensor Imaging in Subjective Cognitive Decline: The SILCODE Study. Front Aging Neurosci. 2020;12:592024.
49. Ma YH, Wang YY, Tan L, Xu W, Shen XN, Wang HF, et al. Social Networks and Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Pathology in Cognitively Intact Older Adults: The CABLE Study. J Alzheimers Dis. 2021;81(1):263-72.
50. van Harten AC, Visser PJ, Pijnenburg YA, Teunissen CE, Blankenstein MA, Scheltens P, et al. Cerebrospinal fluid Aβ42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints. Alzheimers Dement. 2013;9(5):481-7.
51. Sánchez-Benavides G, Suárez-Calvet M, Milà-Alomà M, Arenaza-Urquijo EM, Grau-Rivera O, Operto G, et al. Amyloid-β positive individuals with subjective cognitive decline present increased CSF neurofilament light levels that relate to lower hippocampal volume. Neurobiol Aging.

2021;104:24-31.
52. Ayton S, Janelidze S, Roberts B, Palmqvist S, Kalinowski P, Diouf I, et al. Acute phase markers in CSF reveal inflammatory changes in Alzheimer's disease that intersect with pathology, APOE ε4, sex and age. Prog Neurobiol. 2021;198:101904.
53. Palmqvist S, Tideman P, Cullen N, Zetterberg H, Blennow K, Dage JL, et al. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures. Nat Med. 2021;27(6):1034-42.
54. Studart AN, Nitrini R. Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? Dement Neuropsychol. 2016;10(3):170-7.
55. Reisberg B, Shulman MB, Torossian C, Leng L, Zhu W. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. Alzheimers Dement. 2010;6(1):11-24.
56. Earl Robertson F, Jacova C. A Systematic Review of Subjective Cognitive Characteristics Predictive of Longitudinal Outcomes in Older Adults. Gerontologist. 2023;63(4):700-16.
57. Smart CM, Karr JE, Areshenkoff CN, Rabin LA, Hudon C, Gates N, et al. Non-Pharmacologic Interventions for Older Adults with Subjective Cognitive Decline: Systematic Review, Meta-Analysis, and Preliminary Recommendations. Neuropsychol Rev. 2017;27(3):245-57.
58. Wesselman LMP, Schild AK, Hooghiemstra AM, Meiberth D, Drijver AJ, Leeuwenstijn-Koopman MV, et al. Targeting Lifestyle Behavior to Improve Brain Health: User-Experiences of an Online Program for Individuals with Subjective Cognitive Decline. J Prev Alzheimers Dis. 2020;7(3):184-94.

2

Hafif Bilişsel Bozukluk

NAZLI DURMAZ ÇELİK[1], ZEYNEP ÖZÖZEN AYAS[2]

[1]Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
ORCID: 0000-0002-2943-2240

[2]SBÜ Eskişehir Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Eskişehir, Türkiye
ORCID: 0000-0002-9302-5543

Giriş

Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB), modern tıbbın yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklar konusundaki anlayışını şekillendiren, karmaşık bir klinik antite olarak ilgiyi üzerine çekmektedir. Daha önceleri tipik olarak yaşlanma sürecinin bir parçası olarak görülürken, sonrasında sağlıklı yaşlanma ile demans arasındaki geçiş aşaması olarak tanımlanmıştır. Bu tanım, kişinin günlük yaşam aktivitelerinde önemli bir yıkım olmadığı halde, yaş ve eğitimine göre nörobilişsel testlerde objektif bilişsel bozulma olarak değiştirilmiştir [1]. Yıllar içinde, hem objektif (standardize nörobilişsel testlerde bilişsel işlevlerde bozukluk) hem de subjektif (kişinin ve/veya yakınının bilişsel fonksiyonlarında bir gerilemeden yakınması) gözlemlenebilen, bir veya daha fazla bilişsel alandaki azalma ile günlük yaşam aktivitesini bağımsız olarak yürütebilme olarak düzenlenmiştir.

Ulusal Yaşlanma Enstitüsü ve Alzheimer Derneği'nin (NIA-AA), Alzheimer hastalığına bağlı HBB için ilk yaptığı tanım, temel klinik kriterlere çok benzemektedir. Sonraki revizyonda ise buna nörodavranışsal bozukluğun da tabloda yer alabileceği ve bilişsel bozuklukların günlük yaşamın karmaşık aktiviteleri üzerinde hafif ancak fark edilebilir etkisi olduğu eklenmiştir [2].

Hafif bilişsel bozukluk, özellikle Alzheimer Hastalığı (AH) ve diğer demans türlerine karşı artmış bir risk faktörü olarak kabul edilir. Her yıl, HBB tanılı kişilerin yaklaşık %10'nu demansa ilerlemektedir [3]. Bu durum, HBB'den demansa ilerlemeyi geciktirmek için planlanan müdahaleler açısından potansiyel bir hedef olmasına neden olmuştur. HBB, 2013 yılındaki Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nda (DSM-V), nörobilişsel bozukluklardan biri olarak tanımlanmıştır [4]. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 yılında uluslararası hastalık sınıflandırmasında ise "hafif nörokognitif bozukluk" olarak sınıflanmıştır [2].

Epidemiyoloji ve Prevalans

Hafif bilişsel bozukluğun epidemiyolojisi, yaşa bağlı bilişsel değişiklikler üzerine sergilenen bir tablodur. İleri yaş, bilinen en önemli risk faktörüdür [5]. Yaş aldıkça, bilişsel işlevlerde bir azalma beklense de, HBB özellikle bu yüzyılda artan yaşam süreleri ve demografik değişiklikler nedeniyle daha sık gözlemlenmektedir. Dünya çapında yapılan geniş bir meta-analiz incelemesinde 50 yaş ve üzerinde HBB prevalansı %15,5 olarak saptanmıştır [6]. 65 yaş üzeri popülasyonlarda HBB prevalansının değerlendirildiği

çeşitli çalışmalar ise %16 ile %20 arasında değiştiğini öne sürmektedir [7,8]. Bu oran, yaş arttıkça daha yüksek seviyelere ulaşabilir. Son dönemde yapılan bir çalışmada da genç erişkinlerde de (30-65 yaş) HBB riskinin yaşla beraber arttığı bildirilmiştir [9].

2010'ların başından beri, HBB'un epidemiyolojisine dair hızlı bir bilgi birikimi yaşanmıştır. HBB'un prevalansı, birçok faktörden etkilenir ve topluluktan topluluğa ciddi oranda farklılık gösterebilir. Yaş, cinsiyet ve genetik dışında eğitim düzeyi, yaşıtları ile olan sosyal etkileşim ve yaşam tarzına dair değiştirilebilir etmenler de prevalans oranlarını etkileyebilmektedir.

HBB riskinde erkek cinsiyetinin ön planda olduğu bilinmektedir [8]. Öte yandan bazı araştırmalarda kadınlarda HBB görülme sıklığının erkeklere göre biraz daha yüksek olduğu da bildirilmiştir [7,10].

Hafif bellek bozukluğunda etnik kökenin önemi, yapılan geniş sayıdaki popülasyon çalışmaları ile ortaya çıkmaktadır. Çin popülasyonunda diğer ırklara göre yüksek bulunmuştur [7]. Yaş ve eğitim farklılıkları hesaplanarak yapılan bir çalışmada İspanyol köken ve siyah ırkın, beyaz ırka göre daha yüksek HBB olasılığı bildirilmiştir [11].

Ailede bilişsel bozukluk varlığı, APOE alellinin varlığı diğer HBB değiştirilemeyen risk faktörleridir [12]. Ayrıca APOE, E4 alleli HBB'nin Alzheimer hastalığına ilerlemesiyle ilişkili en sık görülen genetik risk faktörüdür.

Eğitim düzeyi iyi olan bireylerde HBB riskinin daha düşük olduğu görülmektedir, çünkü entelektüel faaliyetlerin bilişsel rezervi arttırdığı düşünülmektedir. Bu rezervin etkisiyle belli patolojik gelişmelere karşı daha dirençli hale gelebilirler. Diğer yandan, sosyal izolasyonun, yalnız yaşamanın ve fiziksel aktivite eksikliğinin HBB riskini arttırabileceği yönünde göstergeler mevcuttur.

Hafif bilişsel bozukluk olan bireylerin demansa ilerleme oranı, belirli genetik ve çevresel risk faktörleri taşıyan bireylerde artabilir. Meta-analiz çalışmaları, zihinsel egzersizlerin, eğitim seviyesinin ve sağlık kontrollerinin koruyucu etki gösterebildiği, dolayısıyla HBB'nin daha ciddi bozukluklara dönüşme riskini azaltabileceği sonucunu sunmaktadır [13].

HBB prevalansı ve epidemiyolojisi bilgileri sağlık kaynaklarını yönlendirme, tedavi stratejileri geliştirmek amacıyla önemlidir.

Hafif Bilişsel Bozukluk Alt Tipleri

HBB'da, öğrenme ve bellek, dil, karmaşık dikkat, yürütücü işlev, sosyal biliş ve görsel-uzamsal işlev alanlarından bir veya daha fazlası etkilenebilir [12,13]. Etkilenen alana göre HBB, genellikle iki ana alt gruba ayrılır: amnestik (aHBB) ve non-amnestik (naHBB) tiplerdir.

1. Amnestik HBB (aHBB): Bu alt tipte bireylerin özellikle belleği etkilenir. Bilgi hatırlama ve yeni bilgileri öğrenme konularında zorluklar yaşanır. aHBB, Alzheimer hastalığına dönüşme riski en yüksek olan form olarak kabul edilir.

2. Non-Amnestik HBB (naHBB): Bu formda bellek dışındaki diğer bilişsel işlevler etkilenebilir. Dil yeteneklerinde zayıflama, yürütücü işlevlerde bozulma veya navigasyonel algılamada problemler gözlemlenebilir. Bu alt tip, farklı demans türlerine, daha sıklıkla da vasküler demansa ilerleme eğilimindedir [2,12].

Amneziye göre yapılan sınıflamanın yetersiz olduğu görüşüyle nöropsikolojik bir sınıflama da yapılmıştır [14]. Etkilenen işlev bir alanda ise "tek alanlı", birden fazla işlev etkilendiyse "çok alanlı" bilişsel bozukluk olarak adlandırılır. Hem bellek tutulumunun olup olmamasına göre hem de etkilenen bölge sayısına göre alt tipler oluşturulmuştur. Çok alanlı HBB'da bellek, dil, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal işlevlerden birkaçı etkilenmiştir. Bellek bozukluğunun olup olmamasına göre ayrılırlar. Alt tip saptaması, hastanın şikayetlerindeki subjektif ve nöropsikolojik testlerdeki objektif bilişsel işlevlerdeki bozulmanın alanına göre yapılmaktadır.

Alt türler zamanın akışına göre farklılaşabilirler. Tek alanlı amnestik HBB tipinin, Alzheimer hastalığına dönüşüm riski artarken, çok alanlı amnestik HBB tipinin hem Alzheimer hem de Lewy cisimcikli demansa dönüşüm riski artmıştır [15].Yürütücü işlevleri etkileyen veya disinhibisyon gibi bilişsel olmayan davranışsal bozukluklar gösteren HBB'de Frontotemporal demansa dönüşme riski yükselmiştir. Tek alanlı HBB'lerin, çok alanlı HBB'lere göre demansa dönüşme riski daha düşüktür [16]. Çok alanlı HBB'lerin

ise Lewy cisimcikli ve vasküler demansa dönüşüm riski artmıştır. Bellek hariç tek alanlı HBB'de çoğunlukla yürütücü işlevler, dil, görsel-uzamsal yetilerden birinin tutulumu gözlenir. Frontotemporal demans, Lewy cisimcikli demans, primer progresif afaziye ilerleyebilir. Bu modelleme prognostik bilgi içerdiği için faydalıdır.

Patoloji

Hafif bilişsel bozukluğun altta yatan patolojisi, hangi demans türüne dönüşeceği konusunda fikir verebilir. Hafif bilişsel bozukluk ile ilişkili temel nöropatolojik bulgular, Alzheimer hastalığında görülen değişimlere benzer niteliktedir ve şunları içerir:

- Amiloid-beta plakları: Çalışmalarda HBB'de anlamlı amiloid-beta birikiminin kişilerde %52-87 oranında değiştiği bildirilmiştir [17]. Yüksek kortikal amiloid-beta bilişsel düşüş ile ilişkili saptanmıştır [18]. HBB'de sinaps dejenerasyonu belirgindir. Amiloid-betanın artışı bilişsel bozukluk ile koreledir [19]. Bunlar, sinir hücreleri etrafında biriken protein parçalarıdır ve hücreler arası iletişimi engeller.

- Tau protein birikimi: Sinir hücrelerindeki tau proteinlerinin anormal birikmesi, sinir hücrelerinin yapısını destabilize eder ve nörofibriler yumaklara yol açar. Hem HBB hem de Alzheimer hastaları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında prekuneusa ek olarak alt temporal, lateral temporal, lateral oksipital, alt pariyetal, anterior frontal, lateral oksipital kortekste tau anormal birikiminin arttığını göstermiştir. Frontal kortekste tau tutulması ve florodeoksiglukoz (FDG) alımı arasında negatif korelasyon gözlenirken, neokorteksteki alanlar Pozitron Emisyon Tomografide tau ve amiloid bağlanması arasında pozitif korelasyon göstermiştir [20].

- Sinaptik kayıp: Bilişsel işlev bozukluğunu arttıran bir başka faktör olarak kabul edilir ve sinir hücreleri arasında sağlıklı iletişimi bozar.

- Nöroinflamasyon: Beyin görüntülemesinden elde edilen kanıtlar, demansın ilerlemesinde nöro inflamasyonun rolünü giderek daha fazla desteklemektedir. Ancak beyindeki nöro-inflamatuar süreçlere karşın demansın evrelemesi veya semptom ifadesine karşılık gelebilecek mekansal ve zamansal duyarlılık kalıplarının olup olmadığı net değildir. Yapılan bir çalışmada HBB'li hastalarda neokorteks içinde yavaş etkilerle artan translokatör protein seviyeleri bildirilmiştir. Sağlıklı kontrollere göre HBB ilerlemesinde artan nöro inflamasyon ilişkisi vurgulanmıştır [21]. Beynin savunma mekanizmalarındaki bu artan aktivite, nöral hasarı ve bilişsel gerilemeyi hızlandırabilmektedir.

Bunların yanı sıra, beyindeki vasküler değişiklikler, özellikle beyaz madde hasarları, HBB gelişiminin belirgin göstergelerindendir ve ilerleyen süreçte bilişsel bozukluklara neden olabilir. Yapılan bir çalışmada HBB tanılı, beyaz cevherde lökariozis saptanan hastalarda gecikmiş hafıza, dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulma bulunmuştur [22].

Prognoz

Hem sağlıklı popülasyonda HBB gelişme hızı, hem de HBB hastalarında Alzheimer hastalığı gelişme oranı net olarak bilinmemektedir. HBB'nin prognozu genellikle hastanın yaşı, sağlığı, yaşam tarzı, eğitim düzeyi, bilişsel rezerv seviyeleri, takip aralıkları ve genetik faktörler gibi çeşitli etmenlere bağlıdır. HBB geliştiren hastaların yıllık demans veya Alzheimer'a ilerleme riski %5-20 oranındadır [23]. Bununla birlikte, durum stabil kalabilir veya nadir durumlarda, geliştirilen stratejilerle bilişsel fonksiyonlarda düzelme gözlemlenebilir. Tanı konan hastaların yılda en az 2 kez anamnez, nörolojik muayene, nöropsikolojik testler ile takibinin yapılması önerilir.

Erken tanınması ve müdahale edilmesi durumunda, HBB'nin ilerleme hızını yavaşlatmak mümkündür. Bu açılardan:

- Yaşam Tarzı Değişiklikleri: Düzenli fiziksel egzersiz, zihinsel ve sosyal faaliyetlerin arttırılması, sağlıklı bir diyet uygulaması ve uyku düzeninin sağlanması yapılacaklar arasındadır [24]. Kapsamlı yaşam tarzı değişikliklerinin bilişsel ve işlevsellikte 20 haftada önemli değişimlere neden olabildiği gösterilmiştir [25].

- Farmakolojik Müdahaleler: Halen araştırma aşamasında olan, ancak umut vaat edici olan bazı ilaç tedavileri HBB'nin ilerlemesini yavaşlatabileceği üzerine çalışılmaktadır.

- Multimodal Terapi Seçenekleri: Zihin-vücut egzersizleri, rehabilitasyon egzersizleri ve yönlendirme teknikleri dahil olmak üzere terapi yaklaşımları da mevcuttur.

Klinik Tanı ve Tanı Kriterleri

Hafif bilişsel bozukluk (HBB), bireyin yaşı ve eğitim düzeyi için beklenenin ötesinde bir bilişsel gerilemeyi tanımlar; ancak bu durum, günlük işlevsel bağımsızlığı anlamlı ölçüde etkilemez [26]. Hafif bilişsel bozukluk kavramı ilk olarak Petersen ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [27]. Bu tanımlama, subjektif bellek şikayetleri, yaşa göre objektif bellek bozukluğu, genel bilişsel işlevlerin çoğunlukla korunmuş olması, günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığın sürdürülmesi ve demans kriterlerini karşılamama gibi kriterleri içermekteydi [27]. Bu ilk tanım özellikle amnestik bozukluğa odaklanmaktayken yapılan daha sonraki çalışmalar, bilişsel bozulmanın yalnızca bellek ile sınırlı olmayabileceğini göstermiştir [2]. Bu nedenle HBB kavramı, dikkat, yürütücü işlevler, dil, görsel-uzamsal beceriler veya sosyal biliş gibi diğer bilişsel alanlardaki bozuklukları da kapsayacak şekilde genişletilmiştir [2,6]. 2003 yılında gerçekleştirilen uluslararası bir konsensus toplantısında HBB için temel klinik kriterler genişletilerek aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır: (1) birey veya bir yakını tarafından bildirilen bilişsel şikayet, (2) objektif bilişsel testlerle doğrulanmış bozulma (genellikle yaş normlarına göre 1-1,5 standart sapma altında performans), (3) genel bilişsel işlevlerin çoğunlukla korunmuş olması, (4) işlevsel bağımsızlığın görece olarak sürdürülmesi ve (5) demans kriterlerinin karşılanmaması [27, 28].

Günümüzde DSM-5 bu klinik durumu "hafif nörobilişsel bozukluk" olarak adlandırmakta ve bir veya birden fazla bilişsel alanda, objektif olarak kanıtlanmış hafif bir bilişsel gerilemeyi, bireyin bağımsız işlevselliğini belirgin şekilde etkilemeyecek düzeyde tanımlamaktadır [29]. Benzer biçimde ICD-11 de hafif nörobilişsel bozukluk kategorisini benimsemiştir. Alzheimer hastalığına atfedilen HBB için, 2011 ve 2018'de güncellenen Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Derneği (NIA-AA) kriterleri de benzer ilkeleri içermektedir. Bu kriterler, karmaşık günlük aktivitelerde (örneğin finans yönetimi) hafif zorlukların olabileceğini belirtirken, yine de temel işlevselliğin sürdüğünü vurgulamaktadır [26,30].

Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Derneği (NIA-AA) araştırma çerçevesi ayrıca tanı koymada biyobelirteçlerin (amiloid/tau birikimi veya nöronal dejenerasyon göstergeleri) kullanılmasına da olanak tanımaktadır [26]. Ancak, biyobelirteç veya laboratuvar testleri tanıyı kesinleştirmek için yaygın olarak kullanılamaması nedeniyle, HBB tanısı halen esasen klinik değerlendirmeye dayanmaktadır; [2,30].

Yakın dönemde (2024 tarihli) Alzheimer's Association (AA) ve Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group -IWG) kriterleri, Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) tanımında benzer biyolojik dayanaklara sahip olmakla birlikte farklı klinik yaklaşımlar sunar. AA kriterleri, HBB'yi Alzheimer hastalığının üçüncü evresi (Stage 3: Cognitive Impairment with Early Functional Impact) olarak tanımlar; bu evrede bireylerde objektif kognitif bozulma vardır ancak günlük işlevsellik büyük ölçüde korunmuştur. Tanının konabilmesi için Alzheimer'a özgü biyobelirteçlerin (özellikle Core 1: amiloid PET, p-tau) pozitifliği tanıyı destekler. IWG ise HBB'yi doğrudan "prodromal Alzheimer" olarak adlandırır ve tanı için özgül bir Alzheimer klinik sendromu (genellikle amnestik HBB) ile birlikte amiloid ve/veya tau biyobelirteçlerinin pozitifliğini şart koşar. Her iki yaklaşım da biyobelirteçleri tanıda temel unsur olarak kabul ederken, AA klinik tabloyu evrelendirme ekseninde sunarken, IWG semptom ve biyoloji birlikteliğini vurgular. Bu bağlamda her iki model, HBB'nin erken evrede tanınarak uygun müdahaleler ve klinik araştırmalara yönlendirme açısından kritik bir kavşak olduğunu ortaya koyar [31,32]. 2024 Alzheimer's Association (AA) ve International Working Group (IWG) kriterlerinin Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) ile ilgili genetik, biyobelirteç, görüntüleme ve tedavi boyutlarını karşılaştırmalı şekilde özetlemektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Hafif Bilişsel Bozukluk ile ilgili 2024 AAN ve IWG Kriterlerinin Karşılaştırması [31,32]

Özellik	Alzheimer's Association (AA) 2024 [32]	International Working Group (IWG) 2024 [31]
HBB Tanımı	Evre 3: Erken İşlevsel Etkiye Sahip Bilişsel Bozukluk	Prodromal Alzheimer Hastalığı
Tanı Kriteri	Objektif kognitif bozukluk + Core 1 biyobelirteç pozitifliği	Tipik klinik sendrom + amiloid ve/veya tau biyobelirteç pozitifliği
Fonksiyonel Durum	Bağımsızlık korunur, ancak karmaşık görevlerde verim düşüklüğü vardır	Bağımsızlık korunur, belirtiler belirginleşmiştir
Görüntüleme (MRG)	N kategorisinde, özellikle hippokampal atrofi; tanıyı destekler ama tek başına yeterli değildir	Hippokampal veya fenotipe özgü atrofi tanıyı destekler ama tanı koydurmaz
Görüntüleme (Amiloid PET)	Core 1 biyobelirteç; pozitiflik biyolojik tanı için yeterlidir	Tanıda zorunludur (PET veya BOS/plazma Aβ)
Görüntüleme (Tau PET)	Core 2 biyobelirteç; medial temporal pozitiflik HBB'de sık görülür ve yüksek progresyon riskiyle ilişkilidir	Pozitifliği, semptomların Alzheimer'a bağlı olduğunu gösterir ve ilerleme riskini yansıtır
Genetik (APOE ε4)	Tanıya dahil edilmez, sadece risk faktörü olarak değerlendirilir	Özellikle homozigot taşıyıcılar yüksek riskli prodromal grup olarak kabul edilir
Genetik (Down Sendromu, vb)	Tanıyı doğrudan etkilemez; presemptomatik bireyler olarak ayrı değerlendirilir	Presemptomatik Alzheimer olarak tanımlanır; yüksek belirleyici risk
Tedavi Yaklaşımı	HBB evresi biyobelirteç pozitif bireylerde tedaviye uygunluk kabul edilir	Tedavi sadece semptomatik + biyobelirteç pozitif bireylerde önerilir
Asemptomatiklerde Yaklaşım	Tanı konabilir; tedavi klinik bağlama göre değerlendirilmeli	Tanı konmaz; birey risk altında kabul edilir ve sadece izlem önerilir

HBB:Hafif Bilişsel Bozukluk, MRG:Manyetik Rezonans Görüntüleme, PET: Pozitron emisyon tomografi

Bilişsel Değerlendirme Araçları

Hafif bilişsel bozukluk tanısında temel adımlardan biri, objektif bilişsel bozulmayı belgelemek amacıyla bilişsel testlerin uygulanmasıdır. Bu amaçla, klinik pratikte sıklıkla standartlaştırılmış bilişsel tarama araçları kullanılır. En yaygın kullanılanlar arasında Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE), Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA) yer almaktadır [33]. Bunlar arasında MoCA, yürütücü işlevler ve dikkat gibi alanlardaki bozulmalara daha duyarlı olması nedeniyle özellikle öne çıkmaktadır. Örneğin, MoCA testinde soyutlama ve yürütücü işlevlere dair görevler yer almakta olup, yüksek işlevli bireylerde MMSE'ye göre daha az "tavan etkisi" göstermektedir. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, MoCA'nın HBB ile normal yaşlanma arasındaki ayrımı saptamada MMSE'ye kıyasla çok daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir [33].

Uygulamada, 30 üzerinden orijinal kesme puanı 26 olan MoCA, bu değerin altında puan alan ve subjektif şikayetleri bulunan bireylerde HBB'den şüphelenilmesine neden olur. MMSE ise, daha çok ciddi bilişsel bozuklukları saptamada kullanılır; çünkü testte yer alan maddeler göreli olarak daha basit olduğu için, HBB olan bireyler sıklıkla bu testte normal puanlar alabilir. Bu durum, MMSE'nin HBB'yi saptamada düşük duyarlılığa sahip olmasına neden olur [34].

Buna rağmen MMSE, özellikle demansın dışlanması veya daha ileri evre bozuklukların belirlenmesi açısından hâlâ klinik değere sahiptir. HBB olan bireyler genellikle MMSE'de 24-27 aralığında puan alırlar; bu aralıkta, yaşa göre normlar ve eğitim düzeyi de göz önünde bulundurularak dikkatli değerlendirme gerekir. Ayrıca, kısa süreli bellek testleri (örneğin Memory Impairment Screen veya Free and Cued Selective Reminding Test - FCSRT) gibi hedefe yönelik hafıza testleri ile saat çizme testi ve sözel akıcılık testleri gibi yürütücü işlev testleri de HBB'nin erken saptanmasında yardımcı olabilir [30,34].

Daha ayrıntılı ve hassas değerlendirme gerektiğinde, kapsamlı bir nöropsikolojik değerlendirme "altın standart" olarak kabul edilir. Bu değerlendirme, bellek, dikkat, yürütücü işlevler, dil ve görsel-uzamsal beceriler gibi birden fazla bilişsel alanı içeren bir test bataryasından oluşur. Performans, yaş ve eğitim

düzeyiyle eşlenmiş puanlarla karşılaştırılır. Tipik olarak, HBB tanısında bir veya daha fazla alanda ortalamadan 1,0-1,5 standart sapma düşük performans ölçüt olarak kabul edilir. Örneğin, amnestik HBB olan bir birey sözel öğrenme testlerinde (örneğin Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi veya FCSRT) anlamlı düşük puan alırken, lisan testleri ve Çizgi yönü belirleme gibi görsel-uzamsal becerilerde normal performans gösterebilir. Buna karşılık, non-amnestik tek alanlı HBB olan biri, yürütücü işlev testlerinde (örneğin Stroop Testi veya İz Sürme Testi-B) bozulma gösterirken bellek işlevleri korunmuş olabilir.

Burada önemli olan, hiçbir test veya tek başına bir kesme puanının tanı koymak için yeterli olmadığıdır. Bilişsel performans, bireyin genel işlevselliği, eğitim düzeyi ve diğer bireysel özellikleriyle birlikte yorumlanmalıdır. Son yıllarda yayımlanan sistematik bir derleme, HBB tanısı için evrensel olarak kabul edilen belirli bir test veya standart puan olmadığını, bu nedenle klinik kararın çok boyutlu olması gerektiğini vurgulamaktadır [28].

Klinik değerlendirme sürecinde, bilişsel bozulmanın objektif olarak gösterilmesinden sonra, potansiyel katkı sağlayabilecek diğer faktörlerin araştırılması da önemlidir. Bu amaçla, ayrıntılı tıbbi, nörolojik ve psikiyatrik öykü alınmalı; vitamin eksiklikleri, tiroid fonksiyon bozuklukları gibi metabolik nedenleri dışlamak için laboratuvar testleri yapılmalı; gerektiğinde beyin görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır (bu konular bir sonraki başlıkta ayrıntılandırılacaktır). Özellikle depresyonun taranması kritik önemdedir; çünkü depresyona bağlı bilişsel belirtiler bazen HBB'yi taklit edebilir.

Eğer HBB tanısı konulursa, hastaların düzenli olarak takip edilmesi önerilir. Çünkü bazı olgular demansa ilerlerken, bir kısmı uzun süre stabil kalabilir veya geri dönüş gösterebilir. Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) bu konuda belirsizlik durumunda bu alanda uzman Nöroloji veya Psikiyatri doktoruna yönlendirme yapılmasını önermektedir [2,30].

Sonuç olarak, HBB tanısı; normal yaşlanmanın ötesinde, ancak demans düzeyinde olmayan bilişsel gerilemenin tanınmasına dayanır. Uygun test araçlarıyla bozulmanın belgelenmesi ve eşlik eden nedenlerin dışlanması tanının temel taşlarıdır.

Görüntüleme Belirteçleri

Nörogörüntüleme, HBB değerlendirmesinde ayırıcı tanı ve risk belirleme açısından son derece değerli bir yardımcı yöntem haline gelmiştir. Her ne kadar HBB tanısı temelde klinik bulgulara dayansa da, görüntüleme belirteçleri, nöral yapılar üzerinde meydana gelen erken değişiklikleri ve nörodejeneratif süreçleri ortaya koyarak tanıya katkı sağlar. Temel görüntüleme yöntemleri arasında yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel görüntüleme teknikleri (örneğin fMRI, SPECT) yer alır. Son yıllarda bu yöntemlerin kombinasyonunu içeren multimodal yaklaşımlar (örneğin PET/MRG) da artan oranda kullanılmaktadır [35-37].

1. Yapısal MRG

Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), bilişsel bozukluk şikâyetiyle başvuran bireylerde genellikle ilk başvurulan görüntüleme yöntemidir. En önemli amacı, HBB'ye neden olabilecek diğer yapısal hastalıkların dışlanmasıdır. Örneğin, inme, beyin tümörleri, kronik subdural hematom veya normal basınçlı hidrosefali gibi lezyonlar, bilişsel semptomlarla karşımıza çıkabilir [2]. Ayrıca beyin MRG, küçük damar hastalığına bağlı beyaz cevher hiperintensiteleri gibi serebrovasküler patolojileri ortaya koyabilir. Geniş lezyon yükü veya stratejik infarktlar mevcutsa, tablo daha çok vasküler bilişsel bozukluk lehine yorumlanabilir [30].

Yapısal beyin MRG'nin daha özgül bir kullanımı ise, nörodejeneratif süreçlerin neden olduğu atrofinin saptanmasıdır. Özellikle amnestik HBB olgularında, en sık gözlenen yapısal değişiklikler medial temporal lob yapılardaki atrofi, özellikle hippokampus ve entorinal kortekste hacim kaybıdır [38]. Bu alanlar hafıza işlevleri açısından kritik olduğu için, Alzheimer hastalığının erken evresinde bu bölgelerde belirgin nöron ve sinaps kaybı oluşur. Çok sayıda çalışma,

HBB olan bireylerde yaşa göre hippokampal hacmin azaldığını göstermiştir. Bu atrofi sadece tanısal değil, aynı zamanda prognostik öneme de sahiptir: hippokampal atrofi ne kadar belirginse, HBB'den Alzheimer tipinde demansa ilerleme riski o kadar yüksektir [36,37].

Yapısal beyin MRG sonrası hippokampal hacim veya kortikal kalınlık gibi ölçümler özel yazılımlar yardımıyla z-puanları şeklinde hesaplanabilir. Özellikle entorinal atrofiyle birlikte olan hiopokampal küçülme, prodromal Alzheimer hastalığı açısından anlamlı bir biyobelirteçtir. Bununla birlikte, HBB'de serebral atrofi sadece medial temporal yapılarla sınırlı kalmaz. Pariyetal korteks ve posterior singulat bölgelerdeki global kortikal incelme ve volüm kayıpları da hastalığın ilerleyici yapısını yansıtır. Nitekim Alzheimer tipi demansa ilerleyen HBB hastalarında, posterior pariyetal ve prekuneus alanlarında ilerleyici atrofi izlenebilir. Buna karşılık, frontotemporal demansa ilerleyen non-amnestik HBB hastalarında ön loblarda atrofi daha belirgin olabilir [34].

Yapısal beyin MRG'de ayrıca beyaz cevher hiperintensiteleri de değerlendirilir. Bu bulgular küçük damar hastalığını gösterebilir ve bilişsel bozulmaya katkıda bulunabilir. Ancak bazı HBB hastalarında beyin MRG normal de olabilir. Dolayısıyla, beyin MRG'de atrofi olmaması HBB'yi dışlamaz; ancak belirgin atrofi varlığı, altta yatan nörodejeneratif bir sürecin varlığını kuvvetlendirir. Klinik uygulamada, MRG hem yapısal beyin hasarlarını dışlamak hem de medial temporal atrofi gibi Alzheimer ile ilişkili bulguları göstermek için sıklıkla kullanılır. Her iki 2024 kriter önerilerinde de MRG Alzheimer hastalığı tanısında destekleyici ancak tek başına belirleyici olmayan bir yöntem olarak değerlendirilir. Alzheimer's Association (AA), MRG'yi "N" (nörodejenerasyon) kategorisinde ele alır ve özellikle HBB evresinde hippokampal atrofi gibi yapısal değişikliklerin varlığını tanı ve evreleme açısından faydalı bulur. Ancak MRG bulgularının spesifik olmaması nedeniyle biyolojik tanının merkezine konmaz; daha çok evreleme ve hastalık progresyonunun izlenmesinde kullanılır. IWG ise MRG'yi, klinik sendromların destekleyicisi olarak görür. Örneğin, amnestik HBB'da hippokampal atrofi, logopenik afazide posterior temporal atrofi ya da Posterior Kortikal Atrofi sendromunda oksipital atrofi gözlemlenebilir. Ancak IWG'ye göre bu görüntüleme bulguları, Alzheimer tanısını koymak için yeterli değildir; mutlaka patofizyolojik biyobelirteçlerle (örneğin amiloid PET veya BOS biyobelirteçleri ile desteklenmelidir [31,32].

2. PET Görüntüleme

Pozitron emisyon tomografisi (PET), beynin işlevsel ve moleküler düzeyde görüntülenmesini sağlar ve HBB ile ilişkili Alzheimer patolojisinin ortaya konmasında önemli bir yere sahiptir. HBB'de kullanılan iki temel PET türü vardır: (1) FDG-PET (glikoz metabolizmasını gösterir), (2) Amiloid PET (amiloid-beta plaklarını görüntüler). Son dönemde ayrıca tau proteini birikimini görüntülemeye yönelik tau PET ajanları da geliştirilmiştir.

FDG-PET, sinaptik aktivitenin bir yansıması olan glikoz tüketimini ölçer. Alzheimer hastalığına bağlı HBB olgularında, FDG-PET genellikle posterior singulat, prekuneus ve temporopariyetal bölgelerde hipometabolizma gösterir [37]. Bu bölgeler, Alzheimer hastalığının erken döneminde etkilenmeye eğilimlidir. Hipometabolizma, nöronal hasar ve sinaptik işlev bozukluğunu yansıtır. FDG-PET bulguları, tanı koyma ve progresyon öngörüsünde yardımcıdır: HBB olan ve FDG-PET'te Alzheimer hastalığı benzeri bir hipometabolizma paterni izlenen bireylerin, AH'ye ilerleme olasılığı daha yüksektir. Öte yandan, FDG-PET'in normal olması durumunda, ya erken evre bir hastalık söz konusudur ya da semptomların nedeni Alzheimer hastalığı dışı bir patolojidir [28].

Amiloid PET, Alzheimer hastalığının başlıca patolojik özelliklerinden biri olan beyin korteksindeki amiloid-beta birikimini görüntüler. ^18F-florbetapir, ^18F-flutemetamol gibi ajanlarla yapılan bu taramalar sayesinde, bir HBB olgusunun Alzheimer hastalığı zemininde gelişip gelişmediği net şekilde ortaya konabilir [35]. Amiloid PET'i pozitif çıkan bir HBB hastası "Alzheimer hastalığı süreci içerisinde" kabul edilirken; negatif çıkan bir hastada AH olasılığı oldukça düşüktür. Literatürde HBB hastalarının yaklaşık %40-60'ında amiloid PET pozitifliği saptandığı bildirilmiştir [38].

Ayrıca, amiloid PET pozitifliği olan HBB hastalarında demansa dönüşüm riski 3-4 kat artmaktadır. Bu nedenle, amiloid PET sadece tanı değil, aynı zamanda güçlü bir prognostik belirteçtir. Amiloid PET'in klinik

kullanımı henüz yaygın değildir ve genellikle atipik veya erken başlangıçlı olgularda önerilmektedir. Ancak amiloid hedefli tedavilerin (örneğin donanemab, lecanemab, vb.) kullanıma girmesiyle birlikte, bu görüntüleme yöntemi daha sık başvurulan bir araç haline gelmektedir [26,30].

Tau PET, Alzheimer hastalığındaki nörofibriler yumakların görüntülenmesine olanak tanıyan yeni nesil bir teknolojidir. Özellikle Braak evrelemesine uygun şekilde, tau proteininin medial temporal lobdan başlayarak yayılım gösterdiği bilinmektedir. Araştırmalar, HBB evresinde bile medial temporal tau birikiminin görülebildiğini ve bu birikimin bilişsel skorlarla korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur [36].

PET görüntüleme her iki güncel kriter önerisinde de de Alzheimer hastalığının biyolojik tanısında merkezi bir rol oynar. AA, amiloid PET'i "Core 1" biyobelirteç olarak tanımlar ve HBB evresinde pozitifliğini, biyolojik Alzheimer tanısı için yeterli kabul eder. Ayrıca tau PET, "Core 2" biyobelirteç olarak daha geç evrede pozitifleştikçe hastalığın şiddeti ve progresyon riski hakkında bilgi verir; özellikle medial temporal bölgede tau tutulumu HBB evresinde sık görülür ve yüksek ilerleme riski ile ilişkilidir. IWG'ye göre de amiloid PET veya eşdeğer BOS/plazma biyobelirteçleri, prodromal Alzheimer tanısı için gereklidir. Tau PET, IWG sisteminde HBB'li bireylerin semptomlarının Alzheimer patolojisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemede kritik bir araçtır. Özellikle tau PET'te neokortikal tutulumu olan bireylerin klinik ilerlemeye çok yakın olduğu ve bu kişilerin "presemptomatik Alzheimer" olarak sınıflandırılabileceği vurgulanmaktadır [31,32].

3.Fonksiyonel MRG ve Diğer İşlevsel Görüntüleme Teknikleri

Fonksiyonel MRG (fMRI), beyin bölgeleri arasındaki işlevsel bağlantı düzeylerini ölçmek amacıyla kullanılır. HBB olan bireylerde, özellikle default mode network (DMN) (Varsayılan Mod Ağı) olarak adlandırılan beynimizin spesifik bir iş yapmadığı, odaklanmadığı ancak çalışır olarak bulunduğu beyin ağı yapısında bağlantı bozuklukları saptanmıştır. Bu değişiklikler, hastalığın prodromal evresinde bile izlenebilir [37].

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), beyin kan akımını ölçmek amacıyla kullanılan bir başka işlevsel görüntüleme tekniğidir. Pozitron emisyon tomogafisine kıyasla daha düşük çözünürlüklü olsa da bazı merkezlerde yaygın olarak kullanılmakta ve posterior pariyetal hipoperfüzyon gibi Alzheimer ile uyumlu paternleri gösterebilmektedir [30].

Sonuç olarak, görüntüleme belirteçleri HBB değerlendirmesinde tanıyı desteklemek, eşlik eden patolojileri dışlamak ve prognoz belirlemek açısından son derece değerlidir. Klinik uygulamada en yaygın kullanılanlar yapısal MRG (özellikle medial temporal atrofi açısından) ve seçilmiş olgularda amiloid PET'tir. FDG-PET, ayırıcı tanıda katkı sağlarken; fMRI ve tau PET gibi yöntemler daha çok araştırma aşamasındadır.

Genetik Belirteçler ve Risk Faktörleri

Hafif bilişsel bozukluk, diğer nörobilişsel bozukluklarda olduğu gibi, genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir durumdur. İleri yaş, en güçlü risk faktörü olmakla birlikte, genetik yatkınlık bireylerin bilişsel bozulmaya karşı duyarlılığını büyük ölçüde etkiler. Özellikle Alzheimer hastalığı ile ilişkili genetik faktörlerin, amnestik HBB gelişimi ve demansa ilerleme sürecinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu bölümde, başta APOE ε4 aleli olmak üzere HBB ile ilişkili genetik belirteçler ve diğer risk faktörleri ele alınacaktır.

1. APOE ε4 ve Hafif Bilişsel Bozukluk

Apolipoprotein E (APOE) geni, geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı ile en güçlü ilişkilendirilen genetik belirteçtir ve aynı zamanda HBB için de anlamlı bir risk faktörüdür. APOE geninin insanlarda en yaygın görülen üç aleli vardır: ε2, ε3 ve ε4. ε4 aleli, AH gelişme riskini arttırırken; ε2 aleli koruyucu etki göstermektedir [38]. Yapılan çalışmalar, APOE ε4 taşıyan bireylerin hem HBB geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu hem de HBB'den demansa ilerleme hızlarının arttığını göstermiştir [26,30].

Özellikle homozigot ε4/ε4 taşıyıcıları, daha erken yaşta ve daha hızlı bilişsel bozulma yaşamaktadır. Yakın tarihli bir çalışmada, APOE ε4 homozigot bireylerin HBB evresinde daha belirgin bilişsel gerileme gösterdiği bildirilmiştir [36]. Biyolojik olarak, ApoE4 proteini amiloid-beta temizliğinde yetersiz kalır ve beyinde birikimini kolaylaştırır. Ayrıca tau patolojisi, sinaptik işlev bozukluğu ve nöroinflamasyon gibi süreçleri de arttırarak bilişsel bozulmaya katkıda bulunur [38].

Bununla birlikte, her ε4 taşıyıcısı HBB veya Alzheimer hastalığı geliştirmez ve HBB tanısı APOE ε4 negatif bireylerde de sıklıkla görülmektedir. Yani APOE ε4, gerekli veya yeterli bir neden değildir; ancak bireyin riskini anlamlı şekilde arttırır. ε3 aleli "nötr" kabul edilirken, ε2 taşıyan bireyler daha düşük kognitif gerileme riski taşır [30]. Etnik gruplara göre değişmekle beraber APOE allel dağılımı yaklaşık olarak ε3: %78, ε4: %14, ε2: %8 olarak bildirilmiştir [29].

Klinik açıdan, HBB tanısında APOE genotiplemesinin rutin olarak önerilmediği belirtilmelidir. Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) ve diğer kılavuzlar, APOE testinin tanısal değerinin sınırlı olması ve bireysel düzeyde belirleyici olmaması nedeniyle önerilmediğini belirtmektedir [30]. Bununla birlikte, araştırmalarda ve klinik ilaç çalışmalarında genellikle APOE durumu belirlenmekte ve katılımcılar bu doğrultuda sınıflandırılmaktadır. Özellikle biyobelirteç pozitif bireylerde yeni geliştirilen anti-amiloid tedavilerin kullanımında APOE genotipi yan etki riski açısından dikkate alınmaktadır.

Sonuç olarak, APOE ε4, Alzheimer patolojisine bağlı HBB için en güçlü bilinen genetik risk faktörüdür. Hem HBB gelişme riskini artırmakta hem de ilerleme hızını etkilemektedir. Bu nedenle, yüksek riskli bireylerin belirlenmesinde önemli bir araştırma aracıdır.

2. Diğer Genetik ve Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Apolipoprotein E dışında da HBB ve AH ile ilişkili çok sayıda genetik belirteç tanımlanmıştır. Erken başlangıçlı ailevi Alzheimer hastalığına yol açan APP, PSEN1 ve PSEN2 gen mutasyonları oldukça nadirdir ve çoğunlukla 60 yaş altı bireyleri etkiler. Bu nedenle, genel erişkin popülasyonda HBB açısından yaygın değillerdir. Bununla birlikte, son beş yılda gerçekleştirilen büyük çaplı genom çapında ilişki çalışmaları (GWAS) ve bütün genom dizilemeleri, geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı ve muhtemelen HBB'ye katkıda bulunan birçok yeni genetik lokus tanımlamıştır [38].

Bahsi geçen genler arasında ADAM10, MAPT (tau proteiniyle ilişkili), CLU, ABCA7 (kolesterol metabolizması), CR1 ve TREM2 (immün yanıtla ilişkili) gibi çeşitli yollarla etkili olanlar bulunmaktadır. Bu genetik varyantların her biri küçük etki büyüklüğüne sahip olsa da, bir araya geldiklerinde bireyin kümülatif genetik riskini önemli ölçüde arttırabilirler. Bu doğrultuda, bireylerin genetik riskini daha doğru biçimde hesaplayabilmek için çoklu genetik risk puanları (polygenic risk score, PRS) geliştirilmektedir. APOE ile birlikte değerlendirildiğinde, PRS'ler bireyleri düşükten yükseğe uzanan risk kategorilerine ayırabilmektedir [36].

Buna ek olarak, nadir görülen bazı genetik varyantlar da HBB progresyonunu etkileyebilir. Örneğin, TREM2 genindeki R47H varyantı, mikroglial fonksiyonu bozarak Alzheimer hastalığı riskini artırmaktadır. Hafif Bilişsel Bozukluk hastalarında bu tür varyantlar nadir olsa da, bulunduğunda daha hızlı ilerleme riski ile ilişkilidir.

Genetik dışı risk faktörleri de HBB gelişiminde büyük rol oynamaktadır. Özellikle modifiye edilebilir risk faktörleri arasında orta yaşta hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, fiziksel aktivite eksikliği, obezite, sağlıksız beslenme, majör depresyon ve düşük eğitim düzeyi öne çıkmaktadır [39]. Bu faktörler, hem beyin sağlığını doğrudan etkileyebilir hem de Alzheimer

patolojisinin klinik olarak ortaya çıkma eşiğini düşürebilir. Ayrıca, hem vasküler hem nörodejeneratif bileşenlerin eş zamanlı olduğu "karışık tip" HBB olguları da oldukça yaygındır.

Demografik olarak, yaş ilerledikçe HBB riski anlamlı şekilde artar [30]. Cinsiyet açısından bulgular tutarsızdır; bazı çalışmalarda erkeklerde HBB oranı daha yüksek bildirilmiş, bazılarında ise anlamlı fark gözlenmemiştir. Eğitim düzeyinin düşük olması, bilişsel rezervin azlığı nedeniyle HBB gelişme riskini arttırmaktadır. Ailede demans öyküsü de HBB için bağımsız bir risk faktörü olup, genetik geçiş ve benzer yaşam tarzlarının etkisini yansıtır.

Sonuç olarak, HBB poligenik ve multifaktöriyel bir hastalıktır. APOE ε4 taşıyıcılığı en güçlü genetik belirteç olarak ön plana çıksa da, diğer genetik varyantlar ve yaşam tarzı faktörleri bireyin genel risk profilini belirler. Günümüzde genetik testler genellikle araştırma düzeyinde sınırlı kalsa da, gelecekte bireyselleştirilmiş önleyici yaklaşımlar için önemli araçlar olabilir. Bu nedenle, HBB riskinin belirlenmesinde hem genetik hem çevresel faktörlerin bütüncül şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Tedavi Yaklaşımları

Günümüzde HBB için özel olarak onaylanmış bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Bu nedenle HBB yönetimi, yaşam tarzı müdahaleleri, risk faktörü modifikasyonu ve semptomatik tedavilere dayanmaktadır. Temel hedefler; bilişsel işlevlerin korunması veya iyileştirilmesi, demansa ilerlemenin yavaşlatılması ve eşlik eden semptomların (depresyon, uyku bozukluğu gibi) yönetilmesidir. Son beş yılda yayımlanan klinik çalışmalar ve güncellenmiş kılavuzlar ışığında, HBB için önerilen farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahaleler aşağıda ayrıntılı biçimde sunulmaktadır.

1. Farmakolojik Müdahaleler

Kolinesteraz İnhibitörleri: Amnestik HBB'nin Alzheimer hastalığına ilerleyebileceği düşüncesiyle, Alzheimer hastalığı için onaylanmış kolinesteraz inhibitörleri (donepezil, galantamin, rivastigmin), HBB'de de denenmiştir. Ancak çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarda bu ilaçların demansa ilerlemeyi anlamlı şekilde yavaşlatmadığı görülmüştür [30]. Örneğin, donepezil ile yapılan bir çalışmada başlangıçta hafif bilişsel iyileşmeler gözlense de, 3 yıl sonunda demansa dönüşüm oranlarında plasebo ile anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer sonuçlar galantamin ve rivastigmin için de geçerlidir.

Bunun yanı sıra, bu ilaçların mide-bağırsak yan etkileri (bulantı, ishal), bradikardi gibi olumsuz etkileri de dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, güncel klinik kılavuzlar kolinesteraz inhibitörlerinin HBB'de rutin kullanımını önermemektedir. Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN), bu ilaçların ancak hastaya "kanıta dayalı faydaların sınırlı olduğu ve kullanımın endikasyon dışı (off-label) olduğu" bilgisi verildikten sonra kullanılabileceğini belirtmektedir [30].

Memantin: Glutamaterjik yolakta NMDA reseptör antagonisti olan memantin, orta-ileri evre Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Ancak HBB üzerinde yapılan çalışmalarda anlamlı bilişsel ya da fonksiyonel fayda gösterilmemiştir. Dolayısıyla, HBB tedavisinde memantin kullanımı önerilmemektedir [34].

Diğer İlaçlar ve Takviyeler: Vitamin E gibi antioksidanların HBB'ye etkisi incelenmiş; ancak yüksek dozlarda kullanıldığında bile demansa ilerlemeyi önleyici etkisi gösterilememiştir. Ayrıca, yüksek dozda kanama riski gibi yan etkiler nedeniyle önerilmemektedir. Folat, B6 ve B12 vitaminleri; homosistein düzeylerini düşürebilir. Yüksek homosistein ile bilişsel gerileme arasında ilişki bildirilmiştir. Ancak bu vitamin takviyelerinin bilişsel işlevler üzerindeki etkileri tutarsızdır. Omega-3 yağ asitleri (balık yağı) ile yapılan çalışmalarda da HBB'de net bir fayda gösterilememiştir [40].

Diyabet ilaçları (örneğin metformin, glitzonlar) ve intranazal insülin gibi metabolik etkili ajanlar üzerine çalışmalar devam etmektedir; ancak bunlar halen deneysel düzeydedir ve sonuçlar tutarsızdır. Nootropikler, hormon tedavileri (östrojen), anti-inflamatuvar ajanlar ve çeşitli bitkisel takviyelerle yapılan çalışmalarda da HBB üzerine anlamlı fayda gösterilememiştir [41,42].

Bu nedenlerle, günümüzde HBB için bilişsel semptomlara yönelik spesifik bir ilaç önerilmemektedir. Klinik uygulamada öncelik, depresyonun antidepresanlarla tedavisi, uyku bozukluklarının düzeltilmesi, kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolü gibi eşlik eden durumların yönetimine verilir.

Gelişmekte Olan Tedaviler: 2021 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA), amiloid-beta'ya yönelik monoklonal antikor olan aducanumab'ı; 2023 yılında lecanemab'ı, 2024 yılında ise donanemab'ı Alzheimer hastalığının erken evresinde kullanıma onayladı. Bu ajanlar, amiloid plaklarını temizlemeyi ve hastalığın ilerleyişini yavaşlatmayı hedeflemektedir. Özellikle biyobelirteç pozitif olan prodromal Alzheimer hastalarında (amnestik HBB + pozitif amiloid PET veya BOS), bu ajanlar potansiyel olarak kullanılabilir hâle gelmiştir [35].

Bu ilaçlar, tüm HBB olgularında değil, sadece Alzheimer patolojisi doğrulanmış olanlarda kullanılabilir. Ayrıca beyin ödemi-kanaması gibi yan etkiler açısından dikkatli hasta seçimi ve düzenli MRG takibi gerektirir. Bu ilaçların uzun vadeli etkinliği halen araştırma aşamasındadır.

2. Non-Farmakolojik Müdahaleler

Bilişsel Eğitim ve Rehabilitasyon: Artan sayıda çalışma, HBB'de hedefe yönelik bilişsel eğitim programlarının faydalı olabileceğini göstermektedir. Bilişsel eğitim; bellek, dikkat, yürütücü işlevler gibi alanlara yönelik tekrarlı ve yapılandırılmış egzersizlerden oluşur. 2020 yılında yayımlanan bir meta-analiz, bilişsel eğitim uygulamalarının bilişsel performansı orta düzeyde arttırabildiğini ve günlük işlevselliği olumlu etkileyebildiğini göstermiştir [36].

Örneğin, hatırlama stratejileri, zamanlı geri getirme, ilişkisel çağrışım gibi tekniklerle yapılan bellek eğitimlerinin, hem test puanlarında hem de gerçek yaşam işlevlerinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Bu nedenle, HBB hastalarına formal bilişsel rehabilitasyon programlarına katılım veya zihinsel uyarıcı etkinliklere yönlendirme önerilmektedir. Bunlar arasında satranç, bulmaca çözmek, yeni dil öğrenmek gibi bilişsel olarak uyarıcı aktiviteler sayılabilir.

Fiziksel Egzersiz: Düzenli fiziksel egzersiz, beyin sağlığı açısından en güçlü müdahalelerden biridir. HBB hastalarında yürütülen randomize kontrollü çalışmalarda, aerobik egzersiz (örneğin tempolu yürüyüş) ve direnç egzersizlerinin (ağırlık çalışmaları) bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerde anlamlı iyileşmelere neden olduğu gösterilmiştir. Egzersizin etkisi; nörotrofik faktörlerin artışı (örneğin BDNF), inflamasyonun azalması, serebral perfüzyonun artması gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır.

Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN), HBB hastalarına haftada en az iki gün düzenli fiziksel aktivite yapılmasını önermektedir [30]. Egzersiz türü hastanın fiziksel kapasitesine göre belirlenebilir. Yürüyüş, yüzme, dans, yoga gibi düşük etkili aktiviteler de faydalı olabilir.

Yaşam Tarzı ve Risk Faktörü Modifikasyonu: Vasküler risk faktörlerinin yönetimi, HBB'nin ilerlemesini yavaşlatmada önemli bir stratejidir. Özellikle hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetin iyi kontrol edilmesi gerekmektedir.

Ayrıca:

- Akdeniz diyeti gibi beslenme modelleri öneriebilir.
- Sigara bırakılmalı, alkol tüketimi azaltılmalıdır.
- Uyku bozuklukları (özellikle obstrüktif uyku apnesi) tanınmalı ve tedavi edilmelidir.
- Depresyon ve anksiyete tedavi edilmelidir.
- Sosyal etkileşim ve zihinsel aktiviteler desteklenmelidir.

Çok bileşenli müdahale çalışmaları (örneğin FINGER çalışması) diyet, egzersiz, bilişsel eğitim ve risk faktörü yönetimini bir arada uygulayarak HBB üzerindeki olumlu etkileri göstermiştir. Bu tür programlar HBB için gelecekte standart yaklaşım hâline gelebilir.

Takip ve Destek: HBB hastaları düzenli olarak izlenmelidir (örneğin her 6-12 ayda bir). İzlemde bilişsel testler tekrarlanarak stabilite, iyileşme veya kötüleşme belgelenir. Ayrıca hasta ve ailesi, ilerleme olasılığı, güvenli sürüş, yasal planlama gibi konularda bilgilendirilmelidir. Hasta eğitimi ve destek grupları da sürece dâhil edilmelidir.

Sonuç olarak, günümüzde HBB tedavisinde öncelikli stratejiler farmakolojik olmayan müdahalelerdir.

Egzersiz, bilişsel eğitim, yaşam tarzı değişiklikleri ve eşlik eden hastalıkların yönetimi ile bireyin bilişsel sağlığı korunabilir. Yeni geliştirilen biyobelirteç bazlı tedaviler umut verici olmakla birlikte, sadece Alzheimer patolojisi doğrulanan HBB hastaları için uygundur. Bu nedenle, HBB'nin yönetimi multidisipliner, bireyselleştirilmiş ve bütüncül olmalıdır.

Sonuç

Hafif bilişsel bozukluk, çok yönlü nedenlerle ve gelişim dinamikleriyle yaşlanmanın kaçınılmaz bir parçası gibi görünse de durumun ilerlemesini ve olası komplikasyonlarını engellemek büyük ölçüde mümkündür. Yaşla birlikte görülen normal bilişsel değişikliklerle demans arasında yer alan önemli bir tanısal basamaktır. Tanı; günlük yaşam bağımsızlığını belirgin şekilde etkilemeyen, ancak ölçülebilir bilişsel bozulmayı saptamaya dayanır. MoCA gibi standart testler, HBB ile normal yaşlanma ve demans arasında ayrım yapmada yardımcı olurken, MRG ve amiloid PET gibi nörogörüntüleme belirteçleri hem etiyoloji hem de ilerleyiş açısından kritik bilgiler sunmaktadır. Özellikle amiloid pozitiflik, Alzheimer hastalığı süreci içerisinde yer alan prodromal vakaları tanımlamada önemlidir. Genetik düzeyde APOE ε4 taşıyıcılığı, HBB gelişimi ve Alzheimer'a ilerleme açısından güçlü bir risk faktörüdür. Bununla birlikte, HBB gelişimi genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin etkileşimiyle şekillenen multifaktöriyel bir süreçtir.

Günümüzde HBB için spesifik olarak onaylanmış bir ilaç bulunmamakla birlikte; egzersiz, bilişsel eğitim, sağlıklı beslenme ve vasküler risk faktörlerinin yönetimi gibi farmakolojik olmayan yaklaşımlar güçlü şekilde önerilmektedir. Kolinesteraz inhibitörleri gibi ilaçların ise faydasız olduğu gösterilmiş ve önerilmemektedir. Öte yandan, amiloid hedefli immünoterapilerin (donanemab, lecanemab gibi) HBB'nin Alzheimer'a ilerlediği biyobelirteç pozitif bireylerde kullanıma girmesi, tedavi yaklaşımlarında yeni bir dönemin habercisidir.

Sonuç olarak, HBB yönetimi multidisipliner ve bireye özgü olmalı; tanı sürecinde klinik, nöropsikolojik ve nörogörüntüleme verileri entegre edilmeli; takip ve önleyici stratejilere erken dönemde başlanmalıdır. Mevcut kanıtlar, yaşam tarzı düzenlemeleri ile bilişsel sağlığın korunabileceğini ve demans gelişiminin geciktirilebileceğini göstermektedir. Bu nedenle HBB, erken müdahale açısından önemli bir fırsat penceresi sunmaktadır.

Kaynaklar

1. Winblad, B., *et al.* Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 256, 240-246 (2004).
2. Kasper, S., *et al.* Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines. *World J Biol Psychiatry* 21, 579-594 (2020).
3. Doorn, J.M. & Kruer, M.C. Newly characterized forms of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 13, 413 (2013).
4. *Association., A.P. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). DSM-5. American Psychiatric Association.*, (Washington, 2013).
5. Manly, J.J., *et al.* Estimating the Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in the US: The 2016 Health and Retirement Study Harmonized Cognitive Assessment Protocol Project. *JAMA Neurol* 79, 1242-1249 (2022).
6. Bai, W., *et al.* Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged 50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies. *Age Ageing* 51(2022).
7. Lu, Y., *et al.* Prevalence of mild cognitive impairment in community-dwelling Chinese populations aged over 55 years: a meta-analysis and systematic review. *BMC Geriatr* 21, 10 (2021).
8. Roberts, R.O., *et al.* The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 78, 342-351 (2012).
9. Pinyopornpanish, K., *et al.* A household survey of the prevalence of subjective cognitive decline and mild cognitive impairment among urban community-dwelling adults aged 30 to 65. *Sci Rep* 14, 7783 (2024).
10. Luck, T., *et al.* Mild cognitive impairment in general practice: age-specific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Dement Geriatr Cogn Disord* 24, 307-316 (2007).
11. Wright, C.B., *et al.* Race/Ethnic Disparities in Mild Cognitive Impairment and Dementia: The Northern Manhattan Study. *J Alzheimers Dis* 80, 1129-1138 (2021).
12. Sanford, A.M. Mild Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med* 33, 325-337 (2017).
13. Hughes, T.F., *et al.* Exercise and the Risk of Mild Cognitive Impairment: Does the Effect Depend on Vascular Factors? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 35, 30-35 (2021).
14. Ghosh, S., Libon, D. & Lippa, C. Mild Cognitive Impairment: A Brief Review and Suggested Clinical Algorithm. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 29, 293-302 (2014).
15. F rank AR, P.R. Mild cognitive impairment. in *Handbook of Clinical Neurology* Vol. 1 (ed. I.D) (Elseiver., Edinburgh, 2009).
16. 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* 201, 19-25 (2002).
17. Rabinovici, G.D. & Jagust, W.J. Amyloid imaging in aging and dementia: testing the amyloid hypothesis in vivo. *Behav Neurol* 21, 117-128 (2009).
18. Morris, J.C., *et al.* Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch Neurol* 66, 1469-1475 (2009).
19. Smith, G.S., *et al.* Serotonin Degeneration and Amyloid-β Deposition in Mild Cognitive Impairment: Relationship to Cognitive Deficits. *J Alzheimers Dis* 96, 215-227 (2023).
20. Chiotis, K., *et al.* Imaging in-vivo tau pathology in Alzheimer's disease with THK5317 PET in a multimodal paradigm. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43, 1686-1699 (2016).
21. Bradburn, S., Murgatroyd, C. & Ray, N. Neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Ageing Res Rev* 50, 1-8 (2019).
22. Te, M., Zhao, E., Zheng, X., Sun, Q. & Qu, C. Leukoaraiosis with mild cognitive impairment. *Neurol Res* 37, 410-414 (2015).
23. Langa, K.M. & Levine, D.A. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA* 312, 2551-2561 (2014).
24. Fonte, C., *et al.* Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)* 11, 3138-3155 (2019).
25. Ornish, D., *et al.* Effects of intensive lifestyle changes on the progression of mild cognitive impairment or early dementia due to Alzheimer's disease: a randomized, controlled clinical trial. *Alzheimers Res Ther* 16, 122 (2024).
26. Albert, M.S., *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7, 270-279 (2011).
27. Petersen, R.C. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneap Minn)* 22, 404-418 (2016).
28. Chen, Y.X., *et al.* Diagnosis and Treatment for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines and Consensus Statements. *Front Neurol* 12, 719849 (2021).
29. StatPearls. (2025).

30. Petersen, R.C., *et al.* Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 90, 126-135 (2018).
31. Dubois, B., *et al.* Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct-An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurol* 81, 1304-1311 (2024).
32. Jack, C.R., *et al.* Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement* 20, 5143-5169 (2024).
33. Carson, N., Leach, L. & Murphy, K.J. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry* 33, 379-388 (2018).
34. Jongsiriyanyong, S. & Limpawattana, P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 33, 500-507 (2018).
35. Chapleau, M., Iaccarino, L., Soleimani-Meigooni, D. & Rabinovici, G.D. The Role of Amyloid PET in Imaging Neurodegenerative Disorders: A Review. *J Nucl Med* 63, 13S-19S (2022).
36. Noach, S., Witteman, B., Boss, H.M. & Janse, A. Effects of multidomain lifestyle interventions on cognitive decline and Alzheimer's disease prevention: A literature review and future recommendations. *Cereb Circ Cogn Behav* 4, 100166 (2023).
37. Choo, I.H., *et al.* Combination of 18F-FDG PET and cerebrospinal fluid biomarkers as a better predictor of the progression to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment patients. *J Alzheimers Dis* 33, 929-939 (2013).
38. Bellenguez, C., *et al.* New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet* 54, 412-436 (2022).
39. Jia, L., *et al.* Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *Lancet Public Health* 5, e661-e671 (2020).
40. Knöchel, C., *et al.* Omega-3 Fatty Acids: Repurposing Opportunities for Cognition and Biobehavioral Disturbances in MCI and Dementia. *Curr Alzheimer Res* 14, 240-254 (2017).
41. Jordan, F., *et al.* Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD011459 (2020).
42. Hui, E.K., Mukadam, N., Kohl, G. & Livingston, G. Effect of diabetes medications on the risk of developing dementia, mild cognitive impairment, or cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 104, 627-648 (2025).

3

Hafif Davranışsal Bozukluk

EZGİ YETİM ARSAVA[1], YAVUZ AYHAN[2]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID: 0000-0002-1132-3660

[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID: 0000-0002-4264-6649

Giriş

Nöropsikiyatrik belirtiler nörodejeneratif demansların ana ögelerindendir. Alzheimer Hastalığı (AH)'nda hastalık süresince nöropsikiyatrik belirtiler hastaların yarısından çoğunda görülmektedir [1]. Lewy Cisimcikli Demans (LCD)'ta anksiyete, depresyon, uyku sorunları daha prodromal evreden itibaren görülmektedir, psikotik belirtiler hastalığın ana ve destekleyici ölçütlerindendir [2]. Frontotemporal demans (FTD)'ta hastalığı tanımlayan belirtiler çoğunlukla nöropsikiyatrik niteliktedir [3]. Lisan ve motor sorunların ön planda olduğu nörodejeneratif demanslarda da erken dönemlerden itibaren nöropsikiyatrik belirtiler görülebilir. Nöropsikiyatrik belirtilerin tanısal anlamı aktif bir araştırma konusu olmuştur [4].

Nörodejeneratif demansların yaygınlığı ve tedavi çalışmaları göz önüne alındığında AH'nda erken evrede nöropsikiyatrik belirtiler öncelikli çalışma alanını oluşturmuştur. AH'de Hafif Bilişsel Bozukluk döneminde nöropsikiyatrik envanter (NPE) ile ölçülen 12 nöropsikiyatrik belirti boyutundan hemen tümü belli oranlarda görülebilir (tutarlı şekilde öfori boyutunun en az görülen belirti boyutu olduğu gözlenmektedir). Bunların arasında apati, anksiyete, depresif belirtiler, uyku bozukluklarının hastaların neredeyse yarısında görüldüğü geniş çaplı çalışmalarda bildirilmiştir. O halde AH açısından riskli gruplarda bu belirtilerin varlığı hastalığın erken dönem işareti olabilir ve belirtiler AH'nin erken tanısı için kullanılabilir.

Ancak yukarıda belirtildiği gibi nöropsikiyatrik belirtilerin demansların öncülü olarak görülmeleri AH'na has değildir. Özellikle LCD ve FTD'nin erken tespiti için de nöropsikiyatrik belirtilerin bir yeri olabilir. Takip eden altbaşlıklarda nörodejeneratif demanslarda erken dönemde görülen nöropsikiyatrik belirtiler hakkında kısaca bilgi verilecek, bu belirtilerin neden hastalık tezahürü olabileceği konusunda güncel hipotezler tartışılacaktır.

Alzheimer hastalığında demans öncesi dönemde nöropsikiyatrik belirtiler

Alzheimer hastalığında demans öncesi dönemde en sık tespit edilen nöropsikiyatrik belirtiler apati, anksiyete, depresif belirtiler ve uyku bozukluklarıdır [1]. Bu belirtiler demans öncesi dönemde hastaların yarıya yakınında görülürler ve hafif bilişsel bozukluk (HBB)'tan demansa dönüş için risk etmeni oluştururlar [5]. Bu belirtiler sık görülse de çalışmalarda psikoz da dahil nöropsikiyatrik belirtilerin tümünün prevalansının

HBB evresinde artmış olduğu ve bu belirtilerin demansa dönüş riskini arttırdığı dikkati çekmektedir [5,6]. Dolayısıyla demans öngörüsü açısından ideal bir tarama yönteminin nöropsikiyatrik spektrumu kapsayacak şekilde planlanması önemlidir.

Apati kişinin erken dönemde işlevselliğini etkileyen en önemli etmenlerdendir ve AH'na bağlı ekonomik yükün bir parçasıdır [7]. Apati farklı bileşenleri olan bir kavramdır ve güncel ölçüt seti apatiyi inisiyatif almada (başlatmada) azalma, ilgide azalma ve duygusal dışavurumda azalma olarak üç boyut olarak değerlendirmektedir [8]. Buna göre kişide apati varlığının tespiti için en az iki boyutta belirtilerin olması gereklidir. AH olan bireylerin demans öncesi dönemleri değerlendirildiğinde %50'ye varan prevalans düzeyleri bildirilmiştir [9,10]. İlişkiyi destekleyecek şekilde apati bilişsel olarak normal bireyler ve HBB durumunda artmış amiloid düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur [11,12]. Demans tanısı konmamış bireylerde apati varlığı düşük amiloid düzeyleri, daha kötü bilişsel durum ve demansa ilerleme ile ilişkilidir [13].

Depresif belirtiler demans öncesi AH'nda en sık görülen nöropsikiyatrik belirtilerinden biridir. Prevalans HBB grubunda yaklaşık %40 olarak tespit edilmiştir [14]. İleri yaşlı bireylerde depresyonun demans ve AH riskinde artış ile ilişkili olduğu müteaddit defalar gösterildiği için olası etyolojik ilişki ilgi çekici bir araştırma konusu olmuştur [15,16]. Ancak depresyonun yaygın bir psikiyatrik bozukluk olması nedeniyle hangi bireylerin risk altında olduğu veya hangi bireylerde Alzheimer patolojisi mevcut olduğunun daha iyi ölçütlerle tespit edilmesi gereklidir. Nitekim depresyondaki bireyler bir bütün olarak ele alındığında depresif belirtilerin amiloid patolojisi ile ilişkili olmadığına dair bulgular da saptanmıştır [17]. Depresif belirtiler bilişsel olarak normal bireylerde tau birikimi ile ilişkili olabilir [18]. HBB varlığında depresif belirtilerin major depresif bozukluk düzeyine ulaşmayabileceği dikkate alınmalıdır [19].

Anksiyete belirtileri demans öncesi dönemde sık görülen belirti gruplarındandır, HBB bireylerde prevalansı %30'a varan oranlarda tespit edilmiştir [20]. Anksiyete özgül olmayan bir belirti olup farklı psikiyatrik bozukluklarda hastalığa eşlik etmektedir, anksiyete varlığının diğer nöropsikiyatrik belirtileri de öngördüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur [21]. Bu nedenle riskli grupta anksiyete belirtilerinin varlığı direkt olarak AH'na işaret etmez. Nitekim anksiyete varlığı toplum temelli örneklerde demansa dönüşü öngören bir etmen olmuşken klinik örneklerde bu sonuç tekrarlanmamıştır [22]. Anksiyete belirtileri ile amiloidoz arasında ilişki gösteren çalışmalar olmakla birlikte ilişki tespit edemeyen çalışmalar da mevcuttur [21,23,24].

AH'de hastalık patolojisinin klasik bilişsel belirtilerin görülmesinden on-yirmi yıl önce başladığı düşünülmektedir. Toplum temelli çalışmalar 40-50 yaş arasında bilişsel sorunu bulunmayan bireylerde bile amiloid pozitifliğinin %10 nisbetinde olduğunu ortaya koymuşlardır [25]. Bazı bulgular özellikle beyin sapında tau birikiminin amiloid birikiminden de önce olduğunu ortaya koymuştur ve taunun locus ceruleus'un fonksiyonu ile ilişkili olduğunu savunmaktadır [26]. Dolayısıyla amiloid veya tau patolojik birikiminin bir klinik korelatı olabilir. Nitekim epidemiyolojik çalışmalar amiloid birikimi ile nöropsikiyatrik belirtilerin ilişkisini destekleyen bulgular ortaya koymuştur [27]. Spesifik nöropsikiyatrik belirtilerin nörodejeneratif demansların öncülleri olma niteliği açısından farklı anlamları olabilir, örneğin bilişsel olarak normal bireylerde anksiyete belirtileri ile amiloid/ tau arasında bir ilişki tespit edilmemiştir [28]. Dolayısıyla riskli demografik gruplarda nöropsikiyatrik belirtilerin başlangıç ve süreçleri açısından detaylı değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Diğer nörodejeneratif demanslarda demans öncesi nöropsikiyatrik belirtiler

Alzheimer hastalığının yaygınlığı göz önüne alındığında diğer nörodejeneratif demanslarda erken dönem nöropsikiyatrik belirtileri değerlendiren çalışmaların daha az olması şaşırtıcı değildir. Lewy cisimcikli demansın HBB evresindeki hastalarda nörospsikiyatrik belirtiler sık görülmektedir; hastaların %40'ından fazlasında iki veya daha fazla destekleyici ölçütlerde yer alan anksiyete, apati, depresif belirtiler, sanrılar veya görme dışı varsanılar olduğu bildirilmiştir [29]. Depresyon bakımverenlerin sık şikayet ettiği bir prodromal belirtidir, hastaların dörtte birinden yarısına uzanan sıklıklarda LCD tanısı öncesi dönemde depresif/ anksiyöz belirtiler ve apati gözlenmiştir [30-32]. Prodromal dönemde destekleyici nöropsikiyatrik

belirtiler dikkat, yürütücü işlevler gibi bilişsel işlevlerde bozulma ile ilişkili bulunmuştur [33]. Kısıtlı sayıda çalışma psikiyatrik başlangıçlı vakalarda depresyonun başlangıçta en sık görülen nöropsikiyatrik belirti grubu olduğunu göstermiştir [34]. Bu bulgular prodromal LCD ölçüt setinde nöropsikiyatrik belirtilerin de kendisine yer bulmasına neden olmuştur [35].

Var olan kısıtlı sayıda araştırma davranış varyantı FTD tanısı konan hastaların yarıya yakınının daha önce psikiyatrik bir tanı aldığını göstermektedir [36]. Hastaların başlangıç belirtilerini değerlendiren çalışma sonuçları değişkenlik göstermektedir, negatif frontal belirtilerin daha sıklıkla başlangıç belirtisi olduğunu öne süren çalışmalar olduğu gibi disinhibisyonun ilk belirti olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [37,38]. Genetik frontotemporal demans olgularının demans gelişim öncesi değerlendirmelerinde anksiyete ve depresyon belirtilerinin *GRN* ve *MAPT* taşıyıcılarında, psikotik belirtilerin *C9orf72* taşıyıcılarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir [39].

Nöropsikiyatrik belirtiler demansları erken tanımada kullanılabilir mi? Hafif davranışsal bozukluk kavramı

En sık görülen demans olması nedeniyle nöropsikiyatrik belirtilerin demans öncülü olarak kullanımı ile ilgili tartışma AH üzerinde yoğunlaşmışsa da Hafif Davranışsal Bozukluk (HDB) kavramı ilk olarak davranış sorunlarının FTD öncülü olabileceği vurgusuyla ortaya atılmıştır [40]. HDB için atıfta bulunulan bu çalışmada ölçütler, 60 yaş üzeri kişilerde davranış bozukluğu olması, belirtilerin en az 6 aydır sürüyor olması, bilişsel bir şikayet olmaması, işlevselliğin normal olması ve demans olmaması olarak belirlenmiştir. Belirtiler akut başlangıçlı olmamalı ve belirtileri daha iyi açıklayan bir dahili, nörolojik veya psikiyatrik bir hastalık olmamalıdır. Diğer psikiyatrik tanılar ile daha iyi açıklanamayan geç başlangıçlı davranışsal ve psikolojik belirtilerin nörodejeneratif demansların bir tezahürü olabileceği fikrinden hareketle Alzheimer's Association Nöropsikiyatrik Belirtiler İlgi Grubu standart ölçütler oluşturmayı kararlaştırmış; daha önce benzer tarifleri karşılayacak ölçütleri gözden geçirmiş; durumu ifade etmek için 'Hafif Davranışsal Bozukluk' terimini korumaya karar vererek ölçüt setini oluşturmuştur ('Hafif' kelimesi nöropsikiyatrik belirtilerin şiddetini değil bilişsel bozukluk şiddetinin HBB'dekinden daha yüksek olmaması gerektiğini ifade etmektedir) [41]. Tablo 1'de sunulan bu ölçüt seti, demans sendromu olmayan bireylerde 50 yaş ve üstünde başlayan 5 farklı boyutta tanımlanan belirtileri göstermektedir. Davranış ya da kişilik değişikliklerinin mevcut psikiyatrik bozukluk ile açıklanamıyor olması gereklidir.

Hafif davranışsal bozukluk ölçütleri belirlenirken belirtiler 5 ana boyuta kümelenmiştir. Bunlar motivasyon, dürtü kontrolü, duygu ifadesi, sosyal biliş ve psikoz benzeri belirtiler başlıklarında gruplanmıştır. Bu başlıklar AH'nda NPE ile tespit edilen belirtilerin kümelenmesini yansıtmaktadır; çalışmalarda genellikle ajitasyon, irritabilite, aberan motor davranışlar bir küme, varsanı ve sanrılar bir küme, depresyon, anksiyete bir küme, öfori ve disinhibisyon bir kümede toplanmakta, apati bazen müstakil bir faktör olarak ortaya çıkmakta bazen de depresyon ve anksiyete ile birlikte yer almaktadır [42]. Yaygınlık çalışmaları bulgularından farklı olarak kavramsal olarak bir arada değerlendirilen öfori, depresyon, anksiyete gibi duygu durum belirtilerinin bir başlık altında toplandığı görülmektedir.

ISTAART grubu bir sonraki aşamada bu ölçütlerin klinik ve araştırmalarda kullanımını sağlamak için liste şeklinde bir enstrüman hazırlamıştır [43]. Bu liste (HDB-C) HDB ölçütlerinde belirlenen 5 boyutu değerlendiren toplam 34 sorudan oluşmaktadır. Motivasyon boyutunda bilişsel, davranışsal ve duygusal apatiyi değerlendirecek şekilde 6 soru; duygu boyutu depresyon ve anksiyeteyi değerlendirecek şekilde 6 soru; dürtü boyutu 12 soru; sosyal uygunsuzluk boyutu 5 soru; 'psikoz' boyutu 5 soru ile taranmaktadır. Ölçeğin hastanın kendisinden ziyade bakımvereni tarafından doldurulması önerilmektedir. Sorulan her soru için önce evet/ hayır yanıtı verilmekte, evet yanıtı verilen sorular için hafif/ orta/ ağır olmak üzere şiddet değerlendirmesi yapılmaktadır. Farklı kültürlerde ve farklı klinik durumlarda HDB için farklı eşik değerler belirlenmiştir. Örneğin HBB olan bireylerde HDB-C eşik değeri 6,5 olarak gözlenmiştir [44]. Özellikle afekt ve motivasyon belirtileri HBB olan bireylerde öznel bilişsel bozukluğu olan bireylerden daha fazla gözlenmiştir [45]. HDB-

C'nin Türkçeye çevrilmiş ve geçerlik-güvenirlik çalışması yapılmıştır [46] (Tablo 2). Türkçe psikometri çalışmasında HBB ve Alzheimer Hastalığı demans grupları bir bütün halinde kontrol grubu ile karşılaştırılmış, iki grubu ayıran optimal eşik değer 8,5 olarak belirlenmiştir.

Tablo 1. ISTAART Hafif Davranışsal Bozukluk Araştırma Ölçütleri

1. Hayatın ilerleyen dönemlerinde (50 yaş ve sonrası) ve 6 ay boyunca aralıklı olsa da devam eden, hasta, bakımvereni veya klinisyen tarafından gözlemlenen davranış veya kişilik değişiklikleri.
a. Azalmış motivasyon (örneğin, ilgisizlik, spontanite eksikliği, kayıtsızlık)
b. Duygu durum bozuklukları (örneğin, anksiyete, depresyon, labilite, öfori, sinirlilik)
c. Dürtü kontrolü bozukluğu (örneğin, ajitasyon, disinhibisyon, kumara düşkünlük, obsesyon, perseverasyon, uyarana bağlılık)
d. Sosyal uygunsuzluk (örneğin, empati eksikliği, içgörü kaybı, sosyal zarafet veya incelik kaybı, katılık, önceki kişilik özelliklerinin daha vurgulu olması)
e. Anormal algı veya düşünce içeriği (örneğin sanrılar, varsanılar)
2. Davranışlar, aşağıdaki alanlardan en az birinde en azından minimal bir bozulmaya neden olacak kadar şiddetlidir:
a. Kişiler arası ilişkiler
b. Sosyal işlevselliğin diğer yönleri
c. Çalışma yerinde performans
Hasta, genellikle günlük yaşamda bağımsız işlevini sürdürmeli ve minimal yardımlar veya destek ile işlev görmelidir.
3. Eşlik eden durumlar mevcut olsa da, davranışsal veya kişilik değişiklikleri başka bir psikiyatrik bozukluğa (örneğin, yaygın anksiyete bozukluğu, majör depresyon, manik veya psikotik bozukluklar), travmatik veya genel tıbbi nedenlere ya da bir madde veya ilaçların fizyolojik etkilerine bağlanamaz.
4. Hasta, demans sendromu için kriterleri karşılamaz (örneğin, Alzheimer hastalığı, frontotemporal demans, Lewy cisimcikli demans, vasküler demans, diğer demanslar). HBB (Hafif Bilişsel Bozulma), HDB (Hafif Davranışsal Bozukluk) ile aynı anda teşhis edilebilir.

Tablo 2. Hafif Davranışsal Bozukluk Kontrol Listesi (MBI-C)

Kişinin davranışı en az 6 aydır mevcut (sürekli olarak veya gelip geçici) ve kişinin kendi davranış paterninden farklı şekildeyse "evet" i işaretleyin. Aksi taktirde "hayır" ı işaretleyin. **Lütfen şiddeti derecelendirin:** **1 = Hafif (fark edilir, ancak önemli bir değişiklik değil);** **2 = Orta (önemli, ancak dramatik bir değişiklik değil);** **3 = Şiddetli (çok belirgin veya önemli, dramatik bir değişim).** **Bir soruda 1'den fazla madde varsa, en ağır olanı değerlendirin.**					
	Evet	**Hayır**	**Şiddeti**		
Bu bölüm ilgi, motivasyon ve güdülenmeyi tarifler					
1-Kişi arkadaşlarına, ailesine ve ev içi aktivitelere ilgisini kaybetti mi?			1	2	3
2-Kişi genellikle ilgisini çekmiş olan konulara karşı merakını kaybetti mi?			1	2	3
3-Kişi kendiliğinden daha az şey yapar veya daha az aktif hale geldi mi? Örneğin; kişinin konuşma başlatma veya sürdürme olasılığı azaldı mı?			1	2	3
4- Kişi görevleri veya ilgi alanlarıyla ilgili harekete geçme konusunda motivasyonunu kaybetti mi?			1	2	3
5- Kişi her zamanki haline kıyasla daha az sevecen ve/veya duygularından yoksun mu?			1	2	3
6- Kişi artık hiçbir şey ile ilgilenmiyor mu?			1	2	3
Bu alan duygudurum ya da bunaltı belirtilerini tarifler.					
1-Kişide üzüntü hali başladı mı veya kişi daha keyifsiz görünüyor mu? Ağlama atakları oluyor mu?			1	2	3
2- Kişinin keyif alma kapasitesi azaldı mı?			1	2	3
3- Kişinin geleceği konusunda cesareti kırıldı mı veya kişi kendisini yetersiz/başarısız hissediyor mu?			1	2	3
4- Kişi kendisini aileye yük olarak görüyor mu?			1	2	3
5- Kişi rutin aktiviteleri ile ilgili (örneğin günlük olaylar, ziyaretler vs) daha kaygılı ya da endişeli oldu mu?			1	2	3
6-Kişi kendini çok gergin hissediyor yani rahatlamayı beceremiyor mu veya titreme gelişti mi veya panik belirtileri gelişti mi?			1	2	3

Tablo 2. Devamı

	Evet	Hayır	Şiddeti		
Bu bölüm hazzı erteleyebilmeyi, kontrol davranışını, dürtüleri, oral alımı ve/veya ödülde değişiklikleri tarifler.					
1-Kişi daha ajite, agresif, çabuk kızan veya ani duygudurum değişiklikleri gösteren bir hale geldi mi?			1	2	3
2-Kişi nedensizce veya kendisine uymayacak şekilde tartışmacı oldu mu?			1	2	3
3-Kişi daha fevri yani düşünmeden davranıyormuş gibi görünüyor mu?			1	2	3
4-Kişi karakterine uymayacak ya da kendisine/başkalarına zarar verebilecek şekilde dokunma, kucaklama, eliyle yoklama gibi cinsel olarak engellenmemiş veya izinsiz davranışlar sergiliyor mu?			1	2	3
5- Kişi hayal kırıklığına daha kolay uğruyor mu veya daha kolay sabırsız oluyor mu? Ertelemelerle başa çıkmada veya olayları veya sırasını beklemede zorlanıyor mu?			1	2	3
6- Kişi araba kullanırken önceden yapmadığı şekilde tedbirsiz davranışlar veya muhakeme kusuru sergiliyor mu (örn, hızlı araba kullanma, ani beklenmedik dönüşler, ani şerit değiştirme, vs) ?			1	2	3
7- Kişi daha inatçı veya katı oldu mu? Örneğin; kendine uymayacak şekilde ısrarcı veya başkalarının görüşlerini fark etmekte/dinlemekte isteksiz veya yetersiz mi?)			1	2	3
8-Kişinin yeme davranışında bir değişiklik var mı? Örneğin; aşırı yeme, ağzını tıka basa doldurmak, sadece belirli yiyecekleri yemekte ısrarcı olmak veya yiyecekleri kesinlikle aynı sırada yemek gibi.			1	2	3
9-Kişi yiyecekleri artık lezzetli ya da zevkli bulmuyor mu? Daha az mı yiyor?			1	2	3
10-Kişi öncesinde yapmadığı halde, eşyaları istifliyor mu?			1	2	3
11-Kişi basit tekrarlayıcı davranışlar veya zorlantılar geliştirdi mi?			1	2	3
12- Kişi son zamanlarda sigara içmeyi, alkol veya ilaç alımını veya kumar oynamayı kontrol etmekte güçlük çekiyor mu veya dükkanlardan eşya çalmaya başladı mı?			1	2	3
Bu bölüm toplumsal normlara uyabilme, sosyal inceliklere, nezaket ve empatiye sahip olabilmeyi tarifler.					
1- Kişi sözleri veya davranışlarının başkalarını nasıl etkileyebileceği ile ilgili daha az mı endişe duyuyor? Başkalarının hislerine karşı daha duyarsızlaştı mı?			1	2	3
2-Kişi genellikle aleni olarak konuşulmayan çok kişisel veya özel mevzular hakkında açıkça konuşmaya başladı mı?			1	2	3
3- Kişi kaba veya terbiyesiz şeyler söylüyor mu veya daha önce söylemeyeceği şekilde açık saçık cinsel yorumlar yapıyor mu?			1	2	3
4- Kişi umumi veya özel ortamlarda nasıl davranılacağı veya ne söyleneceği ile ilgili olarak daha önce sahip olduğu sosyal muhakemesini kaybetmiş izlenimi veriyor mu?			1	2	3
5- Kişi yabancılar ile tanıdıkmış gibi konuşuyor mu veya yabancıların etkinliklerine davetsizce müdahil oluyor mu?			1	2	3
Bu alan güçlü şekilde savunulan inançları ve duyusal yaşantıları tarifler.					
1- Kişi tehlikede olduğuna dair veya diğer insanların kendisine zarar vermekle veya kendisine ait eşyaları çalmakla ilgili plan yaptıklarına dair inançlar geliştirdi mi?			1	2	3
2- Kişi diğer insanların niyetleri ya da amaçları konusunda şüphecilik geliştirdi mi?			1	2	3
3- Kişinin gücü, zenginliği ya da becerileri konusunda gerçekçi olmayan inanışları var mı?			1	2	3
4- Kişi sesler duyduğunu tarif ediyor mu veya hayali insanlarla veya "ruhlarla" konuşuyor mu?			1	2	3
5- Kişi gerçekte olmayan, örneğin başkalarına hayali gelen (insanlar, hayvanlar veya böcekler gibi) şeyler gördüğünü bildiriyor veya bunlardan yakınıyor veya bunları görüyormuş gibi davranıyor mu?			1	2	3

Hafif davranışsal bozukluk ölçütleri geliştirildikten ve kontrol listesi yayımlandıktan sonra pek çok araştırmada kullanılmıştır. HDB, Alzheimers Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) örnekleminde HBB ve AH demansı için riski kademeli olarak arttırmaktadır; psikoz boyutunun varlığında Alzheimer riski en yüksek tespit edilmiştir [47]. Bu örneklemde en sık görülen boyutlar afekt ve dürtü bozuklukları boyutları olmuştur. 2020 tarihli bir metaanaliz sonuçlarına göre HDB-C kullanılan çalışmalarda HDB prevalansı bilişsel olarak normal bireylerde %17, öznel bilişsel bozuklukta %35, HBB olan bireylerde %45 olarak tespit edilmiştir [48]. Aynı grubun HDB boyutları incelendiğinde, takiplerinde hastalık spektrumunun

dürtü ve daha sonra motivasyon boyutlarındaki sorunlar tutarlı şekilde en sık görülen sorunları oluşturmaktadır. Ancak prevalans konusunda çalışma sonuçlarının fark gösterdiği, bazı merkezlerde özellikle HBB grubunda HDB prevalansının %85'i bulduğu bildirilmiştir [45]. HDB varlığı geniş örneklemlerde bilişsel olarak normal bireylerde AH'na dönüşü yordayıcı bir etmen olarak bulunmuştur [50].

Hafif davranışsal bozukluk prevalansını Alzheimer dışı demanslarda araştıran henüz az sayıda çalışma mevcuttur. Kısıtlı veri LCD'de HBB'den demansa uzanan spektrumda artan HDB belirtileri olduğunu göstermiştir [51]. HDB belirtileri erken dönem Parkinson hastalığında da sık görülmektedir ve Parkinson hastalığında genel bilişsel bozulma ile ilişkili bulunmuştur [51,52]. Orta ölçekli bir örneklemde amiloid pozitifliği ile birlikte DAT-SPECT pozitif olan bireyler her iki patolojinin de olmadığı bireyler ile mukayese edildiğinde HDB psikoz belirtilerinin kopatoloji grubunda daha yüksek olduğu bulunmuştur [53]. HDB belirtilerini FTD örneklemlerinde araştıran henüz tek çalışmada tahmin edilebileceği gibi apati ve dürtü boyutları davranış varyantı FTD bireylerde kontrollere göre daha yüksek tespit edilmiştir ancak prodromal FTD için HDB'nin kullanımına yönelik yeterli veri mevcut değildir [54].

Son olarak HDB kavramının kullanılmasıyla oluşabilecek bazı potansiyel sorunları vurgulamak isteriz. HDB kavramı tanım gereği başka bir psikiyatrik hastalık ile daha iyi açıklanamayan belirtiler için kullanılabilir. Yani bir kişiye majör depresif bozukluk tanısı konuyor ise HDB kavramı kullanılamamaktadır. Bu yaklaşımın iki yönden sorunu olabilir. Birincisi, psikiyatrik bozukluklar için hastalık patolojisini (etyoloji) gösterecek belirteçler mevcut değildir. Yani stres, tiroid bozuklukları, vitamin eksiklikleri gibi çok farklı nedenler ile depresif belirtiler ortaya çıkabileceği gibi bazı bireylerde kendiliğinden de depresif belirtiler gelişebilir ve bir dış etmenin varlığı ya da yokluğu bireylerde nörodejeneratif süreçlerin olmadığı anlamına gelmez. İkincisi, hastalık belirti şiddetine depresyon tanısı konan bir bireyde HDB kavramı kullanılamayacaktır oysa belirti şiddetinin etyoloji ile bir ilgisi olmayabilir. Dolayısıyla psikiyatrik hastalıkların dışlanması, nörodejeneratif demans patolojisi olan bazı bireylerin atlanmasına sebebiyet verebilir. Bir potansiyel sorun da HDB kavramının farklı alt boyutlardan oluşmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle HDB-C'nin yekpare bir araç olarak kullanılması, bazı belirti boyutlarından sağlanan bilgilerin göz ardı edilmesi riskini taşımaktadır. Örneğin HDB-C'nin yalnız psikoz boyutunda sorunlar tespit edilmesi toplam puan ne olursa olsun nörodejeneratif demanslar için uyarıcı olabilir. HDB-C uygulamalarında kavramın bu tür eksiklikleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Hafif davranışsal bozukluk kavramının nörodejeneratif hastalıklarda biyolojik karşılığı

Hafif davranışsal bozukluk çeşitli dejeneratif, metabolik ve sinaptik disfonksiyon biyobelirteçleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu biyobelirteçler, AH gibi nörodejeneratif demanslarda HDB'nin hastalık patolojisi ile ilişkisini ortaya koymak için yararlı olabileceğini ve dolayısıyla HDB'nin erken teşhisi ve müdahale için önemli bir gösterge olabileceğini ortaya koymaktadır.

Hafif davranışsal bozuklukta amiloid patolojisi

Çalışmalar, HDB'nin düşük plazma Aβ42/Aβ40 oranları ile ilişkili olduğunu ve bunun da AH'nin erken biyokimyasal süreçleriyle bağlantılı olabileceğini göstermektedir [55,56]. Dahası, HDB, amiloid patolojisi olan bireylerde, bilişsel bozukluklar ortaya çıkmadan önce bile gözlemlenebilir ve bu da HDB'yi AH'nin erken bir klinik belirtisi olarak konumlandırmaktadır [56].

Kesitsel ve uzunlamasına amiloid PET çalışmaları, HDB'de tüm beyin ve striatal amiloid yükünün arttığını göstermektedir [57,58] Kesitsel olarak bakıldığında, HDB-C toplam puanları daha yüksek amiloid birikimi ile korelasyon göstermektedir [58]. En güçlü korelasyona sahip beyin bölgeleri, AH ile ilişkili amiloid değişikliklerinin patolojik evrelerini takip etmektedir [59,60]. Ancak anlamlı ilişki saptanmayan

PET çalışmaları da bulunmaktadır [61]. Farklı örneklem büyüklükleri ve HDB için kullanılan farklı değerlendirme yöntemleri bu çelişkili sonuçları açıklayabilir.

Bilişsel olarak normal ancak AH açısından aile hikayesi nedeniyle risk taşıyan bireylerde nöropsikiyatrik semptom yükü amiloid PET'te daha yüksek amiloid birikimi ile ilişkilendirilmiştir [62]. Uzunlamasına çalışmalarda da bilişsel işlevleri normal olan ya da HBB olarak sınıflanan bireylerde, şiddetli nöropsikiyatrik belirtilerin PET'te amiloid yükünde daha hızlı artış ve daha yüksek bilişsel gerileme riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır [57].

BOS biyobelirteçleri ile HDB arasındaki ilişki incelendiğinde; Ismail ve arkadaşları tarafından iki farklı kohorta dayanan yakın tarihli bir çalışma, HDB'nin hem kesitsel hem de uzunlamasına gözlemlerde BOS'da düşük Aβ42 seviyesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir [63]. Bu durum, nöropsikiyatrik belirtilerin nörodejenerasyon riskini yordayıcı olduğunu ve bu bağlamda riskli grupların değerlendirilmesinde HDB ölçütlerinin kullanılmasının önemini vurgulamaktadır. Örneğin; anksiyete, ajitasyon ve agresyon gibi belirti grupları HBB'li bireylerde BOS'ta düşük Aβ42 seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde apati, demansı olmayan bireylerde daha düşük BOS Aβ42/total-tau oranıyla ilişkili saptanmıştır [64]. Depresif belirtilerin de klinik olarak demansı olmayan ancak amiloid patolojisi ve nörodejenerasyon için belirteçleri pozitif olan bireylerde daha kötü bilişsel işlev ve epizodik bellek ile ilişkili olduğu bulunmuştur [65]. Uzunlamasına çalışmalarda da amiloid yükü daha belirgin olan vakalarda depresif belirtilerin bilişsel gerileme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [66]. Nedensellik kesin olarak belirlenemese de bu bulgular, HDB ile bilişsel gerileme arasındaki bu bağlantıya amiloid patolojisinin kısmen aracılık edebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde kalıcı ve geç başlangıçlı nöropsikiyatrik belirtilerin demansın tespiti ve prognozundaki önemi aşikar olmaktadır [56].

Amiloid yolakla ise ilişkili genetik faktörlerin HDB'deki rolü hakkında bilgi sınırlıdır. APOEε4 alelinin varlığı, subkortikal amiloidozu olan ancak demans gelişmemiş bireylerde daha yüksek anksiyete semptomları ile ilişkilendirilmiştir [67]. Ayrıca, otozomal dominant kalıtımla geçen AH ilişkili gen mutasyonlarını (*APP, PSEN1 ve PSEN2*)taşıyan bireylerde de sporadik vakalara benzer şekilde amiloid yükü nöropsikiyatrik belirtilerle ilişkilidir [62]. Bu bulgular, amiloid disregülasyonuna genetik yatkınlığı olan bireylerde, preklinik veya prodromal demans evrelerinde görülen nöropsikiyatrik semptomların, altta yatan amiloid patolojisinin bir göstergesi olduğu fikrini desteklemektedir [55].

Hafif davranışsal bozukluk - tau patolojisi ilişkisi

Amiloid patolojisine kıyasla, HDB ve tau biyobelirteçleri arasındaki ilişkiyi araştıran klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar daha az tutarlıdır. Tau-PET görüntüleme ve BOS'ta tau birikiminin, preklinik AH olan bireylerde daha yüksek HDB skorları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [68]. HBB'si olup nöropsikiyatrik semptomlar gösteren bireylerde, nöropsikiyatrik belirtileri olmayan bireylerle kıyaslandığında tau patolojisi ile bilişsel bozulma arasındaki ilişkinin daha güçlü olduğu görülmüştür, dolayısıyla tau patolojisi olan kişilerde nöropsikiyatrik belirtiler bilişsel gerilemenin göstergesi olabilir [69]. Farklı HDB alanlarının ayrı ayrı değerlendirildiği bir çalışmada duygudurum ve dürtü kontrol bozukluğu, Braak bölgeleri I-II'de PET'te daha fazla tau patolojisiyle ve ayrıca BOS'ta daha yüksek p-tau181 seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir [68].

Hafif davranışsal bozukluk - tau patolojisi ile ilişkili bilgilerin tutarsız olduğundan söz etmiştik. Örneğin; demansı olmayan bireyler incelendiğinde PET'te tau patolojisi ve HDB arasında hem kesitsel olarak [57,70] hem de uzunlamasına [57] anlamlı bir ilişki saptanamayan çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmalar için bir eleştiri, amiloid patolojisi olmayan bireyleri de içeriyor olmalarıdır. Çünkü amiloid patolojisi, Alzheimer hastalığının nöropatolojik açıdan erken etkilenen alanlarında HDB ve tau arasındaki ilişkiyi etkilemektedir [71]. Özellikle, amiloid patolojisi olan grupta, HDB, Braak I ve Braak III bölgelerindeki tau tutulumu ile ilişkiliyken, amiloid patolojisi olmayan grupta, HDB, Braak III'teki tau tutulumuyla yalnızca negatif ilişkili saptanmıştır [71]. Bu negatif korelasyon, diğer patolojilerin de HDB patofizyolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir [71]. Bu bulgulara dayanarak, HDB'nin tipik bir Alzheimer nöropatolojisi

süreci izlediği de görülmektedir [71]. Ayrıca HDB-tau ilişkisi göstermeyen çalışmalarda HDB'yi karakterize etmek için HDB-C ölçeği değil NPE kullanılmıştır, bu da sonuçları etkileyen bir etmen olabilir [57]. Ancak yine NPE kullanılan ve tau ile nöropsikiyatrik belirtilerin ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Örneğin ailesinde sporadik Alzheimer hastalığı öyküsü bulunan bilişsel olarak normal bireylerin incelendiği PREVENT-AD çalışmasında, PET aracılığı ile değerlendirilen tau birikimi ile nöropsikiyatrik semptomlar arasında bağlantı saptanmıştır [62]. Buna göre daha az semptomu olanlarda daha az tau birikimi izlenmiştir. En güçlü ilişki ise PET'teki entorinal korteks tau sinyalinde gözlemlenmektedir ki bu durum HDB'nin Alzheimer'deki tau patolojisinin zamansal ilerlemesinin erken evrelerini yansıttığı hipotezini daha da desteklemektedir.

Tau patolojisinin HDB ile ilişkisinin anatomik ve fizyolojik kökenine dair mekanizmalar karmaşık ve çok yönlüdür. Özellikle "Dikkat çekerlik (salience)" ağındaki değişiklikler, tau birikimi ile davranışsal semptomlar arasındaki ilişkiye aracılık ediyor olabilir [72]. HBB olan bireylerde apati ve yeme bozuklukları, temporal lob ve prefrontal kortekteki tau birikimi ile ilişkili bulunmuştur [73].

BOS'tan elde edilen sonuçlar da tau-HDB ilişkisini desteklemektedir [63]. Özellikle, daha yüksek BOS p-tau ve t-tau seviyeleriyle ve p-tau/Aβ42 ve t-tau/Aβ42 oranları HDB için yordayıcı bulunmuştur [63]. Geniş örneklemli bir çalışmada bireyler bilişsel olarak etkilenmemiş olsalar dahi kesitsel düzeyde nöropsikiyatrik semptom şiddeti ile BOS p-tau181 düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttur; ancak bu bulgular yıllık izlemlerde boylamsal açıdan anlamlılığını korumamaktadır [74].

Plazma p-tau181, AH demansını yordama konusunda umut verici plazma belirteçlerindendir [75-77]. Kognitif olarak normal bir bireyde HDB ile plazma p-tau181 arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur [78], bu bulgu da kognitif olarak normal bireylerde demans gelişimini yordamak için HDB'nin kullanışlılığını vurgulamaktadır.

Amiloid birikimine kıyasla, tau patolojisi Alzheimer'deki bilişsel bozuklukla daha iyi korelasyon göstermektedir [79] ve nöropsikiyatrik semptomlar da bu örüntüyü takip etmektedirler. Öte yandan, amiloid patolojisi olmadığında ise HDB; vasküler, TDP-43 veya Alzheimer dışı tau patolojileri, heliks olmayan tau ve yalnızca 3R veya 4R tauopatileri gibi diğer patofizyolojik mekanizmalarla ilişkilendirilebilir. Bu tauopatilerin HDB ile ilişkisini değerlendirmek için henüz yeterli veri mevcut değildir.

Sonuç olarak HDB ile amiloid patolojisi arasındaki ilişki, tau patolojisine kıyasla nispeten daha güçlü kanıtlar göstermektedir. Bu durum HDB'nin henüz tau patolojisi belirginleşmemiş bir nörodejeneratif sürecin erken klinik bir tezahürü olabileceği yönündeki varsayımı desteklemektedir [57].

Diğer sıvı biyobelirteçleri

Nöroflaman Hafif Zincir (NfL) aksonlarda yerleşimli yapısal bir iskelet proteinidir. NfL düzeyleri nöron hasarını gösteren bir biyobelirteç olarak farklı nörolojik hastalıklarda kullanılmaktadır. NfL BOS ve plazma düzeyleri, FTD, AH, vasküler demans gibi farklı hastalıklarda yükselmektedir [80]. Çalışmalar, HDB olarak sınıflanan bireylerde yaş ve HBB varlığı gibi faktörler kontrol edildikten sonra bile zamanla plazma NfL seviyelerinde artış gözlendiğini göstermektedir [81]. Bu ilişki tersten değerlendirildiğinde ise demans olmayan bireylerde plazma NfL'nin yüksek bazal düzeyleri, HDB'nin gelişmesiyle ilişkilidir [82]. Dolayısıyla, NfL'nin nörodejeneratif süreçlerle bağlantılı davranışsal bozukluklar açısından risk altında olanları belirlemede bir biyobelirteç olarak potansiyeli bulunmaktadır. NfL düzeyleri, depresyon, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik bozukluklara kıyasla davranış varyantı FTD hastalarında çok daha yüksektir. Bu bulgu NfL'nin, nörodejeneratif demanslar ile birincil psikiyatrik bozukluklardan ayırt etmedeki potansiyel yararını vurgulamaktadır [83,84].

Glial fibriler asidik protein (GFAP), bir astrositik aktivasyon belirtecidir. Plazma GFAP düzeylerinin özellikle demans öncesi dönemlerde nöropsikiyatrik belirtilerle ilişkili olabileceğine dair veriler bulunmaktadır [85]. Bazı çalışmalarda yüksek plazma GFAP düzeyleri depresyon veya depresif semptomlar ile ilişkili bulunmuş olsa da [86, 87] HDB olan bireylerde GFAP düzeyleri ve belirti boyutları ile ilişkisini ortaya koyabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

HDB, ayrıca insülin ve homosistein gibi metabolik faktörlerin bozuklukları ve VEGF gibi vasküler faktörler ile de ilişkili saptanmıştır [87,88].

Hafif davranışsal bozukluk - yapısal beyin MRG ile ilişkisi:

Normal bilişsel seviyede olan veya HBB'si olan HDB'li bireylerde yapısal beyin MRG'de tüm ilgi alanlarının daha düşük hacim ve kortikal kalınlığa sahip olduğu ve dahası boylamsal olarak da daha hızlı bir gerileme gösterdiklerini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur [89,90]. Nöropsikiyatrik belirtilerin varlığı, hippokampusun daha atrofik saptanmasının bir yordayıcısıdır [89]. Ancak HDB kriterleriyle uyumlu bireylerde bu atrofi hippokampusa sınırlı kalmamakta ve Alzheimer hastalığının nörodejeneratif örüntüleriyle ve atrofinin ilerleme hızı açısından da belirleyici olmaktadır. [91].

Sonuç

Hafif davranışsal bozukluk belirtileri, nörodejeneratif demansların erken belirtileri olması nedeniyle giderek daha fazla ilgi görmekte ve bilişsel bozukluk öncesi dönemde demansların tanınmasında önemli bir fırsat penceresi sunmaktadır. Giderek güçlenen biyobelirteç verileri HDB'nin sadece davranışsal bir sendrom olmadığını, altta yatan demans sendromuna özgü patolojiler ile, nöroinflamatuar ve metabolik değişikliklerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle ileri yaşta ortaya çıkan, yeni başlayan ve açıklanamayan nöropsikiyatrik belirtiler, sadece birincil psikiyatrik bozukluklar açısından değil, nörodejeneratif bir sürecin habercisi olma ihtimali düşünülerek ele alınmalıdır. HDB kavramı bu belirtilerin yapılandırılmış bir şekilde tanımlanmasını ve izlenmesini sağlayarak hem klinik uygulamada hem de araştırmalarda erken tanı, izlem ve müdahale olanaklarını genişletmektedir. Bu çerçevede, sahada ve klinikte HDB değerlendirmesinin yaygınlaştırılması ve psikiyatri uzmanları arasında bilincin artırılması nörodejeneratif hastalıkların prodromal dönemde daha iyi tanınmasına olanak sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Zhao Q-F, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Tan M-S, Tan L, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2016 Jan 15;190:264-71.
2. Yamada M, Komatsu J, Nakamura K, Sakai K, Samuraki-Yokohama M, Nakajima K, et al. Diagnostic Criteria for Dementia with Lewy Bodies: Updates and Future Directions. J Mov Disord. 2020 Jan;13(1):1-10.
3. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain. 2011 Sep;134(Pt 9):2456-77.
4. Cummings J. The role of neuropsychiatric symptoms in research diagnostic criteria for neurodegenerative diseases. Am J Geriatr Psychiatry. 2021 Apr;29(4):375-83.
5. Hu M, Shu X, Wu X, Chen F, Hu H, Zhang J, et al. Neuropsychiatric symptoms as prognostic makers for the elderly with mild cognitive impairment: a meta-analysis. J Affect Disord. 2020 Jun 15;271:185-92.
6. Gallagher D, Fischer CE, Iaboni A. Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. Can J Psychiatry. 2017;62(3):161-9.
7. Kruse C, Maier F, Spottke A, Bach J-P, Bartels C, Buerger K, et al. Apathy in patients with Alzheimer's disease is a cost-driving factor. Alzheimers Dement. 2023 Jul;19(7):2853-64.
8. Miller DS, Robert P, Ereshefsky L, Adler L, Bateman D, Cummings J, et al. Diagnostic criteria for apathy in neurocognitive disorders. Alzheimers Dement. 2021 Dec;17(12):1892-904.
9. Siafarikas N, Selbaek G, Fladby T, Šaltytė Benth J, Auning E, Aarsland D. Frequency and subgroups of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and different stages of dementia in Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr. 2018 Jan;30(1):103-13.
10. Grossman HT, Sano M, Aloysi A, Elder GA, Neugroschl J, Schimming C, et al. Prevalent, persistent, and impairing: Longitudinal course and impact of apathy in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement (Amst). 2021;13(1):e12169.
11. Marshall GA, Donovan NJ, Lorius N, Gidicsin CM, Maye J, Pepin LC, et al. Apathy is associated with increased amyloid burden in mild cognitive impairment. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2013;25(4):302-7.
12. Burling JE, Katz Z, Yuan Z, Munro C, Mimmack K, Ma G, et al. Study Partner Report of Apathy in Older Adults is Associated with AD Biomarkers: Findings from the Harvard Aging Brain Study. Am J Geriatr Psychiatry. 2024 Aug;32(8):909-19.
13. Guo Y, Sun Y, Li M, Qi W-Y, Tan L, Tan M-S, et al. Amyloid Pathology Modulates the Associations of Neuropsychiatric Symptoms with Cognitive Impairments and Neurodegeneration in Non-Demented Elderly. J Alzheimers Dis. 2024;97(1):471-84.
14. Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, Hogan DB, Millikin CP, Schweizer T, et al. Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2017 Jan 1;74(1):58-67.
15. Steenland K, Karnes C, Seals R, Carnevale C, Hermida A, Levey A. Late-life depression as a risk factor for mild cognitive impairment or Alzheimer's disease in 30 US Alzheimer's disease centers. J Alzheimers Dis. 2012;31(2):265-75.
16. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. Br J Psychiatry. 2013 May;202(5):329-35.
17. Mackin RS, Insel PS, Landau S, Bickford D, Morin R, Rhodes E, et al. Late-Life Depression Is Associated With Reduced Cortical Amyloid Burden: Findings From the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Depression Project. Biol Psychiatry. 2021 Apr 15;89(8):757-65.
18. Babulal GM, Roe CM, Stout SH, Rajasekar G, Wisch JK, Benzinger TLS, et al. Depression is Associated with Tau and Not Amyloid Positron Emission Tomography in Cognitively Normal Adults. J Alzheimers Dis. 2020;74(4):1045-55.
19. Polyakova M, Sonnabend N, Sander C, Mergl R, Schroeter ML, Schroeder J, et al. Prevalence of minor depression in elderly persons with and without mild cognitive impairment: a systematic review. J Affect Disord. 2014 Jan;152-154:28-38.
20. Chen C, Hu Z, Jiang Z, Zhou F. Prevalence of anxiety in patients with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2018 Aug 15;236:211-21.
21. Goukasian N, Hwang KS, Romero T, Grotts J, Do TM, Groh JR, et al. Association of brain amyloidosis with the incidence and frequency of neuropsychiatric symptoms in ADNI: a multisite observational cohort study. BMJ Open. 2019 Dec 18;9(12):e031947.
22. Gulpers B, Ramakers I, Hamel R, Köhler S, Oude Voshaar R, Verhey F. Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Geriatr Psychiatry. 2016 Oct;24(10):823-42.
23. Lewis CK, Bernstein OM, Grill JD, Gillen DL, Sultzer DL. Anxiety and Depressive Symptoms and Cortical Amyloid-β Burden in Cognitively Unimpaired Older Adults. J Prev Alzheimers Dis. 2022;9(2):286-96.
24. Donovan NJ, Locascio JJ, Marshall GA, Gatchel J, Hanseeuw BJ, Rentz DM, et al. Longitudinal Association of Amyloid Beta and Anxious-Depressive Symptoms in Cognitively Normal Older Adults. Am J Psychiatry. 2018 Jun 1;175(6):530-7.

25. Jansen WJ, Janssen O, Tijms BM, Vos SJB, Ossenkoppele R, Visser PJ, et al. Prevalence estimates of amyloid abnormality across the alzheimer disease clinical spectrum. JAMA Neurol. 2022 Mar 1;79(3):228-43.
26. Chalermpalanupap T, Weinshenker D, Rorabaugh JM. Down but not out: the consequences of pretangle tau in the locus coeruleus. Neural Plast. 2017 Sep 5;2017:7829507.
27. Ng KP, Chiew H, Rosa-Neto P, Kandiah N, Ismail Z, Gauthier S. Associations of AT(N) biomarkers with neuropsychiatric symptoms in preclinical Alzheimer's disease and cognitively unimpaired individuals. Transl Neurodegener. 2021 Mar 31;10(1):11.
28. Demnitz-King H, Saba L, Lau Y, Munns L, Zabihi S, Schlosser M, et al. Association between anxiety symptoms and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively healthy adults: A systematic review and meta-analysis. J Psychosom Res. 2023 Mar;166:111159.
29. Liu C, Liu S, Wang X, Ji Y. Neuropsychiatric profiles in mild cognitive impairment with Lewy bodies. Aging Ment Health. 2021 Nov;25(11):2011-7.
30. Auning E, Rongve A, Fladby T, Booij J, Hortobágyi T, Siepel FJ, et al. Early and presenting symptoms of dementia with lewy bodies. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011 Nov 16;32(3):202-8.
31. Chiba Y, Fujishiro H, Iseki E, Ota K, Kasanuki K, Hirayasu Y, et al. Retrospective survey of prodromal symptoms in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2012 Jun 21;33(4):273-81.
32. Wyman-Chick KA, O'Keefe LR, Weintraub D, Armstrong MJ, Rosenbloom M, Martin PK, et al. Prodromal dementia with lewy bodies: evolution of symptoms and predictors of dementia onset. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2022 Jul;35(4):527-34.
33. Wright LM, Donaghy PC, Burn DJ, Taylor J-P, O'Brien JT, Yarnall AJ, et al. Predicting cognitive decline using neuropsychiatric symptoms in prodromal Lewy body dementia: A longitudinal study. Parkinsonism Relat Disord. 2023 Aug;113:105762.
34. Gunawardana CW, Matar E, Lewis SJG. The clinical phenotype of psychiatric-onset prodromal dementia with Lewy bodies: a scoping review. J Neurol. 2024 Jan;271(1):606-17.
35. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, Blanc F, Boeve BF, Fujishiro H, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. Neurology. 2020 Apr 28;94(17):743-55.
36. Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. J Clin Psychiatry. 2011 Feb;72(2):126-33.
37. Hallam BJ, Silverberg ND, Lamarre AK, Mackenzie IRA, Feldman HH. Clinical presentation of prodromal frontotemporal dementia. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2007;22(6):456-67.
38. Benussi A, Ashton NJ, Karikari TK, Alberici A, Saraceno C, Ghidoni R, et al. Prodromal frontotemporal dementia: clinical features and predictors of progression. Alzheimers Res Ther. 2021 Nov 15;13(1):188.
39. Benussi A, Premi E, Gazzina S, Brattini C, Bonomi E, Alberici A, et al. Progression of behavioral disturbances and neuropsychiatric symptoms in patients with genetic frontotemporal dementia. JAMA Netw Open. 2021 Jan 4;4(1):e2030194.
40. Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, Sarasola DR, Serrano CM, Loñ L, et al. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. J Clin Psychiatry. 2009 Apr;70(4):584-92.
41. Ismail Z, Smith EE, Geda Y, Sultzer D, Brodaty H, Smith G, et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. Alzheimers Dement. 2016 Feb;12(2):195-202.
42. Hiu SKW, Bigirumurame T, Kunonga P, Bryant A, Pillai M. Neuropsychiatric Inventory domains cluster into neuropsychiatric syndromes in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. Brain Behav. 2022 Sep;12(9):e2734.
43. Ismail Z, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, Cieslak A, Cummings J, Fischer CE, et al. The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations. J Alzheimers Dis. 2017;56(3):929-38.
44. Mallo SC, Ismail Z, Pereiro AX, Facal D, Lojo-Seoane C, Campos-Magdaleno M, et al. Assessing Mild Behavioral Impairment with the Mild Behavioral Impairment-Checklist in People with Mild Cognitive Impairment. J Alzheimers Dis. 2018;66(1):83-95.
45. Sheikh F, Ismail Z, Mortby ME, Barber P, Cieslak A, Fischer K, et al. Prevalence of mild behavioral impairment in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline, and its association with caregiver burden. Int Psychogeriatr. 2018 Feb;30(2):233-44.
46. Pektas İC, Budak C, Pektas K, Sahin Cam C, Tasdelen R, Ilgin C, et al. Validity and reliability of the turkish version of mild behavioral impairment checklist in patients with cognitive impairment. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2024 Sep;37(5):387-94.
47. Park J-I, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Prevalence of mild behavioural impairment and its association with cognitive and functional impairment in normal cognition, mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's dementia. Psychogeriatrics. 2024 May;24(3):555-64.
48. Pan Y, Shea Y-F, Li S, Chen R, Mak HK-F, Chiu PK-C, et al. Prevalence of mild behavioural impairment: a systematic review and meta-analysis. Psychogeriatrics. 2021 Jan;21(1):100-11.
49. Pan Y, Shea Y-F, Ismail Z, Mak HK-F, Chiu PK-C, Chu L-W, et al. Prevalence of mild behavioural impairment domains: a meta-analysis. Psychogeriatrics. 2022 Jan;22(1):84-98.
50. Ruthirakuhan M, Ismail Z, Herrmann N, Gallagher D, Lanctôt KL. Mild behavioral impairment is associated with progression to Alzheimer's disease: A clinicopathological study. Alzheimers Dement. 2022 Nov;18(11):2199-208.

51. Yu R-C, Chan L, Chou S-Y, Lin L-F, Hu C-J, Hong C-T. Mild behavioural impairment in Parkinson's disease: a systematic review. Age Ageing. 2024 Nov 4;53(11).
52. Yoon EJ, Ismail Z, Hanganu A, Kibreab M, Hammer T, Cheetham J, et al. Mild behavioral impairment is linked to worse cognition and brain atrophy in Parkinson disease. Neurology. 2019 Aug 20;93(8):e766-77.
53. Matsuoka T, Narumoto J, Morii-Kitani F, Niwa F, Mizuno T, Abe M, et al. Contribution of amyloid and putative Lewy body pathologies in neuropsychiatric symptoms. Int J Geriatr Psychiatry. 2023 Sep;38(9):e5993.
54. Cui Y, Liu L, Chu M, Xie K, Chen Z, Nan H, et al. Application of the mild behavioral impairment checklist in Chinese patients with the behavioral variant of frontotemporal dementia. Neurol Sci. 2024 Feb;45(2):557-64.
55. Angelopoulou E, Bougea A, Hatzimanolis A, Scarmeas N, Papageorgiou SG. Unraveling the potential underlying mechanisms of mild behavioral impairment: focusing on amyloid and tau pathology. Cells. 2024 Jul 8;13(13).
56. Miao R, Chen H-Y, Gill S, Naude J, Smith EE, Ismail Z, et al. Plasma β-Amyloid in Mild Behavioural Impairment - Neuropsychiatric Symptoms on the Alzheimer's Continuum. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2022 May;35(3):434-41.
57. Sun Y, Xu W, Chen K-L, Shen X-N, Tan L, Yu J-T, et al. Mild behavioral impairment correlates of cognitive impairments in older adults without dementia: mediation by amyloid pathology. Transl Psychiatry. 2021 Nov 10;11(1):577.
58. Lussier FZ, Pascoal TA, Chamoun M, Therriault J, Tissot C, Savard M, et al. Mild behavioral impairment is associated with β-amyloid but not tau or neurodegeneration in cognitively intact elderly individuals. Alzheimers Dement. 2020 Jan;16(1):192-9.
59. Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. Neurology. 2002 Jun 25;58(12):1791-800.
60. Hanseeuw BJ, Betensky RA, Mormino EC, Schultz AP, Sepulcre J, Becker JA, et al. PET staging of amyloidosis using striatum. Alzheimers Dement. 2018 Oct;14(10):1281-92.
61. Chan CK, Pettigrew C, Soldan A, Zhu Y, Wang M-C, Albert M, et al. Association Between Late-Life Neuropsychiatric Symptoms and Cognitive Decline in Relation to White Matter Hyperintensities and Amyloid Burden. J Alzheimers Dis. 2022;86(3):1415-26.
62. Pichet Binette A, Vachon-Presseau É, Morris J, Bateman R, Benzinger T, Collins DL, et al. Amyloid and tau pathology associations with personality traits, neuropsychiatric symptoms, and cognitive lifestyle in the preclinical phases of sporadic and autosomal dominant alzheimer's disease. Biol Psychiatry. 2021 Apr 15;89(8):776-85.
63. Ismail Z, Leon R, Creese B, Ballard C, Robert P, Smith EE. Optimizing detection of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: a 4-year biomarker study of mild behavioral impairment in ADNI and MEMENTO. Mol Neurodegener. 2023 Jul 29;18(1):50.
64. Sun L, Li W, Li G, Xiao S, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Prefrontal Aβ pathology influencing the pathway from apathy to cognitive decline in non-dementia elderly. Transl Psychiatry. 2021 Oct 18;11(1):534.
65. Javaherian K, Newman BM, Weng H, Hassenstab J, Xiong C, Coble D, et al. Examining the complicated relationship between depressive symptoms and cognitive impairment in preclinical alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2019;33(1):15-20.
66. Gatchel JR, Rabin JS, Buckley RF, Locascio JJ, Quiroz YT, Yang H-S, et al. Longitudinal Association of Depression Symptoms With Cognition and Cortical Amyloid Among Community-Dwelling Older Adults. JAMA Netw Open. 2019 Aug 2;2(8):e198964.
67. Hanseeuw BJ, Jonas V, Jackson J, Betensky RA, Rentz DM, Johnson KA, et al. Correction: Association of anxiety with subcortical amyloidosis in cognitively normal older adults. Mol Psychiatry. 2018 Dec 11;
68. Johansson M, Stomrud E, Insel PS, Leuzy A, Johansson PM, Smith R, et al. Mild behavioral impairment and its relation to tau pathology in preclinical Alzheimer's disease. Transl Psychiatry. 2021 Jan 26;11(1):76.
69. Ge X, Qiao Y, Choi J, Raman R, Ringman JM, Shi Y, et al. Enhanced Association of Tau Pathology and Cognitive Impairment in Mild Cognitive Impairment Subjects with Behavior Symptoms. J Alzheimers Dis. 2022;87(2):557-68.
70. Mori T, Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Eguchi Y, Yamada M, et al. Apathy correlates with prefrontal amyloid β deposition in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2014 Apr;85(4):449-55.
71. Naude J, Wang M, Leon R, Smith E, Ismail Z. Tau-PET in early cortical Alzheimer brain regions in relation to mild behavioral impairment in older adults with either normal cognition or mild cognitive impairment. Neurobiol Aging. 2024 Jun;138:19-27.
72. Iordan AD, Ploutz-Snyder R, Ghosh B, Rahman-Filipiak A, Koeppe R, Peltier S, et al. Salience network segregation mediates the effect of tau pathology on mild behavioral impairment. medRxiv. 2024 May 27;
73. Gyanwali B, Chong E, Xu X, Venketasubramanian N, Chen C, Hilal S. P4-286: cerebral small vessel disease and cognitive decline in an asian memory clinic population. Alzheimers Dement. 2019 Jul;15(7S_Part_27).
74. Babulal GM, Ghoshal N, Head D, Vernon EK, Holtzman DM, Benzinger TLS, et al. Mood changes in cognitively normal older adults are linked to alzheimer disease biomarker levels. Am J Geriatr Psychiatry. 2016 Nov;24(11):1095-104.
75. Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, Smith R, Beach TG, Serrano GE, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. Nat Med. 2020 Mar 2;26(3):379-86.

76. Karikari TK, Benedet AL, Ashton NJ, Lantero Rodriguez J, Snellman A, Suárez-Calvet M, et al. Diagnostic performance and prediction of clinical progression of plasma phospho-tau181 in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Mol Psychiatry. 2021 Feb;26(2):429-42.
77. Mielke MM, Hagen CE, Xu J, Chai X, Vemuri P, Lowe VJ, et al. Plasma phospho-tau181 increases with Alzheimer's disease clinical severity and is associated with tau- and amyloid-positron emission tomography. Alzheimers Dement. 2018 Aug;14(8):989-97.
78. Ghahremani M, Wang M, Chen H-Y, Zetterberg H, Smith E, Ismail Z, et al. Plasma phosphorylated tau at threonine 181 and neuropsychiatric symptoms in preclinical and prodromal alzheimer disease. Neurology. 2023 Feb 14;100(7):e683-93.
79. Tissot C, Therriault J, Pascoal TA, Chamoun M, Lussier FZ, Savard M, et al. Association between regional tau pathology and neuropsychiatric symptoms in aging and dementia due to Alzheimer's disease. Alzheimers Dement (N Y). 2021 Mar 31;7(1):e12154.
80. Zhao Y, Xin Y, Meng S, He Z, Hu W. Neurofilament light chain protein in neurodegenerative dementia: A systematic review and network meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2019 Jul;102:123-38.
81. Naude JP, Gill S, Hu S, McGirr A, Forkert ND, Monchi O, et al. Plasma neurofilament light: A marker of neurodegeneration in mild behavioral impairment. J Alzheimers Dis. 2020;76(3):1017-27.
82. Liao Y, Chong JR, Kan CN, Zhao X, Chai YL, Lai MKP, et al. Plasma NfL, P-Tau181 and and P-Tau181/Aβ42 Ratio are associated with incident mild behavioural impairment in dementia-free individuals. Alzheimers Dement. 2024 Dec;20(S8).
83. Steinacker P, Anderl-Straub S, Diehl-Schmid J, Semler E, Uttner I, von Arnim CAF, et al. Serum neurofilament light chain in behavioral variant frontotemporal dementia. Neurology. 2018 Oct 9;91(15):e1390-401.
84. Al Shweiki MR, Steinacker P, Oeckl P, Hengerer B, Danek A, Fassbender K, et al. Neurofilament light chain as a blood biomarker to differentiate psychiatric disorders from behavioural variant frontotemporal dementia. J Psychiatr Res. 2019 Jun;113:137-40.
85. Rabl M, Zullo L, Lewczuk P, Kornhuber J, Karikari TK, Blennow K, et al. Plasma neurofilament light, glial fibrillary acid protein, and phosphorylated tau 181 as biomarkers for neuropsychiatric symptoms and related clinical disease progression. Alzheimers Res Ther. 2024 Jul 25;16(1):165.
86. Desai P, Krueger KR, Mendes de Leon C, Wilson RS, Evans DA, Rajan KB. Depressive symptoms, glial fibrillary acid protein concentrations, and cognitive decline in a cohort study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2024 Feb 1;79(2).
87. Gonzalez-Bautista E, Momméja M, de Mauléon A, Ismail Z, Vellas B, Delrieu J, et al. Mild behavioral impairment domains are longitudinally associated with pTAU and metabolic biomarkers in dementia-free older adults. Alzheimers Dement. 2024 Jul;20(7):4692-701.
88. Leow YJ, Sandhu GK, Vipin A, Tanoto P, Azam MA, Zailan FZ, et al. Association between Blood-based Biomarkers of Alzheimer's disease and Endothelial Function with Mild Behavioral Impairment in a Southeast Asian Population - Biomarkers and Cognition Study, Singapore BIOCIS. Alzheimers Dement. 2024 Dec;20(S2).
89. Guan DX, Rehman T, Nathan S, Durrani R, Potvin O, Duchesne S, et al. Further along the Alzheimer's disease continuum: associations between mild behavioral impairment with hippocampal and entorhinal volume and incident cognitive decline. Alzheimers Dement. 2023 Dec;19(S18).
90. Leow YJ, Vipin A, Tanoto P, Azam MA, Sandhu GK, Lee FPHE, et al. Association between Cortical Thickness and Mild Behavioral Impairment in a Southeast Asian Population - Biomarkers and Cognition Study, Singapore BIOCIS. Alzheimers Dement. 2024 Dec;20(S3).
91. Guan DX, Rehman T, Nathan S, Durrani R, Potvin O, Duchesne S, et al. Neuropsychiatric symptoms: Risk factor or disease marker? A study of structural imaging biomarkers of Alzheimer's disease and incident cognitive decline. Hum Brain Mapp. 2024 Sep;45(13):e70016.

4 Demans: Tanım ve Sınıflandırma

ŞEYDA ÇANKAYA[1], GÜL YALÇIN ÇAKMAKLI[2]

[1]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
ORCID: 0000-0001-5309-0351

[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID: 0000-0001-8545-7939

Tanım

Bunama, tıbbi adıyla demans, bilinç ve algıda bozulma olmaksızın bilişsel işlevlerde bireyin günlük yaşam aktivitelerini sürdürebilmesini engelleyecek düzeyde ilerleyici bir bozulma ile seyreden karmaşık bir sendromdur. Edinilmiş olan bilişsel becerilerin kaybı olarak da tanımlanabilir ve bu anlamda gelişimsel olarak bilişsel becerilerin eksik olması durumundan, yani mental retardasyondan farklıdır. Merkezi sinir sisteminin edinsel hasarına bağlı olarak ortaya çıkan, bellek, lisan, problem çözme, dikkat, yargılama, görsel-uzaysal ve sosyal beceriler gibi bilişsel işlevlerin bir ya da birkaçında görülen ciddi kayıplar ile karakterizedir. Bilişsel bozulmaya ek olarak davranış anormallikleri ve kişilik değişiklikleri tabloya eşlik edebilir. Genel olarak ilerleyici olmakla birlikte statik de olabilir. Sıklıkla yaşlı bireylerde görülür ancak yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak değerlendirilmemeli; altta yatan nörodejeneratif, vasküler veya diğer patolojik süreçler araştırılmalıdır. Demans, bir hastalığın adı değil; birçok farklı hastalığın ortak belirtisi olan bir klinik sendromdur. Bu nedenle altta yatan nedenin doğru belirlenmesi, tedavi ve yönetim açısından büyük önem taşır.

Geleneksel ve Güncel Tanımlar

Demans terimi, Latince "mens" (zihin) kelimesinden türetilmiştir ve "demens" zihnin yitirilmesi anlamına gelir. Geleneksel olarak, demans, genel bir zekâ ve bellek bozukluğu olarak tanımlanmış ve özellikle Alzheimer hastalığı (AH) bağlamında bellek bozukluklarına vurgu yapılmıştır. Ancak, 2011 yılında yapılan revizyonla demans tanımı, bilişsel ve davranışsal değişiklikleri daha kapsamlı olarak yansıtacak şekilde güncellenmiştir [1].

Modern tanımlar, demansın yalnızca bilişsel işlevlerdeki bozulmalarla sınırlı olmadığını, aynı zamanda bireyin sosyal ve duygusal yaşamını da etkileyen bir durum olduğunu kabul etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), demansı, genellikle kronik veya ilerleyici bir doğası olan, beyin hastalığına bağlı bir sendrom olarak tanımlamaktadır [2]. Bu tanım, demansın çok yönlü doğasını ve bireyin toplumsal işlevselliği üzerindeki etkisini vurgulamaktadır. Demans tanımları değişkenlik gösterebilir. Uluslararası Hastalık Sınıflaması (ICD) ve Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) tanımlarının temel özelliği, bilişsel işlevlerin birden fazla alanı kapsayacak şekilde etkilenmesi gerektiğinin vurgulanmasıdır [3, 4]. Daha önce, bu tanım (epizodik) bellek bozukluğunu içermekteydi ve bu gereklilik, tipik olarak önemli bir amnestik bileşene sahip olan AH gibi prototipik demanslar dikkate alınarak belirlenmişti [5, 6].

2013 yılında yayınlanan DSM-5'te "*demans*", "*majör nörobilişsel bozukluk*" olarak yeniden isimlendirilmiş ve bellek bozukluğu ana bilişsel bozukluk olmaktan

çıkarılarak diğer tüm bilişsel alanların etkilenebileceği vurgulanmıştır.

DSM-5'e göre majör nörobilişsel bozukluk kriterleri aşağıdaki gibi sıralanabilir [4]:

A. Bilişsel alanlardan (karmaşık dikkat, yürütücü işlevler, öğrenme ve bellek, lisan, algısal motor beceriler veya sosyal biliş) bir veya daha fazlasında daha önceki performans düzeyine göre önemli bir bilişsel gerilemeye dair kanıt bulunması:

- Bireyin kendisinin, bilgi sahibi bir yakınının veya klinisyenin bilişsel işlevlerde belirgin bir düşüş olduğuna dair endişesi; ve

- Tercihen standardize nöropsikolojik testlerle veya bu testler yapılamıyorsa başka nicel klinik değerlendirmelerle belgelenmiş önemli bilişsel performans bozukluğu.

B. Bilişsel bozukluğun günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığı kısıtlaması (faturaları ödeme veya ilaç kullanımının düzenlenmesi gibi karmaşık enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde yardım ihtiyacı bulunması gibi).

C. Bilişsel bozukluk sadece deliryum bağlamında ortaya çıkmıyor olmalı.

D. Bilişsel bozukluklar başka bir ruhsal bozuklukla (majör depresif bozukluk, şizofreni gibi) daha iyi açıklanamıyor olmalı.

Bilişsel bozukluk, hafif bilişsel bozukluktan (HBB) şiddetli demansa kadar uzanan çeşitli bilişsel işlev bozukluklarını kapsayan geniş bir terimdir. HBB, normal biliş ile demans arasında bir ara durum olarak sıklıkla kabul edilir; bu durumda bireyler, nesnel bilişsel bozukluklar sergiler ancak genel olarak işlevselliklerini korurlar [7]. HBB, demansa giden bir öncül olarak kabul edilebileceği gibi, depresyon, ilaç yan etkisi, enfeksiyöz veya metabolik süreçler ile ilişkili geri dönüşlü bir durum da olabilir.

Demans aşamasına geçişi belirleyen en önemli bileşen günlük, sosyal ve mesleki yaşamdaki bozulmalardır. Genellikle demansın ilerleyici olduğu varsayılır, ancak etiyolojiye bağlı olarak demans statik veya geri dönüşlü olabilir.

Sınıflandırma

Demans, başlangıç yaşı, klinik görünümü-etkilenen bilişsel alanlar, ilerleme tarzı, etiyolojisine (primer veya sekonder) bağlı olarak farklı eksenlerde sınıflandırılabilir.

1. Başlangıç Yaşı

Çocukluk Çağı Demansları: 18 yaş altında başlangıç gösterir [8].

- Mitokondriyal sitopatiler (Leigh, MELAS)
- Lizozomal depo hastalıkları (Niemann-Pick tip C, Gaucher, nöronal sereoid lipofuksinozis metakromatik lökodistrofi)
- Wilson hastalığı
- Beyinde demir birikimi ile seyreden nörodejenerasyon (PKAN, BPAN)
- Serebrotendinöz ksantomatozis
- Cockayne sendromu

Genç Başlangıçlı Demans: 65 yaş altında başlangıç gösterir, tüm demans vakalarının %3-5'ini oluşturur, tanıda gecikme ortalama 4,4-4,7 yıldır [9].

- Primer nörodejeneratif (en sık AH, vasküler demans ve Frontotemporal demans (FTD))
- Serebrovasküler hastalıklar
- İnflamatuvar/enfeksiyöz nedenler (MS, nörosarkoidoz, otoimmün ensefalitler, kronik menenjitler, HIV)
- Toksik-metabolik nedenler (alkol, hipotiroidi, vitamin eksiklikleri)
- Mitokondriyal, lizozomal depo hastalıkları, lökodistrofiler

İleri Yaş Başlangıçlı Demans: 65 yaş üzerinde başlayan etiyoloji alt başlığında verilen klasik demans sendromlarının yanı sıra özellikle ileri yaş başlangıçlı (80 yaş üzerinde) olarak görülen demans tipleri:

- Arjirofilik tahıl hastalığı (ATH)
- Primer yaşla ilişkili taupati (PART)
- Limbik dominant TDP-43 yaşla ilişkili ensefalopati (LATE)

2. Etkilenen Bilişsel Alanlar

Kortikal Demans: Bilişsel bozukluklar esas olarak serebral kortekste meydana gelen hasardan kaynaklanır. Örnekler arasında AH ve FTD bulunur.

Subkortikal Demans: Bazal gangliyonlar, talamus veya beyaz cevher patolojilerinden kaynaklanır.

3. İlerleme tarzı

- **İlerleyici Demans**: Klasik AH'de görülen yavaş, sinsi seyirli bilişsel azalma.
- **Hızlı Seyirli Demans:** İlk belirtinin ortaya çıkışından demans aşamasına kadar veya ölüme kadar geçen sürenin 1 ila 2 yılın altında olması olarak tanımlanır. Demans etiyolojisi araştırılmak üzere hastaneye yatan hastaların dörtte birini oluşturur. İlk aşamada deliryum dışlanmalıdır. Prototipi Jacob-Creutzfeld hastalığıdır. Bunun dışında primer nörodejeneratif demanslar (AH, Lewy-cisimcikli demans ve FTD) ve diğer tüm sekonder nedenler akla gelmelidir [10] .
- **Statik Demans**: Kognitif bozulmanın kötüleşmediği durumlardır, travmatik beyin yaralanması veya anoksik hasar sonrası görülebilir.
- **Geri Dönüşlü/Tedavi Edilebilir Demans**: Uygun tedavi ile iyileşebilen bilişsel bozukluk, metabolik bozukluklar veya enfeksiyonlar gibi durumlar (Tablo-1).

Tablo 1. Geri Dönüşlü/Tedavi Edilebilir Demanslar

Vitamin eksiklikleri (B1, B12, niasin)
Hipotiroidi
Diğer metabolik nedenler (kronik hipoglisemi, hipokalsemi, hiperkalsemi, böbrek, karaciğer hastalığı veya diğer sistemik hastalıklar)
Enfeksiyonlar: • Nörosifiliz • HIV-demans kompleksi • Lyme hastalığı • Whipple hastalığı
Beyin Tümörleri
Subdural hematom
Normal basınçlı hidrosefali
Paraneoplastik ve otoimmün ensefalitler
Toksik nedenler (alkol, ilaçlar, çevresel toksinler)

3. Etiyoloji

- **Primer Nörodejeneratif Demanslar**: Alzheimer hastalığı, Lewy cisimcikli demans ve FTD
  - **Genetik**
    - CADASIL sendromu
    - Ailesel Alzheimer hastalığı
    - Huntington hastalığı
    - Motor nöron hastalığı ile birlikte görülen frontotemporal demans
  - **Dejeneratif**
    - Alzheimer hastalığı
    - Yaygın Lewy cisimcikli hastalık
    - Parkinson hastalığı demansı
    - Kortikobazal gangliyon dejenerasyonu
    - Frontotemporal demans
    - Primer progresif afazi
    - PSP (Progresif supranükleer felç)
- **Sekonder Nedenler**: Vasküler, enfeksiyöz, metabolik ve toksik durumlar.
  - **Vasküler**
    - Vasküler demans
    - Çoklu enfarkt demansı
    - Binswanger hastalığı
    - Santral sinir sistemi vasküliti
    - Subdural hematom
  - **Enfeksiyöz**
    - Prion kaynaklı: Creutzfeldt-Jakob hastalığı
    - Bakteriyel: Sifiliz, Lyme, Whipple hastalığı
    - Viral: HIV
    - Fungal: Kronik menenjit
  - **İnflamatuvar veya Otoimmün**
    - Steroidlere yanıt veren ensefalopati
    - Multipl skleroz
    - Otoimmün: Sjögren sendromu ve lupus
  - **Neoplastik**
    - Bifrontal veya bitalamik tümör
    - Karsinomatöz menenjit
    - Paraneoplastik (limbik ensefalit)
  - **Toksik veya Metabolik**
    - Vitamin eksikliği: B12, folat, B3 (niasin), B1 (tiamin) - Wernicke-Korsakoff sendromu, Marchiafava-Bignami hastalığı, kronik alkolizm
    - Hipotiroidi
    - Ağır metaller: Arsenik, kurşun, cıva, manganez
    - Yüzeyel siderozis
    - Karaciğer yetmezliği
    - Böbrek yetmezliği veya diyalize bağlı
  - **Travmatik**
    - Boksör (Pugilistik) demansı
  - **Diğer**

- Normal basınçlı hidrosefali

Türleri

Alzheimer Hastalığı: Demansın en yaygın formudur ve tüm vakaların %50-70'ini oluşturmaktadır. Beyinde amiloid plakların ve nörofibriler yumakların birikimi ile karakterizedir. Başlangıcı genellikle yavaş olup, hafıza kaybı en erken belirtilerden biridir. AH'nin klinik tanısı %80'in üzerinde bir duyarlılık ve yaklaşık %70'lik bir özgüllük ile güvenli şekilde konulur. Ancak, atipik varyantlar tanıyı zorlaştırabilir [11].

Vasküler Demans (VaD): Serebrovasküler hastalıklardan kaynaklanan demans, genellikle basamaklı bilişsel bozulma ile karakterizedir. Bu tür demans, genellikle inme veya diğer vasküler durumlar nedeniyle beyne giden kan akışının azalmasından kaynaklanır. VaD, demans vakalarının yaklaşık %20-30'unu oluşturur [12].

Lewy Cisimcikli Demans (LCD): Bu demans türü, beyinde Lewy cisimcikleri adı verilen anormal protein birikintileri ile ilişkilidir. Bilişsel dalgalanmalar, görsel halüsinasyonlar, aşırı nöroleptik duyarlılığı ve motor belirtiler gibi özellikleri vardır [13].

Frontal Temporal Demans (FTD): FTD, beynin frontal ve temporal loblarının ilerleyici dejenerasyonu ile karakterize bir grup bozukluğu kapsar. Belirtiler genellikle kişilik, davranış ve dildeki değişiklikleri içerir ve genellikle AH'den daha genç yaşta ortaya çıkar. Nöropatolojik bulgular heterojendir [14].

Karma Tipte Demans: Birçok birey, özellikle AH ve vasküler demans belirtilerini bir arada gösterebilir. Bu karma sunum, tanı ve tedaviyi zorlaştırabilir [15] .

5. Diğer Türler

Normal basınçlı hidrosefali, Huntington hastalığı, Creutzfeldt-Jakob hastalığı, metabolik bozukluklar veya enfeksiyonlar nedeniyle oluşan demansın daha az yaygın birkaç formu vardır.

Aşağıda demansın yatak başı değerlendirilmesi sırasında pratik bir sınıflandırma yöntemi olarak yardımcı olabilecek bir tablo, "Adams and Victors Principles of Neurology" kitabının son baskısından uyarlanarak verilmiştir [16].

I. Demansın, diğer tıbbi hastalıkların klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte görüldüğü hastalıklar

- AIDS - HIV enfeksiyonu
- Endokrin bozukluklar: Hipotiroidizm, Cushing sendromu, nadiren hipopituitarizm, Hashimoto ensefalopatisi
- Beslenme yetersizliği durumları: Wernicke-Korsakoff sendromu, subakut kombine dejenerasyon (B12 vitamini eksikliği), pellegra (niasin- B3 vitamini eksikliği)
- Kronik meningoensefalit: Meninjo-vasküler sifiliz, kriptokokkoz
- Hepatolentiküler dejenerasyon - ailesel (Wilson hastalığı) ve edinilmiş
- Kronik ilaç ve çevresel zehirlenmeler (karbonmonoksit zehirlenmesi dahil)
- Uzun süreli hipoglisemi veya hipoksi
- Paraneoplastik "limbik" ensefalit
- Ağır metallere maruz kalmak: Arsenik, bizmut, altın, manganez, civa
- Diyaliz demansı (günümüzde nadir)

II. Demansın, açık tıbbi hastalık olmaksızın diğer nörolojik bulgularla birlikte görüldüğü hastalıklar

A. Her zaman diğer nörolojik bulgularla birlikte

- Huntington hastalığı
- Multipl skleroz, Schilder hastalığı, adrenolökodistrofi ve benzeri demiyelinizan hastalıklar
- Lipid depo hastalıkları
- Miyoklonik epilepsi
- Subakut süngerimsi ensefalopati
- Creutzfeldt-Jakob hastalığı
- Gerstmann-Sträussler-Scheinker hastalığı
- Kortikobazal gangliyon dejenerasyonları
- Spastik parapleji ile birlikte demans
- Progresif supranükleer felç
- Parkinson hastalığı
- Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ve ALS-Parkinson-demans kompleksi
- Diğer nadir metabolik hastalıklar (ör. poliglukozan hastalığı, lökodistrofiler)

B. Genellikle diğer nörolojik bulgularla birlikte

- Küçük damar iskemik hastalığı ve Binswanger hastalığı
- Beyin tümörü (primer ya da metastatik) veya abse
- Kafa travması (serebral kontüzyon, orta beyin kanaması, kronik subdural hematom)
- Lewy cisimcikli hastalık
- Normal basınçlı veya obstrüktif hidrosefali
- Progresif multifokal lökoensefalopati
- Marchiafava-Bignami hastalığı

- Primer santral sinir sistemi vasküliti

III. Demansın genellikle tek nörolojik ya da tıbbi belirti olduğu hastalıklar

- Alzheimer hastalığı
- Frontotemporal demans
- Bazı HIV-AIDS vakaları
- Progresif afazi sendromları
- Tau birikimi, Alzheimer benzeri değişiklikler veya belirgin patolojik değişiklik olmaksızın görülen frontotemporal ve "frontal lob" demansları
- Belirtilmemiş tipte dejeneratif hastalıklar

Sonuç

Demans, bireyler, aileler ve sağlık sistemleri için önemli zorluklar oluşturan çok yönlü bir sendromdur. Tanımını ve sınıflandırmalarını anlamak, etkili tanı, tedavi ve bakım planlaması için kritik öneme sahiptir. ICD ve DSM, demansı sınıflandırmak için çerçeveler sağlar; her birinin güçlü ve zayıf yönleri vardır. Nüfus yaşlandıkça ve demansın yaygınlığı arttıkça, tanı kriterlerinin sürekli olarak geliştirilmesi ve veri toplama yöntemlerinin iyileştirilmesi, demanslı bireyler için bakım kalitesini artırmak için hayati önem taşımaktadır.

Farkındalığı arttırma, stigmayı azaltma ve erken tanıyı teşvik etme çabaları, demans ile ilişkili giderek artan problemlerin çözümü için gereklidir. Demans tanım ve sınıflandırmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlayarak, hastaların yaşamlarını iyileştirebilir ve ihtiyaçlarını karşılamak için uygun destek ve kaynakların elde edilmesini sağlayabiliriz.

Kaynaklar

1. Tyrer, P., Crawford, M., Mulder, R., Blashfield, R., Farnam, A., Fossati, A., Kim, Y.R., Koldobsky, N., Lecic-Tosevski, D., Ndetei, D., Swales, M., Clark, L.A., Reed, G.M.: The rationale for the reclassification of personality disorder in the 11th revision of the International Classification of Diseases (ICD-11). Personal Ment Health. 5, 246-259 (2011). https://doi.org/10.1002/PMH.190
2. therapy, M.W.-A. research &, 2012, undefined: Dementia: a global health priority-highlights from an ADI and World Health Organization report. Springer. 4, (2010). https://doi.org/10.1186/alzrt143
3. Armstrong, H.: International classification of diseases, eleventh revision (ICD-11). (2021)
4. Association, A.P.: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. (2013)
5. Naik, M., Nygaard, H.A.: Diagnosing dementia - ICD-10 not so bad after all: A comparison between dementia criteria according to DSM-IV and ICD-10. Int J Geriatr Psychiatry. 23, 279-282 (2008). https://doi.org/10.1002/GPS.1874
6. Welfare, A.I. of H. and: Dementia in Australia: National data analysis and development. Presented at the (2007)
7. Carver, D.V.J.), Sachdev, P.S., Blacker, D., Blazer, D.G., Ganguli, M., Jeste, D. V, Paulsen, J.S., Petersen, R.C.: Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. nature.com. (2014). https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.181
8. Djafar, J. V., Johnson, A.M., Elvidge, K.L., Farrar, M.A.: Childhood Dementia: A Collective Clinical Approach to Advance Therapeutic Development and Care. Pediatr Neurol. 139, 76-85 (2023). https://doi.org/10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2022.11.015/ATTACHMENT/BCD87753-4440-4BC5-A979-78DF882D1B98/MMC1.DOCX
9. Van De Veen, D., Bakker, C., Peetoom, K., Pijnenburg, Y., Papma, J.M., De Vugt, M., Koopmans, R., Kandiah, N.: An Integrative Literature Review on the Nomenclature and Definition of Dementia at a Young Age. Journal of Alzheimer's Disease. 83, 1891-1916 (2021). https://doi.org/10.3233/JAD-210458,
10. Hermann, P., Zerr, I.: Rapidly progressive dementias - aetiologies, diagnosis and management. Nat Rev Neurol. 18, 363-376 (2022). https://doi.org/10.1038/S41582-022-00659-0,
11. Gale, S.A., Acar, D., Daffner, K.R.: Dementia. American Journal of Medicine. 131, 1161-1169 (2018). https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2018.01.022/ASSET/7C07D07D-755F-4273-8899-65623B5A3472/MAIN.ASSETS/GR3.SML
12. Cho, S., Yang, P.S., Kim, D., You, S.C., Sung, J.H., Jang, E., Yu, H.T., Kim, T.H., Pak, H.N., Lee, M.H., Joung, B.: Association of cardiovascular health with the risk of dementia in older adults. Scientific Reports 2022 12:1. 12, 1-11 (2022). https://doi.org/10.1038/s41598-022-20072-3
13. McKeith, I.G., Boeve, B.F., Dickson, D.W., Halliday, G., Taylor, J.P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C.G., Bayston, A., Beach, T.G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., Duda, J.E., El-Agnaf, O., Feldman, H., Ferman, T.J., Ffytche, D., Fujishiro, H., Galasko, D., Goldman, J.G., Gomperts, S.N., Graff-Radford, N.R., Honig, L.S., Iranzo, A., Kantarci, K., Kaufer, D., Kukull, W., Lee, V.M.Y., Leverenz, J.B., Lewis, S., Lippa, C., Lunde, A., Masellis, M., Masliah, E., McLean, P., Mollenhauer, B., Montine, T.J., Moreno, E., Mori, E., Murray, M., O'Brien, J.T., Orimo, S., Postuma, R.B., Ramaswamy, S., Ross, O.A., Salmon, D.P., Singleton, A., Taylor, A., Thomas, A., Tiraboschi, P., Toledo, J.B., Trojanowski, J.Q., Tsuang, D., Walker, Z., Yamada, M., Kosaka, K.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Neurology. 89, 88-100 (2017). https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058
14. Karageorgiou, E., neurology, B.M.-S. in, 2014, undefined: Frontotemporal lobar degeneration: a clinical approach. thieme-connect.comE Karageorgiou, BL MillerSeminars in neurology, 2014•thieme-connect.com. 34, 189-201 (2014). https://doi.org/10.1055/s-0034-1381735
15. Langa, K.M., Foster, N.L., Larson, E.B.: Mixed Dementia: Emerging Concepts and Therapeutic Implications. JAMA. 292, 2901-2908 (2004). https://doi.org/10.1001/JAMA.292.23.2901
16. Dementia, the Amnesic Syndrome, and the Neurology of Intelligence and Memory | Adams and Victor's Principles of Neurology, 12e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical, https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3313&sectionid=276733241

5

Deliryum

SİBEL GÜLER[1], SERPİL DEMİRCİ[2]

[1]Yalova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Department of Neurology, Faculty of Medicine, Yalova University, Yalova, Türkiye
ORCID: 0000-0001-6375-6153

[2]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Department of Neurology, Faculty of Medicine, Suleyman Demirel University, Isparta, Türkiye
ORCID: 0000-0003-1561-1296

Giriş

Deliryum, genellikle saatler ile günler içinde gelişen, temel bilişsel işlevlerden dikkat, farkındalık ve birden fazla diğer bilişsel işlevleri etkileyen, önceden var olan veya başka bir nörobilişsel bozuklukla daha iyi açıklanamayan akut veya subakut bir bozukluktur. 'Deliryum' kelimesi ilk olarak MS 1. yüzyılda ateş veya kafa travması sırasında oluşan zihinsel bozuklukları tanımlamak için tıbbi bir terim olarak kullanılmıştır. Latince "delirare" kelimesinden türemiştir ve 'çiziğin dışına çıkmak, doğru yoldan sapmak, aklını kaçırmak' anlamına gelir [1]. Deliryumu tanımlamak için 'akut konfüzyonel durum', 'akut beyin sendromu', 'akut serebral yetmezlik' ve 'toksik-metabolik ensefalopati' dahil olmak üzere çeşitli terimler ortaya çıkmıştır, ancak 'deliryum' hala bu sendrom için standart terim olarak kullanılmaktadır.

Deliryum tanımı 5 temel bileşene sahiptir **(Şekil 1)**. Bu alanlar; bilişsel bozukluklar (algısal çarpıtmalar, hafıza bozukluğu, soyut düşünme ve kavrama, yönetici işlev bozukluğu ve yönelim bozukluğu); dikkat eksiklikleri (bilinçteki bozukluklar ve dikkati yönlendirme, odaklanma, sürdürme ve kaydırma yeteneğinin azalması); sirkadiyen ritim düzensizliği (uyku-uyanıklık döngüsünün parçalanması ile karakterize edilir); duygusal düzensizlik (şaşkınlık, korku, kaygı, sinirlilik ve/veya öfke ile karakterize edilir); ve psikomotor düzensizlik (çeşitli fenotipik sunumları verir) olmak üzere özetlenebilir. Hastalar komaya yakın seviyede azalmış tepkisellikten hipervijilansa ve şiddetli ajitasyona kadar değişen uyanıklık durumuna sahiptir.

Klinik deneyim ve son araştırmalar deliryumun kronikleşebileceğini veya kalıcı sekellere yol açabileceğini göstermiştir. Yaşlı bireylerde deliryum, işlevsel gerileme, bağımsızlık kaybı ve bakım evine yatışın hızlanması, nihayetinde ölüme yol açan bir olaylar dizisinin başlangıcı olabilir veya başka bir şekilde önemli bir bileşeni olabilir. Orta ve uzun vadede artan ölüm oranı, yüksek sağlık hizmeti maliyetleriyle birlikte uzun süreli hastanede yatış ve özellikle önceden demansı olan hastalarda bilişsel ve işlevsel gerilemenin ilerlemesi dahil olmak üzere çeşitli olumsuz olaylarla ilişkilidir.



Şekil 1. Deliryumu Oluşturan Temel Alanlar *(25 nolu kaynaktan uyarlanmıştır)*

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

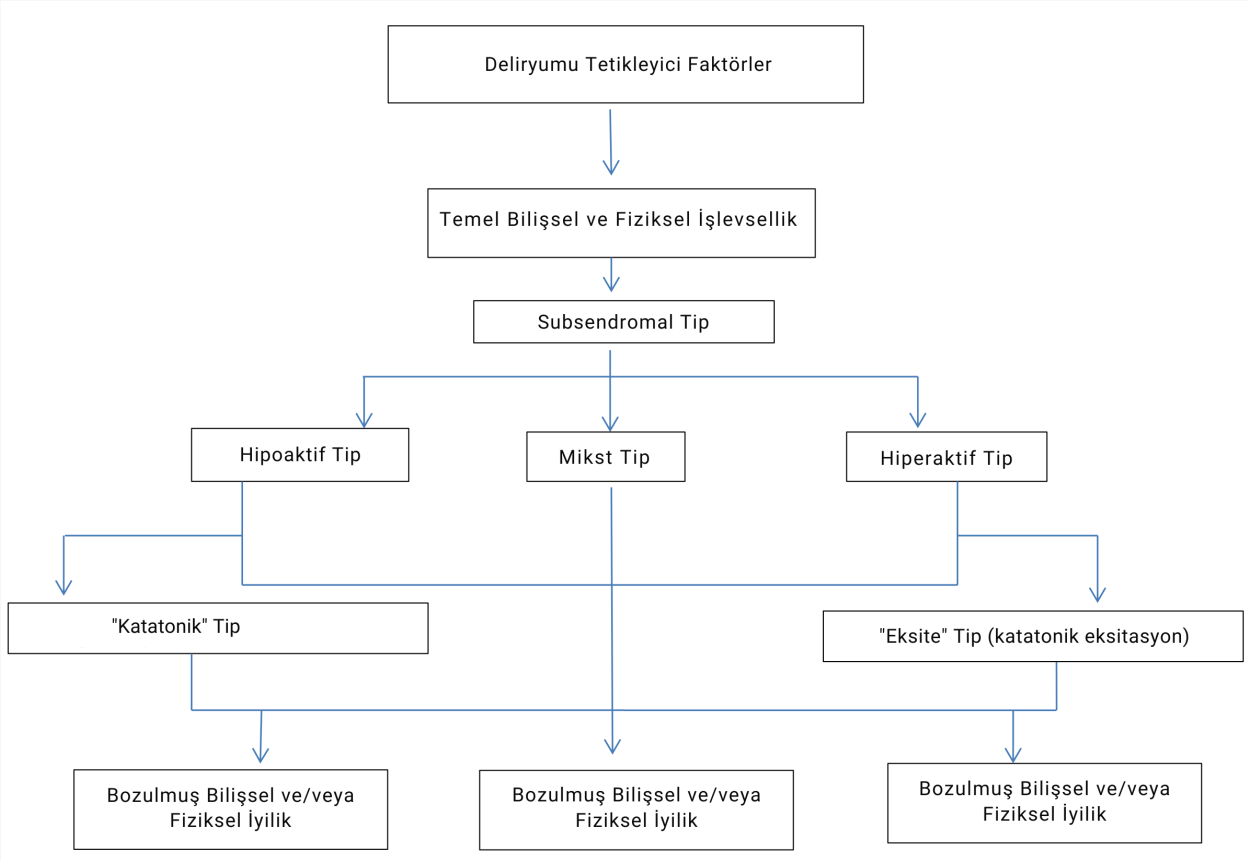
Deliryum genellikle hastaneye yatan yetişkinlerde görülür. Hastaneye yatırılan tüm yaşlı hastaların tahmini %14-56'sını etkiler. Acil servise başvuran yetişkinlerin yaklaşık %5 ila %10'u, özellikle yaşlı yetişkinler, deliryum sergilemektedir. Ancak bazı çalışmalar çok küçük çocuklarda da görülen yüksek bir insidansla birlikte bimodal bir yaş dağılımını tanımlamaktadır [2,3]. Deliryumu kapsayan değişmiş mental durum ise hastaneye yatışın yaygın bir nedenidir ve hastaların yaklaşık %10'unda ölüm oranı dahil olmak üzere kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [4]. Deliryumun gelişiminde, birden fazla risk faktörünün karmaşık etkileşimi söz konusudur. Bu faktörlerden bazıları değiştirilebilir ve önlemek için potansiyel hedefler olarak kabul edilmektedir. Yaşlı hastalar arasında, demans en belirgin risk faktörüdür ve tüm deliryum vakalarının üçte ikisine kadarında mevcuttur. Deliryum için risk faktörleri **Tablo 1 'de** özetlenmiştir [5,6].

Deliryum Fenotipleri

Fenotipik olarak, klinik görünümlerine göre en az 5 tip deliryum vardır. Deliryum fenotipleri ve klinik sonuçları **Şekil 2'de** özetlenmiştir. Deliryum belirtilerinin çoğu, genellikle saatler veya günler içinde gelişen huzursuzluk, anksiyete, sinirlilik ve uyku bozuklukları ile işaretlenen bir prodromal fazı takip eder. Subsendromal deliryum olarak tanımlanan hastalar, daha uzun yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalış süresi ve daha uzun genel hastanede kalış süresi, daha düşük bilişsel ve işlevsel sonuçlar ve artmış taburculuk sonrası mortalite riski yaşamaktadırlar. DSM tarafından tanımlanan deliryum aynı risk faktörlerine ve benzer sonuçlara sahiptirler [7].

Tablo 1. Deliryum Risk Faktörleri

Potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörleri*	**Değiştirilemeyen risk faktörleri**
• Duyusal bozukluk (işitme veya görme) • Hareketsizlik (kateter, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma) • İlaçlar (örneğin, sedatif hipnotikler, narkotikler, antikolinerjik ilaçlar, kortikosteroidler, polifarmasi, alkol veya diğer ilaçların kesilmesi) • Akut nörolojik hastalıklar (örneğin, akut inme [genellikle sağ parietal], intrakranial kanama, menenjit, ensefalit) • Eş zamanlı hastalık varlığı (örneğin, enfeksiyonlar, iatrojenik komplikasyonlar, ciddi akut hastalık, anemi, dehidratasyon, kötü beslenme durumu, kırık veya travma, HIV enfeksiyonu) • Metabolik bozukluk • Ameliyat • Çevre (örneğin, yoğun bakım ünitesine yatış) • Ağrı • Emosyonel stres • Sürekli uyku yoksunluğu varlığı	• Demans veya bilişsel bozukluk • İlerleyen yaş (>65 yıl) • Deliryum, felç, nörolojik hastalık, düşme veya yürüyüş bozukluğu öyküsü • Çoklu eşlik eden hastalıklar • Erkek cinsiyet • Kronik böbrek veya karaciğer hastalığı
12 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.	



Şekil 2. Deliryum Fenotipleri ve Klinik Sonuçları *(25 nolu kaynaktan uyarlanmıştır)*

Deliryum Gelişimindeki Kritik Etiyolojik Faktörler

1. Nörotransmisyon

Kolinerjik sistem biliş ve dikkatte önemli bir role sahiptir ve deliryum da kolinerjik eksikliğin rolünü destekleyen kapsamlı kanıtlar da bulunmaktadır [8]. Antikolinerjik ilaçlar deliryuma neden olabilir ve genellikle hastanede yatan hastalardaki deliryuma önemli ölçüde katkıda bulunabilmektedir [9]. Fizostigmin gibi kolinesteraz inhibitörlerinin kullanımıyla asetilkolin düzeylerinin arttırılmasının antikolinerjik ilaçlarla ilişkili deliryumu tersine çevirdiği gösterilmiştir [10]. Hem endojen hem de ekzojen ilaçların ve bunların metabolitlerinin antikolinerjik etkilerini yansıtan serum antikolinerjik aktivitesinin deliryumlu hastalarda arttığı, deliryumun tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir [11]. Ancak, bazı çalışmalarda serum antikolinerjik aktivitesi ile deliryum arasında net bir ilişki bildirilmemiştir [12]. Bu durum serum antikolinerjik aktivitesinin merkezi kolinerjik işlevi doğru bir şekilde yansıtmaması olarak da değerlendirilebilir. Deliryumla ilişkili diğer nörotransmitter anormallikleri arasında artmış beyin dopaminerjik fonksiyonu, dopaminerjik ve kolinerjik sistemler arasında göreceli bir dengesizlik gelişimi yer almaktadır [13]. Dolayısıyla nörotransmisyonda (NTM), deliryumla ilişkili en sık tanımlanan nörotransmitter değişikliklerinin asetilkolinin (Ach) azalması; dopamin (DA), noradrenalin (NE) ve/veya glutamatın (GLU) aşırı salınımı, serotonin (5HT), histamin (H1&2) ve/veya gama-aminobütirik asitte (GABA) gelişen değişiklikler olduğu bilinmektedir. Haloperidol gibi dopamin antagonistleri deliryum semptomlarını kontrol etmede etkilidir. Antiparkinson ilaçların kullanımı da deliryuma neden olabilir. Nörotransmisyon ile deliryum da kolinerjik ve dopaminerjik sistemlerin yalnızca birbirleriyle etkileşime girmediği, aynı zamanda diğer glutamaterjik (GLU; birincil uyarıcı nörotransmitter) ve GABA (birincil inhibitör nörotransmitter) gibi önemli nörotransmitter sistemlerin de etkili olduğu vurgulanmıştır [14]. Ayrıca 5-hidroksitriptamin (5-HT) ve norepinefrinin de deliryumla bağlantılı olduğu varsayılmaktadır [15]. Bazı farmakolojik ajanlar (örneğin, opioidler) DA ve GLU aktivitesini artırarak, ACh aktivitesini azaltarak veya GABA erjik etkileri değiştirerek deliryuma neden olabilmektedir [16].

2. İşlevsel bağlantı: ağ bağlantısızlığı hipotezi

Deliryum için DSM-5, dikkat ve farkındalıkta bir bozukluk olarak tanımlamaktadır [17]. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme ve traktografi yöntemlerindeki son gelişmeler, insan beynindeki yapısal ağların invaziv olmayan bir şekilde haritalanmasını büyük ölçüde kolaylaştırmıştır [18,19]. Ağ bağlantısızlığı hipotezi (ABH) ile beynin dinamik, anti-korelasyonlu işlevsel ağlar halinde içsel yapıda organize olduğu ve ağ yapısındaki azalmış antikorelasyonun deliryum hastalarında gözlenen dikkat eksikliklerini açıklayabileceğini kabul edilmektedir. Bozulmamış bilinç, işlevsel ağların bütünlüğünü ve bunların birbirleriyle bağlantısını gerektirir. Bu bütünlük, işbirlikçi ancak karşılıklı olarak birbirini dışlayan bir iç gözlem paradigmasına (yani, varsayılan mod ağı [VMA]) karşı dış farkındalık paradigmasına (yani, task pozitif ağ) dayanır. VMA, dikkat gerektiren görevler sırasında etkindir ve sıklıkla dinlenme sırasında aktif olan ve yüksek derecede işlevsel bağlantı ile karakterize edilen beyin bölge grubudur [20]. Anatomik olarak posteromedial korteksi (posterior singulat korteks dahil), anteromedial korteksi ve temporoparietal bağlantıları içerir. ABH beynin, duyusal bilgi ve motor tepkilerinin karmaşık entegrasyonuna izin verecek şekilde işlev gören organize ve birbirine bağlı bir yapı olduğunu, deliryumun ise duyusal bilgi ve motor tepkilerinin entegrasyonunda ve uygun şekilde işlenmesinde değişkenlik gösteren işlevselsizliği temsil ettiğini ileri sürmektedir. Bu nedenle, ABH, deliryumun beyindeki ağ bağlantısında akut bir bozulmadan kaynaklandığını ileri sürmektedir. Deliryumu tetikleyen başlıca etkenler **Tablo 2'de** özetlenmiştir.

Tablo 2. Deliryumu tetikleyen etkenler*

Risk Faktörleri	Örnekler
Elektrolit anormallikleri ve sıvı dengesizliği	Elektrolitbozuklukları(örneğin, hiperamonyemi, hipokalsemi/hiperkalsemi, hipokalemi/hiperkalemi, hipomagnezemi/hipermagnezemi, hiponatremi/hipernatremi, hipofosfatemi/hiperfosfatemi, hipokloremi/hiperkloremi) hipovolemi (örneğin, dehidratasyon, kanama ve kusma) hipervolemi (örneğin, aşırı sıvı takviyesine bağlı hacim artması, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği)
Nörolojik bozukluklar ve travmalar	Nörolojik bozukluklar (örneğin, merkezi sinir sistemi [MSS] maligniteleri, apseler, serebrovasküler olay, intrakraniyal kanama, menenjit, ensefalit, neoplazmlar, vaskülit, multipl skleroz, epilepsi, Parkinson hastalığı, normal basınçlı hidrosefali, travmatik beyin hasarı, yaygın akson hasarı, paraneoplastik sendrom)
Beslenme Bozuklukları	Beslenme eksiklikleri (örneğin yetersiz beslenme, düşük serum protein/albümin, düşük kalorili alımı), malabsorpsiyon bozuklukları (örneğin çölyak hastalığı) ve hipovitaminoz, özellikle kobalamin (B12), folat (B9), niasin (B3, pellagraya yol açar), tiamin (B1, beriberi ve Wernicke Korsakoff hastalığına yol açar) eksikliği.
Yaş ve cinsiyet	Yaş (>65) ve cinsiyet (e > k) şeklindedir. Yaşlılık, tıbbi komorbidite sayısının artması nedeniyle muhtemelen bir katkıda bulunmaktadır. Örneğin; ↑ genel güçsüzlük, ↓ asetilkolin üreten hücrelerin hacmi; ↓ serebral oksidatif metabolizma; ↑ bilişsel eksiklikler; ↑ demans riski; ↑ stresi düzenleyen nörotransmitterlerde ve hücre içi sinyal iletim sistemlerinde yaşa bağlı serebral değişiklikler. Sitokinler ve akut faz proteinleri de dahil olmak üzere inflamatuar medyatörlerin üretiminin arttığı kronik nörodejeneratif süreçler deliryum riskini yaş ile arttırmada son derece etkilidir.
Kognitif Fonksiyon	Temel bilişsel bozukluklar hafif düzeyde olsa dahi deliryum gelişme riskiyle ilişkilendirilmiştir. Demans varlığı, ameliyat sonrası deliryum riskini iki katından fazla artırır.
Akut madde zehirlenmesi ve yoksunluk durumları	Akut yasadışı madde zehirlenmesi (örneğin kokain, fensiklidin, liserjik asit dietilamid ve halüsinojenler) diğer madde yoksunluk durumları, özellikle MSS depresan ajanlarından (örneğin alkol, benzodiazepinler, barbitüratlar, kas gevşeticiler ve opioidler) kaynaklanan yoksunluk sendromları yer almaktadır.
Travma	Fiziksel travma ve yaralanma, ısı çarpması, hipertermi ve hipotermi, ciddi yanıklar, cerrahi işlemler yer almaktadır.
Endokrinopatiler	Hipertiroidizm/hipotiroidizm, hiperparatiroidizm/hipoparatiroidizm, hiperadrenalizm/hipoadrenalizm, ekzojen kortikosteroid kullanımı (örn. Cushing sendromu), hiperglisemi/hipoglisemi, hiperpituitarizm/hipopituitarizm, karsinoid sendrom, porfiri gibi endokrin bozukluklar bulunur.
Davranışsal-psikiyatrik bozukluklar	Ciddi psikiyatrik bozukluk, alkol ve diğer madde bağımlılığı öyküsü, depresyon, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi bazı psikiyatrik tanılar yüksek deliryum sıklığıyla ilişkilendirilmiştir.
İlaç kullanımı ve diğer toksidromlar	Birkaç farmakolojik ajan oldukça deliryojeniktir. En yaygın ajanlar arasında; sedatif hipnotikler (örneğin, benzodiazepinler, barbitüratlar ve propofol gibi GABAerjik ajanlar), antikonvülzanlar, antikolinerjik ajanlar, analjezikler (örneğin, opioidler, ketamin ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar), antihistaminik ajanlar (genellikle birinci nesil ve H2 blokerleri), antibiyotikler (örneğin, florokinolonlar), kardiyak ve pulmoner ajanlar (örneğin, digitalis, varfarin, sempatomimetik ajanlar, diüretik, antiaritmik ve antihipertansif ajanlar), psikotropik ajanlar, steroidler, dopamin agonistleri, kas gevşetici ajanlar, immünosüpresan ajanlar ve antiviral ajanlar bulunmaktadır. Karbondioksit ve monoksit zehirlenmesi, çözücüler, ağır metallere (örneğin, kurşun, manganez ve cıva) maruz kalma, böcek öldürücüler, pestisitler, zehirler ve biyotoksinler (hayvan zehiri) dahil olmak üzere çeşitli toksinler de deliryuma neden olabilir.
Anemi, anoksi, hipoksi ve düşük perfüzyon/ oksijenasyon durumları	Oksijenasyonun azalmasına katkıda bulunabilecek herhangi bir durum (örneğin, pulmoner kalp yetmezliği, hipotansiyon, anemi, hipoperfüzyon, intraoperatif komplikasyonlar, hipoksi, anoksi, karbon monoksit zehirlenmesi ve şok) deliryumu tetikleyebilir.
Enfeksiyonlar	Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, sepsis, viral enfeksiyonlar, ensefalit, menenjit, sıtma, beyin apsesi ve HIV/AIDS.
Ağrılı uyaranlar	Hem ağrının hem de ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların deliryum gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ameliyat sonrası ağrı varlığının ameliyattan sonra deliryumun bağımsız bir öngörücüsü olduğu bilinmektedir. Öte yandan, opioid ajanların kullanımı da deliryum gelişiminde rol oynamaktadır.

Organ Yetmezliği	Son organ yetmezliği (örneğin karaciğer, kalp ve böbrek yetmezliği) deliryuma yol açabilir.
İzolasyon ve duyusal yoksunluk	Sosyal izolasyon, azalmış entelektüel stimülasyon; buna azalmış görsel/ işitsel uyarı ve artmış işlevsel bağımlılık (örneğin, öz bakım ve/veya hareketlilik için yardıma ihtiyaç duyma) gibi bozukluklar dahildir.
Işık, uyku ve sirkadiyen ritim	Uyku bozuklukları ve sirkadiyen ritim değişiklikleri: uyku yoksunluğu, uyku bozuklukları (örneğin obstrüktif uyku apnesi ve narkolepsi) ve uyku-uyanıklık döngüsündeki bozukluklar yer alır.
Üremi ve diğer metabolik bozukluklar	Metabolik bozukluklar olarak asidoz, alkaloz, hiperamonyemi, aşırı duyarlılık reaksiyonları, glikoz metabolizması bozuklukları (örneğin, hipoglisemi veya hiperglisemi) ve asit-baz bozuklukları yer alır.
Engellilik ve hareketsizlik	Fiziksel kısıtlamaların ve diğer dışarıdan immobilize teknolojilerin (örneğin endotrakeal tüpler, kardiyak ve pulmoner yardımcı cihazlar) mesane kateterleri, aralıklı pnömatik bacak kompresyon cihazları, alçıların kullanımı da deliryum riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.
Uyanma deliryumu	İlaç kaynaklı sedasyon, koma veya felçten çıkış, merkezi sinir sistemi depresanlarının geri çekilmesi, opioid yoksunluğu, ve uyku yoksunluğu bulunmaktadır.
25 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.	

Patofizyoloji

Deliryumun patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır ve durum çeşitli patojenik mekanizmalar yoluyla ortaya çıkabilir. Mevcut kanıtlar, ilaç toksisitesi, inflamasyon ve akut stres tepkilerinin hepsinin nörotransmisyonun bozulmasına ve nihayetinde deliryumun gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

1. Yaş: nöronal yaşlanma hipotezi

Nöral yaşlanma hipotezine göre, yaşlanma sürecine eşlik eden değişiklikler, fizyolojik rezervin azalmasıyla ilişkilidir ve bizi fiziksel strese ve hastalıklara karşı giderek daha savunmasız hale getirir [21]. Yaşlanma, stresi düzenleyen nörotransmitterlerin oranındaki değişiklikler, beyin kan akışında azalma, damar yoğunluğunda azalma, nöron kaybı ve hücre içi sinyal iletim sistemleri dahil olmak üzere yaşa bağlı bir dizi beyin değişikliğiyle ilişkilidir. Birçok çalışma, hastanede yatan, tıbbi olarak hasta yaşlı hastalarda deliryum için ileri yaşın bağımsız bir risk faktörü olduğu, 65 yaşın altındakilerde deliryum riskinin %3'e 65-74 yaş arasındakilerde %14'e ve 75 yaş ve üzeri hastalarda %36'ya çıktığı bildirilmiştir. Ayrıca yoğun bakım ünitesinde yatan yaşlı yetişkin hastalarda deliryum gelişme olasılığının 65 yaşından sonra yılda %2 arttığı saptanmıştır [22,23]. Deliryum ve bilişsel bozukluk arasında karşılıklı bir ilişki olduğunu öne süren çalışmalar oldukça fazladır. Yani, yaşlı yetişkinler arasında, bunama deliryum için en güçlü risk faktörüdür [24]. Yaşlı yoğun bakım hastalarında, bir deliryum atağından sonra, 48 ayda bunama geliştirme olasılığı %63 iken, deliryumu olmayanlarda bu oran %8'dir [25].

2. İnflamasyon: Nöroinflamasyon hipotezi

Nöroinflamatuvar hipoteze (NIH) göre deliryum, kan-beyin bariyerini (KBB) geçen sistemik bir hastalık durumun merkezi sinir sisteminde (MSS) ortaya çıkışını temsil eder [20]. Deneysel ve klinik kanıtlar, travma, enfeksiyon veya cerrahinin proinflamatuar sitokinlerin artan üretimine yol açabileceğini ve bunun da duyarlı bireylerde deliryuma neden olabileceğini öne sürmektedir [26]. NIH, periferik inflamatuar süreçlerin (örneğin enfeksiyonlar ve cerrahi) beyin parankimal hücrelerinin aktivasyonunu tetiklediğini ve bu hücrelerin MSS'de inflamatuar sitokinleri ve diğer inflamatuar medyatörleri (örneğin C-reaktif protein, interlökin [IL]-6, tümör nekroz faktörü alfa, IL-1RA, IL-10 ve IL-8) ifade ettiğini [20] bunun da nöronal ve sinaptik işlev bozukluğuna ve ardından deliryumun karakteristik özelliği olan nörodavranışsal ve bilişsel semptomlara yol açtığını ileri sürmektedir. Periferik olarak salgılanan sitokinler, mikroglialardan geçmişteki nörodejeneratif süreçlerin hazırlandığı abartılı tepkiler uyandırabilir ve böylece beyinde ciddi inflamasyona neden olabilir. Proinflamatuar sitokinler, asetilkolin, dopamin, norepinefrin ve 5-HT'nin sentezini veya salınımını önemli ölçüde etkileyebilir ve böylece nöronal iletişimi bozabilir ve ayrıca doğrudan nörotoksik etki de sağlayabilirler [27,28]. Proinflamatuar sitokin düzeylerinin deliryumlu hastalarda yüksek olduğu gösterilmiştir [29]. Çeşitli hastalık durumlarında (örneğin, inflamasyon), lökositler KBB endotel hücrelerine yapışır ve hücre-hücre adezyonların bozulmasına ve endotel geçirgenliğinin artmasına, oksijen için perfüzyonun azalmasına ve daha uzun difüzyon mesafesine [30] ve

lökositlerin infiltrasyonunun artmasına, sitokinlerin MSS'ye taşınmasına, iskemi ve nöronal apopitoza neden olur. Bazı anestezik ajanların (örneğin, sevofluran ve izofluran) KBB ile ilişkili sıkı bağlantıları belirgin şekilde bozarak ve KBB geçirgenliğinin artmasına neden olabileceği öne sürülmüştür [31]. Bu etkinin sıklığı ve büyüklüğü yaşla birlikte artar ve potansiyel olarak postoperatif deliryuma aracılık eden bir mekanizmaya neden olur.

3. Oksidatif Stres Hipotezi

Reaktif oksijen türlerinin (örneğin nitrik oksit, NO) birçok fizyolojik ve patolojik durumda önemli roller oynadığı bunun da lipitler, zarlar, proteinler ve DNA dahil olmak üzere hücre yapılarına verilen hasarın önemli bir aracısı olan oksidatif strese yol açtığı gösterilmiştir [32]. Beyin miyelin kılıfları, büyük bir lipid içeriğine, yüksek oranda beyin oksidatif metabolizmasına ve düşük antioksidan kapasitesine sahip olması nedeniyle özellikle hassastır. Oksidatif stres ve/veya antioksidan eksikliklerinin beyin dokusundaki hasarı arttırabileceği, bilişsel gerilemeye ve muhtemelen geri döndürülemez beyin dejenerasyonuna yol açabileceği ve potansiyel olarak kalıcı deliryum gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir [33]. Oksidatif stres hipotezi (OSH), deliryumun "klinik düzeyde bilişsel işlevlerde karakteristik bozukluğa neden olan bir serebral metabolik kusurun klinik ifadesi" olduğunu ileri sürmektedir [34]. Bu nedenle, OSH'ye göre, beyin oksidatif metabolizmasının azalması çeşitli nörotransmitter sistemlerinde anormalliklere yol açarak serebral disfonksiyona ve deliryumun davranışsal semptomlarına neden olmaktadır [20]. Yetersiz oksidatif metabolizma, deliryum gelişimine yol açan kaskadı başlatan metabolik sorunların altında yatan anormal nörotransmitter sentezi, metabolizması ve salınımı; ve serbest radikal üretimi ve nörotoksik yan ürünlerin etkili bir şekilde ortadan kaldırılamaması gibi nedenlerden dolayı olabilir [35]. Aslında, intraoperatif O2 satürasyonu ile postoperatif bilişsel işlev bozukluğu arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur [20]. Ayrıca OSH, nörotransmitter hipotezi (NTH) ile kesişmektedir, çünkü oksijenasyonun azalması oksidatif metabolizmada bozukluğa neden olur ve bu da adenozin trifosfataz pompa sisteminin bozulmasına yol açmaktadır. Pompa bozulduğunda iyonik gradyanlar sürdürülemez, sodyum (Na+) ve kalsiyumun (Ca2+) önemli miktarda hücre içerisine akarken potasyum (K+) hücre dışına çıkar [36]. Hipoksi ayrıca özellikle bazal ön beyin kolinerjik merkezlerinde asetilkolinin (ACh) sentezinin ve salınımının azalmasına yol açar. Kolinerjik nörotransmisyon, glikoz ve oksijenin azalması gibi metabolik hasarlara karşı özellikle hassastır. Serebral oksijen ve glikoz teminindeki azalma ve tiamin gibi enzim kofaktörlerdeki eksiklikler, ACh üretimini bozarak deliryuma neden olabilir [37].

4. Glukokortikoidler: nöroendokrin hipotez

Normal şartlar altında stres, beyin sapı çekirdekleri ve amigdaladan gelen girdiler aracılığıyla hipotalamusun paraventriküler çekirdeğini aktive eden hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini aktive eder, bu da kortikotropin salgılatıcı hormonun salınmasına neden olur ve daha sonra hipofiz portal sistemi aracılığıyla hipofiz bezine etki ederek adrenokortikotropik hormonun salınmasını sağlar, bu da kortizol dahil adrenal korteksten glukokortikoid (GC) salınımını destekler. Glukokortikoidin fizyolojik işlevi; vücudun stresli olayların dayattığı taleplerle başa çıkmasına yardımcı olmak, enerji depolarını harekete geçirmek, hayati olmayan vücut işlevlerini bastırmak, fizyolojik ve davranışsal adaptasyonu kolaylaştırmak ve homeostaziyi korumaktır [38]. Normal fizyolojik yanıt, GC'lerin stres sonrası bazal seviyelere hızla dönmesini gerektirir. [39]. En yüksek GC reseptör konsantrasyonunu içeren hippokampus, aşırı GC seviyelerinin olumsuz etkileri için önemli bir hedeftir. Mevcut veriler hippokampus işlev bozukluğunun, deliryuma yol açan metabolik stres ortamında nispeten erken meydana geldiğini göstermektedir [40]. Akut stresle ilişkili yüksek kortizol seviyelerinin deliryumu tetiklediği ve/veya sürdürdüğü varsayılmaktadır [41]. Nöroendokrin hipotezi, deliryumun anormal derecede yüksek GC seviyeleri tarafından aracılık edilen akut veya kronik strese karşı fizyolojik bir tepkiyi temsil ettiğini ileri sürmektedir. Nöroendokrin hipotez, zamanla tekrarlanan veya uzun süreli yüksek GC seviyelerinin nöronların çeşitli metabolik saldırılardan sonra hayatta kalma yeteneğini bozduğunu ve beyin nöronlarında genel bir kırılganlığa öne sürer ve bu duruma "anormal stres tepkisi" de denir [20]. Demans ve deliryum da deksametazonun baskılanmaması ile çeşitli nöropatolojik durumlar arasında ilişki tanımlanmıştır. Deliryumlu hastalarda deksametazon baskılama testinde anormal baskılanma ise bozulmuş kortizol düzenlemesini gösterir ve kortizol seviyelerinin artmasına neden olmaktadır [20].Deksametazon uygulamasından sonra kortizolun baskılanmaması, alt

solunum yolu enfeksiyonu geçiren deneklerin %78'inde deliryum ile ilişkilendirilmiştir. Ameliyat sonrası ve inme sonrası hastalarda, artan kortizol seviyeleri ve/veya HPA ekseni düzensizliği deliryum gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [20]. Deliryum riski daha yüksek olan kişilerde, büyük olasılıkla limbik HPA (LHPA) ekseninin bozulmuş geri bildirim düzenlemesi nedeniyle majör stresör sonrası sürekli yüksek kortizol seviyeleri görülmüştür [42].

Sistemik kortikosteroid kullanımı, hastanede yatan hastalarda deliryum ve diğer psikiyatrik fenomenlerin gelişimi için bilinen bir risk faktörüdür. Steroidler bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olabilir, ancak yüksek doz steroidlerle tedavi edilen hastaların hepsinde bu durum gelişmemektedir. Yaşlı hastalarda, kortizolün geri bildirim sistemi bozulabilir ve bu da daha yüksek bazal kortizol seviyelerine ve dolayısıyla yaşlı bireylerin deliryuma daha yatkın hale gelmesine neden olabilir. Postoperatif deliryum geliştiren hastalarda yüksek kortizol seviyeleri tespit edilmiştir [43] Ekzojen steroidlerin kullanımı, kortikosteroid kullananların %60'ına kadarında deliryum, depresyon, mani, psikoz ve bilişsel/hafıza bozukluğu dahil olmak üzere çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Yaşlı yetişkinlerde, sistemik GC kullanımı bilişsel işlev bozukluğuna ve deliryuma katkıda bulunabilir [44].

5. Uyku: sirkadiyen ritim düzensizliği veya melatonin düzensizliği hipotezi

Pineal bez tarafından salgılanan melatonin, özellikle vücut sıcaklığı ve uyku-uyanıklık ritimleri olmak üzere sirkadiyen ritimlerin organizasyonundan ve bağışıklık tepkisi, antioksidan savunma, hemostaz ve glikoz düzenlemesi gibi diğer birçok fizyolojik fonksiyondan sorumludur. Pineal melatonin salgılanmasının sirkadiyen düzeni, hipotalamik suprakiasmatik çekirdekte bulunan biyolojik saat tarafından düzenlenir. Sirkadiyen ritim düzensizliği hipotezi, 24 saatlik sirkadiyen döngüde, uykunun olağan evrelerinde meydana gelen bozulmaların, deliryum gelişimine katkıda bulunabilecek durumlara yol açabileceğini öne sürmektedir [45]. Kronik uyku yoksunluğunun, fizyolojik bir stres faktörü olduğu ve proinflamatuar sitokinlerin artan seviyeleri, parasempatik tonusun azalması ve sempatik tonusun artması, kan basıncının artması, akşam kortizol seviyelerinin artması ve insülin ve kan şekerinin yükselmesi yoluyla bilişsel sorunlara ve deliryuma katkıda bulunduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur [20]. Melatonin seviyeleri ile deliryumun motorik fenotipik sunumları arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Hastanede yatan yaşlı yetişkinlerde, hiperaktif deliryum dönemlerinde idrar 6-sülfatoksimelatonin (melatoninin başlıca metaboliti) seviyelerinin azaldığı bulunurken, hipoaktif deliryumlu hastalarda 6-sülfatoksimelatonin seviyeleri yükselmiştir. Melatonin uygulamasının yoğun bakım hastalarında uyku kalitesini arttırabileceği ve uyku süresini uzatabileceği ve düşük dozlu, ekzojen melatoninin profilaktik uygulamasının deliryum insidansını azaltabileceği gösterilmiştir [46].

6. Nöronal Hasar

Doğrudan nöronal yaralanmayla ilişkili deliryum, beyne gelen çeşitli metabolik veya iskemik hasarlardan kaynaklanabilir. Hipoksemi, hipoglisemi ve çeşitli metabolik bozukluklar enerji yoksunluğuna neden olabilir, bu da nörotransmitterlerin sentezinin ve salınımının bozulmasına, dikkat ve bilişle ilgili sinir ağları boyunca sinir uyarılarının iletiminin bozulmasına yol açabilmektedir [47].

Deliryumlu Hastanın Değerlendirilmesi

1.Klinik Özellikler

Deliryum, esas olarak farkındalık ve dikkat bozukluğuyla karakterize edilen, bilişsel işlevde akut ve dalgalanan bir değişiklik olarak tanımlanır; önceden var olan bir nörobilişsel bozuklukla daha iyi açıklanamaz; ve tıbbi bir durumun, madde zehirlenmesinin veya yoksunluğunun veya birden fazla etyolojinin sonucunu temsil etmektedir. DSM-4'te tanımlandığı gibi, dikkat ve bilişsel işlevlerde bozulma ve saatler veya günler boyunca devam eden fonksiyon bozukluğu olan akut bir nöropsikiyatrik sendromdur [48].

Deliryum, akut hastalıklar nedeniyle hastaneye yatırılan yaşlı yetişkinlerde sıklıkla görülür ve engellilik, ölüm oranı, bakım yükü ve maliyetler açısından kötü bir prognoza sahiptir. Birçok farklı hasta deliryum için DSM-IV kriterlerini karşılamaktadır, ancak klinik uygulamada deliryumlu hastalar klinik sunum, tedavi yanıtı ve altta yatan nedenler açısından farklılık gösterebilir. Standartlaştırılmış ve güvenilir tanı araçlarının varlığına rağmen, özellikle demanslı bireylerde deliryum genellikle yeterince tanınmaz veya yanlış teşhis edilir. Klinik alt tiplerin tanımlanması patofizyolojiyi çözmeye yardımcı olabilir ve daha spesifik önlemlere ve tedaviye olanak sağlayabilir. Çoğu çalışma psikomotor özelliklere dayalı alt tiplere

odaklanır [49]. Deliryum, farklı motor alt tiplerine göre hiperaktif, hipoaktif, karma ve nonmotor formlara ayrılabilir. Hipoaktif alt tip en yüksek yaygınlığa sahiptir ancak teşhisi en zor olanıdır. Bunlardan hiperaktif deliryum psikomotor huzursuzluk ve ajitasyon ile karakterizedir. Tanınması kolay olsa da, sadece hiperaktif deliryum yoğun bakım hastalarında nadir görülmektedir ve sıklığı %1'dir (aralığı %0-2) [49]. Hastaların %56'sı (aralığı %45-64) yavaşlama veya hareket azlığı, ilgisizlik ve azalmış tepkisellik ile karakterize hipoaktif deliryum yaşayabilmektedir [49]. Mikst deliryum hiper ve hipoaktif dönemler arasında değişir ve vakaların %23'ünü (aralığı %6-55) oluşturur [49]. Etiyoloji ve motor alt tipleri arasında bazı ilişkiler olabilir ve bu patofizyolojideki farklılıkları düşündürür [50]. Örneğin, madde yoksunluğu veya zehirlenme ile ilişkili deliryum daha sıklıkla hiperaktif gibi görünürken, metabolik bozukluklarda deliryum daha sıklıkla hipoaktif olma eğilimindedir [50].

2.Tanı

Deliryum bulguları ileri yaşta daha ısrarlı ve süreğen bir seyir gösterebilir [51].Özellikle 65 yaş üstü olmak ve demans varlığı deliryum için en önemli risk faktörleridir. Demans ve özürlülük deliryum gelişiminde bilinen yatkınlık faktörleridir. Deliryum ve demans, yaşlı yetişkinlerde bilişsel bozulmanın iki sık görülen nedenidir ve belirgin, karmaşık ve birbiriyle bağlantılı bir ilişkiye sahiptir. Deliryum, dikkatsizlik, bilişsel işlev bozukluğu ve değişmiş bir bilinç düzeyi ile karakterize akut bir konfüzyonel durumdur; buna karşın demans, daha önce edinilmiş bir bilişsel yeteneğin sinsi, kronik ve ilerleyici bir kaybıdır. Demanslı kişilerde genel nüfusa göre deliryum geliştirme riski daha yüksektir ve deliryumun ortaya çıkması, daha sonraki demans gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Dahası, demanslı bireylerde deliryum, altta yatan bilişsel gerilemenin seyrini hızlandırabilir. Literatürde deliryum hastalarının %22,8'inde demans olduğu, demans üzerine eklenen deliryum ise hastaların %54'ünde bildirilmiştir [52]. Deliryum ve farklı demans tiplerinin klinik özellikleri **Tablo 3'te** özetlenmiştir. DSM-IV kriterleri deliryumun oldukça kapsayıcı bir tanımını sunmakta olup, hem klinisyenler hem de araştırmacılar için tercih edilen tanı kriteri haline gelmiştir [48]. DSM-V kriterlerinin yanı sıra, bazı tanı ölçeklerinin kullanılması da önerilmektedir. DSM-V beşinci revizyonu, ara araştırmalardan elde edilen bulguları da dahil ederek DSM-IV deliryum tanımının güçlü yönlerini pekiştirme fırsatı sunmaktadır [52]. Deliryum için DSM-V kriterlerinin temel unsurlarında DSM-IV'ten önemli bir değişiklik yapılmamış olsa da, kriterlerin içeriğinde ve ifadesinde DSM-V ile önceki kriterler arasındaki uyumu etkileyebilecek bazı farklılıklar vardır. Örneğin, 'bilinç' teriminin kaldırılması ve azaltılmış farkındalık ve dikkatsizliğe odaklanılması, bu terimin ne kadar katı bir şekilde yorumlandığına bağlı olarak kriterlerin kapsayıcılığını önemli ölçüde daraltabilir. DSM-V kriterlerinin uygulanması, hem klinik bakım hem de araştırma vakası tanımlamasını önemli ölçüde etkileyebilir, bu nedenle bunların aynı hasta popülasyonunda nasıl karşılaştırıldığını anlamak önemlidir [52]. DRS-R98 hem tanı hem de şiddet değerlendirme aracı olarak kullanılabilen, deliryumdaki semptom profilini ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir araçtır. DRS-R98, demans, depresyon ve şizofreni gibi karışık nöropsikiyatrik tablolardan deliryumu ayırt etmede yüksek %91-100 sensitivitesi ve %85-100 özgüllüğü ile yüksek bir güvenilirliğe sahiptir [52].

Deliryum Değerlendirme Ölçeği bulguların şiddetini değerlendiren, bunama varlığında da deliryum tanısı koymada etkin olan, geçerliliği saptanmış bir testtir [51]. Deliryum önleme stratejileri, deliryumun ve düşmeler ve işlevsel gerileme gibi ilişkili olumsuz sonuçların görülme sıklığını azaltabilir. Bu nedenle, deliryum demans için değiştirilebilir bir risk faktörü olabilir ve deliryumu önleyen veya en aza indiren müdahaleler, uzun vadeli bilişsel bozulmayı da azaltabilir veya önleyebilir. Ek olarak, deliryumun patofizyolojisini ve deliryum ile demans arasındaki bağlantıyı anlamak, her iki durum için de ek tedavilere yol açabilir [53].

Tablo 3. Deliryum ve Demansların Özellikleri

Özellik	Deliryum	Alzheimer demansı	Frontotemporal demans	Lewy Cisimcikli Demans	Vasküler demans
Tanımlayıcı özellikler	Dikkatsizlik, yakın hafızanın bozulması	Hafıza bozuklukları ve ayrıca diğer birçok bilişsel alandaki bozukluklar	Davranış bozukluğu, zihinsel rijidite, dikkat dağınıklığı	Dikkat ve uyanıklıktaki değişimlerle dalgalanan biliş	Bilişsel yetersizliklerin ani kötüleşmesi veya kademeli olarak ilerlemesi; ruh hali ve kişilik değişiklikleri.
Başlangıcı	Akut, epizodik	Sinsi	Sinsi	Sinsi	Sinsi, ani veya kademeli
Süre	Saatler ve aylar	Aylar ve yıllar	Aylar ve yıllar	Aylar ve yıllar	Aylar ve yıllar
Seyir	Dalgalı, geceleri ve uyanınca daha kötü olabilir	Kronik, progressif	Kronik, progressif	Kronik, progressif	Kronik, progressif
Uyanıklık	Değişken	Normal	Normal	Dalgalı	Normal
Geri dönüşümlülük	Genellikle	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Dikkat	Bozulmuş	Genellikle normaldir, ancak ilerleyen dönemlerde bozulabilir.	Kalıcı olarak bozulmuş ve erken özellikte olabilir.	Dalgalı	Kalıcı olarak bozulmuş ve erken özellikte olabilir.
Oryantasyon	Dalgalı	Oryante değil	Başlangıçta tipik olarak sağlam	Değişken	Değişken
Konuşma	Tutarsız konuşma	Kelime bulma zorlukları	Değişen konuşma çıktısı; konuşmada stereotipi; ekolali; devamlılık; mutizm	Hipofonik konuşma	-
Düşünce	Dağınık ve kopuk düşünceler, örneğin 'fikir uçuşması'.	Soyut düşünmede zorluk	Kötü muhakeme; dürtüsellik	-	Zihinsel katılık ve zayıf iç görü ve yargılama dahil olmak üzere anormal yönetici işlevler
Algı	Çarpıtılmış: illüzyonlar, sanrılar ve/veya halüsinasyonlar (genellikle görsel, dokunsal veya kötü biçimlendirilmiş)	Hırsızlık veya zulüm sanrıları, ilerleyen evrelerde daha yaygındır; halüsinasyonlar (işitsel, belirgin) nadirdir.	Paranoyak sanrılar dini veya tuhaf nitelikte olabilir.	Sanrılar yaygındır. Görsel halüsinasyonlar tekrarlayıcıdır ve genellikle iyi biçimlendirilmiş (hayvanlar veya çocuklar gibi) ve ayrıntılıdır.	İlerleyen dönemlerde sanrılar daha sık görülür.
Psikomotor değişiklikler	Sık	Tutarsız	Hiperoralite; kullanım davranışı.	Parkinsonizm	Psikomotor retardasyon
Ajitasyon	Gün boyu süren deliryum belirtileriyle ortaya çıkar.	Gün batımında veya günlük yaşam aktivitelerine direnç gösterildiğinde ortaya çıkabilir.	Yaygın	Değişken	Değişken
Uyku-uyanıklık siklusu	Tersine döner	Parçalanmış olabilir ama sirkadiyen ritmisite korunmuştur.	Ciddi şekilde parçalanmış	REM uykusu davranış bozukluğu.	Uyku bozuklukları sıktır.

58 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

3. Tanıda Nörogörüntüleme Bulguları

Nörogörüntüleme, deliryumun altta yatan patofizyolojisini anlamamıza katkıda bulunmuştur. Çeşitli etyolojilere atfedilebilen deliryumlu yaşlı hastalarda görüntüleme, prefrontal kortekste, temporoparietal kortekste ve baskın olmayan hemisferdeki fusiform ve lingual giruslarda belirgin kortikal atrofi, talamus ve bazal ganglionlar dahil olmak üzere derin yapılarının atrofisini ortaya çıkarmıştır. Gözlemlenen diğer özellikler arasında ventriküler genişleme, beyaz cevher değişiklikleri ve bazal ganglion lezyonları yer almaktadır [54]. Bu durum beyin dokusunun herhangi bir hasara karşı artan hassasiyetini ve deliryum gelişimine yönelik artan yatkınlığı göstermektedir. Bunun yanısıra farklı etyolojiler ile deliryum tanısı alan ve hastaneye yatırılmış hastalar üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada tek foton emisyonlu BT (SPECT) görüntülemede hastaların yarısında frontal ve parietal hipoperfüzyon saptanmıştır. Ayrıca hepatik ensefalopatisi (karaciğer yetmezliğinden kaynaklanan bir deliryum türü) olan hastalarda SPECT görüntülemeyi kullanan çalışmalarda talamus, bazal ganglionlar, oksipital loblar ve ön singulat girusun tutulumu dahil olmak üzere çeşitli hipoperfüzyon alanları gösterilmiştir [55,56]. PET ve SPECT görüntülemede yeni işaretleyicilerin kullanımı, kolinerjik reseptörlerin ve dopaminerjik aktivitenin görüntülenmesine yardımcı olabilir. Volümetrik ölçüm yapan MR deliryumdan sonra beyin atrofi oranının tahmininde veya bireyleri deliryuma yatkın hale getiren eşik atrofi seviyelerinin belirlenmesinde yararlı olabilecek nörogörüntüleme bulgusu olarak yer almaktadır. Difüzyon tensör görüntüleme ve traktografi, beynin farklı bölgelerini birbirine bağlayan lif yollarındaki hasarı değerlendirmeye yardımcı olabilir. MR ayrıca kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü ve deliryum gelişimindeki rolünü değerlendirmek için de kullanılabilir [55].

Deliryumun Yönetimi ve Tedavisi

Yaşlı bireylerde bilişsel bozukluğun sık görülen iki nedeni deliryum ve demansdır [53,57]. Yine, demanslı kişilerde deliryum gelişme riskinin genel popülasyona göre daha yüksek olduğu ve deliryumun daha sonraki demans gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir [58]. Bu nedenle yaşlı bireylerin takibinde deliryuma neden olacak etkenlerin iyi bir şekilde irdelenmesi ve kontrol altına alınması gerekir. Deliryumu önleme stratejilerinin uygulanmasının sadece deliryum insidansını değil aynı zamanda preklinik demansı olan bireylerde demans semptomlarının başlaması ve/veya demanslı bireylerde bilişsel gerilemenin hızlanması yanı sıra düşme ve fonksiyonel bozulma gibi deliryumla ilişkili olumsuz sonuçların insidansını da azaltabileceği bildirilmiştir [57]. Deliryum gelişiminin önlenmesi için multidisipliner, çok bileşenli, farmakolojik olmayan müdahaleler geliştirilmiştir. Her ne kadar çalışmalar arasında farklılık gösterse de bu müdahaleler fizyoterapi, yeniden yönlendirme, bilişsel stimülasyon, erken mobilizasyon, farmakolojik olmayan uyku desteği, duyusal bozuklukların düzeltilmesi, altta yatan nedenlerin veya ameliyat sonrası komplikasyonların belirlenmesi ve tedavisi, ağrı yönetimi, kabızlıktan kaçınma, hidrasyon, beslenme ve hipoksinin düzeltilmesi gibi bileşenleri içerir [59]. Bu müdahaleler arasında en iyi bilinen deliryum insidansını ve süresini ve yaşlı hastalarda işlevsel kötüleşmeyi azalttığı tespit edilen Hastane Yaşlı Yaşam Programı (HELP) ve ABCDEF paketidir [60,61]. HELP yaşlı bireylerde bilişsel ve işlevsel kötüleşmeyi önlemek için deliryum risk faktörlerini kontrol etmeyi hedefleyen multidisipliner bir yaklaşımdır. Kullanılan müdahaleler arasında yeniden yönlendirme, erken mobilizasyon, hidrasyon, beslenme, uyku ve işitme ve/veya görme adaptasyonu yer alır [60]. ABCDEF paketi yoğun bakım ünitesinde bakımı koordine eden bir rehberdir ve ağrının değerlendirilmesi ve önlenmesi, spontan solunum denemeleri, analjezi ve sedasyon seçimi, deliryumun tanımlanması ve yönetimi, erken mobilizasyon ve aile katılımını kapsar [61]. Bu programların hedeflediği deliryum risk faktörleri yukarıda da belirtilen oryantasyon, erken mobilizasyon, görme ve işitme problemlerinin düzeltilmesi, beslenme ve sıvı alımının kontrol edilmesi, uyku düzeninin sağlanması, ağrının kontrolü, ilaçların düzenlenmesi ve terapötik aktivitelerdir. Her ne kadar bu müdahale programları hastane yatışı olan bireyler için geliştirilmişse de kontrol edilmesi hedeflenen deliryum risk faktörleri genel olarak yaşlı bireylere ya da demans tanısı ile izlenen bireylere de uygulanabilir.

Deliryum yönetimi, olası nedenlerin tanımlanmasını, etiyolojik faktörlerin düzeltilmesini /ortadan kaldırılmasını ve deliryum belirtilerinin hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri ile düzeltilmesini içerir. Anlaşılır bir öykü verecek durumda olmayan ya da muayene için işbirliği sağlanamayan olgularda altta yatan nedeni saptamak

güç olabilir, bu gibi durumlarda bilgilerin tüm yardımcı kaynaklardan toplanması için çaba gösterilmesi gerekir. Neden bulunur bulunmaz, buna yönelik tedaviye gecikmeden başlanmalıdır.

Farmakolojik olmayan yöntemler arasında öncelikli olarak hastanın çevresi ihtiyaçlarına göre düzenlenmelidir [57,60-62]. Duysal uyaran yoksunluğu (penceresiz oda gibi) ya da aşırılığından (çok fazla gürültü) kaçınılmalıdır. Ortam yeterince aydınlık ve sessiz olmalıdır. Mümkün olduğunca tehlikesiz bir ortam sağlanmalı, kişinin kendine/başkalarına zarar verme potansiyeli taşıyan nesneler ve tanıdık olmayan ekipman/cihazlar mümkün olan en kısa sürede ortamdan uzaklaştırılmalıdır. Gözlük, işitme cihazı gibi yardımcı materyalleri kullanması sağlanmalıdır. Kişiyi rahatsız etmiyor, dikkatini dağıtmıyor, yönlenimini bozmuyorsa radyo dinlemek, TV izlemek gibi rahatlatıcı arka plan uyaranlar kullanılabilir. Deliryum tablosundaki kişiyi yönlendirmeye ve sakinleştirmeye yardımcı olacak tanıdık eşyalar, aile fotoğrafı gibi başucu nesneleri odaya yerleştirilebilir.

Yatak korkulukları kişiyi her zaman korumaz, yüksek bir yatak ise düşme riskini artırabilir. Bu nedenle yatak mümkün olduğunca, oturmadan güvenli bir şekilde ayağa kalkmayı kolaylaştıracak şekilde, yere yakın yerleştirilmelidir. Güvenliği artırmak amacıyla fiziksel kısıtlamaların kullanılması sadece deliryum belirtileri şiddetine göre, kişinin kendisine veya başkalarına yönelik ciddi bedensel zarar verme tehlikesinin bulunması gibi, istisnai durumlarda uygulanmalıdır. Fiziksel kısıtlamalar zaman sınırlı olmalı ve hastanın durumu yakından ve sık aralıklarla izlenmelidir. Mobiliteyi kısıtlayacağı için idrar sondası, intravenöz kateter uygulamaları minimumda tutulmalıdır [57,60-62].

Deliryum sırasında dikkat işlevlerini sürdürmede yaşanılan zorluklar göz önüne alındığında, kişiyle iletişim kurarak tüm talimat ve açıklamaların yerine getirildiğinden emin olunmalıdır. İletişim yüz yüze bir yaklaşımla kurulmalı, her defasında bir fikir veya görev sunulmalıdır. Yine iletişim açık, somut, yavaş tempolu, kısa, basit ve tekrarlı olmalıdır. Deliryumdaki bireyin verilen bilgileri kabul/takdir etmemesi durumunda ısrarcı olmaktan kaçınılmalıdır. Kişinin yönelimini sürdürebilmesinde yardımcı olacak saat, takvim gibi eşyalar odaya konabilir [57,60-62] Hastane koşullarında hekim, hemşire ve diğer tedavi ekibi elemanları ziyaretlerinde kendilerini tanıtmalıdır. Bakım sağlarken, korku veya yanlış yorumlamaları önlemek için her seferinde ne yapıldığı basit, kısa ve net cümlelerle anlatılmalıdır. Yine aile üyeleri ve arkadaşlar deliryumdaki hastayı yeniden yönlendirmeye, sakinleştirmeye, yardımcı olmaya, korumaya ve desteklemeye yardımcı olabilir. Ayrıca, güncel olayların tartışılması, kelime oyunları gibi bilişsel uyarıcı faaliyetler yardımcı olabilir [57,60-62].

Inouye ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada hastanede yatan 70 yaş üstündeki 852 hastada deliryum gelişimini engellemeye yönelik olarak hastanın yöneliminin sağlanması, günde 3 kez bilişsel uyarıcı aktivitelerin uygulanması, uyku/uyanıklık döngüsünün ilaç dışı yöntemlerle düzeltilmesi, erken mobilizasyon ve ROM egzersizleri, kateter gibi fiziksel sınırlayıcıların en kısa sürede çıkarılması, görme bozukluklarının düzeltilmesi, buşon temizliği ve sıvı kaybının düzeltilmesini hedefleyen yaklaşımlarla deliryum gelişme olasılığının %40 oranında azaldığı bildirilmiştir [60].

Cochrane meta analizinde çok bileşenli farmakolojik olmayan müdahalelerin deliryum gelişimini önlemeye yönelik faydalarına ilişkin orta derecede kanıtlar bulunduğu, hastanede yatan yetişkinlerde bu müdahalelerin uygulanmasının deliryum insidansını normal bakıma kıyasla %43 oranında azalttığı, hastanede yatış süresini kısalttığı, deliryum şiddeti üzerindeki etkisinin belirsizliğini korumakla birlikte deliryum süresini azaltmaya yönelik bir eğilim sergilediği ifade edilmiştir [63]. Daha güncel bir çalışmada çok-bileşenli müdahale yöntemlerinin deliryum gelişimini önlemede etkili olduğu ve insidansını %27-54 oranında azalttığı bildirilmiştir [64]. Bir başka meta analizde (29 randomize kontrollü çalışma, 7005 hasta) özellikle erken mobilizasyon, aile katılımı, bilişsel stimülasyon, yeniden yönlendirme, duyusal stimülasyon, çevre kontrolü ve klinik uyumu içeren çok bileşenli müdahalelerin, yoğun bakım ünitelerinde deliryum insidansını azaltmak için en etkili farmakolojik olmayan stratejiler olduğu saptanmıştır [65].

Farmakolojik ajanların kullanımında olası yan etkiler dikkate alınmalıdır. Kullanılacak ilaçların da deliryumu kötüleştirebileceği ve altta yatan nedenleri alevlendirebileceği gözardı edilmemelidir [51]. Genel olarak, deliryum tablosunu karıştırabileceği ve kötüleştirebileceği için en iyi yaklaşım mümkün olduğunca ilaçlardan sakınmaktır. Kullanılan tüm ilaçlar gözden geçirilmeli, gereksiz olanlar kesilmeli, kullanımı zorunlu olanlar en düşük dozda

kullanılmalıdır. Deliryuma yönelik farmakolojik tedavi bazı bireylerde gerekli olmayabilir. Çok bileşenli farmakolojik olmayan önlemler ve müdahalelerin yetersiz kaldığı durumlarda ya da ilaç kullanımını gerektiren özel durumlar olduğunda farmakolojik ajanlar düşünülebilir. Farmakolojik tedavinin en yaygın endikasyonu kişinin kendisine veya başkalarına zarar verme riskinin olduğu şiddetli ajitasyon, korku, sanrı, varsanı veya kaygı durumları ile uyku-uyanıklık döngüsü bozukluklarıdır. Yine kişinin bakım ve tedavisinin yürütülmesini zorlaştıran veya imkânsız kılan durumlarda farmakolojik tedaviler kullanılabilir [51,57,59-62]. Farmakolojik ajanlar deliryum semptomlarının yönetimi için önemli ve gerekli bir tedavi seçeneği olmakla birlikte bunların kullanımı potansiyel risklerden muaf değildir ve ilaç seçiminde önceden var olan klinik durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaneye yatırılan yetişkinlerde yapılan geniş örneklemli bir çalışmada (n=150.948) 39 komorbidite için kontrol edildiğinde tipik antipsikotiklerin kullanımı hastane içi mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur, 65 yaş üzerindeki kişilerde ise atipik antipsikotiklerin kullanımı ile bu riskin arttığı belirtilmiştir [66].

Deliryumun farmakolojik yönetimi daha çok ampirik bilgilere dayanmaktadır. Çok-bileşenli, farmakolojik olmayan müdahaleleri inceleyen sınırlı sayıdaki çalışmanın aksine tedavi olarak ilaçları inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Ancak, farmakolojik tedavilerin deliryum yönetimindeki etkinliğine ait sonuçlar heterojendir. Randomize kontrollü bu çalışmalarda deliryum belirtilerinden ziyade genel olarak deliryum varlığı temel alınmıştır [59]. Bu çalışmalar deliryum patogenezinde etkili olduğu düşünülen artmış dopaminerjik iletim veya azalmış kolinerjik iletim gibi nörokimyasal anormalliklere etki eden ilaçların etkili olabileceği teorik temeline dayanmaktadır [9-16,59]. Bu bağlamda antipsikotikler, asetilkolin esteraz inhibitörleri, alfa-2-agonistleri daha iyi irdelenmiştir. Ayrıca melatonin, benzodiazepinler ve antiepileptiklerin kullanımını değerlendiren çalışmalar da mevcuttur.

Antipsikotikler: Deliryum tedavisi için ABD Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onaylanmış herhangi bir ilaç bulunmamakla birlikte, antipsikotikler genellikle birinci basamak farmakolojik ajan olarak kullanılır. Deliryum gelişiminin önlenmesine yönelik olarak antipsikotik ilaçların kullanımı tartışmalıdır. Post-operatif dönemde deliryum insidansını azaltmada antipsikotik kullanımını destekleyen az sayıda çalışma mevcuttur [67]. Klinik pratik uygulamada en sık tercih edilen ajanlar olmakla birlikte, kanıta dayalı kılavuzlar deliryumun önlenmesi veya tedavisinde rutin antipsikotik kullanımını önermemektedir [68]. Ancak kişinin kendine veya başkalarına zarar verme riskinin olduğu ve non-farmakolojik yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda, kısa-süreli (1 hafta veya daha az) mümkün olan en düşük dozda başlanılarak kullanımı önerilmektedir [68]. Antipsikotikler halüsinasyon, sanrı ve paranoya gibi deliryum ilişkili açık psikotik belirtilerin tedavisinde faydalıdır. Antipsikotiklerin sedatif etkileri ajitasyonun akut yönetiminde yararlı olabilir. Ancak bu ajanların temel dikkat ve bilişsel belirtiler üzerindeki etkisine dair net kanıtlar bulunmadığını unutmamak gerekir [68]. Deliryum tedavisinde kullanılan tipik ve atipik antipsikotikler Tablo 4'de verilmiştir. Farmakolojik tedavinin gerekli görüldüğü durumlarda haloperidol genellikle ilk seçenek olarak kullanılsa da antipsikotik ilaç seçimi ajanın farmakodinamiği ve yan etkisine göre yönlendirilebilir. Örneğin, uyku-uyanıklık siklusu etkilenmiş ve algısal bozuklukları olanlarda ketiapin gibi sedatif antipsikotikler öncelikli olarak kullanılabilir [67,68]. Ajitasyonun eşlik ettiği hiperaktif deliryumlu olgularda intravenöz veya intramüsküler haloperidol faydalı olabilir. Parkinson hastalığı ya da Lewy cisimcikli demansda ketiapin tercih edilebilir. Antipsikotik ilaçların kısa süreli ve etkili en düşük dozda kullanılması önerilmektedir. Doz ayarlaması belirtilerin şiddetine göre, lüzumu halinde gündüz dozları yanı sıra sabit dozlar şeklinde ayarlanabilir [67,68]. Antipsikotiklerin kullanımı sırasında yan etkiler açısından da dikkatli olmak gerekir. Antipsikotiklerin hepsi ile değişik derecelerde QTc aralığında uzama izlenebilir; önemli derecelerdeki uzama torsades de pointes riskinde artış ile ventriküler fibrilasyon ve ani ölüm gibi hayatı tehdit eden sonuçlara yol açabilir. Ziprasidon ve intravenöz haloperidol bu açıdan en yüksek riske sahiptir [67-72]. Antipsikotik ilaçların önemli bir diğer yan etkisi de ekstrapiramidal semptomların gelişmesidir. Akatizi, rijidite ve distoni deliryumda gözlenen huzursuzluk ve oryantasyon bozukluğunu daha da kötüleştirebilir. Özellikle rijidite gelişen olgular nöroleptik malign sendrom gelişimi açısından yakından izlenmelidir [67-72]. Antipsikotik kullanımı ile ilgili bir diğer risk ise demanslı yaşlı hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitede artıştır [67-72]. FDA demansı olan yaşlı bireylerde antipsikotik ilaçların kullanımı ile ilgili kara kutu uyarıları yayınlamıştır.

Tablo 4. Deliryum tedavisinde kullanılan antipsikotikler*

	Haloperidol	Ketiapin	Olanzapin	Risperidon	Aripiprazol	Ziprasidon
	p.o., IM, IV	p.o. (IR, ER)	p.o. (tablet, ODT), IM	p.o. (tablet, ODT, solüsyon)	p.o. (tablet, ODT, solüsyon)	p.o., IM
Başlangıç dozu (gün)	0.5-1mg	12.5 mg	2.5 mg	0.25-0.50 mg	2 mg	20 mg oral,10-20 mg IM
Maksimum doz/gün	2.5-20 mg	100-200 mg	5-10 mg oral 5 mg IM	1-2 mg	5-10 mg	40-80 mg oral; 20-40 mg IM
Oral biyoyararlanım (%)	60-70	100	57	70	87	60
Klirens	Hepatik	Hepatik	Hepatik	Hepatik	Hepatik	Hepatik
Plazma pik düzeyi	p.o.: 2-6 saat IM: 20 dakika IV: 2-10 dakika	p.o.: 1.5 saat ER tablet: 6 saat	p.o.: 6 saat IM:15-45dakika	p.o.: 1 saat	p.o.: 3-5 saat	p.o.: 6-8 saat IM:15-60dakika
Yarı-ömür(saat)	12-38	6	21-54	20	75	7-10
Protein bağlanması (%)	89-93	83	93	90	99	>99
İlaç-ilaç etkileşimi (CYP450 aktivitesi)	CYP2D6(major) CYP3A4(major) CYP1A2(minor)	CYP3A4(major) CYP2D6(minor)	CYP1A2(major) CYP2D6(minor)	CYP2D6(major) CYP3A4(minor)	CYP2D6(major) CYP3A4(major)	CYP1A2(minor) CYP3A4(minor)
Eliminasyon yarı ömrü (saat)	14-37	6-7 Aktif metaboliti 12	30	3-20 Aktif metaboliti 21-30	75 Aktif metaboliti 94	Oral :7 IM: 2-5
Atılım	%15 fekal %30 renal	%20 fekal %73 renal	%30 fekal %57 renal	%14 fekal %70 renal	%55 fekal %25 renal	%66 fekal %20 renal
Renal doz ayarlaması	Gerekmez	Gerekmez	Dializle atılmaz	Kreatin klirensi <30 ml/dakika ise ↓doz, yavaş titrasyon	Gerekmez	Dikkatli kullanılmalı
Hepatik doz ayarlaması	Gerekmez	Başlangıç dozu 25 mg, günlük 25-50 mg'dan daha fazla artırılmamalı	Dikkatli kullanılmalıdır	↓doz, yavaş titrasyon	Gerekmez	Dikkatli kullanılmalıdır
Yan etkiler						
Genel yan etkiler	Akatizi Distoni Parkinsonizm KCFT ↑ Dar-açı glokom	Ajitasyon	Akatizi Parkinsonizm	Parkinsonizm	Akatizi Ajitasyon	Akatizi
QTc uzaması	p.o., IM: hafif IV: orta	Hafif	Hafif	Hafif	-	Kontrendike
Ortostatik hipotansiyon	Hafif	Şiddetli	Orta	Şiddetli	Orta	Hafif
Antikolinerjik etkileri	Hafif	Orta	Şiddetli	Hafif	Hafif	Hafif
Sedasyon	Hafif	Şiddetli	Orta	Orta	Orta	Şiddetli

ER: uzun süreli salımlı tablet; IM: intramuskuler; IR: çabuk salımlı tablet; IV: intravenöz; KCFT: karaciğer fonksiyon testleri; ODT: ağızda dağılan tablet; p.o.: oral

**67,70-72 nolu kaynaklardan uyarlanmıştır.*

Bununla birlikte, randomize kontrollü çalışmalarda deliryum tedavisinde haloperidol gibi bir antipsikotikle kısa süreli tedavinin mortalite veya diğer yan etkilerde önemli artışa neden olmadığı bildirilmiştir [73,74]. Her ne kadar spesifik hedef semptomları yönetmek (örn. ajitasyon, paranoya, psikoz) için antipsikotik ilaç kullanımı faydalarının risklerden daha ağır bastığını bildiren çalışmalar varsa da bu ajanların deliryum görülme sıklığı, süresi ve şiddetini azalttığına dair kesin bir kanıt yoktur [75]. Antipsikotik ilaçların deliryum süresi, şiddeti, yaşam kalitesi ve yan etkiler açısından antipsikotik olmayan ilaçlar veya plaseboya

ilaçlara kıyasla deliryum şiddetini azaltmadığı, tipik ve atipik antipsikotikler arasında da fark olmadığı bulunmuştur [76].

Asetilkolinesteraz inhibitörleri: Yaşlı bireylerde (≥60 yaş) deliryum için asetilkolinesteraz inhibitörlerinin (donepezil, rivastigmin) kullanımını değerlendiren çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Olgu sunumu, küçük olgu serileri veya az sayıdaki çalışmada asetilkolinesteraz inhibitörlerinin deliryum tedavisinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir [77,78]. Yedi randomize kontrollü klinik çalışmanın meta-analizinin sunulduğu bir makalede, 5 çalışmada asetilkolinesteraz inhibitörünün deliryumun ne önlenmesinde ne de tedavisinde herhangi bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir [79]. Bir çalışmada, deliryum insidansı ve hastanede kalış süresi üzerinde aktif ilaç grubu için bir fayda eğilimi saptanmakla birlikte bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı; bir diğer çalışmada ise aktif ilaç grubunda plasebo grubuna kıyasla daha uzun deliryum süresi ve daha uzun hastanede kalış süresi bulunduğu belirtilmiştir [79,80]. Asetilkolinesteraz inhibitörleri 7 çalışmanın 4'ünde iyi tolere edilmiştir. Bir çalışmada, ölüm oranı haloperidol ve rivastigmin alan grupta haloperidol ve plasebo alan gruba kıyasla neredeyse 3 kat daha yüksek bulunmuştur [80] Cochrane analizlerinde de kolinesteraz inhibitörlerinin (donepezil, rivastigmin) deliryum insidansını azaltmada etkili olduğuna dair ve deliryum tedavisinde kullanımını destekleyecek veya reddedecek yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir [81,82]. Hızlı ve kısa etkili bir reversibl asetilkolinesteraz inhibitörü olan fizostigmin santral ve periferik muskarinik reseptörlerde asetilkolinin kompetitif inhibisyonu ile gelişen santral antikolinerjik sendrom (CAS) veya antimuskarinik deliryumda ilk tercih olarak kullanılır [77,83]. Fizostigmin olguların %96sında ajitasyonu kontrol altına almış, %87sinde deliryum tablosunu ciddi bir yan etki gelişmeden düzeltmiştir [77] İntravenöz olarak 3-5 dakikada, 1-2 mg (10-30 mikrogram/kg) önerilen başlangıç dozudur. Yanıt yetersiz ise deliryum belirtileri düzelene ya da kolinerjik belirtiler (diaforez, hipersalivasyon, kusma,diare gibi) gözlenene kadar her 5 dakikada 0.5-1 mg ek dozlar uygulanabilir. Elektrokardiyogramda uzamış PR intervali (>200 ms) veya QRS kompleksi (>100 ms. dal bloğu ile ilişkili olmayan) intervali olanlarda kesinlikle kullanılmamalıdır [77,83]. Rivastigminin de antimuskarinik deliryumda etkili olabileceği bildirilmiştir [84,85].

Alfa-2 agonistleri: Alfa-2 agonistleri anksiyolitik ve sedatif etkilerinden dolayı deliryum ve deliryuma bağlı ajitasyon için olası tedaviler olarak değerlendirilmiştir [86]. Deksmedetomidin hem presinaptik hem de postsinaptik α2-adrenerjik reseptörlere bağlanır ve α2-adrenerjik reseptörler için daha seçicidir [87]. GABA reseptörü üzerinde etkisi olmayan oldukça seçici bir α2-reseptör agonisti olarak periferde (α2A), beyinde (α2B) ve omurilikte (α2C) transmembran G-protein bağlayıcı adrenoreseptörler ile etkileşime girerek etkilerini gösterir. Locus coeruleus'taki α2-reseptörlerinin aktivasyonu ile sedasyona neden olur ve doğal uykuyu taklit eden bir durumu indükler. Sedasyondayken solunum minimal düzeyde etkilenir ve hastalar uyandırılabilir durumda kalır. Ayrıca spinal kord üzerindeki etkileri ile analjezi sağlar [87,88]. Yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla sedatif, anksiyolitik, sempatolitik ve analjezik etkilerinden dolayı tercih edilen deksmedetomidin plasebo, midazolam propofol, clonidine, opioidler ve haloperidol ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha düşük deliryum insidansı ve ajitasyon ile ilişkilendirilmiştir [88,91]. Ancak deksmedetomidin kullanımı bradikardi ve hipotansiyon risklerini önemli ölçüde artırmıştır [88]. Ayrıca, nokturnal düşük doz deksmedetomidin uygulamasının yoğun bakım hastalarında deliryum insidansını azalttığı bildirilmiştir [92,93]. Haloperidolün etkili olmadığı hastalarda deliryuma bağlı ajitasyonun tedavisinde bir kurtarma ilacı olarak kullanılabileceği önerilmiştir [94]. Ancak, meta-analiz çalışmalarında deksmedetomidinin deliryum riski, yoğun bakım ünitesi/hastanede kalış süresi ve mekanik ventilasyon süresinde klinik olarak küçük bir azalma ile ilişkili olduğunu gösteren bu bulguların düşük veya çok düşük kaliteli kanıtlar olduğu da bildirilmiştir [95]. Deksmedetomidinin sedasyon için tipik doz aralığı saatte 0,2 ila 0,7 mcg/kg sürekli intravenöz infüzyon şeklindedir. Ancak, istenen sedasyon seviyesine ulaşmak için doz her 30 dakikada bir 0,2 mcg/kg/saat titre edilir. İlacın klirensi neredeyse tamamen karaciğer yoluyla gerçekleştiğinden, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan bireyde daha düşük deksmedetomidin dozlarına ihtiyaç duyulur, ayrıca sedatif etkileri 65 yaş üstü hastalarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda biraz daha uzun olabilir [87,95]. Üretici etiketi 24 saate kadar bir tedavi süresi önermesine rağmen 14 güne kadar süren deksmedetomidin infüzyonlarının güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir [95]. Yüksek doz ve uzun süreli kullanım sonrasında ilacın ani kesilmesi

ajitasyon, kan basıncı artışı veya taşikardi gibi çekilme belirtilerinin gelişmesine neden olabilir [96].

Melatonin ve Ramelteon: Melatonin uyku-uyanıklık döngüsünü düzenleyen önemli bir nörotransmitterdir. Uyku-uyanıklık döngüsünün bozulması ve bu döngüyü kontrol eden sirkadiyen ritmin düzensizliği deliryum gelişimde önemli bir rol oynayabilir. Gözlemsel çalışmalarda deliryum gelişen bireylerde plazma ve tükrük melatonin düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır [97]. Yine yaşlı bireylerde gece melatonin konsantrasyonlarının daha düşük olduğu ve bunun deliryum gelişimi için bir risk oluşturduğu bildirilmiştir [98]. Bazı çalışmalarda melatonin ya da melatonerjik agonist olan ramelton kullanımının deliryum süresini kısaltma ve kurtarıcı ilaç kullanımını sınırlama üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir [97-99]. Bununla birlikte, deliryum insidansı ve şiddeti üzerinde etkili olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [100,101]. Hipotetik olarak melatonin ve rameltonun deliryum kontrolünde olumlu etkileri olabileceği düşünülse de mevcut veriler kullanımını önerecek kadar kuvvetli değildir, sayı ve kalite açısından sınırlıdır.

Antiepileptikler: Deliryum önlenmesi ve tedavisinde antiepileptiklerin etkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır [86]. Gabapentin ve pregabalin ile yapılan çalışmaların çoğunda deliryum insidansı, şiddeti veya süresini azaltmadığı belirtilmiştir [102]. Bazı olgu serilerinde ve retrospektif çalışmalarda yardımcı tedavi olarak valproik asit kullanımı ile deliryum insidansı, ajitasyon ve eş zamanlı psikoaktif ilaç kullanımının azaldığı bildirilmiştir [103,104]. Ancak, küçük örneklem büyüklükleri, gözlemsel çalışma tasarımı ve valproat verme kararını etkileyen hasta faktörleri, doğal semptom seyri ve eş zamanlı tedavilerin diferansiyel katkıları gibi değişkenler nedeniyle kesin sonuçlara varmak nihai olarak zordur [86].

Benzodiazepinler: Benzodiazepinler bilişsel işlevleri kötüleştirebilir ve aşırı sedasyona neden olabilir. Deliryumu olan veya önceden bilişsel bozukluğu olanlar da dâhil olmak üzere deliryum riski taşıyan olgularda, kullanımları için özel bir endikasyon (alkol/benzodiazepin/sedatif-hipnotik yoksunluğu, nöroleptik malign sendrom, epileptik nöbet gibi) olmadığı sürece kullanılması önerilmemektedir [59,67,74]. Benzodiazepin kullanımı gerektiğinde de yarılanma ömrünün kısa olması, majör aktif metabolitlerinin olmaması ve intramüsküler uygulamada biyo-yararlanımın tahmin edilebilir olması nedeniyle lorazepam tercih edilen ajandır [105]. Benzodiazepin kullanımında, özellikle yaşlılarda, solunum veya karaciğer yetmezliği olanlarda tedaviye düşük dozlarla başlanmalıdır. Genel olarak benzodiazepinlerin hepatik ensefalopati ile ilişkili deliryumda kontrendike olduğunu unutmamak gerekir. Karaciğer yetmezliği olan veya sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilen diğer ilaçları kullanan olgularda lorazepam, oksazepam ve temazepam gibi glukuronidasyonla metabolize edilen benzodiazepinler öncelikli tercih edilmelidir. Benzodiazepinler kullanıldığında birden değil, doz azaltılarak kesilmelidir [105].

Sonuç olarak, deliryum multifaktöriyel bir sendromdur ve bu nedenle en uygun tedavi doğal olarak etiyolojiye ve klinik tablonun seyrine bağlı olarak değişecektir. Hem farmakolojik hem de davranışsal yönetim stratejileri geliştirilirken deliryumda gözlenen mental ve davranışsal değişikliklerin altında yatan nedenlerin yanı sıra komorbid durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürdeki mevcut çalışmaların çoğu deliryum gelişiminin önlenmesini önceler, burada da farmakolojik olmayan müdahalelerin uygulanması öncelikli tercih edilir. İlaç kullanımı, hasta güvenliğini artırmak ve sıkıntıyı en aza indirmek için belirtilerin tedavisini hedefler.

Kaynaklar

1. Adamis D, Treloar A, Martin FC, Macdonald AJ. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. Hist Psychiatry 2007;18[4]:459-469. doi: 10.1177/0957154X07076467.
2. Wofford JL, Loehr LR, Schwartz E. Acute cognitive impairment in elderly ED patients: etiologies and outcomes. Am J Emerg Med 1996;14[7]:649-653. doi: 10.1016/S0735-6757[96]90080-7.
3. Hustey FM, Meldon SW. The prevalence and documentation of impaired mental status in elderly emergency department patients. Ann Emerg Med 2002;39[3]:248-253. doi: 10.1067/mem.2002.122057
4. Kanich W, Brady WJ, Huff JS, Perron AD, Holstege C, Lindbeck G, et al. Altered mental status: evaluation and etiology in the ED. Am J Emerg Med. 2002;20[7]:613-7. doi: 10.1053/ajem.2002.35464
5. Sara C. LaHue, Vanja C. Douglas. Approach to altered mental status and inpatient delirium. Neurol Clin. 2022; 40[1]: 45-57. doi: 10.1016/j.ncl.2021.08.004
6. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. Nat Rev Neurol. 2009; 5[4]: 210-220. doi: 10.1038/nrneurol.2009.24.
7. Cole M, McCusker J, Dendukuri N, Han L. The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. J Am Geriatr Soc. 2003;51[6]:754-760. doi: 10.1046/j.1365-2389.2003.51255.x
8. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2008; 63:764-772. doi: 10.1093/gerona/63.7.764
9. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. Arch Intern Med 2001;161[8]:1099-105. doi: 10.1001/archinte.161.8.1099
10. Schuster P, Gabriel E, Kufferle B, Strobl G, Karobath M. Reversal by physostigmine of clozapine induced delirium. Clin Toxicol 1977; 10:437-441. doi: 10.3109/15563657709046281
11. Mussi C, Ferrari R, Ascari S, Salvioli G. Importance of serum anticholinergic activity in the assessment of elderly patients with delirium. J Geriatr Psychiatry Neurol 1999; 12:82-86. doi: 10.1177/089198879901200208
12. Thomas C, et al. Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: an EEG study in frail elderly with and without delirium. BMC Neurosci. 2008; 9:86. doi: 10.1186/1471-2202-9-86
13. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. Semin Clin Neuropsychiatry 2000; 5:132-148. doi: 10.153/SCNP00500132
14. Gaudreau JD, Gagnon P. Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of the thalamus. Med Hypotheses. 2005;64[3]:471-475. doi: 10.1016/j.mehy.2004.08.007
15. Reisinger M, Reininghaus EZ, Biasi J, Fellendorf FT, Schoberer D. Delirium-associated medication in people at risk: A systematic update review, meta-analyses, and GRADE-profiles. Acta Psychiatr Scand 2023;147[1]:16-42. doi: 10.1111/acps.13505
16. Trzepacz PT. The neuropathogenesis of delirium. A need to focus our research. Psychosomatics. 1994;35[4]:374-391. doi: 10.1016/S0033-3182[94]71759-X
17. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
18. Cao M, Shu N, Cao Q, Wang Y, HeY. Imaging functional and structural brain connectomics in attention-deficit/hyperactivity disorder. Mol Neurobiol 2014;50[3]:1111-1123. doi: 10.1007/s12035-014-8685-x
19. Liu H, Li H, Wang Y, Lei X. Enhanced brain small-worldness after sleep deprivation: a compensatory effect. J Sleep Res. 2014;23[5]:554-563. doi: 10.1111/jsr.12147
20. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. Int J Geriatr Psychiatry. 2018;33:1428-1457. doi: 10.1002/gps.4823
21. Troncale JA. The aging process. Physiologic changes and pharmacologic implications. Postgrad Med. 1996;99[5]:111-114. 120-112
22. Pinho C, Cruz S, Santos A, Abelha FJ. Postoperative delirium: age and low functional reserve as independent risk factors. J Clin Anesth 2016;33:507-513. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.09.002
23. Pendlebury ST, Lovett NG, Smith SC, Dutta N, Bendon C, Lloyd-Lavery A, et al. Observational, longitudinal study of delirium in consecutive unselected acute medical admissions: age-specific rates and associated factors, mortality and re-admission. BMJ Open 2015;5[11]:e007808. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007808.
24. Rockwood K, Cosway S, Carver D, Jarrett P, Stadnyk K, Fisk J. The risk of dementia and death after delirium. Age Ageing 1999; 28[6]:551-556. doi: 10.1093/ageing/28.6.551

25. Pandharipande PP, Girard TD, Ely EW. Long-term cognitive impairment after critical illness. N Engl J Med 2014;370[2]:185-186. doi: 10.1056/NEJMc1313886
26. Maclullich AM, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SE, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. J Psychosom Res 2008; 65:229-238. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.05.019
27. Dunn AJ. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. Clin Neurosci Res 2006;6:52-68. doi: 10.1016/j.cnr.2006.04.002
28. Eikelenboom P, Hoogendijk WJ, Jonker C, van Tilburg W. Immunological mechanisms and the spectrum of psychiatric syndromes in Alzheimer's disease. J Psychiatr Res 2002; 36:269-280. doi: 10.1016/s0022-3956[02]00006-7
29. van Munster BC, et al. Time-course of cytokines during delirium in elderly patients with hip fractures. J Am Geriatr Soc 2008; 56:1704-1709. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01851.x
30. Brooks TA, Hawkins BT, Huber JD, Egleton RD, Davis TP. Chronic inflammatory pain leads to increased blood-brain barrier permeability and tight junction protein alterations. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005;289[2]:738-743. doi: 10.1152/ajpheart.01288.2004
31. Varatharaj A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. Brain Behav Immun 2017;60:1-12. doi: 10.1016/j.bbi.2016.03.010
32. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007;39[1]:44-84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001
33. Berr C, Balansard B, Arnaud J, Roussel AM, Alperovitch A. Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. Etude du Vieillissement Arteriel. J Am Geriatr Soc 2000;48[10]:1285-1291. doi: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb02603.x
34. Harukuni I, Bhardwaj A. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. Neurol Clin 2006;24[1]:1-21. doi: 10.1016/j.ncl.2005.10.004
35. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. Stroke 1989;20[7]: 904-910. doi: 10.1161/01.str.20.7.904
36. Siesjo BK. Cerebral circulation and metabolism. J Neurosurg 1984; 60[5]:883-908. doi: 10.3171/jns.1984.60.5.0883
37. Bertrand N, Bralet J, Beley A. Post-ischemic regional changes in acetylcholine synthesis following transient forebrain ischemia in gerbils. Neurochem Res 1992;17[4]:321-325. doi: 10.1007/BF00974572
38. Dinkel K, Ogle WO, Sapolsky RM. Glucocorticoids and central nervous system inflammation. J Neurovirol 2002;8[6]:513-528. doi: 10.1080/13550280290100914
39. Sorrells SF, Caso JR, Munhoz CD, Sapolsky RM. The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation. Neuron 2009; 64[1]:33-39. doi: 10.1016/j.neuron.2009.09.032
40. Tombaugh GC, Sapolsky RM. Hippocampal glutamine synthetase: insensitivity to glucocorticoids and stress. Am J Physiol. 1990;258[5]:894-897. doi: 10.1152/ajpendo.1990.258.5.E894
41. Trzepacz PT, van der Mast, R. The Neuropathophysiology of Delirium. Oxford: Oxford University Press; 2002
42. Marin MF, Lord C, Andrews J, Juster RP, Sindi S, Arsenault-Lapierre G, et al. Chronic stress, cognitive functioning and mental health. Neurobiol Learn Mem 2011;96[4]:583-95. doi: 10.1016/j.nlm.2011.02.016
43. Kudoh A, Takase H, Katagai H, Takazawa T. Postoperative interleukin-6 and cortisol concentrations in elderly patients with postoperative confusion. Neuroimmunomodulation 2005;12[1]:60-66. doi: 10.1159/000082365
44. Moss JM, Kemp DW, Brown JN. Combination of inhaled corticosteroid and bronchodilator-induced delirium in an elderly patient with lung disease. J Pharm Pract 2014;27[1]:79-83. doi: 10.1177/0897190013504963
45. BaHammam A. Sleep in acute care units. Sleep Breath 2006;10[1]:6-15. doi: 10.1007/s11325-005-0044-8
46. de Jonghe A, van Munster BC, van Oosten HE, Goslings JC, Kloen P, van Rees C, et al. The effects of melatonin versus placebo on delirium in hip fracture patients: study protocol of a randomised, placebo-controlled, double blind trial. BMC Geriatr. 2011;11[1]:34. doi: 10.1186/1471-2318-11-34
47. Maclullich AM, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SE, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. J Psychosom Res 2008;65[3]:229-38. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.05.019
48. Morandi A, Davis D, Taylor JK, Bellelli G, Olofsson B, Kreisel S, et al: Consensus and variations in opinions on delirium care: a survey of European delirium specialists. Int Psychogeriatrics 2013, 25:2067-2075. doi: 10.1017/S1041610213001415
49. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, et al. Delirium and itsmotoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. J Am Geriatr Soc 2006; 54 [3]: 479-84. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.00621.x
50. Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. Eur J Anaesthesiol 2011; 28 [9]: 628-636. doi: 10.1097/EJA.0b013e328349b7f5
51. Dönmez MC, Gündoğar D, Demirci S. Delirium: Causes And Clınıcal Approach: Review. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2007;27[5]:718-724
52. Meagher DJ, Morandi A, Inouye SK, Ely W, Adamis D, Maclullich AJ, et al. Concordance between DSM-IV and DSM-5 criteriafor delirium diagnosis in a pooled database of 768 prospectively evaluated patients using the delirium rating scale-revised-98. BMC Med. 2014;30:12:164. doi: 10.1186/s12916-014-0164-8.

53. Fong TG, Inouye SK. The interrelationship between delirium and dementia: the importance of delirium prevention. Nature Reviews Neurology. 2022;18:579-593. doi: 10.1038/s41582-022-00698-7
54. Burns A, Gallagley A, Byrne J. Delirium. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75:362-367. doi: 10.1136/jnnp.2003.023366
55. Jalan R, Olde Damink SW, Lui HF, Glabus M, Deutz NE, Hayes PC, et al. Oral amino acid load mimicking hemoglobin results in reduced regional cerebral perfusion and deterioration in memory tests in patients with cirrhosis of the liver. Metab Brain Dis 2003;18[1]:37-49. doi: 10.1023/a:1021978618745
56. Yazgan Y, Narin Y, Demirturk L, Saracoglu M, Ercan M, Akyatan N, et al. Value of regional cerebral blood flow in the evaluation of chronic liver disease and subclinical hepatic encephalopathy. J Gastroenterol Hepatol 2003;18[10]:1162-1167. doi: 10.1046/j.1440-1746
57. Umoh ME, Fitzgerald D, Vasunilashorn SM, Oh ES, Fong TG. The relationship between delirium and dementia. Semin Neurol 2024;44[6]:732-751. doi: 10.1055/s-0044-1791543
58. Leighton SP, Herron JW, Jackson E, Sheridan M, Deligianni F, Cavanagh J. Delirium and the risk of developing dementia: a cohort study of 12 949 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022;93[8]:822-7. doi: 10.1136/jnnp-2022-328903
59. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLullich AMJ, et al. Delirium. Nat Rev Dis Primers 2020;6[1]:90. doi: 10.1038/s41572-020-00223-4
60. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. N Engl J Med. 1999;340[9]:669-76. doi: 10.1056/NEJM199903043400901
61. Marra A, Ely EW, Pandharipande PP, Patel MB. The ABCDEF bundle in critical care. Crit Care Clin 2017;33[2]:225-243. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.005
62. Öztürk MO. Organik ruhsal bozukluklar. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 9. Baskı. Ankara: Feryal Matbaası, 2002:490-496.
63. Burton JK, Craig LE, Yong SQ, Siddiqi N, Teale EA, Woodhouse R, et al. Non-pharmacological interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 7. Art. No.: CD013307. DOI: 10.1002/14651858.CD013307.pub2
64. Qin Zhao, Shan Liu, Hongyu Zhao, Lei Dong, Xiao Zhu, Jia Liu. Non-pharmacological interventions to prevent and treat delirium in older people: An overview of systematic reviews. Int J Nurs Stud 2023;148:104584. doi:10.1016/j.ijnurstu.2023.104584
65. Chen TJ, Traynor V, Wang AY, Shih CY, Tu MC, Chuang CH, et al. Comparative effectiveness of non-pharmacological interventions for preventing delirium in critically ill adults: a systematic review and network meta-analysis. Int J Nurs Stud 2022;131:104239. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2022.104239
66. Sadlonova M, Duque L, Smith D, Madva EN, Amonoo HL, Vogelsang J, et al. Pharmacologic treatment of delirium symptoms: A systematic review. Gen Hosp Psychiatry 2022;79:60-75. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2022.10.010
67. Thom RP, Levy-Carrick NC, Bui M, Silbersweig D. Delirium. Am J Psychiatry 2019;176[10]:785-793. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18070893
68. Tomlinson EJ, Schnitker LM, Casey PA. Exploring antipsychotic use for delirium management in adults in hospital, sub-acute rehabilitation and aged care settings: a systematic literature review. Drugs Aging 2024;41[6]:455-486. doi: 10.1007/s40266-024-01122-z.
69. Funk MC, Beach SR, Bostwick JR, Celano C, Hasnain M, Pandurangi A, et al. QTc prolongation and psychotropic pedications. Am J Psychiatry 2020;177[3]:273-274. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.1760501
70. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. (Systematic Review). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. Am J Psychiatry 2020;177[9]:868-872. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.177901
71. McDonagh MS, Dana T, Selph S, Devine EB, Cantor A, Bougatsos C, et al. Treatments for schizophrenia in adults: a systematic review. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD); 2017.
72. Thom RP, Mock CK, Teslyar P. Delirium in hospitalized patients: Risks and benefits of antipsychotics. Cleve Clin J Med. 2017;84[8]:616-622. doi: 10.3949/ccjm.84a.16077
73. Andersen-Ranberg NC, Poulsen LM, Perner A, Wetterslev J, Estrup S, Hästbacka J et al. Haloperidol for the treatment of delirium in ICU patients. N Engl J Med 2022;387[26]:2425-2435. doi: 10.1056/NEJMoa2211868
74. Agar MR, Amgarth-Duff I. The dilemma of treating delirium: the conundrum of drug management. Curr Treat Options Oncol 2022;23[7]:951-960. doi: 10.1007/s11864-022-00987-9
75. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, et al. Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized adults: a systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc 2016 2016/03/24. 10.1111/jgs.14076
76. Burry L, Mehta S, Perreault MM, et al. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. Cochrane Database of Systematic Reviews (Online) 2018; 6: Cd005594
77. Maldonado JR. Acute brain failure. Crit Care Clin 2017;33[3]:461-519. doi:10.1016/j.ccc.2017.03.013
78. Lieberman OJ, Douglas VC, LaHue SC. Reexamining cholinesterase inhibitors for the prevention and treatment of delirium in high-risk populations. Crit Care 2023;31;27[1]:129. doi: 10.1186/s13054-023-04413-w.

79. Tampi R, Tampi D, Ghori AK. Acetylcholinesterase inhibitors for delirium in older adults. Am J Geriatr Psychiatry 2016;24[3], S118. doi:10.1016/j.jagp.2016.01.117
80. Tampi RR, Tampi DJ, Ghori AK. Acetylcholinesterase inhibitors for delirium in older adults. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2016;31[4]:305-310. doi: 10.1177/1533317515619034
81. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3[3]:CD005563. doi: 10.1002/14651858.CD005563.pub3.
82. Yu A, Wu S, Zhang Z, Dening T, Zhao S, Pinner G, et al. Cholinesterase inhibitors for the treatment of delirium in non-ICU settings. Cochrane Database Syst Rev. 2018;6[6]:CD012494. doi: 10.1002/14651858.CD012494.pub2
83. Dawson AH, Buckley NA. Pharmacological management of anticholinergic delirium - theory, evidence and practice. Br J Clin Pharmacol 2016;81[3]:516-24. doi: 10.1111/bcp.12839.
84. Greene SC. Rivastigmine use in the treatment of antimuscarinic delirium. J Med Toxicol 2023;19[3]:284-287. doi: 10.1007/s13181-023-00947-1.
85. Fratta KA, Ginder M, Haggerty DA. Oral and transdermal rivastigmine for the treatment of anticholinergic delirium: a case report. J Emerg Med 2023;65[4]:e366-e368. doi: 10.1016/j.jemermed.2023.06.008
86. Faeder M, Hale E, Hedayati D, Israel A, Moschenross D, Peterson M, et al. Preventing and treating delirium in clinical settings for older adults. Ther Adv Psychopharmacol 2023;13:20451253231198462. doi: 10.1177/20451253231198462
87. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of pexmedetomidine. Clin Pharmacokinet 2017;56[8]:893-913. doi: 10.1007/s40262-017-0507-7
88. Flükiger J, Hollinger A, Speich B, Meier V, Tontsch J, Zehnder T, et al. Dexmedetomidine in prevention and treatment of postoperative and intensive care unit delirium: a systematic review and meta-analysis. Ann Intensive Care 2018;8[1]:92. doi: 10.1186/s13613-018-0437-z.
89. Ng KT, Shubash CJ, Chong JS. The effect of dexmedetomidine on delirium and agitation in patients in intensive care: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. Anaesthesia 2019;74[3]:380-392. doi: 10.1111/anae.14472.
90. Wang S, Hong Y, Li S, Kuriyama A, Zhao Y, Hu J, et al. Effect of dexmedetomidine on delirium during sedation in adult patients in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. J Clin Anesth 2021;69:110157. doi: 10.1016/j.jclinane.2020.110157
91. Lewis K, Piticaru J, Chaudhuri D, Basmaji J, Fan E, Møller MH, et al. Safety and efficacy of dexmedetomidine in acutely ill adults requiring noninvasive ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Chest 2021;159[6]:2274-2288. doi: 10.1016/j.chest.2020.12.052
92. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium. A randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2018;197[9]:1147-1156. doi: 10.1164/rccm.201710-1995OC.
93. Qu JZ, Mueller A, McKay TB, Westover MB, Shelton KT, Shaefi S, et al. Nighttime dexmedetomidine for delirium prevention in non-mechanically ventilated patients after cardiac surgery (MINDDS): A single-centre, parallel-arm, randomised, placebo-controlled superiority trial. EClinicalMedicine 2022;56:101796. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101796
94. Carrasco G, Baeza N, Cabré L, Portillo E, Gimeno G, Manzanedo D, et al. Dexmedetomidine for the treatment of hyperactive delirium refractory to haloperidol in nonintubated ICU patients: a nonrandomized controlled trial. Crit Care Med 2016;44[7]:1295-306. doi: 10.1097/CCM.0000000000001622
95. Ber J, Wiczling P, Hołysz M, Klupczyńska A, Bartkowska-Śniatkowska A, Bieda K, et al. Population pharmacokinetic model of dexmedetomidine in a heterogeneous group of patients. J Clin Pharmacol 2020;60[11]:1461-1473. doi: 10.1002/jcph.1647
96. Kim CS, McLaughlin KC, Romero N, Crowley KE. Evaluation of dexmedetomidine withdrawal and management after prolonged infusion. Clin Ther 2024:S0149-2918[24]00268-6. doi: 10.1016/j.clinthera.2024.09.006
97. Choy SW, Yeoh AC, Lee ZZ, Srikanth V, Moran C. Melatonin and the prevention and management of delirium: a scoping study. Front Med 2018;4:242. doi: 10.3389/fmed.2017.00242
98. Yang CP, Tseng PT, Pei-Chen Chang J, Su H, Satyanarayanan SK, Su KP. Melatonergic agents in the prevention of delirium: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Sleep Med Rev 2020;50:101235. doi: 10.1016/j.smrv.2019.101235
99. Beaucage-Charron J, Rinfret J, Coveney R, Williamson D. Melatonin and ramelteon for the treatment of delirium: a systematic review and meta-analysis. J Psychosom Res 2023;170:111345. doi: 10.1016/j.jpsychores.2023.111345
100. Lange PW, Turbić A, Soh CH, Clayton-Chubb D, Lim WK, Conyers R, et al. Melatonin does not reduce delirium severity in hospitalized older adults: results of a randomized placebo-controlled trial. J Am Geriatr Soc 2024;72[6]:1802-1809. doi: 10.1111/jgs.18825
101. Aiello G, Cuocina M, La Via L, Messina S, Attaguile GA, Cantarella G, et al. Melatonin or ramelteon for delirium prevention in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Med 2023;12[2]:435. doi:10.3390/jcm12020435
102. Gupta A, Joshi P, Bhattacharya G, Lehman M, Funaro M, Tampi DJ, Tampi RR. Is there evidence for using anticonvulsants in the prevention and/or treatment of delirium among older adults? Int Psychogeriatr 2022;34[10]:889-903. doi: 10.1017/S1041610221000235

103. Quinn NJ, Hohlfelder B, Wanek MR, Duggal A, Torbic H. Prescribing practices of valproic acid for agitation and delirium in the intensive care unit. Ann Pharmacother 2021;55[3]:311-317. doi: 10.1177/1060028020947173
104. Crowley KE, Urben L, Hacobian G, Geiger KL. Valproic acid for the management of agitation and delirium in the intensive care setting: a retrospective analysis. Clin Ther 2020;42[4]:e65-e73. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.02.007
105. Grover S, Avasthi A. Clinical practice guidelines for management of delirium in elderly. Indian J Psychiatry 2018;60(Suppl 3):S329-S340. doi: 10.4103/0019-5545.224473.

9

Psikiyatrik Hastalıklarda Bilişsel İşlevler

YAVUZ AYHAN

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID: 0000-0002-4264-6649

Nöropsikiyatrik belirtiler klinikte nörodejeneratif demansların bir parçası olarak karşımıza gelir. Alzheimer hastalığı olan bireylerin yarısından fazlasında depresif belirtiler, anksiyete, apati, ajitasyon, irritabilite görülebilir [1]. Belirtiler daha hafif bilişsel bozukluk aşamasından itibaren görülebilir hatta bu aşamadaki nöropsikiyatrik belirtiler izlemde demans gelişimini öngörür niteliktedir [2, 3]. Alzheimer hastalığında bazı araştırmalar hastalığın başlangıç dönemlerindeki patolojik değişiklikleri nöropsikiyatrik belirtiler ile ilişkilendirmişlerdir [4-6]. Nitekim nöropsikiyatrik belirtiler ile gelen nörodejeneratif demans vakalarının demans öncesi dönemde tanınmasını sağlamak amacıyla hafif davranışsal bozukluk kavramı tanımlanmıştır [7]. Kavram hakkında detaylı okuma için ilgili okuyucu kitabın 'Hafif Davranışsal Bozukluk' ünitesine yönlendirilir.

Öte yandan depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni gibi primer psikiyatrik bozuklukları olan hastalar da yaşlanıyorlar ve aşağıda tartışılacağı şekliyle psikiyatrik bozukluklarda da bilişsel belirtiler görülebiliyor. O halde riskli grupta -ki uygulamada çoğunlukla yaşlı hastalar oluyor- depresyon varsa, bu hastanın ya da yakınlarının şikayet ettiği bilişsel sorunları açıklar mı, ya da orta yaşlı bir şizofreni hastasının ailesi bilişsel sorunlarla ilişkili yakınmalar getirdiğinde nörodejeneratif demanslar düşünülmeli mi sorularına bu ünitede yanıtlar verilmesi hedeflenmiştir. Ünitede özellikle major psikiyatrik bozukluklar ele alınacak, o bozukluk ile ilişkili bilişsel sorunlar derlenecek, ardından özellikle ayırıcı tanıya yönelik önerilerde bulunulacaktır.

Depresyon

Depresyon, ya da DSM5'deki tanımıyla major depresif epizod, toplumda yaygın görülen; bulgu ve belirtilerin niteliği, şiddeti, etyolojisi ve tedavi prensipleri açısından değişkenlik görülen bir klinik sendromdur. Sendromun başat belirtisi çökkün duygudurumdur ve klinik görünümü buna ikincil farklı boyutlardan belirtiler oluşturur; uyku bozuklukları, iştah değişiklikleri, yorgunluk-bitkinlik gibi vejetatif belirtiler; umutsuzluk, karamsarlık, özkıyım düşüncesi gibi (psikolojik anlamda) bilişsel belirtiler ve isteksizlik, zevk alamama gibi bilişsel-duygusal belirtiler. Major depresif epizod ölçütlerinde dikkat ve konsantrasyon eksikliği dışında açık bir bilişsel sorun tanımlanmamış olmasına rağmen depresyonda bilişsel belirtiler olur ve depresif epizod tamamlandıktan sonra da belirtilerin bir kısmı devam edebilir.

Depresyonda bilişsel sorunlar ölçütlerin de işaret ettiği üzere özellikle dikkat ve yürütücü işlevlerde görülmektedir [8]. Bu alanlardaki etkiler dışında hastalar unutkanlıktan da şikayet edebilir ve formal testlerde bellek bozukluğu da görülebilir. Ayrıca depresyon hastaları bir bütün olarak ele alındığında fonemik ve semantik akıcılık ve blok desen testlerinde de bozulma olduğu gösterilmiştir [9], dolayısıyla bir

kişide depresyon döneminde bilişsel bozukluklar farklı alanları etkileyecek nitelikte olabilir. Ancak bilişsel bozuklukların yaygınlığı hastalık şiddeti, depresyonun endojen ya da tekrarlayıcı olup olmaması, depresyona psikoz eşlik edip etmemesi gibi klinik özellikler ile ilişkili olabilir. Depresyon heterojen bir sendrom olduğu için bu tür özellikler depresyona eşlik eden bilişsel işlev bozukluklarının niteliğini ve nisbetini etkiler.

Bilişsel işlevlerdeki sorunlar depresif epizod sonlandıktan sonra da devam edebilir. Ancak her depresyon epizodundan sonra bilişsel bozukluk olduğuna yönelik tutarlı veri mevcut değildir. İlk atak depresyon hastalarında gelişen bilişsel bozuklukları değerlendiren bazı metaanalizler hastalık süresinde ortaya çıkan psikomotor hız ve bellek alanlarına yoğunlaşan sorunların remisyonda devam etmediğini ortaya koymuşlardır [10, 11]. Süregelen bilişsel şikayetler konusunda kullanılan tedavinin de etkisi olabilir, tedavi etkisi aşağıda ayrıca ele alınmıştır.

Depresyon bilişsel bozukluklar ilişkisi karmaşık bir ilişkidir. Depresif belirtilerin bilişsel işlevlerde bozukluğa neden olmalarının yanı sıra epidemiyolojik çalışmalarda yaşam boyu farklı zamanlarda depresyon tanısı olmasının demans riskini arttırdığı gösterilmiştir [12]. Depresyon tanısı-demans gelişimi ilişkisi özellikle geç başlangıçlı depresyon için daha çok vurgulanmıştır [13, 14]. Orta yaşlı bireylerde şiddetli depresif belirtiler bilişsel bozulma gelişimi ile ilişkili, hafif bilişsel bozukluğu olan bireylerde depresif belirtiler Alzheimer hastalığı gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [15, 16], ancak ilişki farklı etnisite ve ırklarda farklı olabilir [17]. Patoloji çalışmaları da bu durumu desteklemektedir, depresyon geçirmiş olmanın Alzheimer patolojisi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur [18].

Özellikle geç yaş depresyonu bilişsel şikayetler varlığında klinisyene ayırıcı tanı açısından sorun oluşturabilir. Bilişsel bozukluklar, özellikle bilgi işleme hızı ve yürütücü işlev bozuklukları geç depresyonun sık görülen ögeleridir [19]. Belirtiler pek çok hastada depresyon tedavisi ile iyileşmekle birlikte tamamen düzelmeyebilir. Geç depresyonda hem periventriküler hem derin beyaz cevher hiperintensitelerinde artış olduğunu, fronto-striato-limbik yapıları bağlayan beyaz cevher integritesinde azalma olduğunu, ayrıca frontal, temporal korteksler ve talamus ve striatumda küçülme olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [20]. Özellikle posterior singulat beyaz cevher integritesindeki bozulmanın psikomotor hız ve yürütücü işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur [21]. Her depresyon hastasının nörodejeneratif demansı olmadığı aşikardır ancak hastalık prodrom veya bir risk etmeni olarak kendisini gösterebilir. Bu nedenle geç başlangıçlı depresyon kliniği ile başvuran hastalarda etyolojinin heterojen olabileceği akılda tutulmalıdır. Yüksek sayıda geç başlangıçlı depresyon görüntüsü değerlendiren uluslararası bir çalışmada görüntüleme bulguları açısından geç başlangıçlı depresyon hastalarının iki gruba ayrıldığı, bir grubun daha belirgin atrofi, daha yüksek beyaz cevher anomalisi, daha şiddetli hastalık özellikleri gösterdiği ve bu gruptaki hastalarda uzunlamasına izlemde atrofide ilerleme ve Alzheimer hastalığı tanısının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [22]. Geç başlangıçlı depresyonların hangi özelliklerinin primer psikiyatrik bozukluk ile ilişkili olduğu, hangilerinin nörodejeneratif demans öncülü olduğu hususunun netleştirilmesi gerekmektedir.

Geç yaş depresyonu ile demans gelişimi ilişkisi, öznel bilişsel bozukluk ya da hafif bilişsel bozukluk dönemlerinde depresif belirtilerin yaygınlığı, hastalık biyobelirteçleri ile depresif belirtilerin ilişkisi ve nihayetinde hastalıkla ilişkili patolojik değişikler ile depresyon/ anksiyete belirtilerin ilişkisini destekleyen kanıtlar olması, depresyon ile başvuran bazı hastalarda nörodejeneratif demansın etyolojik rolü olabileceğini desteklemektedir. O halde depresyon belirtileri olan bir kişide gördüğümüz bilişsel belirtileri depresyon ile mi ilişkilendireceğiz yoksa demans başlangıcı olabilir mi sorusu klinikte gerçek bir soru olarak karşımıza gelebilir. Prodromal belirtiler olarak depresyon ile ilgili tartışma Hafif Davranışsal Bozukluk başlığında daha detaylı olarak ele alınmıştır.

Depresyon-bilişsel bozukluklar ilişkisinde karıştırıcı bir unsur depresyon tedavilerinin etkisidir. Depresyona yönelik kullanılan ilaçların bir kısmının bilişsel yan tesirleri olabilir. Burada dikkat edilecek husus tedavide yalnız farmakolojik bir grup olarak antidepresanların kullanılmıyor olmasıdır. Antidepresanlara ek olarak depresyon tedavisinde (özellikle dirençli depresyonda) antipsikotikler, lityum, lamotrijin gibi farklı grup/ ilaçlar kullanılabilir ve bu ilaçların da farklı bilişsel yan tesirleri olabilir [23]. Dolayısıyla depresyon belirtilerinin yatıştığı hallerde dahi devam eden bilişsel belirtiler mevcut ise etyoloji için ilaçların gözden geçirilmesi önemlidir. Bu bağlamda kısaca elektrokonvulsif terapiden de bahsetmek gereklidir. Şiddetli ya da acil müdahale gerektiren depresyon

tedavisinde yaygın kullanılan bir yöntem olan elektrokonvulsif terapi bilişsel yan tesirleri olan bir tedavi yöntemidir. Hastalarda özellikle bellek olmak üzere, akıcılık ve psikomotor hız alanlarında bozulma bilinen bir yan tesirdir. Uzunlamasına çalışmalarda EKT ilişkili bilişsel bozuklukların kalıcı olmadığı, etkinin EKT seansları ile ortaya çıktığı (EKT seansları tamamlandıktan sonra yeni ortaya çıkan bir bilişsel değişiklik beklenmemektedir), etkinin ilerleyici olmadığı ve çoğunlukla aylar içinde düzelen bir seyir gösterdiği [24] ancak EKT uygulanan dönem ve bir miktar öncesine dair amnezinin daha uzun sürebildiği gözlenmiştir. EKT eski bir tedavi yöntemi olmasına rağmen uzun dönem etkileri hakkında halen yeni bilgiler elde edilmektedir. Etkin bir depresyon tedavisi olduğu için depresyon hastaları ile karşılaştırıldığında uzun dönemde yürütücü işlevler ve psikomotor hız alanlarında depresyon hastalarına göre etkileri olumlu yönde olmuştur [25]. Bilişsel bozukluk EKT uygulamasının bazı değişkenleri ile ilişkili olabilir. Örneğin unilateral uygulama daha az bilişsel yan tesirle ilişkilidir, bu nedenle yaşlı hastalarda tercih edilen bir uygulama yöntemidir. Yine elektriksel uyarının niteliği ve gücü ve anestezi protokolünün de bilişsel yan tesirlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir [26]. EKT tekniği dışında kişinin bilişsel rezervinin de EKT sonrası bilişsel belirtilerin gelişimi ile ilgili olduğu ortaya konulmuştur.

Depresyon-demans ilişkisi için değinilmesi gereken bir terim 'psödodemans' terimidir. Tarihsel kullanımı olan bu terim klasik olarak depresyon nedeniyle demans sendromunu taklit eden bir bilişsel bozukluk durumu için kullanılmıştır ancak diğer psikiyatrik sendromların neden olduğu demansı taklit eden klinik bozulmalar için de psödodemans teriminin kullanıldığı görülmektedir. Klasik anlayışa göre psödodemansta yakınmalar abartılıdır, seyir özellikle duyguduruma göre dalgalanma gösterir, psikomotor hız örneğin Alzheimer hastalığının erken evreleri ile kıyaslandığında azalmıştır ve bellek kaybı 'frontal' tiptedir, kişinin belleği ipucu ya da yardım ile daha iyi performans gösterir [27]. Özellikle bipolar bozuklukta daha çok depresyon döneminde olmakla birlikte manik dönemlerde de kognitif bozulma bildirilen hastalar mevcuttur, ayrıca konversiyon bozukluğu (fonksiyonel bilişsel bozukluk) ve psikoz tanılarında da psödodemans bildirilmiştir [28-30]. Bu kavram deskriptif bir terim olarak oluşturulmuştur ve temel amaç demans belirtilerinin ruhsal rahatsızlığın düzelmesi ile geri döndürülebilir olduğunu vurgulamaktır [29]. Bu yaklaşımı destekleyecek şekilde bazı büyük serilerde yeni çalışmalar geç başlangıçlı depresyonların amiloid pozitif olmadıklarını dolayısıyla beklenenin aksine bazı hastalarda görülen bilişsel bozuklukların nörodejeneratif demanslar ile ilişkilendirilemeyeceğini bulmuşlardır [31, 32]. Bu bulguların aksine depresyonun kendisinin demansların prodromal belirtisi olarak görülebileceği hipotezi aktif bir çalışma alanı oluşturmaktadır. Ayrıca yine üstte tartışıldığı gibi depresyonun sebat eden bilişsel belirtileri olabilir. Üstelik psödodemans tanısı konan hastaların önemli bir kısmına uzun dönem takipte demans tanısı konan çalışmalar bulunmaktadır [29, 33]. Günümüzde biyobelirteçlerin etkili kullanımı ile depresyonda olan bir hastanın bilişsel belirtilerinde şüphe durumunda nörodejeneratif demansların tanısı daha doğru konulabilir. Ancak bu yaklaşımın da netleştirilmesi gereken yönleri bulunmaktadır; örneğin geç başlangıçlı depresyonların bir kısmında tespit edilen amiloid pozitifliğinin Alzheimer hastalığının patofizyolojisi ile mi ilişkili olduğu yoksa koinsidental bir bulgu mu olduğunu net belirleyen ölçütler mevcut değildir.

Sonuç olarak depresyon, hastalık esnasında bilişsel bozukluğa neden olur. Depresyona eşlik eden bilişsel bozukluğun nisbeti değişkenlik göstermekle birlikte bazı hastalarda şiddetli bozulma görülebilir. Depresyonun etkin tedavisi ile bilişsel işlevlerde düzelme beklenir. Duygudurum belirtilerinin düzelmesi ile kalıntı bazı bilişsel belirtiler gözlense de bu belirtilerin hastalık dönemindekine benzer şiddetli olması ve ilerleyici olması beklenmez. Öte yandan depresyon geçirmek, özellikle ileri yaşta, demans gelişimi açısından bir risk etmenidir. İleri yaşta depresyon Alzheimer Hastalığı, Lewy cisimcikli demans gibi nörodejeneratif demansların öncülü olabilir. Depresyonun demans riskini nasıl artırdığı ve hangi depresyon hastalarında depresyonun nörodejeneratif demans tezahürü olduğu aktif bir çalışma alanıdır. Eş zamanlı depresyon ve bilişsel bozulma gözlenen hastalarda biyobelirteçlerin etkin kullanımı klinisyene ayırıcı tanı açısından yardımcı olacaktır.

Bipolar Bozukluk

Depresyon kadar çok olmasa da özellikle son 20 yılda bipolar bozukluğun bilişsel özellikleri ve bilişsel bozukluğun tedavisine yönelik çalışmalarda artış olduğu görülmektedir. Bipolar bozukluk olan bireylerde görülebilecek hastalık dönemleri mani, hipomani ve depresyon olarak sınıflandırılabilir. Bipolar bozuklukta bilişsel işlev çalışmaları daha çok mani ve depresyon dönemleri ile seyreden Bipolar Bozukluk tip I ve daha az olmak üzere hipomani ve depresyon dönemleri ile seyreden Bipolar Bozukluk tip II hastalarında yapılmıştır.

Bipolar afektif bozuklukta ötimik dönemde dahi kontrol grubuna kıyasla bellek ve yürütücü işlev bozuklukları görülmektedir. Bazı çalışmalar epizod sayısı, şiddeti, psikoz, hastalık süresi gibi etmenlerin nöropsikolojik test performanslarında önemli olduğunu göstermiştir [34, 35]. Genel kanı bipolar bozukluk hastalarında depresyondakinden daha belirgin bir bilişsel bozukluk olduğu yönündedir [36]. Bilişsel bozukluğun özellikle dikkat olmak üzere işlemleme hızı ve verbal bellek alanlarında ilk atakta dahi var olduğu düşünülmektedir [37]. Bozukluğun ilerleyici olduğuna dair çalışmalar olmakla beraber bu konuda konsensüs yoktur ve metaanalizler ortalamaya bakıldığında ilerleyici bilişsel bozulma hipotezini desteklememektedir [38, 39] hatta bazı uzunlamasına çalışmalar bellek ve işlem belleği alanlarında iyileşme bildirmişlerdir [40].

Yaşlı bipolar hastalar özellikle bilişsel bozukluk açısından ayrı bir araştırma konusu oluşturmuştur. Bu hastaların bilişsel sorunları ile ilgili temel hipotezler, yaş ile vasküler yükün artması ve duygudurum epizodlarının toksisitesine dayanan nöroprogresyon fikrine dayanmaktadır [41]. Yaşlı bipolar hastalarda görsel bellek, verbal öğrenme ve bellekte daha belirgin olmak üzere psikomotor hız, işlem belleği, yürütücü işlevlerde kontrollere göre bozulma tespit edilmiştir [42, 43]. Yaşlı hastalarda bilişsel özelliklerin seyri için önemli bir etmen hastalığın başlangıç yaşı olabilir. Yani aslında bipolar hastaların yaşlanması değil, geç başlangıçlı bipolar bozukluk hastalarında farklı bir bilişsel profil mevcut olabilir. Nitekim geç başlangıçlı hastalar dışlandığında ötimik yaşlı bipolar hastalarda bilişsel bozukluk nisbeti genç hastalarındakine benzer düzeydedir ve şiddetli değildir [44]. Geç başlangıçlı hastalarda ise hastalık özellikleri farklı olabilir; bu hastaların demansa dönüş riskinin daha yüksek olduğu, 'psödodemans' olarak nitelendirilebileceği yönünde görüşler mevcuttur [45]. Öte yandan uluslararası yeni çalışmalar geç başlangıç ile erken başlangıç arasında bilişsel ve klinik özellikler yönünden fark olduğu düşüncesini desteklememiştir [46]. Yine de özellikle geç başlangıçlı bipolar bozukluk ile demans gelişimi arasındaki olası ilişki aktif bir çalışma konusudur. Özellikle bipolar bozukluk ile frontotemporal demans arasında ilişki olabileceğine yönelik bazı işaretler mevcuttur. Birincisi bazı frontotemporal demans serilerinde önceki bipolar bozukluk tanısı toplumda görülenden daha yüksek tespit edilmiştir [47, 48]. İkincisi özellikle c9orf72 olmak üzere monogenik frontotemporal demans formlarında bipolar bozukluk fenotipi görülebilmektedir [49, 50]. Üçüncüsü (tutarlı bulgular olmamaklar birlikte) bazı bipolar vakalarında frontotemporal lobar dejenerasyona ait patolojik bulguların saptandığı tespit edilmiştir [51-53]. Psikiyatrik tanı almış bireylerde FTLD patolojisi olan vakaları daha erken tespit edebilmek için klinik, nöropsikolojik, genetik ve biyokimyasal bazı ipuçları yararlı olabilir [52, 54]. Biyobelirteçlerin rasyonel kullanımı, özellikle Nöroflaman hafif zincir düzeyleri, ayırıcı tanıda klinisyenlere yardımcı olabilir [55, 56].

Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar

Şizofreni, bilişsel bozukluğun hastalığın ana öğelerinden biri olduğu bir ruhsal rahatsızlıktır. Şizofrenide belirtiler farklı boyutlarda incelenir; pozitif psikotik belirtiler (sanrı ve varsanı), dezorganize konuşma (düşünce süreci patolojisi), dezorganize davranışlar ve negatif belirtiler [57]. Tanı ölçütlerinde var olan bu boyutların haricinde şizofreni hastalarının ekseriyetinde bilişsel bozukluklar da tanımlanmıştır. Şizofreni hastalarının prodromal dönemden başlamak kaydıyla genel bilişsel yetilerinde tedrici bir azalma gözlenmektedir [58]. Total olarak şizofreni hastalarının premorbid IQ değerlerinin anlamlı derecede azaldığına yönelik veriler mevcuttur, IQ azalması hastaların çoğunda 10-20 puan nisbetinde görülmektedir [59]. Bu bilişsel sorunların yanı sıra negatif belirtiler olarak tanımlanan belirtiler aslında

frontal lob disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir [60]. Negatif belirtiler özellikle negatif frontal belirtiler olarak nitelendirilen abuli/amotivasyon, asosyalizasyon, dikkat eksikliği gibi belirtileri içerir ve şizofrenide kötü prognoz ve işlevsellik ile ilişkilidir [61]. Bu belirtiler erken dönemden itibaren var olabilir ve klinik yüksek riskli grupta da tanımlanmıştır [62]. Negatif belirtiler bazı hastalarda sebat eder ve şiddeti şizofrenide genel bilişsel yetilerle bağıntılıdır [63]. Günümüzde negatif belirtilere karşı etkin farmakolojik bir tedavi mevcut değildir, kesitsel değerlendirmede şizofreni tanısı olup tedavi alan ve pozitif psikotik belirtileri yatışmış ancak negatif ve bilişsel belirtileri baskın kişiler ile karşılaşmak mutad bir deneyimdir.

Şizofreni hastalarında nöropsikolojik değerlendirmeler bellek (çoğunlukla verbal bellek, daha az olarak görsel bellek), yürütücü işlevler, sözel akıcılık, işlemleme hızı ve sosyal biliş testlerinde sorunlar olduğunu göstermektedir [64]. Bu bozulmalardan ötürü tüm şizofreni hastalarında işlemleme hızı, dikkat/ vijilans, verbal bellek, görsel bellek, işlem belleği, muhakeme/ problem çözme alanları ile birlikte sosyal bilişin, hastalığın erken dönemlerinden itibaren takip edilmesi önerilmektedir [65]. Farklı antipsikotiklerin de yan tesiri olarak görülebilen metabolik sorunların varlığında şizofreni hastalarında bilişsel bozulma riski yükselmektedir [66].

Şizofreni bahsi altında kısaca antipsikotiklerin de bilişsel etkileri olduğunu gözardı etmememiz gerekmektedir. Antipsikotikler çok farklı nörotransmiter sistemi üzerinde etki edebilirler, bu anlamda heterojen bir grup oluşturmaktadırlar. Özellikle bilişsel etkiler açısından olağan şüpheli olan santral antikolinerjik etkiler açısından antipsikotikler arasında fark bulunmaktadır. Basitleştirerek belirtmek gerekirse düşük antikolinerjik etkili antipsikotikler arasında haloperidol, risperidon, paliperidon ve aripiprazol; yüksek antikolinerjik etkili ilaçlar arasında klozapin, olanzapin ve klorpromazin sayılabilir [67]. (Bir ara not olarak, Nöroloji kliniklerinde sık kullanılan ketiyapinin düşük-orta düzeyde antikolinerjik etkisi mevcuttur, Alzheimer hastalığında ajitasyon tedavisi için onam almış olan brexpiprazolün henüz net tespit edilebilmiş antikolinerjik etkisi yoktur [68, 69]). Ayrıca antipsikotiklerin hareket yan tesirlerini gidermek için pek çok şizofreni hastası uzun süre biperiden gibi antikolinerjik ilaçlar kullanmaktadır. Tüm antikolinerjik yük gözönüne alındığında şizofreni hastaları hem akut hem uzun dönem bilişsel bozukluk açısından risk altındadır. Nitekim kesitsel değerlendirmeler kişilerin o anda aldığı ilaçlardan hesaplanan kümülatif antikolinerjik yükün bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [70]. Antikolinerjiklerin kesilmesi bilişsel durumda iyileşmeye neden olabilir [71]. Tabii yaşamboyu antikolinerjik ilaç kullanımı ile demans gelişimi arasındaki ilişki antipsikotik ve antikolinerjik kullananlar için de geçerli olabilir [72]. Benzer şekilde yaşamboyu antikolinerjik yük şizofreni hastalarında (demans tanısından bağımsız) daha kötü bilişsel işlev performansı ile ilişkili bulunmuştur [73]. Bu nedenle bilişsel şikayetleri olan şizofreni hastalarında ilaç etkilerinin değerlendirilmesi faydalı olabilir.

Psikotik belirtiler şizofreni haricinde duygudurum bozuklukları, bilişsel bozukluklar gibi farklı nöropsikiyatrik bozukluklarda görülebilir. Psikiyatride şizofreni kavramının geçerliliği uzun süreli bir tartışma konusudur ve popüler bir görüş şizofreni olarak tanı konan vakaların tek bir antiteden ziyade çok boyutlu psikoz spektrumu ögeleri olabileceği şeklindedir [74]. Hatta dünyanın farklı bölgelerinde kavram -yalnızca bilimsel değil, sosyal nedenlerle de olmak üzere- yerini başka isimlendirmelere bırakmıştır [75, 76]. Dolayısıyla şizofreni tanısı dışında da primer psikotik deneyimleri olan insanlarda da bilişsel işlevlerde bozukluk olduğu tespit edilmiştir, metaanalizler görsel bellek, verbal bellek, işlem belleği ve sözel akıcılık alanlarında hafif şiddetli bozulma olduğunu ortaya koymuştur. Bilişsel işlevlerin bu deneyimleri yaşayan insanların işlevselliği üzerindeki etkisi net değildir [77].

Diğer Psikiyatrik hastalıklar

Bu bölümde kısaca Nöroloji kliniklerine başvuran hastalarda daha yüksek ihtimalle görülebilecek anksiyete bozuklukları ve obsesif-kompulsif ve ilişkili bozukluklara değinilecektir. Anksiyete düzeyi yüksek bireylerde nörobilişsel değerlendirmenin optimum olmadığı pek çok klinisyenin tecrübe ettiği bir durumdur. Anksiyete de depresif belirtiler gibi nörobilişsel bozulma ile ilişkilidir. Depresyon bahsinde de tartışıldığı gibi anksiyete Alzheimer hastalığı veya Lewy cisimcikli demans gibi nörodejeneratif bozukluklarda prodromal belirti olarak görülebilir [78]. Anksiyete bozukluklarının ileride demans gelişimi ile

ilişki olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur ancak çalışma sonuçları depresyon-demans ilişkisi kadar tutarlı değildir [79-81].

Anksiyete bozuklukları arasında en sık görülen grup özgül fobilerdir ancak klinikte değerlendirme süreçleri ve ayırıcı tanı açısından değerlendirildiğinde bu konu bağlamında bir diğer sık görülen anksiyete bozukluğu olan yaygın anksiyete bozukluğundan bahsetmek yerinde olacaktır. Yaygın anksiyete bozukluğu yaşam boyu prevalansı %2-5 arasında görülen, genellikle erişkin çağda başlayıp uzun süreli devam eden bir bozukluktur [82]. Yaygın anksiyete bozukluğunu tanımlayan belirtiler farklı yaşam olaylarına yönelik kişinin zapt edemediği yoğun kaygı ve endişe hali ve bu duygu hali ile ilişkili iritabilite, gerginlik, yorgunluk, huzursuzluk, dikkat ve uyku bozuklukları belirtilerinin bir kısmının mevcut olmasıdır [57]. Depresyondaki gibi dikkat sorunları tanı ölçütleri arasındadır, formal değerlendirmelerde de dikkat, görsel bellek, işlem belleği, planlama ve bilişsel esneklik alanlarında yaygın anksiyete bozukluğu olan bireylerin sağlıklı bireylere göre daha kötü performans gösterdiği gözlenmiştir [83, 84]. Dikkat ve yürütücü işlev bozuklukları yaygın anksiyeteye eşlik eden depresyon varsa daha da belirgin olabilir [85], her iki bozukluk sıklıkla bir arada görülür. Bilişsel şikayetler ile başvuran hastalarda nöropsikolojik değerlendirme sonuçları yorumlanırken bu anlamda dikkatli olunmalıdır.

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB)'ta yürütücü işlevler, bellek ve sosyal bilişte bozukluklar rapor edilmiştir. Spesifik olarak bilişsel esneklik ve cevap inhibisyonu defektlerinin sırasıyla kompulsiyon ve girici obsesif düşünceler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [86]. Ayrıca bellek testlerinde görsel-uzaysal ve verbal bellek sorunları ortaya konmuştur [87]. OKB hastalarında duygu tanıma ve kognitif empati yetilerinde bozulma mevcuttur [88]. Bazı hastalarda bozukluğun nisbeti yüksek olsa da çalışmalar arası ve çalışmalarda kişilerarası varyasyon yüksektir [87, 89]. Hastalar bir grup olarak değerlendirildiğinde bozukluk derecesinin pek çok bilişsel alanda küçük-orta etkili olduğu söylenebilir [90]. Yürütücü işlevler üzerindeki etki OKB hastalarının sağlıklı akrabalarında da gözlenmiştir [91]. OKB hastaların büyük bölümünde erken erişkinlik döneminde başlamaktadır ancak daha az bir kısmında 40 yaşından sonra belirtilerin başladığı tespit edilmiştir [92]. Kompulsiyonlar özellikle davranış varyantı frontotemporal demansta ve Alzheimer hastalığında olmak üzere diğer nörodejeneratif demanslarda da görülebileceği için ileri yaş başlangıçlı hastalarda ayırıcı tanı açısından dikkatli olunmalıdır [93-95].

Sonuç

Psikiyatrik hatalıklar bilişsel bozukluklara neden olmaktadırlar. Hastalığı olan kişiler bilişsel belirtilerden direkt şikayet getirmeseler de nöropsikolojik değerlendirme hastaların pek çoğunda dikkat, bellek, yürütücü işlevler alanlarında sorunlar olduğunu göstermektedir. Nöroloji kliniğinde bilişisel bozuklukların değerlendirmesinde bu bozuklukların varlığı ayırıcı tanıda gözönünde tutulmalıdır. Özellikle depresif ve anksiyöz kişilerde bellek sorunlarını değerlendirmek klinik sorunlara neden olabilir, kişinin tanısı hakkında soru işaretleri yaratabilir. Böyle durumlarda belirtilerin başlangıç yaşı, psikiyatrik kliniğin şiddeti, bilişsel belirtilerin zamanla seyri, psikiyatrik belirtilerin bilişsel belirtiler ile zamansal ilişkisi klinisyene ipucu sağlar. Günümüzde nörodejeneratif hastalıklara özgü biyobelirteçlerin optimal kullanımı doğru tanının konulmasında yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

1. Devanand DP, Lee S, Huey ED, Goldberg TE [2022] Associations between neuropsychiatric symptoms and neuropathological diagnoses of alzheimer disease and related dementias. JAMA Psychiatry 79:359-367. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.4363
2. Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby BS, et al [2013] The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry 21:685-695. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.006
3. Leoutsakos J-MS, Wise EA, Lyketsos CG, Smith GS [2019] Trajectories of neuropsychiatric symptoms over time in healthy volunteers and risk of MCI and dementia. Int J Geriatr Psychiatry 34:1865-1873. https://doi.org/10.1002/gps.5203
4. Sannemann L, Schild A-K, Altenstein S, et al [2020] Neuropsychiatric symptoms in at-risk groups for AD dementia and their association with worry and AD biomarkers - results from the DELCODE study. Alzheimers Res Ther 12:131. https://doi.org/10.1186/s13195-020-00701-7
5. Huang L, Huang Q, Xie F, Guo Q [2024] Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's continuum and their association with plasma biomarkers. J Affect Disord 348:200-206. https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.12.062
6. Ehrenberg AJ, Suemoto CK, França Resende E de P, et al [2018] Neuropathologic correlates of psychiatric symptoms in alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 66:115-126. https://doi.org/10.3233/JAD-180688
7. Ismail Z, Smith EE, Geda Y, et al [2016] Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. Alzheimers Dement 12:195-202. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.017
8. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD [2014] Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 44:2029-2040. https://doi.org/10.1017/S0033291713002535
9. Parkinson WL, Rehman Y, Rathbone M, Upadhye S [2020] Performances on individual neurocognitive tests by people experiencing a current major depression episode: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 276:249-259. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.036
10. Ahern E, Semkovska M [2017] Cognitive functioning in the first-episode of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. Neuropsychology 31:52-72. https://doi.org/10.1037/neu0000319
11. Lee RSC, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA [2012] A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. J Affect Disord 140:113-124. https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.023
12. Brenowitz WD, Zeki Al Hazzouri A, Vittinghoff E, et al [2021] Depressive Symptoms Imputed Across the Life Course Are Associated with Cognitive Impairment and Cognitive Decline. J Alzheimers Dis 83:1379-1389. https://doi.org/10.3233/JAD-210588
13. Muhammad T, Meher T [2021] Association of late-life depression with cognitive impairment: evidence from a cross-sectional study among older adults in India. BMC Geriatr 21:364. https://doi.org/10.1186/s12877-021-02314-7
14. Wang S-M, Han K, Kim N-Y, et al [2021] Late-life depression, subjective cognitive decline, and their additive risk in incidence of dementia: A nationwide longitudinal study. PLoS ONE 16:e0254639. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254639
15. Han F-F, Wang H-X, Wu J-J, et al [2021] Depressive symptoms and cognitive impairment: A 10-year follow-up study from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe. Eur Psychiatry 64:e55. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2230
16. Van der Mussele S, Fransen E, Struyfs H, et al [2014] Depression in mild cognitive impairment is associated with progression to Alzheimer's disease: a longitudinal study. J Alzheimers Dis 42:1239-1250. https://doi.org/10.3233/JAD-140405
17. Babulal GM, Zhu Y, Roe CM, et al [2022] The complex relationship between depression and progression to incident cognitive impairment across race and ethnicity. Alzheimers Dement 18:2593-2602. https://doi.org/10.1002/alz.12631
18. Robinson AC, Roncaroli F, Davidson YS, et al [2021] Mid to late-life scores of depression in the cognitively healthy are associated with cognitive status and Alzheimer's disease pathology at death. Int J Geriatr Psychiatry 36:713-721. https://doi.org/10.1002/gps.5470
19. Koenig AM, Bhalla RK, Butters MA [2014] Cognitive functioning and late-life depression. J Int Neuropsychol Soc 20:461-467. https://doi.org/10.1017/S1355617714000198
20. Kim Y-K, Han K-M [2021] Neural substrates for late-life depression: A selective review of structural neuroimaging studies. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 104:110010. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110010
21. Marawi T, Ainsworth NJ, Zhukovsky P, et al [2023] Brain-cognition relationships in late-life depression: a systematic review of structural magnetic resonance imaging studies. Transl Psychiatry 13:284. https://doi.org/10.1038/s41398-023-02584-2
22. Wen J, Fu CHY, Tosun D, et al [2022] Characterizing Heterogeneity in Neuroimaging, Cognition, Clinical Symptoms, and Genetics Among Patients With Late-Life Depression. JAMA Psychiatry 79:464-474. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0020
23. Ayhan Y, Anıl Yağcıoğlu E [2017] Psikofarmakolojik tedavilerin bilişsel işlevler üzerine etkisi. Psikiyatride Güncel 7:153-62
24. Landry M, Moreno A, Patry S, et al [2021] Current Practices of Electroconvulsive Therapy in Mental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Short and Long-Term Cognitive Effects. J ECT 37:119-127. https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000723

25. Guo Q, Wang Y, Guo L, et al [2024] Long-term cognitive effects of electroconvulsive therapy in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res 331:115611. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115611
26. Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, et al [2007] The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. Neuropsychopharmacology 32:244-254. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301180
27. Naguy A, Moodliar-Rensburg S, Alamiri B [2020] Cognitive symptoms domain in major depressive disorder-revisited. Asian Journal of Psychiatry 53:102216. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102216
28. Elefante C, Brancati GE, Acierno D, et al [2024] Pseudodementia in Patients with Unipolar and Bipolar Disorders: A Case Series and Literature Review. J Clin Med 13:. https://doi.org/10.3390/jcm13061763
29. Brodaty H, Connors MH [2020] Pseudodementia, pseudo-pseudodementia, and pseudodepression. Alzheimers Dement (Amst) 12:e12027. https://doi.org/10.1002/dad2.12027
30. Marín-Medina DS, Arenas-Vargas PA, del Pilar Velásquez-Duque M, Bagnati PM [2025] Functional cognitive disorder: Beyond pseudodementia. Neurology Perspectives 5:100179. https://doi.org/10.1016/j.neurop.2024.100179
31. Mackin RS, Insel PS, Landau S, et al [2021] Late-Life Depression Is Associated With Reduced Cortical Amyloid Burden: Findings From the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Depression Project. Biol Psychiatry 89:757-765. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.06.017
32. Chung JK, Plitman E, Nakajima S, et al [2016] Cortical amyloid β deposition and current depressive symptoms in alzheimer disease and mild cognitive impairment. J Geriatr Psychiatry Neurol 29:149-159. https://doi.org/10.1177/0891988715606230
33. Connors MH, Quinto L, Brodaty H [2019] Longitudinal outcomes of patients with pseudodementia: a systematic review. Psychol Med 49:727-737. https://doi.org/10.1017/S0033291718002829
34. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, et al [2004] Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. Am J Psychiatry 161:262-270. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.262
35. Bora E, Vahip S, Akdeniz F, et al [2007] The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. Bipolar Disord 9:468-477. https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00469.x
36. Gualtieri CT, Morgan DW [2008] The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. J Clin Psychiatry 69:1122-1130. https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0712
37. Bora E, Pantelis C [2015] Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. Schizophr Bull 41:1095-1104. https://doi.org/10.1093/schbul/sbu198
38. Van Rheenen TE, Lewandowski KE, Bauer IE, et al [2020] Current understandings of the trajectory and emerging correlates of cognitive impairment in bipolar disorder: An overview of evidence. Bipolar Disord 22:13-27. https://doi.org/10.1111/bdi.12821
39. Samamé C, Cattaneo BL, Richaud MC, et al [2022] The long-term course of cognition in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of patient-control differences in test-score changes. Psychol Med 52:217-228. https://doi.org/10.1017/S0033291721004517
40. Bora E, Özerdem A [2017] Meta-analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: comparison with healthy controls and schizophrenia. Psychol Med 47:2753-2766. https://doi.org/10.1017/S0033291717001490
41. Beunders AJM, Orhan M, Dols A [2023] Older age bipolar disorder. Curr Opin Psychiatry 36:397-404. https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000883
42. Montejo L, Torrent C, Jiménez E, et al [2022] Cognition in older adults with bipolar disorder: An ISBD task force systematic review and meta-analysis based on a comprehensive neuropsychological assessment. Bipolar Disord 24:115-136. https://doi.org/10.1111/bdi.13175
43. Gillissie ES, Lui LMW, Ceban F, et al [2022] Deficits of social cognition in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. Bipolar Disord 24:137-148. https://doi.org/10.1111/bdi.13163
44. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA [2013] A quantitative review of neurocognition in euthymic late-life bipolar disorder. Bipolar Disord 15:633-644. https://doi.org/10.1111/bdi.12077
45. Cotovio DV, Agostinho F, Resende MR, et al [2024] Navigating Neurocognitive Territory: Late-Onset Bipolar Disorder Insights. Eur Psychiatry 67:S639-S639. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.1325
46. Lavin P, Buck G, Almeida OP, et al [2022] Clinical correlates of late-onset versus early-onset bipolar disorder in a global sample of older adults. Int J Geriatr Psychiatry 37:. https://doi.org/10.1002/gps.5833
47. Mendez MF, Parand L, Akhlaghipour G [2020] Bipolar disorder among patients diagnosed with frontotemporal dementia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 32:376-384. https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20010003
48. Dols A, Krudop W, Möller C, et al [2016] Late life bipolar disorder evolving into frontotemporal dementia mimic. Neuropsychiatr Dis Treat 12:2207-2212. https://doi.org/10.2147/NDT.S99229
49. Cerami C, Marcone A, Galimberti D, et al [2011] From genotype to phenotype: two cases of genetic frontotemporal lobar degeneration with premorbid bipolar disorder. J Alzheimers Dis 27:791-797. https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110788

50. Gaynor LS, Yadollahikhales G, Tsoy E, et al [2024] C9orf72 Repeat Expansion Initially Presenting as Late-Onset Bipolar Disorder With Psychosis. Neurologist 29:109-112. https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000527
51. Nascimento C, Nunes PV, Kim HK, et al [2022] Increased levels of TAR DNA-binding protein 43 in the hippocampus of subjects with bipolar disorder: a postmortem study. J Neural Transm 129:95-103. https://doi.org/10.1007/s00702-021-02455-4
52. Ducharme S, Pijnenburg Y, Rohrer JD, et al [2024] Identifying and Diagnosing TDP-43 Neurodegenerative Diseases in Psychiatry. Am J Geriatr Psychiatry 32:98-113. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2023.08.017
53. Shioya A, Saito Y, Arima K, et al [2015] Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders. Neuropathology 35:245-253. https://doi.org/10.1111/neup.12191
54. Ducharme S, Pearl-Dowler L, Gossink F, et al [2019] The Frontotemporal Dementia versus Primary Psychiatric Disorder (FTD versus PPD) Checklist: A Bedside Clinical Tool to Identify Behavioral Variant FTD in Patients with Late-Onset Behavioral Changes. J Alzheimers Dis 67:113-124. https://doi.org/10.3233/JAD-180839
55. Eratne D, Kang MJY, Lewis C, et al [2024] Plasma and CSF neurofilament light chain distinguish neurodegenerative from primary psychiatric conditions in a clinical setting. Alzheimers Dement 20:7989-8001. https://doi.org/10.1002/alz.14278
56. Eratne D, Loi SM, Li Q-X, et al [2022] Cerebrospinal fluid neurofilament light chain differentiates primary psychiatric disorders from rapidly progressive, Alzheimer's disease and frontotemporal disorders in clinical settings. Alzheimers Dement 18:2218-2233. https://doi.org/10.1002/alz.12549
57. American Psychiatric Association [2022] Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association Publishing
58. Jonas K, Lian W, Callahan J, et al [2022] The course of general cognitive ability in individuals with psychotic disorders. JAMA Psychiatry 79:659-666. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.1142
59. Ohi K, Sumiyoshi C, Fujino H, et al [2017] A Brief Assessment of Intelligence Decline in Schizophrenia As Represented by the Difference between Current and Premorbid Intellectual Quotient. Front Psychiatry 8:293. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00293
60. Galderisi S, Kaiser S [2023] The pathophysiology of negative symptoms of schizophrenia: main hypotheses and open challenges. Br J Psychiatry 223:298-300. https://doi.org/10.1192/bjp.2023.63
61. Correll CU, Schooler NR [2020] Negative symptoms in schizophrenia: A review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. Neuropsychiatr Dis Treat 16:519-534. https://doi.org/10.2147/NDT.S225643
62. Gupta T, Cowan HR, Strauss GP, et al [2021] Deconstructing Negative Symptoms in Individuals at Clinical High-Risk for Psychosis: Evidence for Volitional and Diminished Emotionality Subgroups That Predict Clinical Presentation and Functional Outcome. Schizophr Bull 47:54-63. https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa084
63. Au-Yeung C, Penney D, Rae J, et al [2023] The relationship between negative symptoms and MATRICS neurocognitive domains: A meta-analysis and systematic review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 127:110833. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110833
64. Gebreegziabhere Y, Habatmu K, Mihretu A, et al [2022] Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 272:1139-1155. https://doi.org/10.1007/s00406-022-01416-6
65. Vita A, Gaebel W, Mucci A, et al [2022] European Psychiatric Association guidance on assessment of cognitive impairment in schizophrenia. Eur Psychiatry 65:e58. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.2316
66. Hagi K, Nosaka T, Dickinson D, et al [2021] Association Between Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Impairment in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry 78:510-518. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0015
67. Gardner DM, Teehan MD, Baldessarini R [2010] Anticholinergic effects. In: Antipsychotics and their Side Effects. Cambridge University Press, pp 18-23
68. Chyr J, Gong H, Zhou X [2022] DOTA: deep learning optimal transport approach to advance drug repositioning for alzheimer's disease. Biomolecules 12:. https://doi.org/10.3390/biom12020196
69. Bruijnzeel D, Tandon R [2016] Spotlight on brexpiprazole and its potential in the treatment of schizophrenia and as adjunctive therapy for the treatment of major depression. Drug Des Devel Ther 10:1641-1647. https://doi.org/10.2147/DDDT.S85089
70. Joshi YB, Thomas ML, Braff DL, et al [2021] Anticholinergic Medication Burden-Associated Cognitive Impairment in Schizophrenia. Am J Psychiatry 178:838-847. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081212
71. Georgiou R, Lamnisos D, Giannakou K [2021] Anticholinergic burden and cognitive performance in patients with schizophrenia: A systematic literature review. Front Psychiatry 12:779607. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.779607
72. Coupland CAC, Hill T, Dening T, et al [2019] Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. JAMA Intern Med 179:1084-1093. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0677
73. Peralta V, de Jalón EG, Moreno-Izco L, et al [2024] The effect of anticholinergic burden of psychiatric medications on major outcome domains of psychotic disorders: A 21-year prospective cohort study. Schizophr Res 264:386-393. https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.01.020

74. Guloksuz S, van Os J [2018] The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. Psychol Med 48:229-244. https://doi.org/10.1017/S0033291717001775
75. Goh KK, Lu C-Y, Chiu Y-H, Lu M-L [2024] The impact of renaming schizophrenia on destigmatization: The Asian experience. Asian J Psychiatr 99:104139. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2024.104139
76. Cho JW, Jang E-Y, Woo H-J, et al [2018] Effects of Renaming Schizophrenia in Korea: from "Split-Mind Disorder" to "Attunement Disorder". Psychiatry Investig 15:656-662. https://doi.org/10.30773/pi.2018.02.18.2
77. Chu RST, Chu IWL, Yip EW-C, et al [2024] Cognitive functioning in people with psychotic experiences: a systematic review and meta-analysis study. Mol Psychiatry. https://doi.org/10.1038/s41380-024-02823-y
78. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al [2020] Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. Neurology 94:743-755. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009323
79. Kuring JK, Mathias JL, Ward L [2020] Risk of Dementia in persons who have previously experienced clinically-significant Depression, Anxiety, or PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Affect Disord 274:247-261. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.020
80. Gulpers B, Ramakers I, Hamel R, et al [2016] Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Geriatr Psychiatry 24:823-842. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.05.015
81. Stafford J, Chung WT, Sommerlad A, et al [2022] Psychiatric disorders and risk of subsequent dementia: Systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Int J Geriatr Psychiatry 37:. https://doi.org/10.1002/gps.5711
82. Ruscio AM, Hallion LS, Lim CCW, et al [2017] Cross-sectional Comparison of the Epidemiology of DSM-5 Generalized Anxiety Disorder Across the Globe. JAMA Psychiatry 74:465-475. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0056
83. Luo W, Luo L, Wang Q, et al [2022] Disorder-specific impaired neurocognitive function in major depression and generalized anxiety disorder. J Affect Disord 318:123-129. https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.08.129
84. Kim KL, Christensen RE, Ruggieri A, et al [2019] Cognitive performance of youth with primary generalized anxiety disorder versus primary obsessive-compulsive disorder. Depress Anxiety 36:130-140. https://doi.org/10.1002/da.22848
85. Coussement C, De Longueville X, Heeren A [2022] Attentional networks in co-occurring generalized anxiety disorder and major depression disorder: Towards a staging approach to the executive control deficits. Compr Psychiatry 113:152294. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2021.152294
86. Jalal B, Chamberlain SR, Sahakian BJ [2023] Obsessive-compulsive disorder: Etiology, neuropathology, and cognitive dysfunction. Brain Behav 13:e3000. https://doi.org/10.1002/brb3.3000
87. Shin NY, Lee TY, Kim E, Kwon JS [2014] Cognitive functioning in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. Psychol Med 44:1121-1130. https://doi.org/10.1017/S0033291713001803
88. Bora E [2022] Social cognition and empathy in adults with obsessive compulsive disorder: A meta-analysis. Psychiatry Res 316:114752. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114752
89. Abramovitch A, McCormack B, Brunner D, et al [2019] The impact of symptom severity on cognitive function in obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. Clin Psychol Rev 67:36-44. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.09.003
90. Snyder HR, Kaiser RH, Warren SL, Heller W [2015] Obsessive-compulsive disorder is associated with broad impairments in executive function: A meta-analysis. Clin Psychol Sci 3:301-330. https://doi.org/10.1177/2167702614534210
91. Bora E [2020] Meta-analysis of neurocognitive deficits in unaffected relatives of obsessive-compulsive disorder (OCD): comparison with healthy controls and patients with OCD. Psychol Med 50:1257-1266. https://doi.org/10.1017/S0033291720001634
92. Solmi M, Radua J, Olivola M, et al [2022] Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. Mol Psychiatry 27:281-295. https://doi.org/10.1038/s41380-021-01161-7
93. Frileux S, Millet B, Fossati P [2020] Late-Onset OCD as a Potential Harbinger of Dementia With Lewy Bodies: A Report of Two Cases. Front Psychiatry 11:554. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00554
94. Ruggeri M, Ricci M, Gerace C, Blundo C [2022] Late-onset obsessive-compulsive disorder as the initial manifestation of possible behavioural variant Alzheimer's disease. Cogn Neuropsychiatry 27:11-19. https://doi.org/10.1080/13546805.2021.1996342
95. Bersano E, Sarnelli MF, Solara V, et al [2018] A case of late-onset OCD developing PLS and FTD. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 19:463-465. https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1440405

7

Erişkin Tip Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Diğer Gelişimsel Bozukluklar

NEVRA ÖKSÜZ[1], AYNUR ÖZGE[2]

[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı, Türkiye
ORCID: 0000-0003-4825-7457

[2]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı, Türkiye
ORCID: 0000-0003-2797-2398

Giriş

Nörogelişimsel bozukluklar, beynin gelişimsel süreçlerinde ortaya çıkan ve genellikle çocukluk çağında tanı konulan bir dizi heterojen klinik durumdur. Bu bozukluklar arasında dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), anlıksal yeti yitimi, iletişim bozuklukları, özgül öğrenme güçlüğü (ÖÖG) ve otizm spektrum bozukluğu (OSB) yer almaktadır. Bu tür bozukluklar genellikle bilişsel, sosyal ve davranışsal işlevlerde kalıcı etkiler yaratmakla birlikte, bu bireylerin yaşam boyu sağlık ve sosyal ihtiyaçlarını da etkilemektedir. Özellikle çocukluk çağında bahsedilen bu bozuklukların, yetişkinlik ve yaşlılık dönemlerini de etkileyen süreçlerle ilişkili olabileceği ve dolayısıyla demans gibi nörodejeneratif bozukluklarla bağlantılı olabileceği son yıllarda üzerinde durulan ve önemi artan tartışma konularıdır [1,2].

Demans, bellek, dil, dikkat ve yürütücü işlevler gibi bilişsel fonksiyonlarda ilerleyici bozulmalar ile giden, bireyin günlük yaşam aktivitelerinde ciddi özürlülüğe yol açan nörodejeneratif bir hastalıktır [3]. Alzheimer hastalığı (AH), vakaların %60-80'ini oluşturmakla birlikte vasküler demans (VD), Parkinson hastalığı demansı (PHD), Lewy cisimcikli demans (LCD) ve frontotemporal demans (FTD) diğer görülen türleridir [4,5]. Demansın dünya genelinde yaklaşık 55 milyon kişiyi etkilediği ve bu sayının 2050 yılında 139 milyona ulaşmasının beklendiği göz önüne alındığında, demans ve ilişkili bozuklukların araştırılmasının ne kadar önemli olduğu görülmektedir [6].

Her ne kadar nörogelişimsel bozukluklar arasında sözcük dağarcığının azlığına neden olan dil bozuklukları, kekeleme gibi konuşmanın akıcılığını ve anlaşılabilirliğini bozan konuşma sesi bozuklukları, sözel veya sözel olmayan toplumsal iletişimin sürdürülmesinde güçlüklere yol açan toplumsal iletişim bozuklukları, okul becerilerinde güçlüğe yol açan özgül öğrenme bozuklukları ve tik bozukluklarını da içine alan devinsel bozukluklar yer alsa da demans ile ilişkisi en çok araştırılmış olanlar DEHB başta olmak üzere otizm spektrum bozukluklarıdır [1,7].

Genel popülasyonda nörogelişimsel bozuklukların sıklığı %5-15 arasında değişmektedir. Bunlardan DEHB, dünya çapında çocukluk çağında %5 oranında görülmekte olup, en sık görülendir. DEHB'nin görülme sıklığı yetişkinlerde ise %2,5 civarındadır [8]. DEHB'yi takiben OSB ise dünya genelinde her 100 çocukta yaklaşık 1-2 oranında bildirilmektedir. Amerika'da yapılan bir çalışmada ise bu oran çocuklarda %2,3,

erişkinlerde ise %2,2 olarak saptanmıştır [9,10]. Anlıksal yeti yitiminin (zihinsel engellilik) prevalansı ise yapılan çalışmalarda %1 ile %3 arasında değişmektedir [11,12]. Toplumda azımsanmayacak oranda görülen bu bozukluklarda demans gelişim riskinin daha yüksek olabileceği ve erken tanı ile bu bozukluklara sahip olan bireylerde özel müdahalelerin önemli olduğu düşünülmektedir. Örneğin, OSB olan bireylerin, anksiyete ve dikkat bozuklukları gibi ek tanılar nedeniyle daha yüksek bilişsel rezerv kaybı riski taşıyabileceği veya benzer şekilde, DEHB'de yaşam boyu devam eden dikkat eksikliği nedeni ile bilişsel işlevlerde var olan kısıtlı rezervin erken dönemde kaybının söz konusu olduğu öne sürülmektedir [13,14]. Anlıksal yeti yitiminde ise erken yaşta başlayan ve yaşam boyu devam etmesi gereken bir desteğe ihtiyaç söz konusudur. Özellikle Down sendromu gibi AH gelişimi açısından genetik olarak daha yüksek risk taşıyan bu bireylerde ilerleyen yaşla birlikte bilişsel işlevlerde daha hızlı bir kötüleşme gözlemlenebileceği bilinmektedir [15]. ÖÖG ve iletişim bozuklukları daha az araştırılmış olmasına rağmen, bu durumların da bilişsel yedek kapasiteyi etkileyerek demans gelişiminde potansiyel rol oynayabileceği dikkate alınmalıdır.

Nörogelişimsel bozukluklar bireylerin akademik, sosyal ve duygusal yaşamlarında olumsuz etki eden hastalıklardır. Bu hastalıklarda erken tanı ve müdahale, yaşanan olumsuzlukları en aza indirirken, yaşlanma sürecinde demansla ilişkili bilişsel kayıplara dönüşme riskini azaltmada kritik rol oynamaktadır. Bu nedenle bu konunun ele alınması önemlidir. Demans ile ilişkisi olduğu düşünülen nörogelişimsel bozukluklar, aşağıda ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Demans ve Erişkin tip DEHB ilişkisi

Demansın sık görülmesi ve ortalama yaşam süresinin artması ile birlikte giderek artan oranda karşımıza çıkacak olması, demansta risk faktörleri ve önleyici faktörlerin belirlenmesini uluslararası bir öncelik haline getirmiştir [16]. DEHB çocuklukta başlayan yaygın bir nörogelişimsel bozukluk olup, yaşam boyunca birçok psikiyatrik ve genel tıbbi bozukluk için önemli bir risk faktörüdür [17]. Geleneksel olarak nörogelişimsel bir bozukluk olarak tanımlanan DEHB erişkin dönemde de görülebilmektedir. Araştırmalar, çocuklukta DEHB tanısı alan bireylerin %5'inin erişkin dönemde de DEHB kriterlerini karşıladığını göstermektedir. Araştırmalar ayrıca erişkin tip DEHB'nun çocuklukta görülenden farklı seyrettiğini ancak erişkin tip DEHB hakkında kısıtlı bilgi olduğunu belirtmektedir [18].

Klinik ve aile temelli çalışmalar, erişkin tip DEHB'nin demansa benzer bilişsel semptomları taklit edebileceğini ve demansla ilişkili olabileceğini göstermektedir [19]. Bugüne kadar yapılan çalışmaların bir kısmında DEHB ve demans arasında ilişki bulunsa da bir kısım çalışmalarda anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu konu halen belirsizliğini korumaktadır. Demans, bilişsel, davranışsal ve günlük aktiviteleri gerçekleştirme yeteneğinde belirgin bir düşüş ile karakterize iken, hafif kognitif bozukluk (HKB) bilişsel alanda bozulmanın mevcut olduğu ama henüz işlevselliğin etkilenmediği durum olarak tanımlanmaktadır. DEHB-demans veya DEHB-HKB ilişkisini araştıran mevcut literatür bilgisi sınırlı ve çelişkilidir [20]. Bazı kilit noktaların araştırılması ile ilgili eksiklikler de çalışma sonuçlarında soru işaretleri oluşturmaktadır. Örneğin DEHB tedavisinde kullanılan psikostimülan ilaçlar, bilişsel işlevleri artıran ve bu nedenle bilişsel bozulmanın potansiyel seyrini değiştirebilen ilaçlardır ve çalışmalarda yeteri kadar araştırılmamıştır. Yakın zamanda yapılan derlemede DEHB hastalarında demans insidansı için hastalar ortalama 17,2 yıl takip edilmiş ve takip boyunca %0,7 hasta erişkin DEHB tanısı, %7,1'i ise demans tanısı almıştır. Erişkin DEHB tanısı alan hastalar arasında demans insidansı %13,2 iken DEHB olmayan grupta bu oran %7 olarak bildirilmiş olup DEHB tanısı alan grubun, DEHB tanısı almayan gruba kıyasla daha yüksek demans oranlarına sahip olduğu görülmüştür. Üstelik DEHB tanısı alan grupta demans gelişiminin daha erken yaşlarda başladığı görülmüştür. Yine bu çalışmada DEHB tanısı alan grupta %22,3 hastanın psikostimülan tedavi aldığı ve bu tedaviye rağmen bu grupta demans gelişme riskinin tanı almayan gruba göre yüksek bulunması dikkat çekici bulunmuştur [2]. Bu derlemede sonuç olarak erişkin DEHB tanısının demans gelişme riskini 2,77 kat artırdığı gösterilmiş olup, mevcut epidemiyolojik çalışmaların birçoğu ile uyumlu olduğu görülmüştür [21-24].

Erişkin DEHB oranı meta-analizlerde kullanılan yöntemlere göre farklılık göstermekle birlikte, yakın zamanda İsveç'te yapılan bir çalışmada %0,3 olarak

saptanmıştır [24,25]. Bu çalışmada oldukça geniş hasta sayısı incelenmiş ve DEHB olan bireylerde demans ve HKB riskinin arttığı sonucuna varılmıştır. Depresyon, anksiyete, madde kullanımı ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik komorbiditeler dikkate alındığında ve bunlara yönelik tedavi uygulandığında ise bu riskin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Hipertansiyon, diyabet, obezite gibi yaygın metabolik hastalıklar, uyku bozuklukları, kafa travmaları, eğitim düzeyi ve diğer gelişimsel bozukluklar gibi ortak komorbiditelerin ise bu sürece sınırlı etkisi olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada DEHB ve demans ilişkisi erkeklerde daha güçlü bulunmuştur [24].

Bazı çalışmalar ise çelişkili sonuçlar vermiştir. Çalışmalara dahil edilen bireylerin nispeten demans hastasına göre genç olması, çocukluk dönemindeki DEHB semptomlarının bilişsel disfonksiyonu olan/olmayan yaşlılarda geriye dönük olarak sorgulanması, hatırlama yanlılığına veya yanlış sınıflandırmaya yol açmış olabileceği için tartışmaya açık konulardır [26]. Ayrıca DEHB ile ilişkilendirilen ve modifiye edilebilir risk faktörleri olan depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklar, hipertansiyon, diyabet gibi metabolik bozukluklar, sigara kullanımı, düşük eğitim düzeyi gibi faktörler demans için de iyi bilinen risk faktörleridir. Ancak, bu faktörlerin DEHB ile demans arasındaki ilişki üzerine potansiyel etkilerini inceleyen araştırmalar sınırlıdır ve tutarsız sonuçlar vermiştir [27-30].

Genel kanı: Çocukluk dönemi DEHB tanısı olan bireylerin çok azının erişkin DEHB ile ilişkili olduğu epidemiyolojik çalışmalarca desteklenmektedir. Erişkin DEHB'nin, yaşamın ilerleyen dönemlerindeki nörodejeneratif süreçlerin etkilerine karşı telafi mekanizmalarını azaltan bir patobiyolojik sürece sahip olduğu düşünülebilir. Temelde dikkat eksikliğine bağlı daha az bilişsel rezerve sahip olmak bunlardan biridir. Bu hastalarda psikostimülan tedavilerin kullanılıyor olması, DEHB-artmış demans riski ilişkisinin net bir şekilde ortaya konmasının önünde engel gibi gözükmektedir. Çünkü yapılan çalışmalarda alt grup olarak psikostimülan tedavi alan grup incelendiğinde, DEHB tanısı almayan gruba göre demans riskinde artış gözlenmemiştir. DEHB'nin kronik bir durum olduğu ve tedavi edilmediğinde uzun dönem olumsuz sonuçlara yol açacağı düşünüldüğünde bu hastaların büyük kısmında bu tedavilerin kullanılmakta olduğunu görmekteyiz. Bu derlemede erişkin DEHB'de psikostimülan ilaç kullanan grubun nispeten düşük olması (%22,3) belki de artmış riskin (2,77 kat) saptanmasında etkili olmuş olabilir [2]. Bu nedenle bundan sonra yapılacak olan çalışmaların özellikle erişkin DEHB şiddetini değerlendirmesi, modifiye edilebilir ortak risk faktörlerinin rolünü içermesi ve erişkin grup hastada psikostimülan ilaçların rolünü araştırması önerilebilir.

Demans ve Erişkin tip OSB ilişkisi

OSB, sosyal iletişimde yetersizlikler, sınırlı ve tekrarlayıcı davranışlar ile karakterize edilen nörogelişimsel bir bozukluktur [1]. Bu bozukluklarda, semptomların şiddeti ve özellikleri bireyden bireye büyük değişiklik göstermektedir. OSB, erken çocukluk döneminde belirtiler göstermeye başlamakta ve genellikle sosyal etkileşim ve iletişim kurma yetilerinde belirgin zorluklarla kendini göstermektedir. Buna ek olarak, bireylerde motor tekrarlayıcı hareketler, sınırlı ilgi alanları ve aktiviteler, rutinlere bağlılık ve duyusal girdilere aşırı ya da yetersiz tepki verme gibi davranışlar görülebilmektedir [31]. Tanı için kullanılan temel kriterler, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) tanı kılavuzuna dayanmaktadır [1].

OSB'nin prevalansı yıllar içinde belirgin bir şekilde artış göstermiştir. Prevalanstaki bu artışın nedeni tanı kriterlerindeki değişiklikler, farkındalığın artması ve tanı koyma süreçlerinin iyileştirilmesiyle ilişkilendirilmektedir. Erkeklerde, kızlara oranla dört kat daha sık görülmekle birlikte kızlarda semptomların daha az belirgin olması nedeniyle sıklıkla tanı konulamadığı düşünülmektedir [32]. Dünya genelinde yapılan çalışmalar, OSB'nin çocuklarda yaklaşık %1-2 oranında görüldüğünü göstermektedir [9].

Geç yaşta OSB'ye özgü davranışların ortaya çıkma olasılığı yeterince araştırılmamış olsa da, OSB'nin erken dönem bilişsel ve sosyal farklılıklarının, yaşam boyu süren etkileriyle demans gelişimine yatkınlık oluşturabileceği öne sürülmektedir [33]. OSB ve demansın klinik özellikleri arasındaki olası ilişki son yıllarda daha çok çalışılmış olup ilgi çekmeye devam etmektedir. Demansta karşılaşılan birçok davranışsal ve psikiyatrik semptomların, OSB ile benzerlikler

göstermesi çalışmalara olan ilgiyi artırmıştır. Bunlar arasında depresyon, anksiyete, yürütücü işlev bozuklukları, iletişim bozuklukları gibi semptomlar yer almaktadır [34].

Yapılan çalışmalarda AH ile ilişkili bir protein olan beta-amiloid öncü proteinlerinin şiddetli otizmi olan çocuklarda yüksek bulunması, FTD'ye benzer şekilde OSB'de frontal ve temporal loblarda kortikal kalınlık ve hacim azalması gözlenmesi, anatomik benzerliğin yanı sıra iletişimdeki bozukluklar ve sosyal becerilerde yetersizlik gibi davranışsal benzerlikler tespit edilmesi olası ortak hastalık mekanizmalarının bu örtüşmeye katkısı olabileceğini düşündürmektedir [35-37]. Bunlara ek olarak AH tedavisinde kullanılan ve asetilkolinerjik ve glutamaterjik fonksiyonları düzenleyen FDA onaylı ilaçların otizmli çocuklarda davranışsal iyileşmelere yol açtığına dair çalışmalar, bu iki farklı sendromun farmakolojik yanıtlarında bir örtüşme olabileceğini düşündürmektedir [38]. Yapılan bir çalışma demans tanısı alan hastaların, %16,2 oranında otizm benzeri davranış sergilediklerini göstermiş olup, bu hastaların çoğunluğunu (%61) AH grubunun oluşturduğunu bildirmiştir [33]. Otizm benzeri davranışlar daha önce FTD hastalarında da sıklıkla araştırılmış olup yine benzer özellikler görülmüştür. Yine bu özellikler HKB hastaları için de rapor edilmiş olup, OSB'ye özgü bu davranışların, bilişsel bozulmanın ilerleyen şiddeti ile artan sıklıkta ortaya çıkması nedeniyle nörodejeneratif süreçlerin bir sonucu olarak ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir [35,39].

Çalışmalar, bilişsel bozuklukların OSB olan hasta grubunda daha erken başladığını göstermekte ve subklinik OSB'nin yaşlılık döneminde hafif bilişsel bozuklukların gelişmesiyle birlikte nörolojik işlevlerin bozulduğu durumlarda kendini gösterebileceğini düşündürmektedir [39,40]. OSB, öğrenme güçlüğü ve gelişimsel bozukluklar ile birlikte, AH'nın başlangıç eşiğini düşürebilir; bu durum, bu koşullara sahip bireylerde demans prevalansının artmasıyla tutarlıdır. Çalışmalardaki sınırlı örneklem büyüklüğü göz önüne alındığında, bu sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır [41]. Bir başka çalışmada ise, OSB tanısı almış yetişkinler ile OSB olmayan bireyler erken demans geliştirme açısından incelenmiş ve bu amaçla çalışmaya 30-64 yaş arası bireyler dahil edilmiştir. Bu çalışma sonucunda 65 yaş altındaki OSB'li bireylerin genel popülasyona kıyasla yaklaşık 2,6 kat daha fazla demans tanısı alma olasılığına sahip olduğu gösterilmiştir [13]. 2015'te yapılan bir başka çalışmada ise OSB olan bireylerde demans prevalansının olmayan gruba göre daha yüksek olduğu (%2,3'e karşın %0,5) gösterilmiştir [42]. Ek araştırmalar, OSB ve demans arasında etiyolojik faktörlerin potansiyel bir örtüşmesine işaret etmekle birlikte yakın zamanda paylaşılan ortak genetik mutasyonlar tanımlanmıştır [43]. Her iki durum için, yetişkinlerde tedavi seçeneklerinin umut verici ortak sonuçlar doğurabileceği belirtilmiştir; örneğin, demans ilaçlarının OSB'li yetişkinlerde dürtüselliği azaltabileceği ve sosyal, iletişimsel ve bilişsel işlevleri iyileştirebileceği bildirilmiştir [38].

Otizmi belirlemek için kullanılan ölçeklerde davranış, iletişim ve sosyal etkileşim alanları ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Demans hastalarında bu alanların her birinde yüksek düzeyde etkilenme görülmüş olup bu durum ortak nöroanatomik tutulumun ve nörobilişsel ağların göstergesi olarak düşünülmüştür. Ancak bu anketler çocukluk çağı otizmi için geliştirilmiş olup erişkinler için kullanılabilirliği tartışmalıdır [44]. Veriler, ileri yaş nörodejeneratif demanslar ile OSB'nin bazı bireylerde ortak davranışsal semptomlar paylaştığını ve bu ilişkilerin paylaşılan nöroanatomik alt yapılar ve patolojik mekanizmalardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, hem demansın davranışsal ifadelerinin daha iyi anlaşılması hem de etkili müdahalelerin geliştirilmesi için önemli bir temel sunmaktadır.

Genel kanı: OSB tanısı almış bireylerde veya resmi bir tanı olmaksızın OSB davranışsal fenotiplerine sahip kişilerde yaşlanma ve bilişsel değişiklikler hakkında çok az şey bilinmektedir. OSB ve demans arasındaki ilişki, hem nörobiyolojik hem de bilişsel düzeyde dikkat çekici bir araştırma alanıdır. Otizm, erken nörogelişimsel süreçlerde farklılıklarla karakterize edilirken, demans genellikle yaşlanmaya bağlı nörodejeneratif değişikliklerle ilişkilendirilir. Bununla birlikte, her iki durumda da sosyal biliş, yürütücü işlevler ve duyusal işleme gibi bilişsel alanlarda örtüşen zorluklar görülebilir [45]. Ayrıca, otizmi olan bireylerde, özellikle sosyal izolasyon ve yaşam boyu süren iletişim problemleri gibi faktörlerin, demans gelişme riskini artırabileceği öne sürülmektedir. OSB tanısı alan bireylerde nörogelişimsel bozuklukların genetik temelleri ve sinaptik işlev bozukluklarının, yaşamın ilerleyen dönemlerinde Alzheimer hastalığı gibi demans türleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir [46]. OSB'nin altında yatan nedenler tam olarak anlaşılamamış olsa da her iki hastalık

grubu da (hem OSB hem de demans) artan bakım veren yükü, antipsikotik ilaç kullanımı ve daha fazla doğrudan bakım ihtiyacı ile ilişkilidir [33]. Ancak, tanı alan OSB tanılı bireyler ile, bilişsel işlevleri iyi olan ve tanı almayan OSB tanılı bireylerin yaşlanma deneyimleri konusunda literatürde önemli bir eksiklik bulunmakta ve bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [39]. Mevcut çalışmalar retrospektif olası OSB tanısı konularak yapılmış olup, nörodejeneratif hastalıklarda OSB benzeri bulguların ortaya çıktığı göz önüne alındığında bir kısım hastaların yanlış olası OSB tanısı alabileceği tartışma konusu olabilir. Araştırmalar, demans ile OSB'nin kesişimine dair önemli sorular ortaya koysa da, mevcut verilerin yetersizliği ve OSB tanısı alan bireylerde demansın tespitindeki güçlükler nedeni ile, bu iki durum arasındaki risk veya koruyucu etkiler hakkında net sonuçlara ulaşamamaktadır. Bu güçlükler arasında, özellikle zihinsel engel eşlik eden bireylerde demans belirtilerini tanımlamayı zorlaştıran iletişim sorunları, iki durumun ortak semptomları (örneğin, yürütücü işlev sorunları) ve bu grup için demans tanısını yönlendirecek standart kılavuzların bulunmaması yer almaktadır.

Demans ve Anlıksal Yeti Yitimi İlişkisi

Anlıksal yeti yitimi (zihinsel engellilik), bireyin bilişsel işlevlerinde ve uyumsal davranışlarında önemli sınırlılıkların olduğu bir durumdur ve bireyin günlük yaşam becerilerini ve toplumsal uyumunu olumsuz etkiler. Prevalansı %1 ile %3 arasında değişmektedir [11,12]. Bu oran, toplumdan topluma ve tanı kriterlerine göre değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin tanı kriterlerine dayanan çalışmalarda prevalans genellikle %1 civarında bildirilmiş olmakla birlikte özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde, tanı ve raporlama eksiklikleri nedeniyle gerçek prevalansın daha yüksek olabileceği öne sürülmektedir [1,47].

Anlıksal yeti yitimi, demans gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Özellikle Down sendromu gibi durumlarda, AH'na benzer patolojik değişimlerin erken yaşlarda başlaması, bu iki durumun biyolojik mekanizmalar açısından da birbiriyle ilişkili olduğunu göstermektedir [48]. Zihinsel engeli olan bu bireylerde, beyindeki nörodejeneratif süreçlerin hızlanması ve bilişsel rezervin sınırlı olması nedeniyle demansın daha erken yaşlarda ortaya çıkma riskinin arttığı bilinmektedir. Down sendromu olan bireylerin 65 yaşına kadar %80'inden fazlasında demans görüldüğü çalışmalarca desteklenmiştir. Ayrıca, bu bireylerde yaşam boyu süren bilişsel yetersizliklerin yaşlanma ile birleşmesi, bilişsel gerilemenin daha hızlı ve belirgin bir şekilde görülmesine yol açabilmektedir. Bununla birlikte, araştırmalar anlıksal yeti yitiminin demans riskine olan etkilerinin bireyin genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerine bağlı olarak farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır [49].

Genel kanı: Anlıksal yeti yitimi, bireylerin eğitim, istihdam ve sosyal katılım gibi alanlarda karşılaştıkları zorluklar nedeniyle toplum sağlığı ve sosyal hizmetler açısından büyük önem taşımaktadır. Zekâ geriliği olan bu bireylerdeki yüksek demans riski, özellikle eşlik eden nörolojik veya genetik durumlar bağlamında incelenmelidir. Özellikle farklı yaş gruplarında demansın başlangıç zamanlaması, biyobelirteçlerin tanısal değerlerinin doğrulanması ve eşlik eden durumların (örneğin epilepsi veya kardiyovasküler hastalıklar) bilişsel gerilemeye etkisi gibi konularda eksiklikler bulunmaktadır. Gelecekteki çalışmalar, bu faktörlerin daha iyi anlaşılmasını ve erken tanı ile etkin müdahale stratejilerinin geliştirilmesini hedeflemelidir. Bu alanda yapılacak daha fazla çalışma, hem risk faktörlerini daha iyi anlamayı hem de koruyucu stratejiler geliştirmeyi sağlayacaktır.

Demans ve Özgül Öğrenme Güçlüğü ilişkisi

ÖÖG normal veya normalin üzerinde zekâya sahip bireylerin, okuma, yazma veya matematik gibi akademik becerilerde yaşıtlarına ve zekâ seviyelerine oranla düşük performans göstermesiyle karakterize edilen nörogelişimsel bir bozukluktur. Bu durum, bireyin bilgiyi anlama ve işleme yeteneklerini etkileyerek, akademik başarısızlıklara ve günlük yaşam aktivitelerinde zorluklara yol açar. ÖÖG, disleksi, diskalkuli ve disgrafi gibi öğrenme bozukluklarını kapsamakta olup, bu bozuklukların

prevalansı, tanı kriterlerine ve yapılan çalışmalara bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Ancak, ilkokul çağındaki çocuklarda görülme oranının %5 ila %7 arasında olduğu tahmin edilmektedir [50]. ÖÖG, genetik faktörlerin yanı sıra nörobiyolojik ve çevresel etmenlerin de rol oynadığı karmaşık bir etiyolojiye sahiptir [51]. ÖÖG ile demans arasındaki ilişkiye dair yapılan araştırmalar sınırlı olmakla birlikte, öğrenme güçlükleri olan bireylerde yaşlılıkta bilişsel işlevlerini sürdürme kapasitelerinin etkilenebileceği öne sürülmektedir. Bazı çalışmalarda, ÖÖG tanılı bireylerde nöroplastisiteye bağlı olarak beynin farklı alanlarının işlevsel olarak yeniden düzenlenmesinin, yaşa bağlı bilişsel değişikliklerde koruyucu bir rol oynayabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte, uzun vadeli takip çalışmalarının eksikliği nedeniyle bu bulgular kesinlik kazanmamıştır. (52,53) Öte yandan, öğrenme güçlüğü olan bireylerin bazı durumlarda yürütücü işlevler ve dikkat süreçlerinde yaşam boyu süren zorluklar yaşaması, yaşlanmayla birlikte demans riskini artırabilecek bir faktör olarak görülmektedir [54]. Ancak, literatürde ÖÖG'nin doğrudan demans gelişimine etkisini araştıran kapsamlı çalışmalar sınırlıdır ve mevcut bulgular genellikle küçük örneklem gruplarına dayanmaktadır. Yapılacak yeni çalışmalar, ÖÖG tanılı bireylerin yaşam boyu bilişsel yörüngelerini inceleyerek, bu bireylerde demans riskini artıran veya azaltan potansiyel mekanizmaları anlamayı hedeflemelidir. Olası erken tanı ve müdahale, bireylerin akademik, sosyal ve duygusal alanlarda yaşadıkları problemleri en aza indirmede kritik öneme sahip olacaktır.

Demans ve konuşma sesi bozuklukları ilişkisi

Konuşma sesi bozuklukları (fonolojik veya artikülasyon bozuklukları), genellikle çocukluk döneminde ortaya çıkan ve konuşmanın ses üretimi veya düzenlenmesindeki zorluklarla karakterize edilen bir durumdur. Çocukluk çağında sık görülen iletişim bozukluklarından biridir. Literatürde konuşma sesi bozukluklarının prevalansı, çalışmalardaki yöntem ve tanı kriterlerine göre değişiklik göstermekle birlikte, okul öncesi ve ilkokul çağındaki çocuklarda %2 ila %25 arasında rapor edilmektedir [55-57]. Bu geniş aralık, kullanılan tanı ölçütlerindeki farklılıklar ve çalışmalardaki yaş gruplarının çeşitliliğinden kaynaklanmakla birlikte çoğu çalışma, okul öncesi çocuklar arasında %8 ila %9 oranında bir prevalansı desteklemektedir [58]. Konuşma sesi bozukluklarından en sık görüleni kekemelik olup, genel olarak çocukluk çağında %5 ila %8 arasında görülmektedir. Kekemelik çocukluk çağında çoğunlukla geçici olup zamanla düzelmekte ve bu nedenle erişkinlikte yaklaşık %1 oranında bildirilmektedir [59]. Erkek çocuklarda yaklaşık 4 kat daha yaygın olup, dil gelişimi sürecinde ortaya çıkan nörogelişimsel bir bozukluk olarak kabul edilmekte ve genetik, çevresel ve nörolojik faktörlerin etkileşimiyle ilişkilendirilmektedir [60]. Konuşma sesi bozuklukları, dil ve öğrenme becerilerini etkileyebileceği gibi, akademik başarıda ve sosyal ilişkilerde sorunlara yol açabilir.

Literatürde, konuşma sesi bozuklukları ile demans arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, bu bozuklukların nörogelişimsel kökenleri, yaşlanma sürecinde bilişsel ve dilsel işlevler üzerindeki potansiyel etkileri açısından ilgi çekmektedir. Araştırmalar, özellikle yaşlılıkta ortaya çıkan bazı demans türlerinin (örneğin FTD) erken dönemlerinde konuşma ve dil işlevlerinde belirgin bozulmalar görülebileceğini göstermektedir [61]. Konuşma sesi bozukluklarının yaşam boyu sürdüğü durumlarda, bilişsel rezervin sınırlı olabileceği ve yaşa bağlı dil işlevi kayıplarına karşı bireylerin daha hassas olabileceği öne sürülmektedir.

Bu alanda yapılacak olan çalışmalar, konuşma bozukluklarının demans gelişimi üzerindeki etkilerini ve olası risk faktörlerini daha iyi anlamayı sağlayacaktır.

Demans ve dil bozuklukları arasındaki ilişki

Çocuklarda dil bozukluklarının prevalansı, kullanılan tanı kriterlerine ve yaş gruplarına göre değişiklik göstermekle birlikte, genel olarak %7 ila %8 arasında rapor edilmektedir. Gelişimsel dil bozukluğu, dil bozukluklarının en yaygın türlerinden biridir ve okul çağı çocuklarında %7 civarında görülmektedir [62]. Bu bozuklukların büyük bir kısmı ilerleyen yıllarda normale dönmektedir. Bununla birlikte, dil bozukluğu

süregeldiğinde, sosyal, akademik ve davranışsal sorunlarla ilişkilendirilmektedir [63].

Araştırmalar, dil bozukluklarının bazı demans türlerinin erken belirtileri arasında yer aldığını gösterse de literatürde, yaşam boyu süren dil bozukluklarının bilişsel rezerv üzerindeki etkilerini ve bu bireylerin yaşlılıkta demans gelişimi açısından artan risk taşıyıp taşımadığını inceleyen uzun vadeli çalışma bulunmamaktadır. Bu bağlamda, dil bozukluklarının nörodejeneratif hastalıklardaki rolünü daha iyi anlamak için daha geniş örneklemlerle yürütülen uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

Demans ve toplumsal iletişim bozuklukları ilişkisi

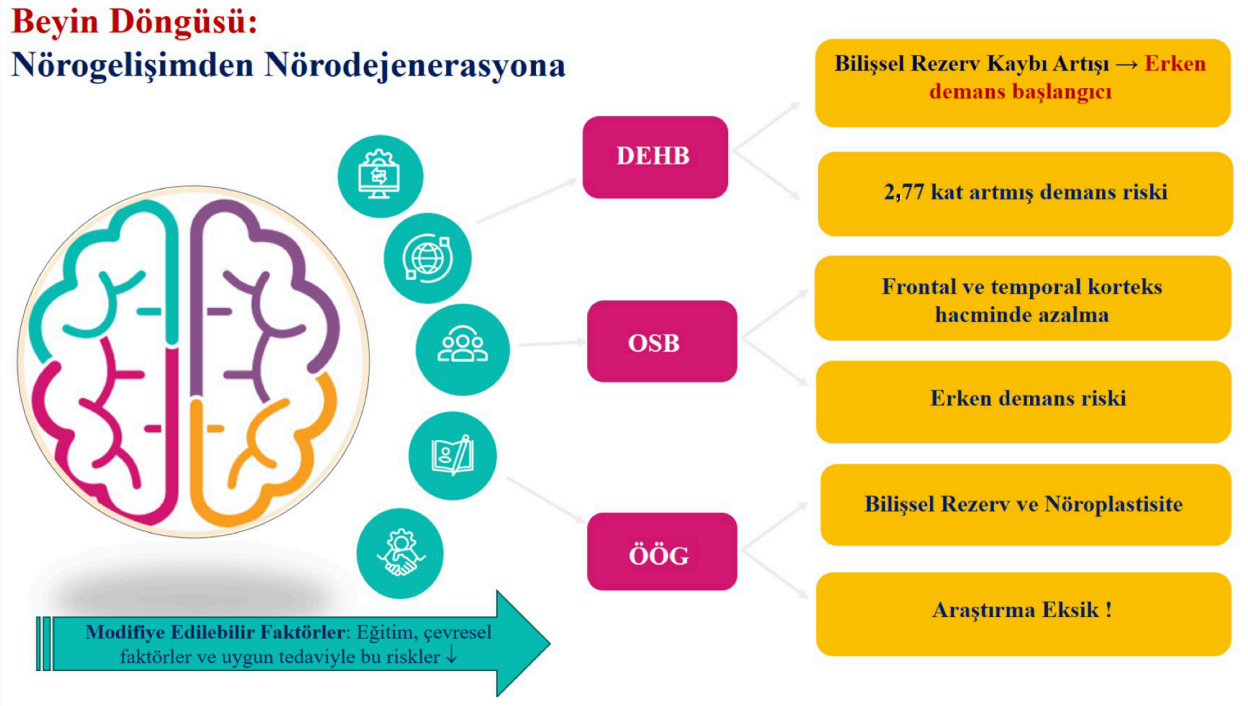
Toplumsal iletişim bozukluğu (TİB), bireylerin sosyal bağlamda dil ve iletişim becerilerini kullanmada yaşadığı zorluklarla karakterize edilen bir durumdur ve genellikle OSB veya diğer nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilir. Prevalansı hakkında literatürde sınırlı veri bulunmakta olup yaklaşık %0,5-1 arasında olduğu tahmin edilmektedir [64]. Literatürde, TİB ile demans arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen çalışma bulunmamakla birlikte, sosyal iletişim becerilerindeki bozulmaların yaşam kalitesi ve bilişsel işlevler üzerinde derin etkiler yaratabileceği öngörülmektedir. TİB ile yaşlanmaya bağlı bilişsel gerilemenin etkileşimi, bireylerin sosyal bağlarını sürdürme kapasitelerini ve dolayısıyla bilişsel rezervlerini olumsuz etkileyebilir. Bu alanda daha fazla araştırma, sosyal iletişim bozukluklarının demans gelişimindeki potansiyel rolünü ve bu iki durumun ortak mekanizmalarını anlamaya katkı sağlayabilir.

Sonuç

Görüldüğü gibi nörogelişimsel bozukluklar ile demans arasındaki ilişki, özellikle DEHB ve OSB gibi daha yaygın görülen nörogelişimsel bozukluklar üzerine yapılan araştırmalarla incelenmiştir. Buna karşın, diğer nörogelişimsel bozukluklar (örneğin, ÖÖG veya dil bozuklukları) ile demans arasındaki ilişkiye dair bilgiler oldukça sınırlıdır. Bu durum, daha az yaygın nörogelişimsel bozuklukların yaşlanma sürecindeki etkilerini ve demans gelişimi ile potansiyel bağlantılarını anlamada önemli bir bilgi eksikliği yaratmaktadır. Nörogelişimsel bozukluklarda demans gelişimine dair muhtemel mekanizmalar aşağıdaki şekilde özetlenmiştir. (Şekil 1)

DEHB'li bireylerde artmış veya azalmış demans riski halen tartışılmaktadır ve netlik kazanmamıştır. DEHB'nin daha çok uzun vadeli etkilerine odaklanan çalışmalar yaşa bağlı bilişsel işlev kayıpları incelemiş ve DEHB'de yürütücü işlevlerdeki zorluklar, dikkat sorunları ve işlem hızındaki düşüklüklerin yaşlandıkça daha belirgin hale gelebileceğini göstermiştir. Bazı araştırmalar, DEHB'li bireylerin bilişsel rezervlerinin sınırlı olabileceğini ve bunun yaşlılıkta demans riskini artırabileceğini öne sürerken, bazı çalışmalar DEHB'li bireylerde yaşam boyunca farklılaşan semptomların, çevresel etkilerin ve tedavi yaklaşımlarının (örneğin, psikostimülan ilaç kullanımı) bilişsel sonuçlar üzerindeki etkilerinin halen net olarak bilinmediğini vurgulamıştır. Mevcut çalışmaların büyük bir kısmı sınırlı örneklem büyüklükleri ve metodolojik farklılıklar nedeniyle bu ilişkinin genel dinamiklerini anlamada yetersiz kalmıştır. Bu nedenle, DEHB'nin demans üzerindeki etkilerini derinlemesine inceleyen uzun vadeli ve geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Benzer şekilde, OSB'li bireylerde, artmış veya azalmış demans riski ile ilişkili biyolojik mekanizmalar halen araştırılmaktadır. OSB'de sıkça görülen kortikal hiperplastisitenin demans üzerine etkisi incelenmiş ve riski azalttığı düşünülmüştür. Bunun yanı sıra bu bireylerin daha az sosyal katılımda bulunmaları veya belirli risk faktörlerinden uzak durmaları gibi çevresel faktörler nedeni ile ise yaşa bağlı nörodejeneratif süreçler üzerinde olumsuz etkisi olduğu düşünülmüştür. Bazı araştırmalar, OSB'li bireylerin yürütücü işlevlerde yaşadıkları zorlukların yaşlanma sürecinde daha belirgin hale gelebileceğini ve bu durumun demans riskini artırabileceğini öne sürmüştür, ancak mevcut bulgular, farklı yöntemlerle yürütülen çalışmalar arasında uyumsuzluklar ve küçük örneklem grupları nedeniyle tutarsız kalmıştır. Dolayısıyla, OSB'nin demans riskine yönelik etkilerini netleştirmek için daha kapsamlı ve uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



Şekil 1. Beyin döngüsü: Nörogelişimden nörodejenerasyona temel mesajlara yönelik özet. DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu ÖÖG: Özgül Öğrenme Güçlüğü

Nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili zorlukların bireylerin yaşamında oluşturduğu olumsuz etkileri en aza indirmede erken tanı ve tedavi kritik bir role sahiptir. Bu süreç, bireylerin akademik, sosyal ve duygusal alanlarda daha iyi işlev göstermelerine olanak tanırken, aynı zamanda bu bozuklukların ilerleyen yaşlarda nörodejeneratif süreçlerle, özellikle de demans ile ilişkili olabilecek potansiyel etkilerini hafifletmek için de bir fırsat sunmaktadır. Nörogelişimsel bozuklukların erken dönemlerde doğru bir şekilde tanımlanması ve uygun müdahale programlarının uygulanması, hem bireylerin yaşam kalitesini artırabilir hem de bu bozuklukların yaşlanma sürecinde bilişsel işlevlere olan uzun vadeli etkilerini azaltmada yardımcı olabilir. Bu nedenle, nörogelişimsel bozukluklar ile demans arasındaki biyolojik, genetik ve çevresel bağlantıların incelenmesi, yalnızca tedavi yaklaşımlarını iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda daha kapsamlı bir önleme ve müdahale stratejisi geliştirilmesine de olanak sağlayabilir.

Gelecekteki çalışmaların, daha az araştırılmış olan diğer nörogelişimsel bozuklukları da kapsayarak, bu bozukluklar ve demans arasında, biyolojik, genetik ve çevresel faktörlerin ortak etkilerini incelemesi ve daha geniş bir perspektif sunması gerekmektedir. Ayrıca, daha az araştırılan bu alanlar üzerinde durulması, yaşa bağlı nörodejenerasyon riskini etkileyen mekanizmaları anlamak ve bireyselleştirilmiş müdahaleler geliştirmek için kritik önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association, 2013.
2. Levine SZ, Rotstein A, Kodesh A, Sandin S, Lee BK, Weinstein G, et al. Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and the Risk of Dementia. JAMA Netw Open 2023;6(10):e2338088. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.38088.
3. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. Am J Med 2018;131(10):1161-1169. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.01.022.
4. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chetelat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. Lancet 2021;397(10284):1577-1590. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
5. Akhtar A, Singh S, Kaushik R, Awasthi R, Behl T. Types of memory, dementia, Alzheimer's disease, and their various pathological cascades as targets for potential pharmacological drugs. Ageing Res Rev 2024;96:102289. doi: 10.1016/j.arr.2024.102289.
6. World Health Organization (WHO). Global status report on the public health response to dementia, 2021 Access Date: 17 December 2024. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245
7. Callahan BL, Bierstone D, Stuss DT, Black SE. Adult ADHD: Risk factor for dementia or phenotypic mimic? Front Aging Neurosci 2017;9:260. doi: 10.3389/fnagi.2017.00260.
8. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of follow-up studies. Psychol Med 2006;36(2):159-165. doi: 10.1017/S003329170500471X.
9. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, Washington A, Patrick M, DiRienzo M, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years- Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016. MMWR Surveill Summ 2020;69(4):1-12. doi:10.15585/mmwr.ss6904a1.
10. Hirota T, King BH. Autism Spectrum Disorder: A Review. JAMA 2023;329(2):157-168. doi: 10.1001/jama.2022.23661.
11. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: A meta-analysis of population-based studies. Res Dev Disabil 2011;32(2):419-436. doi: 10.1016/j.ridd.2010.12.018.
12. Leonard H, Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002;8(3):117-134. doi: 10.1002/mrdd.10031.
13. Vivanti G, Tao S, Lyall K, Robins DL, Shea LL. The prevalence and incidence of early-onset dementia among adults with autsim spectrum disorder. Autism Res 2021;14(10):2189-2199. doi: 10.1002/aur.2590.
14. Grünblatt E, Homolak J, Perhoc AB, Davor V, Knezovic A, Barilar JO, et al. From attention-deficit hyperactivity disorder to sporadic Alzheimer's disease-Wnt/mTOR pathway hypothesis. Front Neurosci 2023;17:1104985. doi: 10.3389/fnins.2023.1104985.
15. Wiseman FK, Al-Janabi T, Hardy J, Karmiloff-Smith A, Nizetic D, Tybulewicz VLJ, et al. A genetic cause of Alzheimer disease in Down syndrome. Nat Rev Neurosci 2015;16(9):564-574. doi: 10.1038/nrn3983.
16. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet 2020;396(10248):413-446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
17. Nigg JT. Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes. Clin Psychol Rev 2013;33(2):215-228. doi: 10.1016/j.cpr.2012.11.005.
18. Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M, et al. Is adult ADHD a childhood-onset neurodevelopmental disorder? Evidence from a four-decade longitudinal cohort study. Am J Psychiatry2015;172(10):967-977. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14101266.
19. Zhang L, Du Rietz E, Kuja-Halkola R, Dobrosavljevic M, Johnell K, Pedersen NL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and Alzheimer's disease and any dementia: a multi-generation cohort study in Sweden. Alzheimers Dement 2022;18(6):1155-1163. doi: 10.1002/alz.12462.
20. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med 2004;256(3):240-246. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x.
21. Tzeng NS, Chung CH, Lin FH, Yeh CB, Huang SY, Lu RB, et al. Risk of dementia in adults with ADHD: a nationwide, population-based cohort study in Taiwan. J Atten Disord 2019;23(9):995-1006. doi: 10.1177/1087054717714057.
22. Fluegge K, Fluegge K. Antecedent ADHD, dementia, and metabolic dysregulation: A.U.S. based cohort analysis. Neurochem Int 2018;112:255-258. doi: 10.1016/j.neuint.2017.08.005.
23. Golimstok A, Rojas JI, Romano M, Zurru MC, Doctorovich D, Cristiano E. Previous adult attention-deficit and hyperactivity disorder symptoms and risk of dementia with Lewy bodies: a case-control study. Eur J Neurol2011;18(1):78-84. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03064.x.
24. Dobrosavljevic M, Zhang L, Garcia-ArgibayM, Rietz ED, Andershed H, Chang Z, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a population-based register study. Eur Psychiatry 2021;65(1):1-19. doi: 10.1192/j.eurpsy.2021.2261.

25. Dobrosavljevic M, Solares C, Cortese S, Andershed H, Larsson H. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in older adults: a systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2020;118:282-289. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.07.042.
26. Ivanchak N, Abner EL, Carr SA, Freeman SJ, Seybert A, Ranseen J, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood is associated with cognitive test profiles in the geriatric population but not with mild cognitive impairment or Alzheimers disease. J Aging Res 2011;2011:729801. doi: 10.4061/2011/729801.
27. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. Lancet Neurol 2014;13(8):788-794. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
28. Zilkens R, G Bruce D, Duke J, Spilsbury K, B Semmens J. Severe psychiatric disorders in mid-life and risk of dementia in late-life (age 65-84 years): a population based case-control study. Curr Alzheimer Res 2014;11(7):681-693. doi: 10.2174/15672050116661408121150004.
29. Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev 2018; 40:4-16. doi: 10.1016/j.smrv.2017.06.010.
30. Li Y, Li Y, Li X, Zhang S, Zhao J, Zhu X, et al. Head injury as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of 32 observational studies. PloS One 2017;12(1):e0169650. doi: 10.1371/journal.pone.0169650.
31. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. Lancet 2018;392(10146):508-520. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2.
32. Loomes R, Hull L, Mandy WP. What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017;56(6):466-474. doi: 10.1016/j.jaac.2017.03.013.
33. Rhodus EK, Barber MS, Abner EL, Duff DMC, Bardach SH, Caban-Holt A, et al. Behaviors characteristic of autism spectrum disorder in a geriatric cohort with mild cognitive impairment or early dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2020;34(1):66-71. doi: 10.1097/WAD.0000000000000345.
34. Wallace GL, Kenworthy L, Pugliese CE, Popal HS, White EI, Brodsky E, et al. Real-World Executive Functions in Adults with Autism Spectrum Disorder: Profiles of Impairment and Associations with Adaptive Functioning and Co-morbid Anxiety and Depression. J Autism Dev Disord 2016;46(3):1071-1083. doi: 10.1007/s10803-015-2655-7.
35. Mendez MF, Shapira JS, Miller BL. Stereotypical movements and frontotemporal dementia. Mov Disord 2005;20(6):742-745. doi: 10.1002/mds.20465.
36. Raznahan A, Toro R, Daly E, Robertson D, Murphy C, Deeley Q, et al. Cortical anatomy in autism spectrum disorder: an in vivo MRI study on the effect of age. Cereb Cortex 2010;20(6):1332-1340. doi: 10.1093/cercor/bhp198.
37. Sokol DK, Chen D, Farlow MR, Dunn DW, Maloney B, Zimmer JA, et al. High levels of Alzheimer beta-amyloid precursor protein (APP) in children with severely autistic behavior and aggression. J Child Neurol 2006;21(6):444-449. doi: 10.1177/08830738060210062201.
38. Rossignol DA, Frye RE. The use of medications approved for Alzheimer's disease in autism spectrum disorder: a systematic review. Front Pediatr 2014;2:87. doi: 10.3389/fped.2014.00087.
39. Geurts HM, Vissers ME. Elderly with autism: executive functions and memory. J Autism Dev Disord. 2012;42(5):665-675. doi: 10.1007/s10803-011-1291-0.
40. Caselli RJ, Langlais BT, Dueck AC, Locke DEC, Woodruff BK. Subjective Cognitive Impairment and the Broad Autism Phenotype. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2018;32(4):284-290. doi: 10.1097/WAD.0000000000000273.
41. Cooper SA. High prevalence of dementia among people with learning disabilities not attributable to Down's syndrome. Psychol Med 1997;27(3):609-616. doi: 10.1017/s0033291796004655.
42. Croen LA, Zerbo O, Qian Y, Massolo ML, Rich S, Sidney S, et al. The health status of adults on the autism spectrum. Autism 2015;19(7):814-823. doi: 10.1177/1362361315577517.
43. Ivashko-Pachima Y, Hadar A, Grigg I, Korenková V, Kapitansky O, Karmon G, et al. Discovery of autism/intellectual disability somatic mutations in Alzheimer's brains: mutated ADNP cytoskeletal impairments and repair as a case study. Mol Psychiatry 2021;26(5):1619-1633. doi: 10.1038/s41380-019-0563-5.
44. Courchesne E, Redcay E, Morgan JT, Kennedy DP. Autism at the beginning: microstructural and growth abnormalities underlying the cognitive and behavioral phenotype of autism. Dev Psychopathol 2005;17(3):577-597. doi: 10.1017/S0954579405050285.
45. Vissers ME, Cohen MX, Geurts HM. Brain connectivity and high functioning autism: A promising path of research that needs refined models, methodological convergence, and stronger behavioral links. Neurosci Biobehav Rev 2012;36(1):604-625. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.09.003.
46. Geschwind DH, Levitt P. Autism spectrum disorders: Developmental disconnection syndromes. Curr Opin Neurobiol 2007;17(1):103-111. doi: 10.1016/j.conb.2007.01.009.
47. Durkin MS, Davidson LL, Desai P, Hasan ZM, Khan N, Shrout PE, et al. Validity of the Ten Questions Screen for Childhood Disability: Results From Population-Based Studies in Bangladesh, Jamaica, and Pakistan. Epidemiology 1994;5(3):283-289. PMID: 7518697.
48. Coppus AMW. People with intellectual disability: What do we know about adulthood and life expectancy? Dev Disabil Res Rev 2013;18(1):6-16. doi: 10.1002/ddrr.1123.

49. Hithersay R, Hamburg S, Knight B, Strydom A. Cognitive decline and dementia in Down syndrome. Curr Opin Psychiatry 2017;30(2):102-107. doi: 10.1097/YCO.0000000000000307.
50. Lyon GR, Shaywitz SE, Shaywitz BAA. Definition of dyslexia. Annals of Dyslexia 2003;53(1):1-14.
51. Vellutino FR, Fletcher JM, Snowling MJ, Scanlon DM. Specific reading disability (dyslexia): What have we learned in the past four decades? J Child Psychol Psychiatry 2004;45(1):2-40. doi: 10.1046/j.0021-9630.2003.00305.x.
52. Snowling M, Hulme C. Annual research review: The nature and classification of reading disorders-a commentary on proposals for DSM-5. J Child Psychol Psychiatry 2012;53(5):593-607. doi: 10.1111/j.1469-7610.2011.02495.x.
53. Kolb B and Gibb R. Brain plasticity and behaviour in the developing brain. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry 2011;20(4):265-276. PMCID: PMC3222570.
54. Bernardi M, Leonard HC, Hill EL, Botting N, Henry LA. Executive functions in children with developmental coordination disorder: a 2-year follow-up study. Dev Med Child Neurol 2018;60(3):306-313. doi: 10.1111/dmcn.13640.
55. Shriberg LD, Tomblin JB, and McSweeny JL. Prevalence of speech delay in 6-year-old children and comorbidity with language impairment. J Speech Lang Hear Res 1999;42(6):1461-1481. doi: 10.1044/jslhr.4206.1461.
56. Eadie P, Morgan A, Ukoumunne OC, Eecen TK, Wake M, Reilly S. Speech sound disorder at 4 years: Prevalence, comorbidities, and predictors in a community cohort of children. Dev Med Child Neurol 2015;57(6):578-584. doi: 10.1111/dmcn.12635.
57. Wren Y, Miller LL, Peters TJ, Emond A, Roulstone S. Prevalence and predictors of persistent speech sound disorder at eight years old: Findings from a population study. J Speech Lang Hear Res 2016;59(4):647-73. doi: 10.1044/2015_JSLHR-S-14-0282.
58. McLeod S, Harrison LJ. Epidemiology of speech and language impairment in a nationally representive sample of 4- to 5-year-old children. J Speech Lang Hear Res 2009;52(5):1213-1229. doi: 10.1044/1092-4388(2009/08-0085).
59. Yairi E, Ambrose NG. Epidemiology of stuttering: 21st century advances. J Fluency Disord 2013;38(2):66-87. doi: 10.1016/j.jfludis.2012.11.002.
60. Reilly S, Onslow M, Packman A, Wake M, Bavin EL, Prior M, et al. Predicting stuttering onset by the age of 3 years: A prospective, community cohort study. Pediatrics 2009;123(1):270-277. doi: 10.1542/peds.2007-3219.
61. Kiousi V, Arnaoutoglou M, Printza A. Speech and language intervention for language impairment in patients in the FTD-ALS spectrum. Hell J Nucl Med 2019;22:133-146. PMID: 30877731.
62. Tomblin JB, Records NL, Buckwalter P, Zhang X, Smith E, O'Brien M. Prevalence of specific language impairment in kindergarten children. J Speech Lang Hear Res 1997;40(6):1245-1260. doi: 10.1044/jslhr.4006.1245.
63. Rescorla L. Age 17 language outcomes in late-talking toddlers: Support for a dimensional perspective on language delay. J Speech Lang Hear Res 2009;52(1):16-30. doi: 10.1044/1092-4388(2008/07-0171).
64. Norbury CF. Practitioner review: Social (pragmatic) communication disorder conceptualization, evidence, and clinical implications. J Child Psychol Psychiatry 2014;55(3):204-216. doi: 10.1111/jcpp.12154.

II

Progresif Kognitif Sendromlar

BU BÖLÜMDE

Progresif Amnezi

Bedia Samancı, Başar Bilgiç

Progresif Afazi

Didem Öz, Zerrin Yıldırım, Hakan Gürvit

Progresif Görsel-mekansal Bozukluk (Posteriyor Kortikal Atrofi)

Erdi Şahin, Aslı Demirtaş Tatlıdede

Progresif Apraksi (Kortikobazal Sendrom)

Erdi Şahin, Haşmet Hanağası

Progresif Sosyal Kognitif Bozukluk

Erdi Şahin, Hakan Gürvit

1

Progresif Amnezi

BEDİA SAMANCI[1], BAŞAR BİLGİÇ[2]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0003-0667-2329

[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0001-6032-0856

Giriş

Progresif amnezi, ilerleyici episodik bellek bozukluğu ile görülen olan ve çoğunlukla nörodejeneratif hastalıklara bağlı olarak gelişen bir "klinik sendrom"dur. Bu nörolojik antite, yalnızca bir bellek bozukluğu olmanın ötesinde, beynin bilgi işleme, depolama ve geri çağırma mekanizmalarının sistemik bir çözülme sürecini yansıtır. Zaman içinde hem anterograd hem de retrograd amnezinin şiddetlenmesiyle unutkanlık şikayeti ilerler ve günlük yaşam aktivitelerini etkilemeye başlar. Hastalar çoğunlukla 65 yaşın üzerindedir, ancak nadiren daha genç yaşta da görülebilir.

Progresif amnezi, nörodejeneratif demanslar içinde en sık izlenen klinik gösteridir. Bunun başlıca nedeni, tüm demansların yaklaşık 2/3'ünden sorumlu olan Alzheimer hastalığının (AH), nadir rastlanan atipik formları hariç, progresif amnezi ile başlamasıdır. Nöropatolojik değişiklikler simetrik olarak limbik sistemde ve ağırlıkla da, hippokampal-entorinal yapılardadır [1, 2]. Frontotemporal demans (FTD), Lewy cisimcikli demans (LCD), limbik baskın yaşla ilişkili TDP-43 ensefalopatisi (Limbic-predominant Age-related TDP-43 Encephalopathy - LATE), arjirofilik tanecik hastalığı (ATH), primer yaşla ilişkili taupati (PART), vasküler demans gibi farklı patolojiler de progresif amnestik sendrom nedeni olabilir [3].

Hasta açısından progresif bellek kaybı yalnızca basit bir unutkanlık değil, aynı zamanda otonomi kaybı, kimlik ve varoluşsal bütünlüğün tedrici olarak aşınması anlamına gelir. Hasta kendi geçmişine ve şimdiki zamanına yabancılaşma sürecini yaşar. Aile ve partnerler için ise bu süreç, duygusal, psikolojik ve maddi açıdan son derece yıpratıcı bir deneyimdir ve ciddi şekilde yaşam kalitesinde azalmaya yol açar. Bu kitap bölümünde, progresif amnezinin anatomik ve patolojik mekanizmaları, klinik özellikleri, tanı, ayırıcı tanı ve tedavi yaklaşımları ele alınacaktır.

Episodik Belleğin Nöroanatomisi

Episodik bellek, geniş bir beyin ağı tarafından icra edilir ve bu ağda medial temporal lob (MTL) ile assosiasyon korteksleri başta olmak üzere geniş neokortikal alanlar kritik rol oynar. MTL, bilgiyi birleştirme ve uzun süreli belleği destekleme işlevleriyle öne çıkar [4, 5].

MTL'nin temel yapıları arasında parahippokampal korteks ve hippokampus bulunur. Parahippokampal korteks, neokortikal alanlardan gelen bilgiyi hippokampusa taşır. Hippokampus ise bu bilgileri düzenleyerek olayların detaylı bir kaydını oluşturur [6, 7]. Tüm neokortikal alanlardan gelen projeksiyonlar, parahippokampal bölgeye ulaşır. Parahippokampal bölge bu bilgiyi hippokampusa aktarır, hippokampusta işlenen bilgiler ise tekrar parahippokampal bölgeye ve neokortikal alanlara gönderilir [8].

Parahippokampal bölge, çeşitli alt alanlardan oluşur. Bu alt alanlar arasında peririnal korteks, parahippokampal korteks ve entorinal korteks yer alır. Peririnal korteks, nesnelerin spasyal olmayan özellikleri ile ilgili bilgileri işlerken, parahippokampal korteks mekânsal bilgileri işler. Entorinal korteks ise hippokampusa bilgi aktarımında merkezi bir rol oynar [9]. Parahippokampal bölge, "ne" (nesnelerle ilgili bilgiler) ve "nerede" (mekânsal bilgiler) ayrımını koruyarak bu bilgileri paralel yollarla hippokampusa taşır. Hippokampus, bu iki bilgi akışını birleştirerek bağlamsal ilişkileri oluşturur.

Hippokampus, episodik belleğin merkezindedir ve farklı alt bölgelerden oluşur. Dentat girus ve CA3, gelen bilgileri birleştirir; CA1 ve subikulum ise bu bilgiyi parahippokampal bölgeye ve neokortikal alanlara iletir. Hippokampus, nesne ve mekânsal bilgiyi birleştirerek bütünleşmiş bir bilgi organizasyonu sağlar ve olayların bağlamlarını ayırt ederek bağlamsal farklılaştırma işlevini yerine getirir [8, 10].

Neokortikal alanlar deklaratif belleğin uzun süreli saklanmasına olanak sağlayacak şekilde plastisite mekanizmalarına sahiptir. Memelilerde, neokortikal alanlarla MTL arasındaki yolların organizasyonu genel olarak benzerdir, ancak kortikal katmanlaşma ve unimodal ve heteromodal alanlarının hacmi beyin büyüklüğüne bağlı olarak farklılık gösterebilir [11, 12].

Bu organizasyon, episodik hatırlama ve bağlamsal bilgilerin geri çağrılması için kritik bir altyapı sunar. "Ne" bilgisi peririnal korteks ve lateral entorinal korteksten gelirken, "nerede" bilgisi parahippokampal ve medial entorinal korteksten gelir. Hippokampusta birleşen bilgiler, bağlamsal ilişkilerle zenginleştirilerek geri çağrılmaya hazır hale getirilir. Bu süreç, episodik belleğin temelini oluşturur.

Nöropatoloji

Episodik bellek işlevleri, MTL ve ilişkili neokortikal alanların sağlıklı işleyişine bağlıdır. Ancak AH gibi nörodejeneratif bozukluklar, özellikle hippokampus ve entorinal korteks gibi kritik MTL bölgelerinde, nöral iletişim ağlarının bozulması ve bellek oluşturma mekanizmalarının bölünmesi söz konusudur ve bu durum belirgin nöropatolojik değişikliklere yol açarak bellek işlevlerini etkiler. Kronik nöroinflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres artışı ve sinaptik disfonksiyon nöronal kayba eşlik etmektedir. Progresif amnezi çoğunlukla AH ile ilişkilidir. Alzheimer hastalığı bağlamında incelendiğinde, amiloid-beta, sinaptik iletimi bozar ve inflamatuar süreçleri tetikleyerek nöron işlevselliğini olumsuz etkiler. Tau protein birikimi ise mikrotübül stabilitesini bozarak ve toksik bir agregat oluşturarak hücresel kayba neden olur. Bu nöropatolojik değişikliklerden, özellikle tau patolojisi MTL'den başlar ve belleğin kritik bir "nod"u olan hippokampus işlevlerindeki bozulma ile ilişki gösterir [13, 14]. Hippokampustaki nörodejenerasyon, özellikle dentat girus ve CA1 bölgelerinde görülen hücresel kayıplar, bağlamsal bilgilerin işlenmesini ve birleştirilmesini zorlaştırır. Ayrıca entorinal kortekste meydana gelen erken yapısal değişiklikler, bilgi akışını kesintiye uğratarak bellek konsolidasyonunu zayıflatır. Bu süreç, AH'nin erken dönemlerinde gözlemlenen unutkanlık ve bağlamsal hatırlama zorluklarını açıklamaktadır [15].

LATE tablosunda, limbik sistemde TDP-43 proteininin birikimi dikkat çekmektedir. Bu birikim, özellikle hippokampus ve entorinal kortekste belirgin atrofi ve skleroza neden olur. Bu süreçler, sinaptik disfonksiyon, nörodejenerasyon ve bağlamsal bilgilerin işlenmesinde bozukluklarla ilişkili olup, AH'dekine benzer şekilde bellek bozukluklarına yol açabilir. LATE, özellikle ileri yaş grubunda görülmektedir ve klinik olarak amnestik bellek bozuklukları ile karakterizedir.

FTD ve LCD de bazı durumlarda primer amnestik sendrom ile başlangıç gösterebilir. FTD, nöropatolojisi heterojen bir hastalıktır. LCD ise alfa-sinüklein protein birikimleri ile karakterizedir ve sıklıkla Alzheimer patolojisi de eşlik etmektedir. Her iki hastalıkta da altta yatan nöropatolojik süreçlerin bazı hastalarda ilk olarak medial temporal yapıları etkilemesi ve amnestik bir başlangıca yol açıyor olması muhtemeldir. Aynı durum ATH ve PART için de geçerlidir.

Vasküler demans ise bellek ile ilgili kritik yapılarda stratejik enfarktlar oluşturmadıkça nadiren progresif amnestik bir kliniğe yol açar. Küçük damar hastalıkları sıklıkla beyindeki mikro yapıları etkileyerek sekonder bellek bozukluklarına neden olabilir.

Klinik Özellikler

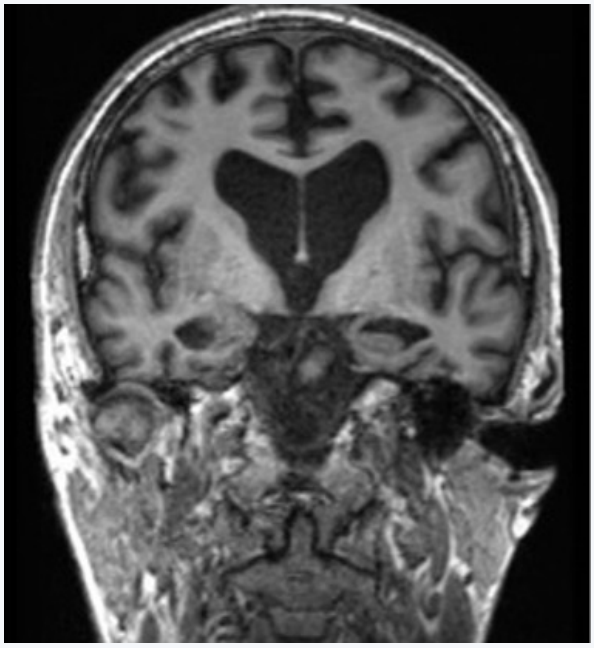
Progresif amnezinin en belirgin özelliği episodik bellek bozukluğudur. Genellikle aşamalı bir başlangıç ve ilerleyici bir seyir izler ve bilişsel alanların diğer yönleri zamanla etkilenir. Theodore Ribot, "Bellek Bozuklukları" [1881] adlı eserinde, demanslarda ortaya çıkan amneziye dikkat çekerek, amnezinin en belirgin özelliğinin, yakın zamanda yaşanan olayların bellekten silinmesi, buna karşılık uzak geçmişe ait anıların nispeten korunması olduğunu vurgulamıştır [16]. Bu dikkat çekici gözlem, zamanla "Ribot Yasası" olarak anılacak ve retrograd amnezide izlenen zamansal gradyanın temelini oluşturacaktır. Halen geçerli olan bu yasaya uygun şekilde hastalardaki ilk bulgu, yeni bilgileri öğrenme (anterograd) ve yakın geçmişi hatırlamada güçlük (retrograd) şeklinde bellek bozukluklarıdır. Hastalık ilerledikçe hem yeni bilgiyi öğrenmek daha da zorlaşır hem de silinen bellek engramları çok daha eski döneme kadar uzanır. Ayrıca nesne ve kavram bilgisi kaybıyla giden semantik bellek bozuklukları da tabloya eklenir [3].

Klinikte hastalar genellikle, yakın dönemde yaşadıklarını hatırlamakta güçlük çektiklerine dair şikayetlerle gelirler veya yakınları tarafından getirirler. Örneğin, randevuları unutma, günlük işleri tamamlama zorluğu (alışveriş listesini hatırlamama, yemek yaparken tarifi unutma, ocağın altını açık unutma gibi), yön bulmada zorluk (gidilen yerleri hatırlamama) gibi durumlar günlük rutinlerde aksamalara neden olabilir. Sosyal ilişkilerde de zorluklar yaşanabilir. Sohbetleri takip etmekte zorlanma, anlatılan hikayeleri unutma, aynı şeyleri tekrar tekrar sorma ve anlatma gibi durumlar sosyal etkileşimleri olumsuz etkileyebilir. Aile ve arkadaşlarla ilişkilerde ortak anıları hatırlayamama, aile üyelerinin isimlerini unutma gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Yeni insanlarla tanışmada da zorluklar yaşanabilir; yeni tanışılan kişilerin isimlerini veya mesleklerini hatırlamama görülebilir. Sürekli bir şeyleri unutma durumu özgüven kaybına neden olabilir. Unutkanlığın neden olduğu zorluklar anksiyeteye, depresyona ve sosyal geri çekilmeye yol açabilir.

Tanı

Progresif amnezi tanısı koymak için ayrıntılı bir nöropsikolojik değerlendirme yapılması gereklidir. Bellek testlerinde kayıt bozukluğu ile giden hem sözel hem de görsel yakın bellek bozuklukları dikkat çekicidir. Ayrıca, tanının desteklenmesi için nörogörüntüleme yöntemlerinden ve biyobelirteçlerden de yararlanılır.

Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE), Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) gibi tarama testleri ile amnestik bozulma hakkında genel bir fikir sahibi olunabilir. Bellek profilinin daha detaylı olarak ortaya konması için daha detaylı testlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla kullanılan testler arasında serbest hatırlama ve ipucu destekli hatırlamayı beraber değerlendiren testler (Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi gibi) öne çıkar. Serbest hatırlama testlerinde, kişiye bir dizi kelime veya görsel sunulur ve belirli bir süre sonra bu kelimeleri veya görselleri herhangi bir ipucu olmadan hatırlaması istenir. Bu test, episodik belleğin kodlama ve geri getirme süreçlerini değerlendirmede etkilidir.



Şekil 1. Koronal T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemede, progresif amnestik bozukluk sergileyen hastalarda sıklıkla görülmesi beklenen iki yanlı hippokampal atrofi.

İpucu destekli hatırlama testlerinde ise, serbest hatırlamada zorlanan kişilere hatırlamalarına yardımcı olacak ipuçları verilir (örneğin, kelimenin ait olduğu kategori gibi). Bu sayede, bilginin aslında bellekte olup olmadığı, ancak geri getirme sürecinde bir sorun yaşanıp yaşanmadığı anlaşılabilir. Bu iki testin birlikte kullanılması, episodik bellekteki bozukluğun doğası hakkında daha kapsamlı bir bilgi sağlar.

Nöropsikolojik değerlendirmelerde, erken evrede sözel ve görsel yakın bellek işlevlerinde belirgin bozukluklar görülürken, diğer bilişsel alanlar genellikle korunmuştur ya da normal sınıra yakındır. Bununla birlikte, zamanla bu bozukluklar diğer bilişsel alanlara da yayılabilir ve bu durum hastanın günlük yaşamını daha ciddi şekilde etkileyebilir. Özellikle sözel akıcılıkta kategori akıcılığı, leksikal akıcılıktan daha erken ve daha ağır şekilde bozulabilir. Ek olarak, karmaşık görsel-mekansal işlevlerde bozulma görülebilir. Zaman içinde uzunlamasına izlenen bir hastada önceleri bu işlevler korunurken sonradan bozulduklarının gösterilmesi, artık nörodejenerasyonun limbik sistemin dışına, sol ve sağ temporo-parietal heteromodal neokortekse geçtiği anlamına gelir [3].

Progresif amnezi, makro yapısal değişiklikler olarak, medial temporal lobların, özellikle hippokampusun atrofisi ile ilişkilidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sağladığı yüksek çözünürlük ile bu atrofiyi değerlendirmede en başta gelen incelemedir. **(Şekil 1)**. Fonksiyonel incelemelerden pozitron emisyon tomografisi (PET) hem beyin metabolizmasını gösterme hem de patolojik proteinopatileri gösterme potansiyeline sahiptir. Florodeoksiglukoz (FDG) PET özellikle sinaptik disfonksiyonla birlikte spesifik alanlarda hipometabolizmayı göstererek altta yatan süreçler hakkında bilgi verebilir. Çeşitli ligandlar ile uygulanan Amiloid PET incelemesi ise progresif amnezi sergileyen hastalar arasında serebral amiloid birikimi gösterenleri ayırt ederek ilerde AH tipi demans geliştirecek kişileri saptayabilir. Benzer şekilde tau birikimini gösteren PET bulguları (Tau PET) AH tipi patolojide pozitifken, LATE gibi non-AH patolojilerde genellikle negatiftir. Ek olarak BOS'ta total tau ve fosforile-tau proteini düzeyleri ile amiloid-beta fragmanı ölçülmesi amnestik sunulan patolojileri birbirinden ayırma ve nörodejeneratif sürecin erken evrelerini belirlemede faydalıdır. Bu yöntemlerin hastalıklara özgü bulguları ilerleyen bölümlerde detaylıca tartışılacaktır.

Ayırıcı Tanı

Progresif amneziye neden olabilecek en sık durum AH'dir ve amiloid ve tau patolojisi ile ilişkilidir. LCD'de de progresif amnezi ile başlangıç görülebilir, ancak sıklıkla çekirdek kriterler olan görsel halüsinasyonlar, hezeyanlar, dalgalı bilişsel durum ve parkinsonizm de eşlik ediyordur ya da daha sonradan tabloya eklenir. Ayırıcı tanıda yer alan bir diğer tablo olan FTD sosyal biliş ve davranış değişiklikleri, dil bozukluklarının belirgin olmasıyla ayrılır. Daha çok yürütücü işlev bozuklukları ve frontal tipte bellek bozukluğu ile seyreden, ancak nadiren progresif amnestik bir tablonun da görülebildiği vasküler demans da özellikle sistemik vasküler hastalıkların varlığı, görüntülemede ak madde patolojisi veya stratejik infarktları olan kişilerde ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Bunların dışında TDP-43 patolojisi ile ilişkili olup, hippokampal sklerozun sıklıkla eşlik ettiği, progresyonu görece daha yavaş olan LATE tablosunda da progresif amnezi ön plandadır ve sıklıkla AH ile karışabilir [17, 18]. LATE'de temel özellik, TDP-43 proteininin patolojik birikimidir. Bu durum, özellikle limbik sistemde - entorinal korteks, amigdala ve hippokampusta - belirgin tutuluma yol açar. Klinik tablo, erken evre AH'yi taklit edebilir. Genellikle daha ileri yaşlarda (80 yaş ve üzeri) ortaya çıkar ve yavaş ilerleyen bir bellek bozukluğu ile kendini gösterir. Nörogörüntüleme yöntemlerinde, özellikle belirgin amigdala ve hippokampus atrofisi ve hippokampal skleroz dikkat çekicidir. Ancak, LATE'de amiloid ve tau birikimi AH'ye göre daha azdır ya da hiç yoktur. Amiloid PET veya BOS biyobelirteçleri negatif olan, ancak belirgin bellek bozukluğu yaşayan hastalarda düşünülmelidir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer durum ATH'dir. ATH, LATE ile benzer şekilde yaşla birlikte ortaya çıkan ve limbik sistemde özellikle entorinal korteks ve hippokampusu etkileyen bir nörodejeneratif hastalıktır. ATH'nin patolojik özelliği, hücre içinde birikmiş olan arjirofilik (gümüşle boyanabilen) tanecik şeklindeki birikimlerdir [17]. ATH de hafif bellek bozukluklarına yol açması yönüyle AH ile karışabilir. Ancak, ATH'nin patolojik yayılımı genellikle limbik sistemle sınırlıdır ve neokortikal tutulum nadirdir. Bu durum, hastalığın klinik seyrinin

AH'ye göre daha yavaş olmasına ve genellikle hafif amnestik bir tablo ile sınırlı kalmasına neden olur. Görüntüleme yöntemleriyle ATH'yi spesifik olarak teşhis etmek zordur; genellikle otopsi sırasında tanı konur. PART da yine ayırıcı tanıda yer alan nörodejeneratif süreçlerden birisidir. PART, özellikle yaşlı bireylerde rastlanan, limbik-paralimbik alanlara sınırlı tau birikimi ile karakterize bir durumdur. AH'den farklı olarak amiloid-beta birikimi yoktur. Genellikle daha hafif seyirli bir amnestik sendroma yol açar.

Bu tablolar dışında otoimmün veya paraneoplastik limbik ensefalitler, enfeksiyoz ensefalitler de subakut başlangıç olması halinde ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Depresyon, anksiyete gibi bazı psikiyatrik durumlar amnestik yakınmalarla sunulabilir ve psödodemans olarak adlandırılan bir tabloya yol açabilir, ancak bunlarda nöropsikolojik bulgular çoğunlukla frontal sistem ile ilişkilidir. Bu hastalarda nörogörüntüleme ve detaylı nöropsikolojik testler tanıyı destekleyebilir.

Ayırıcı tanıda yer alan tüm bu tablolara eşlik eden görüntüleme ve laboratuvar bulgularından kitabın diğer bölümlerinde detaylıca bahsedilecektir.

Tedavi ve Yönetim

Progresif amnezinin tedavisi altta yatan patolojiye bağlıdır ve ana amaç sürecin ilerlemesini yavaşlatmak, semptomları kontrol altına almaktır. Kolinesteraz inhibitörleri ve memantin gibi farmakolojik ajanlar, AH ile ilişkili progresif amnezide kullanılabilir. Bilişsel rehabilitasyon, fiziksel aktivite, sağlıklı yaşam tarzı önerileri gibi non-farmakolojik yaklaşımlar hastanın günlük yaşamını destekleyebilir. Bunların yanı sıra hasta ve aile eğitimi ve psikososyal destek de süreç yönetimi açısından son derece önemlidir. Son yıllarda AH tedavisinde biyolojik ajanlar ve amiloid-betaya yönelik hedefe yönelik tedaviler üzerine yapılan araştırmalar, progresif amnezinin patolojik temelini değiştirme potansiyeline sahiptir. Ancak bu tedavilerin etkinliği ve endikasyonları halen araştırılmaktadır. Erken evre AH tedavisinde bu yeni ajanların yeri kitabın ilgili bölümünde detaylıca tartışılacaktır.

Sonuç

Progresif amnezi, hem klinik hem de biyolojik heterojenliği ile dikkat çeken bir sendromdur. Ayırıcı tanıda detaylı bir nöropsikolojik değerlendirme, görüntüleme ve biyobelirteçlerin kullanılması doğru tanı ve seyri öngörmek, etkili bir yönetim planı oluşturmak ve hastaların yaşam kalitesini artırabilmek için kritik öneme sahiptir. Erken tanı, multidisipliner yaklaşım ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri, hastaların yaşam kalitesini artırmada önemlidir. Gelecekteki araştırmalar, özellikle biyobelirteçler ve genetik risk faktörleri konusundaki ilerlemelerle, bu durumun patofizyolojisini daha iyi anlamamıza ve daha etkili tedaviler geliştirmemize olanak tanıyacaktır.

Kaynaklar

1. Mesulam, MM. Aging, Alzheimer's Disease and Dementia. In: Mesulam MM, ed. Principles of Behavioral and Cognitive Neurology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2000. p.439-522.
2. Markowitsch HJ. Memory and Amnesia. In: Mesulam MM, ed. Principles of Behavioral and Cognitive Neurology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2000. p.257-293.
3. Gürvit İH. Kognitif Bozukluklar ve Demans Sendromu. In: Öge AE, Baykan B, Bilgiç B, ed. Nöroloji. 4th ed. İstanbul: Nobel Tıp; 2020.
4. Amaral DG, Witter MP. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: A review of anatomical data. Neuroscience. 1995;31[3]:571-91.
5. Eichenbaum H. A cortical-hippocampal system for declarative memory. Nat Rev Neurosci. 2000;1[1]:41-50.
6. Burwell RD, Amaral DG. Cortical afferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices. J Comp Neurol. 1998;398[2]:179-205.
7. Witter MP, Amaral DG, Uylings HBM, van Eden CG. Hippocampal formation. In: Paxinos G, ed. The Rat Nervous System. San Diego: Academic Press; 2000. p. 635-704.
8. Eichenbaum H, Cohen NJ. From Conditioning to Conscious Recollection: Memory Systems of the Brain. Oxford: Oxford University Press; 2001.
9. Suzuki WA, Amaral DG. Functional neuroanatomy of the medial temporal lobe memory system. Cortex. 1994;30[1]:17-29.
10. Burwell RD, Witter MP, Amaral DG. Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. Hippocampus. 1995;5[5]:390-408.
11. Krubitzer L, Kaas J. The evolution of the neocortex in mammals: How is phenotypic diversity generated? Curr Opin Neurobiol. 2005;15[4]:444-453.
12. Manns JR, Eichenbaum H. Evolution of declarative memory. Hippocampus. 2006;16[9]:795-808.
13. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol. 1991;82[4]:239-259.
14. Gomez-Isla T, Hollister R, West H, Mui S, Growdon JH, Petersen RC, ve ark. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. Ann Neurol. 1996;41[1]:17-24.
15. Jack CR Jr, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG. MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. Neurology. 1997;49[3]:793-800.
16. Ribot T. Les maladies de la mémoire. Paris: Baillière. 1881.
17. Gürvit İH, Yıldırım Z. Alzheimer Hastalığı. In: Öge AE, Baykan B, Bilgiç B, ed. Nöroloji. 4th ed. İstanbul: Nobel Tıp 2020.
18. Corriveau-Lecavalier N, Botha H, Graff-Radford J, Switzer AR, Przybelski SA, Wiste HJ, ve ark. Clinical criteria for a limbic-predominant amnestic neurodegenerative syndrome. Brain Commun. 2024;6[4]:fcae183.

2

Progresif Afazi

DİDEM ÖZ[1], ZERRİN YILDIRIM[2], HAKAN GÜRVİT[3]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
ORCID: 0000-0002-0989-8553

[2]Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0002-5128-1784

[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0003-2908-8475

Giriş

Afazi, beyin hasarı sonucu ortaya çıkan, dilsel iletişimin (konuşma, yazılı, işaret) üretimini ve/veya anlaşılmasını etkileyen edinilmiş bir dil bozukluğu olarak tanımlanır. Terim, Yunanca köklerden türemiştir: *a-* (yok) ve *phásis*(konuşma), dil ile konuşma veya iletişim kurma yetersizliğini ifade eder. Afazi klasik olarak Homo sapiens'in emsalsiz dilsel yeteneklerinin yerleştiği dominant hemisfer (genellikle sol hemisfer) hasarları sonrası ortaya çıkar. En mutad nedeni olan geçirilen inme sonrasında olduğu gibi travmatik veya anoksik ansefalopatiler sonrasında da akut olarak görülebilir. Enfektif ve otoimmün ensefalitler, sol hemisferik yer kaplayıcı lezyonlar subakut afazi nedenlerindendir. Nörodejeneratif hastalıklar bağlamında ise sinsi başlangıçlı, yavaş seyirli kronik afaziler görülür.

Primer progresif afazi (PPA), diğer kognitif alanlar erken aşamalarda nispeten korunurken, dil işlevinin kademeli ve sinsi bir şekilde kaybolmasıyla karakterize edilen bir nörodejeneratif sendromdur [1,2]. Akut başlangıçlı olan inme kaynaklı afaziden farklı olarak, PPA orta yaşlarda (çoğunlukla 50'li veya 60'lı yaşların başında) ortaya çıkar ve dil bozukluğunun birincil ve belirleyici özelliği olduğu bir kognitif yıkım türü olarak yıllar içinde ilerler [3]. PPA'yı diğer kognitif yıkım türlerinden ayıran en önemli özellik, dil bozukluğunun, diğer kognitif veya davranışsal bozukluklar ortaya çıkmadan önce, genellikle en az iki yıl boyunca, günlük işlevlerde bozulmanın ana nedeni olmasıdır [2,4]. Dile odaklanan bu klinik yaklaşım, tanı ve tedavi açısından benzersiz zorluklar ortaya çıkarır, ancak PPA'nın beyindeki dil ağını seçici olarak hedef alması nedeniyle insan dilinin mükemmel organizasyonuna da ışık tutar.

Primer progresif afazi (PPA), Mesulam (1982) tarafından, başlangıçta genel demans görülmeyen progresif afazi klinik sendromunu tanımlamak için kullanılmaya başlanan bir terimdir. PPA'da dil bozuklukları, devam eden bir nörodejeneratif sürecin ilk belirtisidir ve bu durum, inme gibi statik lezyonlara bağlı afaziden ve bellek sorunlarının baskın olduğu tipik Alzheimer hastalığından ayırır [1]. "Primer" kelimesi, dil bozukluğunun başlangıçta kognitif bozukluğun ana nedeni olduğunu belirtirken, "progresif" kelimesi sürekli gerilemeye yol açan nörodejeneratif yapıyı ifade eder. Mevcut konsensüse göre, PPA tanısı için aşağıdakiler gereklidir [2,4]:

1. Sinsi başlangıçlı, yavaş ilerleyici dil bozukluğu (kelime bulma, kelime kullanımı, anlama veya cümle kurma)

2. Bozukluğun nörodejeneratif bir hastalığa bağlı olması (inme, tümör vb. olasılıkları dışlamak için nörogörüntüleme veya diğer testlerle doğrulanmış)

3. Dil bozukluğunun, başlangıçta (genellikle ~2 yıl) izole veya çekirdek sorun olarak kalması ve günlük yaşamdaki zorlukların esas olarak afaziye atfedilebilmesi

Özellikle, progresif izole motor konuşma bozuklukları (dizartri veya konuşma apraksisi), gerçek dil bozuklukları eşlik etmedikçe, PPA tanısı için tek başına yeterli değildir. Yine de özellikle tutuk-agramatik varyant PPA (tavPPA) progresif dizartri ve/veya konuşma apraksisi ile sunulabilir ve seyir içinde agramatizmin eklenmesiyle hasta tavPPA tanı kriterlerini doldurur hale gelebilir.

Tarihsel Gelişimi

PPA kavramı, 19. yüzyılın sonları ve 20. yüzyılın başlarında yapılan gözlemlerden ilham alır. Arnold Pick'ten başlayarak o dönemde yaşamış olan yazarlar inme olmaksızın yavaş ilerleyen konuşma ve anlama bozukluğu olan olgular belgelediler. Pick (1892) "afaziyle birlikte giden senil beyin atrofisi" olgusunu tanımladı ve Sérieux (1893) giderek kötüleşen "saf kelime sağırlığı" olan bir hasta bildirdi [5,6]. Bu erken raporlar, birkaç diğer raporla birlikte (Rosenfeld, 1909; Franceschi, 1908) tek tek olgu bildirileriydi ve o sırada bir sendrom tanımı için yeterli olmadı [7,8]. Bu durum, Mesulam'ın 1982'de yayınlanan çığır açıcı makalesine kadar sürdü. Mesulam, sol perisilvian kortikal atrofi ile ilişkili anomik afazi (5 olgu) veya saf kelime sağırlığı (1 olgu) sunulmuş ve diğer kognitif alanları (bellek, görsel-mekansal beceriler, davranış vb.) 5-11 yıllık izlemde nispeten korunmuş altı olgu bildirdi ve bu sendroma ilk olarak "jeneralize demans olmaksızın yavaş progresif afazi" adını verdi [1]. Bu altı olgunun birinin kortikal biyopsisinde spesifik bir nöropatolojik bulgu saptanmamıştı. Dönüm noktası niteliğindeki bu yayın, PPA'nın ayrı bir klinik tanım olarak kabul edilmesini sağladı ve dejeneratif afaziye yönelik sistematik araştırmaları teşvik etti. 1987'de Kirshner ve Tanrıdağ postmortem incelemeye gelen iki progresif afazi olgusunda klasik nörodejeneratif hastalık nöropatolojisine benzemeyen fokal (sol inferior frontal girus) spongiform değişiklik saptadılar ve "demanssız progresif afazi" terimini kullandılar [9]. "Primer progresif afazi" etiketi ve "PPA" kısaltması ilk kez Mesulam'ın 1987 yılında yazdığı bir editoryalde ve 1990 yılında Weintraub, Rubin ve Mesulam'ın dört progresif tutuk afazi bildirdikleri çalışmada kullanıldı [10,11].

Takip eden yıllarda, çeşitli terminoloji ve sınıflandırma şemaları ortaya çıktı. Aslında Warrington'ın kelime anlamanın seçici olarak bozulduğu üç olguyu bildirdiği 1975 makalesi Mesulam 1982 makalesinden dahi eski tarihlidir ve PPA tarihinin ilk makalesi olarak adlandırılabilir [12]. Ancak Warrington bu makalede "progresif afazi" terimi yerine "semantik belleğin seçici bozukluğu" etiketini kullanır. "Semantik demans" (SD) terimi konuşması akıcı olan ancak tek kelime anlamasında ciddi kayıp olan üç hastanın bildiriminde ilk kez 1989 yılında kullanılır [13]. Bu olgularda nöropatolojik inceleme yapılmamıştır. Zorlanarak, kesikli ve beceriksizce, gramatik yapısı bozulmuş cümlelerle konuşan hastalar için ise "tutuk afazi" yukarda söz edildiği gibi Mesulam 1987 makalesinde kullanılmıştı. Bir sendrom olarak "ilerleyici tutuk afazi", "progressive non-fluent aphasia-PNFA" terimi 1991 tarihli bir olgu bildiriminde kullanılır [14]. Aynı yıl, aynı ekip üç olguda yavaş progresif dizartri ve orofasyal dispraksi ile başlayıp daha sonra PNFA'ye ilerleyen bir tablo bildirdiler [15]. Bu olgular da "konuşma apraksisi"nin (apraxia of speech - AOS) ilk tanımı olarak düşünülebilir. Mesulam ekibi 1993 yılında Alzheimer hastalığında (AH) ilerleyici dil çözülmesine odaklandıkları çalışmada 20 otopsi-doğrulamalı AH olgusunda bu çözülmenin o zamana kadar tanımlanmış olan PPA alt tipleri semantik demans ve PNFA'ye benzemeyen bir üçüncü fenotipi çağrıştıran şekilde anomik afaziyle sunulup, zaman içinde anlama bozukluğunun eklendiği, seyir boyunca tutuk afazinin görülmediği bir tablo olduğunu bildirdiler [16]. Tipik AH'de bu dil çözülmesi örüntüsünün bugünkü tanımıyla logopenik PPA'dan farkının buradaki afazinin "primer" kriterini karşılamaması (yani iki yıl süresince izole kalan progresif afazi) ve baştan beri bellek ve diğer tipik AH klinik sunumu bulguları arasında görülen afazinin tarzı olarak belirlenmiş olmasıdır.

2000'li yılların başlarına kadar, PPA'nın iki ana klinik alt sendromdan (akıcı ve tutuk, SD ve PNFA) oluştuğu düşünülür. SD ve PNFA, davranışsal varyant fronto-temporal demans (dvFTD) fronto-temporal demans (FTD) sınıfının üç alt fenotipi olarak sınıflandı [17].

Kelime bulma güçlüğü ile sunulan bir progresif afaziye karşılık gelecek terminoloji olarak Yunanca kökenli "logopeni" kelimesi ilk kez Kertesz tarafından kullanıldı [18]. Bu belirgin "logopenik" özellikler (kelime bulma güçlüğü nedeniyle yavaş, tereddütlü konuşma ve tekrarlama bozukluğu) kısa zamanda bir üçüncü alt tip olarak tanımlandı: logopenik varyant PPA (lvPPA) [19]. lvPPA fenotipinin altında en sık AH nöropatolojisinin yattığı gösterilerek bu fenotip "atipik AH" sunumlarından biri olarak sınıflandırıldı [22,23,40]. 2011 yılında uluslararası bir uzlaşım, üç PPA varyantını (tutuk agramatik varyant [tavPPA], semantik varyant [svPPA], logopenik varyant [lvPPA]) ve bunların tanı kriterlerini resmi olarak duyurdu [4]. Daha sonraki iyileştirmeler, büyük ölçüde tavPPA prodromu ile örtüşen motor konuşma ağırlıklı bir varyantı (primer progresif konuşma apraksisi- PPAOS) tanıttı [24,25]. Bunu izleyerek 105 PPA'lı olgunun incelendiği bir çalışmada 2011 kriterleri ile %69 olgunun sınıflanabildiği, %31'inin bu kriterlere göre açıkta kaldığı saptandı [26]. Mesulam ve Weintraub bu makaleye yazdıkları editoryalde söz konusu kriterlere üç modifikasyon önerdiler: 1. lvPPA'da gramer ve anlama bozukluğunun bulunmaması çekirdek kriter olmaktan çıkarılmalıdır; 2. Benzer şekilde lvPPA'da tekrarlama bozukluğunun mevcudiyeti çekirdek kriter olmaktan çıkarılmalıdır; 3. Daha erken dönemden itibaren agramatizm ve semantik bozukluğu birlikte gösteren olgular "karma PPA" olarak adlandırılabilecek dördüncü alt tip olarak tanınmalıdır [27]. Böylece, Mesulam'ın ilk tanımından en son kriterlere kadar, PPA kavramı, nörodejenerasyona bağlı dil bozukluğunun hakimiyeti ile birleştirilen bir dizi klinik fenotipi kapsayacak şekilde geliştirildi.

Özetle, PPA tek bir patoloji değil, klinik görünümüyle (dejeneratif afazi sendromu) tanımlanır. Nörodejenerasyonun beynin dil ağını hedef aldığı seçici duyarlılık ilkesini örnekler. Bu nedenle, çeşitli patolojiler (Alzheimer tipi demans [ATD], fronto-temporal demans [FTD] vb.) hastalığın dil ağının spesifik bölgelerini seçici olarak hedef alması koşuluyla PPA'ya neden olabilir. Bu, PPA'yı dilin nörobiyolojisini ve demanstaki spesifik ağ dejenerasyonunu anlamak için önemli bir model haline getirir [28,29].

Dil Nörobiyolojisi ve Atrofinin Anatomisi

İnsan dil fonksiyonu, sol hemisferin baskın olduğu, kortikal bölgelerden ve bunları birbirine bağlayan beyaz cevher yolaklarından oluşan dağınık bir ağa dayanır. Bu dil ağı içinde, belirli merkezler dil işlemenin farklı bileşenlerine özelleşmiştir [30,31]. Klasik modeller, dili ifade edici (anterior) ve algılayıcı (posterior) bölgelere ayırır; bunlar sırasıyla sol inferior frontal girustaki Broca alanı ve sol süperior temporal girustaki Wernicke alanı ile özetlenebilir. Modern nörobilim, bu modeli zenginleştirerek dil işlemenin iki ana akımını tanımlamıştır: fonolojik işleme ve konuşma üretiminde rol oynayan **dorsal akım** (posterior frontal ve parietal bölgeleri birbirine bağlar) ve semantik işleme ve anlama için **ventral akım** (temporal ve frontal bölgeleri anterior temporal lob aracılığıyla birbirine bağlar) [32,33]. Ana kortikal bölgeler şunlardır:

İnferior frontal girus (IFG) - Broca alanı (özellikle sol IFG'nin pars opercularis ve pars triangularis bölgeleri) konuşma üretimi, gramer kurallarına uygun cümle yapısı ve fonolojik kodlama (yani kelimelerdeki seslerin sıralanması) için çok önemlidir. Bu bölgenin hasar görmesi, akıcı olmayan, zorlu konuşma ve agramatizm (küçük gramer kelimelerin veya uygun morfolojinin eksik olduğu telgrafik konuşma) ile sonuçlanır [34,35].

Superior temporal girus (STG) ve temporoparietal kavşak - Posterior STG/supramarginal girus içindeki Wernicke alanı, işitsel dil anlama ve duyulan kelimelerin fonolojik işlenmesini destekler. Alt parietal lob içindeki bitişik angular girus, sözcüklerin geri çağrılmasına katkıda bulunur ve işitsel girdileri depolanmış dil bilgisiyle bütünleştirir. Bu posterior bölgelerdeki lezyonlar klasik olarak akıcı ancak boş veya anlamsız konuşma ve dilin zayıf anlaşılmasına neden olur [36]. Özellikle, inme nadiren izole anterior temporal lob hasarına neden olur, bu nedenle tek kelime anlama bozukluğu (semantik varyant PPA'nın bir özelliği) vasküler afazide nadirdir, ancak anterior temporal lob (ATL) dejenerasyonu olduğunda svPPA'da tanı koydurucu özelliktir. Sol ATL, kelime anlamlarını depolamak, nesneler ve kavramlarla ilişkilendirmek için semantik bir merkez görevi görür; ilerleyen dejenerasyonu, kelime anlamlarının ve adlandırma yeteneğinin kaybına yol açar [37].

Medial frontal ve insular bölgeler - Sol **suplementer motor alan** (medial superior frontal gyrus) ve **anterior insula**, motor planlama ve konuşma artikülasyonunun koordinasyonunda rol oynar. Bu bölgeler, akıcı konuşma çıkışı için Broca alanı ile birlikte çalışır. Buradaki atrofi veya işlev bozukluğu (tavPPA'da görüldüğü gibi) artikülasyon hareketlerini sorunsuz bir şekilde koordine etmede zorluk nedeniyle konuşma apraksisine katkıda bulunur [25,35]. Insular korteksin dejenerasyonu, PPA'da tutuk, çaba gerektiren konuşma üretimi ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir [39].

Posterior temporal-oksipital korteks - Sol posterior inferior temporal korteks ve görsel kelime formu alanı gibi bölgeler okuma için önemlidir, parietal lob (angular ve supramarginal girus) ise dili çalışma belleği ve görsel-mekansal işlevlerle birleştirir. Bu alanlar, fonolojik kısa süreli belleğin bozulduğu ve hastaların daha uzun cümleleri tekrarlamakta veya kelime dizilerini hatırlamakta zorluk çektiği PPA'nın logopenik varyantında özellikle önem kazanır [40].

Bu kortikal bölgelerin altında, dil alanlarını işlevsel ağlara bağlayan beyaz cevher yolları bulunur. Arkuat fasikül ve superior longitudinal fasikül (SLF), frontal dil bölgelerini (Broca/IFG ve premotor korteks) posterior temporal ve parietal bölgelerle (Wernicke alanı ve komşu korteks) bağlayan dorsal yol lifleridir. Bu dorsal yolak, tekrarlama, sözdizimsel işleme ve konuşma planlamasının işitsel geri bildirimle entegrasyonu için gereklidir [41]. Arkuat fasikülün bozulması - örneğin dejenerasyon nedeniyle - PPA'da tekrarlama bozukluğu ve konuşmanın duraksaması ile ilişkilidir [42]. Dorsal yolağın sol frontal anterior bölümünün dejenerasyonu tavPPA, sol parietal posterior bölümünün ise lvPPA ile ilintilidir. Ventral yolak, oksipital ve anterior temporal lobları birbirine bağlayan inferior longitudinal fasikül (ILF) ve anterior temporal lobu orbitofrontal korteks ile birbirine bağlayan unsinat fasikülü içerir. Bu ventral yollar, nesne tanıma, yüz tanıma ve semantik bilginin sözel etiketlerle ilişkilendirilmesini sağlayarak semantik işlemeyi destekler. Ventral akımın, özellikle unsinat fasikül ve ILF'nin ilerleyici dejenerasyonu, svPPA'daki derin semantik eksikliklerin temelini oluşturur [43].

Dil insan beynine postnatal olarak gelişimsel nöroplastisite yasaları uyarınca optimal olarak hemisferik lateralizasyonla yerleşir. Sağ elini kullanan bireylerin %96'sı, her iki elini de kullananların %85'i, solakların %73'ü dil için sol hemisfer baskınlığına sahiptir [44]. Aynı yasalar uyarınca, sol hemisfere dilin gramer işlemleri anterior Rolandik, semantik işlemleri posterior Rolandik, fonolojik işlemleri peri-Sylvien olarak yerleşir. Gelişimsel nöroplastisitede sapmalar sonucu hemisferik lateralizasyonun değişmesine (bilateral dil temsili veya sağ hemisferik dil temsili) "inter-hemisferik anomalik temsil", dilsel işlemlemenin bir hemisferde yukarda belirtilen beklenen coğrafyasında olmamasına (örneğin, semantik işlemleme anterior-Rolandik yerleşik) "intra-hemisferik anomalik temsil" denir. Afazik sendromlar linguistik nöral ağdaki hasarın boyutunu yansıtırlar. Örneğin, spontan konuşmanın akıcı, adlandırma, tekrarlama, anlama, okuma ve yazmanın bozuk olduğu akut bir afazik sendrom olan Wernicke afazisinde medial serebral arterin inferior divizyonu tıkanmasına bağlı posterior-Rolandik bir infarkt öngörülür. Progresif afazilerde de benzer bir akıl yürütmeyle adlandırma bozukluğuna agramatizm eşlik ettiğinde sol inferior frontal, tek kelime anlama bozukluğu eşlik ettiğinde sol anterior temporal, tekrarlama bozukluğu eşlik ettiğinde sol temporo-pariyetal bir nörodejenerasyon düşünülür.

PPA'da Dil Değerlendirmesi ve Dil Bileşenleri

Dilin klinik değerlendirmesi, PPA'nın tanısında ve varyantlarının karakterize edilmesinde temel öneme sahiptir. Afazi muayenesi geleneksel olarak **adlandırma, spontan konuşma (gramer), anlama, tekrarlama, okuma ve yazma alt başlıklarının değerlendirilmesini içerir** [2,45]. Her bileşen yatak başında veya kapsamlı nöropsikolojik bataryalarla test edilebilir ve sonuçta her birindeki korunmuşluk ve bozulmuşluk kararları afazik sendromu belirleyerek hangi dil ağı bölgesinin tutulmuş olduğunu ortaya koyar. Tablo 1, temel dil görevlerini, amaçlarını ve PPA'da tipik bulguları anatomik korelasyonlarla birlikte özetlemektedir.

Adlandırma (sözcük hatırlama-lexical retrieval): Sözel akıcılık (semantik [bir semantik kategoride, örn., hayvanlar 1 dakikada mümkün olduğunca fazla kelime üretmek] ve leksikal [bir harf ile, örn. "K", başlayan mümkün olduğunca fazla kelime üretmek] olarak ayrılır. Konfrontasyon adlandırması (hastaya bir

nesne veya resim gösterip adını sormak) afazi için en hassas testlerden biridir; anomi (adlandırma güçlüğü) tüm afazik sendromların olmazsa olmaz ortak özelliğidir ve PPA'da dil bozukluğunun en erken belirtisidir. Hastalar kelime bulma duraklamaları sergileyebilir, dolaylı ifadeler kullanabilir (nesneyi adlandırmak yerine tanımlayabilir, örneğin *kalem* için "yazmak için kullanılan şey") veya parafazik hatalar (yanlış kelimeler) yapabilir. Parafaziler semantik (yanlış kelime anlam olarak ilgilidir, örneğin kalem resmine "kağıt") veya fonemik (seslerin yer değiştirmesi veya bozulması, örneğin "çiçek" yerine *"çeçik"*) olabilir. Birçok PPA hastasında anomi, tek yönlü bir geri çağırma bozukluğunu yansıtır: hastalar, karşılaştıklarında ismi söyleyemezler, ancak muayene eden kişi ismi verdiğinde onu tanır ve genellikle doğru şekilde onaylayabilir veya eşleştirebilirler [2]. Bu, anlamsal bilginin sağlam olduğunu, ancak kavram ile kelime arasındaki bağlantının kopuk olduğunu gösterir - bu leksikal erişim bozukluğunun bir belirtisidir. Buna karşılık, iki yönlü adlandırma bozukluğu (kelimeyi bulamama *veya* tanıyamama), semantik varyant PPA'da görüldüğü gibi, semantik bilginin kendisinde bir bozulma olduğunu gösterir [46]. Anatomik olarak, adlandırma bozuklukları, sözcüksel-anlamsal temsilleri depolayan sol temporal lobun (ATL ve temporoparietal kavşak) veya kelime geri çağırmayı etkileyen frontal-striatal devrelerin hasar görmesinden kaynaklanabilir. Hemen hemen tüm PPA hastalarında en azından hafif anomi görülür, ancak adlandırma hatasının ciddiyeti ve türü (semantik mi fonolojik mi) varyantları ayırt etmeye yardımcı olur [3]. Sözel akıcılıkta özellikle erken evrelerde svPPA'da semantik/leksikal disosiasyonu dikkat çekicidir. Bozuk semantik akıcılığa karşın korunmuş leksikal akıcılık tanı koydurucudur.

Spontan konuşma (akıcılık): Gramatik işlemlemeyi değerlendirir. Hastanın spontan konuşması, karşılıklı sohbet veya bir resim gösterip gördüklerini anlatması istendiğinde gözlemlenir. Konuşma, gramer yapısı normal cümlelerle ise akıcı, gramer yapısı bozuk cümlelerle ise tutuk/agramatik olarak sınıflandırılır [35]. PPA'da tutuk konuşma genellikle konuşma apraksisi ile birlikte görülür ve ses bozuklukları, zorlu artikülasyon ve bozuk prozodi ile kendini gösterir [47,25]. Buna karşın, akıcı konuşan hastalar da önemli içerik anormallikleri gösterebilir - örneğin, svPPA hastaları anlamlı içerikten yoksun ("şey" veya "eşya" gibi genelleyici kelimeler) veya semantik parafaziler içeren uzun, iyi yapılandırılmış cümleler kurarlar. lvPPA'da ise ağır kelime bulma güçlüğü ile kesintili cümleler (hastalar konuşma sırasında kelime bulamamalarını yansıtır bir şekilde sık sık "şey, şey, şey" derler) yeterince tecrübeleri olmayan değerlendiriciler tarafından sanki tutukmuş gibi işitilebilir. Oysa ki spontan konuşmanın akıcı veya tutuk olarak değerlendirilmesinin koşulu sadece cümlelerin gramer yapısıyla ilintilidir ve dolayısıyla lvPPA klasik olarak akıcı bir afazidir. Spontan konuşmada tutukluk kararı hastanın kurduğu cümlelerin gramatik yapısında bozulmalar ile verilir (örneğin, "Bir gün oraya gitmiştim" yerine "Ben ora git"). Prozodinin (konuşmanın ritmi ve tonlaması) değerlendirilmesi de bilgilendiricidir, çünkü tutuk afazide monoton veya bozuk olabilir. Akıcılık, sol inferior frontal ve insular bölgelerin (motor sekanslama ve gramer için) bütünlüğüne ve frontal subkortikal devrelere büyük ölçüde bağlıdır. Belirgin tutuk çıktı, anterior dil ağının (Broca alanı, insula) tutulduğunu gösterir ve tutuk/agramatik PPA varyantının belirleyici özelliğidir [3]. Buna karşılık, akıcı ancak "boş" konuşma, semantik varyant PPA'da olduğu gibi motor konuşma bölgelerinin korunmuş olduğunu, ancak semantik ağlarda (ATL) işlev bozukluğu olduğunu gösterir [48]. tavPPA bir gramatik işlemleme bozukluğu olarak değerlendirilir.

Anlama: Buna karşın, akıcı konuşan hastalar da önemli içerik anormallikleri gösterebilir - örneğin, svPPA hastaları anlamlı içerikten yoksun ("şey" veya "eşya" gibi genelleyici kelimler) veya semantik parafaziler içeren uzun, iyi yapılandırılmış cümleler kurarlar. lvPPA'da ise ağır kelime bulma güçlüğü ile kesintili cümleler (hastalar konuşma sırasında kelime bulamamalarını yansıtır bir şekilde sık sık "şey, şey, şey" derler) yeterince tecrübeleri olmayan değerlendiriciler tarafından sanki tutukmuş gibi işitilebilir. Oysaki spontan konuşmanın akıcı veya tutuk olarak değerlendirilmesinin koşulu sadece cümlelerin gramer yapısıyla ilintilidir ve dolayısıyla lvPPA klasik olarak akıcı bir afazidir. Spontan konuşmada tutukluk kararı hastanın kurduğu cümlelerin gramatik yapısında bozulmalar ile verilir (örneğin, "Bir gün oraya gitmiştim" yerine "Ben ora git"). Prozodinin (konuşmanın ritmi ve tonlaması) değerlendirilmesi de bilgilendiricidir, çünkü tutuk afazide monoton veya bozuk olabilir [35]. PPA'da, tek kelime anlama, tavPPA ve lvPPA'da korunmuştur. Ancak semantik belleğin bozulması nedeniyle svPPA'da belirgin bozuktur ve bu özellik tanı koydurucudur [4]. Örneğin, svPPA hastası, basit

isimleri veya soruları bile anlamayabilir, "*Anlam* nedir?" diye sorabilir veya "şemsiye" gibi yaygın bir kelimenin anlamını bilmeyebilir [49]. Tek kelime anlama bozukluğu hasta yakınları için de genellikle çok dramatiktir ve bazen muayene öncesinde hasta yakını tarafından endişeyle ifade edilir (örneğin, bir hasta yakınımızın ifadesi: "'Bana git mutfaktan havuç getir' dedim, bana dönüp 'Havuç da nedir?' diye sordu"). Bununla birlikte, gramer anlama becerileri erken dönemde nispeten korunabilir (içerik kelimeleri anlaşılmasa bile sözdizimi ipuçlarını takip edebilirler). Tersine, tavPPA hastaları tek kelimeleri iyi anlayabilir, ancak kısmen sözdizimini çözümlemedeki gramer işlemleme bozukluğu nedeniyle gramatik olarak kompleks cümleleri (örneğin pasif yapı veya alt cümleler) anlamakta zorluk çekebilirler (örneğin, "Otomobilin çarptığı kamyon devrildi cümlesinde hasarlanan araç hangisidir?") [5,35]. Sol hemisferin temporoparietal kavşağı ve orta temporal girus, kelime anlamını ve cümle semantiğini çözmek için çok önemlidir; bu bölgedeki dejenerasyon (lvPPA'da olduğu gibi) anlama bozukluklarına yol açar [52]. svPPA'da, kelime anlama, cümle anlamadan çok daha erken ve daha ciddi şekilde bozulur, çünkü tek kelime bilgisi bozulmuş olsa bile, tam bir cümleyi anlamak genellikle bağlamdan yardım alınarak mümkün olabilir [46]. svPPA bir semantik işlemleme bozukluğu olarak değerlendirilir.

Tekrarlama: Fonolojik işlemlemeyi değerlendirir. Konuşulan kelime ve cümleleri tekrar etme test edilir. Hastalardan tek kelimeleri (örn., "Çekiç"), gramatik basit (örn., "Bugün hava güzel.") ve kompleks cümleleri (örn., "O gelmiş olsaydı belki anlaşabilirdik.") tekrar etmeleri istenir. PPA'da, diğer bozukluklarla orantısız bir şekilde bozulmuş tekrar, lvPPA'nın belirtisidir [40,4]. Bu hastalar genellikle tek kelimeleri tekrarlayabilir, ancak daha uzun cümleleri veya sayı dizilerini tekrarlamakta büyük zorluk çekerler ve sıklıkla kelimeleri unutur veya atlarlar - bu, fonolojik çalışma belleğinin bozulmasının bir sonucudur [51]. tavPPA hastaları da özellikle kompleks gramatik cümleleri tekrarlamada zorluk yaşayabilir, ancak bu özellikle hastalığın erken evrelerinde fonolojik işlemleme bozukluğundan ziyade, gramatik işlemleme bozukluğu veya konuşma apraksisi, dizartri kökenli bozukluklardan kaynaklanır. Tekerleme veya çok heceli kelimeler ile test yapmak, afazi yerine konuşma apraksisi veya dizartriyi ortaya çıkarabilir. Buna iyi bir örnek "pataka testi"dir. "Pa, pa, pa; ta, ta, ta; ka, ka, ka" diyebilen konuşma apraktik hasta "Pataka, Pataka, Pataka" diyemez. Tekrarlama, anatomik olarak Wernicke alanı, arkuat fasikül ve sol inferior parietal korteks (supramarginal girus), inferior frontal lobül Broca alanı bağlantısı ile ilişkilidir - bu bölgeler lvPPA'da dejenerasyona uğrar [52,53]. Buna karşılık, svPPA'da (belirgin fonolojik işlemleme bozukluğu bulunmadığından) tekrarlama genellikle korunur ve tavPPA'da hastalığın orta evrelerinden itibaren bozulur. lvPPA bir fonolojik işlemleme bozukluğu olarak değerlendirilir.

Okuma ve Yazma: PPA'da okuma ve yazma genellikle çeşitli derecelerde bozulur ve bu durum, konuşma dilinde görülen aynı temel eksiklikleri yansıtır. İnme afazisinde konuşma dili ve yazılı dil daima paralel olarak bozulurken PPA'da özellikle erken evrelerde disosiyasyonlar görülebilir. Yüzeysel disleksi/disgrafi, Hint-Avrupa dilleri konuşan svPPA hastalarında yaygın olarak görülür: hastalar, seslendirilemeyen düzensiz kelimeleri okumakta veya hecelemekte zorluk çekerler, çünkü kelimelerin bir bütün olarak sözcüksel (leksikal) bilgisine erişemezler ve fonetik kurallara güvenirler [54]. Bu özellik düzensiz kelimelerin olmadığı Türkçe gibi dillerde tespit edilemez. Tersine, fonolojik döngü bozuklukları nedeniyle lvPPA'da fonolojik disleksi (yeni veya yalancı kelimeleri seslendirmekte zorluk) görülebilir. Agrafi (yazma bozukluğu), genellikle anomiye eşlik eder- hastalar fonetik imla hataları yapar veya belirli harfleri/kelimeleri nasıl yazacaklarını hatırlayamazlar. Testler, hastalara dikte edilen bir cümle yazdırılarak veya kendiliğinden bir cümleyi yüksek sesle söyleme ve yazma şeklinde yapılır. Sol parietal lob (angular girus) ve temporal bölgeler yazmayı destekler; bu bölgelerdeki dejenerasyon, PPA'da edinilmiş disgrafiye neden olur [53]. Örneğin, yüzeysel disgrafide hastalar yazıyı kurallara uygun şekilde düzenleyebilir, bu da görsel kelime biçimi belleğinin (sol temporal kutup ve fusiform katkıları) kaybını gösterir.

PPA bağlamında, bu alanlardaki performans örüntüsü - hangi yeteneklerin ciddi şekilde bozulmuş, hangilerinin nispeten korunmuş olduğu - klinisyenlerin afaziyi varyantlardan birine sınıflandırmasına olanak tanır [55,4]. Tablo 1 bunu özetleyebilir: örneğin, **tavPPA** tipik olarak tutuk konuşma ve agramatizm gösterir, sıklıkla apraksiye bağlı olarak karmaşık dizilerin tekrarında bozukluk görülür, ancak tek kelime anlama ve nesne bilgisi nispeten korunmuştur. **svPPA**, derin anomi ve tek kelime anlama bozukluğu, yüzeysel disleksi gösterir, ancak korunmuş gramer ve tekrarlama ile akıcı konuşma sergiler. **lvPPA**, sık

kelime bulma duraklamaları (ancak açık agramatizm yok), tekrarlama ve cümle hatırlama bozukluğu, ara sıra fonemik parafaziler ve orta derecede anlama bozukluğu (özellikle uzun metinlerde) ile yavaş konuşma gösterir ve yazarken sıklıkla yazım hataları yapar. Klinik eksikliklerin nöroanatomiye eşleştirilmesi, PPA'nın tanı kriterlerinin temelini oluşturur ve önemli bir noktayı vurgular: dil ağındaki dejenerasyonun anatomik dağılımı, klinik afazi profilini belirler [56].

Tablo 1. Anahtar Dil Değerlendirme Alanları, PPA Varyantlarına Göre Tipik Bozukluklar ve Olası Anatomik Korelasyonlar

Dil Alanı	tavPPA (Tutuk/Agramatik)	svPPA (Semantik)	lvPPA (Logopenik)	Olası Anatomik Korelasyonlar
Adlandırma	Bozuk; artikülasyon hataları, konuşma apraksisi	Bozuk; semantik parafaziler	Bozuk; fonemik parafaziler	Sol temporal lob: anterior temporal, temporal-parietal kavşak
Akıcılık	Azalmış; çabalı, kesintili, agramatik konuşma	Korunmuş; akıcı ancak anlamsız konuşma	Orta derecede azalmış; sık duraklamalar, ancak gramer korunmuş	**tavPPA**: sol inferior frontal **svPPA**: sol anterior temporal **lvPPA**: sol temporoparietal bölgeler
Anlama	Karmaşık gramatik cümlelerde bozuk	Tek kelime anlama bozuk	Genelde korunmuş veya hafif bozuk	**lvPPA**: sol posterior temporal **svPPA**: sol anterior temporal
Tekrar	Genelde korunmuş	Genelde korunmuş	Bozuk; özellikle uzun cümlelerde	**lvPPA**: sol temporoparietal kavşak
Okuma/ Yazma	Motor konuşma bozukluğu ile ilişkili yazma hataları	Yüzey disleksi/ disgrafi	Fonolojik disleksi/disgrafi	**svPPA**: sol anterior temporal **lvPPA**: sol parietal

4 ve 45 numaralı kaynaklardan uyarlanmıştır.

Son olarak, dil ağı organizasyonu ve afazinin klinik sunumunun hastanın ana dili ve dilsel geçmişinden etkilenebileceği vurgulanmalıdır. Farklı diller, fonoloji, morfoloji ve sözdizimi açısından farklı zorluklar içerir. Örneğin, İtalyanca konuşan PPA hastalarının, benzer lezyonlara sahip İngilizce konuşan hastalara göre daha kısa ve daha basit cümleler kurdukları ve karmaşık gramerde daha fazla zorluk yaşadıkları gözlemlenmiştir. Bu durum, İtalyanca'nın daha ağır gramer yükünü (zengin çekim, cinsiyet uyumu vb.) yansıtmaktadır [57]. Benzer şekilde, tavPPA'da motor konuşma bozukluklarının (konuşma apraksisi) prevalansı, İngilizce konuşanlarda İtalyanca konuşanlara göre daha yüksek görünmektedir. Bunun nedeni, İngilizce'de ses diziliminin (karmaşık ünsüz kümeleri ile) motor planlamayı daha hassas hale getirmesi, İtalyanca'daki daha yumuşak geçişlerin ise bunu kısmen telafi edebilmesi olabilir [58]. Düzenli/ şeffaf yazı sistemine sahip dillerde (yazıldığı gibi okunan, okunduğu gibi yazılan diller), svPPA'daki yüzeysel disleksi, İngilizce'de görülen düzensiz kelime okuma hataları yerine vurgu hataları olarak ortaya çıkabilir. Birden fazla yazı sistemi olan Japonca'da, svPPA hastaları Kanji (logografik yazı) okurken, Kana (hece yazısı) okumaya kıyasla orantısız bir şekilde daha kötü performans gösterir, bu da aynı patolojinin diller arasında ne kadar farklı klinik tablolara yol açtığını gösterir. Çince gibi tonal dillerde prosodi bir sol hemisfer işlevi iken İngilizce gibi Hint-Avrupa, Türkçe gibi Ural-Altay dillerinde sağ hemisfer işlevidir. Bu diller arası gözlemler, dil nöroanatomisinin evrensel olmasına rağmen, PPA'nın klinik belirtilerinin konuşulan dilin yapısına bağlı olabileceğini vurgulamaktadır [59,60].

Sınıflandırma Sistemleri ve Tanı Kriterleri

PPA'nın ilk tanımlarında farklı terminolojiler ve birbiriyle örtüşen alt tipler kullanılmış, bu durum klinik uygulamada bir miktar karışıklığa yol açmıştır. Bu çeşitliliğe düzen getirmek amacıyla Mesulam ve arkadaşları, PPA'yı başlangıçta olası alt tipleri olan (tutuk ve akıcı) bir sendrom olarak tanımlamış, ancak yukarıda özetlenen ortak dahil edilme kriterlerinin (primer, progresif, afazi) önemini özellikle vurgulamışlardır [61,46].

Sınıflandırmadaki asıl ilerleme, 2011 yılında yayımlanan uluslararası uzlaşı tanı kriterleriyle olmuştur [4]. Bu çerçeve öncelikle PPA için genel dahil edilme kriterleri belirler:

(a) Klinik tablonun en belirgin özelliği dil ile ilgili güçlüklerdir

(b) Bu dil bozuklukları günlük yaşamda işlev kaybının başlıca nedenidir

(c) Afazi, hastalığın başlangıç sendromu olmalı ve hastalığın erken döneminde en baskın bulgu olarak kalmalıdır

Dışlama ölçütleri arasında, tabloyu başka nörodejeneratif hastalıkların daha iyi açıklayabileceği durumlar (örneğin erken dönemde belirgin bellek kaybının, PPA'yı değil tipik Alzheimer hastalığını düşündürmesi) veya başka etiyolojiler (inme, tümör, psikiyatrik bozukluklar) yer alır [4,62]. Bir hasta PPA sendrom ölçütlerini karşılıyorsa, klinisyen ayrıntılı konuşma-dil değerlendirmesi (çoğu zaman dil ve konuşma terapisti ile nöropsikolojik değerlendirme gerektirir) temelinde olası üç alt tipten birine (agramatik, semantik, logopenik) sınıflandırmaya çalışır [63,64].

Mesulam'ın PPA ölçütleri (2001 ve 2008'deki erken dönem tanımları) yukarıda belirtilenler ile büyük ölçüde örtüşmekle birlikte, Mesulam zaman zaman dili baskın biçimde etkileyen bozuklukların yanı sıra eşlik eden bazı kognitif değişikliklere de izin veren, daha geniş kapsamlı bir PPA kavramını savunmuştur. Buna karşın 2011 uzlaşı raporu, alt tiplerin sınıflandırılması için katı kuralları resmileştirmiştir. Günümüzde çoğu araştırma çalışması ve klinik araştırma bu ölçütleri kullanmaktadır. *Gorno-Tempini 2011 kriterleri* olarak anılan bu ölçütler, aşağıdaki Tablo 2'de özetlenmiştir (Gorno-Tempini ve ark., 2011'den uyarlanmıştır) [2,4].

Bu uzlaşım kriterleri hem araştırma hem de uygulamada yaygın olarak benimsenmiş olup, hastaların daha standart bir biçimde tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Bu ölçütler, klinik fenotipe dayalı olarak alt tiplerin birbirinden ayırt edilmesine yardımcı olur. Önemli olarak, bu tanı için altta yatan patolojinin bilinmesi gerekmez- çünkü patolojik tanı yaşam boyu çoğu zaman kesin olarak ortaya konamaz. Bunun yerine, kriterler konuşma/dil testleri ve nörogörüntüleme örüntülerine odaklanır.

Bununla birlikte, tüm hastaların özellikle hastalığın erken evrelerinde tam olarak tek bir varyanta uymadığı da kabul edilmelidir. Çalışmalar, PPA olgularının anlamlı bir kısmının "sınıflandırılamayan" grubunda kaldığını veya birden fazla varyantın özelliklerini taşıdığını göstermiştir [65,66]. Örneğin, bir hastada hem agramatizm hem de kelime anlama bozukluğu bulunabilir; bu durum hem tavPPA hem de svPPA özelliklerini yansıtır ve bazen "karma tip PPA" olarak adlandırılır [67,68,69]. Ayrıca, logopenik varyant için belirlenen ölçütlerin, diğer iki varyanta kıyasla pratikte daha düşük güvenilirlik gösterdiği bildirilmiştir [70,71]. Bazı gruplar, hastalığın ilerlemesiyle birlikte semantik veya gramer bozuklukları da geliştiren logopenik hastaları belirtmek için "lvPPA+" terimini kullanmıştır [72,73].

Bu örtüşmeler, hem nörodejenerasyonun başlangıç bölgelerinden komşu alanlara yayılabilmesinden, hem de altta yatan hastalıkların (örneğin Alzheimer hastalığı) zamanla daha geniş nörokognitif bozukluklara yol açabilmesinden kaynaklanır. Son dönemde, "sınıflandırılamayan" grup oranını azaltmak ve sınıflandırmayı iyileştirmek amacıyla, belirti alanlarına ağırlık verilerek hiyerarşik veya nicel yaklaşımlar önerilmiştir [74,67]. Mesulam (2014), mevcut alt tip tanımlarının yararlı olmakla birlikte, daha fazla boylamsal veri elde edildikçe gözden geçirilerek iyileştirilmesi gerekebileceği konusunda uyarıda bulunmuştur [76]. Bununla birlikte, 2011 çerçevesi PPA tanısının temelini oluşturmaya devam etmektedir. Bu sınıflamada yer aldığı şekliyle her bir varyantı ayrıntılı olarak ele almadan önce, PPA'nın genel epidemiyolojik ve biyolojik özelliklerini bir bütün olarak gözden geçireceğiz.

Tablo 2. PPA varyantları için 2011 Gorno-Tempini ve Ark. Uzlaşım Tanı Ölçütleri

Varyant	Temel Klinik Ölçütler (olmazsa olmaz)	Ek Klinik Özellikler (en az 2-3 bulgu)	Görüntüleme Bulguları (tipik atrofi veya hipometabolizma)
Tutuk / Agramatik Varyant (tavPPA)	Aşağıdakilerden en az biri: • Dil üretiminde agramatizm • Konuşma apraksisi ve/ou seslendirime hataları ile seyreden, çabalı ve kesintili konuşma (Afemik/sürezsiz çıktı)	En az ikisi: • Karmaşık sentaktik cümlelerin anlaşılmasında güçlük • Tek kelime anlamanın korunmuş olması • Nesne bilgisinin korunmuş olması (- Kelime anlamının görece korunması)	MRG'de sol posterior fronto-insüler atrofi veya PET/SPECT'te sol anterior insula ve inferior frontal girusta hipoperfüzyon/hipometabolizma
Semantik Varyant (svPPA)	Her ikisi: • Nesne adlandırmada bozulma (anomik afazi) • Tek kelime anlamanın bozulması (Akıcı fakat anlamsız konuşma)	En az üçü: • Nesne bilgisinde kayıp (düşük frekansı/ayrıntılı ögelerde belirgin) • Yüzey disleksisi ve disografisi (düzensiz kelimelerde güçlük) • Tekrarlamanın korunması • Konuşma akıcılığı ve gramerin korunması (Motor konuşmada normal olması)	MRG'de bilateral anterior temporal lob atrofisi (solda baskın) veya PET/SPECT'te L > R anterior temporal hipometabolizma/ hipoperfüzyon
Logopenik Varyant (lvPPA)	Her ikisi: • Spontan konuşmada ve adlandırmada sözcük bulmada bozulma (sık duraklamalar) • Cümle veya ifadelerin tekrarlanmasında bozulma (Fonolojik kısa süreli bellek bozukluğu)	En az üçü: • Konuşmada fonemik (fonolojik) parafaziler (ses değişikliği hataları) • Tek kelime anlama ve nesne bilgisinin korunması • Motor konuşma ve gramerin korunması (konuşma apraksisi olmaması) • Belirgin agramatizmin olmaması (Spontan konuşmada sentaktik hata olmaması)	MRG'de sol posterior perisylvian veya parietal atrofi (solda posterior superior temporal girus ve inferior parietal lobülde belirgin) veya PET/SPECT'te sol temporoparietal hipometabolizma; genellikle sol angular girus tutulumu (dil entegrasyon bölgesi)
*(**Not:** Tüm varyantlar için ilk PPA sendromu kriterleri gereklidir. Kesin tanı, patolojik olarak veya varsa patojenik mutasyonla doğrulanabilir)*			

Epidemiyoloji ve Genetik

PPA nispeten nadir görülen bir sendromdur. Prevalansı 100.000 nüfus başına 3-4 olgu olarak tahmin edilmektedir, ancak metodoloji ve tanı farkındalığındaki değişkenlikler nedeniyle 100.000 kişide 1-10 olgu gibi daha geniş aralıklar bildiren çalışmalar da mevcuttur [77]. Karşılaştırma amacıyla, tipik Alzheimer hastalığı demansının, aynı yaş grubunda PPA'ya kıyasla yaklaşık on kat daha yüksek prevalansa sahip olduğu belirtilmektedir. Yıllık insidans yaklaşık 100.000 kişi-yılda 1 olgudur ve bu da Nöroloji kliniklerinde görülen tüm nörodejenerasyon olgularının sadece %2-5'ini oluşturur [78].

PPA genellikle Alzheimer hastalığından daha erken yaşta başlar; olguların büyük kısmında ilk semptomlar 50'li yaşlarda veya 60'lı yaşların başında ortaya çıkar ve ortalama başlangıç yaşı 60 civarındadır [79]. 40 yaşından önce başlangıç son derece nadirdir ve 75 yaşından sonra başlangıç da seyrektir; bu nedenle PPA genellikle erken başlangıçlı kognitif bozukluğun bir formu olarak kabul edilir. Cinsiyet dağılımı erkekler ve kadınlar arasında yaklaşık olarak eşittir, ancak bazı serilerde belirli PPA alt tiplerinde erkeklerin hafif bir üstünlüğü olduğu belirtilmiştir [78]. Semptomların başlamasından sonra, hastalık süresi (sağkalım) oldukça değişkenlik gösterebilir. Ortalama sağkalım tanıdan sonra yaklaşık 7-10 yıl olmakla birlikte, yavaş

ilerleyen olgularda 12-15 yıl veya daha uzun süre hayatta kalma görülebilirken, motor nöron hastalığının eşlik ettiği olgularda (örneğin ALS ile birlikte seyreden bazı tavPPA olguları) sağkalım süresi çok daha kısa olup yaklaşık 2-5 yıl kadardır. Ölüm nedeni genellikle genel nörodejeneratif gerileme (geç evrelerde mutizm, hareketsizlik, disfaji vb. komplikasyonlar) veya eşlik eden hastalıklarla ilgilidir [80,72].

Risk faktörleri: PPA'ya özgü bilinen güçlü çevresel risk faktörleri yoktur. Tanım gereği, PPA, dil alanlarında geçirilmiş inme veya travmatik beyin hasarı öyküsü olmayan bireylerde ortaya çıkar. Bazı deliller, yaşam boyu iki dil bilmenin veya yüksek kognitif rezervin semptom başlangıcını geciktirebileceğini öne sürse de (diğer demans türlerinde olduğu gibi), PPA her eğitim düzeyindeki bireylerde görülebilir.

Genetik faktörler: PPA vakalarının çoğu sporadik (ailesel olmayan) niteliktedir. Demans aile öyküsü, tipik davranışsal varyant FTD'ye kıyasla daha az sıklıkla görülse de göz ardı edilemez. PPA hastalarının yaklaşık %20-30'unda erken başlangıçlı nörodejeneratif hastalık aile öyküsü bulunurken, yaklaşık %10'unda otozomal dominant kalıtım tarzı izlemektedir [81]. Ailesel PPA olguları genellikle frontotemporal lobar dejenerasyon (FTLD) ile ilişkili gen mutasyonlarından kaynaklanır. En sık genetik neden, 17. kromozomda yer alan *GRN* gen mutasyonlarıdır (progranulin) [82]. *GRN* mutasyonları tipik olarak TDP-43 tip A patolojisine yol açan FTLD'ye neden olur ve sıklıkla PPA'nın tutuk varyantı (veya bazen karma afazik sendrom) ile sunulur [83].

Bir diğer genetik neden, C9orf72 heksanükleotid tekrar artışıdır; bu mutasyon daha çok davranışsal FTD veya FTD-ALS ile ilişkili olmakla birlikte, nadiren PPA (özellikle ALS bulguları eşlik eden tavPPA) tablosuyla da karşımıza çıkabilir [81]. *MAPT* gen mutasyonları (mikrotübül ile ilişkili tau proteini) genellikle davranışsal FTD veya kortikobazal sendroma yol açar, ancak nadiren bir *MAPT* mutasyon taşıyıcısında ilerleyici afazi tablosu gelişebilir (çoğu zaman ekstrapiramidal bulgularla birlikte olup altta yatan tauopatinin göstergesidir) [84].

Logopenik PPA, çoğunlukla Alzheimer patolojisine bağlıdır. Otozomal dominant Alzheimer hastalığı mutasyonları (*APP, PSEN1, PSEN2*) teorik olarak PPA fenotipine yol açabilse de, bu durum son derece nadirdir. Özetle, bilinen mutasyonlar (*GRN, C9orf72, MAPT* vb.) PPA olgularının yalnızca küçük bir kısmını (yaklaşık %5-10) oluşturur [85,86]. Yine de aile öyküsü sorgulaması önemlidir; bir hastada birden fazla erken başlangıçlı demans veya motor nöron hastalığı öyküsü varsa, genetik danışmanlık ve test önerilebilir [81].

Patolojik Dağılıma Bakış

PPA nöropatolojik olarak heterojendir. En az üç ana proteinopatiye bağlı olarak ortaya çıkabilen bir klinik sendromdur. PPA vakalarının yaklaşık %60-70'i frontotemporal lob dejenerasyonu (FTLD) patolojisine bağlıyken, geri kalan ~%30-40'ı Alzheimer tipi patolojiye bağlıdır [83,78]. Ancak alt tipler arasındaki dağılım çok dengesizdir [87]:

tavPPA (Tutuk/Agramatik) En sık FTLD, özellikle tauopatiler ile ilişkilidir. Otopsi serilerinde, tavPPA olgularının yaklaşık yarısında anormal tau proteini birikimi görülür (çoğunlukla 4-tekrar tau: kortikobazal dejenerasyon, progresif supranükleer paralizi veya globuler glial taupati; daha nadiren 3-tekrar tau: Pick hastalığı) [88,89]. Önemli bir alt grup (%30-40 civarında) ise TDP-43 proteinopatisi (çoğunlukla tip A) gösterir; bu durum sıklıkla progranulin mutasyonları veya sporadik FTLD-TDP ile ilişkilidir. Klinik olarak tavPPA tanısı alan olguların küçük bir kısmında (<%10-15) otopside Alzheimer patolojisi saptanabilir [46,90]. Genel olarak tavPPA olgularının büyük çoğunluğu FTLD spektrumunda yer alır ve kortikobazal sendrom veya PSP-Richardson sendromu gibi tauopatiye özgü tablolarla birliktelik gösterebilir [91,72].

svPPA (Semantik varyant): Patolojik açıdan en homojen varyanttır. Olguların büyük çoğunluğunda (%75-90) FTLD-TDP tip C inklüzyonları bulunur [88,92]. TDP-43 tip C, semantik demans ile güçlü şekilde ilişkili, belirgin ve çoğu zaman asimetrik temporal lob atrofisi (L>R) ile karakterize özgün bir moleküler alt tiptir [93]. Daha küçük bir grup (%10-25) FTLD-tau (çoğunlukla 3R tauopati olan Pick hastalığı) ile ilişkilidir. Alzheimer patolojisi svPPA'da son derece nadirdir. Spesifik bir gen mutasyonu sık görülmez; nadiren GRN veya diğer gen mutasyonları semantik demans fenotipine neden olabilir. Klinik ve patolojik olarak svPPA, bazı erken dönem vakalarda tanımlanan Pick hastalığı ile örtüşmekte olup, günümüzde

olguların çoğu TDP-43 proteinopatisi olarak kabul edilmektedir [23,46].

lvPPA (Logopenik varyant): Çoğunlukla Alzheimer hastalığının atipik formlarından biridir [94,95]. lvPPA vakalarının yaklaşık %80-95'inde otopside Alzheimer patolojisi (amiloid plaklar ve tau yumakları) görülür [80]. Bu nedenle, lvPPA bazen "Alzheimer'ın dil varyantı" olarak adlandırılır [96]. Az sayıda lvPPA vakasının FTLD patolojisi (TDP veya tau) nedeniyle olduğu ortaya çıkmıştır, ancak bu durum nadirdir; bu tür vakalar bazen yanlış sınıflandırılmış ve aslında karma özellikler göstermiştir [97]. İn vivo biyobelirteçler (amiloid PET veya BOS testleri gibi) lvPPA hastalarının büyük çoğunluğunda AH için pozitif sonuç verir ve bu ilişkiyi doğrular. Bu nedenle, lvPPA PPA altında gruplandırılsa da, biyolojik olarak sıklıkla Alzheimer hastalığı spektrumuna girer ve bu da tedavi açısından önem taşır (bkz. Klinik Yönetim) [98].

Özetle, PPA, altta yatan farklı hastalıklarla ortaya çıkabilen bir klinik sendromdur. Bu durum, "ilerleyici bellek baskın demans" tablosunun Alzheimer hastalığına veya başka nedenlere bağlı olabilmesine benzer; ancak PPA'da olası patolojilerin çeşitliliği daha fazladır. Varyant ve patoloji arasındaki korelasyonlar olasılık temellidir, mutlak değildir [99,100]. tavPPA ve svPPA genellikle FTLD'yi düşündürürken (FTLD nedeni proteinopati değişir: tau, TDP-43, FUS), lvPPA güçlü biçimde Alzheimer hastalığını (AH) işaret eder; fakat bu da her zaman %100 doğru değildir. Önemli olarak, hiçbir patoloji yalnızca tek bir varyanta özgü değildir. Örneğin, bazı FTLD-TDP olguları logopenik benzeri bir tabloya yol açabilir; tersine, Alzheimer patolojisi nadiren akıcı olmayan afazi ile de sunulabilir [89,88]. Bu heterojenite nedeniyle, son yıllarda yürütülen önemli bir araştırma alanı, PPA hastalarında altta yatan patolojiyi öngörebilecek biyobelirteçleri tanımlamaktır. Amiloid PET görüntüleme veya BOS amiloid/tau düzeyleri, yaşayan bir lvPPA hastasında Alzheimer patolojisini gösterebilir. Bazı MRI tarzları da ipucu verebilir (örneğin, svPPA neredeyse her zaman TDP-C tip ile ilişkilidir ve MRG'de tipik sol baskın anterotemporal atrofi görülür). Yeni gelişmekte olan bir kan testi olan plazma fosfo-tau-217 (pTau217), AH ile ilişkili PPA'yı FTLD ilişkili PPA'dan ayırt etmede umut vaat etmektedir [56,83]. Antonioni ve ark. (2023), plazma pTau181'in lvPPA'da (AH) yüksek olduğunu, ancak diğer PPA'larda yüksek olmadığını göstererek, minimal invaziv bir tanısal ipucu sunmuştur [101]. FTLD mutasyonları için genetik testler de patolojiyi netleştirebilir (örneğin, *GRN* mutasyonu TDP patolojisini neredeyse kesinleştirir). Biyobelirteçler bir sonraki bölümde daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Temel Klinik Özellikler ve Nöropatolojinin Progresyonu

Tüm varyantlar arasında, PPA hastalarının ortak paydası ilerleyici dil bozukluğu tablosudur. Erken dönemde en sık görülen semptomlar arasında anomi (kişi veya nesnelerin adını söyleyememe), konuşma sırasında kelime bulma duraksamaları ve doğru kelimeye ulaşılamadığında yerine başka kelime kullanma veya dolaylı ifadeler kullanımı (circumlocution) sayılabilir [2].

Hastalar genellikle iletişim güçlüklerinin farkındadır ve bu durum çoğu zaman kaygı ve hayal kırıklığı yaratır. Varyantlara özgü akıcılık ve anlama farklılıkları olsa da, hastalığın ilerleyen dönemlerinde neredeyse tüm PPA olgularında spontan konuşma miktarı belirgin şekilde azalır; tablo ileri evrede mutizm ile sonuçlanabilir. Önemli olarak, hastalığın ilk yıllarında diğer kognitif işlevler genellikle korunur. Günlük olaylara ait bellek, başlangıçta çoğu zaman sağlamdır; PPA hastaları yakın zamanda yaptıkları konuşmaları veya randevuları hatırlayabilir, ancak kelime bulma güçlükleri nedeniyle bu konuşmalara aktif katılım gösteremezler. Görsel-mekânsal beceriler, yürütücü işlevler ve praksis genellikle erken evrede korunmuştur veya yalnızca hafif düzeyde etkilenmiştir [102]. Bu nedenle, dil merkezli olmayan hobiler veya bazı iş faaliyetleri hastalık başlangıcından sonra bir süre devam ettirilebilir.

Sendrom ilerleyicidir; zaman içinde dil işlevleri giderek kötüleşir ve ek kognitif veya davranışsal belirtiler ortaya çıkabilir. Birkaç yıl içinde, birçok PPA hastasında dil dışı işlevlerde de bozulmalar görülür; örneğin dikkat azalması, hafif bellek bozukluğu veya yürütücü işlevlerde zayıflama. Yayılım hızı değişkendir. Semantik varyantta, dejenerasyonun zamanla orbitofrontal ve sağ temporal bölgelere yayılmasıyla apati, kompulsif ve sosyal uygunsuz davranışlar ve empati kaybı gibi davranış değişiklikleri sık görülür [103]. Tutuk varyantta, bazı olgularda premotor korteks ve bazal gangliyonlara yayılım sonucu

parkinsonizm bulguları gelişebilir; nadiren motor nöron hastalığı da eşlik edebilir. Buna rağmen, hastalık boyunca baskın engel dil bozukluğu olmaya devam eder; örneğin, tavPPA'lı bir hastada ilerleyen yıllarda hafif bellek sorunları gelişse bile, günlük işlevselliği en çok sınırlayan konuşma bozukluğudur [25].

Davranışsal ve nöropsikiyatrik belirtiler ikincil bulgular olarak ortaya çıkabilir. Depresyon ve sosyal çekilme, iletişim güçlüklerinin yol açtığı izolasyon nedeniyle özellikle ileri evrelerde sık görülür [104]. Apati, özellikle altta yatan FTLD patolojisi olanlarda yaygındır [105]. Huzursuzluk veya anksiyete de zaman zaman görülebilir; genellikle iletişimde yaşanan hayal kırıklığı ile ilişkilidir. Bakım verenler, PPA hastalarının Alzheimer hastalarına kıyasla kusurlarına dair farkındalıklarını daha uzun süre koruduklarını bildirmektedir; bu durum depresif duygudurumun gelişimine katkıda bulunabilir. svPPA'da, bazı hastalarda kompulsif/ritüelistik davranışlar ve gıda tercihinde değişiklik (örneğin tatlıya düşkünlük veya nesneleri ağza götürme) görülür; bu özellikler davranışsal varyant FTD ile örtüşür [106]. tavPPA'da ise, ileri evrede apraksi bulguları diğer motor alanlara (ör. ekstremite apraksisi, yürüme yavaşlaması) da yayılabilir [107]. Genel olarak, PPA'nın erken evresindeki nöropsikiyatrik belirtiler tipik FTD'ye kıyasla daha hafif olmakla birlikte, hastalık ilerledikçe yaşam kalitesini anlamlı ölçüde etkileyebilir.

Nörolojik muayene açısından, erken PPA genellikle sol perisilvian atrofi ile ilişkili fokal bulgular gösterir: örneğin, tavPPA'da motor konuşma testlerinde konuşma apraksisi veya dizartri, svPPA'da ise düzensiz kelimeleri okuma istendiğinde yüzeysel disleksi (anlamsal eksikliği ortaya çıkarır) görülebilir [108]. Bellek testleri erken dönemde genellikle normaldir, ancak birkaç yıl sonra logopenik PPA'da bozulur (çünkü Alzheimer patolojisi sonunda hippokampal ağları etkiler). Mini Mental Değerlendirme Ölçeği (MMSE) gibi standart tarama testleri, PPA'nın en erken evresini yakalamada yetersiz kalabilir. Hastalar, konuşma bozukluğu olsa bile basit yönergeleri anlama yetisi korunmuşsa iyi bir skor alabilir. Buna karşın, özel dil değerlendirmeleri daha duyarlıdır [70].

Nöropatoloji

Önceki bölümde tartışılan patolojik çeşitlilik göz önünde bulundurularak, bu bölümde nöropatolojik temeller ile klinik sunum arasındaki ilişkiler özetlenecek ve altta yatan patolojik dağılımın klinik sendrom üzerindeki yansımaları ortaya konulacaktır.

FTLD-TDP tip C (svPPA'nın en yaygın nedeni) olgularında, özellikle sol tarafta belirgin olmak üzere, anterior temporal loblarda seçici dejenerasyon görülür. Bu bölgelerdeki nöronlarda TDP-43 protein inklüzyonları birikir [88,109]. Bu patoloji, svPPA'daki belirgin semantik bellek kaybı ile doğrudan ilişkilidir; anterior temporal korteks kavramsal bilginin depolandığı yerdir.

FTLD-tauopatiler (ör. PSP, KBD ve GGT), tavPPA olgularının önemli bir kısmını oluşturur. Bu hastalıklar, frontal lob premotor alanları ve subkortikal yapıları öncelikli olarak etkiler; bu da tutuk afazili olgularda zaman içinde motor planlama bozuklukları, akinezi veya refleks değişiklikleri gelişmesini açıklar [38,110]. TDP-43 tip A patoloji (çoğunlukla progranulin mutasyonları ile ilişkili), yine sıklıkla tavPPA tablosu ile sunulur; patolojik olarak fronto-insüler ve superior temporal bölgelerde farklı bir nöronal zedelenme tarzı gösterir, ancak klinik olarak yine çabalı konuşma ve agramatizm ile sonuçlanır [112].

Buna karşılık, lvPPA'da görülen Alzheimer patolojisi, tipik amiloid plakları ve tau yumakları içerir; ancak dağılım asimetriktir ve sol temporoparietal dil bölgelerinde daha yoğundur [76,111]. Bu asimetrik dağılım, klinik tablonun dil ağırlıklı olmasını açıklar; hastalarda genellikle hafif düzeyde bellek bozukluğu vardır ve ilerleyen evrelerde diğer AH özellikleri (ör. hesaplama güçlüğü, ideomotor apraksi) ortaya çıkabilir. Yakın dönem görüntüleme çalışmaları, AH ilişkili PPA'nın sadece dil bölgeleriyle sınırlı kalmayabileceğini göstermektedir; lvPPA (AH-PPA) olgularında kortikal atrofinin anterior temporal ve inferior frontal bölgelere de yayıldığı, ancak parietal tutulumdan daha az olduğu bildirilmiştir [52,112]. Bu durum, lvPPA hastalarının zamanla çekirdek logopenik profilin ötesinde gramatik ve semantik hataları da içeren karma dil bozuklukları geliştirmesini açıklayabilir [113,114].

Patolojik dejenerasyonun dağılımı, her varyantın klinik sendromuyla uyumludur: Örneğin Broca kompleksi lezyonları tutuk konuşma, temporal kutup lezyonları semantik kayıp, temporoparietal kavşak lezyonları ise tekrarlama bozukluğu ile ilişkilidir.

PPA nöropatolojisinin dikkat çekici yönlerinden biri hemisferik asimetridir. PPA'da, normalde simetrik seyir gösterebilecek patolojilerde bile sol hemisfer tutulumu sağa kıyasla çok daha belirgindir. Mesulam ve ark. (2014), Alzheimer'e bağlı PPA olgularında sol hemisferdeki plak ve yumak yoğunluğunun sağa göre orantısız biçimde fazla olduğunu bildirmiştir [76,22]. Bu dil-dominant hemisferin seçici duyarlılığının nedenleri tam olarak bilinmemektedir; sol perisylvien ağın belirli protein birikintilerine karşı daha savunmasız olmasına yol açabilecek gelişimsel veya kullanım temelli faktörler rol oynayabilir.

Nadir olarak, dil-dominant hemisfer sağ olduğunda da PPA gelişebilir (örneğin solak bir bireyde). Bu çapraz afazi olgularında sağ hemisfer dejenerasyonu ve atipik logopenik varyant patolojisi ile PPA ortaya çıkabilir. Türkiye'den Demirtaş-Tatlıdede ve ark.'nın bildirdiği bir olguda, sağ pariyetal atrofiye sahip, sağ elini kullanan bir kadında çapraz lvPPA tanımlanmıştır [115]. Bu durum, PPA'nın belirli bir hemisferden ziyade dominant dil ağını hedeflediğini göstermektedir.

Özetle, PPA'nın çekirdek klinik tablosu yavaş ilerleyen bir afazidir; başlangıçta diğer kognitif işlevler korunur, zamanla daha geniş kognitif alanlar etkilenir. Altta yatan nöropatoloji heterojendir ve çoğu zaman yalnızca biyobelirteçlerle veya postmortem incelemeyle kesinleştirilebilir. Bununla birlikte, varyantın tanınması, olası patoloji hakkında öngörü sağlar ve tedavi planlamasında yol gösterici olur (örneğin, lvPPA'da Alzheimer'a yönelik tedaviler, diğerlerinde FTLD'ye yönelik yaklaşımlar düşünülür). İzleyen bölümde, her bir PPA varyantı ayrıntılı biçimde ele alınarak klinik ve nöropatolojik özellikleri ile güncel literatürdeki bulgular kapsamlı olarak sunulacaktır.

Nörogörüntüleme ve Biyobelirteçler

Nörogörüntüleme, PPA tanısı ve araştırmalarının vazgeçilmez bir bileşenidir. Yapısal MRG ve fonksiyonel görüntüleme (FDG-PET veya perfüzyon SPECT), her varyantın klinik tanısını destekleyen karakteristik atrofi ve hipometabolizma/hipoperfüzyon tarzlarını ortaya koyar [53,112]. Yüzde yüz spesifik olmasa da, bu tarzlar genellikle çarpıcıdır ve hem tanısal hem de patofizyolojik bilgiler sağlar.

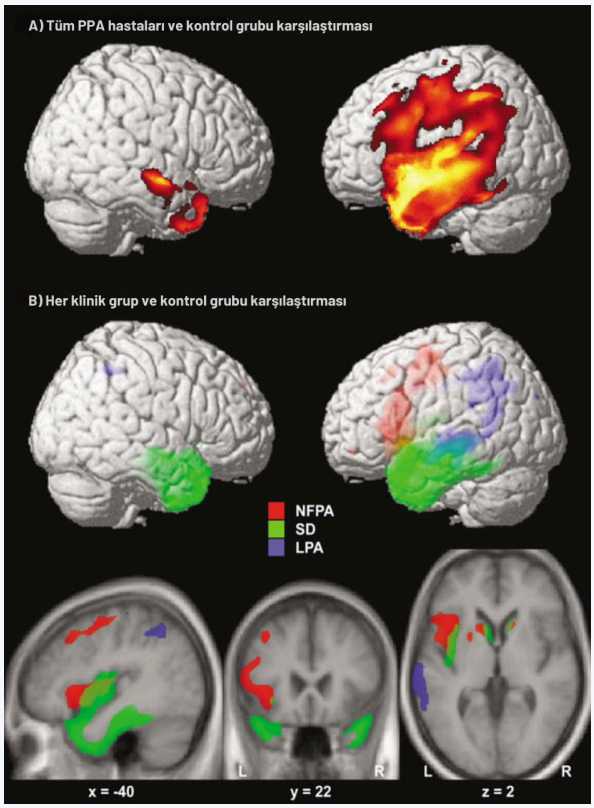
MRG'de, hastalığın erken evresinde genel beyin hacim kaybı genellikle hafif düzeydedir; ancak baskın hemisferin (çoğunlukla sol) dil bölgelerinde fokal kortikal atrofi mevcuttur. Her varyantın atrofisinin en yoğun olduğu bir odak noktası vardır [19]:

tavPPA: MRG tipik olarak sol inferior frontal girus (Broca alanı) ve insulada, anterior superior temporal girus ve premotor kortekse uzanan atrofi gösterir [21]. Sol frontal operkulum (Broca çevresi) tutarlı bir şekilde maksimum doku kaybının görüldüğü bölgedir. Bu bölgesel tutulum, zorlu konuşma ve gramer bozuklukları ile ilişkilidir. Volümetrik MRG veya tensör-tabanlı morfometri çalışmalarında, tavPPA olgularında bu sol fronto-insüler atrofiyi doğrulayan bulgulara rastlanır; hastalığın evresine bağlı olarak bazal gangliyonlar ve suplamanter motor alanlarda da atrofi eşlik edebilir [87,116]. FDG-PET'te, aynı bölgelerde (sol frontal insular korteks) hipometabolizma vardır. Bu değişiklikler, tavPPA'y lvPPA, svPPA ve tipik AH'den ayırır.

svPPA: Ayırt edici özellik, özellikle solda belirgin olmak üzere, anterior temporal loblarda atrofidir [20,49]. MRG, anterior inferior ve orta temporal girus, temporal kutup ve sıklıkla ventral temporal (fusiform) bölgede korteksin belirgin incelmesini gösterir [43]. Bu durum o kadar ileri düzeyde olabilir ki temporal kutuplar "bıçak sırtı" gibi görünür. Atrofi bilateral olmakla birlikte genellikle asimetriktir, sol taraf daha fazla etkilenir (belirgin dil bozukluğunu açıklar) ve sağ ATL genellikle daha az ama belirgin atrofi gösterir (ki bu, kişiye özgü bilgilerin kaybı veya empati gibi davranış değişikliklerini açıklayabilir) [117]. PET/SPECT, aynı bölgelerde metabolizma/perfüzyon azalması gösterir. Bu tarz, semantik demansın tanısı için neredeyse kesin bir belirleyicidir; bu tür fokal temporal kutup dejenerasyonuna neden olan başka çok az durum vardır. Nöroradyologlar, demans semptomları olan orta yaşlı hastalarda "anterior temporal lob hacim kaybı" ile MRG'de svPPA'yı sıklıkla tanımlayabilirler.

lvPPA: Görüntülemede ayırt edici özellik, sol posterior perisylvian kortekste, özellikle sol posterior superior temporal girus (Wernicke alanı) ve sol inferior parietal lobülde (angular girus, supramarginal girus) atrofidir [113]. Ayrıca sol posterior orta temporal girus da tutulabilir. Bu bölge, fonolojik döngü ve dil entegrasyon alanının parçasıdır; lvPPA'daki fonolojik ve çalışma belleği bozuklukları ile uyumludur. MRG'de, sol Silviyen fissürün posteriorunda genişleme ve sol temporoparietal kavşakta hacim kaybı sık görülür, beynin diğer bölgeleri görece korunur [114]. FDG-PET, aynı sol temporoparietal bölgelerde hipometabolizma gösterir; bu tarz, dil bozuklukları ile kendini gösteren erken başlangıçlı AH ile büyük ölçüde örtüşür. Nitekim, lvPPA'da görüntüleme sıklıkla "amiloid pozitif atipik AH" tanısı için gerekli kriterleri karşılar - bu, öncelikle sol hemisferik parietotemporal hipometabolizmadır. Önemli olarak, medial temporal lob (hippokampal) hacmi, tipik AH'den farklı olarak erken lvPPA'da genellikle görece korunmuştur, bu da fenotipin atipik olduğuna dair bir başka ipucudur.

Tüm varyantlarda, atrofi hastalık ilerledikçe kötüleşme ve yayılma eğilimindedir, ancak genellikle asimetrik (sol > sağ) kalır. Rogalski ve ark. (2011) tarafından yapılan boylamsal bir MRG çalışması, her PPA alt tipinin atrofisinin zamanla ilk merkezden dışa doğru yayıldığını; tavPPA atrofisinin frontal premotor ve kontralateral alanlara daha fazla yayıldığını, svPPA atrofisinin temporal loblarda posterior olarak ve kontralateral ATL'ye yayıldığını ve lvPPA atrofisinin sonunda daha fazla frontal veya hatta anterior temporal korteksi tuttuğunu göstermiştir [112]. Bununla birlikte, lvPPA, muhtemelen AH patolojisinin bölgesel olarak daha az sınırlı olması nedeniyle, diğer varyantlara göre başlangıçta daha yaygın kortikal atrofi gösterme eğilimindedir [52,118]. lvPPA'da bu daha geniş tutulum, bazı hastaların neden karma bozukluklar (semantik veya agramatik özellikler) geliştirdiğini açıklayabilir - altta yatan dejenerasyon sadece temporoparietal bölgeyle sınırlı değildir [113,114]. Şekil 1'deki nörogörüntüleme bulguları, farklı PPA varyantlarında özgün atrofi paternlerini göstermektedir [19].



Şekil 1. PPA Varyantlarında Kortikal Atrofi Paternleri [19]

(A) Tüm primer progresif afazi (PPA) olgularında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı atrofi gösteren alanlar.

(B) Her klinik alt grubun, kontrol grubuna kıyasla anlamlı atrofi gösteren bölgeleri üç farklı renkte gösterilmiştir: kırmızı = akıcı olmayan progresif afazi (NFPA), yeşil = semantik demans (SD) ve mavi = logopenik progresif afazi (LPA).

Tüm görüntüler, SPM yazılımı kullanılarak, her karşılaştırma için çoklu karşılaştırmalara göre düzeltilmiş $p < 0,05$ istatistiksel eşiği ile elde edilmiştir. Anlamlı gri cevher kaybı bölgeleri, Montreal Nörolojik Enstitüsü'nün standart beyni üzerinde üç boyutlu olarak (A, B) ve şablon görüntünün elde edilmesinde kullanılan taramaların ortalama görüntüsü üzerine yerleştirilmiş aksiyal, koronal ve sagittal kesitler üzerinde (B) gösterilmiştir. Kesitlerin koordinatları, NFPA-kontrol karşılaştırmasında sol insula kümesinin tepe noktasına karşılık gelmektedir. (B) panelindeki renk doygunluğu, kortikal yüzeyden derinliğe olan mesafeyi göstermektedir (*daha az doygun = daha derin*).

(Gorno-Tempini ve ark., 2004'ten yazarın izniyle alınmıştır [19])

Beyaz cevher görüntüleme (DTI) çalışmaları, PPA'da dil yollarına özgü dejenerasyonu ortaya koyar. Örneğin, tavPPA'da, frontal ve temporal dil alanlarını birbirine bağlayan sol superior longitudinal fasikulus (özellikle arkuat fasikulus bileşeni) yoğun olarak etkilenir [119,120]. DTI çalışmaları, agramatizm şiddetiyle ilişkili olarak bu dorsal yolaklarda fraksiyonel anizotropi (FA) ve bağlantısallığın azaldığını göstermektedir [121]. svPPA'da, semantik işleme kapasitesinin kaybına karşılık gelen ventral semantik ağ yolakları (inferior longitudinal fasikül, unsinat fasikül) özellikle etkilenir [122]. Logopenik PPA, arkuat fasikülün sol temporoparietal segmentinde ve ayrıca çalışma belleğini destekleyen bazı frontal-parietal bağlantılarda bozulma gösterir [123,124]. Bu yolak değişiklikleri genellikle erken aşamalarda belirgin gri cevher atrofisinden önce ortaya çıkar, bu da DTI'yi potansiyel bir erken belirteç haline getirir.

Fonksiyonel MRI (fMRI) ve ağ bağlantı çalışmaları, PPA'nın ağ düzeyinde bir bozukluk olduğunu daha da netleştirmiştir. İstirahat durumu fMRI, PPA hastalarında sol taraflı dil ağında bağlantının azaldığını ve bazen homolog sağ hemisfer ağlarında muhtemelen kompansatuar bağlantının arttığını ortaya koymuştur [125,126]. Hastalık ilerledikçe, bu ağların bütünlüğü azalır ve bu durum klinik kötüleşmeyle paraleldir.

Görüntülemenin ötesinde, PPA'da altta yatan patolojiyi belirlemek için biyobelirteçler giderek daha fazla kullanılmaktadır:

Amiloid PET taramaları (Pittsburgh Compound B veya florbetapir gibi izleyiciler kullanılarak), logopenik PPA vakalarının çoğunda pozitif sonuç verir ve AH'nin Aβ birikimini doğrular. Buna karşın, tavPPA ve svPPA hastaları genellikle amiloid negatiftir. Bu nedenle, amiloid PET, lvPPA (AH) ile FTLD-PPA'yı in vivo olarak ayırt etmeye yardımcı olabilir. Benzer şekilde, BOS analizi genellikle lvPPA'da Alzheimer benzeri profil (düşük Aβ42, yüksek fosfo-tau) gösterirken, tav/svPPA genellikle normal veya FTLD benzeri BOS profilleri gösterir [52,113]. Son zamanlarda, plazma pTau127 ve diğer kan biyobelirteçleri, PPA ile çok ilgili olan AH patolojisini %90'ın üzerinde doğrulukla tespit etmiştir [127,128]. Bir PPA hastasında plazma pTau yüksekse veya amiloid PET pozitifse, klinik özellikler klasik olmasa bile, bu durum logopenik Alzheimer varyantını güçlü bir şekilde düşündürür.

Mutasyonlar için genetik testler (GRN, C9orf72, MAPT), daha önce tartışıldığı gibi, PPA'nın bir alt grubunda nedeni belirleyebilir. Örneğin, PPA'lı bir progranulin mutasyonu taşıyıcısı, FTLD-TDP patolojisine sahiptir. tavPPA ve güçlü bir aile öyküsü olan bir hastada, bu genler için test yapılması düşünülebilir.

Nöropsikolojik profil de bir belirteç olarak düşünülmelidir: bazı çalışmalarda, lvPPA hastalarının tav/sv hastalarına göre epizodik bellek testlerinde daha kötü performans gösterdiğini ve bunun hippokampal fonksiyonu etkileyen gizli AH patolojisi ile tutarlı olduğu bulunmuştur [113]. Tersine, svPPA hastaları tav'a PPA kıyasla (geç dönemlere kadar) nispeten sağlam yürütücü işlevlere sahiptir. Bu farklılıklar kesin olmasa da ipuçları sağlayabilir.

Elektrofizyoloji (EEG/MEG): Klinikte rutin olarak kullanılmamaktadır, ancak araştırmalar MEG'in PPA'da anormal ağ dinamiklerini (örneğin, dil ağlarında azalmış senkronizasyon) tespit edebileceğini göstermektedir.

Özetle, nörogörüntüleme sadece tanı koymada yardımcı olmakla kalmaz (her PPA varyantının karakteristik tarzlarını göstererek), aynı zamanda PPA'nın altında yatan ağ dejenerasyonunun anlaşılmasına da ışık tutar. Atrofi tarzlarının makine öğrenimi ile sınıflandırılması gibi gelişmeler, PPA'nın erken tanısında ve varyantların sınıflandırılmasında umut vadetmektedir. Örneğin, normatif karşılaştırmalarla otomatik MRI volümetrisi, bazen sadece atrofi örüntüsüne göre bir hastayı svPPA veya tavPPA olarak doğru bir şekilde tanımlayabilir [129,130]. Gelecekte tau veya TDP-43'ü hedef alan spesifik tedaviler ortaya çıktıkça, görüntüleme ve moleküler biyobelirteçler uygun hastaları seçmek için kritik öneme sahip olacaktır (örneğin, anti-amiloid ilacından fayda görebilecek amiloid pozitif lvPPA hastasını, FTLD denemesine kaydolması gereken amiloid negatif hastadan ayırmak).

PPA VARYANTLARI: KLİNİK PROFİLLER

Bu bölümde, PPA'nın üç ana varyantı ayrıntılı biçimde ele alınacaktır. Her varyant için, 2011 uluslararası uzlaşımı ve sonrasında yapılan güncellemeler doğrultusunda tanım ve tanı ölçütleri; karakteristik dil ve bilişsel özellikler, eşlik eden dil dışı klinik bulgular; tipik nörogörüntüleme örüntüleri; ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken durumlar; bilinen genetik ve biyobelirteç ilişkileri ile güncel güçlükler ve son gelişmeler sistematik olarak incelenecektir. Burada aktarılacak klinik tablolar prototipik örnekleri yansıtmakla birlikte, bireysel olguların özellikle hastalığın ileri evrelerinde bu tanımlardan sapabileceği unutulmamalıdır.

TUTUK/AGRAMATİK VARYANT (tavPPA)

Tanım ve Terminoloji

PPA'nın tutuk/agramatik varyantı (tavPPA), konuşma üretimi ve gramer kullanımında bozukluk ile tanımlanır. Hastalar, agramatizm (gramer yapısında hatalar/eksiklikler) ve/veya konuşma apraksisi (ses üretiminde bozulmaya yol açan motor programlama güçlüğü) ile birlikte çabalı ve tutuk konuşurlar [2,4]. Agramatizm veya konuşma apraksisi (*apraxia of speech* - AOS) tek başına baskın belirti olabileceğinden, bazı hastalar daha "agramatik" (artikülasyon görece korunmuş ancak kısa ifadelerin sık kullanımıyla seyreden telgrafik konuşma), bazıları ise daha "apraktik" (yavaş, tereddütlü, kesintili konuşma ancak kısa ifadelerde korunan sözdizimi) bir konuşma içeriğine sahiptir. Çoğu olguda her iki özellik de farklı derecelerde bir arada bulunur. Bu varyant tarihsel olarak *"Progresif Tutuk Afazi" (progressive non-fluent aphasia - PNFA)* olarak adlandırılmıştır [17]. 2011 uluslararası konsensüsünde ise "tutuk/agramatik" terimi tercih edilmiştir; bu adlandırma ile, tutuk konuşma veya dilbilgisel bozulmadan herhangi birinin tanı için yeterli olduğu vurgulanmış ve dil hatası olmayan, yalnızca disprozodi ya da motor konuşma bozukluğu olan olgular (bunlar PPAOS (*primary progressive* apraxia of speech) olarak sınıflandırılır, PPA tanımının dışında kalır) dışlanmıştır. Klinik pratikte tavPPA, ilerleyici Broca afazisi olarak da düşünülebilir: konuşma akıcı değildir, belirgin bir çaba gerektirir, cümle yapıları basitleşir ve gramer ekleri eksik kalır.

Tanı kriterleri

Tanı için aşağıdakilerden en az biri gereklidir:

(a) dil üretiminde agramatizm ve/veya

(b) konuşma apraksisi (konuşma seslerinde hatalar ve yavaş, zorlu konuşma)

Ayrıca, hastalar aşağıdaki destekleyici özelliklerden en az ikisine sahip olmalıdır: karmaşık cümleleri anlama bozukluğu, buna karşın korunmuş tek kelime anlama ve nesne bilgisi [75,4]. Başka bir deyişle, gramer açısından karmaşık cümleleri (gömülü cümleler veya edilgen yapı gibi) anlamakta güçlük çekebilirler, ancak kelime düzeyinde anlama becerileri bozulmamıştır (semantik bilgi kaybı yoktur). Cümle tekrarı, genellikle *söz dizimsel (sentaktik) karmaşıklık ile orantılı olarak* bozulur - basit bir cümleyi tekrarlamak sorun olmayabilir, ancak karmaşık bir cümlenin tekrarı sırasında hatalar ortaya çıkar.

Çoğu olguda konuşma apraksisi ve agramatizm birlikte görülür. Nöropsikolojik testlerde **agramatizm**, işlev kelimelerinin (ör. "ve", "ama") ve çekim son eklerinin (çoğul -ler, geçmiş zaman -di, mişti) atlanması veya değiştirilmesi ile ortaya çıkar ve "telgraf" konuşma ile sonuçlanır [35,131]. Cümleler kısalır ve kelime sırası hataları görülebilir. Konuşma apraksisi, konuşmaya başlamada zorluk, fonetik hatalar, hece bölünmesi ve kendi kendini düzeltmeye yönelik yanlış başlangıçlarla kendini gösterir [25,26]. Hastalar genellikle ne söylemek istediklerini biliyor gibi görünürler, ancak bunu doğru bir şekilde "ifade edemezler". Konuşma ritmi düzensizleşir ve prozodi bozulur (monoton ya da kesik tonlama) [132,133]. Hastalık ilerledikçe, konuşma çok zorlaşabilir ve çok sayıda ses hatası (fonemik parafazi) ortaya çıkabilir ve sonunda hasta neredeyse tamamen konuşamaz hale gelebilir.

Dil ve Kognitif Profil

En belirgin özellik tutuk konuşmadır. Günlük konuşma sırasında hastalar kısa, duraklamalarla bölünmüş ifadeler üretir; sözcükleri hecelere ayırarak söyleyebilir, bu nedenle kekeler gibi görünebilirler. Nicel bir belirteç, konuşma hızının azalmasıdır (örneğin, resim betimleme görevinde dakikada 50 kelimeden az, normal konuşmada dakikada 100 kelimeden fazla) [133]. Ses hataları arasında fonemik parafaziler (yanlış sesler) ve fonetik distorsiyonlar bulunur. Tipik bir bulgu, çok heceli tekerlemeleri veya karmaşık cümleleri tekrarlama güçlüğüdür, bu durum motor dizilim güçlüğünden kaynaklanır. Dilbilgisi hem dil üretiminde hem de anlamada (genellikle daha az derecede) bozulmuştur. Hastalar, işlevsel dilbilgisi öğelerinden (bağlaç, yardımcı fiil ve son eklerin atlandığı) yoksun cümleler kurar ve çoğunlukla basit özne-fiil-nesne yapısında sadeleştirilmiş sözdizimi kullanırlar [131,35]. Örneğin, "Oğlum... üniversite... ders... şey... öğrenci... iyi" ifadesi, "Oğlum üniversitede ders veriyor; iyi bir öğrencidir" anlamına gelebilir. İşlevsel kelimeler eksik olmasına rağmen, iletilmek istenen mesaj yine de bir şekilde anlaşılabilir; bu nedenle "telgraf tarzında ama bilgilendirici" konuşma olarak tanımlanır. Anlama açısından, kelimeleri ve devrik olmayan basit cümleleri ayrı ayrı kavrayabilirler, ancak uzun veya sözdizimsel olarak karmaşık cümleler zorluk yaratır- örneğin, "Köpek kedi tarafından kovalandı" cümlesini yanlış anlayabilirler, çünkü bu cümle kanonik olmayan bir yapıyı çözümlemeyi gerektirir. Fonoloji ve sözdizimi bozuklukları sıklıkla birlikte görülür, ancak hangisinin daha baskın olduğu hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir.

Diğer kognitif alanlar erken dönemde genellikle korunmuştur. Bellek, görsel-mekânsal beceriler, hesaplama gibi işlevler ilk aşamada normal olarak test edilir [2]. Yürütücü işlevler, özellikle dil kullanımı ya da karmaşık ardışık işlem gerektiren görevlerde hafif düzeyde azalabilir; bazı hastalar, İz Çizme (Trail Making) veya çok adımlı sözel komutlar gibi görevlerde zorlanabilir, ki bu durum kısmen afazilerine bağlıdır. Önemli bir nokta, hastaların konuşma sorunlarının farkında olmaları ve bu durumdan ötürü hayal kırıklığı yaşayabilmeleridir. tavPPA ilerledikçe, frontal lob tutulumuna bağlı olabilecek yürütücü işlev bozuklukları daha belirgin hale gelebilir ve çalışma belleği sınırlılıkları ortaya çıkabilir; örneğin, zihinden aritmetik yapmakta ya da bir konuşma akışını sürdürmekte güçlük çekebilirler [21,47]. Bununla birlikte, saf tavPPA olguları, hastalık orta evrede dahi olsa, ana sorunlarının konuşma çıktısındaki bozulma olduğunun farkındadır ve sözel olmayan problem çözme becerilerini çoğu zaman iyi bir şekilde yerine getirebilirler.

Dil dışı özellikler: Tanım gereği, başlangıçta davranış ve bellek işlevleri nispeten etkilenmez. Zamanla, tavPPA hastalarının bir kısmında motor sendromlarla örtüşen bulgular gelişebilir. İleri evrelerde hastaların yaklaşık %40'ında akinetik-rijit parkinsonizm veya ekstremite apraksisi görülebilir; bu durum özellikle altta PSP (progresif supranükleer palsi), KBD (kortikobazal dejenerasyon) veya GGT (globuler glial taupati) gibi tauopatilerin varlığında ortaya çıkar [134,135]. Bu motor bulgular, hareketlerde yavaşlama, ince motor görevlerde zorlanma veya düşme ile kendini gösterebilir. Bazı olgular hastalığın ilerleyen yıllarında tam PSP sendromu (vertikal bakış felci, aksiyel rijidite) veya kortikobazal sendroma (asimetrik ekstremite apraksisi, miyoklonus) evrilebilir [40,136].

Başka bir alt grup (özellikle TDP patolojisi varlığında) davranışsal varyant FTD'ye (dvFTD) benzer davranış değişiklikleri geliştirebilir: yaklaşık %40'ında apati, %40'ında empati kaybı, daha az sıklıkla irritabilite veya disinhibisyon [134,135]. Bu davranışlar genellikle dvFTD'dekinden daha hafiftir ve daha geç ortaya çıkar, ancak bakım sürecini zorlaştırabilir.

Klinik izlem açısından öne çıkan bir diğer konu, tavPPA hastalarının yaklaşık %10-20'sinin sonunda kas güçsüzlüğü, atrofi veya fasikülasyonlar gibi motor nöron hastalığı (ALS) belirtileri geliştirebilmesidir [136]. PPA'nın ALS ile birlikte görülmesi, genellikle TDP-43 tip B patolojisine (daha yaygın ve yayılım gösteren bir dejeneratif süreç) işaret eder, GGT seyrinde de görülebilir. Klinisyenler, takip sırasında disfaji veya ekstremite güçsüzlüğü olup olmadığını izlemelidir, çünkü bunların ortaya çıkması tedaviyi önemli ölçüde değiştirir. Emosyonel açıdan, tavPPA hastaları konuşmalarının giderek kötüleştiğinin farkında oldukları için depresif hale gelebilirler; yaklaşık %30'unda tedavi gerektirebilecek anksiyete veya depresif bozukluk gelişir. Bu durumun tedavi gerektirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Nörogörüntüleme

tavPPA'da MRG klasik olarak fokal sol frontal lob atrofisi gösterir, özellikle inferior frontal girus (Broca alanı), anterior insula ve sıklıkla presantral girus (yüz/gırtlak motor korteksi) ve bazal ganglionlara uzanır. Sol Sylvian fissür anteriorunda sıklıkla ex vacuo dilatasyon görülür. Atrofi, erken dönemde hafif görünebilir, ancak volumetrik ölçümlerde belirgindir. Gorno-Tempini ve ark. (2004) tarafından yapılan bir VBM (voksel tabanlı morfometri) çalışmasında, tavPPA hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında en belirgin gri cevher kaybı sol inferior frontal ve insular bölgelerde saptanmıştır. Bu bölgelerin altında yer alan beyaz cevher volümünde de (anterior arcuate fasciculus) azalma gözlenir [19].

Hastalık ilerledikçe atrofi, daha az belirgin olmakla birlikte kontralateral (sağ) frontal bölgeye yayılabilir (Rogalski et al., 2011). PET veya SPECT görüntüleme, yapısal lezyonları yansıtan sol frontal hipometabolizma/hipoperfüzyon gösterir [112,137]. Hastada eşlik eden PSP/KBD özellikleri varsa, daha sonra orta beyin veya parietal lob değişiklikleri de görülebilir, ancak bunlar primer bulgular değildir. Uzlaşım kriterlerine göre, klinik tanı sağlanmışsa ve MRG/PET beklenen sol fronto-insüler atrofi veya hipometabolizma tarzı gösteriyorsa "görüntüleme ile desteklenmiş tavPPA tanısı" konabilir [113].

Ayırıcı Tanı: tavPPA için başlıca ayırıcı tanılar, tutuk afaziye neden olan durumları kapsar:

İnme kaynaklı Broca afazisi: Broca bölgesinde kronik sol orta serebral arter enfarktüsü, çok benzer tutuk, agramatik konuşmaya neden olabilir. Temel fark, başlangıç ve seyirdedir - inme akut başlangıçlıdır ve genellikle iyileşme eğilimindedir veya en azından stabilize olur, oysa PPA sinsi başlangıçlı ve ilerleyicidir. Nörogörüntüleme eski bir enfarktüs gösteriyorsa, tanım gereği PPA değildir. Ancak, yaşlı bir hastada bazen eski küçük bir inme ile erken PPA bir arada bulunabilir, bu durumda ayırıcı tanı zor olabilir. Dikkatli bir öykü (ilerleyici mi, ani mi?) çok önemlidir.

Primer Progresif Konuşma Apraksisi (PPAOS): Dejeneratif sürecin (genellikle tauopati) gramer veya kelime anlama bozukluğu olmaksızın esas olarak motor konuşma programlamasını etkilediği bir durumdur. Bu tür hastalar yavaş ve zorlukla konuşurlar (saf konuşma apraksisi) ancak gerçek afazi yoktur. PPAOS, tavPPA'nın kardeş sendromu olarak görülebilir. Klinik olarak, bir hastada sadece fonetik bozukluklar ve prozodi bozukluğu varsa, ancak gramer açısından kusursuz (kısa da olsa) cümleler kuruyor ve grameri anlamada sorun yaşamıyorsa, bazı uzmanlar bunu tavPPA yerine PPAOS olarak adlandırır [102,25]. Bu bölüm kapsamında, saf PPAOS PPA'dan hariç tutulmuştur, ancak gerçekte bu iki durum arasında klinik örtüşme vardır. PPAOS hastaları genellikle daha sonra tavPPA veya PSP sendromu geliştirir.

Diğer nörodejenerasyonlardan kaynaklanan motor konuşma bozuklukları: Örneğin, kortikobazal sendrom veya PSP'li bazı hastalar erken dönemde belirgin konuşma apraksisi gösterebilir. Ancak dil testlerinde agramatizm veya anlama sorunu saptanmıyorsa, bunlar "konuşma apraksisi ile seyreden PSP" olarak sınıflandırılır. Hem AOS hem de afazi bir aradaysa, tavPPA tanısı uygun olur ve eşlik eden sendrom not edilir.

Konuşma çıktısını azaltan psikiyatrik veya bilişsel bozukluklar: Şiddetli depresyon veya apati, hastaların neredeyse hiç konuşmamasına neden olabilir (psödo-akıcı olmayan afazi). Ancak, konuştuklarında dil yapıları bozuk değildir ve gerçek afazik hatalar görülmez. Kognitif testler bunları ayırt edebilir.

Genetik ve patoloji:

Daha önce de belirtildiği gibi, tavPPA sıklıkla FTLD-tau veya FTLD-TDP patolojisi ile ilişkilidir. Bir tavPPA hastasında Parkinsonizm veya vertikal bakış felci varsa, altta yatan patolojinin PSP (4R tau) olma olasılığı yüksektir. Yabancı el fenomeni veya asimetrik rijidite/apraksi varsa, bu durum KBD (yine 4R tau) düşündürür [138,139]. Aile öyküsü pozitif veya davranış değişiklikleri belirginse, GRN mutasyonu (TDP-43 tip A'ya yol açar) akla gelmelidir. GRN mutasyonu taşıyıcılarında, frontal atrofiye ek olarak asimetrik parietal atrofi de görülebilir; bu durum literatürde bazen "parietal özellikli PNFA" olarak adlandırılır. C9orf72 ekspansiyonları, motor nöron hastalığı ile birlikte tutuk afaziye yol açabilir; bu olgular tipik olarak TDP-43 tip B patolojisine sahiptir. Bu ipuçlarının olmadığı sporadik vakalarda, patoloji tau veya TDP alt tiplerinden herhangi biri olabilir. Günümüzde tau için PET görüntüleme belirteçleri

mevcuttur, ancak PSP/KBD tespiti için henüz tam olarak doğrulanmamıştır. Bazı çalışmalar, belirli patolojilerde (FTD-ALS gibi) tavPPA'da BOS veya kanda nörofilament hafif zincir (NfL) düzeyinin yüksek olabileceğini bildirmiştir, ancak özgüllüğü sınırlıdır.

Önemli klinik zorluklar:

tavPPA'da klinik açıdan öne çıkan zorluklardan biri, motor konuşma bozukluğunun yönetimidir. Konuşma apraksisi kötüleştikçe, hastalar kelimeleri bilmelerine rağmen iletişim kurmakta zorlanabilirler (kilitli kalma hissi). Erken evrede konuşma terapisi, konuşma hızını yavaşlatma ve ritimden yararlanma (ör. melodik intonasyon terapisi) teknikleri ile akıcılığın artırılmasına odaklanabilir. Diğer bir zorluk, agramatizmin ölçülmesinin zor olmasıdır; agramatizm hafif olabilir veya AOS tarafından maskelenebilir. Araştırmalar, standart afazi testlerinin hafif agramatizmi tespit edemeyebileceğini göstermiştir; bu nedenle özel değerlendirme araçlarının (örneğin cümle üretme görevleri veya gramer anlama testleri) kullanılması gerekir. Sonuç olarak, bu ince belirtiler gözden kaçarsa bazı hastalar yanlış sınıflandırılabilir. Araştırma perspektifinden bakıldığında tavPPA, patoloji yönünden en heterojen varyanttır ve bu durum klinik çalışmaların tasarımını güçleştirir; örneğin, yalnızca tauopatilerde etkili olabilecek bir tedavi, ancak altta tau patolojisi bulunan alt gruba fayda sağlayacaktır.

Güncel gelişmeler:

Otomatik konuşma analizi ve yapay zeka alanındaki gelişmeler tavPPA için umut vericidir. Örneğin, bilgisayar algoritmaları bir hastanın konuşma kaydını analiz ederek duraklamaları, ses hatalarını ve gramer karmaşıklığını ölçebilir ve böylece daha erken ve objektif tanı konulmasına yardımcı olabilir. Biyolojik tedavi cephesinde, PSP/KBD gibi sıklıkla tavPPA fenotipi ile başlayan tauopatilere yönelik tedaviler (anti-tau antikorları veya tau agregasyon inhibitörleri gibi) yoğun ilgi görmektedir. Bu tedaviler klinik araştırma aşamasındadır ve başarılı olmaları halinde, tau patolojisi olduğu tespit edilen tavPPA hastalarına uygulanabilir. Ayrıca konuşma çıktısını iyileştirmek amacıyla sol frontal bölgelere uygulanan transkraniyal stimülasyon (rTMS veya tDCS) yöntemleri üzerinde çalışmalar yürütülmektedir. Bazı küçük çaplı çalışmalar, stimülasyon sonrası isimlendirme veya akıcılıkta iyileşme olduğunu göstermiştir, ancak daha geniş kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır [102].

Örnek olgu:

Altmış yaşında sağ elli bir kadın, iki yıldır giderek artan konuşma güçlüğü şikayeti ile başvuruyor. Ne söylemek istediğini biliyor, ancak kelimeleri çıkaramadığını söylüyor. Sık sık kısa cümleler kuruyor ve işlevsel kelimeleri atlıyor. Muayenede, gününü anlatması istendiğinde, *"Sabah... kalk... kahve... yapmak... kızım okul"* şeklinde yanıt veriyor. Tek kelimeleri sorunsuz tekrarlayabiliyor, ancak karmaşık cümlelerde zorlanıyor. Adlandırmasında hafif derecede bozukluk var. Basit komutları yerine getiriyor, ancak "Kaplanın kovaladığı aslan daha büyük" gibi dilbilgisel olarak karmaşık cümlelerde anlamı çözemiyor. Bellek veya görsel-mekansal işlevleri korunmuş. MRG'de belirgin sol frontal atrofi dikkat çekiyor.

Olgu, ilerleyici Broca afazisi spektrumunda değerlendiriliyor. İzlemde konuşma akıcılığı azalıyor, cümleler tek kelime veya hece düzeyine geriliyor. Üçüncü yılın sonunda ekstremitelerde katılık ve spontan yüz ifadesinde azalma (PSP ile uyumlu) gelişiyor. Bu seyir, altta yatan 4R-tau patolojisini düşündürüyor.

Özet:

tavPPA, ifade dilinin oluşturulmasında bozulma ile karakterize, sıklıkla konuşma apraksisinin eşlik ettiği ve sol frontal dejenerasyona bağlı olarak gelişen, Broca afazisine benzer ilerleyici bir afazidir. Önemli noktalar: konuşma tutukdur, dil çıktısı agramatiktir, konuşma apraksisi yaygındır, tek kelime anlama büyük ölçüde korunur ancak karmaşık sözdiziminde zorlanılır ve patoloji genellikle FTLD (sıklıkla tau) olma

eğilimindedir. tavPPA'lı bir olguyla karşılaşıldığında, prognoz ve bakıma rehberlik edebilecek motor belirtilerin veya davranış değişikliklerinin gelişimi de izlenmelidir.

SEMANTİK VARYANT PPA (svPPA)

Tanım ve Terminoloji

PPA'nın semantik varyantı (svPPA), kelime anlamlarının ciddi şekilde kaybolduğu akıcı anomik afazi tablosu ile tanımlanır. svPPA hastaları gramer açısından doğru ve artikülasyonu uygun bir şekilde konuşsalar da, konuşmaları içerik açısından "boş"tur çünkü nesnelerin isimlerini hatırlayamazlar ve daha az sıklıkta kullanılan kelimeleri anlamada güçlük çekerler.

Temel sorun, dünyayla ilgili olgusal ve kavramsal bilgilerin (kelime anlamları dahil) depolandığı semantik bellektedir [140,37]. Bu nedenle, svPPA hastalarında çok bileşenli bir semantik bozukluk gözlenir: nesne adlandırmada, kelimeleri anlamakta, kişileri (özellikle az tanıdıklarını) tanımakta güçlük çekerler; ileri evrelerde nesneleri veya yiyecekleri görsel veya koku duyusu ile tanıma yetileri de bozulabilir. Bu tablo, Snowden ve ark. (1989) tarafından Semantik Demans (SD) olarak tanımlanmıştır [13].

2011 kriterlerinde SD, "primer progresif afazinin semantik varyantı" olarak sınıflandırılmış ve semantik işlemleme bozukluğunun ana sorun olduğu vurgulanmıştır. Prototipik sunum, örneğin bir devekuşu resmine bakıp onu "o büyük kuş" veya sadece "hayvan" olarak adlandıran, çünkü belirli kelimeyi ve kavramı unutmuş olan veya *"Nar nedir? Bu kelimeyi duydum ama ne olduğunu bilmiyorum" diye soran bir hastadır.* Konuşma akıcıdır, cümle uzunluğu ve fonoloji normaldir, ancak anomi nedeniyle sık sık genel şemsiye terimler (şey, eşya) veya dolaylı ifadeler kullanılır [49,4]. Günümüzde birçok uzman "semantik demans" ve "svPPA" terimlerini birbirinin yerine kullanmaktadır. Ancak svPPA'da ilk ve izole bulgu tek kelime anlama bozukluğu iken, semantik demansta buna eşlik eden multimodal tutulumun neden olduğu daha global bir demans tablosu söz konusudur.

Tanı kriterleri

Uzlaşım kriterlerine göre svPPA tanısı, iki temel özelliğin her ikisinin de bulunmasını gerektirir [4,49]:

(1) Konfrontasyon adlandırmada bozukluk (özellikle sıklığı az olan veya belirli nesneler için)

(2) Tek kelime anlama bozukluğu

Pratikte bu hastalar, motor konuşma sorunu olmamasına rağmen resim veya nesneleri adlandıramazlar ve onlara tek bir kelime söylediğinizde (özellikle nadir kullanılan bir kelime) anlamayabilirler. Buna ek olarak, destekleyici özelliklerden en az üçünün bulunması gerekir: nesne bilgisinde kayıp (özellikle daha az tanıdık nesneler için, sözel olmayan bağlamlarda bile), yüzeysel disleksi veya disgrafi (kelimeye özgü bilginin kaybı nedeniyle fonolojiye bağımlılığı yansıtan düzensiz kelimeleri okuma veya heceleme zorluğu), tekrarlamanın korunması ve motor konuşma ve gramerin korunması (konuşma akıcı ve sözdizimsel olarak doğrudur) [22,141]. Tanıyı desteklemek amacıyla görüntülemede anterior temporal loblarda solda belirgin olmak üzere atrofi veya hipometabolizma izlenmelidir [142,53].

Klinik özellikler

Semantik varyant PPA'lı hastalar genellikle yavaş ilerleyen anomi ile başvurur. Tek kelime anlama bozukluğu erken dönemde özel isimlerle başlar. Sık görmedikleri kişilerin isimlerini veya belirli semtlerin, binaların, anıtların isimlerini hatırlamakta güçlük çekerler. Konuşma sırasında, aradıkları özgül sözcükleri bulamadıkları için sıklıkla zamirler veya "bilirsin, şu şey, hani, o" gibi belirsiz ifadeler kullanırlar [49,4]. Hastalık ilerledikçe anomi derinleşir: "çaydanlık" veya "kemer" gibi sık kullanılan kelimeler bile unutulabilir [13,48]. Örneğin, bir svPPA hastasına "*Kütüphane* ne demek?" diye sorulduğunda, "Emin değilim, o nedir?" diye cevap verebilir [143,144]. Bununla birlikte, konuşmaları akıcı olmaya devam

eder: normal prozodi ile gramer açısından doğru cümleler kurarlar ve bunun için çaba harcamazlar. Genellikle, çok tanıdık konular (günlük rutinleri gibi) hakkında konuşurlarsa, dinleyenler hemen bir sorun fark etmeyebilir, çünkü hala hatırladıkları sık kullanılan kelimeleri kullanırlar [13,48]. Ancak daha az bilinen konulara geçildiğinde, tereddüt etmeye veya belirsiz bir dil kullanmaya başlarlar. Ayırt edici bir özellik, semantik parafazilerdir - bir kelimeyi, anlamı yakın veya örtüşen başka bir kelimeyle değiştirmek (örneğin, "zebra"ya "at" demek veya mühendis olan birine "O bir tür doktor... avukat demek istedim" şeklinde telafi etmek). Ayrıca anlam kategorilerinde aşırı genelleme de yapabilirler (örneğin, ince ayrımları ayırt edemedikleri için dört ayaklı tüm hayvanlara "köpek" demek gibi).

Zaman içinde sağ ATL atrofisi belirginleştikçe tek kelime anlama bozukluğuna önce görsel, sonra transmodal asosiyatif agnoziler eşlik etmeye başlar. Aşina yüzler tanınmayabilir (prosopagnozi). Sıradan nesneler, aletler tanınmaz, nasıl kullanılacakları tanımlanamaz, gösterilemez. Hasta gerçek bir çekiç veya testere gördüğünde bu aletleri adlandıramaz, uygun şekilde eliyle kavrayıp kullanımını gösteremez. Zaman içinde görsel agnozi ilerleyerek transmodal hale gelebilir, hasta tat veya kokulara ait kavramsal bilgisini de kaybedebilir. Literatürde sık atıf yapılan bir örnekte, hasta "hamburger" kelimesinin anlamını artık bilmemektedir, kelimeyi tekrarlayabilmekte ve belki yüksek sesle okuyabilmektedir (fonoloji korunmuş), ancak hamburgerin bir hayvan, sebze veya mineral olup olmadığını söyleyememekte, hatta gördüğünde dahi tanıyamamaktadır [13,145].

Konuşma ve okuma

Fonoloji ve sözdizimi korunduğu için hastalar cümleleri tekrarlayabilir ve düzenli (kurala uyan) kelimeleri yüksek sesle okuyabilir. Yüzeysel disleksi ise, doğru telaffuz için anlamsal bilgi gerektiren düzensiz kelimeleri okurken ortaya çıkar. Kurallara bakmaksızın, düzensiz kelimeleri de yazıldığı gibi okuma eğilimindedirler. Benzer şekilde, dikte ile yazma sırasında kelimeleri duyulduğu gibi yazabilirler. Bu tür hatalar, leksiko-semantik bilginin kaybı nedeniyle hastaların anlam temelli (leksikal) işlemleme yerine subleksikal, yani ses temelli işlemlemeye bağımlı kaldıklarını gösterir [146,147].

Davranışsal ve diğer bilişsel özellikler

Semantik varyant PPA'nın önemli bir özelliği, başlıca sağ ATL dejenerasyonunun katkısıyla ortaya çıkan davranış değişiklikleridir [148,149]. Hastalar genellikle empati kaybı ve duygusal yakınlıkta azalma gösterir - bu durum bazen "sosyal kopukluk" olarak tanımlanır. Prosopagnozi sosyal çekilmeye katkıda bulunur. Bazıları, her gün aynı rotada yürümek veya belirli eşyaları takıntılı bir şekilde toplamak, istiflemek gibi kompulsif davranışlar veya katı rutinler sergiler [150]. Dürtüsellik ve sosyal uygunsuz davranışlar tipiktir. Beslenme değişiklikleri de yaygındır: iyi bilinen bir özellik, tatlı yiyecekleri tercih etme veya ağızla keşfetme davranışının (örneğin, yenmeyen nesneleri ağza alma) gelişmesidir; tatlıya düşkünlük kesme şeker yemeye kadar ulaşabilir. Bu davranışlar, anterior insula, orbitofrontal korteks ve amigdala tutulumunun (sağ baskın) katılımını düşündürür. Günlük olaylara ilişkin bellek, geç evrelere kadar nispeten korunur; hastalar dün ne yaptıklarını hatırlayabilirler, ancak isim kavramı kaybolduğu için gittikleri restoranın adını söyleyemezler. Görsel-mekansal beceriler ve sözel olmayan yürütücü işlevler erken svPPA'da genellikle korunur; bulmacaları ya da çizim görevlerini iyi yapabilirler, ancak bu görevler semantik ilişkilendirme içerdiğinde performans düşer [117,151].

Nörogörüntüleme

MRG bulguları svPPA'da sıklıkla çarpıcıdır; solda baskın bilateral anterior temporal lob (ATL) atrofisi gözlenir [152,153]. Temporal kutup ve ventral temporal korteks (fusiform girus) hacim kaybı gösterir; koronal kesitlerde, sol tarafta lateral ventrikülün temporal boynuzu belirgin şekilde genişlemiş olarak görülür. Atrofi çoğu zaman asimetriktir; sol temporal kutup neredeyse tamamen incelmişken, sağda atrofi olsa da bir miktar hacim korunmuştur. ATL atrofisinin derecesi, semantik bozukluğun şiddeti ile korelasyon gösterir [154]. Fonksiyonel görüntülemede (FDG-PET) aynı

bölgelerde hipometabolizma izlenir. Akıcı afazili bir hastada sol > sağ temporal hipometabolizma, svPPA için neredeyse patognomonik bir bulgudur. Zamanla, atrofi temporal loblarda posterior yönde ve ayrıca komşu inferior frontal loblara ve insulaya yayılır (ancak tavPPA'daki kadar ileri değil). Görüntüleme, sol tarafın görece etkilenmemiş olduğu sağ temporal atrofi ağırlıklı bir tablo gösteriyorsa (sağ temporal varyant FTD - RTV), klinik tablo afaziden çok davranışsal (prosopagnozi ve kişilik değişiklikleri) olma eğilimindedir; ancak sonunda sol taraf da etkilendiğinde tek kelime anlama bozukluğu ortaya çıkar [155,156].

Ayırıcı tanı

Alzheimer hastalığı: Tipik AH, anomi ve anlama güçlüğüne neden olabilir, ancak AH'de genellikle belirgin epizodik bellek bozukluğu ve fokal temporal kutup atrofisi yerine atrofi odağı medial temporal lobdadır. Ayrıca, AH'de adlandırma güçlüğü olabilir, ancak tek kelime anlama bozukluğu görülmez. Bir AH hastası "nar" kelimesini unutabilir, ancak kelime söylendiğinde genellikle "Ah evet, o bir meyve" der; bir svPPA hastası ise "nar" kelimesini duyduğunda bunun bir meyve olduğunu dahi bilmeyebilir. Nöropsikolojik olarak, AH hastaları ipuçları verildiğinde bile kelime listelerini hatırlamakta başarısız olurken, svPPA hastaları (kelimeler semantik olarak biliniyorsa) bir listeyi ezberleyebilir. Amiloid PET veya BOS biyobelirteçleri ayırıcı tanıda yardımcı olur: AH'de pozitif, svPPA'da (FTD) negatif sonuç verir.

Psikiyatrik bozukluklar: Bazı semantik bozukluklar aşırı ilgisizlik veya simülasyon ile taklit edilebilir, ancak svPPA'da bozukluğun tutarlılığı (nesneyi tüm modalitelerde gerçekten bilmemek) ve ilerleyici doğası ile ayırt edilir.

Bilateral anterior temporal tümörleri veya ensefalit: Nadiren, herpes simpleks ensefaliti bilateral ATL hasarına neden olarak akut gelişen benzer bir amnestik-semantik sendroma neden olabilir. Ancak başlangıç şekli farklıdır (akut). Nörogörüntüleme ve öykü tanıyı netleştirir.

Diğer primer beyin hastalıkları: Örneğin, ileri evre CADASIL veya diğer lökoensefalopatiler, bazı kelime bulma güçlükleri dahil olmak üzere bilişsel sorunlara neden olabilir, ancak fokal temporal atrofi ile izole semantik kayıp görülmez.

Genetik ve patoloji

Daha önce de belirtildiği gibi, svPPA olgularının yaklaşık %80'inde patoloji FTLD-TDP tip C'dir [80]. Bu patoloji tipik olarak sporadiktir. tavPPA'dan farklı olarak, svPPA'da bilinen genetik mutasyonlar nadirdir; çoğu vaka sporadiktir [157]. Küçük bir kısmında, özellikle RTV'de, *MAPT* mutasyonları görülür ve bu mutasyonlar semantik bozukluğa ek olarak davranış değişiklikleri ile ortaya çıkabilir, ancak *MAPT* olgularında tipik svPPA'ya göre daha fazla davranış semptomu ve erken yürütücü işlev bozukluğu olur [84]. Progranulin mutasyonları ise genellikle tutuk veya karma tip afaziye yol açar; saf semantik varyant ile seyretmez. Dikkat çekici bir gözlem, ALS ile svPPA birlikteliğinin son derece nadir olmasıdır. Bu kombinasyonun seyrek görülmesinin nedeni, TDP-43 tip C patolojisinin biyolojik olarak ALS'ye yol açan TDP-43 tip B'den farklı olmasıdır. Bu nedenle, klasik semantik demans bulgularının varlığı, pratikte ALS eş tanısını büyük ölçüde dışlar (oysa tavPPA, ALS ile klinik olarak örtüşebilir) [158].

Önemli klinik zorluklar

svPPA yönetimindeki en önemli zorluklardan biri, davranışsal bileşenlerin ele alınmasıdır. Bu hastalar, bilmedikleri kelimelerin anlamına dair içgörüden yoksun olabilirler. Bu durumu onlara aktarmak güçtür, bu da iletişimi zorlaştırabilir. Konuşmaların ana fikrini açıkça kaçırmalarına rağmen her şeyi anladıklarını ısrarla söyleyebilirler. Bakım verenler, hastanın yeni ortaya çıkan kompulsif davranışları veya diyet değişiklikleri (aşırı tatlı tüketimi gibi) ile başa çıkmakta zorlanabilir. İletişim güçlüğü akıcılık bozukluğundan değil, kelime dağarcığının dramatik biçimde azalmasından kaynaklanır. Anomi için kullanılan konuşma terapisi stratejileri (örneğin, dolaylı anlatım eğitimi veya yaygın nesnelerin/kişilerin resimleri ile etiketlenmiş bir anı defteri oluşturma) bir dereceye kadar yardımcı olabilir. Ancak, kaybolmuş

kavramların yeniden öğrenilmesi son derece zordur. Kelimelerin bazen yeniden öğretilebildiği inme afazisinden farklı olarak, svPPA'da bu kavramların nöral alt yapısı ilerleyici olarak bozulmaktadır.

Bir diğer güçlük, konuşma yüzeysel olarak akıcı olduğu için, svPPA'nın bazen psikiyatrik bir sorun veya afazili Alzheimer hastalığı olarak yanlış tanı alabilmesidir. Klinikte, semantik bozuklukları ortaya çıkarmak için ayrıntılı dil değerlendirmesi yapmak şarttır. Kategori akıcılığı testleri buna iyi bir örnektir; svPPA hastaları, "hayvanlar" gibi bir kategori içinde sözcük üretme görevinde belirgin şekilde başarısız olur, çünkü kavram depoları azalmıştır. Nitekim araştırmalar, svPPA hastalarının harflerden kelime üretme akıcılığına (leksikal) kıyasla semantik akıcılık performanslarının belirgin derecede düşük olduğunu göstermektedir. Leksikal akıcılıkları AH'lilerden daha iyi olabilir [159,160,161].

Güncel gelişmeler

svPPA'da adlandırmayı en azından geçici olarak iyileştirmek amaçlı transkraniyal stimülasyon uygulamalarına ilgi artmıştır. Sol temporal kutup hedefli tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) veya transkraniyal doğru akım stimülasyonu (tDCS) ile yapılan küçük ölçekli çalışmalarda, tedavi edilen öğelerde adlandırma becerisinde sınırlı düzeyde iyileşme bildirilmiştir; ancak bu yöntemler hâlen deneysel aşamadadır. Konuşma terapisi alanında, Semantik Özellik Analizi (Semantik Feature Analysis) yaklaşımı üzerine çalışmalar yürütülmektedir. Bu terapi, bir kavramın etrafındaki özellikler ağını güçlendirerek kavramın bozulmasını geciktirmeyi amaçlamaktadır. Sonuçlar karışık olmakla birlikte, bazı hastalar kısa vadede, özellikle yüksek frekanslı kelimelerde fayda görmüştür. Bilimsel açıdan svPPA, semantik belleğin nöral temelini incelemek için bir model olarak da kullanılmaktadır. svPPA ile ilgili son fMRI çalışmaları, "olağan durum ağı- DMN" (ATL'yi de içerir) içindeki işlevsel bağlantının bozulduğunu ve ilginç bir şekilde, sağ hemisfer homotopik bölgelerde erken dönemde bazı bağlantı artışlarının olduğunu göstermiştir; bu, semantik ağı telafi edici olabilir [162]. Bu durum, erken svPPA'nın bazen sol ATL'ye neredeyse sınırlıymış gibi göründüğü ve sağ ATL'nin de etkilenene kadar bazı sosyal bilgileri korumak için kısmen devreye girdiği klinik gözlemlerle uyumludur.

Şu anda svPPA gibi TDP-43 proteinopatilerine özgü hastalık modifiye edici tedaviler bulunmamaktadır. TDP-43 FTD'nin belirli formları (örneğin, progranulin veya C9orf72 mutasyonlarının neden olduğu formlar) için antisens oligonükleotidler (ASO'lar) üzerine araştırmalar devam etmektedir, ancak bunlar henüz sporadik TDP-C'yi doğrudan ele almamaktadır. Gelecekte, TDP-43 agregasyonunu hedefleyen veya temizlenmesini artıran tedaviler uygulanabilir hale gelebilir. O zamana kadar, tedavi konuşma terapisi (destekleyici iletişim vb.) ve davranışsal semptomların ele alınmasına odaklanmaktadır. Kompulsif davranışlar veya irritabilite tedavisinde SSRI kullanımı önerilmektedir. Tatlıya düşkünlük, oburluk yüksek dozlarda SSRI tedavisi ile kontrol altına alınabilir.

Örnek olgu

65 yaşında, emekli bir edebiyat profesörü, özellikle az kullanılan kelimeleri hatırlamakta giderek zorluk çekmeye başlıyor. *"Şu şeylerden lazım... bilirsin, yazmak için"* gibi ifadeler kullanıyor. Başlangıçta bunun bir bellek sorunu veya "dilimin ucunda" fenomeni olduğu düşünülüyor. Ancak testlerde, bazı basit kelimelerin anlamını bilmediği dikkat çekiyor. Akıcı ve dilbilgisel açısından doğru cümleler kurabilmesine rağmen, konuşma sırasında bazı isimleri anlayamıyor ve bu da hafif bir kafa karışıklığına neden oluyor. MRG'de sol anterior temporal lobda belirgin atrofi görülüyor. Zamanla, tüm hayvanlara "köpek" olarak hitap etmeye başlıyor ve aynı soruyu tekrar tekrar sorma eğilimi gösteriyor (çünkü sorduğunu unutuyor veya belki de cevabın anlamını tam olarak kavrayamıyor). Ayrıca, garip bir şekilde müziğe takıntılı hale geliyor ve aynı melodiyi tekrar tekrar çalıyor. Daha sonra yapılan otopsi, temporal loblarında TDP-43 tip C patolojisi gösteriyor.

Özet

svPPA, derin semantik bellek kaybıyla karakterize, akıcı bir PPA türüdür. Klinik olarak ilerleyici Wernicke afazisine benzetilebilir, ancak lezyon yerleşimi klasik Wernicke alanının daha anteriorunda, anterior temporal lobdadır. Yine de işlevsel olarak Wernicke afazisine benzer biçimde, anlamada ciddi bozulma söz konusudur. Bu hastalar akıcı bir şekilde konuşurlar ancak çok az anlarlar, esasen kelimelere anlam katan "bilgi veri tabanını" kademeli olarak kaybederler. Anterior temporal lobun kritik bir merkez olduğu bu sendrom, beynin kavramları ve kelimeleri nasıl depoladığını anlamak açısından büyüleyici bir model sunar.

LOGOPENIK VARYANT PPA (lvPPA)

Tanım ve Terminoloji

PPA'nın logopenik varyantı, görece korunmuş gramer ve motor konuşma kontrolü bağlamında, yavaş, tereddütlü konuşma, sık kelime bulma duraklamaları ("logopenia" kelime anlamıyla "kelime eksikliği") ve cümle tekrarında bozukluk ile karakterizedir. lvPPA hastalarında tavPPA'nın agramatizm veya konuşma apraksisi, ya da svPPA'daki tek kelime anlama bozukluğu görülmez. Bunun yerine, temel bozukluk kelimelerin geri çağrılmasında (semantik bilgisi olan kelimeye erişim- adlandırma ve spontan konuşma) ve fonolojik kısa süreli bellekte (daha uzun cümleleri tekrarlamada ve kelime dizilerini akılda tutmada zorluk) görülür [163,164]. Konuşma genellikle artikülasyon ve temel sözdizimi açısından akıcıdır, ancak hasta kelimeleri ararken duraklamalarla kesintiye uğrar - çoğu zaman "şey... şey..." gibi ifadeler kullanırlar ve sonra kelimeyi bulurlar veya bir tanımla değiştirirler. Bu durum, yüzeyde hafif Broca afazisini (duraklamalar) andırsa da agramatizm olmamasıyla, ya da Wernicke afazisini (kelime bulma sorunu) andırsa da belirgin semantik parafazik jargonun olmamasıyla ayrılır [40].

Logopenik varyant, 2004 yılında Gorno-Tempini ve ark. tarafından sol temporoparietal atrofi ile ilişkili ayrı bir üçüncü PPA alt tipi olarak tanımlanmıştır [19]. Daha önceki literatürde bu hastalar "karma PPA" veya "akıcı AH afazisi" başlığı altında yer almaktaydı. Uzlaşım kriterleri bu durumu lvPPA veya LPA (logopenik progresif afazi) olarak adlandırmaktadır. Genellikle altta yatan Alzheimer hastalığı ile ilişkili olduğundan, aynı zamanda atipik Alzheimer sunumlarından biri olarak kabul edilir.

Tanı kriterleri

Temel özellikler, spontan konuşma ve adlandırma sırasında tek kelime hatırlamada ve cümle (ve sayı dizilerini) tekrarlama bozukluğudur [66,4]. Tekrarlamayı test etmenin pratik bir yolu, hastadan karmaşık bir cümleyi veya rastgele sayı dizisini tekrar etmesini istemektir; lvPPA hastaları genellikle, özellikle uzun olanlarda ("uzunluk etkisi") zorluk çekerler [166,16].

Destekleyici özellikler (4 maddeden en az 3'ünün olması gerekir) [4,22]

- Konuşmada fonemik (fonolojik) parafaziler
- Tek kelime anlamanın korunmuş olması
- Motor konuşmanın korunmuş olması (konuşma apraksisi, dizartri yok)
- Dilbilgisinin korunmuş olması ve agramatizmin olmaması

Esasen, anomi ve tekrarlama zorluğu dışında, diğer dil becerileri erken dönemde görece korunur. Nörogörüntülemede sol posterior perisilvian veya parietal kortekste (örn. posterior STG, IPL) baskın atrofi veya hipometabolizma görülmelidir [53,55].

Klinik özellikler

En sık görülen ilk belirti, spontan konuşmada kelime bulma güçlüğüdür - hastalar, özellikle nesnelerin veya kişilerin isimlerini hatırlamak için duraklamaları gerektiğini fark etmeye başlarlar. Kelimeler daha sonra akıllarına gelse de sık sık *dilin ucunda* hali yaşarlar. Konuşmaları bu duraklamalarla kesintiye

uğrar ve bu da tutuk bir izlenim verir, ancak konuştuklarında cümlenin gramer yapısı normaldir. Örneğin, bir lvPPA hastası bir sahneyi tarif etmeye çalışırken şöyle diyebilir: *"Çocuk... [duraklama]... şey, taşıyor... hayır, çekiyor, şey, sanırım... bir araba gibi."* Eksik kelimeleri telafi etmek için sıklıkla dolaylı ifadelere başvururlar. Fonolojik parafaziler yaygındır; hedef kelimeye benzer bir kelime söyleyebilirler, heceleri karıştırabilirler ya da çok heceli bir kelimenin seslerinin yerini değiştirebilirler [4,167]. Bu hatalar, muhtemelen fonemlerin bir araya getirilmesinde bir bozukluğa işaret eder ve fonolojik bilginin geçici olarak tutulduğu kısa süreli bellek aracısındaki bir işlev bozukluğu ile ilişkilidir.

Cümle tekrarı belirgin şekilde bozuktur: *"Polis, gece yarısından sonra hırsızı müzeye kadar takip etti"* gibi karmaşık bir cümleyi tekrar etmesi istendiğinde, genellikle cümlenin bazı kısımlarını atlar, karıştırır veya cümlenin parçalara ayrılarak söylenmesini isterler [168]. Buna karşın, tek kelimeleri veya kısa, sık kullanılan ifadeleri genellikle sorunsuz bir şekilde tekrarlayabilirler - sorun, cümlenin uzunluğu ve karmaşıklığı arttıkça belirginleşir [169,113]. Söz dizimi anlama genellikle iyidir (tavPPA'dan farklı olarak) ve tek kelime anlama korunur (svPPA'nın aksine). Ancak, uzun süreli işitsel bilgiyi koruyamama nedeniyle, uzun konuşma parçalarını anlamakta zorlanabilirler. Örneğin, uzun bir cümlenin her kelimesini anlayabilirler, ancak cümlenin sonuna geldiklerinde cümlenin başını unutabilirler, bu da kafa karışıklığına yol açar) [102]. Sesli okuma, konuşma özelliklerini yansıtır; fonolojik birleştirme sorunları nedeniyle uzun kelimelerde veya anlamsız kelimelerde takılabilirler. Okuduğunu anlama, çalışma belleği yükü olduğunda zorlaşabilir; bazı hastalar bu nedenle aynı cümleyi tekrar tekrar okur.

Nöropsikolojik testlerde, çalışma belleği bozuklukları belirgindir; özellikle işitsel-sözel kısa süreli bellek (rakam dizisi uzunluğu genellikle <5) ve anlamsız kelimelerin tekrarında zayıflık görülür [163,89]. Hesaplama becerileri de sıklıkla etkilenir (akalkuli), çünkü bu işlevler parietal ağlar ve çalışma belleğine (rakamları akılda tutma) dayanır. Hafif epizodik bellek bozukluğu erken dönemde bile görülebilir [46]. Şiddetli amnezi değildir, ancak tavPPA veya svPPA'ya göre hikaye detaylarını veya kelime listelerini hatırlamada daha fazla zorlanma şeklindedir [170]. Bu durum, Alzheimer patolojisinin hippokampusları etkilemeye başladığı erken dönemi yansıtır [171,172]. Ancak hastalığın başlangıcında bellek sorunu hiçbir zaman ana şikâyet değildir; ilerleyen evrelerde daha belirginleşir. Görsel-mekânsal beceriler genellikle geç döneme kadar korunur [63].

Dil dışı özellikler

Olguların büyük bir kısmında altta yatan Alzheimer patolojisi bulunduğundan, zamanla AH ile örtüşen klinik özellikler ortaya çıkabilir. Bunlar, daha önce belirtildiği gibi hafif epizodik bellek kaybını ve bazen posterior kortikal görsel-mekansal disfonksiyon tablosunu içerir. Hastalık ilerledikçe, bazı olgularda apraksi veya mekânsal işlev bozukluğu gelişebilir, ancak bunlar genellikle erken evrede görülmez [171]. Psikolojik tepki olarak depresyon ve anksiyete sık karşılaşılan durumlardır. lvPPA hastaları, mevcut kognitif eksikliklerinin farkında olduklarından, "bunun Alzheimer olabileceği" endişesini sıklıkla dile getirirler. İlginç bir şekilde, lvPPA hastaları ajitasyon veya hafif perseverasyon gibi bazı davranışsal semptomlar gösterebilirler, ancak svPPA veya tavPPA'ya göre daha az belirgin kişilik değişiklikleri gösterme eğilimindedirler [46,149]. Bir çalışmada, lvPPA vakalarının yaklaşık %14'ünde, hafif stereotipik davranışlar ve yaklaşık %13'ünde empati kaybı bildirilmiştir; bu oranlar svPPA veya tavPPA'ya göre daha düşüktür [173,174].

Hastalık ilerledikçe (ve altta yatan AH patolojisi varsa), kognitif gerileme yaygınlaşır: bellek kaybı derinleşir, görsel-mekansal güçlükler ortaya çıkabilir. Bazı lvPPA hastaları, AH tanı ölçütlerini tam anlamıyla karşılar hale gelir. Konuşma apraksisi ve agramatizm gelişmez (başlangıçta yanlış varyant tanısı konulmadıkça); bunun yerine, kelime anlamada da güçlük başlar ve tablo giderek daha global bir afaziye dönüşür. Ancak geç evrede bile dilbilgisi ve artikülasyon genellikle görece korunmuş kalır.

Nörogörüntüleme

Logopenik variant PPA'da MRG, en sık olarak sol posterior perisilvian bölgede atrofi ortaya koyar. Bu tutulum, başlıca sol posterior superior temporal girus (Wernicke alanı) ile sol inferior parietal lobu (angular

girus ve supramarginal girus) kapsar [175]. Atrofiye posterior orta temporal girus da eşlik edebilir. Bazı olgularda atrofi, AH tutulumuyla uyumlu olarak sol posterior hippokampal/parahippokampal bölgede de görülebilir. Lateral kesitlerde sıklıkla sol Sylvian fissürde parietal bölgeye doğru uzanan karakteristik bir genişleme görülür. Sağ hemisfer genellikle korunmuş olup, soldaki atrofiye kıyasla daha az etkilenmiştir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) veya tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) incelemelerinde, aynı sol temporoparietal bölgelerde hipometabolizma veya hipoperfüzyon gözlenir [112,176]. Bu tarz, erken başlangıçlı atipik AH formlarında görülen tarz ile çok benzerdir. Örneğin, "görsel varyant" AH'de de parietal hipometabolizma vardır, ancak daha oksipitaldir; "frontal AH"de ise daha fazla frontal ve parietal hipometabolizma vardır [177]. Aslında, lvPPA'yı büyük ölçüde dil ağlarıyla sınırlı AH formu olarak değerlendirmek mümkündür**.** Hastalık ilerledikçe atrofi anteriora yayılabilir; bazı olgularda frontal lob veya karşı hemisfer tutulumu gelişir [95].

Amiloid PET görüntülemesi yapıldığında, yaygın kortikal tutulum ile karakterize, tipik AH'ye benzer yoğun tutulum paterni izlenir. FDG-PET, lvPPA'yı tavPPA'dan (tavPPA'da frontal hipometabolizma, lvPPA'da temporoparietal hipometabolizma) ve svPPA'dan (svPPA'da anterior temporal hipometabolizma, lvPPA'da posterior temporal hipometabolizma) ayırt etmede yardımcıdır [89,178].

Her ne kadar çoğu olguda görüntüleme AH'ye özgü tarzları desteklese de yaşam boyu lvPPA tanısı almış bazı hastalarda otopside FTLD patolojisi saptanabilir. Bu olgularda görüntüleme, beklenenden daha frontal ağırlıklı atrofi gösterebilir. Ancak genel olarak, lvPPA'daki görüntüleme bulguları Alzheimer hastalığına benzer bir dağılım sergiler.

Ayırıcı tanı

Tipik amnestik Alzheimer hastalığı: Temel fark, tipik AH'de erken dönemde belirgin episodik bellek bozukluğu görülürken, lvPPA'nın ilk iki yılında çoğunlukla afazi tablosunun olması ve yakın geçmişteki olaylara ilişkin belleğin görece sağlam kalmasıdır. Nörogörüntüleme ayırıcı tanıda yardımcı olur: tipik AH'de daha fazla hippokampal atrofi ve yaygın bilateral posterior atrofi izlenirken, lvPPA'da daha asimetrik sol lateral atrofi vardır.

Diğer PPA varyantları: Konuşma kesik kesik olduğunda lvPPA'yı tavPPA'dan ayırmak zor olabilir. Fonolojik hataların varlığı ve uzun kelimeleri tekrarlamada zorluk lvPPA'yı işaret ederken, konuşma apraksisi ve gramer hataları tavPPA düşündürür [64]. Bazı hastalar başlangıçta logopenik görünür, ancak yakından incelendiğinde hafif agramatizm veya konuşma apraksisi saptanır; bunlar tavPPA olarak sınıflandırılmalıdır [179]. Tersine, bir kişinin konuşması çok seyrekse, akıcı olmadığı düşünülebilir, ancak bu seyrekliğin tamamen uzun kelime bulma duraklamalarından kaynaklanması (ve kelime çıktığında doğru yapılandırılması) durumunda bu logopeniktir. lvPPA'yı svPPA'dan ayırma: lvPPA hastaları tek kelimeleri ve kavramları *anlar* (özellikle erken dönemde), ancak svPPA hastaları anlamaz. Ayrıca, lvPPA anomisi günden güne veya bağlamdan bağlama daha değişkendir (bir gün söylediği kelimeyi ertesi gün söyleyememe - tipik olarak bir geri çağırma-erişim bozukluğudur), oysa svPPA hastalarında bu dalgalanma görülmez (depolama bozukluğu) [180].

Konuşma anksiyetesi veya dejenerasyon olmaksızın ortaya çıkan "anomik afazi": Hafif kognitif bozukluğu veya hatta fonksiyonel bozukluğu olan bazı kişilerde kelime bulma yakınması olabilir. Ancak bu kişilerde genellikle gerçek tekrarlama bozukluğu veya seri muayenelerde ilerleyici kötüleşme görülmez. Kelime bulma duraklamaları ve cümle tekrarlama sorunlarının birlikte görülmesi, lvPPA'ya oldukça özgüdür [181].

Genetik ve Patoloji

Daha önce vurgulandığı gibi, lvPPA olgularının büyük çoğunluğunda (%80-90+) altta yatan neden AH patolojisidir; bu, amiloid plakları ve tau yumaklarını içerir [89]. Bu nedenle, lvPPA'nın genetiği esasen erken başlangıçlı AH'nin genetiğidir. Çoğu lvPPA vakası sporadiktir (bilinen otozomal mutasyon yoktur) [81]. Ancak nadiren, PSEN1 veya PSEN2 mutasyonu (ailesel AH genleri) kortikal tutulumun asimetrik olduğu durumlarda logopenik afazi fenotipi ile ortaya çıkabilir. Presenilin-1 mutasyonlarının ilk sendrom olarak PPA'ya neden olduğu vaka raporları vardır (genellikle PSEN1'e özgü miyoklonus gibi diğer

özelliklerle birlikte). Apolipoprotein E (APOE) ε4 alelinin, AH patolojisi riskini etkilediği ve lvPPA'da yüksek oranda görülebildiği (bazı çalışmalarda APOE4 sıklığının artmış olduğu) bildirilmiştir [183]. Azınlık bir grupta FTLD patolojisi (örneğin TDP-43 tip A veya tau) görülür. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemektedir; ancak FTLD'nin lvPPA'yı taklit ettiği olgularda, hasta daha sonra daha fazla frontal semptom geliştirebilir. Bilinen hiçbir FTD mutasyonu logopenik fenotipi tercihli olarak oluşturmaz, bununla birlikte parietal atrofiye sahip bazı GRN mutasyonlarının yüzeysel olarak logopenik görünebileceği iddia edilebilir. Ancak tipik olarak GRN vakalarında bazı agramatizm veya başka ek bulgular da vardır [182].

Önemli Klinik Zorluklar

Klinikte lvPPA ile ilgili en önemli konu belki de tanı gecikmesidir. Erken evrede klinik görünüm belirgin olmadığı için, bazı hastaların başlangıçta "sadece hafif kognitif bozukluk" veya "anksiyete kaynaklı kelime bulma güçlüğü" olduğu düşünülür. Dejeneratif afazi olarak tanındığında, hastalarda zaten bazı bellek sorunları çoktan başlamış olabilir. Bir diğer zorluk ise tipik AH ile olan örtüşmedir. Bellek ve diğer kognitif bozukluklar ortaya çıktıkça, lvPPA'nın yönetimi AH'nin yönetimine benzemeye başlar. Ancak tipik AH erken döneminde aynı derecede görülmeyen iletişim zorluğu, lvPPA'da sürecin başından itibaren çok belirgindir. Bakım verenler, hem iletişim sorunu (hasta kelimeleri bulamadığında yazma veya jestler kullanma gibi) hem de ilerleyen dönemlerde ortaya çıkabilecek bellek ve günlük yaşam aktiviteleri sorunları için stratejiler geliştirmelidir. Ayrıca lvPPA hastaları genellikle 50'li veya 60'lı yaşların başında tanı aldığından, hasta ve ailesi AH bağlantısını "Alzheimer için çok genç" yanlış algısı nedeniyle beklemeyebilir; bu nedenle AH ile ilişkisini açıklarken hassasiyet göstermek gerekir.

Araştırma açısından bakıldığında, lvPPA kriterlerinin güvenilirliği tartışmalıdır. Birçok seri, bu kriterleri sıkı bir şekilde uyguladığında çok az "saf" lvPPA olgusu tespit etmiştir, çünkü olguların çoğunda bazı karma özellikler bulunur [175,112]. Bazı yazarlar, sözde lvPPA'nın çoğunun aslında daha geniş tanımlarla (örneğin, bazı semantik veya sözdizimsel sorunları da kapsayan "lvPPA+") daha iyi yakalanabilecek atipik AH olduğunu öne sürmüştür. Bu konu hala tartışılmaktadır. Bununla birlikte, klinik olarak, herhangi bir gramer bozukluğu veya motor konuşma bozukluğu varlığında, kriterlere göre tanı tavPPA lehine değiştirilmelidir.

Güncel gelişmeler

Bu alanda en önemli gelişme, Alzheimer hastalığına yönelik hastalık modifiye edici tedavilerin ortaya çıkmasıdır. Patolojinin büyük oranda AH olması nedeniyle, bu hastalarda yeni geliştirilen AH tedavilerinin kullanılması mantıklıdır. Örneğin, Aducanumab, Lecanemab ve Donanemab gibi amiloid temizleyici monoklonal antikorlar, erken AH için onaylanmıştır [102]. Aducanumab artık piyasadan kalkmıştır. Bu ajanlar büyük ölçekli çalışmalarda lvPPA'da özel olarak test edilmemiş olsa da, biyobelirteçlerle Alzheimer patolojisi doğrulanmış (amiloid pozitif) lvPPA hastalarında teorik olarak düşünülebilir. Özellikle yakın zamanda erken evre AH için onay alan Lecanemab ve Donanemab'ın, erken dönemde başlandığında lvPPA'daki kognitif gerilemeyi yavaşlatabileceği öne sürülmektedir; ancak bu çıkarım, bellek odaklı ölçütler kullanılan AH çalışmalarından yapılmaktadır. Yine de, patolojinin tedavisi bu PPA grubunda fonksiyonların daha uzun süre korunabileceği umudunu temsil etmektedir. Benzer şekilde, Alzheimer hastalığı için geliştirilen tau-hedefli tedaviler de başarıya ulaşırsa lvPPA'ya da uygulanabilir.

Hastalığı modifiye edici tedaviler dışında, mevcut yönetim standart AH protokollerini içerir. PPA'da donepezil ile yapılan bazı küçük çalışmalar karışık sonuçlar göstermiştir ve dikkatli olunması tavsiye edilir: hasta gerçekten FTLD patolojisine sahipse, kolinesteraz inhibitörleri bazen davranışları *kötüleştirebilir* (örneğin ajitasyona neden olabilir) [184]. Ancak, biyobelirteçlerle kanıtlanmış AH'li lvPPA'da, AH'de olduğu gibi donepezil veya memantin sıklıkla reçete edilir.

Rehabilitasyon açısından, lvPPA'da konuşma terapisi kelime bulma stratejilerine odaklanır. İlginç bir şekilde, bu hastalar kelimeleri *anladıkları* için, anlamsal ipuçlarından yararlanan terapi, kelimeleri

hatırlamalarına yardımcı olabilir (kelime anlamının kaybolduğu svPPA'dan farklı olarak). Bazen dolaylı ifade eğitimi ve senaryo eğitimi (daha akıcı olmak için yaygın konular hakkında monologlar veya diyaloglar çalışmak) fayda sağlayabilir. Bazı çalışmalar, transkraniyal direkt akım stimülasyonu (tDCS) ile isimlendirme terapisinin birlikte uygulanmasının, muhtemelen sol posterior temporal korteksin uyarılabilirliğini artırarak, lvPPA'da isimlendirmeyi tek başına terapiden daha fazla iyileştirebileceğini göstermektedir. Bu yöntem henüz araştırma aşamasında olmakla birlikte umut vericidir.

Örnek olgu

Altmış iki yaşında, eski muhasebeci bir erkek hasta, yaklaşık iki yıl önce toplantılarda sık sık doğru kelimeyi bulamadığını ve konuşmaya ara vermek zorunda kaldığını fark ediyor. Konuşması akıcı olsa da sık "şey" ve "ıı" ile kesiliyor. Örneğin, *"Bugün gitmem lazım… ıı… eczaneden… reçeteyi almam lazım"* diyebiliyor. Söylemek istediği kelimeyi ("reçete") biliyor, ancak aklına hemen getiremiyor. Gelmediğinde, tanımlayıcı ifadeler kullanabiliyor (*"ilaç, hani şu haplar"* gibi). Testlerde, kısa cümleleri sorunsuz tekrarlayabilirken, uzun cümlelerde kelime atlıyor veya içeriği eksik aktarıyor. Adlandırma orta düzeyde bozuk; örneğin stetoskopa *"doktorun kullandığı şey… adını çıkaramadım"* diyebiliyor. Anlama çoğunlukla korunmuş; karmaşık komutları takip edebiliyor ve kelime anlamlarını biliyor. Beyin MRG'sinde, sol posterior temporal lob ve inferior parietal lobülde hafif atrofi izleniyor. BOS incelemesi düşük Aβ42 ve yüksek p-tau düzeyleri göstererek Alzheimer patolojisini destekliyor. Donepezil tedavisi ve ailenin sürece daha çok katılımı ile birlikte izlemde günlük yaşam aktivitelerinde hafif iyileşme gözleniyor. Ancak 3 yıl içinde bellek sorunları belirginleşiyor ve tablo hem dil hem de bellek bozukluğunun olduğu daha yaygın bir demansa dönüşüyor.

Özet

Logopenik PPA, kelime hatırlama ve tekrarlamada zorlukların ön planda olduğu afazik bir AH tablosudur. Bu varyantın tanınması hem yönetim hem de prognoz açısından önemlidir; çünkü altta yatan AH, belirli tedavilerle hedeflenebilir ve dil dışı kognitif alanlarda ilerleyici bozulma beklenir. Ayrıca hasta ve ailesinin bilgilendirilmesi açısından da kritiktir. Aileler, "bu, önce dili etkileyen bir Alzheimer türü" olduğunu duymakla rahatlarlar, çünkü bu, yeni bir tanım öğrenmekten daha kolay anlaşılabilir olabilir. Tersine, nörologlar için lvPPA'yı tanımlamak çok önemlidir, çünkü bu hastalar "sadece strese bağlı" veya "yaşa bağlı normal kelime bulma zorluğu" olarak yanlış teşhis edilebilirler.

PPA'NIN KLİNİK YÖNETİMİ

Şu anda PPA varyantlarından herhangi birini durdurabilecek veya tersine çevirebilecek bir tedavi veya hastalık modifiye edici tedavi yoktur. Bu nedenle tedavinin temel amacı semptomların yönetimi, iletişim becerilerinin iyileştirilmesi ve davranışsal semptomlar gibi ikincil komplikasyonları kontrol altında tutmak olmalıdır. Farklı etiyolojiler göz önüne alındığında, mümkün olduğunda altta yatan patolojiye spesifik tedavi (örneğin, logopenik PPA'da AH tedavilerinin uygulanması veya tav/sv PPA'da FTLD deneme ilaçlarının uygulanması) giderek daha önemli hale gelmektedir, ancak ikinci yaklaşım henüz erken aşamadadır.

Kapsamlı bir yönetim planı genellikle çok disiplinli bir ekip tarafından yürütülür; bu ekipte nörologlar, konuşma ve dil terapisti, nöropsikologlar ve fizik tedavi uzmanları yer alır. Hasta ve bakım verenlere yönelik danışmanlık ve destek hizmetleri sunulur.

Farmakolojik tedaviler

PPA varyantları için FDA tarafından onaylanmış herhangi bir ilaç yoktur.

lvPPA (AH patolojisi): Altta yatan nöropatolojik süreç AH olduğu için, hastalar genellikle kolinesteraz inhibitörleri (örn. donepezil, rivastigmin, galantamin)

veya memantin gibi onaylı semptomatik AH ilaçları ile tedaviye başlanır [102]. Bazı vaka serileri, kontrollü veriler eksik olmakla birlikte, donepezilin logopenik hastalarda kelime bulmayı hafifçe iyileştirebileceğini veya en azından dili bir süre stabilize edebileceğini göstermektedir [185]. Bir uyarı: lvPPA şüphesi olan bir hastada daha sonra FTLD (AH değil) nöropatolojisi olduğu ortaya çıkarsa, kolinesteraz inhibitörleri çok az fayda sağlayabilir veya hatta bazı davranışları kötüleştirebilir (örneğin ajitasyon veya sinirlilik artışı). Bu nedenle, tedavi kararını yönlendirmek için biyobelirteçlerle AH tanısının doğrulanması önemlidir. NMDA antagonisti olan memantin PPA'da (özellikle lvPPA) denenmektedir, ancak kanıtlar yetersizdir.

tavPPA ve svPPA (FTLD patolojisi): Bu varyantlar için onaylanmış spesifik bir ilaç yoktur. Semptomatik denemeler arasında, özellikle tavPPA'da başlatma ve akıcılığı artırmak amacıyla dopaminerjik ajanlar (ör. bromokriptin - bir dopamin agonisti) kullanılmıştır [186]. Küçük ölçekli, açık etiketli çalışmalarda akıcılık ölçümlerinde minimal ile orta düzeyde iyileşme sağlanmıştır. Apati ve konuşmayı başlatma için medilfenidat gibi uyarıcılardan fayda gören olgular bildirilmiştir [187]. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), özellikle svPPA'da, kompulsif davranışları veya beslenme dürtülerini azaltmak ve PPA'ya sıklıkla eşlik eden depresyon ve anksiyeteyi tedavi etmek amacıyla reçete edilir [92]. Örneğin, yüksek dozlara çıkmak gerekebilen fluoksetin, sertralin veya essitalopram, svPPA'da katı rutinleri veya tatlı düşkünlüğünü azaltmaya yardımcı olur. Bazı klinisyenler, FTLD-PPA'da asetil-kolinesteraz inhibitörleri ve memantini endikasyon dışı denemişlerdir, ancak sonuçlar değişkendir [54].

Nöroinflamasyon yaklaşımları: FTLD'de nöroinflamasyon hipotezi göz önüne alındığında, antiinflamatuar ilaçların veya takviyelerin (omega-3, kurkumin gibi) deneysel kullanımı bildirilmiştir, ancak net kanıt yoktur.

Davranış semptomlarının yönetimi: SSRI'lar kompulsif davranışlar ve depresyon için faydalı olabilir. Şiddetli anksiyetesi olan olgularda düşük doz benzodiazepin düşünülebilir, ancak kognitif yan etkileri nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. Antipsikotikler, yalnızca istisnai durumlarda (ör. svPPA'da ciddi ajitasyon, huzursuzluk veya paranoid düşünceler) ve düşük doz/kısa süreli olarak tercih edilir. Alzheimer patolojisi varsa antipsikotiklerin kognitif gerilemeyi hızlandırabileceği unutulmamalıdır.

Özetle, PPA'da ilaç kullanımı büyük ölçüde semptomatik ve diğer hastalık gruplarından uyarlamaya dayalıdır. Cochrane derlemeleri, şu an için PPA'da yüksek düzey kanıt sunan bir farmakolojik tedavi bulunmadığını göstermektedir. Yine de klinisyenler, tedavi edilebilir alanları hedefleyerek (ör. ruh hali/davranış için SSRI, Alzheimer olasılığında donepezil vb.) tedaviyi denemekte ve olası yarar/zarar dengesini hasta ve aile ile tartışarak süreci yönetmektedir.

Konuşma ve Dil Terapisi

PPA yönetiminin temelini, afazi alanında deneyimli konuşma-dil terapistleri (KDT) tarafından yürütülen hem restoratif hem de telafi edici yaklaşımlar oluşturur. PPA ilerleyici bir sendrom olsa da, çalışmalar belirli dil alanlarında geçici de olsa iyileşme veya yavaşlama sağlanabileceğini göstermektedir [46,188]. Temel yaklaşımlar:

Semptoma yönelik terapi: Semantik özellik analizi (hastanın nesnenin rengi, kullanımı vb. özelliklerini düşünerek isimleri hatırlamasını sağlamak) veya fonolojik ipucu verme (ilk sesi verme) gibi teknikler kullanılabilir. Erken PPA'da, hastalar genellikle eksik kelimeleri daha etkili bir şekilde hatırlamak veya dolaylı olarak ifade etmek için stratejiler öğrenebilirler. svPPA'da bazı olgu serileri, eğitilen öğelerin adlandırılmasında iyileşme göstermiştir (ancak eğitilmeyen öğelerde hala gerileme görülmüştür, bu da öğeye özgü öğrenmeyi göstermektedir). lvPPA'da, parçalara ayırma ve sesli olmayan prova eğitimi, tekrarlama süresini biraz iyileştirebilir.

Telafi edici stratejiler: Kayıp işlevlerin farklı modalite veya araçlarla aşılması hedeflenir. Örneğin, hastaya söyleyemediği kelimeleri not defterine veya akıllı telefon uygulamasına yazmasını öğretmek (yazma becerisi daha iyi korunmuşsa, örneğin saf konuşma apraksisinde yararlı olabilir). Birçok hasta, tablet tabanlı konuşma üretici cihazlardan (augmentative and alternative communication -AAC) faydalanır. Basit AAC, hastanın işaret ettiği resimler veya anahtar kelimeler içeren bir kitapçık olabilir (akıcı konuşamayan hastalar için). Yüksek teknolojili AAC, konuşma üreten cihazlar veya uygulamalar (konuşulan cümleleri üretebilen veya hastanın yazıp cihaz tarafından okunmasını sağlayan bir tablet gibi)

içerir. AAC'nin erken tanıtımı, hasta henüz ihtiyaç duymasa bile, konuşma yeteneği kaybolduğunda hastayı bu teknolojiye alıştırmak için yararlı olabilir. KDT'ler ayrıca jestlerle iletişim kurmayı da öğretir; örneğin, el işaretleri veya çizimlerle mesaj iletme.

İletişim ortağı eğitimi: Aile ve bakıcılara konuşmayı kolaylaştırma konusunda eğitim vermek çok önemlidir. Daha kısa cümleler kurmaları (özellikle lvPPA için yararlıdır), yanıtlar için ekstra zaman tanımaları, hastanın niyetini anladıklarını teyit etmeleri ve hataları rutin olarak düzeltmemeleri (bu hastayı sinirlendirebilir) öğretilir. svPPA'da, belirli kelimelerin anlaşılması sorun olduğundan, iletişim ortakları daha az yaygın kelimeleri açıklamayı öğrenirler ("Nöroloğa gidiyoruz, yani beyin doktoruna").

Grup terapisi / Afazi merkezleri: Bazı PPA hastaları, pratik yapma imkanı sunan ve izolasyonu azaltan afazi gruplarına katılımdan fayda görür. Çoğu afazi grubu inme afazisi için tasarlanmıştır, ancak değişiklikler yapılabilir (örneğin, PPA hastaları genellikle yazılı destek veya seçenekler arasından seçim yapma ile daha iyi sonuç alır). Ayrıca, eğitim, destek ve konuşma pratiğini birleştiren, PPA'ya özgü grup programları ortaya çıkmaktadır (örneğin, PPA Communication Bridge programı).

Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS) / tDCS yardımcı tedavi: Non-invaziv beyin stimülasyonunun konuşma terapisi sonuçlarını artırabileceğine dair deneysel kanıtlar bulunmaktadır. Örneğin, sol dorsolateral prefrontal veya parietal bölgeye uygulanan tekrarlayan TMS, PPA ile ilgili küçük çaplı çalışmalarda isimlendirme ve akıcılık üzerinde bazı olumlu etkiler göstermiştir [188]. Ancak, bu çalışmaların örneklem sayısı azdır ve genel sonuç, daha fazla araştırma yapılması gerektiğidir. 2023 yılında Alzheimer hastalığı (özellikle PPA değil) üzerine yapılan bir meta-analiz, rTMS'nin AH'de günlük yaşam aktivitelerini iyileştirebileceğini, ancak bellek veya dili açıkça iyileştirmediğini bulmuştur [189]. PPA için, bireysel çalışmalar, tDCS'nin adlandırma terapisiyle birleştirilmesinin, tek başına terapiye göre daha büyük ve daha uzun süreli adlandırma iyileşmesine yol açtığını göstermiştir. Bu umut verici bir alandır, ancak hala standart tedavi değildir [190].

Düzenli yeniden değerlendirme: PPA hastaları zamanla değiştiği için terapi planlarının da uyarlanması gerekir. Progresyonu veya yeni defisitleri ölçmek ve odak noktasını ayarlamak için periyodik değerlendirmeler (örneğin, her 6 ayda bir) yapılması önerilir (örneğin, bir svPPA hastasının terapi odağı, semantik depolama alanı küçüldükçe adlandırmadan daha çok anlama stratejilerine kayabilir).

PPA terapisinin, inme sonrası afazi terapisinden farklı olarak, kalıcı iyileşme yerine işlevsel iletişimi mümkün olduğunca uzun süre sürdürmek ve telafi yöntemlerini öğretmek gibi daha mütevazı hedefleri olduğunu belirtmek gerekir.

Multidisipliner ve destekleyici yaklaşım

PPA genellikle ilerleyici doğası nedeniyle planlama gerektirir:

Nöropsikolojik danışmanlık: Erken dönemde kognitif strateji eğitimi, ruhsal destek ve günlük yaşam kararlarında rehberlik (araç kullanımı, çalışma hayatı vb.) sağlanır. Nöropsikologlar, dil dışı kognitif bozuklukların ortaya çıkışını izlemeye yardımcı olabilir ve günlük alışkanlıkların ne zaman değiştirilmesi gerektiği konusunda danışmanlık yapabilir.

Ergoterapi: tavPPA'da KBS bulguları ile görülebilecek apraksi veya koordinasyon sorunlarında, günlük yaşam aktivitelerine yönelik stratejiler geliştirilir; evde iletişim ve hatırlatma sistemleri düzenlenir.

Fizik tedavi: PSP benzeri hareket bozuklukları veya genel kondisyon kaybında fizik tedavi uygulanır. Yutma bozukluğunda (tavPPA + AOS veya ALS) yutma terapisi planlanır.

Psikososyal destek: Destek gruplarıyla bağlantı kurmak son derece yararlıdır. Ailelerin birbirlerinden öğrenebilecekleri PPA'ya özgü bakım veren destek grupları (genellikle FTD bakım veren ağlarının veya çevrimiçi toplulukların bir parçasıdır) bulunmaktadır. PPA'nın nadirliği göz önüne alındığında, birçok yerel klinisyenin benzer hastaları çok azdır, bu nedenle bu destek ağları, sanal da olsa, izolasyonu azaltmak için önemlidir. *International PPA Connection* gibi platformlar bilgi, konuşma terapisi kaynakları ve araştırma bağlantıları sunar [191,192].

Gelecek planlaması: PPA ilerleyici bir hastalık olduğundan, ileri bakım planlaması hakkında erken tartışmalar yapılması önerilir. Konular arasında sağlık

vekili belirleme (özellikle sonunda iletişim son derece sınırlı hale geleceğinden), yutma bozukluğu/aspirasyon riski ortaya çıkarsa beslenme tüpü kararlarını değerlendirme (genellikle tavPPA'da ALS eşlik ettiğinde önemlidir) ve ileri aşamalarda tam zamanlı bakım ihtiyaçlarını planlama yer alır. Bunlar zor tartışmalardır, ancak hastanın tercihlerini hala ifade edebildiği bir zamanda yapılması idealdir. Örneğin, bazı PPA hastaları, artık yemek yiyemeyecekleri zaman beslenme tüpü istemediğini açıkça belirtir ve bu, daha sonra bakım verenlere yol gösterir [193,194].

Klinik araştırmalara yönlendirme: Hastalar, istekli oldukları takdirde araştırmalara katılmaya teşvik edilmelidir, çünkü bu sadece bilgi birikimine katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda onlara bir amaç duygusu ve en yeni yaklaşımlara erişim imkanı sağlar. Araştırmalar farmakolojik (örneğin, AH ilaç araştırmaları, FTLD araştırmaları) veya farmakolojik olmayan (konuşma terapisi araştırmaları, TMS araştırmaları) olabilir.

Eşlik eden sorunların yönetimi: Örneğin, depresyon SSRI'larla veya danışmanlık ile tedavi edilebilir. Uyku bozuklukları ele alınmalıdır (bazı hastalar demansta akşamları anksiyete veya uyku bozukluğu yaşar; melatonin veya düşük doz trazodon dikkatli bir şekilde kullanılabilir). Motor bulgular (özellikle tavPPA'da PSP-benzeri yürüme bozukluğu veya düşme eğilimi) geliştiğinde, yürüteç/tekerlekli sandalye, düşme önlemleri ve fizyoterapist desteği gerekir; hareket bozuklukları konusunda deneyimli Nörolog görüşü önerilir. Davranış semptomları (svPPA'da disinhibisyon, sosyal olarak uygunsuz davranışlar) öncelikle davranışsal stratejilerle yönetilmeli, gerektiğinde SSRI ve atipik antipsikotikler tercih edilmelidir.

Prognoz

PPA'nın progresif doğası nedeniyle, çoğu hasta zamanla tamamen sözlü iletişim yetisini kaybeder (afazik mutizm evresi). Bu noktada, yaşam kalitesi jest/mimik gibi nonverbal iletişim yolları ve rahatlatıcı bakım önlemlerine dayanır.

Tanıdan günlük yaşam aktivitelerinde tam yardıma ihtiyaç duyma süresi değişken olmakla birlikte çoğunlukla 5-8 yıl civarındadır. Ölüm nedeni genellikle aspirasyon pnömonisi, enfeksiyonlar veya nörodejeneratif hastalığın kendisinden kaynaklanan komplikasyonlardır. Daha önce de belirtildiği gibi, ortalama yaşam süresi ~8 yıldır, ancak bu süre büyük farklılıklar gösterebilir ve yönetim, hastalığın biyolojik seyrini değiştirmese de iletişimin olabildiğince korunması ve depresyon, ajitasyon gibi ek semptomların yönetilmesi yoluyla hem hastanın hem de bakım verenlerin günlük yaşam kalitesini belirgin şekilde arttırır [195,196].

Sonuç olarak, PPA yönetimi; semptomatik tıbbi tedavi, yoğun konuşma-dil terapisi, psikososyal destek ve geleceğe yönelik planlamanın dengeli bir şekilde birleştirilmesini gerektirir. Yaklaşım, PPA varyantı, bilinen altta yatan patoloji, hastanın yaşam koşulları (örn., hâlen çalışıyor mu, aile bakımı yapıyor mu?) ve kişisel hedefleri dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Destekleyici müdahalelerin erken dönemde başlatılması, uzun vadeli uyum için kritik önem taşır. PPA'nın karmaşık doğası göz önüne alındığında, uzmanlar arasında koordinasyon, optimal bakımın temelini oluşturur [80,83].

PPA'DA DİLLER ARASI FARKLILIKLAR VE TÜRKÇEYE ÖZGÜ KLİNİK DEĞERLENDİRME

Dil, kognitif bir işlev olarak, bireyin ana dilinin yapısal özellikleri ile özgün bir şekilde biçimlenir. Bu nedenle, dil yetilerini seçici olarak bozan primer progresif afazi (PPA), farklı dillerde birbirinden farklı klinik görünümler sergileyebilir. Diller arası PPA araştırmaları, üç ana varyantın (tavPPA, svPPA, lvPPA) konuşulan dilin morfolojisine göre farklı klinik profiller sergileyebildiğini göstermektedir. Örneğin, yüksek çekim ekine sahip morfolojik açıdan zengin diller ile yalın diller, düzenli ve düzensiz kelimelere karma olarak sahip diller ile sadece düzenli kelimelerden oluşan diller ya da tonal diller ile atonal diller veya logografik yazı sistemine sahip diller arasında semptom profillerinde anlamlı farklar gözlenebilir [46,199].

Mevcut değerlendirme araçları ve tanı kriterlerinin büyük ölçüde İngilizce ve diğer Batı dillerine dayalı olarak geliştirilmiş olması, Türkçe gibi eklemeli ve morfolojik açıdan zengin dillerde uyarlama

gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, PPA'nın farklı dilsel yapılardaki görünümünü anlamak, yalnızca tanısal doğruluğu artırmakla kalmaz, aynı zamanda Türkçe'ye özgü dilsel özelliklerin tanı ve izlem sürecinde nasıl dikkate alınması gerektiğini de ortaya koyar. Bu bölümde, PPA'nın çeşitli dilsel bağlamlarda nasıl klinik sunum gösterebileceği ve özellikle Türkçe açısından önemli değerlendirme noktaları ele alınacaktır.

Dil yapısının PPA fenotipine etkisi

Mevcut veriler, bir dilin morfolojik ve fonolojik özelliklerinin PPA alt tiplerinin klinik belirti örüntülerini anlamlı biçimde şekillendirebildiğini göstermektedir [46,121].

İngilizceye göre daha karmaşık fiil çekimleri ve cinsiyet uyumu olan Roman dillerinde (örneğin İtalyanca, İspanyolca), tavPPA'da gramer hataları daha belirgin olabilir. tavPPA'lı İtalyanca konuşanlar, tavPPA'lı İngilizce konuşanlara göre daha basit cümle yapıları oluştururlar ve cinsiyeti ile karmaşık fiil çekimlerini anlama görevlerinde daha çok zorlanırlar. Tersine, İtalyanca veya İspanyolca'da konuşma apraksisi (motor konuşma bozuklukları) daha az belirgin olabilir, çünkü bu diller nispeten daha basit hece yapısına ve daha fazla fonetik tutarlılığa sahiptir - İngilizce'deki ünsüz kümeleri AOS hatalarını şiddetlendirebilir, bu nedenle İngilizce konuşan tavPPA hastaları genellikle çok yavaş ve parçalı konuşur, oysa İtalyanca konuşan tavPPA hastaları daha geç bir aşamaya kadar biraz daha akıcı konuşabilir

- Fonolojik olarak şeffaf dillerde (İtalyanca, İspanyolca ve Türkçe gibi), svPPA'da yüzey disleksisi İngilizce'de olduğu kadar dramatik bir şekilde ortaya çıkmayabilir. Örneğin, İngilizce svPPA hastaları düzensiz yazımları düzenler, ancak İtalyanca'nın ortografisi yüzeyseldir, bu nedenle okuma, çok az kullanılan kelimeler veya vurgu atanması gereken kelimeler dışında büyük ölçüde bozulmaz. Nitekim, İtalyanca ve İspanyolca svPPA hastalarının, semantik bozulmanın bir işareti olarak vurgu yerleştirme hataları yaptıkları gözlemlenmiştir (örneğin, bir kelimeyi yanlış hecede vurgu yaparak yanlış telaffuz etmek, onu aslında bilmedikleri bir kelimeymiş gibi ele almak) [197]. Japonca svPPA'da, daha önce de belirtildiği gibi, hasta Kanji (logografik) bilgisini kaybedebilir, ancak Kana (fonetik) okumaya devam edebilir - bu durum semantik desteğin kaybına bağlı logografik okuma zafiyetini ortaya koyar [198].
- Cinsiyet ayrımı olan dillerde (İspanyolca, Fransızca gibi), svPPA hastaları sıklıkla cinsiyet uyumu hataları yapmaya başlar - örneğin, isimlerin anlamsal temsilinin bozulması nedeniyle isimler için yanlış cinsiyet belirteci kullanır [199]. Örneğin İspanyolca'da "la casa" yerine "el casa" denmesi, semantik kaybın tetiklediği morfosentaktik hata örneğidir. Buna karşılık, İspanyolca konuşan tavPPA hastalarında bu hatalar, gramerin doğrudan etkilenip etkilenmemesine bağlıdır [201].
- Bazı diller, eksiklikleri gizleyebilen özel yapılar içerir. Özne düşmeli (pro-drop) dillerde (Türkçe, İspanyolca, İtalyanca), basit tümcelerde agramatizm daha geç fark edilebilir; çünkü özne düşmesi dilbilgisel olarak doğaldır. Türkçede, özne olmadan "Geliyor" (geliyor) denebilir ve bu tam bir cümledir. Türkçe konuşan tavPPA olguları zamir veya özne üretmede zorluk çekerse, dinleyici ilk başta bunu fark etmeyebilir, çünkü bunları atlamak gramer açısından doğrudur. Bu nedenle, Türkçe veya İspanyolca tavPPA'da, özneyi atlamanın gramer açısından yanlış olduğu İngilizceye kıyasla, morfosentaktik bozuklukların tanınması için fiil çekimleri veya karmaşık cümlelerin daha dikkatli bir şekilde incelenmesi gereklidir.

Türkçe'nin Yapısal Özellikleri Işığında PPA

Türkçe, karmaşık morfosentaktik yapıya sahip bir aglutinatif (eklemeli) dildir. Kelimeler, zaman, kişi, durum vb. bilgileri kodlayan birçok son ek alabilir. Fonolojik olarak düzenlidir (harf-ses eşleşmesi tutarlıdır) ve özne düşürme (pro-drop) özelliğine sahiptir (özne genellikle atlanır, sözdizimi görece esnektir). Bu yapısal özellikler, PPA'nın klinik sunumunu belirgin biçimde etkiler.

tavPPA: Türkçede agramatizm, son eklerdeki hatalar veya eksiklikler (örneğin, durum eki, zaman/kip ekleri, kişi eklerinin atlanması veya çekimli fiil yerine mastarların kullanılması) ya da yan cümlelerden kaçınarak yalın cümle yapıları tercih etmek şeklinde

ortaya çıkar. Türkçede fiiller çok sayıda dilbilgisel bilgiyi ekler aracılığıyla taşıdığı için, agramatik konuşmacılar sıklıkla kısa veya çekimsiz biçimlere yönelebilir. Örneğin, "gidiyorum" demek yerine, sadece "git" diyebilir veya daha kolay gelirse son ek kullanmayabilir. Türkçede sözdizimi esnektir (kanonik sıra Özne-Nesne-Fiil'dir, ancak birçok varyasyon mümkündür), bu nedenle kelime sırası hataları çoğu zaman pragmatik bir yeniden sıralama mı yoksa dilbilgisel bozulma mı sorusunun cevabını bulmak zorlaşır. Bu nedenle klinisyenler, tanı için özellikle ek kullanımındaki bozulmalara odaklanmalıdır [200].

Ayrıca, Türkçe'deki konuşma apraksisi, İtalyanca ile aynı nedenden dolayı görece daha az göze çarpan özellik olabilir. Türkçe'deki hece yapısı nispeten basittir (çoğunlukla ünsüz+ünlü dizilimleri, az sayıda ünsüz kümesi), bu da fonetik bozulmaların daha ince olabileceği anlamına gelir. Bununla birlikte, Türkçedeki büyük ünlü uyumu ve ses uyum kuralları AOS'ta bozulabilir; örneğin normalde uyumlu olması gereken bir kelimenin uyumsuz ünlülerle üretilmesi motor planlama bozukluğuna işaret edebilir. Gramer kontrolü bozuk olduğu için, örneğin "siz" (resmi siz) kullanmaları gereken yerlerde gayri resmi "sen" formunu kullanarak bu kuralları ihlal edebilirler. Aileler bunu kabalık veya kafa karışıklığı olarak yanlış yorumlayabilir, bu nedenle bunun kasıtlı bir saygısızlık değil, bir dil belirtisi olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.

svPPA: Türkçe'de svPPA, ana dili Türkçe olan bireylerin sıklıkla bildiği alıntı kelimelerin (Fransızca, İngilizce vb.) korunması veya kaybı ile ilginç bir tablo çizebilir. Örneğin "uçak" ile Osmanlıca kökenli "tayyare" sözcüklerinden birini kaybedip diğerini kullanmaya devam etmek gibi. Yüzeysel disleksi - düzensiz kelimeleri okuma - Türkçede önemli bir sorun değildir, çünkü ortografisi fonetik bir dildir (yazı-ses eşleşmesi düzenli). svPPA hastaları, sıklığı az kelimeleri anlamada zorluk yaşayabilir. Örneğin, "kedi" kelimesini anlayabilirler, ancak "vaşak" (vaşak) kelimesini anlamayabilirler. Ayrıca, belirli kültürel kavramlar hakkındaki bilgilerini de kaybedebilirler. Kültürel olarak, aileler "Artık geleneksel atasözlerimizi veya deyimlerimizi hatırlamıyor" gibi değişiklikler fark edebilir, çünkü atasözleri semantik bilgiye dayanır ve bu hastalar bir zamanlar aşina oldukları yaygın deyimleri kelime anlamıyla anlamayabilirler.

lvPPA: Kelime bulma duraklamaları ve zaman zaman fonolojik hatalar oldukça tipiktir. Eklemeli yapı nedeniyle Türkçe kelimelerde hece sayısı oldukça fazla olabilir. Bu tür uzun kelimelerin veya ek kelime zincirlerinin tekrarı, kısa süreli işitsel çalışma belleğini zorladığı için tekrarlama özellikle zor olabilir. Türkçenin düzenli yapısı nedeniyle, uzun bir kelimeyi bölümler halinde tekrarlayabilir, ancak kelimenin sonuna geldiğinde başındaki morfemleri unutabilir, bazı son ekleri de atlayabilir. Morfem, anlam veya dilbilgisel işlev taşıyan en küçük birimdir. Türkçe'de tekrarlama performansının, morfem sayısından ziyade kelimenin hece sayısına, yani uzunluğuna bağlı olduğu görülmüştür. Ayrıca olgular hızlı söylenen çok basamaklı sayıları tekrarlamak veya hatırlamak konusunda zorluk yaşayabilir.

Türkçe değerlendirme

Türkçe standart afazi testleri, Batı testlerinin çevirilerini veya uyarlamalarını içerir (örneğin, Boston Adlandırma Testi Türkçeye uyarlanmıştır, vb.). Ancak, doğrudan çeviriler sorunlu olabilir. Örneğin, resim adlandırma testleri kültürel olarak uygun öğeler gerektirir - "rakun" resmi Türkiye'de bilinmeyebilir, bu nedenle de semantik bozukluk aşina olmama hali ile karıştırılabilir. Bu nedenle, kültürel olarak uygun testler çok önemlidir. Türk nöropsikologlar bu amaçla özgün araçlar geliştirmiştir (Türkçe Afazi Testi, piramit ve palmiye ağaçları testinin uyarlanmış hali, Boston "Kurabiye Hırsızlığı" veya Western "Piknik" resimleri yerine "Kaza Resmi"). "Ege Agrafi Testi Bataryası", PPA ile ilgili olan, hastaların yazılı formda kapsamlı aglutinatif morfolojiyi nasıl kullandıklarını değerlendirmek de dahil olmak üzere, Türkçe yazmayı test etmek için tasarlanmıştır [202]. PPA tanı kriterlerinin çoğu İngilizceye özgü dilbilgisel kurallara göre geliştirilmiştir. Bu nedenle özellikle agramatizm için, artikeller ve yardımcı fiillere vurgu yapar. Türkçede belirli artikel ve yardımcı fiil bulunmadığından, agramatizmi değerlendirmede durum eki, çoğul eki, zaman/kip eki hataları ya da yan tümce kullanımındaki azalma dikkate alınmalıdır.

Bilingualizm/Multilingualizm

PPA bazen dilleri eşit olmayan şekilde etkileyebilir. Genellikle daha az baskın olan dil önce veya daha ciddi şekilde bozulur (bu nedenle, zayıf olduğu dilde daha fazla hata yapabilir). Ancak, bunun tersinin geçerli olduğu veya yapısal farklılıklar nedeniyle farklı dillerde farklı hataların ortaya çıktığı durumlar da vardır. Örneğin, tavPPA'lı bir bilingual (Türkçe-İngilizce), İngilizce'de işlev kelimelerini atlayabilir (açık agramatizm, örneğin "He go store"), ancak Türkçe'de son ekleri atlayabilir veya mastarları yanlış kullanabilir (bu, Türkçe'de sıradan bir dinleyici için fark edilmesi daha zor olabilir). Klinisyenler, bilingual PPA hastalarında her dili ayrı ayrı değerlendirmelidir. Adolfo García ve ark. bilingual PPA vakalarını inceleyerek, diller arası aktarım ve etkileşimin meydana gelebileceğini belirtmiştir [60,203]. Uygulamada, terapi genellikle günlük kullanımdaki birincil dile odaklanır, ancak her ikisini de dahil etmek genel iletişimin sürdürülmesine yardımcı olabilir.

Türkçeye uyarlanmış terapi

Konuşma terapisi materyalleri özelleştirilmelidir. Adlandırma terapisi için, kültürel olarak anlamlı ve sık kullanılan kelimeler (örneğin, yerel meyvelerin, aletlerin isimleri vb.) kullanmak daha motive edici olacaktır. Ayrıca, Türkçe kelime özelliklerini kullanmak da yararlı olabilir; örneğin, fonolojik ipucu verirken, ilk heceyi ipucu olarak vermek (çünkü Türkçe kelimeler genellikle kavramı çağrıştırabilecek bir kök ile başlar). Semantik ipucu verme için, öğenin kullanımını kültürel olarak tanıdık bir şekilde tanımlamak yararlı olabilir. Türkçe hastalar için AAC, dile özgü yazılım veya en azından Türkçe karakterleri (ş, ğ, ü, ö gibi) görüntüleme özelliğine sahip olabilir. Günümüzde birçok AAC uygulaması, Türkçe dahil olmak üzere birden fazla dili desteklemektedir [204,205].

Çevrilmiş test bataryalarının uygulanmasındaki zorluklar

Türkçede Quick Aphasia Battery (QAB-TR) üzerinde yapılan bir geçerlilik çalışması, yatak başı afazi testinin güvenilir bir şekilde uyarlanabileceğini göstermiştir [206]. Ancak dikkatli olunmalıdır: aglutinatif diller için tasarlanmamış bazı kognitif testler, kognitif yükü yanlış değerlendirebilir. Örneğin, İngilizce'de 5 rastgele rakamı tekrarlamak (her rakam bir hece ise toplam 5 hece) ile Türkçe'de bazı rakamları (7 için "yedi" gibi iki heceli) tekrarlamak arasında fark vardır; bu nedenle 5 rakam Türkçe'de 7-8 hece olabilir ve bu da doğal olarak biraz daha zordur. Test tasarımcıları bunu hesaba katmaya çalışır (örneğin, rakam aralığı için Türkçe'de çoğunlukla tek heceli sayılar kullanarak, 3 "üç", 6 "altı" gibi - ancak "altı" 2 hecelidir, vb.). Bu ayrıntılar değerlendirmede önemlidir.

Sonuç

Yakın gelecekte PPA araştırmalarının hedefleri erken tanıyı iyileştirmek, hastalık seyrini öngörebilmek, tedavi yaklaşımını altta yatan patolojiye göre özelleştirmek ve semptomların iletişim üzerindeki etkisini azaltmak olarak sıralanabilir. PPA'nın nadirliği, ancak uluslararası araştırma konsorsiyumları ve çok merkezli veri paylaşımı aşabileceğimiz temel bir yapısal sınırlılık olarak karşımızda duruyor. Ancak, biyobelirteç devrimi ile birlikte anlayışımız derinleştikçe, gelecekteki hastalar için PPA'nın seyrini değiştirme hedefine hiç olmadığı kadar yaklaşıyoruz.

Bu bölüm, Türkiye'de nöropsikolojinin kurucu ismi Prof. Dr. Öget Öktem-Tanör'ün, genel olarak afazi, özel olarak PPA alanında farkındalığın artırılması, tanısal ve terapötik araçların Türkçe'ye uyarlanması ve kültürel bağlama uygun değerlendirme ve tedavi standartlarının geliştirilmesindeki öncü katkılarını onurlandırmaktadır. Onun vizyonu, klinik ve akademik alanda çalışan pek çok uzmana ilham kaynağı olmaya devam etmektedir.

Bölüm, bu yolculukta, bilimsel adanmışlığı ile ilham veren, dostluğu ve ortak ideallere katkısıyla hatırası bilim dünyasında daima yaşayacak olan sevgili Zerrin Yıldırım'a ithaf edilmiştir.

Kaynaklar

1. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 1982 Jun;11(6):592-8.
2. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. Annals of neurology. 2001 Apr;49(4):425-32.
3. Grossman M. The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. The Lancet Neurology. 2012 Jun 1;11(6):545-55.
4. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F. Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology. 2011 Mar 15;76(11):1006-14.
5. Pick A. Uber die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. Prag Med Wchnschr. 1892;17:165-7.
6. Sérieux P. Sur un cas de surdite verbale pure. Rev Med. 1893;13:733-50.
7. Rosenfeld, 1909- Rosenfeld M. Die partielle Grosshirnatrophie: Aus der psychiatrischen Klinik zu Strassburg. Von M. Rosenfeld. Mit 8 Textfiguren. [Kopftitel]. Joh. Ambr. Barth; 1909.
8. Franceschi F. Gliosi perivasculare in un caso de demenza afasica. Annali di Neurologia. 1908;26:281-90.
9. Kirshner HS, Tanridag O, Thurman L, Whetsell Jr WO. Progressive aphasia without dementia: two cases with focal spongiform degeneration. Annals of neurology. 1987 Oct;22(4):527-32.
10. Mesulam MM. Primary progressive aphasia: differentiation from Alzheimer's disease. Ann. Neurol.. 1987;22:533-4.
11. Weintraub S, Rubin NP, Mesulam MM. Primary progressive aphasia: longitudinal course, neuropsychological profile, and language features. Archives of neurology. 1990 Dec 1;47(12):1329-35.
12. Warrington EK. The selective impairment of semantic memory. The Quarterly journal of experimental psychology. 1975 Nov 1;27(4):635-57.
13. Snowden J, Goulding PJ, Neary D. Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. Behavioural neurology. 1989;2(3):167-82.
14. Kartsounis LD, Crellin RF, Crewes H, Toone BK. Primary progressive non-fluent aphasia: A case study. Cortex. 1991 Mar 1;27(1):121-9.
15. Tyrrell PJ, Kartsounis LD, Frackowiak RS, Findley LJ, Rossor MN. Progressive loss of speech output and orofacial dyspraxia associated with frontal lobe hypometabolism. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1991 Apr 1;54(4):351-7.
16. Price BH, Gurvit H, Weintraub S, Geula C, Leimkuhler E, Mesulam M. Neuropsychological patterns and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. Archives of neurology. 1993 Sep 1;50(9):931-7.
17. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black SA, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology. 1998 Dec;51(6):1546-54.
18. Kertesz A, Davidson W, McCabe P, Takagi K, Munoz D. Primary progressive aphasia: diagnosis, varieties, evolution. Journal of the International Neuropsychological Society. 2003 Jul;9(5):710-9.
19. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, Johnson JK, Weiner MW, Miller BL. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 2004 Mar;55(3):335-46.
20. Gorno-Tempini ML, Rankin KP, Woolley JD, Rosen HJ, Phengrasamy L, Miller BL. Cognitive and behavioral profile in a case of right anterior temporal lobe neurodegeneration. Cortex. 2004 Jan 1;40(4-5):631-44.
21. Gorno-Tempini ML, Murray RC, Rankin KP, Weiner MW, Miller BL. Clinical, cognitive and anatomical evolution from nonfluent progressive aphasia to corticobasal syndrome: a case report. Neurocase. 2004 Dec 1;10(6):426-36.
22. Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, Rogalski E, Léger GC, Rademaker A, Weintraub S, Bigio EH. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 2008 Jun;63(6):709-19.
23. Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD, Santos-Santos MA, Seeley W, Miller BL, Pijnenburg Y, Keulen MA, Groot C, van Berckel BN, van Der Flier WM. Prevalence of amyloid-β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. Annals of neurology. 2018 Nov;84(5):729-40.
24. Duffy JR, Josephs KA. The diagnosis and understanding of apraxia of speech: Why including neurodegenerative etiologies may be important.
25. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Senjem ML, Master AV, Lowe VJ, Jack Jr CR, Whitwell JL. Characterizing a neurodegenerative syndrome: primary progressive apraxia of speech. Brain. 2012 May 1;135(5):1522-36.
26. Wicklund MR, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Whitwell JL, Josephs KA. Quantitative application of the primary progressive aphasia consensus criteria. Neurology. 2014 Apr 1;82(13):1119-26.
27. Mesulam MM, Weintraub S. Is it time to revisit the classification guidelines for primary progressive aphasia?. Neurology. 2014 Apr 1;82(13):1108-9.
28. Leyton CE, Hodges JR, McLean CA, Kril JJ, Piguet O, Ballard KJ. Is the logopenic-variant of primary progressive aphasia a unitary disorder?. Cortex. 2015 Jun 1;67:122-33.

29. Weintraub S, Rader B, Coventry C, Sridhar J, Wood J, Guillaume KA, Coppola G, Ramos EM, Bonakdarpour B, Rogalski EJ, Mesulam MM. Familial language network vulnerability in primary progressive aphasia. Neurology. 2020 Aug 18;95(7):e847-55.
30. Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 1990 Nov;28(5):597-613.
31. Binder J. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance images. The Journal of Neuroscience. 1997;17(1):280-8.
32. Saur D, Kreher BW, Schnell S, Kümmerer D, Kellmeyer P, Vry MS, Umarova R, Musso M, Glauche V, Abel S, Huber W. Ventral and dorsal pathways for language. Proceedings of the national academy of Sciences. 2008 Nov 18;105(46):18035-40.
33. Ueno T, Saito S, Rogers TT, Ralph MA. Lichtheim 2: synthesizing aphasia and the neural basis of language in a neurocomputational model of the dual dorsal-ventral language pathways. Neuron. 2011 Oct 20;72(2):385-96.
34. Broca P. Remarks on the seat of the faculty of articulated language, following an observation of aphemia (loss of speech). Bulletin de la Société Anatomique. 1861 Sep 10;6(330-357):27.
35. Wilson SM, Henry ML, Besbris M, Ogar JM, Dronkers NF, Jarrold W, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Connected speech production in three variants of primary progressive aphasia. Brain. 2010 Jul 1;133(7):2069-88.
36. Wernicke C. Der aphasische symptomencomplex. 1874.
37. Patterson K, Nestor PJ, Rogers TT. Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. Nature reviews neuroscience. 2007 Dec;8(12):976-87.
38. Mesulam MM, Coventry CA, Bigio EH, Sridhar J, Gill N, Fought AJ, Zhang H, Thompson CK, Geula C, Gefen T, Flanagan M. Neuropathological fingerprints of survival, atrophy and language in primary progressive aphasia. Brain. 2022 Jun 1;145(6):2133-48.
39. Mandelli ML, Caverzasi E, Binney RJ, Henry ML, Lobach I, Block N, Amirbekian B, Dronkers N, Miller BL, Henry RG, Gorno-Tempini ML. Frontal white matter tracts sustaining speech production in primary progressive aphasia. Journal of Neuroscience. 2014 Jul 16;34(29):9754-67.
40. Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, Ogar J, Dronkers NF, Marcone A, Perani D, Garibotto V, Cappa SF, Miller BL. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. Neurology. 2008 Oct 14;71(16):1227-34.
41. Bruffaerts R, De Weer A, Grube M, Griffiths T, Vandenberghe R. Processing of pitch, rhythm and timbre in primary progressive aphasia. InConference Abstract: Belgian Brain Council. doi: 10.3389/conf. fnhum 2012 (Vol. 2).
42. Mandelli ML, Caverzasi E, Binney RJ, Henry ML, Lobach I, Block N, Amirbekian B, Dronkers N, Miller BL, Henry RG, Gorno-Tempini ML. Frontal white matter tracts sustaining speech production in primary progressive aphasia. Journal of Neuroscience. 2014 Jul 16;34(29):9754-67.
43. Acosta-Cabronero J, Patterson K, Fryer TD, Hodges JR, Pengas G, Williams GB, Nestor PJ. Atrophy, hypometabolism and white matter abnormalities in semantic dementia tell a coherent story. Brain. 2011 Jul 1;134(7):2025-35.
44. Knecht S, Deppe M, Dräger B, Bobe L, Lohmann H, Ringelstein EB, Henningsen H. Language lateralization in healthy right-handers. Brain. 2000 Jan 1;123(1):74-81.
45. Mesulam MM. Primary progressive aphasia and the left hemisphere language network. Dementia and Neurocognitive Disorders. 2016 Dec 31;15(4):93.
46. DeLeon J, Tee BL, García AM. Neurodegenerative disorders of speech and language: Language-dominant diseases. In: Della Sala S, editor. Encyclopedia of Behavioral Neuroscience. 2nd ed. Vol. 3. Oxford: Elsevier; 2021. p. 51-65. doi:10.1016/B978-0-12-822963-7.00074-2.
47. Ash S, McMillan C, Gunawardena D, Avants B, Morgan B, Khan A, Moore P, Gee J, Grossman M. Speech errors in progressive non-fluent aphasia. Brain and language. 2010 Apr 1;113(1):13-20.
48. Hodges JR, Patterson K. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. The Lancet Neurology. 2007 Nov 1;6(11):1004-14.
49. Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. Semantic dementia: Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. Brain. 1992 Dec 1;115(6):1783-806.
50. Grossman M, Moore P. A longitudinal study of sentence comprehension difficulty in primary progressive aphasia. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2005 May 1;76(5):644-9.
51. Kalm K, Norris D. The representation of order information in auditory-verbal short-term memory. Journal of Neuroscience. 2014 May 14;34(20):6879-86.
52. Rogalski E, Cobia D, Harrison TM, Wieneke C, Thompson CK, Weintraub S, Mesulam MM. Anatomy of language impairments in primary progressive aphasia. Journal of neuroscience. 2011 Mar 2;31(9):3344-50.
53. Rohrer JD, Ridgway GR, Modat M, Ourselin S, Mead S, Fox NC, Rossor MN, Warren JD. Distinct profiles of brain atrophy in frontotemporal lobar degeneration caused by progranulin and tau mutations. Neuroimage. 2010 Nov 15;53(3):1070-6.
54. Ralph MA, Moriarty L, Sage K. Anomia is simply a reflection of semantic and phonological impairments: Evidence from a case-series study. Aphasiology. 2002 Jan 1;16(1-2):56-82.
55. Mesulam MM, Wieneke C, Thompson C, Rogalski E, Weintraub S. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. Brain. 2012 May 1;135(5):1537-53.

56. Montembeault M, Brambati SM, Gorno-Tempini ML, Migliaccio R. Clinical, anatomical, and pathological features in the three variants of primary progressive aphasia: a review. Frontiers in neurology. 2018 Aug 21;9:692.
57. Canu E, Agosta F, Battistella G, Spinelli EG, DeLeon J, Welch AE, Mandelli ML, Hubbard HI, Moro A, Magnani G, Cappa SF. Speech production differences in English and Italian speakers with nonfluent variant PPA. Neurology. 2020 Mar 10;94(10):e1062-72.
58. Tetzloff KA, Duffy JR, Clark HM, Utianski RL, Strand EA, Machulda MM, Botha H, Martin PR, Schwarz CG, Senjem ML, Reid RI. Progressive agrammatic aphasia without apraxia of speech as a distinct syndrome. Brain. 2019 Aug 1;142(8):2466-82.
59. Liu J, Ota S, Kawakami N, Kanno S, Suzuki K. Dyslexia and dysgraphia of primary progressive aphasia in Chinese: A systematic review. Frontiers in Neurology. 2022 Dec 6;13:1025660.
60. De Leon J, Grasso SM, Welch A, Miller Z, Shwe W, Rabinovici GD, Miller BL, Henry ML, Gorno-Tempini ML. Effects of bilingualism on age at onset in two clinical Alzheimer's disease variants. Alzheimer's & Dementia. 2020 Dec;16(12):1704-13.
61. Botha H, Duffy JR, Whitwell JL, Strand EA, Machulda MM, Schwarz CG, Reid RI, Spychalla AJ, Senjem ML, Jones DT, Lowe V. Classification and clinicoradiologic features of primary progressive aphasia (PPA) and apraxia of speech. Cortex. 2015 Aug 1;69:220-36.
62. Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, Rogalski E, Léger GC, Rademaker A, Weintraub S, Bigio EH. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 2008 Jun;63(6):709-19.
63. Butts AM, Machulda MM, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Josephs KA. Neuropsychological profiles differ among the three variants of primary progressive aphasia. Journal of the international Neuropsychological Society. 2015 Jul;21(6):429-35.
64. Macoir J, Légaré A, Lavoie M. Contribution of the cognitive approach to language assessment to the differential diagnosis of primary progressive aphasia. Brain sciences. 2021 Jun 19;11(6):815.
65. Teichmann M. The current international consensus criteria can lead to under and over-diagnosis of primary progressive aphasia variants. Revue neurologique. 2021 Apr 1;177(4):370-5.
66. Leyton CE, Hodges JR. Differential diagnosis of primary progressive aphasia variants using the international criteria. Aphasiology. 2014 Sep 2;28(8-9):909-21.
67. Vandenberghe R. Classification of the primary progressive aphasias: principles and review of progress since 2011. Alzheimer's Research & Therapy. 2016 Apr 21;8(1):16.
68. Tippett DC. Classification of primary progressive aphasia: challenges and complexities. F1000Research. 2020 Jan 30;9:F1000-aculty.
69. Mazzeo S, Hardy CJ, Jiang J, Morinelli C, Moschini V, Brooks E, Johnson JC, Chokesuwattanaskul A, Giacomucci G, Volkmer A, Rohrer JD. Primary progressive aphasia in Italian and English: a cross-linguistic cohort study. Neurology. 2024 Dec 24;103(12):e210058.
70. Teichmann M, Migliaccio R, Kas A, Dubois B. Logopenic progressive aphasia beyond Alzheimer's-an evolution towards dementia with Lewy bodies. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2013 Jan 1;84(1):113-4.
71. Sitek EJ, Barczak A, Kluj-Kozłowska K, Kozłowski M, Barcikowska M, Sławek J. Is descriptive writing useful in the differential diagnosis of logopenic variant of primary progressive aphasia, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment?. Neurologia i neurochirurgia polska. 2015;49(4):239-44.
72. Ulugut H, Stek S, Wagemans LE, Jutten RJ, Keulen MA, Bouwman FH, Prins ND, Lemstra AW, Krudop W, Teunissen CE, van Berckel BN. The natural history of primary progressive aphasia: beyond aphasia. Journal of neurology. 2022 Mar;269(3):1375-85.
73. Funayama M, Nakagawa Y, Yamaya Y, Yoshino F, Mimura M, Kato M. Progression of logopenic variant primary progressive aphasia to apraxia and semantic memory deficits. BMC neurology. 2013 Nov 1;13(1):158.
74. Teichmann M. The current international consensus criteria can lead to under and over-diagnosis of primary progressive aphasia variants. Revue neurologique. 2021 Apr 1;177(4):370-5.
75. Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C, Hurley RS, Geula C, Bigio EH, Thompson CK, Weintraub S. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. Nature Reviews Neurology. 2014 Oct;10(10):554-69.
76. Mesulam MM, Weintraub S, Rogalski EJ, Wieneke C, Geula C, Bigio EH. Asymmetry and heterogeneity of Alzheimer's and frontotemporal pathology in primary progressive aphasia. Brain. 2014 Apr 1;137(4):1176-92.
77. Grossman M. Biomarkers in the primary progressive aphasias. Aphasiology. 2014 Sep 2;28(8-9):922-40.
78. Belder CR, Marshall CR, Jiang J, Mazzeo S, Chokesuwattanaskul A, Rohrer JD, Volkmer A, Hardy CJ, Warren JD. Primary progressive aphasia: six questions in search of an answer. Journal of Neurology. 2024 Feb;271(2):1028-46.
79. Mouton A, Plonka A, Fabre R, Tran TM, Robert P, Macoir J, Manera V, Gros A. The course of primary progressive aphasia diagnosis: A cross-sectional study. Alzheimer's research & therapy. 2022 May 10;14(1):64.
80. Tastevin M, Lavoie M, de la Sablonnière J, Carrier-Auclair J, Laforce Jr R. Survival in the three common variants of primary progressive aphasia: a retrospective study in a tertiary memory clinic. Brain Sciences. 2021 Aug 24;11(9):1113.

81. Samra K, MacDougall AM, Bouzigues A, Bocchetta M, Cash DM, Greaves CV, Convery RS, Hardy C, Van Swieten JC, Seelaar H, Jiskoot LC. Genetic forms of primary progressive aphasia within the GENetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) cohort: comparison with sporadic primary progressive aphasia. Brain communications. 2023 Apr 1;5(2):fcad036.
82. Gaweda-Walerych K, Sitek EJ, Narożańska E, Wezyk M, Brockhuis B, Zekanowski C, Sławek J. Functional characterization of a novel progranulin mutation in a patient with progressive nonfluent aphasia. Neurobiology of aging. 2018 Dec 1;72:186-e9.
83. Mesulam MM, Coventry C, Bigio EH, Geula C, Thompson C, Bonakdarpour B, Gefen T, Rogalski EJ, Weintraub S. Nosology of primary progressive aphasia and the neuropathology of language. Frontotemporal dementias: Emerging milestones of the 21st century. 2021 Jan 13:33-49.
84. Xu J, Xia Y, Meng M, Liu F, Che P, Zhang Y, Wang Y, Cai L, Qin W, Zhang N. Clinical features and biomarkers of semantic variant primary progressive aphasia with MAPT mutation. Alzheimer's Research & Therapy. 2023 Jan 27;15(1):21.
85. Saracino D, Ferrieux S, Nogues-Lassiaille M, Houot M, Funkiewiez A, Sellami L, Deramecourt V, Pasquier F, Couratier P, Pariente J, Géraudie A. Primary progressive aphasia associated with GRN mutations: New insights into the nonamyloid logopenic variant. Neurology. 2021 Jul 6;97(1):e88-102.
86. Ramos EM, Dokuru DR, Van Berlo V, Wojta K, Wang Q, Huang AY, Miller ZA, Karydas AM, Bigio EH, Rogalski E, Weintraub S. Genetic screen in a large series of patients with primary progressive aphasia. Alzheimer's & Dementia. 2019 Apr 1;15(4):553-60.
87. Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. Nature Reviews Neurology. 2010 Feb;6(2):88-97.
88. Spinelli EG, Mandelli ML, Miller ZA, Santos-Santos MA, Wilson SM, Agosta F, Grinberg LT, Huang EJ, Trojanowski JQ, Meyer M, Henry ML. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. Annals of neurology. 2017 Mar;81(3):430-43.
89. Roytman M, Chiang GC, Gordon ML, Franceschi AM. Multimodality imaging in primary progressive aphasia. American Journal of Neuroradiology. 2022 Sep 1;43(9):1230-43.
90. Tan RH, Guennewig B, Dobson-Stone C, Kwok JB, Kril JJ, Kiernan MC, Hodges JR, Piguet O, Halliday GM. The underacknowledged PPA-ALS: a unique clinicopathologic subtype with strong heritability. Neurology. 2019 Mar 19;92(12):e1354-66.
91. Olfati N, Shoeibi A, Litvan I. Clinical spectrum of tauopathies. Frontiers in Neurology. 2022 Jul 14;13:944806.
92. Suárez-González A, Cassani A, Gopalan R, Stott J, Savage S. When it is not primary progressive aphasia: a scoping review of spoken language impairment in other neurodegenerative dementias. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions. 2021;7(1):e12205.
93. Borghesani V, Hinkley LB, Ranasinghe KG, Thompson MM, Shwe W, Mizuiri D, Lauricella M, Europa E, Honma S, Miller Z, Miller B. Taking the sublexical route: brain dynamics of reading in the semantic variant of primary progressive aphasia. Brain. 2020 Aug 1;143(8):2545-60.
94. Madhavan A, Whitwell JL, Weigand SD, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Tosakulwong N, Senjem ML, Gunter JL, Lowe VJ, Petersen RC. FDG PET and MRI in logopenic primary progressive aphasia versus dementia of the Alzheimer's type. PloS one. 2013 Apr 23;8(4):e62471.
95. Ghosh A. Language breakdown in primary progressive aphasias. Annals of Indian Academy of Neurology. 2020 Sep 1;23(Suppl 2):S67-72.
96. Rogalski E, Sridhar J, Rader B, Martersteck A, Chen K, Cobia D, Thompson CK, Weintraub S, Bigio EH, Mesulam MM. Aphasic variant of Alzheimer disease: clinical, anatomic, and genetic features. Neurology. 2016 Sep 27;87(13):1337-43.
97. Kang S, Jeon S, Lee YG, Yun M, Kim H, Ye BS. Brain Perfusion, Atrophy, and Dopaminergic Changes in Amyloid Negative Logopenic Primary Progressive Aphasia. Scientific Reports. 2025 Mar 11;15(1):8429.
98. Hardy CJ, Taylor-Rubin C, Taylor B, Harding E, Gonzalez AS, Jiang J, Thompson L, Kingma R, Chokesuwattanaskul A, Walker F, Barker S. Symptom-based staging for logopenic variant primary progressive aphasia. European Journal of Neurology. 2024 Jul;31(7):e16304.
99. Rusina R, Bajtosova R, Cséfalvay Z, Keller J, Kavkova A, Kukal J, Matej R. Comorbid Neurodegeneration in Primary Progressive Aphasia: Clinicopathological Correlations in a Single-Center Study. Behavioural Neurology. 2022;2022(1):6075511.
100. Plonka A, Mouton A, Macoir J, Tran TM, Derremaux A, Robert P, Manera V, Gros A. Primary progressive aphasia: Use of graphical markers for an early and differential diagnosis. Brain Sciences. 2021 Sep 11;11(9):1198.
101. Antonioni A, Raho EM, Lopriore P, Pace AP, Latino RR, Assogna M, Mancuso M, Gragnaniello D, Granieri E, Pugliatti M, Di Lorenzo F. Frontotemporal dementia, where do we stand? A narrative review. International journal of molecular sciences. 2023 Jul 21;24(14):11732.
102. Ortiz GG, González-Usigli H, Nava-Escobar ER, Ramírez-Jirano J, Mireles-Ramírez MA, Orozco-Barajas M, Becerra-Solano LE, Sánchez-González VJ. Primary Progressive Aphasias: Diagnosis and Treatment. Brain Sciences. 2025 Feb 25;15(3):245.
103. Marshall CR, Hardy CJ, Volkmer A, Russell LL, Bond RL, Fletcher PD, Clark CN, Mummery CJ, Schott JM, Rossor MN, Fox NC. Primary progressive aphasia: a clinical approach. Journal of neurology. 2018 Jun;265(6):1474-90.
104. Fatemi Y, Boeve BF, Duffy J, Petersen RC, Knopman DS, Cejka V, Smith GE, Geda YE. Neuropsychiatric aspects of primary progressive aphasia. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences. 2011 Apr;23(2):168-72.
105. Modirrousta M, Price BH, Dickerson BC. Neuropsychiatric symptoms in primary progressive aphasia: phenomenology, pathophysiology, and approach to assessment and treatment. Neurodegenerative disease management. 2013 Apr 1;3(2):133-46.
106. Rohrer JD, Warren JD. Phenomenology and anatomy of abnormal behaviours in primary progressive aphasia. Journal of the neurological sciences. 2010 Jun 15;293(1-2):35-8.

107. Garcia-Guaqueta DP, Botha H, Utianski RL, Duffy JR, Clark HM, Goodrich AW, Pham NT, Machulda MM, Baker M, Rademakers R, Whitwell JL. Progression to corticobasal syndrome: a longitudinal study of patients with nonfluent primary progressive aphasia and primary progressive apraxia of speech. Journal of neurology. 2024 Jul;271(7):4168-79.
108. Grossman M. The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. The Lancet Neurology. 2012 Jun 1;11(6):545-55.
109. Ma Y, Tang C, Lei X, Wang L, He D. Clinical characteristics of semantic variant of primary progressive aphasia with TDP-43-and tau-related gene variants. Journal of Alzheimer's Disease. 2025 Feb;103(4):1090-101.
110. Devenney E, Hornberger M, Irish M, Mioshi E, Burrell J, Tan R, Kiernan MC, Hodges JR. Frontotemporal dementia associated with the C9ORF72 mutation: a unique clinical profile. JAMA neurology. 2014 Mar 1;71(3):331-9.
111. Hardy CJ, Frost C, Sivasathiaseelan H, Johnson JC, Agustus JL, Bond RL, Benhamou E, Russell LL, Marshall CR, Rohrer JD, Bamiou DE. Findings of impaired hearing in patients with nonfluent/agrammatic variant primary progressive aphasia. JAMA neurology. 2019 May 1;76(5):607-11.
112. Rabinovici GD, Seeley WW, Kim EJ, Gorno-Tempini ML, Rascovsky K, Pagliaro TA, Allison SC, Halabi C, Kramer JH, Johnson JK, Weiner MW. Distinct MRI atrophy patterns in autopsy-proven Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®. 2008 Dec;22(6):474-88.meu
113. Leyton CE, Villemagne VL, Savage S, Pike KE, Ballard KJ, Piguet O, Burrell JR, Rowe CC, Hodges JR. Subtypes of progressive aphasia: application of the international consensus criteria and validation using β-amyloid imaging. Brain. 2011 Oct 1;134(10):3030-43.
114. Giannini LA, Irwin DJ, McMillan CT, Ash S, Rascovsky K, Wolk DA, Van Deerlin VM, Lee EB, Trojanowski JQ, Grossman M. Clinical marker for Alzheimer disease pathology in logopenic primary progressive aphasia. Neurology. 2017 Jun 13;88(24):2276-84.
115. Demirtas-Tatlidede A, Gurvit H, Oktem-Tanor O, Emre M. Crossed aphasia in a dextral patient with logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. Alzheimer Disease & Associated Disorders. 2012 Jul 1;26(3):282-4.
116. Knibb JA, Xuereb JH, Patterson K, Hodges JR. Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. Annals of neurology. 2006 Jan;59(1):156-65.
117. Seeley WW, Bauer AM, Miller BL, Gorno-Tempini ML, Kramer JH, Weiner M, Rosen HJ. The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. Neurology. 2005 Apr 26;64(8):1384-90.
118. Brambati SM, Rankin KP, Narvid J, Seeley WW, Dean D, Rosen HJ, Miller BL, Ashburner J, Gorno-Tempini ML. Atrophy progression in semantic dementia with asymmetric temporal involvement: a tensor-based morphometry study. Neurobiology of aging. 2009 Jan 1;30(1):103-11.
119. Catani M, Mesulam MM, Jakobsen E, Malik F, Martersteck A, Wieneke C, Thompson CK, Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Weintraub S, Rogalski E. A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia. Brain. 2013 Aug 1;136(8):2619-28.
120. Wilson SM, Galantucci S, Tartaglia MC, Rising K, Patterson DK, Henry ML, Ogar JM, DeLeon J, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Syntactic processing depends on dorsal language tracts. Neuron. 2011 Oct 20;72(2):397-403.
121. Mandelli ML, Vitali P, Santos M, Henry M, Gola K, Rosenberg L, Dronkers N, Miller B, Seeley WW, Gorno-Tempini ML. Two insular regions are differentially involved in behavioral variant FTD and nonfluent/agrammatic variant PPA. Cortex. 2016 Jan 1;74:149-57.
122. Agosta F, Henry RG, Migliaccio R, Neuhaus J, Miller BL, Dronkers NF, Brambati SM, Filippi M, Ogar JM, Wilson SM, Gorno-Tempini ML. Language networks in semantic dementia. Brain. 2010 Jan 1;133(1):286-99.
123. Sajjadi SA, Patterson K, Arnold RJ, Watson PC, Nestor PJ. Primary progressive aphasia: a tale of two syndromes and the rest. Neurology. 2012 May 22;78(21):1670-7.
124. Pievani M, Filippini N, Van Den Heuvel MP, Cappa SF, Frisoni GB. Brain connectivity in neurodegenerative diseases-from phenotype to proteinopathy. Nature Reviews Neurology. 2014 Nov;10(11):620-33.
125. Sonty SP, Mesulam MM, Weintraub S, Johnson NA, Parrish TB, Gitelman DR. Altered effective connectivity within the language network in primary progressive aphasia. Journal of Neuroscience. 2007 Feb 7;27(6):1334-45.
126. Gili T, Cercignani M, Serra L, Perri R, Giove F, Maraviglia B, Caltagirone C, Bozzali M. Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer's disease evolution. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2011 Jan 1;82(1):58-66.
127. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, Su YI, Chen Y, Serrano GE, Leuzy A, Mattsson-Carlgren N. Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. Jama. 2020 Aug 25;324(8):772-81.
128. Janelidze S, Stomrud E, Smith R, Palmqvist S, Mattsson N, Airey DC, Proctor NK, Chai X, Shcherbinin S, Sims JR, Triana-Baltzer G. Cerebrospinal fluid p-tau217 performs better than p-tau181 as a biomarker of Alzheimer's disease. Nature communications. 2020 Apr 3;11(1):1683.
129. McMillan CT, Avants BB, Cook P, Ungar L, Trojanowski JQ, Grossman M. The power of neuroimaging biomarkers for screening frontotemporal dementia. Human brain mapping. 2014 Sep;35(9):4827-40.
130. Agosta F, Ferraro PM, Canu E, Copetti M, Galantucci S, Magnani G, Marcone A, Valsasina P, Sodero A, Comi G, Falini A. Differentiation between subtypes of primary progressive aphasia by using cortical thickness and diffusion-tensor MR imaging measures. Radiology. 2015 Jul;276(1):219-27.

131. Thompson CK, Cho S, Hsu CJ, Wieneke C, Rademaker A, Weitner BB, Mesulam MM, Weintraub S. Dissociations between fluency and agrammatism in primary progressive aphasia. Aphasiology. 2012 Jan 1;26(1):20-43.
132. Ogar JM, Dronkers NF, Brambati SM, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Progressive nonfluent aphasia and its characteristic motor speech deficits. Alzheimer Disease & Associated Disorders. 2007 Oct 1;21(4):S23-30.
133. Ballard KJ, Savage S, Leyton CE, Vogel AP, Hornberger M, Hodges JR. Logopenic and nonfluent variants of primary progressive aphasia are differentiated by acoustic measures of speech production. PloS one. 2014 Feb 28;9(2):e89864.
134. Kertesz A, Harciarek M. Primary progressive aphasia. Scandinavian journal of psychology. 2014 Jun;55(3):191-201.
135. Van Langenhove T, Leyton CE, Piguet O, Hodges JR. Comparing longitudinal behavior changes in the primary progressive aphasias. Journal of Alzheimer's Disease. 2016 Aug 3;53(3):1033-42.
136. Burrell JR, Kiernan MC, Vucic S, Hodges JR. Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. Brain. 2011 Sep 1;134(9):2582-94.
137. Nestor PJ, Graham NL, Fryer TD, Williams GB, Patterson K, Hodges JR. Progressive non-fluent aphasia is associated with hypometabolism centred on the left anterior insula. Brain. 2003 Nov 1;126(11):2406-18.
138. Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, Van Swieten JC, Troakes C, Al Sarraj S, Gelpi E, Gaig C. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. Movement Disorders. 2014 Dec;29(14):1758-66.
139. Whitwell JL, Jack Jr CR, Boeve BF, Parisi JE, Ahlskog JE, Drubach DA, Senjem ML, Knopman DS, Petersen RC, Dickson DW, Josephs KA. Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. Neurology. 2010 Nov 23;75(21):1879-87.
140. Ralph MA, Jefferies E, Patterson K, Rogers TT. The neural and computational bases of semantic cognition. Nature reviews neuroscience. 2017 Jan;18(1):42-55.
141. Garrard P, Hodges JR. Semantic dementia: clinical, radiological and pathological perspectives. Journal of neurology. 2000 Jun;247(6):409-22.
142. Le Rhun E, Richard F, Pasquier F. Natural history of primary progressive aphasia. Neurology. 2005 Sep 27;65(6):887-91.
143. Lambon Ralph MA, Sage K, Jones RW, Mayberry EJ. Coherent concepts are computed in the anterior temporal lobes. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010 Feb 9;107(6):2717-22.
144. Rogers TT, Lambon Ralph MA, Garrard P, Bozeat S, McClelland JL, Hodges JR, Patterson K. Structure and deterioration of semantic memory: a neuropsychological and computational investigation. Psychological review. 2004 Jan;111(1):205.
145. Bozeat S, Ralph MA, Patterson K, Garrard P, Hodges JR. Non-verbal semantic impairment in semantic dementia. Neuropsychologia. 2000 Aug 1;38(9):1207-15.
146. Jefferies E, Rogers TT, Hopper S, Ralph MA. "Pre-semantic" cognition revisited: Critical differences between semantic aphasia and semantic dementia. Neuropsychologia. 2010 Jan 1;48(1):248-61.
147. Woollams AM, Ralph MA, Plaut DC, Patterson K. SD-squared: on the association between semantic dementia and surface dyslexia. Psychological review. 2007 Apr;114(2):316.
148. Eldaief MC, Perez DL, Quimby M, Hochberg D, Touroutoglou A, Feldman Barrett L, Dickerson BC. Atrophy in distinct corticolimbic networks subserving socioaffective behavior in semantic variant primary progressive aphasia. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2020 Dec 28;49(6):589-97.
149. Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, Amici S, Rose K, Dronkers N, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasias. Neurology. 2006 Nov 28;67(10):1752-6.
150. Luigjes J, Lorenzetti V, de Haan S, Youssef GJ, Murawski C, Sjoerds Z, van den Brink W, Denys D, Fontenelle LF, Yücel M. Defining compulsive behavior. Neuropsychology review. 2019 Mar 15;29(1):4-13.
151. Piguet O, Petersén Å, Yin Ka Lam B, Gabery S, Murphy K, Hodges JR, Halliday GM. Eating and hypothalamus changes in behavioral-variant frontotemporal dementia. Annals of neurology. 2011 Feb;69(2):312-9.
152. Makaretz SJ, Quimby M, Collins J, Makris N, McGinnis S, Schultz A, Vasdev N, Johnson KA, Dickerson BC. Flortaucipir tau PET imaging in semantic variant primary progressive aphasia. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2018 Oct 1;89(10):1024-31.
153. Collins JA, Montal V, Hochberg D, Quimby M, Mandelli ML, Makris N, Seeley WW, Gorno-Tempini ML, Dickerson BC. Focal temporal pole atrophy and network degeneration in semantic variant primary progressive aphasia. Brain. 2017 Feb 1;140(2):457-71.
154. Snowden JS, Harris JM, Thompson JC, Kobylecki C, Jones M, Richardson AM, Neary D. Semantic dementia and the left and right temporal lobes. Cortex. 2018 Oct 1;107:188-203.
155. Ulugut Erkoyun H, Groot C, Heilbron R, Nelissen A, van Rossum J, Jutten R, Koene T, van der Flier WM, Wattjes MP, Scheltens P, Ossenkoppele R. A clinical-radiological framework of the right temporal variant of frontotemporal dementia. Brain. 2020 Sep;143(9):2831-43.
156. Younes K, Borghesani V, Montembeault M, Spina S, Mandelli ML, Welch AE, Weis E, Callahan P, Elahi FM, Hua AY, Perry DC. Right temporal degeneration and socioemotional semantics: semantic behavioural variant frontotemporal dementia. Brain. 2022 Nov 1;145(11):4080-96.

157. González-Sánchez M, Puertas-Martin V, Esteban-Pérez J, Garcia-Redondo A, Borrego-Hernandez D, Mendez-Guerrero A, Llamas-Velasco S, Herrero-San Martin A, Cordero-Vázquez P, Herrero-Manso MC, Pérez-Martínez DA. TARDBP mutation associated with semantic variant primary progressive aphasia, case report and review of the literature. Neurocase. 2018 Nov 2;24(5-6):301-5.
158. San Lee J, Yoo S, Park S, Kim HJ, Park KC, Seong JK, Suh MK, Lee J, Jang H, Kim KW, Kim Y. Differences in neuroimaging features of early-versus late-onset nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia. Neurobiology of Aging. 2020 Feb 1;86:92-101.
159. Jerkić L, Pavlović D, Vuković M, Todorović J, Zelić M. Profile of linguistic and cognitive deficits in persons with a semantic variant of a primary progressive aphasia. Medicinski časopis. 2020;54(3):113-9.
160. Riello M, Frangakis CE, Ficek B, Webster KT, Desmond JE, Faria AV, Hillis AE, Tsapkini K. Neural correlates of letter and semantic fluency in primary progressive aphasia. Brain sciences. 2021 Dec 21;12(1):1.
161. Henderson SK, Peterson KA, Patterson K, Lambon Ralph MA, Rowe JB. Verbal fluency tests assess global cognitive status but have limited diagnostic differentiation: evidence from a large-scale examination of six neurodegenerative diseases. Brain communications. 2023 Apr 1;5(2):fcad042.
162. Popal H, Quimby M, Hochberg D, Dickerson BC, Collins JA. Altered functional connectivity of cortical networks in semantic variant Primary Progressive Aphasia. NeuroImage: Clinical. 2020 Jan 1;28:102494.
163. Meyer AM, Snider SF, Campbell RE, Friedman RB. Phonological short-term memory in logopenic variant primary progressive aphasia and mild Alzheimer's disease. Cortex. 2015 Oct 1;71:183-9.
164. Oh MJ, Kim S, Park YH, Suh J, Yi S. Early Onset Alzheimer's Disease Presenting as Logopenic Primary Progressive Aphasia. Dementia and Neurocognitive Disorders. 2018 Jun 1;17(2):66-70.
165. Nickels K. *Addressing Phonological Deficit in Primary Progressive Aphasia* (Doctoral dissertation, The University of Arizona).
166. Henry ML, Gorno-Tempini ML. The logopenic variant of primary progressive aphasia. Current opinion in neurology. 2010 Dec 1;23(6):633-7.
167. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Senjem ML, Master AV, Lowe VJ, Jack Jr CR, Whitwell JL. Characterizing a neurodegenerative syndrome: primary progressive apraxia of speech. Brain. 2012 May 1;135(5):1522-36.
168. Weintraub S, Dikmen SS, Heaton RK, Tulsky DS, Zelazo PD, Bauer PJ, Carlozzi NE, Slotkin J, Blitz D, Wallner-Allen K, Fox NA. Cognition assessment using the NIH Toolbox. Neurology. 2013 Mar 12;80(11_supplement_3):S54-64.
169. Foxe D, Irish M, Roquet D, Scharfenberg A, Bradshaw N, Hodges JR, Burrell JR, Piguet O. Visuospatial short-term and working memory disturbance in the primary progressive aphasias: Neuroanatomical and clinical implications. Cortex. 2020 Nov 1;132:223-37.
170. Watson CL, Possin K, Allen IE, Hubbard HI, Meyer M, Welch AE, Rabinovici GD, Rosen H, Rankin KP, Miller Z, Santos-Santos MA. Visuospatial functioning in the primary progressive aphasias. Journal of the International Neuropsychological Society. 2018 Mar;24(3):259-68.
171. Win KT, Pluta J, Yushkevich P, Irwin DJ, McMillan CT, Rascovsky K, Wolk D, Grossman M. Neural correlates of verbal episodic memory and lexical retrieval in logopenic variant primary progressive aphasia. Frontiers in neuroscience. 2017 Jun 14;11:330.
172. Karpathiou N, Kambanaros M. Comparing individuals with PPA to individuals with AD: Cognitive and linguistic profiles. Frontiers in Communication. 2022 Jul 8;7:893471.
173. Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD. Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. Neurobiology of aging. 2012 Apr 1;33(4):744-52
174. Bang J, Spina S, Miller BL. Non-Alzheimer's dementia 1: Frontotemporal dementia. Lancet (London, England). 2015 Oct 24;386(10004):1672.
175. Preiß D, Billette OV, Schneider A, Spotorno N, Nestor PJ. The atrophy pattern in Alzheimer-related PPA is more widespread than that of the frontotemporal lobar degeneration associated variants. NeuroImage: Clinical. 2019 Jan 1;24:101994.
176. Lehmann M, Ghosh PM, Madison C, Laforce Jr R, Corbetta-Rastelli C, Weiner MW, Greicius MD, Seeley WW, Gorno-Tempini ML, Rosen HJ, Miller BL. Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease. Brain. 2013 Mar 1;136(3):844-58.
177. La Joie R, Visani AV, Baker SL, Brown JA, Bourakova V, Cha J, Chaudhary K, Edwards L, Iaccarino L, Janabi M, Lesman-Segev OH. Prospective longitudinal atrophy in Alzheimer's disease correlates with the intensity and topography of baseline tau-PET. Science translational medicine. 2020 Jan 1;12(524):eaau5732.
178. Santos-Santos MA, Rabinovici GD, Iaccarino L, Ayakta N, Tammewar G, Lobach I, Henry ML, Hubbard I, Mandelli ML, Spinelli E, Miller ZA. Rates of amyloid imaging positivity in patients with primary progressive aphasia. JAMA neurology. 2018 Mar 1;75(3):342-52.
179. Landin-Romero R, Kumfor F, Lee AY, Leyton C, Piguet O. Clinical and cortical trajectories in non-fluent primary progressive aphasia and Alzheimer's disease: A role for emotion processing. Brain research. 2024 Apr 15;1829:148777.
180. Europa E, Iaccarino L, Perry DC, Weis E, Welch AE, Rabinovici GD, Miller BL, Gorno-Tempini ML, Henry ML. Diagnostic assessment in primary progressive aphasia: An illustrative case example. American journal of speech-language pathology. 2020 Nov 12;29(4):1833-49.
181. Quaranta D, Di Tella S, Marra C, Gaudino S, L'Abbate F, Silveri MC. Neuroanatomical correlates of semantic features of narrative speech in semantic and logopenic variants of primary progressive aphasia. Brain Sciences. 2022 Jul 12;12(7):910.

182. Jia SS, Li PL, Gao P, Jiang Y, Zhang CL, Yun WW. A new GRN variant in logopenic variant primary progressive aphasia: a case report and literature review. Neurocase. 2025 Jan 2;31(1):11-6.
183. La Joie R, Visani AV, Lesman-Segev OH, Baker SL, Edwards L, Iaccarino L, Soleimani-Meigooni DN, Mellinger T, Janabi M, Miller ZA, Perry DC. Association of APOE4 and clinical variability in Alzheimer disease with the pattern of tau-and amyloid-PET. Neurology. 2021 Feb 2;96(5):e650-61.
184. Mendez MF. The accurate diagnosis of early-onset dementia. The International Journal of Psychiatry in Medicine. 2006 Dec;36(4):401-12.
185. Carrier-Auclair J, Lavoie M, Tastevin M, Laforce Jr R. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in the logopenic variant of primary progressive aphasia. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2025 Feb 10;54(1):40-51.
186. Gupta SR, Mlcoch AG, Scolaro C, Moritz T. Bromocriptine treatment of nonfluent aphasia. Neurology. 1995 Dec;45(12):2170-3.
187. Parrotta I, Cacciatore S, D'Andrea F, D'Anna M, Giancaterino G, Lazzaro G, Arcara G, Manzo N. Prevalence, treatment, and neural correlates of apathy in different forms of dementia: a narrative review. Neurological Sciences. 2024 Apr;45(4):1343-76.
188. Alrasheed AS, Alshamrani RA, Al Ameer AA, Alkahtani RM, AlMohish NM, AlQarni MA, Alabdali MM. Safety and Efficacy of Different Therapeutic Interventions for Primary Progressive Aphasia: A Systematic Review. Journal of clinical medicine. 2025 Apr 29;14(9):3063.
189. Hou Y, Liu F, Lin N, Gao S. Systematic review and meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for activities of daily living in Alzheimer's disease. Neurological Sciences. 2025 Jan;46(1):63-77.
190. Byeon H. Meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation on naming of elderly with primary progressive aphasia. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020 Feb;17(3):1095.
191. Rapley JM, Camic PM, Brotherhood E, Crutch SJ, Harding E, Rare Dementia Support (RDS) Impact Study team. Video conferencing peer support and rarer forms of dementia: An exploration of family carers' positive experiences. Qualitative Health Research. 2023 Aug;33(10):884-96.
192. Mayer JF, Madden EB, Mozeiko J, Murray LL, Patterson JP, Purdy M, Sandberg CW, Wallace SE. Generalization in aphasia treatment: A tutorial for speech-language pathologists. American journal of speech-language pathology. 2024 Jan 3;33(1):57-73.
193. You JJ, Fowler RA, Heyland DK. Just ask: discussing goals of care with patients in hospital with serious illness. Cmaj. 2014 Apr 1;186(6):425-32.
194. Gallée J, Cartwright J, Grasso S, Jokel R, Lavoie M, McGowan E, Pozzebon M, Beber BC, Duboisdindien G, Montagut N, Norvik M. Global perspectives on the management of primary progressive aphasia. Scientific reports. 2024 Aug 24;14(1):19712.
195. Douglas JT. My experience of living with nonfluent/agrammatic variant primary progressive aphasia: Adaptations and strategies to improve quality of life. Dementia. 2021 Apr;20(3):936-51.
196. Mazzeo S, Polito C, Lassi M, Bagnoli S, Mattei M, Padiglioni S, Berti V, Lombardi G, Giacomucci G, De Cristofaro MT, Passeri A. Loss of speech and functional impairment in Alzheimer's disease-related primary progressive aphasia: predictive factors of decline. Neurobiology of aging. 2022 Sep 1;117:59-70.
197. Morello García F, Difalcis M, Leiva S, Allegri RF, Ferreres AR. Acquired surface dysgraphia and dyslexia in the semantic variant of primary progressive aphasia: a single-case study in Spanish. Aphasiology. 2021 Jun 3;35(6):783-804.
198. Fushimi T, Komori K, Ikeda M, Ralph MA, Patterson K. The association between semantic dementia and surface dyslexia in Japanese. Neuropsychologia. 2009 Mar 1;47(4):1061-8.
199. García AM, de Leon J, Tee BL, Blasi DE, Gorno-Tempini ML. Speech and language markers of neurodegeneration: a call for global equity. Brain. 2023 Dec;146(12):4870-9.
200. Kandemirci B, Theakston A, Boeg-Thomsen D, Brandt S. A cross-linguistic study on evidentiality, source monitoring and theory of mind: comparing Turkish and English-speaking children. In17th International Pragmatics Conference (IPrA): The Pragmatics of Inclusion 2021 Jun 29.
201. Piazza G, Calabria M, Semenza C, Poletto C. Processing of semantic and grammatical gender in Spanish speakers with aphasia. Aphasiology. 2022 Aug 3;36(8):940-61.
202. Toğram B, Maviş İ. Afazi Dil Değerlendirme Testi'nin Geçerlik, Güvenirlik ve Standardizasyon Çalışması. Turkish Journal of Neurology/Turk Noroloji Dergisi. 2012 Sep 1;18(3).
203. Ash S, Evans E, O'Shea J, Powers J, Boller A, Weinberg D, Haley J, McMillan C, Irwin DJ, Rascovsky K, Grossman M. Differentiating primary progressive aphasias in a brief sample of connected speech. Neurology. 2013 Jul 23;81(4):329-36.
204. Güven S, Leonard LB. Production of noun suffixes by Turkish-speaking children with developmental language disorder and their typically developing peers. International journal of language & communication disorders. 2020 May;55(3):387-400.
205. Maviş İ, Tunçer AM, Selvi-Balo S, Tokaç SD, Özdemir Ş. The adaptation process of the Comprehensive Aphasia Test into CAT-Turkish: psycholinguistic and clinical considerations. Aphasiology. 2022 Apr 3;36(4):493-512.
206. Parlak MM, Köse A. Turkish validity and reliability study on the quick aphasia battery. Brain and Behavior. 2024 Jan;14(1):e3343.

3

Progresif Görsel-Mekansal Bozukluk (Posterior Kortikal Atrofi)

ERDİ ŞAHİN[1], ASLI DEMİRTAŞ TATLIDEDE[2]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul
ORCID: 0000-0002-5792-2888

[2]Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul
ORCID: 0000-0003-2050-5674

GİRİŞ

Görsel işleme bozukluğu olarak karşımıza çıkan progresif görsel-mekânsal bozukluk (PGMB), iki yanlı oksipitoparietal nörodejenerasyonun sonucu olarak ortaya çıkar [1]. İlk belirtiler sıklıkla, bildik yerler dahil dış mekanda yolunu bulamama, aradığı bir nesneyi gözünün önünde olduğu halde diğer nesnelerden ayırıp bulamama, okurken satırların birbirine karışması, yazı karakterinin bozulması ve giyinme güçlüğüdür.

Muayenede görsel nesne agnozisi, prosopagnozi, topografagnozi gibi görsel agnoziler, Balint sendromunun bileşenleri (ağırlıkla simultanagnozi ve daha silik olarak optik ataksi, oküler apraksi) ile giyinme apraksisi saptanır. Nöropsikolojik olarak görsel-mekansal testlerde ağır bozukluk görülür ve spesifik testlerle bakıldığında (örneğin, Navon harfleri) simultanagnozi ortaya konulur [2]. Bellek genellikle başlangıçta korunmuştur. Yürütücü işlevler ve dilsel işlevlerde hafif bozukluklar eşlik edebilir. Nörodejenerasyon inferior parietal lobülleri de tuttuğunda sol mekan ihmali ve Gerstmann sendromu özellikleri de (sağ-sol disoryantasyonu, parmak agnozisi, agrafi, aleksi, akalkuli) tabloya katılabilir ve logopenik varyant primer progresif afaziyi andıran bir anomi yerleşebilir [3].

Nesnelerin tanınması ile uzaydaki konumlarının algılanması, birbirine oldukça bağlı iki işlev olmakla birlikte, beyinde bağımsız ancak eşzamanlı işleyen süreçler tarafından gerçekleştirilir. Görsel sistemde bu iki farklı algı türü için özelleşmiş iki temel yol bulunmaktadır. Oksipitotemporal yol, yani ventral yol, oksipital korteksten temporal kortekse uzanır ve nesnelerin renk, şekil gibi özelliklerinin tanınmasında rol oynar. Diğer yandan, oksipitoparietal yol ya da dorsal yol, nesnenin uzaydaki konumunun ve diğer nesnelerle olan ilişkisel pozisyonunun algılanması ile bu bilgilere dayalı görsel yönelimli hareketlerin kontrolünde etkilidir. Özetle, dorsal yol nesnenin "nerede" olduğu bilgisiyle, ventral yol ise nesnenin "ne" olduğu bilgisiyle ilgilenir. Görsel mekânsal işlevlerin bu yollarla beynin geniş bir bölümünün kontrolünde olması, ilgili alanların hasarlanması sonucu görsel algı bozuklukları, görsel mekânsal bozukluklar ve görsel yapılandırma bozuklukları gibi çok çeşitli ve özgün nörolojik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

GÖRSEL-MEKÂNSAL İŞLEV BOZUKLUKLARI

Görsel Algı Bozuklukları

Görsel agnozi, kişinin görsel uyaranları anlamlandırmasında yaşadığı zorluklarla tanımlanan bir durumdur. Ancak tanı için bireyin uyanık, dikkatli, bilişsel olarak sağlıklı olması ve afazik olmaması gerekir. Görsel agnozi tanısında, görsel algılama ve tanıma süreçleri ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Algılama aşamasında bireyin uyaranın şekli, sayısı, pozisyonu, sınırları ve derinliği gibi detayları ifade etmesi beklenir. Gerekirse nesneyi çizerek kopyalaması ya da benzer görsellerle eşleştirmesi istenir. Tanıma aşamasında ise bireyin objeyi anlamlandırıp anlamadığı değerlendirilir. Görsel agnozili hastalar genellikle nesneyi sadece görsel olarak tanıyamaz, ancak elle temasla ya da diğer duyusal yollarla tanıyabilir. Bu kişiler temel şekilleri ayırt etmede ve kopyalamada da zorluk yaşar. Bu tip durumlar genellikle oksipital korteks veya ventral sistemin lateral oksipital bölgelerinde meydana gelen hasarlarla ilişkilendirilir. Görsel agnozinin alt tiplerinden biri olan aperseptif agnozide, hem görsel algının oluşumu hem de nesne tanıma süreci bozulmuştur. Bu hastalar genellikle objeleri kopyalayamaz, eşleştiremez ve bulanık görmeden şikayet eder. Assosiatif agnozide ise görsel temsil sağlamdır fakat nesneyle ilgili bilgi kullanılamaz. Bu bireyler nesneleri detaylarıyla çizebilir ve tanımlar; ancak ne olduklarını anlayamaz. İntegratif agnozide hastalar nesnelerin parçalarını algılayabilir, çizebilir; fakat bu parçaları bir bütün olarak organize etmekte güçlük çekerler. Bu durum özellikle temporal lobları etkileyen iki taraflı lezyonlar sonucu gelişir. Transformasyonel agnozide hasta, alışılmışın dışında pozisyonlarda bulunan nesneleri tanıyamaz. Bu bozukluk genellikle sağ posterior parietal lob hasarlarında görülür ve mekânsal oryantasyon bilgisinin bozulmasına bağlıdır. Prosopagnozi, yüzleri tanıyamama durumudur. Bireyler tanıdıkları yüzleri ayırt edemez ancak ses, beden dili ve kıyafet gibi ipuçlarından çıkarım yapabilirler. Bu bozukluk genellikle fusiform yüz alanı ve çevresindeki oksipitotemporal alanlardaki hasarla ilişkilidir [4]. Akromotopsi, görme alanının bir kısmında ya da tamamında renk algısının kaybıdır [5]. Renk algısı kaybolsa da şekil, sınır ve derinlik algısı genellikle korunur. Simultanognozi, bir anda birden fazla nesneyi görme ve algılamada güçlük yaşanmasıdır [6]. Bu kişiler kompleks şekilleri tarif etmekte zorlanır ve Balint sendromunun üç temel bileşeninden biridir. Simultanognozi genellikle iki taraflı superior oksipitoparietal bölgelerdeki lezyonlardan kaynaklanır [7]. Kortikal körlük, vizüel korteksin ve optik radyasyonların iki taraflı ciddi hasarıyla ortaya çıkar. Anton sendromu olarak bilinen bu durumda birey kör olduğunu inkâr edebilir. Bazı durumlarda hasta parlak bir ışık kaynağını doğru bir şekilde gösterebilir; bu, sağlam kalan yollarla açıklanır. Aleksi, diğer adıyla saf aleksi, kişilerin yazıyı görüp kopyalayabilmelerine rağmen okuyamamalarıdır [8]. Bu bozukluk, her iki görsel assosiasyon korteksinin dil fonksiyonlarıyla ilişkili alanlardan ayrılması sonucu oluşur. Akinetopsi ise hareket algısındaki bozulmadır [8]. Hareketin kesik kesik algılanmasıyla tanımlanır ve angüler girus, parieto-temporo-oksipital bölgelerdeki lezyonlarla ilişkilidir. Nörodejeneratif hastalıklar, travmatik beyin hasarları ve Balint sendromu gibi durumlarda sıkça görülür. Görsel agnoziler karmaşık bir klinik tablo sunmakla birlikte, her bir alt tipin kendine özgü semptomları ve nöroanatomik temelleri vardır. Bu nedenle dikkatli klinik değerlendirme ve nörogörüntüleme yöntemleri tanıda kritik rol oynar.

Görsel Mekânsal Bozukluklar

Mekânsal bozukluklar, özellikle sağ ya da sol parieto-oksipital alanların hasar görmesi sonucu ortaya çıkan, bireyin çevresini algılama ve yön bulma yetisinde bozulmalardır [9]. Bu tür hasar sonrası hastalar bulundukları ortamda odaları, şehirdeki yapıları ya da yönlerini belirlemekte zorlanırlar. Günlük yaşamda bir noktadan diğerine gitme, yeni yolları öğrenme ya da harita üzerinden bir yeri tanımlama gibi becerilerde kayıplar gözlemlenir. Bu durum yalnızca yön tayininde değil, aynı zamanda görsel-mekânsal hafızada da ciddi sorunlara yol açar. Özellikle iki taraflı posterior ya da sağ hemisferik lezyonlar bu tür mekânsal bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Bireyler çevresel ipuçlarını doğru yorumlayamaz ve yeni bilgileri mekânsal hafızalarına entegre etmekte güçlük yaşarlar. Görsel agnoziyle benzerlik göstermesi bu bozuklukların ortak nörolojik alt yapıları paylaştığını düşündürmektedir. Optik ataksi, bireyin nesneyi tanımasına rağmen ona doğru uzanmakta veya onu doğru bir şekilde kavramakta güçlük yaşadığı durumdur [10]. Bu sendromda birey nesnenin mekândaki konumunu tam olarak algılayamaz. Bu sorun görsel-motor koordinasyonun bozulmasından kaynaklanmakta ve sıklıkla Balint sendromunun bileşenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır [11].

Bireyler, nesneleri doğru bir şekilde tanımlayabilmelerine rağmen, onlara uzanırken koordinasyon eksikliği yaşarlar. Derinlik algısının kaybı ile kendini gösteren astereopsi ise, bireyin üç boyutlu dünyayı algılama becerisinin bozulmasıyla ilişkilidir. İhmal fenomeni, genellikle bir beyin lezyonunun karşı tarafındaki çevresel uyaranlara bireyin dikkatini yönlendirememesi olarak tanımlanır [12]. Bu durum, özellikle sağ hemisferik lezyonlarda belirgin olmakla birlikte, motor veya duysal ihmal şeklinde ortaya çıkabilir [12]. Duysal ihmalde birey lezyonun karşı tarafındaki uyaranı fark edemezken, motor ihmalde fark ettiği uyaranlara tepki veremez [13]. En sık nedeni inme olan bu durum, özellikle rolandik fissürün posteriorunda oluşan lezyonlarda daha belirgin olarak görülmektedir [12]. İhmalin klinik olarak tespiti genellikle basit işaretleme testleri ile yapılmaktadır. Bu testlerde hastaya, üzerinde rastgele yerleştirilmiş harf, rakam veya semboller bulunan bir kâğıtta belirli bir sembolü işaretlemesi söylenir. İhmale sahip bireyler, lezyonun olduğu tarafın karşısında kalan hedefleri görmezden gelirken, lezyon tarafındakileri doğru şekilde işaretleyebilirler. Benzer şekilde saat çizimi ya da çiçek resmi çizme gibi testlerde de ihmalin varlığı değerlendirilebilir. Bu durum, bireyin dikkatini mekânsal olarak çevrenin sadece bir kısmına yönlendirmesiyle karakterizedir. Tüm bu bulgular, sağlıklı mekânsal algının ne kadar geniş bir nöroanatomik ağ tarafından desteklendiğini ve bu alanlardaki hasarın bireyin çevreyle olan etkileşimini ne denli bozabileceğini göstermektedir.

Görsel Yapılandırma Bozuklukları

Bir modeli çizme ya da onu oluşturan parçaları bir araya getirerek kopyalama yetisinin bozulmasıdır [14]. Bu yetinin sağlıklı işlemesi için yalnızca normal görme keskinliği değil, aynı zamanda modelin bileşenleri ve aralarındaki mekânsal ilişkileri algılama kapasitesi ve yeterli motor beceriler de gereklidir. Bu bileşenlerden herhangi birinde meydana gelen aksaklık, yapısal taklit becerisini olumsuz etkiler. Hem sağ hem sol parietal lob hasarları bu duruma neden olabilirken, sağ parietal lob lezyonları genellikle daha ağır bozukluklara yol açar [15].

POSTERİOR KORTİKAL ATROFİ

Yüksek düzeyli görsel işlevlerin bozulmasıyla karakterize, ilerleyici ve nadir görülen nörodejeneratif bir demans tablosudur [3]. İlk olarak Benson ve arkadaşları tarafından, görsel işlevlerde ilerleyici bozulmayla seyreden ancak bellek ve muhakeme gibi diğer bilişsel alanların başlangıçta korunduğu beş hastayı tanımlamalarıyla literatüre kazandırılmıştır [16]. Klinik olarak homojen görünmesine rağmen patolojik olarak heterojendir. Genellikle Alzheimer hastalığının atipik bir varyantı olarak değerlendirilse de, farklı etiyolojilerle de ilişkili olabilir. Lewy cisimcikli demans, kortikobazal dejenerasyon, ilerleyici subkortikal gliosis ve hızlı seyirli olduğunda Creutzfeld- Jakob hastalığının patolojik bulguları ile birlikte görülebilir [17]. Nadir olarak Alzheimer hastalığına neden olan presenilin 1 (PSEN1) mutasyonu gibi bir genetik nedene bağlı karşımıza çıkabilir [18].

Posterior kortikal atrofinin temel klinik özelliği, erken dönemdeki belirgin görsel ve mekânsal işlev bozukluğudur. Hastalar sıklıkla görsel bulanıklık, okuma zorluğu, obje tanıma ve görüş alanındaki objeleri bulmada güçlük, yön bulamama, araç kullanmada sorunlar, yazı yazmada bozulma ve görsel karmaşık sahneleri anlamada zorluk gibi belirtilerle başvururlar. Bu yakınmalar genellikle göz hastalıklarıyla karıştırıldığından, hastalar çoğu zaman göz hekimlerine başvurur ve doğru nörolojik tanıya ulaşmaları gecikir.

Tipik bir Alzheimer hastalığı seyrinde ilk etkilenen kognitif işlevler bellek ve dikkat olup PGMB hastalığın ilerleyen dönemlerinde tabloya eklenmektedir. Alfa sinüklein birikimiyle seyreden Parkinson hastalığı demansı ve Lewy cisimcikli demansta ise erken dönemde karşımıza çıkmaktadır. Posterior kortikal atrofide bu demans nedenlerinden farklı olarak, bellek fonksiyonlarının kısmen korunmasına karşın, görsel mekânsal işlevlerde belirgin bozulma, okuma ve yazmada belirgin etkilenme saptanır [17].

Hastalığın tanı kriterleri 2017 yılında uluslararası posterior kortikal atrofi uzlaşı kriterleriyle güncellenmiştir [19]. Buna göre posterior kortikal atrofi (PKA) tanısı üç ayrı seviyede sınıflandırılmıştır. Bunların ilki hastalığın klinikoradyolojik sendromunun ana özelliklerini içermektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Posterior kortikal atrofi kriterleri

Klinik özellikler	1. Sinsi başlangıç 2. Yavaş ilerleyici progresyon 3. Görsel ± diğer posterior kognitif fonksiyonlarda belirgin erken bozulma
Kognitif özellikler (Erken dönemde en az üçü olmalı ve günlük yaşam aktivitelerini etkilediğine dair kanıt bulunmalı) Anterograd bellek, konuşma ve görsel olmayan dil fonksiyonları, yürütücü işlevler, davranışsal ve kişilik özellikleri görece korunmuş olmalı	1. Spasyal algı bozukluğu 2. Simultanagnozi 3. Obje algı bozuklukları 4. Konstrüksiyonel dispraksi 5. Çevresel agnozi 6. Okülomotor apraksi 7. Giyinme apraksisi 8. Optik ataksi 9. Aleksi 10. Sağ/sol disoryantasyonu 11. Akalkuli 12. Ekstremite apraksisi 13. Aperseptif prosopagnozi 14. Agrafi 15. Homonim görme alan defekti 16. Parmak agnozisi
Nörogörüntüleme	MRI/ FDG-PET/ SPECT'de oksipitoparietal veya oksipitotemporal bölgelerde belirgin atrofi/hipometabolizma/hipoperfüzyon
Dışlama kriterleri	Semptomları açıklayabilecek beyin tümörü veya kitle lezyonu, fokal inmeyi de içeren belirgin vasküler hastalık, afferent görsel sebepler (optik sinir, kiazma, trakt vb.), kognitif yıkıma neden olan diğer tanımlanmış nedenler (böbrek yetmezliği vb.)

İkinci seviye sınıflama posterior kortikal atrofiyi saf ve PKA-artı olmak üzere iki gruba ayırmaktadır. Klinikoradyolojik sendromun ana tanı kriterlerini karşılayan ve başka bir nörodejeneratif sendromun ana tanı kriterlerini karşılamayan grup saf PKA grubu olarak sınıflanmıştır. PKA-artı grubunu ise hastalığın klinikoradyolojik sendromunun ana tanı kriterlerini karşılarken en az bir başka nörodejeneratif sendromun kriterlerini daha karşılayan bireyler oluşturmaktadır (örn. Lewy cisimcikli demans konsorsiyum tanı kriterleri [20] veya modifiye kortikobazal sendrom tanı kriterleri [21]).

Üçüncü ve son sınıflandırma seviyesi ise hastalığın altında yatan patolojiye göre yapılan ve dört gruptan oluşan aşağıdaki sınıflamayı içermektedir (Tablo 2).

Oldukça geniş heterojenite gösteren PKA spekturumu klinik olarak dört alt grupta incelenebilir [19]. *Biparietal (dorsal) varyant*, görsel-mekansal işlevlerde erken, baskın ve ilerleyici zorluk, Gerstmann ve Balint sendromu bileşenleri, ekstremite apraksisi veya ihmal varlığı ile tanımlanır. *Oksipitotemporal (ventral) varyantta* görsel algıda veya nesne, sembol, sözcük veya yüzlerin görsel olarak tanımlanmasında belirgin bozulma mevcuttur (örn. progresif algısal prosopagnozi). Nadir görülen *primer görsel (kaudal) varyant* esas olarak temel görsel algısal yeteneklerin bozulması ile karakterizedir; form algılama, form ayrımı, renk ayrımı, tek nokta lokalizasyonu gibi işlemler bozulmuştur. Son olarak, *dominant parietal varyant* ise adı geçen bölgenin daha baskın tutulduğu, hesaplama, heceleme ve praksi gibi diğer arka korteks işlevlerinin daha fazla etkilendiği bir varyanttır [19].

Tablo 2. Patolojiye göre Posterior Kortikal Atrofi sınıflandırması

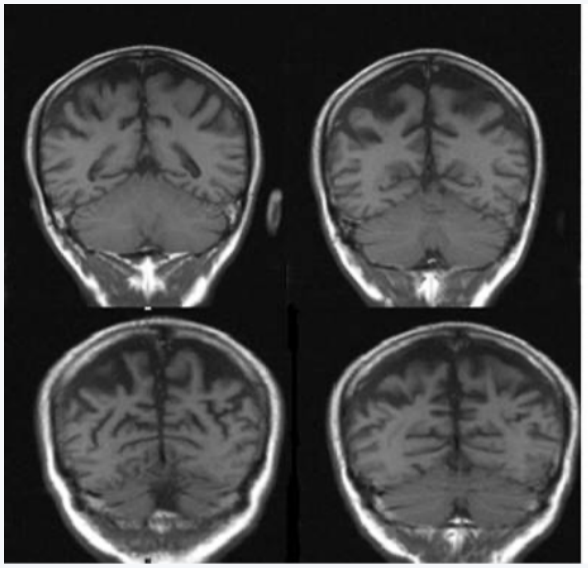
PKA - Alzheimer Hastalığı	Uluslararası Çalışma Grubu'nun 2014 yılında yaptığı sınıflamaya göre [22], yukarıdaki birinci seviye kriterlere ek olarak Alzheimer patolojisini gösteren aşağıdaki üç özellikten biri olmalıdır: 1. BOS'ta düşük amiloid beta$_{1-42}$ ile yüksek total tau ve/veya fosforile tau 2. Amiloid PET pozitifliği 3. Alzheimer hastalığı otozomal dominant mutasyon varlığı (PSEN1, PSEN 2 veya APP) Otopsi ile konfirme edilmiş Alzheimer hastalığı olması durumunda kesin PKA-Alzheimer Hastalığı teriminin kullanılması önerilmektedir.
PKA -Lewy Cisimcikli Demans	Lewy cisimcikli demansa ait moleküler biyobelirteç henüz bulunmadığı için hastalığın tanı kriterlerini karşılayan ve Alzheimer hastalığı biyobelirteç incelemesi negatif sonuçlanan hastaların muhtemel PKA-Lewy Cisimcikli Demans olarak tanımlanması önerilmektedir.
PKA - Kortikobazal Sendrom	Kortikobazal sendroma ait moleküler biyomarker henüz bulunmadığı için hastalığın tanı kriterlerini karşılayan ve Alzheimer hastalığı biyobelirteç incelemesi negatif sonuçlanan hastaların muhtemel PKA- Kortikobazal Sendrom olarak tanımlanması önerilmektedir.
PKA- Prion	Prion hastalığı için umut vaat eden birçok biyobelirteç mevcuttur [23] ancak bu biyobelirteçler henüz tanı kriterleri arasında yer almamaktadır. Otopsi ile konfirme edilen veya bilinen bir genetik form saptanan hastaların kesin PKA-Prion olarak tanımlanması önerilmektedir.

Hastalığın tanısında çeşitli nörogörüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde simetrik parietal atrofi görülür (Şekil 1). Beynin

incelemelerinde parietal bölgede simetrik hipometabolizma belirgindir [17, 24]. Eğer altta yatan bir tau patolojisi ise Tau-PET incelemesinde posterior ve oksipital bölgede tau anormallikleri izlenir [25].

Posterior kortikal atrofi yavaş ve ilerleyici bir seyir izler. Başlangıç semptomlarının görsel olması, erken tanıyı zorlaştırır. Hastalık ilerledikçe klasik Alzheimer hastalığında görülen bellek, dil ve davranışsal değişiklikler de tabloya eklenir. Ortalama yaşam süresi 8-10 yıl olarak bildirilmiştir [25]. Tedavide esas amaç semptom yönetimi ve hastaya yönelik rehabilitasyondur. Alzheimer hastalığında kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantin PKA hastalarında da sıklıkla tercih edilmektedir [25]. Altta yatan Alzheimer patolojisinin tespit edildiği erken dönem hastalarda anti-amiloid tedavilerin uygunluğu, yarar ve riskleri açısından halihazırda yeterli bilgi bulunmamaktadır, bu konuda güncel kullanım yönergeleri takip edilmelidir [25]. Görsel halüsinasyonlar veya parkinsonizm bulguları eşlik ediyorsa, Lewy cisimcikli demansa özgü tedavi yaklaşımları da gerekebilir. Non-farmakolojik yaklaşımlar (görsel yardımcılar, çevre düzenlemeleri, bilişsel rehabilitasyon) yaşam kalitesini artırabilir.

Posterior kortikal atrofi, görsel bilişsel işlevlerde bozulmayla seyreden nadir ve özgün bir demans sendromudur. Klinik özellikleri, nörogörüntüleme bulguları ve ayırıcı tanı yaklaşımlarıyla diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayrılır. Hastalığın patolojik temeli sıklıkla Alzheimer hastalığı olmakla birlikte, multidisipliner değerlendirme ve biyobelirteç temelli tanı yöntemleri ile daha iyi sınıflandırılması mümkün olmaktadır. Alt tiplerin tanımlanması tanı doğruluğunu artırırken, hastalığın bireysel seyrini ve tedavi planlarını da şekillendirir, hasta ve yakınlarına uygun desteğin sağlanmasına olanak tanır.



Şekil 1. Kranyal manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde posterior kortikal atrofi hastasında iki yanlı simetrik dorsal parietal atrofi görülüyor *(İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı arşivinden alınmıştır).*

Kaynaklar

1. Best J, Chapleau M, Rabinovici GD. Posterior cortical atrophy: clinical, neuroimaging, and neuropathological features. Expert Rev Neurother 2023;23:227-236.
2. Kumar A, Wroten M. Agnosia. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.
3. Rajaram Manoharan SVR, Munakomi S. Posterior Cortical Atrophy. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.
4. Corrow SL, Dalrymple KA, Barton JJ. Prosopagnosia: current perspectives. Eye Brain 2016;8:165-175.
5. Kohl S, Jagle H, Wissinger B, Zobor D. Achromatopsia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993.
6. Coslett HB, Saffran E. Simultanagnosia. To see but not two see. Brain 1991;114 (Pt 4):1523-1545.
7. Neitzel J, Ortner M, Haupt M, et al. Neuro-cognitive mechanisms of simultanagnosia in patients with posterior cortical atrophy. Brain 2016;139:3267-3280.
8. AC DB, Asuncion RMD, Emmady PD. Alexia. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.
9. Geldmacher DS. Visuospatial dysfunction in the neurodegenerative diseases. Front Biosci 2003;8:e428-436.
10. Perenin MT, Vighetto A. Optic ataxia: a specific disruption in visuomotor mechanisms. I. Different aspects of the deficit in reaching for objects. Brain 1988;111 (Pt 3):643-674.
11. Andersen RA, Andersen KN, Hwang EJ, Hauschild M. Optic ataxia: from Balint's syndrome to the parietal reach region. Neuron 2014;81:967-983.
12. Li K, Malhotra PA. Spatial neglect. Pract Neurol 2015;15:333-339.
13. Rode G, Pagliari C, Huchon L, Rossetti Y, Pisella L. Semiology of neglect: An update. Ann Phys Rehabil Med 2017;60:177-185.
14. Mervis CB, Robinson BF, Pani JR. Visuospatial construction. Am J Hum Genet 1999;65:1222-1229.
15. Ahmed S, Brennan L, Eppig J, et al. Visuoconstructional Impairment in Subtypes of Mild Cognitive Impairment. Appl Neuropsychol Adult 2016;23:43-52.
16. Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. Arch Neurol 1988;45:789-793.
17. Schott JM, Crutch SJ. Posterior Cortical Atrophy. Continuum (Minneap Minn) 2019;25:52-75.
18. Roveta F, Marcinno A, Grassini A, et al. A Novel PSEN1 Variant Leading to Posterior Cortical Atrophy: A Case Report. J Alzheimers Dis Rep 2023;7:469-473.
19. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. Alzheimers Dement 2017;13:870-884.
20. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology 2005;65:1863-1872.
21. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology 2013;80:496-503.
22. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol 2014;13:614-629.
23. McGuire LI, Peden AH, Orru CD, et al. Real time quaking-induced conversion analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 2012;72:278-285.
24. Yong KXX, Graff-Radford J, Ahmed S, et al. Diagnosis and Management of Posterior Cortical Atrophy. Curr Treat Options Neurol 2023;25:23-43.
25. Jones D, Pelak V, Rogalski E. Atypical Presentations of Alzheimer Disease. Continuum (Minneap Minn) 2024;30:1614-1641.

4

Progresif Apraksi (Kortikobazal Sendrom)

ERDİ ŞAHİN[1], HAŞMET HANAĞASI[2]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, Türkiye
ORCID: 0000-0002-5792-2888

[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, Türkiye
ORCID: 0000-0002-4624-4428

Giriş

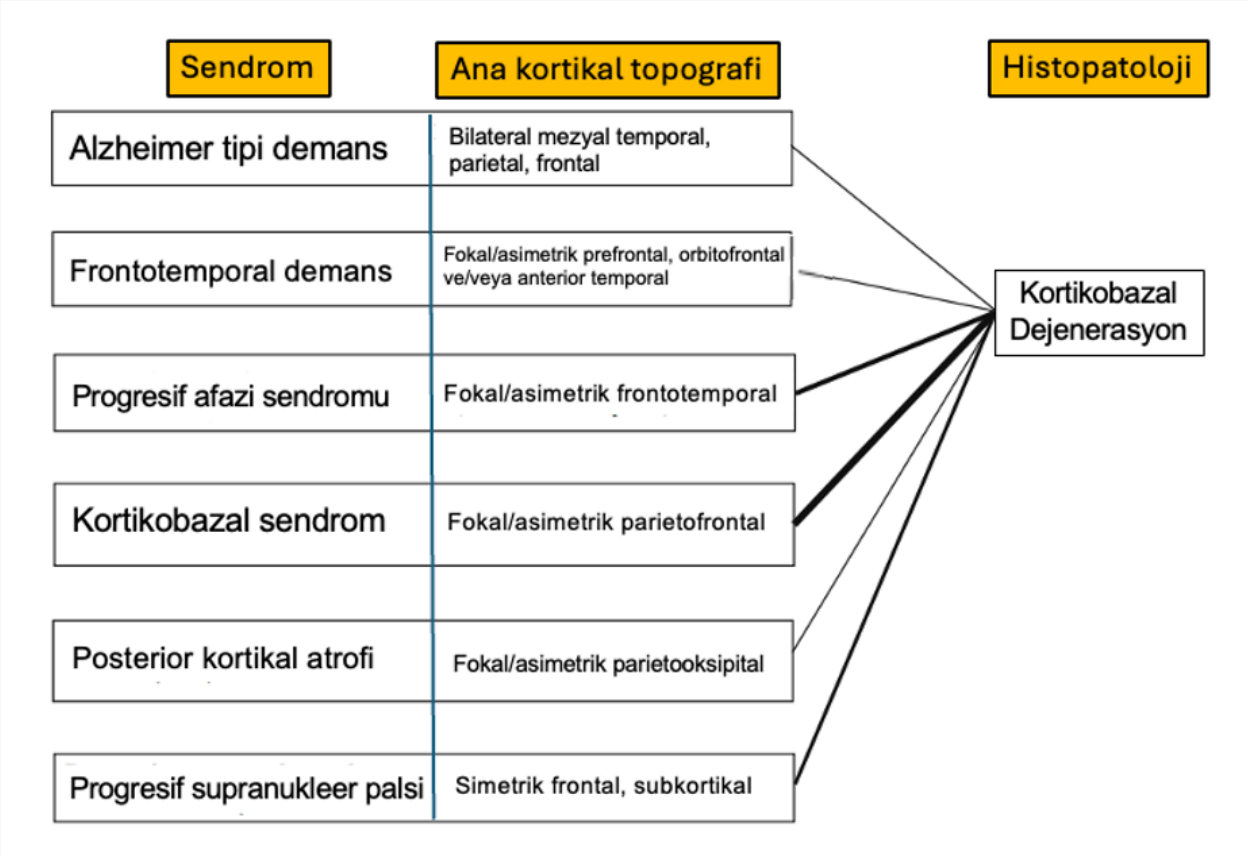
Öğrenilmiş motor yeteneklerin motor, duyusal, koordinasyon, anlama ve işbirliği kusuru olmaksızın gerçekleştirilememesine apraksi denir [1]. Progresif kognitif sendromlar arasında daha nadir karşımıza çıkan progresif apraksi tablosu, klinik değerlendirme sırasında gözden kaçabilmesi nedeniyle öykü alınırken ve muayene yapılırken özellikle dikkat edilmesi gereken bir tablodur. Sıklıkla asimetrik olarak tek bir ekstremiteye ait ilerleyici beceriksizlik, sakarlık bu tablonun temel klinik özelliğidir. Hasta elini eskisi gibi kullanamadığından, eline aldığı nesneleri düşürebildiğinden yakınmaktadır. Yemek aleti kullanmak, düğme iliklemek gibi iki elin koordinasyonunu gerektiren eylemler güçleşmiştir. Dominant el apraktik olduğunda doğal olarak zorluklar daha da artmaktadır; yazı yazmak, alet kullanmak öncelikle bozulanlardır. Giyinmek güçleşmiştir. Hasta ters dönmüş bir giysiyi düzeltemez, kollarını bulmakta, düğmelerini iliklemekte güçlük çeker. Aksiyel kaslar katıldığında yatma, oturma, yürüme ve giyinme gibi eylemlerin, beden eksenini nesnelere göre ayarlayamamaktan kaynaklanan bozuklukları ortaya çıkar. Yürüyüş sırasında düz yoldaki basamak, tümsek gibi düzensizliklere adımlarını ayarlayamaz. Düşebilir ya da basamakları ikişer, üçer adımlayabilir. İlerlemiş olgularda apraktik el yabancı el sendromunda olduğu gibi tümüyle denetimden çıkabilir. İleri aşamadaki bir başka görünümde tutulan elin sürekli bir distonik postürde "kullanışsız el" durumuna gelmesidir. Bu tablo saf ilerleyici bir tarzda seyredebileceği gibi, daha sıklıkla kişilik değişikliği, ilerleyici dil bozuklukları ve navigasyonel bozukluklar tablonun bir parçası olabilir [2].

Muayenede genellikle asimetrik taraf apraksisi ve gövde apraksisi tek başına ya da tutuk veya logopenik afazi, yürütücü bozukluk ve bazen de görsel-mekansal bozukluk bulgularıyla birliktedir. Bellek göreli olarak korunmuş veya bozuktur. Ekstrapiramidal sistem tutulumunu işaretleyen motor bulgular da sıklıkla apraktik taraftadır. Sıklıkla aynı tarafta iki nokta ayrımında bozukluk, agrafestezi, astereognozi gibi kortikal duyu kusurları ve miyoklonus da mevcuttur. Bu klinik tabloya "kortikobazal sendrom" (KBS) adı verilir.

Kortikobazal Sendrom

Adından da anlaşılacağı gibi bu hastalık serebral korteks ve bazal ganglianın birlikte tutulumu ile karakterize bir tablodur. Bu birlikteliği sonucu olarak hastalıkta çeşitli kortikal ve ekstrapiramidal bulgular bir arada görülürler. Kortikobazal dejenerasyonla en sık ilişkili durum KBS olmakla birlikte, başta PSP olmak üzere diğer nörodejeneratif hastalıklar da klinik olarak bu tabloyla benzerlik gösterebilmektedir (Şekil 1). Bu hastalıklar arasında olan Alzheimer tipi demanstan ayrımında ön planda beyin omurilik sıvısı biyobelirteçlerinden ve nörogörüntülemeden

yararlanılmaktadır [3]. Frontotemporal demans, primer progresif afazi ve posterior kortikal atrofiden ayrımında ise klinik bulgular, biyobelirteçler ve nörogörüntüleme büyük önem taşımaktadır. Progresif supranukleer palsi tablosundan ayrımda nörogörüntüleme yardımcı bir biyobelirteç olsa da bazı olgularda ayrım oldukça güç bir şekilde yapılabilmektedir.



Şekil 1. Kortikobazal dejenerasyonla ilişkili klinik sendromlar (Okların kalınlığı ilişkinin sıklığına göre belirlenmiştir.) [4]

Genellikle 60 yaşından sonra karşımıza çıkan kortikobazal sendromun ortalama başlangıç yaşı 63±7,7'dir [5]. Sıklığı 0,6-0,9/100.000 olup progresif supranükleer palsiden (PSP) 10 kat daha nadir olarak karşımıza çıkmaktadır [6].

Kortikobazal dejenerasyon

Kortikobazal sendrom klinik bir tablo iken, kortikobazal dejenerasyon (KBD) olguların %50'sinden sorumludur. Bu hastalığın patolojik özellikleri beynin özellikle frontoparietal bölgesinde kortikal piramidal nöronların şişmesi, balonlaşması ve akromazisi (soluklaşması) ile karakterize asimetrik kortikal atrofi, substantia nigra pars compactadaki melanin içeren hücrelerin kaybı ve ilave olarak daha birçok subkortikal, beyinsapı ve bazen serebellar yapılarda hücre kaybı ve gliozis olarak özetlenebilir [7]. Etkilenen dokularda hiperfosforile tau birikimi ve astrositik plaklar görülür. Bu hastalıkta görülen tau birikimi tipiktir ve bu nedenle PSP, argirofilik tahıl hastalığı ve glial globuler taupati ile birlikte dört tekrarlı taupati olarak adlandırılırlar [8]. Kortikobazal dejenerasyonda biriken tau filamentlerinin yapısı yakın zamanda aydınlatılmıştır [9].

Muayenede karşımıza çıkan ekstrapiramidal bulgular genellikle asimetrik rijidite, bradikinezi, distoni olarak ortaya çıkan akinetik-rijid bir sendromdur. Bu hastalıkta gördüğümüz asimetri idyopatik Parkinson hastalığına göre çok daha belirgin ve çarpıcıdır. Rijidite ve distoni hastanın elini kullanmasını çok güçleştirecek ağırlıkta olabilir. Buna sıklıkla postüral

instabilite ve dizartri eklenir, bulgular zamanla diğer tarafa da yayılırlar. Kortikal bulguların en sık ve en belirgin olanı apraksidir. Apraksi bazen ağır tutulum gösteren tarafta rijidite ve distoniden dolayı muayene edilemez, daha az tutulan tarafta daha kolay gösterilebilir. Bunun yanında "yabancı el" (alien limb) olarak adlandırılan, bir ekstremitenin vücuda ait olmadığı hissi ve bu ekstremitenin istem dışı, iradeden bağımsız, bazen amaçlı gibi görünen hareketleri ortaya çıkabilir. Diğer kortikal bulgular miyoklonus ve kortikal tipte duyu kusurunu (elin üzerine yazılan harfleri, içine konulan eşyaları tanıyamama) içerir. Hastaların birçoğunda diseksekütif sendrom olarak da adlandırılan frontal tipte bir kognitif bozukluk görülür. Bazen supranükleer tipte bir bakış felci gelişebilir ve PSP ile karışabilir. Görülebilecek diğer bulgular canlı yüz refleksleri, yakalama refleksi gibi ilkel refleksler, disfaji bazen de serebellar belirtilerdir.

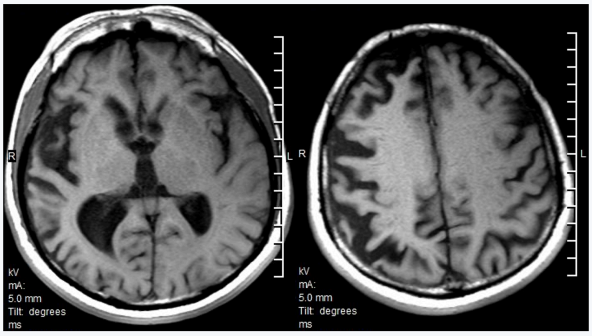
Hastalığın tanısında 2013 yılında yayınlanan tanı kriterleri kullanılmaktadır [10]. Bu tanı kriterleriyle beraber hastalığın beş farklı klinik fenotipi tanımlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1

Muhtemel kortikobazal sendrom	Aşağıdakilerden ikisinin asimetrik olarak bulunması: 1. Ekstremite rijiditesi veya akinezisi 2. Ekstremite distonisi 3. Ekstremite miyoklonisi Bunlara ek olarak aşağıdakilerden ikisinin bulunması: 1. Orobukkal veya ekstremite apraksisi 2. Kortikal duyu kusuru 3. Yabancı el fenomeni
Olası kortikobazal sendrom	Aşağıdakilerden birinin bulunması: 1. Ekstremite rijiditesi veya akinezisi 2. Ekstremite distonisi 3. Ekstremite miyoklonisi Bunlara ek olarak aşağıdakilerden birinin bulunması: 1. Orobukkal veya ekstremite apraksisi 2. Kortikal duyu kusuru 3. Yabancı el fenomeni
Frontal davranışsal spasyal sendrom	Aşağıdakilerden ikisinin bulunması: 1. Yürütücü işlev bozukluğu 2. Davranış veya kişilik değişikliği 3. Vizuospasyal bozukluk
Akıcı olmayan/agramatik varyant primer progresif afazi	Eforlu, agramatik konuşmaya ek olarak aşağıdakilerden birinin bulunması: 1. Gramer bozukluğu ve/veya kısmen korunmuş tek kelime anlama yetisiyle birlikte cümle anlama yetisinde bozulma 2. Konuşma apraksisi
Progresif supranükleer palsi sendromu	Aşağıdakilerden üçünün bulunması 1. Aksiyel veya simetrik ekstremite rijiditesi veya bradikinezi 2. Postüral instabilite veya düşme 3. Üriner inkontinans 4. Davranış değişikliği 5. Supranükleer bakış parezisi veya vertikal sakkadlarda yavaşlama

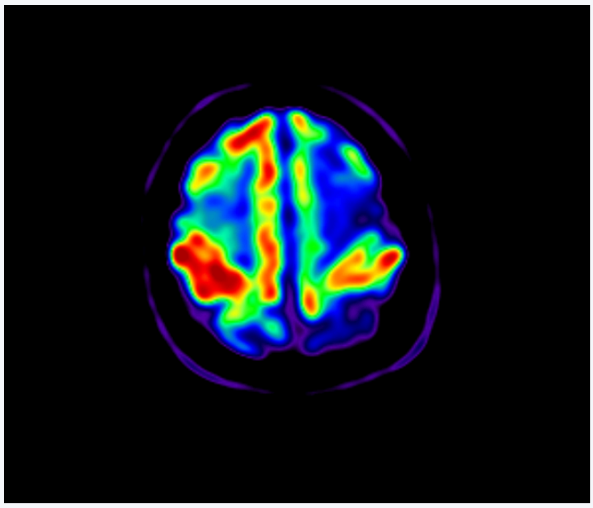
Hastalığın tanısında çeşitli nörogörüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde asimetrik frontoparietal atrofi görülür (Şekil 2). Beynin flurodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) (Şekil 3) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (Single photon emission computed tomography, SPECT) incelemelerinde frontoparietal bölgede asimetrik hipometabolizma görülür [11]. Beyin omurilik sıvısı incelemelerinde Alzheimer

hastalığı patolojisi olguların %20'sinde görülmektedir [12]. Bazı olgularda total tau yüksekliği görülebilmektedir [13]. Bu incelemelere ek olarak transkranyal manyetik stimülasyon, duysal ve motor uyarılmış potansiyel incelemeleri son yıllarda tanıya yardım amacıyla kullanılmaktadır [14].



Şekil 2. Kranyal manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde kortikobazal dejenerasyonlu bir hastanın sağda belirgin asimetrik frontoparietal atrofisi görülüyor (İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı arşivinden alınmıştır)

Kortikobazal dejenerasyon hastaları dopaminerjik tedaviye az veya iyi cevap vermezler. Miyoklonus klonazepamdan, distoni botulinum toksini enjeksiyonları ve baklofenden yararlanabilir [15]. Hastalıkta biriken tau molekülüne karşı yapılan ilaç çalışmalarında anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Otuz KBS olgusunun katıldığı randomize kontrollü bir çalışmada mikrotubul stabilizatörü abeotaksanın hastalığa etkisi araştırılmıştır ve anlamlı sonuca ulaşılamamıştır [16]. Bunun dışında uygulanan tedavi yöntemleri hasta ve yakınlarının konforunu arttırmaya yöneliktir. Kontraktür gelişmesini önlemek için fizyoterapi ve ergoterapi önemlidir. Hastalık başladıktan sonra sürekli ve yavaş bir şekilde ilerler, prognozu kötüdür, başlangıçtan itibaren yaşam beklentisi 6-8 yıldır [17].



Şekil 3. Beynin flurodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi incelemesinde kortikobazal dejenerasyonlu bir hastanın solda belirgin asimetrik frontoparietal hipometabolizması görülüyor (İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı arşivinden alınmıştır).

Kaynaklar

1. Gross RG, Grossman M. Update on apraxia. Curr Neurol Neurosci Rep. 2008;8[6]:490-496.
2. McClain M, Foundas A. Apraxia. Curr Neurol Neurosci Rep. 2004;4[6]:471-476.
3. Benvenutto A, Guedj E, Felician O, Eusebio A, Azulay JP, Ceccaldi M, et al. Clinical Phenotypes in Corticobasal Syndrome with or without Amyloidosis Biomarkers. J Alzheimers Dis. 2020;74[1]:331-343.
4. Boeve BF. The multiple phenotypes of corticobasal syndrome and corticobasal degeneration: implications for further study. J Mol Neurosci. 2011;45[3]:350-353.
5. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone CA, McKee A, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;64[2]:184-189.
6. Mahapatra RK, Edwards MJ, Schott JM, Bhatia KP. Corticobasal degeneration. Lancet Neurol. 2004;3[12]:736-743.
7. Stover NP, Watts RL. Corticobasal degeneration. Semin Neurol. 2001;21[1]:49-58.
8. Rosler TW, Tayaranian Marvian A, Brendel M, Nykanen NP, Hollerhage M, Schwarz SC, et al. Four-repeat tauopathies. Prog Neurobiol. 2019;180:101644.
9. Zhang W, Tarutani A, Newell KL, Murzin AG, Matsubara T, Falcon B, et al. Novel tau filament fold in corticobasal degeneration. Nature. 2020;580[7802]:283-287.
10. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology. 2013;80[5]:496-503.
11. Abe Y, Kimura N, Goto M, Aso Y, Matsubara E. Brain Perfusion in Corticobasal Syndrome with Progressive Aphasia. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2016;6[1]:133-141.
12. Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, Duyckaerts C, Horoupian D, Ikeda K, et al. Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. J Neuropathol Exp Neurol. 2002;61[11]:935-946.
13. Aerts MB, Esselink RA, Bloem BR, Verbeek MM. Cerebrospinal fluid tau and phosphorylated tau protein are elevated in corticobasal syndrome. Mov Disord. 2011;26[1]:169-173.
14. Di Stasio F, Suppa A, Marsili L, Upadhyay N, Asci F, Bologna M, et al. Corticobasal syndrome: neuroimaging and neurophysiological advances. Eur J Neurol. 2019;26[5]:701-e52.
15. Constantinides VC, Paraskevas GP, Paraskevas PG, Stefanis L, Kapaki E. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review. Clin Park Relat Disord. 2019;1:66-71.
16. Tsai RM, Miller Z, Koestler M, Rojas JC, Ljubenkov PA, Rosen HJ, et al. Reactions to Multiple Ascending Doses of the Microtubule Stabilizer TPI-287 in Patients With Alzheimer Disease, Progressive Supranuclear Palsy, and Corticobasal Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2020;77[2]:215-224.
17. Pantelyat A. Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome. Continuum (Minneap Minn). 2022;28[5]:1364-1378.

5

Progresif Sosyal Kognitif Bozukluk

ERDİ ŞAHİN[1], HAKAN GÜRVİT[2]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0002-5792-2888

[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0003-2908-8475

Giriş

Sosyal kognitif bozukluk prefrontal sisteme atfedilen üç klinik tablodan biridir. Reber ve Tranel frontal lob sendromlarını medial frontal hasar ilintili motivasyonel bozukluk (yaratıcılık, merak kaybı ve emosyonel küntlük, bağlanma bozukluğu; inisiyatif kaybı, apati, abuli ve akinetik mutizm), dorsolateral prefrontal hasar ilintili yürütücü bozukluk (planlama, soyutlama, muhakeme bozukluğu, sebatsızlık, amaca yönelik davranış bozukluğu, zihinsel rijidite, perseverasyon) ve ventromedyal (veya orbitofrontal) prefrontal hasar ilintili sosyal kognitif bozukluk (disinhibisyon, impulsivite, içgörü, öngörü, empati kaybı, karar verme bozukluğu, bağımlılık davranışı) olarak üçe ayırırlar [1]. Bu bölümün alt başlıkları olan her iki nörodejenerasyon da bu üç frontal sendrom özelliklerini kombine olarak ilerleyici bir şekilde sergilerler. Dolayısıyla, bu bölümün başlığı "progresif frontal bozukluk" olarak daha uygun olabilirdi. Progresif sosyal kognitif bozukluk (PSKB) başlığının seçimi bir yandan bu kitaptaki paralel bölümlerin bir çekirdek kognitif bozuklukla tanımlanmış olmalarıdır (örn., "progresif amnestik bozukluk," "progresif afaziler" gibi). Diğer yandan, bu üç sendrom arasında farkına varmak için bir sağlık eksperi gözü gerektirmeyecek kadar "renkli", hemen daima rahatsız edici düzeyde çarpıcı özellikler sosyal kognitif bozukluğa bağlı özelliklerdir. Yürütücü bozukluğa ilişkin özellikler genellikle gözlemle anlaşılmaz, spesifik nöropsikolojik testlerle ortaya konulurlar. Motivasyonel bozukluk izole denilebilecek bir özelliktir ve rahatsız edici olmayabilir.

Bir PSKB bireyinde toplumsal konumuyla bağdaşmayan tarzda davranışlar, dürtüsellik, sosyal normlara aldırışsızlık, çocuksuluk, uygunsuz cinsel imalar, empati kaybı, beslenme alışkanlığında değişiklik ya da oburluk, dikkatin kolayca çelinebilir olması, içgörü kaybı, inisiyatif kullanımının azalması erken belirtilerdir. Hasta unutkan gibi görünebilir, fakat muayene sonucu bunun dikkat bozukluğuna ikincil olduğu ortaya konacaktır. Sokakta kaybolmadan dolaşabilir. Bazı durumlarda sokaktaki bağımsızlığını yitirmiş gibi görünebilir, fakat uygun bir sorgulamayla bunun mekan oryantasyonuyla ilgili değil, sosyal uygunsuz davranışların sonucu olarak hasta yakınlarının dışarı çıkmayı kısıtlaması nedeniyle olduğu görülecektir. Tablonun neden olduğu davranışsal belirtiler çok çeşitli şekillerde karşımıza çıkabilmektedir. Apatiye varacak şekilde kendiliğindenliğin kaybı, disinhibisyona varacak şekilde dürtü kontrolünde bozukluklar (aşırı risk alma, hiperseksüalite, hiperfaji, patolojik kumar, gereksiz alışveriş, istifçilik) sayılabilir. Apati spektrumundaki hasta giderek daha az spontanite örnekleri sergiler. İnisiyatif göstermez, kendiliğinden bir şey talep etmez, kendisine yönelinmediğinde konuşmaz. Çevresinde olup biten hiçbir şey ilgisini çekmez gibidir. Disinhibisyon kendini öncelikle sosyal uygunsuz

davranış olarak adlandırılan sosyal konumla bağdaşmayan rahat davranışlar, alışılmadık girişkenlik, şakacılık, çocuksulukla gösterir; hasta yakınları bu değişiklikleri sıklıkla aile için bir utanç vesilesi olarak aktarırlar. Hiperseksüalite hastanın o zamana kadar edindiği sosyal normlar dışında cinsel içerikli imalar taşıyan söz ve davranışlar sergilemesinden uygunsuz cinsel taleplere kadar varan şiddetlerde görülebilir. Hiperfaji hastanın alışılagelen ağız tadının değişmesi, oburlaşması ve özellikle şekerlemeye düşkünleşmesi şeklinde başlar ve çay poşeti, kendi feçesi gibi yenilmeyecek nesnelerin dahi ağza tıkıştırılabildiği şiddetlere ulaşabilir.

Sosyal uygunluk, muayene edenin hastanın genel davranışının geldiği sosyal çevrenin normlarından beklediği davranışa ne derecede uygun düştüğü üzerine yargısıdır [2]. Disinhibisyonun bir parçası olan uygunsuz davranışlar alaycılık eğiliminden saldırganlığa kadar değişebilir. Alzheimer hastalığı (AH) sosyal uygunluğun ileri evrelere kadar korunduğu bir durumken frontotemporal demans (FTD) en erken dönemden itibaren bozukluğun görülmesiyle tanısal olarak ayrılabilmektedir [2]. "Kullanma davranışı" yine başlıca FTD'ye özgü bir disinhibisyon özelliğidir. Kullanma davranışı sergileyen hasta muayene edenin masasını karıştıracak, kalemlerini alma, dosyalarını düzenleme, kağıtlarını okuma gibi davranışlar sergileyecektir; masa üstünde bulunabilecek refleks çekici, gözlük gibi nesneler yoklanıp kullanılmaya çalışılacaktır.

Psikotik belirtiler düşünce ve algı bozuklukları şeklinde ortaya çıkar. Düşünce bozuklukları özellikle hırsızlık ("bakıcı paramı çalıyor"), sadakatsizlik ("eşim beni bir başkasıyla aldatıyor") ve terkedilme ("beni bakımevine atacaksınız") hezeyanları, misidentifikasyon "burası benim evim değil, eve gidelim" ve Capgras hezeyanı (tanış olması gereken kişi onun yerine geçmiş bir taklidi) şeklinde ortaya çıkar. Ailevi FTD en sık nedeni olan C9orf72 mutasyonlarında izole psikotik durum şeklinde sunumlar bildirilmiştir [3]. Algı bozuklukları ise tüm duyusal modalitelerde olabilecekleri gibi özellikle görsel halüsinasyonlar şeklindedir. Bunlar çevresel uyaranların yanlış yorumlandığı illüzyonlar, mekanda bir varlığın mevcudiyeti hissi gibi forme olmayan halüsinasyonlar veya canlı rüyalar gibi çok hafif algı bozukluklarından nesneler, insan ve hayvanlar gibi forme halüsinasyonların olduğu daha ağır durumlara değişir. Algı bozuklukları ağırlaştıkça içgörü kaybolur ve geceye sınırlıyken giderek gündüzleri de görülmeye başlarlar. Duygudurum bozuklukları arasında depresyon özellikle sık olabilir ve afektif-motivasyonel yönleri sorgulanmalıdır. Anksiyete, huzursuzluk, yerinde duramama, sürekli yer ve mekan değiştirme, çok çabuk sıkılma şeklinde ortaya çıkabilir; özel bir çeşidi de yaklaşan randevularla artan anksiyetedir. Mani, klasik psikiyatrik tablosundan çok uygunsuz neşe ve/veya öfke, duygudurum dalgalanmaları, grandiozite, saldırganlık şeklindeki gösterilerin bir veya birkaçının toplamı şeklinde görülebilir. Fobiler, hastaya özgü çeşitlilikler gösterebileceği gibi, özellikle de eşin göz önünden uzaklaşması endişesi ve bu nedenle eşin peşinden ayrılmama veya yalnız kalma korkusu şeklindedir. Fiziksel veya verbal şiddeti de içeren ajitasyon, amaçsız-tekrarlayıcı hareketler (amaçsız dolaşma-adımlama, dolapları açıp-kapama, çarşafı katlayıp-açma gibi aynı hareketi tekrarlama, uygunsuz yerlere toplama, istif etme) gözlenebilir davranışsal sorunlar arasındadır. Davranışsal varyant frontotemporal demansta (dvFTD) sosyal kognisyon bozukluğu özelliklerinin yanı sıra alışılageldik ağız tadının değişmesi, oburlaşma, tatlı, şekerleme veya abur cubura düşkünlük, stereotipik beslenme gibi yeme davranışı bozuklukları, obsesif kompulsif-ritualistik düşünce ve davranışlar gözlenebilir.

Progresif Sosyal Kognitif Bozuklukta Mental Durum Muayenesi

Mental durum muayenesi (MDM) hasta uyumu gerektirdiğinden PSKB olan olgularda oldukça zorlanılmaktadır. Muayene edenin tecrübe ve mahareti, muayene tekniklerini iyi uygulayabilmesinin yanısıra hastanın muayene boyunca motivasyonunu korumasını sağlayabilmesini de gerektirir. Motivasyonsuzluk, gerek dürtüsellik/çelinebilirlik ve gerekse de apati/hevessizlik şekillerinde muayeneye işbirliğini bozacak ve ağırlığı ölçüsünde MDM'yi istenildiği düzeyde uygulanamaz kılacaktır. Motivasyonsuzluk, apati yönünde muayene sırasında hastadan beklenen normal inisiyatif düzeyinin gözlenememesi şeklinde bir kendiliğindenlik azalmasından, oturduğu yerde çevresine tümden ilgisizliğe kadar değişebilir. Diğer yandan dürtüsellik ve dikkatin çelinebilirliği de, MDM'de optimal

performans için gereken sebatkarlığı bozacak perseveratif cevapları arttıracaktır. Erken evrelerde motivasyonun korunmuş olması ya da muayene performansını bozmayacak düzeyde bir kendiliğinden davranışta azalma AH için mümkünken, ileri evrede apati ya da çelinebilirlik nedeniyle formel muayene mümkün olmayabilir. Buna karşın FTD daha erken evrelerden itibaren apati ve/veya dürtüsellik ile karakterizedir. Bu nedenle bazı hastalar başlangıçtan itibaren muayeneye izin vermeyebilirler. Bu nedenlerle performansı değerlendirmek mümkün olamayabileceği gibi, gerçek yaşamda özellikle karşılaşılan yeni problemler karşısında çok ciddi sorunları olan bir hastanın "ofis performansı" dolayısıyla bunlar nöropsikolojik testlerle ortaya konulamayabilir ve testler tümüyle normal sınırlarda olabilir. Ancak, tipik bir hastada yürütücü işlevlerle ilgili testlerde akıl yürütme, planlama, soyutlama, zihinsel esneklik ve sebatkarlıkta bozukluk, uygunsuz cevabı baskılayamama, perseverasyonlar gibi bulgular saptanır. Sosyal kognisyon testlerinde (riskli ve ahlaki karar verme zihin teorisi testleri, gözlerden emosyon tanıma) bozulma aşikardır. Yakın bellek testlerinde kayıt ve serbest hatırlamada güçlüklere karşın tanımanın korunduğu görülür. Bu hastalarda limbik sistem salim, dolayısıyla uzun süreli bellek kayıtları mümkün, ancak prefrontal "arşivleyici" sistem bozuk olduğundan bu kayıtlara kendiliğinden etkin bir biçimde ulaşmak güç olmaktadır.

Klasik olarak FTD'nin bir yürütücü bozukluk sergilemesi beklenir. Yatak başında yürütücü bozukluk ikili benzerlikler ve atasözü yorumları gibi soyutlama testleri, saat çizimi gibi planlama testi, kelime akıcılığı gibi sürdürülen dikkat testleri, geriye sayı menzili gibi çalışma belleği testleri, Luria desenleri gibi zihinsel esneklik, Çık-Çıkma ("Go-No Go") gibi enterferans direnci testlerinde bozulmaların ön planda olduğu, kelime menzili öğrenme gibi epizodik bellek ve geometrik şekil kopyaları gibi görsel mekansal testlerin göreli korunduğu bir profildir. Geleneksel geniş kapsamlı nöropsikolojik test bataryalarında bu profil soyutlama, zihinsel esneklik (örneğin, Wisconsin Kart Eşleme Testi, İz Sürme Testi B), planlama (örneğin, Londra veya Hanoi Kulesi) testlerinde ön planda bir bozukluğa karşılık gelir. Görsel-mekansal testlerden saf algısal testler (örneğin, Benton Çizgi Yönü Belirleme ve Yüz Tanıma, Hooper Görsel Organizasyon) göreli korunmuşken, aynı zamanda bir planlama unsuru da içeren görsel yapılandırma testleri (örneğin, Wechsler Küp Desenleri) bozulmuş olabilir. Nöropsikolojik olarak daha önce de değinilen epizodik bellek bozukluğu, konfrontasyon adlandırma bozukluğu gibi genellikle anatomik seçiciliği yansıtan istisnaların yanı sıra, özellikle erken dönem dvFTD hastaları davranışsal gösterilerinin ağırlığına rağmen geleneksel testlerde normal performans gösterebilirler. Sosyal kognisyon paradigmalarının klinik nöropsikolojiye dahil edilmesi bu tür hastalardaki sorunların daha iyi belgelenebilmesini sağlamaya başlamıştır. Karmaşık sosyal ortamlarda, riskli durumlarda akıl yürütme, karar almayı simüle eden testler (örneğin, Zihin Teorisi [ToM] testleri, Iowa Kumar Testi) geleneksel yürütücü işlevler testlerinin korunmuş olduğu bu erken dönem hastaların sorunlarını duyarlı bir şekilde yansıtırlar. Empati ölçeklerinde bozulma, özellikle öfke, korku, keder, tiksinti gibi negatif fasyal ve yine öfke ve keder gibi negatif vokal emosyonların tanınması testlerinde bozulma ToM testlerindeki bozulmayla korele eder. Sarkastik ifadelerin yorumlanamaması, eğlenme, başkasının tavrından sıkıntı duyma gibi kendilik farkındalığı gerektiren emosyonların sergilenememesi gibi bozukluklar yine sosyal kognisyona ilişkin dvFTD'de bozulmaları beklenen ve yeni yöntemlerle ölçülebilecek olan özelliklerdir; sosyal kognisyon testlerindeki bozulma görüntüleme delilleriyle birlikte fenokopi olgularından da ayırt etmeye yarayabilir [4]. Mini-Mental Durum Değerlendirme testi (MMSE) gibi kognitif, Nöropsikiyatrik Envanter (NPI) gibi davranışsal, işlevsel aktiviteler anketi (FAQ) gibi işlevsel ve Klinik Demans Ölçeği (CDR) gibi evreleme ölçekleri FTD'de yeterli duyarlılık gösteremeyebilirler. Cambridge-Sydney grubunun FTD'de yüksek duyarlılıklarını gösterdikleri Addenbrook Kognitif Muayenesi-Gözden Geçirilmiş (ACE-R), Cambridge Davranış Envanteri (CBI), Frontotemporal Demans Evrelendirme Ölçeği (FRS) gibi enstrümanlar da bu hastalığın değerlendirilmesi için uygun ölçeklerdir.

Muayene eden, duygudurum ve afekt üzerine gözlemlerini de kaydetmelidir. Duygudurum hastanın kendisini nasıl hissettiğiyle ilintili kişisel ifadesidir. Hastanın kişisel tanımına karşılık gelmek üzere kullanılacak terimler ötimik, disforik, öforik, öfkeli, anksiyöz olabilir. Anhedoni hastanın hayattan zevk almamasını, ölüm ve intihar düşüncelerini tanımlamak üzere kullanılır. Afekt hastanın sergilediği emosyonel durumun klinisyence yorumlanmasına ilişkin yargılardır. Mevcut muayene ortamının bağlamıyla ilintili olarak uygun veya uygunsuz, düşünce içeriğiyle ilintili olarak uyumlu veya uyumsuz olabilir. "*La belle*

indifférence" hastanın semptomuna aldırışsız uyumsuz afektini tanımlamak için kullanılan terimdir. Afektif şiddet normal, künt, aşırı veya dramatik olarak tanımlanır. Labil afekt kısa süreler içinde neşe ile keder arasında değişkenlik göstererek dalgalanan afekte karşılık gelir ve patolojik ağlama ve gülmeleri de içerir. Kendiliğinden gözlenebilen parmaklarıyla ya da giysileriyle oynamaktan, koltukta oturamayıp sürekli dolaşma ya da odayı terk etme isteğine kadar değişen huzursuz, anksiyöz davranış bizzat muayenedeki performans bozukluğuyla da ortaya çıkabilir. İrritabilite, kolay sinirlenme, negativizm, disfori eğilimi, kederli ruh hali, kolay ağlamayla kendini gösterecektir. Hastalarda muayene uyumsuzluğu nedeniyle tabloya eşlik eden psikotik bulguları ayırt etmek her zaman kolay olmayabilir. Halüsinasyonlar algı bozukluklarını telkin eden gözlemle saptanabilir. Görüşme sırasında hastanın sıklıkla bir yanına doğru bakması bir görsel halüsinasyonun işareti olabilir. İşbirliliği kısıtlılığı nedeniyle PSKB olgularında patolojik durumların tespiti farklı algoritmalarla hastaya yaklaşmayı gerektirmektedir.

Progresif Sosyal Kognitif Bozukluğa Yaklaşım

Progresif sosyal kognitif bozukluk izole ilerleyici bir tablo şeklinde seyredebileceği gibi, bazen tutuk agramatik varyant primer progresif afazi (tavPPA) tipi bir dil bozukluğu da eklenebilir. PSKB ilerleyici tutuk afazi ve semantik varyant PPA (svPPA) ile birlikte FTD tanı kriterlerinde bir üçüncü alt tip olarak belirlenmiştir ve davranışsal varyant FTD olarak da adlandırılır (dvFTD) [5]. Sağ temporal varyant frontotemporal demans (RTV-FTD) tablosu dvFTD'den ayırt edilemeyen bir davranışsal bozuklukla başlayabilir fakat hemen daima daha başlangıçtan itibaren veya kısa zaman içinde eklenen aşina yüzleri tanıma güçlüğü ile daha geri planda svFTD tipi bir dil bozukluğu bulunacaktır [6]. Keza svFTD'de tanı koydurucu çekirdek klinik özellik tek kelime anlama bozukluğu olsa da ona hemen daima geri planda dvFTD benzeri sosyal kognitif bozukluk özellikleri eşlik eder. tavPPA tarzı konuşma apraksisi ve agramatizle sunulan PPA'ya zaman içinde, yürütücü bozukluk özellikleri sosyal kognitif bozukluk özelliklerine göre daha baskın olarak eşlik eder.

Somatik nörolojik muayenede dvFTD'ye eşlik edebilecek motor bozukluklar ise asimetrik akinetik-rijid (kortiko-bazal dejenerasyon [KBD]) veya aksiyel postüral (progresif supranükleer paralizi [PSP]) bozukluklarla parkinsonizm veya Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) olabilir [5]. Çok nadiren inklüzyon cisimciği miyoziti ve Paget hastalığı bulguları saptanabilir [7].

Hastalığın tanısının ve alt tiplerinin belirlenmesinde nörogörüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde simetrik veya asimetrik, frontal loblara sınırlı veya birlikte anterior temporal lobları da içeren atrofi saptanır [5]. Asimetrik parkinsonizm eşlik ettiğinde parkinsonizmin kontrlateralindeki hemisferde baskın asimetrik frontoparietal atrofi daha muhtemeldir. Atrofinin değerlendirilmesinde "görsel değerlendirme ölçekleri"nin (visual rating scale - VRS) kullanılması daha nesnel bir sonuç verebilir [8]. VRS'ler 0-3 arası veya 0-4 arası değişen bir Likert ölçeğinde değerlendirilir. Burda 0 "atrofi yok" 3 veya 4 "en ağır atrofi" anlamına gelir. Yaygın kullanılan 6 VRS tipik AH sunumu için medial temporal lob, atipik AH posterior kortikal atrofi için posteriyor VRS'lerdir. Anteriyor temporal lob VRS'si SD durumunda sol>sağ, RTV-FTD durumunda sağ>sol atrofi gösterecektir. Geri kalan 3 VRS, olfaktor sulkus, anteriyor singulat sulkus ve fronto-insula dvFTD atrofi tarzına hassastır. SPECT veya kranyal pozitron emisyon tomografisi (PET) ile izole PSKB'de frontal loblara sınırlı, parkinsonizm eşlik etmesi durumunda asimetrik frontoparietal perfüzyon ya da metabolizma azalması görülür [9, 10].

Davranışsal Varyant Frontotemporal Demans

En sık görülen FTD alt tipi olan dvFTD, tanı konusunda oldukça zorlanılan bir tablodur. Hastalığın tanısında 2011 yılında revize edilen ve temel klinik özelliklere dayanan kriterler kullanılmaktadır [11]. Bu kriterlerden ilki hastaların seyrin erken dönemlerinden itibaren sergilediği **davranışsal disinhibisyondur**. Tanı kriterlerine göre disinhibisyon tanımı sosyal uygunsuz davranış; hal, tavır ve edepli davranışın kaybı; dürtüsel, düşüncesiz ve ihtiyatsız hareketlerden en az birinin varlığında kullanılır. Sosyal uygunsuz davranış

yabancılara dokunmak veya öpmek, uygunsuz cinsel eylemler, herkesin gözü önünde işemek, yasadışı davranışlarda bulunmakla örneklenebilir. Hal, tavır ve edepli davranışın kaybı örnekleri arasında başkalarına incitici gelebilecek cinsel içerikli imalar, şakalar; sosyal ipuçlarına dikkatsizlik (örneğin, muhatabın konuşmayı bitirmeye çabalamasına rağmen konuşmayı sürdürmek); gaz çıkarmak, geğirmek, tükürmek, cinsel organlara dokunmak; hijyen veya giyinmede sorunlar (kötü kokan, lekeli, yırtık veya uygunsuz kıyafet); kişilerarası mesafeye saygısızlık gösterilebilir. Dürtüsel, düşüncesiz ve ihtiyatsız eylemler örnekleri ise yeni başlayan kumarbazlık, kendine ait olmayan şeyleri alma, genellikle yiyecek veya görsel olarak uyarıcı nesneleri çalma, sonuçlarını düşünmeksizin mülk alım satımı olabilir. Erken dönemde **apati veya atalet** ikinci temel klinik özelliktir. Revize kriterler ikisinden birinin mevcudiyetini şart koşmaktadır. Apati, edilginlik, kendiliğindenliğin kaybı, önceki ödüllendirici aktivitelere ilgi kaybı şeklinde örneklendirilebilecek olan ilgi, dürtü veya motivasyon kaybı olarak tanımlanabilir. Atalet ise rutin aktiviteleri başlatma veya sürdürme için uyarı gerekmesi, konuşmayı başlatma veya sürdürme eğiliminin azalması şeklinde örneklenebilecek şekilde bir davranışı başlatmanın azalmasıdır. Erken dönemde **sempati veya empati kaybı** 3. temel klinik özelliktir. Bu özelliğin mevcut olarak kaydedilmesi için hastada başkalarının ihtiyaçları ve hislerine tepkinin azalması veya sosyal ilgiler, kişilerarası ilişkiler veya kişisel sıcaklığın azalmasının saptanması gerekir. Başkalarının hislerine tepkisizlik, kırıcı yorumlar, başkalarının acı veya sıkıntılarına umursamazlık, uygunsuz şakalarla örneklenebilecek başkalarının hislerine kayıtsızlık ve anlayışsızlık durumlarıdır. Sosyal ilginin azalması ise kişisel soğukluk, göz kontağının kaybı gibi sosyal angajmanda genel bir azalmadır. Erken dönemde **perseveratif, stereotipik veya ritualistik davranışlar** 4. temel klinik özelliktir. Mevcut olarak değerlendirilmesi için basit tekrarlayıcı hareketler; kompleks kompulsif veya ritualistik davranışlar veya konuşma stereotipisinden birinin saptanması gerekir. Parmak vurma, alkış tutma, oğuşturma, kaşıma, cildi veya giysileri çimdikleme, dudak bükme, dudak şapırdatma basit tekrarlayıcı hareketler örnekleridir. Sayma ve temizleme ritüelleri, toplama, kontrol etme, tekrar tekrar tuvalete gitme, nesneleri sıralama, sadece belli yollardan yürüme kompleks kompulsif veya ritualistik davranışlar örnekleri arasında sıralanabilir. Konuşma stereotipisi ise iletişimsel değeri olmayan kelime ve cümleciklerin tekrarlanmasıdır. **Hiperoralite ve diyet alışkanlıklarında değişiklik** 5. temel klinik özelliktir. Mevcut olarak değerlendirilmesi için besin tercihlerinin değişmesi (başlıca şekerlemeye düşkünlük tarzında karbonhidrat açlığı, abur cubur yeme); aşırı yeme, aşırı alkol veya sigara tüketme (doygunluğa rağmen yemeye devam etme, kompulsif sigara veya alkol tüketimi); yenilmeyecek nesnelerin ağza alınması veya yutulması durumlarından en az birinin saptanması gerekir. **Nöropsikolojik profil** 6. ve son özellik olarak sıralanmıştır. Hastalığın nöropsikolojik profili bellek ve görsel-mekansal işlevlerin göreli olarak korunduğu bir yürütücü bozukluktur. Yürütücü işlevlerde bozukluk saptanmalı (İz Sürme B, kelime ve desen akıcılığı görevlerinde bozukluklar, perseverasyonlar ve kural ihlalleri gibi hataların saptanması), epizodik bellek göreli korunmuş olmalı, görsel-mekansal işlevler (basit çizimler yapabilme yeteneği) göreli korunmuş olmalıdır. Tanı kriterlerine göre bu 6 temel özellikten en az üçünün mevcudiyeti **mümkün dvFTD** tanısı için yeterlidir. Mümkün dvFTD tanısı kriterlerini dolduran hastalar arasında işlevsel bozulmaları uygun bir ölçekle de belgelenen ve dvFTD ile uyumlu yapısal veya fonksiyonel görüntüleme delilleri (frontal ve/veya anterior temporal atrofi, hipometabolizma veya hipoperfüzyon) saptanabilen hastalar **muhtemel dvFTD** tanısı alırlar. Muhtemel dvFTD tanılı hastalar arasında da histopatolojik deliller veya FTD nedeni Mendelyen geçiş genlerinden birinde mutasyon saptanması **kesin dvFTD**'ye karşılık gelir.

Hastalığın başlangıç bulgularının sinsi olması ve psikiyatrik hastalıklarla karışabilmesi nedeniyle tanı kriterlerinin yetersiz olduğu düşünülmesi yeni yaklaşımların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu arayışın sonucu olarak Barker ve ark. 2022 yılında prodromal dvFTD tanı kriterlerini yayınlamıştır [12]. Tanı için kesin olması gereken koşullar: 1) Altı aydan uzun süredir olan davranışsal ve/veya kognitif kötüleşmenin olması. 2) Tablonun hastanın fonksiyonelliğini etkilemesi şüphesinin olması. 3) Günlük yaşam aktivitelerinin etkilenmemiş olması. 4) Hastanın 18 yaşından büyük olması. Bu kriterleri karşılayan olgularda muhtemel ve mümkün prodromal dvFTD tanı kriterleri ile dışlama kriterleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Muhtemel ve mümkün prodromal dvFTD tanı kriterleri ve dışlama kriterleri [12]

1. Prodromal FTD için bulunmalılar **2. Mümkün prodromal davranışsal varyant frontotemporal demans**	A. Bilgi veren, klinisyen ve/veya hasta tarafından kognitif veya davranışsal alışıldık işlevsellikte değişikliğe dair kaygı. B. Bir motor bozukluğa bağlı olmayan bir enstrümental günlük yaşam aktivitesi bozukluğu olmaması. C. >18 yaş. Aşağıdakilerden üçünün bulunması: 1. Orta/ağır disfori olmadan apati 2. Disinhibisyon 3. İrritabilite veya ajitasyon 4. Empati veya sempati kaybı 5. Tekrarlayıcı hareketler (basit veya kompleks) 6. Neşelilik veya sosyal girişgenlik 7. İştah değişikliği/hiperoralite Yukarıdakilerden ikisinin bulunması halinde ek olarak aşağıdakilerden birinin bulunması: 1. Yürütücü işlev veya adlandırma testlerinde klinik olarak anlamlı düşüş • Davranışsal veya kognitif değişikliğe içgörüde azalma 1. Sosyal beklenti farkındalığını anlamada azalma veya düşük sosyoemosyonel duyarlılık
3. Muhtemel prodromal davranışsal varyant frontotemporal demans (A ve B'nin her ikisi de olmalı)	1. Mümkün prodromal davranışsal varyant frontotemporal demans kriterlerini karşılaması 2. Genetik veya biyobelirteç delili (En az biri olmalı) B1) Bilinen patojenik mutasyon olması B2) Frontotemporal demans tanısını destekleyen nörogörüntüleme bulguları olması B2.1) Manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografide frontal ve/veya anterior temporal atrofi B2.2) Pozitron emisyon tomografisi veya tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografide frontal ve/veya anterior temporal hipoperfüzyon veya hipometabolizma B3) Frontotemporal lobar dejenerasyon patolojisi düşündüren diğer plazma/beyin omurilik sıvısı biyoişaretleyicileri
4. Dışlama kriterleri	1. Ani başlangıç veya tabloya neden olabilecek diğer medikal durumların varlığı (serebrovasküler, infeksiyöz, toksik, inflamatuar veya metabolik hastalıklar, travmatik veyin hasarı veya beyin tümörü) 2. Alzheimer hastalığı patolojisi düşündüren diğer plazma/beyin omurilik sıvısı biyoişaretleyicileri, vizuospasyal bozukluk 3. Muhtemel davranışsal varyant frontotemporal demans tanı kriterlerinin karşılanması

Nasıl ki tipik AH'de epizodik belleğin Papez devresinin giriş kapısı olan entorhinal korteks 2. tabaka piramidal nöronlarının nörofibriler yumaklar tarafından öldürülmesi AH'deki progresif amnestik bozukluğun tetiğini çekiyorsa, dvFTD'de de böyle bir yatkınlık gösterilmiştir: dvFTD filogenezde primatlarla birlikte ortaya çıkan ve sosyal kognitif işlevsellikte temel rolü oynayan Von Economo nöronlarına (VEN) seçici yatkınlık gösterir [13]. Bu nöronlar insan beyninde sadece fronto-insula ve dorsal anteriyor singulat kortekste bulunur. Anılan bu iki yapı aynı zamanda bir entrensek bağlantısallık ağı (Intrinsic connectivity networks, ICN) olan dikkat çekerlik ağının (Salience network, SN) da majör düğümleridir. Dolayısıyla, AH nasıl en erken dönemde ICN'lerden olağan durum ağına (Default mode network, DMN) yatkınlık gösteriyorsa dvFTD'nin de erken SN yatkınlığından söz edilebilir.[14]

En sık FTD varyantı olan dvFTD, genetik olarak heterojen bir dağılıma sahip olup çeşitli mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Olgularına %15-20'si otozomal dominant kalıtım göstermektedir [15]. Bu varyanta en sık neden olan üç mutasyon sırasıyla C9orf72, GRN ve MAPT olup yüksek penetrans göstermektedir [16]. Bunların yanında daha nadir olarak CHMP2b ve VCP gibi mutasyonlar sonucunda da dvFTD tablolarıyla karşılaşılabilmektedir [17, 18]. Genetik mutasyona göre tutulan ön planda tutulan beyin bölgeleri değişkenlik gösterebildiğinden fenotip olarak farklı hastalık tablolarına yol açabilmektedirler [19].

Sağ Temporal Varyant Frontotemporal Demans

Hastaların yaklaşık %30'unda anterior temporal tutulum baskın olarak sağ temporal lobda gerçekleşir ve bu durum RTV-FTD olarak adlandırılır [6]. Bu demans türü, semantik demanstan klinik,

nöropsikolojik, radyolojik ve patolojik açıdan belirgin farklılıklar gösterir [20]. Hastalarda sosyal uygunsuzluk, disinhibisyon, empati kaybı, dürtüsellik, psikotik belirtiler, yeme alışkanlıklarında değişiklikler ve obsesif-kompulsif semptomlar gözlenir. Bu davranışsal profil, SD'den çok dvFTD ile benzerlik gösterse de RTV-FTD'de baskın olarak görülen kompulsiyonlar ve yüz tanıma bozuklukları dvFTD'den ayırt edici olabilir [21]. Depresyon, RTV-FTD hastalarında sık karşılaşılan bir durumdur ve genellikle irritabilite, somatizasyon, ajitasyon ve psikomotor aktivasyon gibi karışık özellikler gösterir. Bu depresyon tipi klasik antidepresan tedavilere dirençli olabilir ve stabilizatörlerin bu hasta grubundaki rolü üzerine çalışmalar önerilmektedir. Nöropsikolojik profil olarak bilişsel tablo, yüzlere ve kişilere özgü semantik bilginin giderek kaybıyla karakterizedir [6]. Hastalar önce ünlü simaları, ardından yakın akrabaları tanımada zorlanır; prosopagnozi, fonagnozi ve multimodal agnozi gelişebilir [22]. Epizodik bellek, adlandırma ve semantik akıcılık bozulur, ancak dikkat, yürütücü işlevler ve görsel-mekansal beceriler çoğunlukla korunur. Bu profil, anterior temporal lobun, özellikle sosyal bilgi ve kişilerarası semantikler üzerindeki özel rolünü yansıtır. Bütün çalışmalarda RTV-FTD hastalarında belirgin sağ anterior temporal atrofi rapor edilmiştir [6]. Buna sıklıkla amigdala, hippokampus, insula ve sağ orbitofrontal korteks atrofilerinin eşlik ettiği görülür [21]. Yapısal görüntüleme bulgularını destekleyen fonksiyonel çalışmalar da sağ temporal hipometabolizma ile uyumludur. Karşı yarıdaki (sol anterior temporal) tutulum ise genellikle daha hafif ve geç dönemlere özgüdür. Bu yapısal dağılım, semantik demansın klasik sol baskın formundan belirgin şekilde ayrılır. Patoloji ve genetik RTV-FTD'nin en yaygın patolojik altyapısı transaktif yanıt DNA bağlayıcı protein 43 immünoreaktif patolojili frontotemporal lobar dejenerasyon (FTLD-TDP) tip C ile uyumludur [6]. Bununla birlikte, FTLD-TDP tip A, B ve tip 3, tauopatiler (ör. Pick hastalığı, MAPT mutasyonları) ve daha nadiren C9orf72, TBK1 ve GRN gibi genetik mutasyonlarla da ilişkili vakalar bildirilmiştir [23]. Bunlara ek olarak motor nöron hastalığıyla birliktelik gösteren nadir RTV-FTD olguları da vardır [24]. Josephs ve ark., rtvFTD'nin iki patolojik alt tipini tanımlamıştır: biri TDP-43 birikimi ile karakterize olup daha belirgin temporal atrofi ve yüz tanıma bozuklukları gösterirken; diğeri tau protein anormallikleri ile ilişkili olup daha fazla frontal tutulum ve aile öyküsü içerir [25]. Bu farklılıklar, semptomatolojideki çeşitliliği ve tanısal zorlukları açıklayabilir. Ayırıcı tanıda AH ile ayrımı önemlidir. Tipik AH'de epizodik bellek daha erken ve ağır etkilenirken, RTV-FTD'de yüz tanıma, sosyal kavramlar ve davranış daha önce bozulur [21] dolayısıyla ayrım çok zor olmayabilir. Bununla birlikte, AH'nin atipik sunumu olan frontal varyantı (fvAH) gerek RTV-FTD'den ve gerekse de dvFTD'den ayırmak klinik sunumların çok benzer olması nedeniyle oldukça güç olabilir. RTV-FTD'de kompulsiyonlar ve erken ilerleyici prosopagnozi dvFTD'den olduğu gibi fvAH'den de ayırıcı özelliklerdir. dvFTD ve fvAH ayrımı nöropsikolojik muayenede fvAH grubunda yürütücü ve davranışsal bozukluğa göre daha belirgin epizodik bellek bozukluğu ve bu bozukluğun dvFTD grubunun aksine fvAH grubunda ipucundan yararlanmaması ile ve yine fvAH grubunda daha belirgin görsel-mekansal işlevler bozukluğuyla yapılabilir. Her durumda ayırıcı tanı biyoişaretleyici verileriyle desteklenmelidir [26, 27].

Kendine özgü özellikleriyle RTV-FTD, klasik FTD spektrumunda özgün bir yer işgal eder. Psikiyatrik semptomlarla başlayan, kişilere özgü semantik bilginin progresif kaybı ile ilerleyen ve sağ anterior temporal atrofi ile karakterize bu tablo, tanı koyma açısından zorluklar barındırsa da özgül bir klinik örüntü sunar. Güncel tanı kriterleri bu varyantı henüz yeterince tanımamakta olup, literatürdeki bilgi birikimi büyük ölçüde vaka serilerine dayanmaktadır. Bu nedenle, uluslararası ve uzunlamasına izlem çalışmalarına, klinik kriterlerin güncellenmesine ve terapötik stratejilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Reber J, Tranel D. Frontal lobe syndromes. Handb Clin Neurol 2019;163:147-164.
2. Perry DC, Sturm VE, Wood KA, Miller BL, Kramer JH. Divergent processing of monetary and social reward in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2015;29:161-164.
3. Ducharme S, Bajestan S, Dickerson BC, Voon V. Psychiatric Presentations of C9orf72 Mutation: What Are the Diagnostic Implications for Clinicians? J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2017;29:195-205.
4. Shi P, Chapman H, Liu L, et al. Social cognition in mild cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis. Alzheimers Dement 2025;21:e70076.
5. Clark DG. Frontotemporal Dementia. Continuum (Minneap Minn) 2024;30:1642-1672.
6. Campos DF, Rocca AR, Caixeta LF. Right Temporal Lobe Variant of Frontotemporal Dementia: Systematic Review. Alzheimer Dis Assoc Disord 2022;36:272-279.
7. Peck A, Dadi A, Yavarow Z, et al. 2024 VCP International Conference: Exploring multi-disciplinary approaches from basic science of valosin containing protein, an AAA+ ATPase protein, to the therapeutic advancement for VCP-associated multisystem proteinopathy. Neurobiol Dis 2025;207:106861.
8. Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. Brain 2016;139:1211-1225.
9. Athanasio BS, Oliveira ACS, Pedrosa AL, et al. The role of brain perfusion SPECT in the diagnosis of frontotemporal dementia: A systematic review. J Neuroimaging 2024;34:308-319.
10. Ward J, Ly M, Raji CA. Brain PET Imaging: Frontotemporal Dementia. PET Clin 2023;18:123-133.
11. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain 2011;134:2456-2477.
12. Barker MS, Gottesman RT, Manoochehri M, et al. Proposed research criteria for prodromal behavioural variant frontotemporal dementia. Brain 2022;145:1079-1097.
13. Seeley WW, Carlin DA, Allman JM, et al. Early frontotemporal dementia targets neurons unique to apes and humans. Ann Neurol 2006;60:660-667.
14. Seeley WW. Anterior insula degeneration in frontotemporal dementia. Brain Struct Funct 2010;214:465-475.
15. Takada LT. The Genetics of Monogenic Frontotemporal Dementia. Dement Neuropsychol 2015;9:219-229.
16. Cohn-Hokke PE, Elting MW, Pijnenburg YA, van Swieten JC. Genetics of dementia: update and guidelines for the clinician. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2012;159B:628-643.
17. Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. Nat Genet 2004;36:377-381.
18. Parkinson N, Ince PG, Smith MO, et al. ALS phenotypes with mutations in CHMP2B (charged multivesicular body protein 2B). Neurology 2006;67:1074-1077.
19. Xie SX, Forman MS, Farmer J, et al. Factors associated with survival probability in autopsy-proven frontotemporal lobar degeneration. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:126-129.
20. Younes K, Borghesani V, Montembeault M, et al. Right temporal degeneration and socioemotional semantics: semantic behavioural variant frontotemporal dementia. Brain 2022;145:4080-4096.
21. Ulugut Erkoyun H, Groot C, Heilbron R, et al. A clinical-radiological framework of the right temporal variant of frontotemporal dementia. Brain 2020;143:2831-2843.
22. Joubert S, Felician O, Barbeau E, et al. The right temporal lobe variant of frontotemporal dementia: cognitive and neuroanatomical profile of three patients. J Neurol 2006;253:1447-1458.
23. Ulugut Erkoyun H, van der Lee SJ, Nijmeijer B, et al. The Right Temporal Variant of Frontotemporal Dementia Is Not Genetically Sporadic: A Case Series. J Alzheimers Dis 2021;79:1195-1201.
24. Coon EA, Whitwell JL, Parisi JE, Dickson DW, Josephs KA. Right temporal variant frontotemporal dementia with motor neuron disease. J Clin Neurosci 2012;19:85-91.
25. Josephs KA, Whitwell JL, Knopman DS, et al. Two distinct subtypes of right temporal variant frontotemporal dementia. Neurology 2009;73:1443-1450.
26. Brown A, Salo SK, Savage G. Frontal variant Alzheimer's disease: A systematic narrative synthesis. Cortex 2023;166:121-153.
27. Lima M, Tabuas-Pereira M, Duraes J, et al. Neuropsychological Assessment in the Distinction Between Biomarker Defined Frontal-Variant of Alzheimer's Disease and Behavioral-Variant of Frontotemporal Dementia. J Alzheimers Dis 2023;91:1303-1312.

III

Nörodejeneratif Demanslar

BU BÖLÜMDE

Alzheimer Hastalığı

Ezgi Yetim Arsava, Günseli Ekinci, Hatice Ömercikoğlu Özden, Neşe Tuncer

Frontotemporal Lobar Dejenerasyon ve Frontotemporal Demans Sendromları

Nesrin Ergin, Aslı Gündoğan, Demet Özbabalık Adapınar

Lewy Cisimcikli Demans

Zeynep Tüfekçioğlu Korkmaz, Murat Emre

Parkinson Hastalığı Demansı

Zeynep Tüfekçioğlu Korkmaz, Murat Emre

Hareket Bozuklukları ile Sunulan Demansın Eşlik Ettiği Diğer Dejeneratif Hastalıklar

Aslı Demirtaş Tatlıdede, Hakan Gürvit

Nörodeneratif Hastalıklarda Komorbiditeler

Hüseyin Alparslan Şahin, Hakan Gürvit

1

Alzheimer Hastalığı

EZGİ YETİM ARSAVA[1], GÜNSELİ EKİNCİ[2], HATİCE ÖMERCİKOĞLU ÖZDEN[3], NEŞE TUNCER[4]

[1]Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara
ORCID: 0000-0002-1132-3660

[2]Bahçelievler Devlet Hastanesi, Nöroloji Departmanı, İstanbul
ORCID: 0000-0003-0024-2942

[3]Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul
ORCID: 0000-0002-8492-7991

[4]Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul
ORCID: 0000-0001-5400-7097

Alzheimer Hastalığı Epidemiyoloji, Risk Faktörleri, Patoloji

1. Epidemiyoloji

Alzheimer hastalığı (AH), dünya genelinde en yaygın demans türüdür ve özellikle yaşlı nüfusun artışı ile birlikte küresel AH prevalansında da artış gözlenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, AH ve diğer demans türleri dünya çapında yaklaşık 47 milyon insanı etkilemekte ve bu sayının 2050 yılına kadar üç katına çıkması beklenmektedir [1]. AH ise tüm demans vakalarının %60-80'ini oluşturmaktadır [2].

Prevelans:

AH, yaşın ilerlemesiyle birlikte giderek daha yaygın hale gelmektedir. 2024 Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre 65 yaş ve üzerindeki 6,9 milyon birey Alzheimer demansı ile yaşamaktadır, bunların %73'ü 75 yaş ve üzerindeki bireylerden oluşmaktadır [2, 3]. Bu sayının 2050 yılına kadar ABD'de 13,8 milyona ve dünya genelinde 130 milyondan fazlaya yükselmesi öngörülmektedir. Gelişmiş ülkelerde demansın yaşa standardize edilmiş prevalansı genellikle yüzde 5 ila 7 arasında değişmektedir.

ABD'de genel nüfusu içerisinde:

- 65 yaş ve üzerindeki her 9 bireyden yaklaşık 1'i (%10,9) Alzheimer demansına sahiptir [3].
- Alzheimer demansına sahip olma oranı yaşla birlikte artmaktadır: 65-74 yaş grubunda %5, 75-84 yaş grubunda %13,2 ve 85 yaş ve üzeri bireylerde %33,4 [3].

Erken başlangıçlı demansın prevalansını inceleyen çalışmalar sınırlı olsa da araştırmacılar 30-64 yaş aralığındaki her 100.000 kişi arasında yaklaşık 110 kişinin veya toplamda yaklaşık 200.000 bireyin erken başlangıçlı demansa sahip olduğunu tahmin etmektedirler [4].

Mevcut Alzheimer demansı prevalans çalışmaları neredeyse tamamen klinik semptomların belirlenmesine dayanmaktadır. Bu çalışmalar, AH devamlılığında izlenen beynin patolojik değişikliklerine dayanmamaktadır. Gelecekte, veri kaynakları, yöntemler ve bilimsel bilgi ilerledikçe, prevalans tahminleri bu beyin değişiklikleri biyobelirteçleri kullanılarak yapılabilir. Bu eklemeler, bir dizi nedenden ötürü çok farklı prevalans tahminlerine yol açabilir ve bu nedenle AH ilişkili beyin değişikliklerine dayalı tahminlerin, burada belirtilen 6,9 milyonluk sayıdan daha düşük olabileceği düşünülmektedir. Bu çıkarımın gerekçesi, otopsi ve biyobelirteç çalışmalarında, Alzheimer demansı ile izlenen bazı bireylerin aslında AH'ye özgü biyolojik beyin değişikliklerine sahip olmadığının gösterilmesidir [5, 6]. Hem otopsi çalışmaları hem de biyobelirteç temelli klinik araştırmalar, klinik semptomlara dayalı olarak Alzheimer demansı kriterlerini karşılayan bireylerin %15 ila %30'unun Alzheimer ile ilişkili beyin değişikliklerine sahip olmadığını bulmuştur. Bu durum, 2024 yılında ABD'de 65 yaş ve üzerindeki bireylerden 6,9 milyon yerine yaklaşık 4,8 milyonunun AH'ye bağlı demansa sahip olarak sınıflandırılacağı anlamına gelmektedir [7].

İnsidans:

Demans insidansı tahminleri çalışmalar arasında farklılık göstermekte olup demografik, genetik ve çevresel faktörler bu durumdan sorumlu tutulmaktadır. Buna göre, AH insidansı 1.000 kişide yıl başına 2 ila 16.8 arasında değişmekte olup, daha yaşlı gruplarda daha yüksek oranlar rapor edilmiştir [8]. Genel olarak, demans insidansı 60 yaşından sonra her 10 yılda bir iki katına çıkmaktadır [9]. Ancak İsveç menşeili bir çalışmada 85-90 yaş aralığındaki yaşlı bireylerde demans insidansının, son üç dekat boyunca azaldığı gözlemlenmiştir; bu durum sağlık ve eğitim seviyelerindeki iyileşmelerle ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Bahsedilen çalışmada insidans 1919 yılında doğanlarda 1.000 kişide yılda 48.8'den 1930 yılında doğmuş kohortta 22.5'e düşmüştür [10]. ABD'den CHAP (Chicago Health and Aging Project) çalışmasına göre ise, AH'nin ortalama yıllık insidansı, tüm yaş grupları için %2,3 (95% CI=1,7-2,9) olarak tahmin edilmiştir [3]. 1998-2000 döneminde AH demansının yıllık insidansı %2,8 olarak tahmin edilirken, bu oran 2010-2012 döneminde %2,2'ye düşmüştür. Ancak bu düşüş, sonraki yıllarda stabil bir seyir izlemiştir. Çalışma, AH demansı insidansında zaman içinde önemli dalgalanmalar olduğunu göstermektedir. Ancak, genel olarak belirgin bir azalma eğilimi gözlenmemiştir.

2. Risk Faktörleri

AH, yaşa bağlı bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte bir dizi genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörü de hastalık riskini belirlemede önemli rol oynamaktadır. Genetik yatkınlık da önemli bir risk faktörüdür, ancak çevresel faktörlerin rolü de giderek daha fazla anlaşılmaktadır [11].

AH'nın genetik temeli, vakaların yüzde 1'inden azını oluşturan erken başlangıçlı formda en net şekilde görülmektedir. Erken başlangıçlı ailevi AH, amiloid beta (Aß) proteininin üretimini, birikimini veya temizlenmesini etkileyen genlerdeki mutasyonlarla ilişkili otozomal dominant bir kalıtım modeli izler. Bu genler arasında amiloid prekürsör proteini (APP), presenilin 1 (PSEN1) ve presenilin 2 (PSEN2) bulunur. Bu mutasyonlar yüksek penetransa sahiptir, yani taşıyıcıların yaşamları boyunca hastalığı geliştirme olasılığı neredeyse yüzde 100'dür. 2022'de yapılan çok geniş kapsamlı bir tüm genom analizi (GWAS) çalışması ile araştırmacılar, hastalıkta genetik ile ilişkili süreçleri işaret eden 31 yeni gen saptamışlardır [12].

Apolipoprotein E epsilon 4 (APOE- ε4) aleli, AH'na yakalanma riski üzerine en güçlü etkisi olan genetik risk faktörüdür. APOE geninin üç formu (Allel) bulunmaktadır; ε2, ε3 ve ε4 formları birbirleri ile eşleşerek toplamda altı muhtemel APOE çifti oluştururlar: ε2/ ε2, ε2/ ε3, ε2/ ε4, ε3/ ε3, ε3/ ε4 ve ε4/ ε4. ε4 alelinin oluşturduğu artmış risk tahminleri, incelenen popülasyona göre değişmekte ve yaş ile cinsiyete bağlı olarak farklılık göstermektedir. İki kopya ε4 aleline sahip bireyler en yüksek risk altındadır. Tipik tahminler, bir ε4 alelinin riski iki ila üç kat arttırdığını, iki kopya (ε4 homozigot) taşımanın ise taşıyıcı olmayanlara kıyasla AH riskini 8 ila 12 kat arttırdığını göstermektedir [13, 14]. ε4 aleline homozigot olarak sahip olan hastalar demans geliştirmeye çok daha yatkın olsalar da bu durum onların kesin bir şekilde AH geliştirecekleri anlamına

gelmemektedir. Alzheimer demansı tanısı almış kişiler arasında ε4 formunun sıklığını tanımlayan 20 yayımlanmış makaleyi içeren bir meta-analiz, bu kişilerin %56'sının APOE-ε4 geninin bir kopyasına, %11'inin ise iki kopyasına sahip olduğunu ortaya koymuştur [15]. APOE ε4 aleli, AH'nin şiddeti ile de ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkiler arasında daha erken ve hızlı bilişsel gerileme [16], daha erken başlangıç yaşı [17, 18], manyetik rezonans görüntülemede (MRG) artmış hippokampal atrofi [19, 20], daha fazla psikiyatrik komplikasyon [21, 22], otopsi sırasında tüm neokortikal bölgelerde daha fazla nöritik plak ve nörofibriler yumak [23, 24] ve azalmış yaşam süresi [25] bulunmaktadır.

Aile öyküsü, AH gelişimi için bir başka risk faktörüdür. Geç başlangıçlı AH'si olan iki veya daha fazla kardeşin etkilendiği ailelerde bireylerin, genel popülasyona kıyasla üç kat artmış riski bulunmaktadır [26, 27]. Büyük ölçekli, popülasyon tabanlı bir çalışma, demansı olan bir ebeveyne sahip olmanın, APOE-ε4 gibi bilinen genetik risk faktörlerinden bağımsız olarak riski arttırdığını ortaya koymuştur [28]. Öte yandan hastalığın çok daha ileri yaşta (85 yaş ve üzeri) başlaması durumunda birinci derece akrabalarda AH gelişme riski daha düşük bulunmuştur; hatta bu bireylerin riski, kontrol grubundaki kişilerle benzer saptanmıştır [29].

AH, aile öyküsü ve genetik risk faktörlerinin yanı sıra çeşitli çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin etkileşimi sonucu da ortaya çıkabilmektedir. Bu faktörlerin bazıları kazanılmış/değiştirilebilir risk faktörleridir ve bu durum, demansın önlenmesi ve yönetimi açısından önemli fırsatlar sunmaktadır. The Lancet Commission'ın demansın önlenmesi, müdahale ve bakımı hakkındaki raporu, demans vakalarının %40'a kadar oranda değiştirilebilir risk faktörlerine bağlı olabileceğini öne sürmektedir [30].

Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Hipertansiyon: Özellikle orta yaşta kontrolsüz hipertansiyonun, hem kesitsel hem de uzunlamasına çalışmalarda demans ve AH riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir [31, 32]. Arterioskleroz ve kan basıncı değişkenliği AH ile hipertansiyon arasındaki ilişkide önemli bir rol oynamaktadır [33]. Hipertansiyon, arteryel katılığın (stiffness) bir sonucu olarak ortaya çıkabilir- tıpkı serebrovasküler hastalıklar gibi [34]. Çalışmalar, hipertansiyondansa arteryel katılık ile AH arasında daha tutarlı bir ilişki göstermektedir [35]. Bununla birlikte, hipertansiyon ile kognitif yıkım arasındaki ilişki kompleks olsa da patoloji çalışmaları hipertansif yaşlı bireylerde nörofibriler yumak ve amiloid plak patolojilerinin daha sık olduğunu göstermiştir [36].

Gözlemsel çalışmalar, hipertansiyon tedavisinin demans riskini azalttığını öne sürse de antihipertansif ilaç tedavilerine ilişkin klinik çalışmalar demans riskinde tutarlı bir azalma göstermemiştir. Ancak, çoğu çalışma kısa vadeli sonuçları değerlendirmiştir ve esas olarak orta yaşlarda başlayan uzun süreli hipertansiyon tedavisinin yaşamın ilerleyen dönemlerinde AH riskini değiştirebileceği ile ilgili bulgular mevcuttur. Bir çalışmaya göre, hipertansiyon prevalansı ve demans için göreceli risk göz önüne alındığında, hipertansiyon prevalansının %25 azaltılmasının AH insidansını yaklaşık 100.000 vaka kadar azaltabileceğini öne sürmektedir [37]. Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği (AHA/ASA) tarafından gerçekleştirilen bir konsensus gözden geçirmesi, inme sonrası demans riskini azaltmak için sıkı kan basıncı kontrolünün etkili olduğunu ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde demans riskini azaltmak amacıyla da orta yaşta kan basıncı seviyelerinin düşük tutulmasının faydalı olabileceğini belirtmiştir [38]. Ancak inceleme, 80 yaşın üzerindeki bireylerde kan basıncını düşürmenin etkileri hakkında daha az bilgi bulunduğunu vurgulamaktadır. Öte yandan bir randomize-kontrollü çalışmada standart sistolik kan basıncı hedefi olan 140 mmHg yerine 120 mmHg hedeflenerek yoğun antihipertansif tedavi uygulanan alt grupta total beyin hacmi kaybında artış saptanmıştır [39].

Dislipidemi: Dislipidemi, beyindeki kolesterol metabolizması, inflamasyon, oksidatif stres ve kan-beyin bariyeri disfonksiyonu gibi mekanizmalar yoluyla AH'nın gelişimine katkıda bulunabilir [40-42]. Beyin, kolesterol bakımından zengin bir organ olup sinaptik işlevler, hücre zarlarının stabilitesi ve miyelin oluşumu için kolesterole bağımlıdır. Dislipideminin bu dengeyi bozması, AH patolojisinin temel bileşenleri olan Aß plak birikimi ve tau proteini hiperfosforilasyonunu tetikleyebilir [43]. Bazı epidemiyolojik çalışmalar, özellikle orta yaşlarda total veya düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyeleri ile AH riski arasında bir ilişki bildirse de

doğrudan patofizyolojik ilişki hala net değildir. Yaşamın ilerleyen dönemlerindeki kolesterol seviyeleri incelendiğinde ise sonuçlar karışık olup, bazı çalışmalar kolesterol ile AH veya demans riski arasında pozitif bir ilişki bulurken [44, 45], diğerleri bir ilişki bulamamış [46] ya da ters bir ilişki rapor etmiştir [47, 48]. Yüksek LDL-K seviyelerinin ve düşük HDL-K seviyelerinin AH riskini artırdığına dair güçlü kanıtlar bulunsa da [49] dislipidemi tedavisinde kullanılan statinlerin, AH riskini azaltabilme etkinliği üzerine yapılan çalışmaların sonuçları hala tartışmalıdır [50, 51].

Serebrovasküler Hastalık (SVH): Epidemiyolojik çalışmalar, SVH ve AH arasında güçlü bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Örneğin, büyük bir meta-analiz, iskemik inme geçiren bireylerde AH riskinin %50 daha fazla olduğunu göstermiştir [52].

AH ve serebrovasküler hastalık (SVH), yaşlanma ile ilişkili iki önemli nörolojik bozukluktur. Bu iki hastalık, hem patofizyolojik hem de klinik düzeyde önemli ölçüde örtüşmektedir [53, 54]. AH ve SVH arasındaki patofizyolojik ilişki, özellikle serebral amiloid anjiyopati (SAA) ve küçük damar hastalığı gibi vasküler patolojiler üzerinden açıklanmaktadır. AH hastalarının çoğunda, serebral damarlar etrafında amiloid birikimi gözlemlenir ve bu durum, vasküler disfonksiyona katkıda bulunur. SAA, beyin damarlarında hemodinamik bozukluklara ve kan-beyin bariyerinde sızıntılara neden olarak, amiloid-β birikimini arttırır ve bu da AH patogenezini hızlandırır [55]. Ayrıca, SVH'nin neden olduğu serebral kan akışındaki azalma, Aβ üretimini arttırabilir ve Aβ temizliğini bozarak AH'yi şiddetlendirdiği düşünülmektedir [54, 56]. AH ve SVH'nin birlikte görülmesi, demansın klinik seyrini de etkileyebilir. Özellikle erken AH evrelerinde, serebrovasküler lezyonlar bilişsel bozuklukları daha da artırabilirler [56].

Periferik ve kardiyovasküler ateroskleroz: AH ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH), vasküler disfonksiyon ve kronik inflamasyon gibi ortak patolojik özellikler taşır ve bu durum yaşlanma ile hızlanır [57]. Ateroskleroz, beyin kan dolaşımının etkilenmesine, kan-beyin bariyerinin bozulmasına, inflamasyona ve Aβ temizliğinin bozulmasına yol açarak nörovasküler disfonksiyonla sonuçlanabilir [57, 58]. Bu nedenle, aterosklerozun AH riskini arttırabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, karotis intima-media kalınlığı gibi subklinik ateroskleroz belirteçlerinin de, demans ve AH gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur [59]. Kardiyovasküler risk faktörlerinin, özellikle de hipertansiyon, inflamasyon ve dislipidemi gibi faktörlerin, AH açısından da risk oluşturduğu bilinmektedir [60]. Ancak, genetik perspektiften bakıldığında, AH ile koroner arter hastalığı arasında doğrudan bir nedensel ilişki bulunmamaktadır [61].

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM): T2DM, AH için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve bu iki hastalık arasında birçok ortak patofizyolojik mekanizma bulunmaktadır. Özellikle, insülin direnci ve bozulmuş insülin sinyallemesi, her iki hastalığın da gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır [62, 63]. T2DM, beyinde glikoz metabolizmasının bozulmasına yol açarak, sinaptik plastisitenin gerilemesine ve erken nöronal kayıplara neden olabilir [62, 64]. Ayrıca, T2DM hastalarında serebrovasküler patolojiler daha yaygındır ve bu durum, AH'nın klinik belirtilerinin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir [63]. Bu iki hastalık arasındaki ilişki, "tip 3 diyabet" terimiyle de ifade edilmekte olup, bu terim AH'nın bir tür diyabet olarak değerlendirilmesini önermektedir [64, 65].

Yaşam Tarzı İlişkili Risk Faktörleri

Beslenme: AH ve diyet arasındaki ilişki, son yıllarda nörolojik araştırmaların önemli bir odak noktası haline gelmiştir. Araştırmalar, özellikle Akdeniz diyeti gibi sağlıklı beslenme alışkanlıklarının AH riskini azaltabileceğini göstermektedir [66-68]. Akdeniz diyeti, yüksek miktarda meyve, sebze, tam tahıllar, balık ve sağlıklı yağlar içerirken, doymuş yağlar ve kırmızı et tüketimini sınırlamaktadır. Bu diyetin, AH'na özgü biyobelirteçler olan tau ve amiloid-ß birikimini azaltabileceği ve bilişsel gerilemeyi yavaşlatabileceği bildirilmiştir [66]. Ayrıca, omega-3 yağ asitleri, antioksidanlar ve B vitaminleri gibi besin maddelerinin de nöroprotektif etkileri olduğu belirtilmiştir [69, 70]. Ancak hiçbir gıda, içecek, bileşen, vitamin veya takviyenin tek başına, AH veya demansı önlediği veya tedavi ettiği kanıtlanmamıştır [71]. Kalp sağlığına uygun diyetler arasında bulunan DASH (Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımları) diyeti ve MIND (Akdeniz-DASH Nörodejeneratif Gecikme Müdahalesi) diyeti gibi seçenekler ile yapılan birçok çalışma bulunmaktadır [72, 73]. Çalışmalar, Akdeniz, DASH, MIND ve benzer diyet yaklaşımların

AH riskini azaltmada potansiyel faydalar sağlayabileceği konusunda hemfikirdir. Ancak, yakın zamanda yapılan bir MIND diyeti çalışması, üç yıl boyunca diyeti takip eden bireylerin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kognitif değişimde bir fark göstermediğini ortaya koymuştur [74]. Bu bulgulardan, diyet değişikliklerinin demans riski üzerindeki etkilerini çok daha uzun yıllar içerisinde gösterebileceği sonucu çıkarılabilir. Bununla birlikte, yüksek glisemik yüke sahip diyetlerin AH biyobelirteç yükünü arttırabileceği gözlemlenmiştir [66, 67]. Tüm bu bulgular, yine de diyetin AH gelişiminde modifiye edilebilir bir risk faktörü olabileceğini ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının hastalığın önlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir [75].

Obezite ve AH arasındaki ilişki, özellikle orta yaş obezitesinin AH riskini arttırabileceği yönündeki bulgularla dikkat çekmektedir [76]. Ancak, mevcut kanıtlar bu iki durum arasında nedensel bir ilişki olmadığını göstermektedir. Obezitenin neden olduğu insülin direnci, oksidatif stres ve kronik inflamasyon gibi mekanizmaların, AH'nin patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir [77, 78].

Fiziksel aktivite: Birçok araştırma, fiziksel aktivitenin AH riskini azalttığını göstermektedir [79]. Bir meta-analizde fiziksel aktivitenin tüm nedenlere bağlı demans ve AH riskini azalttığını, uzun süreli takiplerde bile bu etkinin devam ettiğini göstermiştir [80]. Bununla birlikte, fiziksel aktivitenin AH ile ilişkili biyobelirteçler üzerindeki etkisi konusunda farklı sonuçlar bulunmaktadır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [81]. Genel olarak, düzenli fiziksel aktivitenin, özellikle yaşlı bireylerde, AH'ye karşı koruyucu bir rol oynayabileceği düşünülmektedir [82]. Ancak, hangi tür, sıklık, yoğunluk veya süredeki fiziksel aktivitenin en etkili olduğu konusunda kesin önerilerde bulunmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [83].

Uyku: Uyku bozukluklarının da AH riskini arttırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır [84, 85]. Bu ilişkinin çift yönlü olduğu öne sürülmektedir; buna göre uyku bozuklukları hem AH patolojisinin bir göstergesi olabilir hem de hastalığın riskini arttıran bir mekanizma olarak işlev görebilir [86, 87]. Uyku bozuklukları, Aβ ve tau proteinlerinin beyin parankiminden temizlenmelerinde yetersizliğe yol açarak birikmelerine ve AH patolojisinin ilerlemesine neden olabilmektedirler [88]. Ayrıca, uyku iğcikleri gibi belirli uyku ritimlerinin AH için biyobelirteç olabilecekleri de düşünülmektedir [89].

Düşük eğitim düzeyi: Mendelian randomizasyon çalışmaları, eğitim düzeyinin AH riskini azaltmada koruyucu bir etkisi olduğunu göstermektedir [90]. Bir meta-analizde, eğitim düzeyinin artmasıyla birlikte demans riskinin her yıl için %7 oranında azaldığı belirtilmiştir [91]. Ayrıca, eğitim düzeyinin, bireylerin bilişsel rezervlerini artırarak AH'nın klinik belirtilerinin ortaya çıkmasını geciktirebileceği öne sürülmektedir [92]. Eğitim ve zeka arasındaki karşılıklı ilişki de AH riskini etkileyebilir; zekanın, eğitimden bağımsız olarak AH riskini azaltmada etkili olduğu düşünülmektedir [93].

Sosyal izolasyon: Araştırmalar, sosyal izolasyonun AH riskini arttırabileceğini göstermektedir [94]. Sosyal izolasyonun, gri madde hacimlerinde azalmaya yol açarak bilişsel işlevleri olumsuz etkilediği ve bu durumun AH riskini arttırdığı bulunmuştur [95]. Ayrıca, sosyal izolasyonun, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif fosforilasyon gibi moleküler işlevlerle ilişkili olduğu ve bu durumun AH'na yatkınlığı arttırabileceği öne sürülmüştür [96]. Sosyal etkileşimlerin arttırılması, AH riskini azaltmada potansiyel bir önleyici strateji olarak değerlendirilmektedir [97].

İşitme kaybının, demans ile doğrudan ilişkili ve AH riskinin artmasıyla bağlantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [98, 99]. İşitme kaybının neden olduğu akustik çevresel yoksunluğun, beyin yapısını ve kognitif rezervi olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca zorlu dinleme koşullarında, bilişsel kaynakların işlenmesi için daha fazla enerji harcanması, demansa yol açabilecek bilişsel gerilemeyi hızlandırabilir. Bunların yanı sıra, işitme kaybı olan kişilerde mezial temporal lobtaki işitsel örüntü analizi ile demans patolojisi arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir [100].

Görme kaybı, AH ve diğer demans türleriyle ilişkilendirilmiş olup, görme keskinliğindeki bozulmaların demans riskini arttırdığı bildirilmiştir [101, 102]. Ayrıca görsel bozukluklar, AH klinik şiddeti ile de ilişkilendirilmiştir ve bu bozukluklar, hastalığın semptomlarını daha da kötüleştirebilirler [103].

Diğer Risk Faktörleri

Kafa travması ve AH arasındaki ilişki, son yıllarda artan araştırmaların odak noktası olmuştur. Çeşitli çalışmalar, beyin travmasının AH gelişiminde potansiyel bir risk faktörü olabileceğini öne sürmektedir [104]. Ancak bu ilişkinin travmanın şiddeti ve tekrarlanma sıklığına bağlı olarak değişebileceği gösterilmiştir [105]. Kafa travmasının, Aß ve tau proteinlerinin birikimi gibi nörodejeneratif süreçleri hızlandırarak AH benzeri patolojilerin gelişimine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir [106]. Öte yandan kafa travması ile AH arasında doğrudan bir ilişki saptanamayan araştırmalar da mevcuttur [107]. Genel olarak, beyin travmasının AH gelişiminde rol oynayabileceği, ancak bu ilişkinin karmaşık ve çok faktörlü olduğu anlaşılmaktadır.

İlaçlar: Birçok çalışma, belirli ilaç sınıflarının (örneğin, benzodiazepinler, antikolinerjikler, antihistaminikler, opioidler) kullanımı ile yaşlı bireylerde kognitif bozukluk arasında bir ilişki bulmuştur, ancak etkilerin genellikle geçici ve geri dönüşümlü olduğu varsayılmıştır [108]. Bununla birlikte, uzun süreli maruziyet, birkaç büyük çalışmada AH riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Bu durum, kognitif etkilerin bazı hastalarda geri dönüşsüz olabileceği veya bu maruziyetlerin, presemptomatik AH'nin semptomatik evreye ilerlemesi olasılığını gündeme getirmektedir.

- **Benzodiazepinler**: Benzodiazepin kullanımı ile demans riski arasındaki ilişkiye dair mevcut veriler çelişkilidir. Yaklaşık 2000 yaşlının dahil edildiği bir vaka-kontrol çalışmasında, benzodiazepinlerin uzun süreli kullanımında AH riskinde 1,5 kat artış saptanmıştır [109]. Daha uzun süreli kullanım ve daha uzun yarı ömürlü ilaçlar ile artan risk arasında bir doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Diğer büyük gözlemsel çalışmalarda ise uzun süreli benzodiazepin kullanımı ile yeni ortaya çıkan demans arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır [110, 111].
- **Antikolinerjikler**: Antikolinerjiklerin geri dönüşsüz şekilde AH riskini arttırdığına dair kanıtlar oldukça güçlüdür [112]. Demans tanısı olmayan ve ortalama yedi yıllık bir süre boyunca takip edilen 3400'den fazla yaşlı bireyin dahil edildiği prospektif, popülasyon temelli bir çalışmada, yüksek kümülatif antikolinerjik ilaç dozlarının yeni ortaya çıkan demans riskinde artışla ilişkili olduğu bulunmuştur [113]. En yaygın antikolinerjik ilaç grupları arasında trisiklik antidepresanlar, birinci jenerasyon antihistaminikler ve mesane antimuskarinikleri yer almaktadır.
- **Proton pompa inhibitörleri (PPİ)**: Proton pompa inhibitörleri ile AH riski arasındaki ilişkiye dair veriler çelişkilidir. Bir uzunlamasına çalışmada, PPİ kullanımı ile tüm nedenlere bağlı demans (HR: 1,3) ve AH demansı (HR:1,4) arasında benzer bir ilişki saptanmıştır [114]. Buna karşılık, 70.000'den fazla AH vakası ve 280.000'den fazla yaş, cinsiyet ve bölge açısından eşleştirilmiş kontrol grubunu içeren büyük bir vaka-kontrol çalışması da dahil olmak üzere iki gözlemsel çalışmada, PPİ kullanımı ile AH arasında bir ilişki bulunamamış ve de doz-yanıt ilişkisine dair bir kanıt gösterilememiştir [115, 116]. Sınırlı preklinik veri, PPİ'lerin hem amiloid hem de tau ile olası bir etkileşimini önermektedir [117, 118]. Ancak uzun süreli PPİ kullanımı nedeniyle B12 vitamini veya diğer besinlerin emilim bozukluğu bu tabloda rol oynuyor olabilir [119].

Kritik hastalık ve deliryum: Artan kanıtlar, kritik hastalıkların ve hastaneye yatışın yaşlı bireylerde bilişsel bozukluk ve demans riskini arttırdığını göstermektedir [120]. Uzamış sedasyon, immobilizasyon ve sosyal izolasyon yaşlı bireylerin beyinlerini demans ilişkili değişikliklere savunmasız bırakabilmektedir [121]. Özellikle deliryum gelişmesi, kognitif kayıp ve uzun dönemde demans gelişiminde önemli bir risk faktörüdür [122].

Hava Kirliliği: Çalışmalar, hava kirliliğine maruz kalmanın AH riskini artırabileceğini göstermektedir [123, 124]. Özellikle ince partikül madde (PM2.5) ve azot dioksit (NO2) gibi kirleticilerin, AH riskini önemli ölçüde arttırdığı ve bu kirleticilerin beyin üzerinde nörotoksik etkiler yaratarak bilişsel işlevleri bozabileceği belirtilmiştir [125]. Ayrıca, hava kirliliğine uzun süreli maruz kalmanın, AH'na özgü biyobelirteçlerde artışa yol açabileceği ve bu durumun AH patolojisinin ilerlemesine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir [126].

Sigara içmenin AH ile ilişkisi üzerine yapılan araştırmalar, riski artırabileceğini göstermektedir [127, 128]. Sigarayı bırakmanın bu riski azaltabileceği yönünde de güçlü kanıtlar bulunmaktadır [129, 130]. Ayrıca pasif içicilik de, özellikle uzun süreli maruziyet durumunda, demans ve AH riskini arttırabilen bir durumdur [131, 132].

Pestisitler: Pestisitlere maruz kalmanın merkezi sinir sistemi üzerinde kalıcı toksik etkiler yaratabileceği ve AH gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [133, 134]. In vitro bir çalışmada pestisitlerin neden olduğu oksidatif stres ile Aβ ve hiperfosforile tau (p-tau) gibi AH'ye özgü süreçler ilişkilendirilmiştir [135].

3. Patogenez

AH patogenezinde Aβ peptidi birikimi ve tau proteinlerinin hiperfosforilasyonu ön plandadır. Aβ peptitleri, APP'nin ardışık proteolitik kesilmesiyle oluşur. APP, bir transmembran proteinidir ve farklı enzimler tarafından kesilerek çeşitli fragmanlar ortaya çıkarır. İlk kesim, α-sekretaz veya β-sekretaz enzimleri tarafından gerçekleştirilir. α-sekretaz aktivitesi ile oluşan fragmanlar nöroprotektif olarak kabul edilir. β-sekretaz (BACE1) aktivitesi ise sAPPβ ve CTF99 fragmanlarını oluşturur ve bu yolun amiloidojenik olduğu kabul edilmektedir [136, 137]. İkinci kesim ise γ-sekretaz enzimi tarafından yapılır. γ-sekretaz, presenilin proteinleri içeren bir enzim kompleksidir. Presenilin genlerindeki mutasyonlar (PSEN1 ve PSEN2), Aβ üretiminde artışa ve ailesel AH vakalarının ortaya çıkmasına neden olur [136, 138]. Sonuç olarak, Aβ peptitleri, 38-43 amino asitten oluşabilirler. Aβ40 en yaygın türken, Aβ42, agregat oluşturma eğilimi nedeniyle AH alanında daha çok dikkat çekmektedir. Aβ38 ve N-terminalinden kesilmiş formlar (Aβ15, Aβ16, Aβ17) da AH hastalarının beyinlerinde tespit edilmiştir [2]. APP'nin ayrıca yeni saptanmış olan η-sekretaz (eta-sekretaz) enzimi tarafından da kesilebildiği ve enzimin alternatif yollardan Aβ peptidi üretimine katıldığı saptanmıştır. Bu nedenle, η-sekretazın da AH patogenezinde önemli bir role sahip olabileceği düşünülmektedir [138]. Aβ peptitleri, her ne kadar AH ile ilişkilendirilseler de, normal beyin fonksiyonunda da önemli fizyolojik rollere sahiplerdir. Hippokampusta uzun süreli potansiyelleri (Long-term potential-LTP) teşvik ederek sinaptik aktiviteyi ve plastisiteyi geliştirmeleri aracılığı ile öğrenme ve hafıza süreçlerine katkıda bulunurlar [139, 140]. Ayrıca beynin doğal (innate) bağışıklık savunmasının bir parçası olarak antimikrobiyal özellikler gösterirler. Aβ, metal iyonlarının dengede tutulmasına yardımcı olur, oksidatif strese karşı koruma sağlar, kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü destekler ve serebral vasküler yapıların modülasyonunu sağlar [141]. Öte yandan, kolesterol sentezi ve sfingolipid metabolizmasını düzenleyerek lipid homeostazını kontrol eder ve hücresel membran bütünlüğünün devam ettirilmesine yardımcı olur [142]. Ayrıca, gelişim sırasında nöronal büyüme ve farklılaşmayı etkiler, sinaptik dağılım, hücre adezyonu ve migrasyonuna yardımcı olmak için hücre dışı matriks bileşenleriyle etkileşimde bulunur.

Aβ peptitleri, özellikle Aβ42, oligomerler oluşturmaya eğilimlidir. Bu oligomerler, daha sonra gelişecek olan fibrillerden ve amiloid plaklarından daha toksik olabilme potansiyeline sahiptir; CaMKII aktivasyonunu ve AMPA reseptör fosforilasyonunu engelleyerek uzun süreli potansiyel (LTP) oluşumunu bozarak öğrenme üzerine olumsuz etkilere neden olurlar [143, 144]. Ayrıca, nitrik oksit/cGMP/cAMP-bağlayıcı protein (CREB) yolunu inhibe ederek sinaptik plastisiteyi olumsuz etkileyebilirler [145]. Aβ oligomerleri, sonuçta Aβ fibrilleri ve senil plaklar olarak bilinen birikintilere ilerlerler ve bu plaklar, uzun süreli Aβ üretiminin son noktasını temsil ederler.

Amiloid kaskadı hipotezi, Aβ'nin üretimi ve birikiminin hastalığın patogenezinde anahtar mekanizma olduğunu ve bu nedenle farmakolojik müdahalelerin hedefi olması gerektiğini savunur [146, 147]. Ancak, son yıllarda yapılan klinik araştırmalar, Aβ'ye yönelik tedavilerin bilişsel işlev üzerinde kısmi bir etkisi olduğunu göstermiştir, bu da hipotezin geçerliliği konusunda tartışmalara yol açmıştır [148, 149]. Bazı araştırmacılara göre, amiloid kaskadı hipotezi, AH'nın anlaşılmasında önemli bir çerçeve sunsa da tek başına yeterli bir açıklama sağlamadığı için yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir [150].

AH patogenezinde önemli olan ikinci protein, tau proteini, nöronal mikrotübül stabilizasyonunda önemli bir role sahiptir. Ayrıca aksonal büyüme ve nöronal morfolojinin korunmasında da görev alır [151, 152]. Bu yapısal fonksiyonlarının yanı sıra, mikrotübül dinamikleri, aksonal transport ve nöronal büyümenin düzenlenmesine de katılır [153]. Tau ayrıca intrasellüler sinyal yolaklarında da görev alır; kinazlar ve fosfatazlarla etkileşimleri aracılığıyla sinyalleşmenin düzenlenmesine dahil olur [154]. Bu bulgular, tau'nun normal fizyolojik koşullarda nöronal sağlık ve işlevlerinin sürdürülmesinde önemli bir rolü olduğunu vurgulamaktadır. AH patogenezinde ise tau'nun hiperfosforilasyonu, mikrotübüllerin dağılmasına ve tau moleküllerinin çift sarmallı

filamentler oluşturmasına neden olur [155]. Bu süreç, sinaps kaybına ve bilişsel bozulmaya yol açar [156]. Tau'nun oligomerik formları, AH'nin erken aşamalarında toksik etkilere sahiptir ve sinaps sayısını azaltabilirler [157]. Bu oligomerik formlar, hücreden hücreye prion benzeri yayılma özelliğine sahiplerdir ve bu durumun AH patolojisinin progresyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir [157].

Aβ ve tau proteinlerinin birbirleriyle etkileşimi ise, AH patogenezinde oldukça kritik bir rol oynamaktadır. Artan kanıtlar bu iki proteinin hastalık progresyonunu şiddetlendiren sinerjik etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Bu sinerji, yalnızca Aβ veya tau'yu hedef alan tedavilerin neden sınırlı başarı gösterdiğini açıklayabilir [158, 159]. Aβ genellikle AH'deki ilk tetikleyici olarak kabul edilir ve tau'nun hiperfosforilasyonu ve agregasyonunu başlatır. Aβ birikimi, tau modifikasyonlarını hızlandırarak nörofibriler yumakların oluşumuna ve bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunur [160]. Hem Aβ hem de tau, sinaptik kayba ve disfonksiyona neden olur; bu, hastalık şiddeti açısından yalnızca plakların ve yumakların var olmasından daha doğrudan bir ilişkidir. Sinapslarda birikimleri, nörotransmisyonu ve aksonal transportu bozarak sinaptik dejenerasyona yol açar [161]. Tau'nun rolü, aksonlarda mikrotübül stabilizasyonunun ötesine geçerek dendritlerdeki postsinaptik işlevleri de kapsar. Bu dendritik işlev, Aβ toksisitesini hafifletmek için kritik öneme sahiptir ve tau'nun dendritlere yanlış yerleşimi, Aβ kaynaklı nörotoksisiteyi arttırabilir [162]. Ek olarak, Aβ ve tau, nörovasküler ayrışmaya (uncoupling) katkıda bulunabilir ve bu durum hipoksiye neden olarak Aβ birikimini kolaylaştırabilir [163].

AH patogenezinde, amiloid ve tau proteinlerinin ötesinde birçok mekanizma rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, AH'nın karmaşık biyokimyasal ve hücresel süreçlerden kaynaklandığını göstermektedir. Bu süreçler arasında kronik inflamasyon, merkezi bir mekanizma olarak kabul edilmekte ve mikroglial aktivasyonun amiloid ve tau patolojilerini şiddetlendirdiği düşünülmektedir [164]. Mitokondriyal disfonksiyon ve otofaji/mitofaji süreçlerindeki bozukluklar da hastalığın patogenezinde önemli bir yer tutmaktadır [165]. Ayrıca iki-vuruş hipotezine göre ise oksidatif stres ve anormal mitotik değişiklikler, AH'nın ilerlemesi için gerekli olup, her iki süreç de patogenezi başlatıcı olarak rol oynar [166].

4. Patoloji

AH'nın temel nöropatolojik değişiklikleri: Aβ peptitlerinin hücre dışı birikimleri, fosfo-tau immünoreaktivitesine sahip distrofik nöritler içeren nöritik plaklar ve nörofibriler yumaklardır. Ancak, genellikle başka nörodejeneratif patolojiler ve vasküler beyin lezyonlarının da eşlik ettiği görülür. Örneğin, yaşlı nüfusta sık görülen Lewy cisimcikleri ve TDP-43 proteinopatisi gibi diğer patolojiler, AH'na eşlik ederek patolojik incelemeyi karmaşık hale getirebilmektedirler. Amiloid plakların birikimi genellikle bilişsel bozuklukların başlamasından önce gerçekleşirken, nörofibriler yumaklar ve sinaptik kayıplar, bilişsel gerilemenin ilerlemesiyle paralel olarak artarlar [167]. Bu nedenle, nörofibriler yumakların yükü, bilişsel bozulmanın şiddeti ile en iyi korelasyon gösteren faktör olarak kabul edilir. AH nöropatolojik değişiklikleri, beyinde çeşitli nörotransmitter sistemlerinde de dejeneratif değişikliklere yol açarlar. Özellikle glutamat, norepinefrin ve serotonin gibi monoaminerjik sistemlerde değişiklikler izlenebilmektedir.

AH nöropatolojik değişiklikleri, üç parametreye göre derecelendirilir: Aß plak dağılım skoru [168], nörofibriler yumak dağılım evresi [169, 170] ve nöritik plak yoğunluk skoru [171]. Bu üç parametreye dayanarak düşük, orta veya yüksek seviyede patolojik değişiklik olduğu şeklinde değerlendirilir.

Serebral amiloid anjiopati (SAA), AH patolojisi ile sıkça birlikte görülür [172, 173]. SAA, beyinde damar duvarlarında Aβ birikimi ile karakterizedir ve AH'da da benzer bir Aβ birikim paterni görülebilmektedir. Bu ortak patolojik bulgu, iki hastalık arasında önemli bir ilişki bulunduğu yönündeki fikirleri desteklemektedir.

Hippokampal skleroz (HS), özellikle CA1 ve subikulum bölgelerinde belirgin nöronal kayıp ve gliozis ile karakterizedir ve bazen tek başına tanımlanabilirken, çoğu durumda AH gibi diğer nörodejeneratif değişikliklerle birlikte görülebilir [174, 175]. HS'nin AH ile birlikteliği patolojik ve klinik açıdan doğrudan bir korelasyon göstermemektedir. Öte yandan HS-Yaşlanma (Hippocampal sclerosis of Aging) süreci, AH'nin bir taklidi olarak karşımıza çıkabilir [176].

Alzheimer Hastalığı Sürekliliğinde Klinik, Tanı Kriterleri, Biyobelirteçler, Ayırıcı Tanı

AH, tipik olarak 65 yaş üzeri bireylerde demansın en yaygın nedeni olan, sinsi başlangıçlı, yavaş ilerleyici ve karmaşık patogenezi olan nörodejeneratif bir hastalıktır [177].

AH, en başta subjektif bellek yakınmalarının ve daha sonra objektif olarak saptanabilen izole ilerleyici bellek bozukluğuna dönüştüğü, zaman içinde diğer bilişsel alanlardaki (yürütücü işlev, dil, görsel-uzaysal) işlev bozukluklarının da eklendiği ve en sonunda zihinsel bozukluğun şiddetinin günlük yaşam aktivitelerindeki (GYA) bağımsızlığı da engelleyerek işlevselliği bozar hale getirdiği klinik bir tablodur.

AH tanısı konulduktan sonra ortalama yaşam beklentisinin 8 ila 10 yıl arasında olduğu bildirilmiştir ancak bu süre 3 ila 20 yıl arasında değişebilir [178, 179].

Nörodejeneratif hastalıklar patogenetik süreçleri içinde belli bir eşiği geçtikleri aşamada klinik olarak saptanabilirler. Genetik açıdan risk taşıyan bireyler ve sağlıklı yaşlılarda yapılan çalışmalar AH'nin patofizyolojisinin, demans gelişmeden evvel 15-20 yıl önce başladığını ortaya koymuştur [180]. Gözlenen ilk patolojik değişikliğin Aβ birikimi olduğu, fakat bilişsel bozulmanın ancak tau birikimi ve nöron kaybı gelişmesiyle ortaya çıktığı görüşü zaman içinde önem kazanmıştır. Ayrıca AH patofizyolojisi sadece tipik bellek sunumuna değil atipik klinik sunumlara da yol açabilmektedir.

Hastalığın tanısını olabildiğince erken koyabilmek için klinik çalışmaların odağı risk altında fakat kognitif yakınması olmayan ya da kognitif yakınması olan fakat nöropsikolojik testlerle objektif kognitif bozukluk saptanmayan bireylere yönlenmiştir. Tanı için hastalığa özgü nörogörüntüleme tekniklerinin tanımlanması ve beyin-omurilik sıvısında AH'ye spesifik protein düzeyi ölçümlerinin kullanılmaya başlanmasıyla laboratuvar artık bir dışlama yöntemi olmaktan çıkmıştır ve AH hem klinik hem de laboratuvar özellikleriyle (AH Biyobelirteçleri) tanımlanabilir hale gelmiştir. Bu gelişmeler ile birlikte AH artık demansla karakterize bir hastalık olmaktan ziyade zemininde yavaş ilerleyen amiloidoz ve ardından nörodejenerasyonla karakterize bir nöropatolojinin bulunduğu ve klinik olarak asemptomatik (AH patolojisi kanıtı olan) evreden demans evresine kadar ilerleyen semptomatik evrelerden hafif kognitif bozukluk (HKB) ve AH oluşan bir hastalık sürekliliği olarak görülmeye başlanmıştır [181].

TANI KRİTERLERİ

Ayrıntılı bir klinik değerlendirme, özellikle duyarlılık ve özgüllük sınırlı olsa da, hastaların çoğunda AH için makul bir tanısal doğruluk sağlar [182]. AH için klinik kriterler arasında sinsi başlangıç ve ilerleyici bilişsel gerileme öyküsü, diğer etiyolojilerin dışlanması ve bir veya daha fazla alanda bilişsel bozuklukların belgelenmesi yer almaktadır. 1984 de yayınlanan NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) ve Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA) DSM'ler dizisi (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) tanı kriterleri kullanılmaktaydı. AH'nin kesin tanısı için histopatolojik inceleme gerekmekteydi [170].

Muhtemel (probable) AH demansı için NIA-AA kriterleri demansın varlığını ve aşağıdaki özellikleri gerektirir;

- İş yerinde veya olağan faaliyetlerde işlev görme yeteneğinde bozulma
- Önceki işlevsellik ve performans düzeyinden düşüş
- Deliryum veya majör psikiyatrik bozukluk ile açıklanamaması
- Hastadan ve bilgili bir kişiden öykü alınarak ve objektif yatak başı mental durum muayenesi veya nöropsikolojik testlerle tespit edilen bilişsel bozukluk
- Aşağıdaki alanlardan en az ikisini içeren bilişsel bozukluk:
  - Yeni bilgileri edinme ve hatırlama becerisinde bozulma
  - Muhakeme ve karmaşık görevleri yerine getirme bozukluğu, zayıf muhakeme

- Bozulmuş görsel-uzaysal yetenekler
- Bozulmuş dil fonksiyonları
- Kişilik, davranış veya tutum değişiklikleri

- Diğer çekirdek klinik kriterler şunlardır:
  - Sinsi başlangıç
  - Kesin kötüleşme öyküsü
  - İlk ve en belirgin bilişsel eksiklikler şunlardan biridir: amnestik sunum (yani, yakın zamanda öğrenilen bilgilerin öğrenilmesinde ve hatırlanmasında bozulma) veya nonamnestik sunumlar (belirgin kelime bulma eksikliklerinin olduğu bir dil sunumu; görsel bilişsel eksikliklerin olduğu bir görsel-uzaysal sunum veya muhakeme, yargılama ve/veya problem çözmede belirgin bozulmanın olduğu bir yürütme bozukluğu sunumu)
- Eşlik eden önemli serebrovasküler hastalık, Lewy cisimcikli demans (LCD)'ın temel özellikleri, davranışsal varyant frontotemporal demansın belirgin özellikleri veya primer progresif afazinin semantik veya nonfluent/gramatik varyantlarının belirgin özellikleri veya eş zamanlı, aktif nörolojik veya nörolojik olmayan başka bir hastalık veya biliş üzerinde önemli bir etkisi olabilecek ilaç kullanımı kanıtı olmaması.

Mümkün (possible) AH demansı için NIA-AA kriterleri aşağıdaki klinik durum olasılıklarından birini içerir:

- Atipik seyir- Bilişsel eksikliklerin doğası açısından yukarıdaki çekirdek klinik kriterler karşılanmaktadır, ancak ya ani bir bilişsel bozukluk başlangıcı ya da ilerleyici gerilemenin yetersiz öykü detayı veya objektif dokümantasyonu vardır.
- Etiyolojik olarak karışık sunum- AH demansı için çekirdek klinik kriterlerin tümü karşılanır, ancak bireyde aynı zamanda eşlik eden serebrovasküler hastalık, demansın kendisi dışında LCD özellikleri veya biliş üzerinde önemli bir etkisi olabilecek başka bir nörolojik veya tıbbi hastalık varlığı.

2000'den itibaren çok hızlanan hastalığın nörobiyolojisinin kavranmasındaki gelişmeler, doğrudan etyopatogenetik mekanizmaları hedefleyen nedene yönelik tedavilerin araştırılabilir olmasına olanak sağlamıştır. Çalışmalarda denenen bir çok molekülün son aşamalarda başarısızlığa uğramasının nedenlerden biri olarak klinik çalışmaların mevcut tanı kriterleri ile toplanan demans evresindeki hastalarda yapılmış olması gösterilebilir. Demans aşaması, doğrudan bir etyopatogenetik mekanizma basamağını hedefleyen bir ajanın gerçek potansiyelini sergileyebilmesi için çok geç kalınmış bir aşama olabilir. AH'nin demans aşamasını kanserin metastatik aşamasına benzetip tedavi başarısı beklentisi açısından bir analoji kurulabilir [183]. Ayrıca bu tanı kriterlerinin AH'yi diğer progresif kognitif bozukluklardan ayrım duyarlılığının her şeye rağmen düşük olması ve ilerleyen yıllarda daha iyi anlaşılacak olan non-amnestik atipik formları tanımaması da klinik çalışmaların başarısızlığına katkıda bulunan nedenler gibi görünmektedir. Bu nedenle AH'nin daha demans öncesi aşamada güvenilir bir şekilde ayırt edilmesi, AH kesin tanısının bizzat klinisyen tarafından konulması giderek önem kazanmaya başlanmıştır. AH klinik olarak "demans" gelişmeden yıllar önce ortaya çıkmakta, "demans" bu patoloji için ancak son dönemi temsil etmektedir. Bu nedenle yeni tanı kriterleri geliştirilme ihtiyacı doğmuştur [182].

Bu kavrayışlarla birlikte tanı için hastalığa özgü nörogörüntüleme bulgularının tanımlanması ve beyin-omurilik sıvısında AH'ye spesifik protein düzeyi ölçümlerinin kullanılmaya başlanmasıyla laboratuvar artık bir dışlama yöntemi olmaktan çıkmış ve günümüzde AH hem klinik hem de laboratuvar özellikleriyle (AH biyobelirteçleri) tanımlanabilir hale gelmiştir.

İlk kez klinik tablo için demans koşulunu ortadan kaldıran, tanıda biyobelirteçleri de devreye sokan "Dubois Kriterleri" dir [184].

AH için tanı ölçütleri

Muhtemel AH: A artı bir veya daha fazla destekleyici özellik

B, C, D veya E

Temel tanı kriterleri

A. Aşağıdaki özellikleri içeren erken ve belirgin bir epizodik hafıza bozukluğunun varlığı:

1. Hastalar veya bilgi verenler tarafından 6 aydan daha uzun bir süre boyunca bildirilen bellek işlevinde kademeli ve ilerleyici değişiklik

2. Test sırasında epizodik belleğin önemli ölçüde bozulduğuna dair nesnel kanıtlar: bu genellikle önemli ölçüde iyileşmeyen veya işaretleme veya tanıma testi

ile normalleşmeyen ve bilginin etkili bir şekilde kodlanması önceden kontrol edildikten sonra hatırlama eksikliğinden oluşur

3. Epizodik bellek bozukluğu izole olabilir veya AH'nin başlangıcında veya AH ilerledikçe diğer bilişsel değişikliklerle ilişkili olabilir

Destekleyici özellikler

B. Medial temporal lob atrofisinin varlığı

- Hippokampus, entorinal korteks, amigdala hacim kaybı, görsel skorlama (yaş normlarına sahip iyi karakterize edilmiş popülasyona referansla) veya ilgili bölgelerin kantitatif volümetrisi (yaş normlarına sahip iyi karakterize edilmiş popülasyona referansla) kullanılarak kalitatif derecelendirmelerle MRG'de kanıtlanmıştır

C. Anormal beyin omurilik sıvısı biyomarkeri

- Düşük amiloid β_{1-42} konsantrasyonları, artmış toplam tau konsantrasyonları veya artmış fosfo-tau konsantrasyonları veya üçünün kombinasyonları
- Gelecekte keşfedilecek diğer iyi doğrulanmış belirteçler

D. PET ile fonksiyonel nörogörüntülemede spesifik patern

- Bilateral temporal parietal bölgelerde azalmış glukoz metabolizması
- Pittsburg bileşiği B veya FDDNP gibi ortaya çıkacağı öngörülenler de dahil olmak üzere diğer iyi doğrulanmış ligandlar

E. Yakın aile içinde kanıtlanmış AH otozomal dominant mutasyon

Dışlama kriterleri

Tarih

- Ani başlangıç
- Aşağıdaki semptomların erken ortaya çıkması: Yürüme bozuklukları, nöbetler, davranış değişiklikleri

Klinik özellikler

- Hemiparezi, duyu kaybı, görme alanı defisitleri gibi fokal nörolojik özellikler
- Erken ekstrapiramidal belirtiler

Hafıza ve ilgili semptomları açıklayacak kadar ciddi diğer tıbbi bozukluklar

- AH dışı demans
- Majör depresyon
- Serebrovasküler hastalık
- Toksik ve metabolik anormallikler
- Medial temporal lobda enfeksiyöz veya vasküler olaylarla uyumlu MRG FLAIR veya T2 sinyal anormallikleri

Kesin AH için kriterler

Aşağıdakiler mevcutsa AH kesin olarak kabul edilir:

- AH'nin ölüm sonrası tanısı için NIA-Reagan kriterlerinin gerektirdiği şekilde hastalığın hem klinik hem de histopatolojik (beyin biyopsisi veya otopsi) kanıtı; kriterlerin her ikisi de mevcut olmalıdır.
- AH'nin hem klinik hem de genetik kanıtı (kromozom 1, 14 veya 21 üzerinde mutasyon); kriterlerin her ikisi de mevcut olmalıdır.

IWG (Dubois) kriterleri; AH nin demansla değil de pozitif biyobelirteçler destekli ilerleyici bellek bozukluğuyla eşlenmesi ve mutasyon taşıyıcı tipik kliniğe sahip hastalarda kesin tanıya izin verirken, atipik sunumların dışlanması, pre-klinik evrenin unutulmuş olması da yeni kriterler için zemin oluşturmuştur.

2007 de Dubois Kriterleri (IWG) sonrası; 2011'de NINCDS'in yerini alan Ulusal Yaşlılık Enstitüsü (National Institude on Aging-NIA) ve adını kısaltmış olan Amerikan Alzheimer Derneği (Alzheimer's Association-AA)NIA-AA çalışma grubu olarak bir araya gelmiş ve 3 alt gruba ayrılarak AH-klinik evreleri olan HKB, Demans ve Pre-klinik AH (asemptomatik AH-patolojik) başlıkları ile tanı kriterleri önermişlerdir (**Tablo 1A,1B,1C**,**1D**) Böylelikle AH 'nın demans ile eşleşmesi kesin olarak son bulmuş ve AH, pre-klinik evreyi de kapsayan bir süreklilik olarak yeniden kavramsallaştırılmıştır. Bu kriterlerde AH-klinik çekirdek kriterleri genel pratikte kullanım için iken, AH-patoloji ve AH-klinik için biyobelirteçlerin kullanımı araştırma amaçlı ayrılmıştır.

Tablo 1A. Bütün demanslar için çekirdek klinik kriterler NIA-AA 2011 (McKhann ve ark. 2011) [182].

Bütün demanslar için çekirdek klinik kriterler
1. İş ya da olağan aktiviteler sırasındaki işlevselliğin etkilenmesi,
2. İşlevsellik ve performansın daha önceki düzeylerine göre düşmüş olması,
3. Deliryum ya da majör bir psikiyatrik bozuklukla açıklanmaması,
4. Kognitif bozulmanın [177] hasta ve yakınından alınan öykü ve [178] yatak başı mental durum muayenesi ya da nöropsikolojik inceleme gibi objektif bir kognitif değerlendirmeyle gösterilmesi.
5. Kognitif ya da davranışsal bozulma aşağıdaki alanlardan en az ikisini kapsamalıdır:
a. Yeni bilgi edinme ya da hatırlamanın bozulması.
b. Muhakemenin ve kompleks görevlerin yürütülmesinde bozulma, yargılamanın zayıflaması.
c. Görsel-mekansal yeteneklerin bozulması
d. Dil fonksiyonlarında bozulma.
e. Kişilik, davranış ve tutumlarda değişiklikler.

Tablo 1B. Alzheimer hastalığı demansı için biyobelirteçleri içeren NIA-AA kriterleri (McKhann ve ark. 2011)

Tanı kategorisi		**AH etiyolojisinin biyobelirteç olasılığı**	**Aβ (PET ya da BOS)**	**Nöronal hasar belirteçleri (tau, FDG, yapısal MRG)**
Muhtemel AH Demansı	Klinik kriterlere göre	Bilgi vermez	Test edilmemiş/ çelişkili/ belirsiz	Test edilmemiş/ çelişkili/ belirsiz
	AH patofizyolojik süreci kanıtıyla	Orta	Test edilmemiş/ belirsiz	Pozitif
		Orta	Pozitif	Test edilmemiş/ belirsiz
		Yüksek	Pozitif	Pozitif
Mümkün AH Demansı (Atipik Klinik Sunum)	Klinik kriterlere göre	Bilgi vermez	Test edilmemiş/ çelişkili/ belirsiz	Test edilmemiş/ çelişkili/ belirsiz
	AH patofizyolojik süreci kanıtıyla	Yüksek ama ikinci bir etiyolojiyi dışlamaz.	Pozitif	Pozitif
AH'ye Bağlı Olmayan Demans	---	En düşük	Negatif	Negatif
AH: Alzheimer hastalığı, **Aβ:** Amiloid beta, **BOS:** Beyin-omurilik sıvısı, **PET:** Pozitron emisyon tomografisi, **FDG:**Florodeoksi glikoz, **MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme.				

Tablo 1C. Alzheimer hastalığı -HKB için biyobelirteçleri içeren NIA-AA kriterleri [185]

Tanı kategorisi	**Aβ (PET ya da BOS)**	**Nöronal hasar belirteçleri (tau, FDG, yapısal MRG)**
HKB Klinik tanı (Petersen kriterleriyle aynı)	Test edilmemiş	Test edilmemiş
HKB orta ihtimalle AH'ye bağlı	Pozitif	Test edilmemiş
	Test edilmemiş	Pozitif
HKB yüksek ihtimalle AH'ye bağlı	Pozitif	Pozitif
HKB- olasılıkla AH'ye bağlı değil	Negatif	Negatif
Aβ: Amiloid beta, **BOS:** Beyin-omurilik sıvısı, **PET:** Pozitron emisyon tomografisi, **FDG:** Florodeoksi glikoz, **MRG**: Manyetik rezonans görüntüleme, **HKB:** hafif kognitif bozukluk.		

Tablo 1D. Alzheimer hastalığı preklinik evreleri için biyobelirteçleri içeren NIA-AA kriterleri [183]

Kognitif olarak normal (risk altındaki) birey + Biyobelirteç pozitifliği • **Evre I: Aβ** • **Evre II: Aβ + tau** • **Evre III: Aβ + tau + silik kognitif/davranışsal bozulma**
Evre 1 Asemptomatik amiloidoz *yüksek Pet amiloid tutulumu *düşük BOS $A_{\beta 1-42}$
Evre 2 Amiloidoz +nörodejenerasyon *FDG-PET/FMR da nöronal disfonksiyon *Yüksek BOS tau/p-tau *Kortikal incelme/sMRI da hippokampal atrofi
Evre 3 Amiloidoz +nörodejenerasyon+silik bilişsel bozulma *Temeldeki bilişsel seviyeden silik bozulma kanıtı *İleri bilişsel testlerde kötü performans *Hafif kognitif bozukluk kriterlerini karşılayamama

Pre-klinik evrede AH-Patoloji sürekliliği üç alt evreye bölünmüştür. (**Tablo 1D)**

Evre 1. Asemptomatik serebral amiloidozis (sadece amiloid pozitif).

Evre 2. Amiloid pozitivitesi + sinaptik disfonksiyon ve/veya erken nörodejenerasyon: Amiloid pozitivitesi + nöronal hasar göstergelerinden bir veya daha fazlasının pozitifliği (FDG-PET veya fMRG ile gösterilen sinaptik disfonksiyonun volümetrik kayıptan daha önce başladığına dair deliller vardır).

Evre 3. Amiloid pozitivitesi + nörodejenerasyon delilleri + belli belirsiz kognitif bozulma: henüz HKB şiddetine ulaşmamış, normal değerler arasında kalan kognitif performansa rağmen kendi bireysel standartlarının altına düşme. Bu tabloya subjektif kognitif bozulma adı da verilir. Bu bireylerdeki yakınmalar mevcut nöropsikolojik bellek enstrümanlarıyla objektif olarak saptanamadığı için halen "sübjektif" olarak adlandırılmaktalar.

Bu üç kriter setinin yayınlanmasından sonra azımsanmayacak sayıda pre-klinik bireyin amiloid negatif+tau pozitif statüde oldukları görüldü. Bu bireylerin uzunlamasına izlemlerinde genellikle AH dışı klinik tablolar geliştirdikleri saptandı ve bunlara "kuşkulu non-Alzheimer patoloji" (suspected non-Alzheimer's pathology - SNAP) adı verilmiştir. Bu bireylerin bir kısmı demansa ilerlemeyen amnestik HKB klinik bulguları geliştirdikleri izlendi. Bu hastalarda otopside de amiloid plaklar olmaksızın sadece limbik-paralimbik alanlara sınırlı, AH'de görülenlerden farksız nörofibriler yumaklar saptanabilmektedir. Eskiden "sadece yumak demansı" adı da verilen bu tabloya aslında bir demans değil de çok büyük sıklıkla bir non-progresif amnestik HKB olması ve çok ileri yaşlarda görülmesi dolayısıyla "primer yaşla-ilintili taupati" (primary age-related tauopathy - PART) adı verilmiştir. Hem amiloid hem de tau negatif olan ileri yaştaki HKB'li bir bireyde "arjirofilik tahıl hastalığı" (argyrophilic grain disease - AGD) olabilmektedir.

2014 yılında IWG (international working group) yeniden toplanmış ve biyobelirteç kategorilerini ve AH klinik fenotiplerini tekrar gözden geçirerek IWG-2 kriterlerini yayınlamıştır [186]. Bu kriterlerin öncekinden önemli iki farkı vardır. Öncelikle AH'nin tipik ve atipik klinik sunumları için ve karma tipte AH için ayrı ayrı tanı kriterlerinin önerilmiş olmasıdır. Diğeri ise biyobelirteçler "destekleyici özellikler" olmaktan çıkarılmış ve klinik kriterlerle birlikte tanı için zorunlu haline getirilmiştir. AH için üç ayrı terim benimsenmiştir (Tipik AH, Atipik AH, karma tip AH).

Tipik AH için IWG-2 kriterleri (herhangi bir aşamada A artı B)

A. Spesifik klinik fenotip

- Aşağıdaki özellikleri içeren erken ve belirgin bir epizodik bellek bozukluğunun varlığı (izole veya HKB veya bir demans sendromunu düşündüren diğer bilişsel veya davranışsal değişikliklerle ilişkili):
- Hasta veya bilgilendirici tarafından 6 aydan daha uzun bir süre boyunca bildirilen bellek işlevinde kademeli ve ilerleyici değişiklik
- Hippokampal tipte bir amnestik sendromun nesnel kanıtı: AH için özgüllüğü belirlenmiş bir epizodik bellek testinde önemli ölçüde bozulmuş performansa dayalı

B. Alzheimer patolojisinin in-vivo kanıtı (aşağıdakilerden biri)

- BOS'ta artmış T-tau veya P-tau ile birlikte azalmış Aβ1-42
- Amiloid PET'te artmış tutulum
- AH otozomal dominant mutasyon mevcut (*PSEN1*, *PSEN2* veya *APP*'de)

*Hippokampal amnestik sendromun, hastalığın orta şiddetli ve şiddetli demans evrelerinde tanımlanması zor olabilir; bu durumda Alzheimer patolojisinin in-vivo kanıtı, iyi karakterize edilmiş bir demans sendromunun varlığında yeterli olabilir.

Atipik AH için IWG-2 kriterleri (herhangi bir aşamada A artı B)

A. Spesifik klinik fenotip (aşağıdakilerden biri)

AH'nin posterior varyantı (dahil)

Görsel algılama işlevlerinde veya nesnelerin, sembollerin, kelimelerin veya yüzlerin görsel olarak tanımlanmasında erken, baskın ve ilerleyici bir bozukluğun varlığıyla tanımlanan **oksipitotemporal bir varyant**

- Erken, baskın ve ilerleyici görsel-uzaysal işlev bozukluğu, Gerstmann sendromu, Balint sendromu, uzuv apraksisi veya ihmal özelliklerinin varlığıyla tanımlanan bir **biparietal varyant**
- Korunmuş semantik, söz dizimsel ve motor konuşma becerileri bağlamında, tek kelime alımında ve cümle tekrarında erken, baskın ve ilerleyici bir bozukluğun varlığıyla tanımlanan AH"nin **logopenik varyantı**
- Primer apati veya davranışsal disinhibisyon birlikteliği veya bilişsel testlerde baskın yürütücü işlev bozukluğu dahil olmak üzere erken, baskın ve ilerleyici davranışsal değişikliklerin varlığı ile tanımlanan AH'nin **frontal varyantı**
- Down sendromlu kişilerde erken davranış değişiklikleri ve yürütücü işlev bozukluğu ile karakterize bir demansın ortaya çıkmasıyla tanımlanan AH'nin Down sendromu varyantı

B. Alzheimer patolojisinin in-vivo kanıtı (aşağıdakilerden biri)

- BOS'ta artmış T-tau veya P-tau ile birlikte azalmış Aβ1-42
- Amiloid PET'te artmış tutulum
- AH otozomal dominant mutasyon mevcut (PSEN1, PSEN2 veya APP'de)

Karma AH için IWG-2 kriterleri (A artı B)

A. AH'nin klinik ve biyobelirteç kanıtı (her ikisi de gereklidir)

- Hippokampal tipte amnestik sendrom veya atipik AH'nin klinik fenotiplerinden biri
- BOS'ta artmış T-tau veya P-tau ile birlikte azalmış Aβ1-42 veya amiloid PET'te artmış amiloid tutulumu

B. Karma patolojinin klinik ve biyobelirteç kanıtları

Serebrovasküler hastalık için (her ikisi de gereklidir)

- Belgelenmiş inme öyküsü veya fokal nörolojik özellikler ya da her ikisi
- Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının MRG kanıtı: Karşılık gelen vasküler lezyonlar, küçük damar hastalığı, stratejik laküner enfarktlar veya serebral hemorajiler

Lewy cisimciği hastalığı için (her ikisi de gereklidir)

- Aşağıdakilerden biri: Ekstrapiramidal belirtiler, erken halüsinasyonlar veya bilişsel dalgalanmalar
- Anormal dopamin taşıyıcı PET taraması

Hastalığın tanısını olabildiğince erken koyabilmek arzusu klinik çalışmaların odağını risk altında fakat kognitif yakınması olmayan ya da kognitif yakınması olan fakat nöropsikolojik testlerle objektif kognitif bozukluk saptanmayan bireylere yönlenmiştir. Böylelikle araştırmalarda biyobelirteç kullanımı yaygınlaşmış ve AH'nin kliniko-patolojik ilişkisinin yerini klinik-biyobelirteç ilişkisi almıştır. AH artık demansla karakterize bir sendrom olmaktan ziyade zemininde yavaş ilerleyen amiloidoz ve ardından nörodejenerasyonla karakterize bir nöropatolojinin bulunduğu ve klinik olarak asemptomatik evreden demans evresine kadar ilerleyen semptomatik evrelerden oluşan bir hastalık sürekliliği olarak görülmeye başlandı.

2018 yılına gelindiğinde NIA-AA Alzheimer için A/T/(N) biyobelirteçlerine dayanan bir araştırma çerçevesi sunmuştur. Bu yeni tanımlamada bilişsel belirtiler henüz ortaya çıkmamış olsa dahi A/T/(N) biyobelirteçleri pozitif olan bireyler AH tanısı alabilmektedir; bu da biyobelirteçlerin tanıdaki rolünü bir kez daha ön plana çıkarmıştır [187] **(Tablo 2-4).**

Tablo 2. ATN gruplamasında tercih edilmek üzere önerilen belirteçler

AT(N) biyobelirteç gruplaması
A: Toplanmış Aβ veya ilişkili patolojik durum BOS $A\beta_{42}$veya $A\beta_{42}/A\beta_{40}$oranı Amiloid PET
T: Agregatlaşmış tau (nörofibriler yumaklar) veya ilişkili patolojik durum BOS fosforile tau Tau PET
(N): Nörodejenerasyon veya nöronal hasar Anatomik MRG FDG PET BOS toplam tau

Tablo 3. Biyobelirteçlerle birleştirilmiş sendromal kognitif evreleme

		Kognitif aşama		
		Kognitif Olarak Engelli Değil	**Hafif Kognitif Bozukluk**	**Demans**
Biyobelirteç Profili	$A^- T^- (N)^-$	Normal AH biyobelirteçleri, Bilişsel olarak engelli değil	Normal AH biyobelirteçleri ile HKB	Normal AH biyobelirteçleri ile demans
	$A^+ T^- (N)^-$	Klinik Öncesi Alzheimer patolojik değişim	Alzheimer'ın patolojik değişimi HKB ile	Alzheimer'ın patolojik değişimi demans ile
	$A^+ T^+ (N)^-$	Klinik öncesi Alzheimer hastalığı	HKB ile birlikte Alzheimer hastalığı Prodromal AH	Demanslı Alzheimer hastalığı
	$A^+ T^+ (N)^+$			
	$A^+ T^- (N)^+$	Alzheimer ve eşlik eden Alzheimer dışı patolojik değişiklik şüphesi, kognitif olarak engellenmemiş	Alzheimer ve HKB ile birlikte Alzheimer dışı patolojik değişiklik şüphesi	Alzheimer ve demans ile birlikte Alzheimer dışı patolojik değişiklik şüphesi
	$A^- T^+ (N)^-$	Alzheimer dışı patolojik değişiklik, bilişsel olarak bozulmamış	HKB ile Alzheimer dışı patolojik değişiklik	Demans ile birlikte Alzheimer dışı patolojik değişim
	$A^- T^- (N)^+$			
	$A^- T^+ (N)^+$			

Tablo 4. Biyobelirteçlerle birleştirilmiş klinik özellikler ve hastalık evrelemesi

Evre	Biyobelirteç Profili	Klinik Özellikler
0	$A^{\pm} T^{\pm} (N)^{-}$	- Preklinik, asemptomatik, hastalık yapıcı (deterministik) gen taşıyan - Bilişsel semptom yok - Nesnel bilişsel testlerde normal performans - Tüm alanlarda işlevsellik korunmuş
1	$A^{+} T^{-} (N)^{-}$	- Preklinik, asemptomatik (sadece biyobelirteç kanıtı) - Bilişsel semptom yok - Nesnel bilişsel testlerde normal performans - Tüm alanlarda işlevsellik korunmuş
2	$A^{+} T^{\pm} (N)^{-}$	- Preklinik, geçiş dönemi - Öznel bilişsel semptomlar veya hafif nöro-davranışsal değişiklikler; tutarsız olabilir, yakını tarafından doğrulanabilir - Nesnel testlerde normal performans (boylamsal testlerde hafif düşüşler olabilir ancak hâlâ normal aralıkta) - Tüm alanlarda işlevsellik korunmuş
3	$A^{+} T^{+} (N)^{\pm}$	- HKB veya çok hafif demans - Tutarlı bilişsel semptomlar, yakını tarafından doğrulanmış - Nesnel bilişsel testlerde bozulma - Günlük yaşam aktiviteleri korunmuş; karmaşık görevlerde hafif bozulma olabilir
4	$A^{+} T^{+} (N)^{+}$	- Hafif demans - Birden fazla alanda belirgin ilerleyici bilişsel bozulma (nöro-davranışsal bozuklukla birlikte veya onsuz) - Yakını tarafından doğrulanmış ve muayenede açıkça görülür - Nesnel testlerde bozulma - Günlük yaşamda belirgin işlev kaybı, bağımsızlığı tehlikeye atar
5	$A^{+} T^{+} (N)^{+}$	- Orta düzeyde demans - İlerleyici bilişsel bozulma (nöro-davranışsal bozuklukla birlikte veya onsuz) - İşlevsellikte büyük kayıplar, başkalarına bağımlılık gelişir
6	$A^{+} T^{+} (N)^{+}$	- Ağır demans - İlerleyici bilişsel bozulma (nöro-davranışsal bozuklukla birlikte veya onsuz) - Ciddi işlev kaybı; tam bağımlılık, büyük olasılıkla tam zamanlı bakım gerektirir

Biyobelirteçlerin kategorize edilmesi, biyobelirteçlerin ortak bir proteinopati yolunu veya patolojik süreci yansıtan kategoriler halinde gruplandırılması anlamına gelmektedir. Biyobelirteçlerin 2018 NIA-AA çerçevesindeki kategorizasyonu, her AT(N) kategorisinde BOS ve görüntüleme biyobelirteçlerinin eşdeğerliğini varsaymıştır [188]. Bunun her zaman böyle olmadığına dair çok sayıda kanıt birikmiştir; bu nedenle, bu revize edilmiş kriterlerde, belirli bir biyobelirteç kategorisinde görüntüleme ve biyolojik sıvı biyobelirteçleri arasındaki eşdeğerlik varsayımından ayrılmışlardır.

Biyobelirteçler üç geniş kategoride gruplandırılmıştır: AH nöropatolojik değişiminin çekirdek biyobelirteçleri (ADNPC) [189], AH patogenezinde önemli olan ancak diğer beyin hastalıklarında da rol oynayan spesifik olmayan biyobelirteçler ve yaygın AH dışı kopatolojilerin biyobelirteçleri (**Tablo 5**). Bu üç geniş kategorinin her birinde biyobelirteçleri, her birinin ölçtüğü spesifik proteinopati yoluna veya patojenik sürece göre alt kategorilere ayırmışlardır; örneğin, "A" biyobelirteçleri amiloid beta (*Aβ*) proteinopati yolunu belirtir.

Görüntüleme ve sıvı biyobelirteçleri arasında ayrım yapılmıştır. Görüntüleme biyobelirteçleri kümülatif etkileri ölçer; topografik bilgileri yakalar; yerleşik nöropatolojik yapılarıyla eşleşir ve amiloid ve tau PET durumunda çözünmeyen agregatları temsil eder [190-195]. Sıvı biyobelirteçler, belirli bir zamanda analitlerin üretim/temizlenme oranlarının netini yansıtır.

2018 çerçevesi, yeni geliştirilen biyobelirteçleri mevcut bir AT(N) kategorisine dahil etmek için AT(N)

zamanda geliştirilen A, T ve (N) kan bazlı biyobelirteç (BBM)'yi dahil etmiştir. 2018 çerçeve çalışması ayrıca AT(N)'nin ötesinde yeni biyobelirteç kategorilerinin uygun şekilde dahil edilmesi çağrısında bulunmuştur. Bu, 2018 belgesinde ATX(N) [187] olarak belirtilmiştir; bu revizyonda X, A, T veya (N)'nin ötesinde yeni bir biyobelirteç kategorisini göstermektedir. Buna göre, **(Tablo 4 ve 5)** üç yeni biyobelirteç kategorisi içermektedir: enflamatuar/immün mekanizmalar (I), vasküler beyin hasarı (V) ve alfa-sinükleinopati (S). V ve S biyobelirteçleri, AH tanısı ve evrelemesine ilişkin bu tablo ile ilgilidir çünkü AH çoğunlukla yaşlı yetişkinlerde eş patolojilerle birlikte görülür.

Tanı teknolojilerindeki gelişmeler ile birlikte, özellikle kan bazlı biyobelirteçlerin doğruluk oranı giderek artmıştır [196]. Bu bağlamda 2023 yılında NIA-AA, tanı kriterlerine kan biyobelirteçlerin dahil edilmesini önermiştir [187]. Gelecekte yapay zeka teknolojilerindeki ilerlemeler sayesinde, sadece kan biyobelirteçlerinin ötesine geçen, daha az invaziv ve ekonomik erken tanı yöntemlerinin geliştirilmesi mümkün görünmektedir [197, 198]. Bu tür gelişmeler, geniş kitlelerde AH tarama ve erken teşhis süreçlerinin hız kazanmasını sağlayabilir.

2024 yılında NIA-AA yeniden toplanarak yeni tanı kriterleri sunmuştur. Üç önemli gelişme bu güncellemenin yapılmasına neden olmuştur. İlk olarak, çekirdek hastalık patolojisini hedef alan tedaviler ilk kez ruhsat onayı almıştır. Bu tedavilerin klinik uygulamaya girme ihtimali, klinisyenler, endüstri ve akademi arasında AH tanısı ve evrelemesi konusunda kavramsal uyumun önemini vurgulamaktadır.

Tablo 5. Sıvı ve görüntüleme biyobelirteçlerinin sınıflandırılması.

Biyobelirteç kategorisi	BOS veya plazma	Görüntüleme
Çekirdek Biyobelirteçler		
Çekirdek 1		
A (Aβ proteinopati)	Aβ 42	Amiloid PET
T_1: (fosforillenmiş ve salgılanan AH tau)	p-tau217, p-tau181, p-tau231	
Çekirdek 2		
$T_{(2)}$ (AH tau proteinopatisi)	MTBR-tau243, diğer fosforillenmiş tau formları (örn. p-tau205), fosforillenmemiş orta bölge tau fragmanları[a]	Tau PET
AH patofizyolojisinde yer alan spesifik olmayan süreçlerin biyobelirteçleri		
N (Nöronal hasar, işlev bozukluğu veya nöropil dejenerasyonu)	NfL	Anatomik MR, FDG PET
I (enflamasyon) Astrositik aktivasyon	GFAP	
AH dışı kopatolojinin biyolojik belirteçleri		
V vasküler beyin hasarı		MRI'da enfarktüs veya BT, Beyaz cevherde hiperintensite
S α-sinüklein	αSyn-SAA[a]	

Kısaltmalar: Aβ, amiloid beta; AH, Alzheimer hastalığı; αSyn-SAA, alfa-sinüklein tohum amplifikasyon deneyi; BOS, beyin omurilik sıvısı; BT, bilgisayarlı tomografi; FDG, florodeoksiglukoz; GFAP, glial fibriler asidik protein; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; MTBR, mikrotübül bağlayıcı bölge; NfL, nörofilament hafif zincir; PET, pozitron emisyon tomografisi.

İkinci olarak, son yıllarda AH teşhisinde kaydedilen en önemli ilerleme, doğru teşhis performansı sergileyen yöntemlerle birlikte kan bazlı belirteçlerin geliştirilmesi olmuştur. Bu durum, daha önce PET veya BOS analizleri gerektiren AH'nin biyolojik teşhisini artık daha genel olarak erişilebilir kılmış ve klinik bakım ve araştırmalarda devrim yaratacağı öngörülmüştür. Bu alan şu anda kan bazlı belirteçlerin geleneksel BOS ve PET biyobelirteçleri ile entegre edildiği bir geçiş aşamasındadır.

Son olarak, son araştırmaların önemli bir ürünü de patobiyolojik AT(N) kategorisindeki görüntüleme, BOS ve kan bazlı biyobelirteçlerin tüm kullanım amaçları için olmasa da bazıları için birbirinin yerine

Tanımlanan bu kriterler şu anda yüksek gelirli ülkelerdeki büyük tıp kurumları arasında bile bazı merkezlerde uygulanabilir durumdadır ancak hiçbir şekilde tüm merkezlerde uygulanamaz durumdadır. Bu nedenle bu kriterler araştırma ve klinik arasında bir köprü olarak görülmüş ve tanımlanmıştır [181].

Tablo 6. Görüntüleme, BOS ve plazma biyobelirteç analizleri için kullanım amaçları.

Kullanım amacı	BOS	Plazma	Görüntüleme
Teşhis			
A: (Aβ proteinopati)	-	-	Amiloid PET
T_1: (fosforillenmiş ve salgılanmış AH tau)	-	p-tau217	-
Hibrit **oranlar**	*p-tau181/Aβ42*, *t-tau/Aβ42*, Aβ42/40	p-tau217	-
Biyolojik tedavi etkisinin bir göstergesi olarak evreleme, prognoz			
A: (Aβ proteinopati)	-	-	Amiloid PET
T_1: (fosforillenmiş ve salgılanmış AH tau)	-	p-tau217	-
Hibrit **oranlar**	*p-tau181/Aβ42*, *t-tau/Aβ42*, Aβ42/40	p-tau217	-
T_2: (AH tau proteinopatisi)	MTBR-tau243, diğer p-tau formları (örn. p-tau205), fosforile edilmemiş orta bölge tau parçaları	MTBR-tau243, diğer p-tau formları (örn, p-tau205)	Tau PET,
N (Nöronal hasar, işlev bozukluğu veya nöropil dejenerasyonu)	NfL	NfL	Anatomik MR, FDG PET
I (enflamasyon) Astrositik aktivasyon	GFAP	GFAP	-
Kopatolojinin tanımlanması			
N (Nöronal hasar, işlev bozukluğu veya nöropil dejenerasyonu)	NfL	NfL	Anatomik MR, FDG PET
V vasküler beyin hasarı	-	-	MRG'de enfarktüs veya BT, beyaz cevher hiperintensitesi
S α-sinüklein	αSyn-SAA	-	

Kısaltmalar: Aβ, amiloid beta; AH, Alzheimer hastalığı; αSyn-SAA, alfa-sinüklein tohum amplifikasyon deneyi; BOS, beyin omurilik sıvısı; BT, bilgisayarlı tomografi; FDG, florodeoksiglukoz; GFAP, glial fibriler asidik protein; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; MTBR, mikrotübül bağlayıcı bölge; NfL, nörofilament hafif zincir; PET, pozitron emisyon tomografisi; p-tau, fosforile tau.

Alzheimer Hastalığında Semptomlar

Bellek bozukluğu - Bellek bozukluğu AH'nin en yaygın başlangıç belirtisidir. Diğer bilişsel alanlardaki bozulmalar bellek bozukluğu gelişmesiyle birlikte veya sonrasında ortaya çıkabilir.

AH'deki bellek bozukluğu örüntüsü kendine özgüdür [199]. Deklaratif epizodik bellek (belirli bir zamanda ve yerde meydana gelen olayların belleği) AH'de genellikle ilk olarak etkilenir. Bu tür bellek büyük ölçüde hippokampusa ve diğer medial temporal lob yapılarına bağlıdır. Buna karşın, işlemsel (prosedural) belleği ve motor öğrenmeyi destekleyen subkortikal sistemler hastalığın oldukça geç dönemlerine kadar göreli korunur. Kelime bilgisi ve kavramlar gibi olgulara ilişkin bellek (semantik bellek) genellikle biraz daha geç bozulur.

Anlamsal bellek neokortikal temporal lob bölgeleri, özellikle anterior temporal lob tarafından desteklenmektedir. Ancak, erken temporal lob patolojisi göz önüne alındığında, semantik bellekteki daha hafif bozukluklar nispeten erken bir özellik olabilir [200].

Epizodik bellek içinde, anlık hatırlama (örneğin, bir telefon numarasının zihinsel provası), yakın tarihli olaylara ilişkin bellek ve daha uzak olaylara ilişkin uzak bellek arasında bir ayrım vardır. Hippokampus, entorinal korteks ve medial temporal lobdaki ilgili

yapılar tarafından desteklenen yakın tarihli olaylara ilişkin bellek, AH'li hastaların çoğunda en erken klinik evrede belirgin şekilde bozulmuştur [201-203]. Buna karşın, anlık bellek (duyusal asosiasyon ve prefrontal kortekslerde kodlanan) genellikle başlangıçta korunur, (tıpkı hippokampal işlev olmadan geri çağrılabilen uzun süreler (yıllar) boyunca konsolide anılar gibi).

Bellek bozuklukları sinsi bir şekilde gelişir ve zaman içinde yavaşça ilerleyerek semantik bellek ve anlık hatırlama bozukluklarını içerecek şekilde gelişir. İşlemsel (prosedural) bellek bozuklukları yalnızca AH'nin geç evrelerinde ortaya çıkar.

Bellek genellikle hastalardan bir dizi kelimeyi veya nesneyi hemen ve ardından 5 ila 10 dakikalık bir gecikmeyle öğrenmeleri ve hatırlamaları istenerek test edilir. Seçici ipuçlarıyla nesneleri hatırlama veya tanıma belleği testinde daha önce çalışıldığı gibi öğeleri tanıma yeteneğinin bozulması, daha ciddi bir kayıt sorununu temsil eder ve medial temporal lob işlevinin spesifik tutulumunu yansıttığı için erken sunumunda AH için özellikle belirleyici olabilir [204].

Oryantasyon ve son güncel olaylarla ilgili sorular da yararlı bellek testleridir.

Klinisyenlerin, birçok yaşlı bireyin kendi bellek bozukluğunu doğru ifade edemedikleri için, bir bilgi veren kişinin de hastanın günlük yaşamdaki bilişsel semptomlar ve günlük yaşam aktivitelerindeki bozulmayı tanımlamalarını istemeleri gereklidir [205]. Buna ek olarak, içgörünün erken kaybı, hastaların semptomlarını inkar etmelerine veya eksik bildirmelerine neden olabilir. Hastayı iyi tanıyanların, birlikte yaşayanların anamnezleri çok değerli olmaktadır

Yürütücü işlevler ve yargılama/problem çözmede bozulma - AH'nin erken evrelerinde, yürütücü işlevlerdeki bozulma hafif -belirgin seviyesi arasında değişken bir şekilde görülebilir [182, 206, 207]. Birçok vakada, hasta bu semptomları eksik bildirir ve bu nedenle bilgilendirici bir görüşme kritik önem taşır. Aile üyeleri ve iş arkadaşları hastayı daha az organize veya daha az motive bulabilir; çoklu görevler çoğunlukla ve özellikle tehlikeye girer. Hastalık ilerledikçe, tipik olarak görevleri tamamlayamama ortaya çıkar.

Eksikliklere ilişkin içgörünün azalması (anosognozi) AH'nin yaygın ancak değişken bir özelliğidir [208, 209]. Hastaların eksikliklerini hafife almaları ve bu eksiklikler için mazeretler veya açıklamalar sunmaları yaygındır. Hastayı uzun zamandır tanıyan bilgi veren (genellikle bir aile üyesi) görüşmek gereklidir; genellikle hasta değil bir aile üyesi hastanın bilişsel bozukluk ile doktora başvurmasını sağlar.

İçgörü kaybı, genel hastalık şiddeti ile birlikte zaman içinde artar [210]. Bu tür bir içgörü kaybı davranışsal bozukluklarla ilişkili olabilir. İçgörüsü nispeten korunmuş olanların depresyonda olma olasılığı daha yüksektir; içgörüsü daha fazla bozulmuş olanların ajite veya disinhibe veya psikotik özellikler sergilemesi muhtemeldir [208, 209]. İçgörü eksikliği ayrıca şunları da içerebilir. Hastalar artık etkili bir şekilde yerine getiremeyecekleri görevleri üstlenmeye çalışabileceklerinden (örneğin araç kullanma) güvenlikleri etkilenebilir.

Diğer bilişsel alanlardaki bozukluklar: AH'li hastalarda diğer bilişsel alanlar kaçınılmaz olarak etkilenir. Vizyospasyal (görsel uzaysal) bozukluklar ve kelime bulma güçlüğü hastalık seyrinin nispeten erken dönemlerinde ortaya çıkabilir, ancak daha ciddi dil bozuklukları daha geç ortaya çıkma eğilimindedir. Bu bozukluklar sinsi bir şekilde gelişir ve ilerler. Daha az yaygın olarak, dil bozuklukları, görsel uzaysal anormallikler ve hatta yürütücü işlevler en belirgin başlangıç semptomu olarak bozulabilir [182, 206].

Davranışsal ve psikolojik semptomlar: Nöropsikiyatrik semptomlar AH'de, özellikle hastalığın orta ve geç dönemlerinde yaygındır. Bunlar ilgisizlik, sosyal ilişkilerden kopma ve sinirlilik gibi nispeten hafif semptomlarla başlayabilir. Apatiyi, demans ortamında teşhis edilmesi zor olabilen depresyondan ayırt etmek zor olabilir ve tedavi etkileri nedeniyle farklılıklar özenle araştırılmalıdır.

Hasta yönetiminde daha sorunlu olan, ajitasyon, saldırganlık, gezinme ve psikoz (halüsinasyonlar, sanrılar, yanlış tanımlama sendromları) dahil olmak üzere davranış bozukluklarının ortaya çıkmasıdır. Eşlik eden tıbbi bir hastalık, ilaç toksisitesi ve diğer deliryum nedenleri, özellikle akut veya subakut ise, yeni davranışsal bozuklukları ortaya çıktığında düşünülmelidir.

Diğer belirti ve semptomlar

Apraksi - Dispraksi veya öğrenilmiş motor görevleri yerine getirmede zorluk, genellikle bellek ve dildeki eksiklikler belirginleştikten sonra hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar [211]. Klinik olarak ortaya çıkmadan önce dispraksi, hastadan ideomotor görevleri yerine getirmesi, yani aletlerin kullanımını taklit etmesi istenerek ortaya çıkarılabilir (örneğin, "bana bir tarağı nasıl kullanacağını göster") [212, 213]. Klinik dispraksi, önce karmaşık, çok adımlı motor aktivitelerde, daha sonra giyinme, yemek için kap kullanma ve diğer öz bakım görevlerinde ilerleyici zorluğa yol açar ve AH'ye bağlı orta-ileri demansta bağımlılığa önemli bir katkıda bulunur [214].

Koku alma işlevindeki değişiklikler AH hastalarında yaygındır ve bir tanı aracı olarak araştırılmıştır. Bununla birlikte, basit koku algılama testinin öngörücü değeri sınırlıdır [215, 216] ve standardize değerlendirmenin zorlukları koku değerlendirmesinin yaygın kullanımını sınırlamıştır [217, 218]. Ayrıca, koku alma bozukluğu hastalar veya aileleri tarafından sıklıkla belirtilen klinik bir semptom değildir. Bununla birlikte, hastaların sınıflandırılmasını tek başına bilişsel ölçümlerin ötesinde geliştirebilir [219].

AH 'li hastalarda uyku bozuklukları yaygındır [86]. AH hastaları, AH olmayan yetişkinlere kıyasla yatakta daha fazla uyanık zaman geçirir ve daha bölünmüş bir uykuya sahiptir. Bu tür değişiklikler, bilişsel olarak normal olan ancak Aβ birikiminin biyobelirteç kanıtı olan hastalar da dahil olmak üzere hastalık sürecinin çok erken dönemlerinde ortaya çıkabilir [220-222].

AH'li hastaların yüzde 10 ila 20'sinde, genellikle hastalığın ilerleyen aşamalarında nöbetler meydana gelir [223, 224]. AH'nin otozomal dominant formlarına sahip olanlar da dahil olmak üzere daha genç hastalar, hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkabilen nöbetler açısından daha yüksek risk altında olabilir [225, 226]. Baskın nöbet tipi, farkındalık bozukluğu ile birlikte fokal nonmotor olup, semptomlar genellikle medial temporal lob başlangıcını düşündürür (örneğin, amnestik, açıklanamayan duygular, metalik tat, yükselen epigastrik his) [226].

Erken evrelerde, AH'li hastalar bilişsel muayene dışında genellikle normal bir nörolojik muayeneye sahiptir. AH'li hastalarda piramidal ve ekstrapiramidal motor bulgular, miyoklonus ve nöbetler ortaya çıksa da, bunlar tipik olarak geç evre bulgulardır [227]. Bunlar erken ve orta evrelerde klinik olarak belirginse, alternatif tanılar düşünülmelidir [228]. Miyoklonus, tipik olarak normalden daha hızlı ilerleyen bazı AH hastalarında ortaya çıkabilir. Benzer şekilde, ilkel refleksler (yakalama, snout refleksleri, gegenhalten) ve inkontinans genellikle AH'nin erken değil geç özellikleridir.

AH'li hastaların bir kısmı klasik şekilde ilerleyici amnestik demans ile başvurmaz [229]. Bu vakaları diğer demans nedenlerinden ayırt etmek zor olabilir. Bu tür hastalarda yapılan nöropatolojik çalışmalarda, en belirgin klinik defisitlerin anatomisine karşılık gelen atipik bir nöroanatomik dağılıma (özellikle nörofibriler yumaklar) sahip Alzheimer patolojisi bulunmuştur; nörogörüntüleme çalışmaları da genellikle buna karşılık gelen bulgulara sahiptir [230-232]. Bazı vaka serileri, bu atipik formların otozomal dominant ailesel mutasyonlardan birini taşımayan hastalarda, erken başlangıçlı sunumlarda (65 yaşından önce) daha yaygın olduğunu göstermektedir [233, 234].

ALZHEIMER HASTALIĞININ EVRELERİ- ALZHEIMER HASTALIĞI SÜREKLİLİĞİ

Hem genetik risk altındaki kohortlardan hem de klinik olarak normal yaşlı bireylerden elde edilen kanıtlar, AH'nin patofizyolojik sürecinin klinik demans tanısından yıllar, hatta on yıllar önce başladığını göstermektedir [183]

AH'nin preklinik evresi (patofizyolojik evre), HKB ve AH demansı birlikte AH sürekliliği olarak tanımlanmıştır.

ALZHEIMER HASTALIĞI SÜREKLİLİĞİNDE PRE-KLİNİK EVRE

AH'nin moleküler patolojisinin beyinde zaten mevcut olduğu ancak henüz klinik olarak ifade edilmediği AH evresini ifade eder. Bireyler tanım gereği asemptomatik ve bilişsel olarak normaldir. Preklinik AH biyobelirteç ölçümleriyle tanımlanır ve yalnızca erken müdahale stratejileri için klinik çalışmalar ve risk altındaki kişilerin uzunlamasına incelenmesi bağlamında araştırmalarda kullanılması önerilir.

Bu evrede kişinin kendi normaline göre kognitif/davranışsal bozulma yakınması olması, bu yakınmanın günlük yaşam aktivitelerini etkilememesi ve nöropsikolojik testlerdeki performansının normatif aralıkta olması gerekir. Yenilik işlemlemeyle ilgili bellek testlerinin rutin nöropsikolojik değerlendirmeye sokulması, muhtemelen bu bireylerin bir kısmını preklinik evreden klinik evreye sokacaktır. Bu evrede kişi kendi kognitif durumundaki değişikliği fark ettiği ve ilerde demansa dönüşme riski konusunda endişe taşıdığı için başvurmuş olabilir. Özellikle AH için genetik açıdan riskli grupta olan bireyler bu aşamada bize başvurabilirler.

IWG'ye göre preklinik AH iki grubu kapsamaktadır [183].

- AH için risk altındaki asemptomatik bireyler; laboratuvar veya görüntüleme biyobelirteçleri ile AH moleküler patolojisinin kanıtına sahip bilişsel olarak normal bireyleri ifade eder. Bu kişilerde semptomatik AH'ye ilerlemenin kaçınılmaz olup olmadığı henüz bilinmemektedir. İnsanların normal biliş ve tanı koymaya yetecek AH patolojik değişiklikleriyle ölebileceğini ortaya koyan otopsi verileri, beyninde amiloid bulunan her kişide semptomatik AH'nin ortaya çıkmayacağını düşündürmektedir.
- Presemptomatik AH; AH'ye neden olan baskın kalıtımlı bir gen mutasyonunun bilişsel olarak normal ve asemptomatik taşıyıcılarını da ifade eder. Bu bireylerde normal bir yaşam süresi boyunca AH semptomları neredeyse kesinlikle gelişecektir.

NIA-AA çerçevesi, bazı bireylerin evre 1 veya evre 2'nin ötesine geçmeyeceğini ve evre 3'teki bireylerin muhtemelen HKB ve AH demansa ilerleme olasılığının yüksek olduğunu kabul ederek üç preklinik AH evresi önermektedir (**Tablo M).**

Sayısal klinik evreleme-Sadece Alzheimer sürekliliğindeki bireylere uygulanabilir. Clifford R. Jack Jr et al 2018) [188]

Evre 1 (Kognitif bozulma yok)

Objektif bilişsel testlerde beklenen aralıkta performans. Bilişsel test performansı, araştırmacıların seçtiği normatif verilerle, yaş, cinsiyet, eğitim vb. için ayarlama yapılarak veya yapılmadan (araştırmacıların seçimi) karşılaştırılabilir.

Yakın zamanda bilişsel gerileme veya endişe verici nörodavranışsal semptomların yeni başladığını bildirmez.

Bir gözlemcinin (örn. çalışma partneri) raporuna veya varsa uzunlamasına bilişsel testlere göre yakın zamanda bilişsel gerileme veya yeni nörodavranışsal semptomlara dair kanıt bulunmaz.

Evre 2 (Kognitif bozulma yok-subjektif kognitif bozulma)

Objektif bilişsel testlerde beklenen aralıkta normal performans.

Geçici bilişsel gerileme: Herhangi bir bilişsel alan(lar)ı içerebilen (yani sadece hafıza değil) önceki bilişsel işlev seviyesinde düşüş. Katılımcı için endişe verici olan bilişsel gerileme öznel rapor yoluyla belgelenebilir.

Son 1-3 yıl içinde bireysel başlangıç düzeyine göre bir değişikliği temsil eder ve en az 6 ay boyunca devam eder. Bilgi veren kişi tarafından doğrulanabilir ancak gerekli değildir.

Veya uzunlamasına bilişsel testlerde hafif bir düşüşün kanıtlanmasıyla belgelenebilir ancak gerekli değildir.

Ya da hem öznel düşüş raporu hem de boylamsal testlerde objektif kanıtlarla belgelenebilir.

Biliş temel özellik olsa da hafif nöro-davranışsal değişiklikler (örneğin ruh hali, anksiyete veya motivasyondaki değişiklikler) bir arada bulunabilir. Bazı bireylerde, birincil şikayet bilişsel olmaktan ziyade nörodavranışsal olabilir. Nörodavranışsal semptomlar, devam eden ve yaşam olaylarıyla açıklanamayan, açıkça tanımlanmış yakın tarihli bir başlangıca sahip olmalıdır.

Evre 3 (HKB)

Objektif bilişsel testlerde bozulmuş/normal aralıkta performans.

Bireyin raporu veya gözlemci (örn. çalışma partneri) raporu veya boylamsal bilişsel test veya nörodavranışsal davranışsal değerlendirmelerdeki değişim ile belgelenen, başlangıçtan itibaren düşüş kanıtı.

Öncelikle amnestik olmayan bilişsel sunumlarla karakterize edilebilir.

Günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak gerçekleştirir, ancak bilişsel zorluk, günlük yaşamın daha karmaşık aktiviteleri üzerinde tespit edilebilir ancak hafif işlevsel etkiye neden olabilir, yani daha fazla zaman alabilir veya daha az verimli olabilir, ancak yine de tamamlayabilir. Ya kendi kendine bildirir ya da yakın bir gözlemci tarafından onaylanır.

Evre 4 (Erken Evre Demans)

Hafif demans

Çeşitli alanları etkileyen önemli ilerleyici bilişsel bozukluk ve/veya nörodavranışsal bozukluk. Bireyin veya gözlemcinin raporu veya boylamsal bilişsel testlerdeki değişim ile belgelenir.

Günlük yaşam üzerinde belirgin işlevsel etki, esas olarak enstrümantal faaliyetleri etkiliyor. Artık tam bağımsız değil/günlük yaşam aktivitelerinde ara sıra yardıma ihtiyaç duyuyor.

Evre 5 (Orta Evre Demans)

İlerleyici bilişsel bozulma veya nörodavranışsal değişiklikler. Temel aktivitelerde bozulma ile günlük yaşam üzerinde kapsamlı fonksiyonel etki. Artık bağımsız değildir ve günlük yaşam aktivitelerinde sık sık yardıma ihtiyaç duyar.

Evre 6 (İleri Evre Demans)

İlerleyici bilişsel bozukluk veya nörodavranışsal değişiklikler. Klinik görüşme mümkün olmayabilir.

Temel öz bakım dahil olmak üzere temel faaliyetlerde bozulma ile günlük yaşam üzerinde ciddi fonksiyonel etki nedeniyle tam bağımlılık.

ALZHEIMER HASTALIĞI SÜREKLİLİĞİNDE HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK

Amnestik HKB, genel bilişsel ve sosyal işlevselliğin korunduğu, sınırlı anterograd uzun süreli bellek bozukluğu durumunu ifade eder [235]. Amnestik HKB sıklıkla AH'nin erken bir evresini temsil eder ve demansa ilerleme oranı yılda yaklaşık yüzde 10 ila 15'tir [235, 236]. Bellek dışındaki bilişsel alanların etkilendiği nonamnestik HKB, prodromal AH ile daha az ilişkilidir, ancak hastaların önemli bir azınlığında olabilir.

AH'ye bağlı HKB için resmi klinik tanı kriterleri NIA-AA tarafından bir araya getirilen bir çalışma grubu tarafından geliştirilmiştir [185]. Bunlar şunları içerir:

Hasta veya bilgi veren kişi tarafından bildirilen veya klinisyen tarafından gözlemlenen bilişe ilişkin bir endişe.

Bir veya daha fazla bilişsel alanda yaş veya eğitimle açıklanamayan bozulmanın nesnel kanıtı.

İşlevsel yeteneklerde bağımsızlığın korunması.

Demans kriterlerini karşılamayan bozulmalar.

HKB, çeşitli nörodejeneratif demansların yanı sıra nörodejeneratif olmayan durumların (örn. depresyon, ilaç etkileri) bir prodromu olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle, spesifik AH ile ilişkili bir biyobelirteç (örneğin, beta-amiloid [Aβ], tau ve fosfo-tau için BOS incelemesi; amiloid görüntüleme; veya AH ile uyumlu fonksiyonel görüntüleme) etkilenen kişide mevcut olduğunda AH'ye bağlı HKB tanımlaması kullanılır. HKB'li araştırma deneklerinden oluşan bir kohortta NIA-AA kriterleri kullanıldığında, bilişsel bozukluğu ve hem amiloid hem de nöronal hasar biyobelirteçleri olan bireylerin üç yıl içinde AH demansına ilerleme

oranı yaklaşık yüzde 60'tır [237]. Buna karşın, amnestik HKB ve hem negatif amiloid hem de nöronal hasar belirteçleri olan bireylerin ilerleme oranı düşüktür; bir çalışmada üç yıl içinde yüzde 12 saptanmıştır [238].

Uluslararası Çalışma Grubu (IWG), AH'nin biyobelirteç kanıtları eşlik ettiğinde prodromal AH olarak adlandırılan benzer bir klinik sunumu kabul etmektedir [187, 239]. Bu klinik sunum, NIA-AA kriterleri ile kıyaslandığında benzer ilerleme oranlarıyla ilişkilendirilmiştir [237].

ALZHEIMER HASTALIĞI SÜREKLİLİĞİNDE DEMANS: KLİNİK ÖZELLİKLER VE EVRELER

AH'de zihinsel bozulma belirli bir seviyeyi geçtiğinde, kişinin günlük yaşamını etkileyen işlev kayıpları da başlar. Tanı konulabilmesi için, bireyde fark edilen bilişsel bozulmanın objektif testlerle en az iki farklı alanda gösterilmesi ve bu bozulmanın günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeyde olması gerekir. Otopsilerde bu evreye gelmiş hastalarda, nörofibriller yumakların (NFY) beyin kabuğuna yayıldığı ve amiloid plakların limbik sistemde görüldüğü saptanır.

Demansın "demans" olarak kabul edilmesi için zihinsel yıkımın günlük yaşam becerilerini bozacak düzeye ulaşması gerekir. Hastalığın ilerleyişi genellikle bu günlük yaşam aktivitelerindeki bozulmalara göre sınıflandırılır:

Subjektif Kognitif Bozukluk (SKB): Kişinin kendi fark ettiği hafif unutkanlıklardır.

HKB: Günlük yaşamı henüz etkilemez, ancak yakınları kişinin değiştiğini fark eder.

Hafif Demans: Kişi ev dışında bağımsızlığını kaybetmeye başlar.

Orta Demans: Ev içinde yardıma ihtiyaç artar, günlük görevleri yerine getirmekte zorlanır.

Ağır Demans: Kişi tamamen bakıma muhtaç hale gelir.

Evreleme Ölçekleri:

Global Bozulma Ölçeği GDS (Global Deterioration Scale): Alzheimer için kullanılan bir ölçek olup, 1-7 arasında derecelendirilir.

GDS 1: Normal yaşlılık

GDS 2: SKB

GDS 3: HKB

GDS 4-7: Hafiften çok ağıra Alzheimer evreleri

Klinik Demans Evreleme Ölçeği CDR (Clinical Dementia Rating Scale): Hem Alzheimer hem de diğer demans türlerinde kullanılır.

CDR 0: Normal

CDR 0.5: Şüpheli demans (genellikle HKB)

CDR 1: Hafif

CDR 2: Orta

CDR 3: Ağır demans

Hafif Evre Alzheimer Demansı

Hasta hâlâ ev içinde ve tanıdık yerlerde bağımsız olabilir, ancak dış ortamda zorluk yaşar. İş hayatında performans düşer, yeni teknolojileri öğrenemez. Basit ev işleri ve hobilerde zorlanır. Kelime bulmada güçlük, olayları tekrar sorma gibi belirtiler gözlenir. Sosyal beceriler büyük oranda korunmuştur ama duygusal düzeyde küntleşme ve isteksizlik görülebilir. Hafif unutkanlıklar objektif testlerle de doğrulanabilir (MMSE 20-26). Bu evre genelde GDS 4, CDR 1 ile tanımlanır.

Orta Evre Alzheimer Demansı

Hasta artık dışarıda tek başına gezemez; evde bile yabancılaşma görülebilir. Yeni bilgi öğrenemez. Yakın aile bireyleri dışında isimleri karıştırabilir. Giyinme, yemek yeme gibi işlerde hatalar yapar. Davranışsal sorunlar başlar (kıskançlık, huzursuzluk, şüphe). Uyku düzeni bozulur. Dil ve mekânsal algı bozuklukları belirgindir. MMSE 10-19 arasıdır, genellikle GDS 5, CDR 2 ile uyumludur.

İleri Evre Alzheimer Demansı

Kişi yakınlarını tanıyamaz hale gelir, kendi yansımasını bile yabancı sanabilir. Temel yaşam becerilerini (yemek, giyinme, tuvalet) tamamen kaybeder. Konuşma yetisi ve hareket kabiliyeti giderek azalır, yutma güçlüğü gelişir. Tuvalet kontrolü kaybolur, epileptik nöbetler olabilir. Bu evrede MMSE skoru 0-9'dur. GDS 6-7, CDR 3 ile evrelendirilir.

TANISAL DEĞERLENDİRME

Klinik değerlendirme - Bellekte ve/veya diğer bilişsel alanlarda sinsi başlangıçlı, ilerleyici gerileme olan ve günlük yaşamda işlev bozukluğuna yol açan her yaşlı erişkinde AH'den şüphelenilmelidir. Ayrıntılı bir bilişsel ve genel nörolojik muayene, tanısal değerlendirme için çok önemlidir. Klinisyenler ayrıca ilaçların yan etkileri, depresyon ve metabolik bozukluklar, eksiklikler gibi demans sendromuna katkıda bulunan potansiyel faktörleri de göz önünde bulundurmalıdır. Birçok klinisyen demansın varlığını ve ilerlemesini belgelemek için standardize edilmiş zihinsel durum ölçeklerinden faydalanmaktadır. Montreal Kognitif Değerlendirme (MoCA) [240, 241], Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) gibi diğer kısa testlere kıyasla yürütme ve dil işlev bozukluğu için daha iyi duyarlılığa sahip olduğu için tercih ettiğimiz kısa değerlendirme aracıdır. MoCA'da normal performans için tipik kesme puanı 26'dır (yani, 25 ve altı anormal kabul edilir). Kesim noktaları, eğitim ayarlaması da dahil olmak üzere uygun normlara göre ayarlanmalıdır [242]. Demans tanısı sadece bu testlerden birinden alınan düşük puana dayanarak konulamaz; tanısal değerlendirmenin en önemli kısmı, mümkünse hastadan ayrı olarak görüşülen bir bilgilendiricinin (örneğin eş veya yetişkin çocuk) bakış açısını içeren ayrıntılı bir öyküdür. Bağımsız işlevin korunması veya kaybının yanı sıra nöropsikiyatrik semptomların varlığı ve şiddetini belgelemek için onaylanmış anketlerin kullanılması da değerlendirmenin önemli bir parçasıdır. Bilişsel semptomları ölçmek için onaylanmış anketler de yardımcı olabilir [243].

Nöropsikolojik testler - nöropsikolojik değerlendirme, bilişsel bozukluğu ve demansı olan bireylerin değerlendirilmesinde yardımcı olabilir.

Nöropsikolojik değerlendirme çeşitli ortamlarda faydalı olabilir:

- Hastayı zaman içinde takip etmek için bir temel oluşturmak.
- Farklı nörodejeneratif demans türleri arasında veya nörodejeneratif bir demans ile depresyon gibi diğer bilişsel bozukluk etiyolojileri arasında ayrım yapılmasına yardımcı olmak için.
- Yetkinlikleri değerlendirmek ve araç kullanma, finansal kararlar ve artan gözetim ihtiyacı ile ilgili tavsiyelere rehberlik etmek.
- Telafi edici veya rehabilite edici tedavi stratejileri için fırsatları belirlemek.

Nörogörüntüleme- AH şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde tercihen MRG ile beyin görüntülemesi endikedir (79). Beyin MRG, serebrovasküler, frontotemporal demans (FTD) veya diğer nörodejeneratif hastalık türlerini düşündüren bölgesel beyin atrofisi gibi potansiyel alternatif veya ek tanıları belgeleyebilir. AH'de yapısal MRG bulguları hem jeneralize hem de fokal atrofi ve beyaz cevher lezyonlarını içerir. Genel olarak bu bulgular nonspesifiktir. AH'deki en karakteristik fokal bulgu hippokampal hacmin azalması veya medial temporal lob atrofisidir [244-247]. Ancak hippokampal hacimler normal yaşlanmada azaldığı için yaşa özgü kriterlere ihtiyaç vardır [248]. Hippokampal ve posterior temporoparietal atrofi bulgusu, tipik bir klinik tablosu olan bir hastada AH tanısı için artan bir destek sağlar, ancak yine de ortaya çıkan hastalık modifiye edici tedaviler için gerekli özgüllük düzeyi olmadan olasılıksal bir tanıdır [249]. Amiloid hedefli tedavilerin düşünüldüğü hastalar için, T2 ağırlıklı ve hemosekanslı MRG, bu tedaviler için dışlayıcı olabilen mikrohemorajik bulguların varlığı ve şiddeti hakkında da önemli bilgiler sağlar [250]. Bazı çalışmalar MRG özelliklerinin AH'nin gerileme oranını öngörebileceğini ve gelecekte tedavi kararlarına rehberlik edebileceğini öne sürmüştür [251, 252]. Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi'nden elde edilebilen yaşa göre düzeltilmiş normları kullanan hippokampal hacim ölçümü, HKB'nin demansa ilerleme oranlarını öngörebilir [253].

18-F florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) veya tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile fonksiyonel beyin görüntülemesi, çoğu HKB veya AH'ye bağlı demans

vakasında farklı hipometabolizma (PET) veya hipoperfüzyon (SPECT) bölgelerini ortaya çıkarır. Bu bölgeler arasında hippokampus, prekuneus (mezial parietal loblar), lateral parietal ve posterior temporal korteks bulunmaktadır [254-257]. Uygulamada, FDG-PET en çok atipik sunumları olan hastalarda AH'yi FTD'den ayırt etmede [258-261] ve depresyon gibi nörodejeneratif olmayan durumlardan ayırmada faydalı olabilir. FDG-PET ve SPECT, şu anda klinik kullanım için makul ölçüde yaygın olarak mevcut olan tek işlevsel nörogörüntüleme yöntemleridir.

Amiloid PET görüntüleme- Amiloid PET (florbetapir F-18, flutematol F-18, florbetaben F-18) beyindeki amiloid lezyon yükünü ölçer; bunlar AH tanısına yardımcı olarak AH'yi diğer demans nedenlerinden ayırır [262-266]. Klinik karar vermede amiloid PET görüntülemenin kullanımına ilişkin büyük bir çalışma Aralık 2017'de tamamlanmıştır ve amiloid PET sonucunun klinik yönetimi ve etiyolojik tanıyı önemli ölçüde etkilediğini ortaya koymuştur [261].

FDA, negatif bir amiloid PET taramasının bilişsel bozukluğu olan bir hastanın AH olma olasılığını azalttığını belirtmektedir. Semptomatik bir demans hastasında, pozitif bir tarama kişinin amiloid plak patolojisine sahip olduğunu gösterir, ancak böyle bir bulgu eşlik eden bir patolojiyi ekarte ettirmez. FDA onay etiketine göre, taramaların pozitif veya negatif olduğu bir radyoloğun klinik okumasına göre belirlenir, ancak araştırmalarda kullanılan ve bu tür klinik değerlendirmeleri tamamlayabilecek klinik olarak kullanılabilir hale gelmeye başlayan nicel yaklaşımlar vardır.

Amiloid PET görüntüleme için uygun kullanım önerileri şu anda güncellenmektedir ve bir taslak mevcuttur [267].

Tau PET görüntüleme - Bir dizi tau PET görüntüleme işaretleyicisi geliştirilmektedir ve AH'nin tauopatisinin belirteçleri olarak potansiyel taşımaktadır. Çok sayıda çalışma, bu işaretleyicilerin hastalığın ilerlemesini daha iyi izlediğini ve amiloid PET'e göre atrofi paternleri ve klinik özelliklerle daha yüksek oranda ilişkili olduğunu göstermiştir [268, 269].

Biyobelirteçler- AH'nin moleküler ve dejeneratif süreci için AH tanısını destekleyebilecek yaygın olarak araştırılmış birkaç biyobelirteç vardır [182]. Bu tür testler AH'nin klinik tanısına güven katar veya AH'yi dışlamak için kullanılabilir. Daha da önemlisi, amiloid varlığının kanıtlanması, hastalığı değiştiren amiloid hedefli tedavilerin başlatılması için gereklidir.

Moleküler biyobelirteçler: Aβ protein birikiminin moleküler biyobelirteçleri şunları içerir:

+ BOS (beyin omurilik sıvısı)'ta düşük Aβ42 (veya Aβ 42/40)

+ Amiloid PET görüntülemesi

Tau birikiminin moleküler biyobelirteçleri (nörofibriler yumakların bir bileşeni) şunları içerir:

+ Artmış BOS total tau ve fosfo-tau

+ Flortaucipir F-18 kullanarak Tau PET görüntüleme

Topografik veya nörodejeneratif biyobelirteçler: Bu moleküler biyobelirteçlere ek olarak, nöronal disfonksiyonun bölgesel dağılımı ve AH ile ilişkili nihai nöronal ölüm ile korelasyon gösteren bağlantısal beyin değişikliklerini değerlendirmek için kullanılan birkaç topografik veya nörodejeneratif biyobelirteç vardır [187]. Bunlar arasında MRG 'de medial temporal lob atrofisi ve FDG-PET 'te temporoparietal bölgelerde azalmış glukoz metabolizması yer almaktadır. Genel olarak ,topografik biyobelirteçler moleküler biyobelirteçlerden daha az spesifiktir ancak klinik semptomların ortaya çıkmasıyla daha iyi korelasyon gösterir. Bu testlerin hiçbiri tek başına bir tanı testi olarak geçerli değildir ve klinik bağlam ve diğer ölçümlerle kombinasyonları sonuçları en iyi şekilde tahmin edebilir. Araştırma kriterleri, tamamen klinik bir tanı yerine biyolojik temelli bir tanı sağlamak amacıyla bu biyobelirteçleri AH tanımına dahil etmeye başlamıştır. Bu AH 'yi Aβ ve Tau biyobelirteçlerinin varlığına dayanarak ve hastanın klinik bozukluklarından bağımsız olarak tanımlamaktadır. Nörodejenerasyon belirteçleri de hastalık evrelemesi hakkında bilgi sağlar. 2024'te yayınlanan revize kriterler, amiloid patolojisine duyarlı biyobelirteçlerin tek başına AH'nin biyolojik tanısını oluşturması gerektiğini ve çoğu durumda bu amiloid belirteçleri pozitif olduğunda bir dereceye kadar tau patolojisinin de mevcut olduğunu ileri sürmüştür [181].

Plazma Biyobelirteçleri - Plazma biyobelirteçleri önemi umut vaat etmektedir ancak şu anda klinik uygulamada yerleşik bir role sahip değildir, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [270-273]. Bununla birlikte, bu ölçümlerin ticari versiyonları kullanılmaya başlamıştır.

Plazma fosfo-tau181 ve fosfo-tau 217 ölçümleri, BOS fosfo-tau ölçümleri ile güçlü korelasyon ve amiloid ve

tau PET görüntülemesi ile ilişkili göstermiştir [274-276]. Çalışmalar, birkaç farklı platformda ölçülen plazma fosfo-tau 217'nun BOS ölçümleriyle benzer duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir [277].

Benzer şekilde, β42/ β40 'ın çeşitli plazma ölçümleri amiloid tespitinde umut vaat etmektedir, ancak bunlar genellikle fosfo tau 217 ölçümlerine göre amiloid durumuna daha az duyarlıdır. Azalmış APOE ve APOE epsilon 4 plazma düzeylerinin yanı sıra çeşitli diğer plazma /serum ve BOS proteinleri, demansı olmayan kişilerde ve HKB hastalarında AH için öngörücü değer açısından değerlendirilmiştir.

Bu ölçümlerin bir kısmı ticari olarak sipariş edilebilir, ancak henüz Amerika Birleşik Devletleri'nde sigorta mükellefleri tarafından karşılanmamaktadır. Devam eden araştırmalar, AH 'yi diğer demans türlerinden ayırt etmeye yardımcı olabilecek bu tür biyobelirteçlerin rolunü araştırmaktadır.

Genetik testler - AH'li hastaların rutin değerlendirmesinde genetik testler önerilmemektedir. *APOE* genotiplemesi, AH için klinik kriterlerin öngörücü değerine marjinal olarak katkıda bulunur ve amnestik HKB'nin AH'ye ilerleme riskini sınıflandırabilir, ancak hem yanlış pozitifler hem de negatifler ortaya çıkar [278, 279]. Bununla birlikte, *APOE e*4 alelinin taşıyıcılık durumu tedavilerin yan etki riskini etkilediğinden, *APOE g*enotiplemesi amiloid hedefli tedaviye ilişkin kararlarda izlenen yolun bir parçası haline gelmiştir [250]. *APP*, *PSEN1* ve *PSEN2* mutasyonları için genetik testler ticari olarak mevcuttur, ancak erken başlangıçlı vakaların otozomal dominant dağılımı için pozitif bir aile öyküsü varlığında veya genç başlangıçlı demansın ortaya çıktığı vakalar için düşünülmelidir [170]. Bu testler, asemptomatik aile üyelerine veya uygun profesyonel genetik danışmanlık almamış hastalara uygulanmamalıdır, çünkü hastanın yanı sıra aile üyeleri üzerinde de etkileri olacaktır.

AYIRICI TANI

AH'nin ayırıcı tanısında en sık düşünülen bozukluklar vasküler demans ve diğer nörodejeneratif demanslardır. AH'den sonra en sık görülen iki nörodejeneratif demans Lewy cisimcikli demans (LCD) ve frontotemporal demans (FTD)'tır.

- Vasküler demansa iskemik veya hemorajik inmeler ya da küçük damar serebrovasküler hastalığı neden olur. Hastalığın inme benzeri bir seyir izlemesi, muayenede nörolojik inme bulguları ve serebrovasküler hastalığın görüntüleme bulguları varsa tanı koyulabilir. Yaş ilerledikçe, demanslı bir hastanın beyninde hem AH hem de serebrovasküler hastalık bulunması daha yaygındır.
- LCD, AH'den sonra ikinci en yaygın dejeneratif demans türüdür. Bunu AH'den ayırmaya yardımcı olan klinik özellikler arasında görsel halüsinasyonların erken ortaya çıkması, parkinsonizm, bilişsel dalgalanmalar, disotonomi, REM uyku davranış bozukluğu ve nöroleptik duyarlılığı yer alır.
- FTD, frontal ve/veya temporal lobların fokal dejenerasyonu ile karakterize nöropatolojik ve klinik olarak heterojen bir hastalıktır. Kişiliğin, sosyal ve duygusal davranışların ve yürütücü işlevlerin erken dönemde değişmesi, davranışsal varyant FTD'nin öne çıkan klinik özellikleridir. Primer ilerleyici afazi (PPA), seyrin erken dönemlerinde kademeli olarak ilerleyen dil bozukluğunun temel özellik olduğu bir FTD formudur. Semantik ve akıcı olmayan varyantları genellikle frontotemporal lobar dejenerasyon (FTLD) patolojileri (genellikle tau veya TDP-43) ile ilişkili olmak üzere üç ana alt tipi vardır. PPA, özellikle logopenik varyantı, AH'nin bir sunumu da olabilir.
- Limbik-predominant yaşa bağlı TDP-43 ensefalopatisi (Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy - LATE), AH' yi bir başka yaygın taklit edebilecek hastalıktır. LATE, 75 yaş ve üstü bireylerde öncelikle amnestik bir sunumla ilişkilidir ve 85 yaş üstü bireylerin >%20'sinde mevcuttur [272, 280]. Diğer alanlar büyük ölçüde korunur ve seyir AH'ye göre daha yavaş seyirli olma eğilimindedir. Bu tanıyı düşündüren görüntüleme bulguları arasında daha fazla belirgin hippokampal atrofi ve/veya inferior temporal kortekse göre medial temporal lobda daha belirgin olan bir hipometabolizma izlenmiştir [281-283].

Alzheimer Hastalığının Güncel ve Gelecek Tedavileri

AH'nin tedavisi, hastalığın ilerlemesiyle birlikte gelişen ve hem bilişsel hem de bilişsel olmayan semptomları hedef alan kapsamlı bir farmakolojik ve non-farmakolojik yaklaşım gerektirir. Her ne kadar altta yatan nörodejeneratif süreç AH'nin ilerleyici semptomlarının nedeni olsa da diğer tıbbi komorbiditeler muhtemelen bazı semptomları şiddetlendirir ve hastalığın ilerlemesini hızlandırabilir ve bu nedenle ele alınması gerekmektedir [284].

Jeffrey Cummings'in liderliğinde yayımlanan 2024 yılı AH ilaç geliştirme raporunda; AH'ye yönelik toplam 127 ilaç adayı klinik geliştirme sürecindedir. Bu adaylar, hedefledikleri klinik etkiler açısından dört ana grupta sınıflandırılmıştır: AH'nin biyolojik süreçlerini hedef alarak ilerleyişini yavaşlatmayı amaçlayan Hastalık Modifiye Edici Tedaviler (DMTs) klinik çalışmalardaki ilaçların yaklaşık %76'sını oluşturmaktadır. Hafıza ve dikkat gibi bilişsel işlevleri iyileştirmeyi hedefleyen bilişsel güçlendirici ilaçlar, toplam portföyün yaklaşık %10'unu kapsamaktadır. Ajitasyon, depresyon, psikoz gibi Alzheimer'a eşlik eden davranışsal ve psikiyatrik belirtileri hedefleyen ilaçlar, çalışmalardaki ilaçların yaklaşık %14'ünü oluşturmaktadır. Başka hastalıklar için onaylanmış, ancak Alzheimer tedavisinde potansiyel faydası olabileceği düşünülen yeniden konumlandırılmış (repurposed) ilaçlar yaklaşık %31'ini temsil etmektedir [285].

Semptomatik Tedaviler

Kolinesteraz İnhibitörleri: AH'nda kullanılan ilk basamak semptomatik tedaviler arasında yer almaktadır. Bu ilaçlar, serebral korteksteki asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek asetilkolin düzeylerini artırır, böylece kolinerjik sistemin nörotransmisyonunu destekler. AH'de, kolinerjik nöron kaybı ve buna bağlı olarak azalan asetilkolin düzeyleri bilişsel bozulmaya katkıda bulunur. Kolinesteraz inhibitörleri, bu eksikliği kısmen telafi ederek hastalığın semptomlarını hafifletir.

Donepezil, α1 adrenerjik reseptörler gibi farklı nörotransmitter sistemlerinin modülasyonu, nöronal plastisitenin iyileştirilmesi, pro-inflamatuar sitokinin azaltılması ve serebral kan akışının iyileştirilmesi ile tutarlı çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir. Ayrıca, amiloid öncü protein (APP) seviyesini düşürür ve eksitotoksik hasarı, kolinerjik etkileri ve oksidatif stresi modüle eder, asetilkoliesteraz (AchE) izoform ekspresyonunu etkiler ve serebral kortekste nikotinik reseptör regülasyonu ile etkileşime girer [286]. Donepezil %100 biyoyararlanıma sahiptir, 3-4 saat içinde plazma maksimum seviyesine ulaşır, hepatik P-450 enzimleri CYP2D6, CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve yaklaşık 60-90 saatlik bir yarı ömre sahiptir. Uzun yarı ömrü, bileşiğin günde bir kez dozlanmasına izin verir [287]. Yapılan klinik çalışmalar, 5 ve 10 mg/gün dozlarındaki donepezil'in hafif ve orta şiddette AH hastalarında kısa vadede (24 haftaya kadar) ve uzun vadede (yaklaşık 1 yıla kadar) biliş ve global klinik yarar sağladığını iyileştirdiğini göstermektedir. Donepezil 10 mg/gün ile günlük yaşam aktivitelerinde de iyileşmeler gözlenmiştir. Donepezil ile ilişkilendirilen yan etkiler esas olarak kolinerjiktir. Donepezil, hafif ve orta şiddette AH'li hastalarda ilk basamak tedavi olarak kabul edilmektedir ve etkinliği çeşitli klinik çalışmalarda analiz edilmiştir [288].

Rivastigmin hem AChE hem de Bütirilkolinesteraz (BuChE)'ın kompetetif olmayan bir pseudo-tersinir karbamat inhibitörüdür. Bu profil, bileşiği AH tedavisi için oldukça ilginç kılmaktadır. Aslında, ACh katabolizmasında rol oynayan bu iki enzim, AH patofizyolojisinde ayırt edici özellikleri temsil eden nörofibriler yumakların ve nöritik plakların oluşumunda rol oynamaktadır. 12 mg/gün dozunda rivastigmin, beyin AChE ve BuChE'yi sırasıyla %61,7 ve %61,8 oranında inhibe ederken, periferik BuChE'nin inhibisyon yüzdesi yaklaşık %33'tür. Bu, bileşiğin beyin kolinerjik sistemi için iyi bir seçiciliğe sahip olduğunu göstermektedir [289]. Rivastigmin 40'tan fazla ülkede hafif ve orta şiddette AH tedavisinde onaylanmıştır. Kapsül (1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg ve 6 mg dozları günde iki kez), oral solüsyon (2 mg/ml) ve transdermal bant formülasyon (5, 10 ve 15 cm^2) (4,6 mg, 9.5 mg ve 13.3 mg/24 saat bant günde bir kez cilde uygulanır) mevcuttur. Kapsüllerin adsorpsiyonu 1 saat içinde, transdermal bant 30-60 dakika içinde tamamlanır. Maksimum rivastigmin plazma konsantrasyonuna kapsül 1,5 saat içinde transdermal bant için 3 saat içinde ulaşılır. Doz titrasyonu gereklidir. Başlangıç doz

önerileri oral yoldan 1,5 mg maksimum 12 mg/gün oral doz ile günde iki kez uygulanır. Transdermal 13,3 mg/24 saat bant AH hastalığının tüm evreleri için onaylanmıştır [288].

Galantamin, BuChE yerine AChE için seçici geri dönüşümlü, rekabetçi inhibitör profiline sahip üçüncül bir alkaloiddir [290]. Ayrıca nikotinik asetilkolin reseptörleri ile allosterik olarak etkileşime girerek agonistlerin bu reseptörlerdeki etkisini güçlendirir [291]. Bu güçlendirici etki galantamin'in klinik etkinliğine katkıda bulunabilir, AH'deki bozukluğun şiddeti nikotinik reseptörlerin kaybıyla ilişkilidir [292]. Öte yandan, kolinerjik stimülasyon nöral öncü hücrelerin çoğalmasını ve hayatta kalmasını teşvik eder [293]. Galantamin serebral kortekste nörotransmitter degradasyonunu yavaşlatır ve nikotinik ACh reseptörlerini allosterik olarak modüle ederek ACh seviyelerini yükseltir. Bu modülasyon presinaptik sinir terminallerindeki ACh'yi daha da arttırır. Galantamin ayrıca glutamat ve serotonin seviyelerini arttırır. Galantamin oral formülasyonda (4 mg; 8 mg; 12 mg; 4 mg/ml; 16 mg; 24 mg) hızlı salınımlı (IR) formu günde iki kez alınır Uzatılmış salım (ER) formu günde bir kez uygulanır. Tedavi için önerilen başlangıç dozu 8 mg/gün, idame dozu olarak 4-8 hafta sonra günde iki kez 16-24 mg/gün'e kadar arttırılabilir [294]. Plazmadaki galantamin maksimum konsantrasyonuna 1 saat içinde ulaşılır ve yarı ömrü yaklaşık 7 saattir ve iyi bir kan beyin bariyeri penetrasyonuna sahiptir. Bileşik, karaciğerde CYP2D6 yoluyla O-desmetil-galantamine ve 3A4 yoluyla galantamin-N-okside metabolize olur. Galantamin metabolitlerinin klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir. Galantamin hafif ve orta dereceli AH tedavisi için ruhsatlandırılmıştır. Merkezi kolinerjik işlevi artırır ve AChE'yi inhibe eder, ancak galantamin'in altta yatan demans sürecinin seyrini değiştirdiğine dair bir kanıt yoktur [288].

Donepezil, galantamin ve rivastigmin gibi kolinesteraz inhibitörleri, AH ve diğer demans hastalarında bilişsel gerilemeyi yavaşlatmaya ve mortaliteyi azaltmaya yardımcı olabilir [295, 296]. Yan etkiler, genellikle titrasyonun ilk birkaç ayında ortaya çıkmasına rağmen, birkaç yıllık tedaviden sonra bile görülebilir. Bunlar arasında kabuslar ve canlı rüyalar, alt ekstremitelerde kramplar, bulantı, ishal, bağırsak inkontinansı, yorgunluk, bradikardi, kilo kaybı yer alır. Hastaların %5-10'unda görülen yan etkiler, 3 ay boyunca daha yavaş titrasyonlarla iyileştirilebilir. Başka bir kolinesteraz inhibitörüne geçiş, oral formdan, transdermal forma geçiş; dirençli yan etkileri hafifletebilir [297]. Akşam dozajını sabah dozajına çevirmek gece kabuslarını azaltabilir. Doz azaltımı da başka bir seçenektir.

Memantin: Bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan memantin hem orta hem de ileri evre AH'de bilişsel gerilemeyi yavaşlatır [298, 299]. Non-kompetetif bir NMDA reseptör antagonistidir, hücre içi kalsiyum akışını inhibe eder ve nöronal eksitotoksisiteyi azaltır. FDA tarafından 2003 yılında orta ve ileri evre AH'da kullanılmak üzere onay almıştır. Çift kör, paralel-grup bir çalışmada orta ve ileri evre AH'da memantin'in 6 ay kullanımı sonrasında günlük yaşam aktiviteleri (GYA) skorlarında ve davranış ölçeklerinde anlamlı yarar sağladığı gösterilmiştir [300]. Memantin ve donepezil kombinasyonunun, yalnızca memantin kullanılan tedavilere kıyasla, bilişsel değerlendirme, davranışsal semptomlar ve global klinik durum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla yarar sağladığı bildirilmiştir. Memantin'in hem bilişsel hem de bilişsel olmayan semptomlar üzerindeki etkilerinin kanıtlanmasının ardından, özellikle ajitasyon, delüzyon, saldırganlık, irritabilite ve duygusal değişkenlik gibi davranışsal semptomlar üzerinde ikili tedavilerin etkili olduğu kabul edilmiş ve bu yaklaşım EFNS tedavi kılavuzlarına dahil edilmiştir [301]. Memantin günde bir kez 5 mg/gün ile başlanıp; maksimum 20 mg/gün, uzatılmış salım formu: 7 mg/gün, günde bir kez 14 mg/gün'e titre edilir, daha sonra 1-2 haftada günde bir kez maksimum 28 mg/gün olarak devam edilir. Uzatılmış salım form için ciddi böbrek yetmezliğinde maksimum 14 mg/gün ve hemen salım için 10 mg/gün olarak doz ayarlaması yapmak gerekmektedir. Çok uzun yarı ömrü göz önüne alındığında günde bir kez alınması uygundur. Kabızlık, baş dönmesi, baş ağrısı, spesifik olmayan ağrı, grip benzeri semptomlar gibi yan etkileri olsa da genellikle iyi tolere edilir [284].

Amiloid Beta (Aβ) Hedefli Tedaviler

Amiloid β proteini (Aβ), AH'de nöritik plakların ana bileşenidir ve birikimi Alzheimer patogenezinin ve ilerlemesinin moleküler etkeni olarak kabul edilmektedir. Aβ, AH tedavisinin geliştirilmesi için ana

hedef olmuştur. Aβ oluşumunu önlemek, beyindeki çözünebilir seviyelerini düşürmek, plaklar halinde toplanmasını engellemek ve mevcut Aβ plaklarını parçalamayı amaçlayan tedavi stratejileri, AH'nin ilerlemesini yavaşlatmak için kullanılan ana yaklaşımlar arasındadır [302].

Anti-Amiloid Monoklonal Antikorlar: Faz 3 klinik çalışmalarda incelenen ilk anti-Aβ antikoru olan bapineuzumab 2000'li yılların başında geliştirilmiştir. Aβ'nın N-terminaline bağlanır ve Aβ plaklarını beyinden temizlemek için tasarlanmıştır. Bapineuzumab erken klinik çalışmalarda umut vaat etmiştir, ancak daha sonraki çalışmalar, muhtemelen yetersiz dozaj veya hasta seçimi nedeniyle önemli klinik fayda gösterememiştir [303]. Artık aktif geliştirme aşamasında olmayan bir başka anti-Aβ antikoru olan solanezumab, Aβ'nın orta bölgesini hedef alır ve Aβ agregasyonunu önlemek amacıyla geliştirilmiştir. Solanezumab'ın klinik çalışmaları karışık sonuçlar vermiştir; bazı çalışmalar hafif AH hastalarında bilişsel gerilemenin yavaşladığını gösterirken, diğerleri önemli faydalar göstermemiştir [304].

Adukanumab, Aβ'nın birikmiş formlarını, özellikle de Aβ plaklarını oluşturan Aβ fibrillerini hedef alan bir anti-Aβ antikorudur. Faz 1b ve 2 klinik çalışmalarda, adukanumab beyindeki Aβ plaklarını azaltmış ve erken AH hastalarında bilişsel gerilemeyi yavaşlatmada doza bağlı bir etki göstermiştir [305]. Biogen tarafından 2019 yılında iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz 3 klinik çalışmanın tamamlanmasının ardından, adukanumab başlangıçta etkisiz olarak ilan edilmiş ve katılımcıların yaklaşık %40'ında serebral ödem gibi yan etkiler görülmüştür [306]. Bununla birlikte, faz 3 verilerinin yeniden analiz edilmesinin ardından, Amerika Birleşik Devletleri'nde hızlandırılmış onay, olumlu biyobelirteç sonuçlarına dayalı olarak Haziran 2021'de Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından verildi [307], ancak klinik faydalar konusunda belirsizlik devam etti. Biyobelirteç kanıtları FDA onayı için yeterli olsa da Avrupa İlaç Dairesi'nin ABD kararını uygulama olasılığı düşüktü, adukanumabın pazarlanması için onay Avrupa Birliği'nde verilmeyecekti ve bu nedenle geliştirici pazarlama izni başvurusunu geri çekti ve üretim sonlandı [308].

Gantenerumab (RO4909832; R1450) klinik geliştirme sürecinden geçen ilk insan kaynaklı monoklonal IgG1 anti-Aβ antikorudur. Aβ peptidinin hem N-terminal kısımlarını hem de merkezi amino asitlerini tanır ve mikroglia alımı yoluyla hücre aracılı klirensi başlatır. Gantenerumab, AH tedavisinde umut vaat eden bir ajan olarak değerlendirilmiş olsa da klinik çalışmalarda istenilen etkinliği gösterememiştir. Özellikle, GRADUATE I ve II çalışmalarında elde edilen sonuçlar, ilacın klinik gerilemeyi yavaşlatmada anlamlı bir fayda sağlamadığını ortaya koymuştur. Bu nedenle, gantenerumab'ın AH tedavisindeki rolü şu an için sınırlı görünmektedir [309].

Lecanemab (BAN2401), humanize bir IgG1 Aβ protofibrillerine spesifik olarak bağlanan fare mAb158 temelli antikor. Lecanemab'a Ocak 2023'te hızlandırılmış FDA onayı ve ardından Temmuz 2023'te tam onay verilmiş olup, amiloid PET veya AH ile uyumlu BOS bulguları ile Aβ pozitif olduğu gösterilen HKB veya hafif AH demansı olan hastalarda başlatılır. Lecanemab, hastalara iki haftada bir kiloya göre ayarlanmış 10 mg/kg dozunda titrasyon olmaksızın intravenöz olarak uygulanır [285].

Faz 2b çalışmasında, lecanemab'ın farklı dozları, erken AH olan 856 katılımcıda incelenmiştir. Sonuçlar, ilacın beyindeki amiloid plaklarını doz ve zamana bağlı olarak azalttığını göstermiştir. Onaylanan doz olan 10 mg/kg iki haftada bir uygulandığında, 18 aylık tedavi sonunda bilişsel gerilemede plaseboya kıyasla anlamlı bir yavaşlama saptanmıştır. Ayrıca, lecanemab'ın genel güvenlik profilinin kabul edilebilir olduğu bildirilmiştir [310].

CLARITY AH, Faz 3 çalışmasında, 1.795 erken Alzheimer hastası değerlendirilmiştir. Lecanemab, 18 aylık tedavi süresince klinik gerilemeyi %27 oranında yavaşlatmıştır. Ayrıca, bilişsel işlevlerde %26, günlük yaşam aktivitelerinde ise %37 oranında iyileşme sağlanmıştır. Beyindeki amiloid plak yükü de anlamlı derecede azalmıştır. En yaygın yan etkiler arasında infüzyon reaksiyonları, baş ağrısı ve amiloid ilişkili görüntüleme anormallikleri (ARIA) yer almıştır. Ölüm oranları lecanemab ve plasebo gruplarında benzer bulunmuştur [311].

Lecanemab tedavisi sırasında en sık görülen yan etkiler infüzyon reaksiyonları, baş ağrısı ve ARIA'dır. Özellikle ARIA-E (beyin ödemi) ve ARIA-H (mikrokanamalar) gibi yan etkiler, ApoE4 genotipine sahip hastalarda daha yaygın olarak gözlemlenmiştir. Bu nedenle, tedavi öncesi ve sırasında düzenli beyin görüntüleme yöntemleriyle hastaların izlenmesi önerilmektedir [311].

Donanemab (LY3002813; N3pG), fare mE8-IgG2a'dan geliştirilen humanize bir IgG1 monoklonal antikordur. N-terminal piroglutamat Aβ'yı tanıyarak biriken Aβ plaklarına bağlanır ve mikroglial aracılı klirensi başlatır. Şu anda, erken AH tedavisi için donanemab faz III programı tamamlanmıştır ve FDA tarafından onaylanmıştır [312].

Donanemab'ın etkinliği ve güvenliği, çeşitli klinik çalışmalarla değerlendirilmiştir: TRAILBLAZER-ALZ 2 Çalışması; bu Faz 3 çalışmasında, erken evredeki AH olan 1734 katılımcı yer almıştır. Donanemab, bu kişilere, beyinde oluşan amiloid plaklar belirlenmiş bir eşiğin altına düşüne kadar aylık olarak uygulanmıştır. Sonuçlar, donanemab alan hastalarda hafıza, düşünme ve günlük aktiviteleri gerçekleştirme becerilerinde %35 daha yavaş bir düşüş olduğunu göstermiştir. Ayrıca, bu hastalarda amiloid beta plaklarında da önemli ölçüde azalma saptanmıştır [313]. TRAILBLAZER-ALZ Çalışmasında, donanemab'ın erken semptomatik AH olan bireylerde bilişsel ve işlevsel gerilemeyi önemli ölçüde yavaşlattığı gösterilmiştir. Entegre Alzheimer Hastalığı Derecelendirme Ölçeğinde (iADRS) başlangıçtan 18 aya kadar olan sürede, donanemab alan hastalarda anlamlı yararlılık gözlemlenmiştir [314].

Donanemab, amiloid PET veya AH ile uyumlu BOS bulguları ile Aβ pozitif olduğu gösterilen HKB veya hafif AH demansı olan hastalarda başlatılır. ApoE genotipine bakılması zorunlu değildir, ancak taşıyıcıların belirlenmesi tedavi sürecini optimize etmek için faydalı olabilir. Tedavi IV olarak 4 haftada bir 700 mg ilk üç doz, daha sonra 1400 mg olarak uygulanır.

FDA önerisi ile, ARIA monitorizasyonu için başlangıç, 2., 3., 4. ve 7. infüzyonlarından önce görüntüleme önerilmektedir [312]. Lecanemab ve Donanemab karşılaştırması **Tablo 7**'de de gösterilmiştir.

Remternetug (LY3372993) bir N3pG-AB monoklonal antikoru olup, Aβ plaklarını hedef alan piroglutamat Aβ'yı tanır [285]. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz III çalışma, erken semptomatik AH, 600 katılımcıyı kabul etmektedir (NCT05463731). Dahil edilme kriterleri bilişsel işlevde kademeli ve ilerleyici değişim, 20-28 MMSE skoru, Aβ varlığı ile uyumlu plazma p-tau ve pozitif amiloid PET taramasıdır. Bir veya iki doz remternetug veya plasebo 52 hafta boyunca intravenöz infüzyon yoluyla veya deri altından uygulanacaktır. Çalışmanın birincil sonuç ölçütü, amiloid PET taramalarıyla beyindeki amiloid plaklarının temizlenme oranı, ikincil sonuç ölçütü, bilişsel ve fonksiyonel değişiklikler, güvenlik değerlendirmeleri, farmakokinetik ve immünojenisite analizleridir [315]. Önceki çalışmalarda, remternetug'un iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, amiloid ilişkili görüntüleme anormallikleri (ARIA) gibi yan etkiler gözlemlenmiştir. Bu nedenle, Faz 3 çalışmasında güvenlik değerlendirmeleri önemli bir yer tutmaktadır. Çalışma, Ağustos 2022'de başlamış olup, tamamlanma tarihi Mart 2025 olarak planlanmıştır. Sonuçlar, remternetug'un AH tedavisindeki potansiyelini belirlemek için kritik öneme sahiptir.

Yukarıda tanımlanan ajanlar onaylanmış (donanemab, lecanemab), sonlandırılmış (gantenerumab) veya faz III aşamasındadır (remternetug). Subkütan (SC) uygulama araştırılmaktadır. Bir SC formülasyonu, infüzyon ihtiyacını ortadan kaldıracak, evde uygulamayı daha uygulanabilir hale getirecek ve daha fazla sayıda hastaya ulaşılmasını sağlayacaktır.

Trontinemab ve ABBV916 faz II klinik çalışmalarda yer almaktadır. Trontinemab, BBB penetrasyonunu arttırmak ve mAb'nin beyin seviyelerini yükseltmek için transferrin taşıyıcısını kullanarak gantenerumab'ı bir 'beyin shuttle ' ile birleştirir [316]. Bu yaklaşım, tedavi için gereken antikor miktarını (ve buna karşılık gelen üretim maliyetini) azaltırken etkinliği artırabilir. Çalışmada en yüksek doz olan 3,6 mg/kg ile tedavi edilen katılımcılarda, 12 ila 28 hafta içinde beyindeki amiloid plaklarında hızlı ve belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. Genel olarak, trontinemab iyi tolere edilmiştir. Trontinemab ile tedavi edilen katılımcılarda ARIA insidansının, diğer anti-amiloid tedavilere kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir [317].

Şu anda tek veya artan çoklu doz denemelerinde değerlendirilmekte olan Faz I ajanları arasında ACU193, SHR-1707, PMN310 ve PRX012 bulunmaktadır [250].

Tablo 7. Lecanemab ve Donanemab Karşılaştırması

	Lecanemab	Donanemab
Onay Tarihi	Ocak 2023 (FDA)	Temmuz 2024 (FDA)
Endikasyon	Erken Alzheimer hastalığı	Erken Alzheimer hastalığı
Etki Mekanizması	Amiloid beta protofibrillerini hedefler	Amiloid beta protofibrillerini hedefler
Uygulama Şekli	İntravenöz (IV) infüzyon	İntravenöz (IV) infüzyon
Dozaj	10 mg/kg her iki haftada bir	İlk doz 700 mg, ardından 1400 mg her ay
Bilişsel Gerilemeyi Yavaşlatma	%27 (18 ayda; CLARITY AD çalışması)	%35 (18 ayda; TRAILBLAZER-ALZ 2 çalışması)
Amiloid Plak Temizleme Etkisi	Yüksek oranda temizleme	Yüksek oranda temizleme
Yan Etkiler	ARIA-E (%12.5), ARIA-H (%17)	ARIA-E (%25), ARIA-H (%31)
Klinik Çalışma	CLARITY AD	TRAILBLAZER-ALZ 2
ApoE4 Genotipi Etkisi	ApoE4 taşıyıcılarında daha yüksek ARIA riski	ApoE4 taşıyıcılarında daha yüksek ARIA riski
Tedavi Süresi	Amiloid plakların azalmasına bağlı değişken	Amiloid plakların azalmasına bağlı değişken

BACE1 İnhibitörler: Beta-Sekretaz 1 (BACE1) inhibitörleri, AH patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan beta-amiloid (Aβ) plaklarının üretimini azaltmayı hedefleyen ilaçlardır. BACE1 enzimi, amiloid öncül proteinini (APP) parçalayarak Aβ'nin oluşumunda kritik bir basamağı oluşturur. Bu enzimin inhibisyonu, Aβ üretimini baskılayarak plak birikimini önlemeyi amaçlar. Çeşitli BACE1 inhibitörleri geliştirilmiş ve klinik denemelerde test edilmiştir. Ancak, bu çalışmaların çoğu bekleneni verememiştir [318-322] BACE1 İnhibitörleri ile ilgili yapılmış çalışmalar **Tablo 8**'de gösterilmiştir.

Tablo 8. BACE1 İnhibitör Çalışmaları

İlaç	Faz	Klinik Çalışma Adı	Sonuçlar	Sonlandırma Gerekçesi
Verubecestat	Faz 3	EPOCH	Aβ seviyelerini düşürdü ancak bilişsel fayda göstermedi. Çalışmalar sonlandırıldı.	Klinik etkinlik eksikliği, yan etkiler (depresyon, kognitif yan etkiler).
Lanabecestat	Faz 3	AMARANTH ve DAYBREAK-ALZ	Aβ üretimini azalttı ancak kognitif gerilemeyi yavaşlatmadı. Çalışmalar sonlandırıldı.	Klinik etkinlik eksikliği.
Atabecestat	Faz 2b/3	Adı belirtilmedi	Depresyon, uyku bozuklukları, anksiyete ve bilişsel semptomlar gibi nöropsikiyatrik yan etkilerle ilişkilendirildi. Karaciğer toksisitesi nedeniyle çalışma durduruldu.	Ciddi karaciğer toksisitesi.
Umibecestat	Faz 2/3	Generation Program	Aβ plaklarını azalttı ancak kognitif gerilemeyi önleyemedi. Çalışmalar durduruldu.	Kognitif performans üzerinde etkisizlik, olumsuz yan etkiler.
CNP520	Faz 3	Generation 1 & 2	Aβ plaklarını azalttı ancak bilişsel düşüşü yavaşlatmadı. Tedavi durduruldu.	Klinik fayda eksikliği, potansiyel yan etkiler.

γ-Sekretaz İnhibitörleri/Modülatörleri: γ-sekretaz inhibitörleri (GSI'ler), Aβ üretimini inhibe etme yetenekleri nedeniyle AH için potansiyel terapötik yaklaşımlar olarak geniş çapta araştırılmıştır. Ancak mevcut GSI'ler çok genel etki göstermekte, bu da hücre kaderi kararlarının düzenlenmesinde rol oynayan bir transmembran reseptörü olan Notch gibi diğer proteinlerin işlenmesini engelleyerek ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle, araştırmacılar sadece Aβ üretimini bozan ancak diğerlerini bozmayan çok daha spesifik bir γ-sekretaz inhibitörü geliştirmeye çalışmaktadır [323] (Tablo 9).

Tablo 9. γ-Sekretaz İnhibitörleri/Modülatörleri Çalışmaları

İlaç	Klinik Aşama	Etkisi	Sonuçlar	Gerekçeler
Semagacestat	Faz 3	Gama sekretaz enzimini inhibe ederek Aβ üretimini azaltır.	Klinik fayda göstermedi; bilişsel gerilemeyi hızlandırdı.	Tedavi grubunda artan bilişsel bozulma ve ciddi yan etkiler (deri sorunları, enfeksiyon).
Avagacestat	Faz 2	Seçici gama sekretaz inhibisyonu ile Aβ üretimini azaltır.	Etkinlik yetersiz; yan etkiler nedeniyle geliştirme durduruldu.	Gastrointestinal yan etkiler ve bilişsel yan etkiler.
LY-450139 (Tarenflurbil)	Faz 3	Aβ üretimini azaltmayı hedefler.	Etkinlik göstermedi; çalışma sonlandırıldı.	Plaseboya kıyasla bilişsel veya fonksiyonel iyileşme sağlanamadı.
NIC5-15	Faz 2	Gama sekretaz aktivitesini modüle ederek Aβ üretimini azaltır.	Kısmi fayda gösterdi, ancak güvenlik endişeleri ortaya çıktı.	Uzun süreli etkinlik belirsiz; karaciğer toksisitesi gözlemlendi.
Begacestat	Faz 1	Gama sekretazı inhibe ederek Aβ üretimini baskılar.	Faz 2 çalışmalara geçilmedi; etkinlik yetersiz bulundu.	Klinik dozda hedeflenen Aβ azalması sağlanamadı.

Tau Hedefli Tedaviler

AH'ında beyindeki anormal tau seviyesi klinik demansın derecesi ile pozitif korelasyon göstermektedir. AH ilerlemesi için Braak-Braak sınıflandırması, belirli beyin bölgelerinde nörofibriler yumakların yayılımına dayanmaktadır. Hayvan çalışmaları, nörofibriler yumakların azalmasının Aβ'nın toksik etkilerini hafiflettiğini göstermiştir. Bu nedenle, tau'nun hedeflenmesi AH ilaç geliştirmede umut verici olabilir [324]. Tau'ya karşı ilaç geliştirme stratejileri arasında immünoterapiler (antikorlar/aşılar), sentezin baskılanması (siRNA, miRNA, ASO), agregasyonun engellenmesi ve post-translasyonel modifikasyonların düzenlenmesi yer almaktadır.

1. Tau Ekspresyonunu Azaltan Tedaviler: Tau antisens oligonükleotidleri (ASO'lar), tau120 ekspresyonunu azaltmak için insan MAPT mRNA'sını hedef alır. 2017 yılında, hafif AH hastalarında tau ASO MAPTRx'in (BIIB080 olarak da bilinir) güvenliği, tolere edilebilirliği, farmakokinetiği ve farmakodinamiğini incelemek üzere bir faz Ib çalışması (NCT03186989) başlatılmıştır [325]. 2021 yılında düzenlenen basın toplantısında, ilacın güvenli olduğu ve BOS'taki toplam tau (t-tau) ve p-tau seviyelerini doza bağlı bir şekilde azalttığı bildirildi. Faz I testlerinden elde edilen ve 2023 yılında sunulan ek veriler, BOS'ta t-tau ve p-tau'da doza bağlı düşüşler olduğunu göstermiştir. Yüksek dozda ilaç alan katılımcıların PET taramaları, analiz edilen tüm beyin bölgelerinde tau seviyelerinin başlangıç değerlerinin altına düştüğünü göstermiştir. Advers olaylar ağırlıklı olarak hafif-orta dereceli olmuştur. BOS ölçümlerindeki azalmaya rağmen, bilişsel, işlevsel, psikiyatrik veya nörolojik bozukluklarda önemli bir iyileşme gözlenmemiştir. Faz II çalışması, AH'na bağlı HKB olan veya hafif AH (NCT05399888) hastalarında, birincil sonuç olarak bilişsel değişikliklerle başlatılmıştır ve Aralık 2026'ya kadar devam edecektir.

Tau Protein Modifikasyonunu Hedef Alan Tedaviler:

I. Fosfataz Modifiye Ediciler: Tau'nun hiperfosforilasyonunu tersine çevirebilecek fosfatazların (örn: PP2A) aktivasyonunu arttırmaya yönelik tedaviler araştırılmaktadır. Sodyum selenatın hayvan modellerinde tau fosforilasyonunu azalttığı gösterilmiştir, ancak hafif-orta derecede AH olan kişilerde yapılan bir klinik çalışmada, difüzyon MRG'sinde sadece sınırlı ölçüde yarar görülmüştür [326].

II. Kinaz İnhibitörleri: GSK-3β inhibitörleri, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde umut vaat eden bir hedef olmasına rağmen, klinik çalışmalarda elde edilen sonuçlar karışıktır. Tideglusib gibi bazı inhibitörler, klinik denemelerde beklenen etkinliği gösterememiştir. Lityum klorür bipolar bozukluğu tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır ve tau'yu fosforile eden bir enzim olan glikojen sentaz kinaz 3β'yı (GSK3β) inhibe ettiği de gösterilmiştir. HKB hastalarında yapılan bir pilot çalışmada (NCT02601859), GSK3β aktivitesinde önemli bir

değişiklik olmamasına rağmen, lityum klorür tedavisine karşı herhangi bir advers reaksiyon bildirilmemiştir, bu da dozun etkili olamayacak kadar düşük olduğunu düşündürmektedir [326].

III. Asetilasyon İnhibitörleri: Salsalate, tau asetilasyonunu inhibe ettiği gösterilen küçük moleküllü, non-steroidal anti-inflamatuar bir ilaçtır [327]. Transgenik bir tauopati fare modelinde, bu ilaç t-tau ve asetillenmiş tau seviyelerini azaltmış, hippokampal atrofiyi önlemiş ve hafıza eksikliklerini azaltmıştır. AH'nda yapılan faz I çalışması (NCT03277573) yan etkileri, BOS biyobelirteçlerindeki değişiklikleri, görüntüleme ve bilişsel ölçümleri değerlendirmektedir. Tahmini tamamlanma tarihi Aralık 2021 olmasına rağmen, sonuçlar henüz bildirilmemiştir [326].

IV. Kaspaz inhibitörleri: 50 yaş üstü hafif AH hastalarında iki farklı dozda kaspaz inhibitörü minosiklin (ISRCTN16105064) ile çok merkezli bir faz II çalışması yürütülmüştür. Tedavi bilişsel gerilemeyi yavaşlatmada başarısız olmuş ve daha yüksek doz artan yan etkilerle ilişkilendirilmiş ve tedavi kesilmiştir [328].

3. Tau agregasyon inhibitörleri: LMTX (TRx0237 olarak da bilinir) kan-beyin bariyerini geçen bir metilen mavisi türevidir ve hayvan modellerinde tau agregasyonunu azaltmış ve kognisyona fayda sağlamıştır. Bu ilacın birkaç faz III denemesi, daha önceki denemeleri tamamlayan bireyler için açık etiketli bir uzatma çalışması ile birlikte hafif ve orta şiddette AH olan kişilerde başlanmıştır. Çalışmaların hiçbiri olumlu sonuç vermemesine rağmen, etkinlik gösterdiği iddia edilen revize bir rapor yayınlanmıştır. Ancak bu raporda, uygun kontrol gruplarından eksik olan toplam örneklemin küçük bir alt kümesine dayalı istatistiksel analiz kullanılmıştır. Açık etiketli uzatma çalışması (NCT02245568) erken sonlandırılmıştır [326].

4. Tau immünoterapileri: İmmünoterapi aktif veya pasif olabilir ve ekstraselüler veya intraselüler mekanizmalar yoluyla işlev görebilir. Aktif immünoterapi bir aşı olarak tau immünojeni sağlar ve bu yaklaşımın avantajları düşük maliyeti, poliklonal antikor yanıtının teşvik edilmesi ve kalıcı etkinliğidir. Bununla birlikte, tau endojen bir protein olduğundan, olumsuz ve potansiyel olarak geri dönüşü olmayan otoimmün yanıtlar için risk taşır. İnsan kullanımı için asla onaylanmayacak güçlü adjuvanlarla birlikte tam uzunlukta rekombinant tau kullanılan ilk fare çalışmalarında zararlı etkiler görülmüştür [326]. Pasif immünoterapinin temel avantajı esnek olmasıdır. Hazır antikorlar spesifik epitopları hedefleyebilir, bu da tedavinin hastalık evresine göre uyarlanmasını sağlayabilir. Antikorlar ayrıca, örneğin IgG alt sınıfını değiştirerek veya tutulumu iyileştirmek ve/veya tau bağlanmasını değiştirmek için modifikasyonlar yoluyla optimize edilebilir. Pasif immünoterapi aynı zamanda nispeten geri dönüşümlüdür, çünkü herhangi bir yan etki antikor temizlenmesini takiben azalmalıdır ve T hücresi aktivasyonu minimum veya hiç olmamalıdır. Dezavantajları arasında yüksek maliyet ve kronik uygulama ihtiyacı yer alır; bu da anti-idiotipik yanıt ve buna bağlı yan etki olasılığını artırır.

<u>Aktif immünoterapi:</u>

1. **AADvac1:** N-terminal olarak kesilmiş tau parçalarını hedef almak üzere tasarlanmış aktif bir aşıdır [329, 330]. Faz I çalışması (NCT01850238) 12 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olarak gerçekleştirilmiş ve ardından 12 haftalık açık etiketli bir uzatma fazı eklenmiştir. 50-85 yaş arası, hafif ila orta derecede AH olan bireyler çalışmaya alınmıştır. AADvac1'in AH olan hastalarda güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği bulunmuştur. Hiçbir zararlı immünolojik yanıt ortaya çıkmamıştır. Biri hariç 30 hastanın tümünde ensefalit veya vazojenik ödem olmaksızın IgG yanıtı gelişmiştir. Tedavi grubundaki beş hastada ciddi advers olaylar görülmüş, bu gruptan iki hasta tedaviyle ilgisi olmadığı düşünülen komplikasyonlar nedeniyle çalışmadan çekilmiştir. Bilişsel skorlar tüm hastalarda sabit kalmıştır [330]. Takip eden bir faz I çalışması (NCT02031198, FUNDAMANT) benzer bir güvenlik profili ortaya koymuştur. Altı dozluk aşılama rejiminden sonra antikor titreleri düşmüş, ancak rapel dozlar IgG seviyelerini eski haline getirmiştir. Daha yüksek IgG titreleri, hippokampal atrofi ve bilişsel gerilemenin azalması ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Pozitif AH biyobelirteçleri olan hastalarda bilişsel fayda ile IgG titresi arasında bir ilişki gözlenmiştir [331]. Hafif AH olan 208 hastada, 24 aylık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz II çalışması (NCT02579252, ADAMANT) yürütülmüştür [332, 333]. AADvac1 güvenli ve iyi tolere edilmiş ve güçlü bir IgG yanıtına

neden olmuştur. Aşı, kognisyon veya beyin atrofi oranlarını değiştirmemiş ancak plazma NfL artışında %58'lik bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. BOS örnekleri veren hastalarda, AADvac1 grubunda p-tau217 epitopunun seviyeleri, p-tau181 ve t-tau'nun temizlenmesine yönelik eğilimlerle birlikte önemli ölçüde azalmıştır. Hem Aβ hem de tau patolojisine sahip olduğu tahmin edilen bir hasta alt grubunda, AADvac1 klinik ve fonksiyonel gerilemeyi ve plazma NfL seviyelerini azaltmıştır. Bu sonuçlar, bu aşının klinik etkinliğini değerlendirmek için daha büyük kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

2. **ACI-35**: ACI-35, p-tau396/404 epitopunu hedef alan lipozom bazlı bir aşıdır [334]. 2017'de tamamlanan bir faz Ib çalışması (ISRCTN13033912) ACI-35'in hafif-orta şiddette AH'li hastalarda güvenli olduğunu ve iyi tolere edildiğini göstermiştir. Ancak, takviye aşılardan sonra bile bağışıklık yanıtı zayıf olmuştur. İkinci bir adjuvan ve T yardımcı hücrelerini aktive etmek için bir epitop içeren ikinci nesil bir aşı olan ACI-35.030 geliştirilmiştir. Yeniden tasarlanan aşı daha iyi immünojeniteye sahiptir ve üretilen antikorlar spesifik olarak p-tau'ya bağlanır ve AH'li bireylerin beyinlerindeki PHF'leri tanır [333]. Erken AH'de ACI-35.030'un güvenliğini ve immünojenisitesini test etmek için bir faz Ib/IIa çalışması (NCT04445831) devam etmektedir. Bir taşıyıcı proteine bağlı aynı p-tau396/404 peptidini kullanan JACI-35.054'ü değerlendirmek için ayrı bir kol eklenmiştir. Birincil sonuçlar advers olaylar ve plazma antikor titreleri, ikincil sonuçlar ise biliş ve davranışlardır. ACI-35.030 kohortlarından elde edilen ara sonuçlar, tüm grupların p-tau ve PHF'ler için spesifik olan güçlü bir antikor yanıtı geliştirdiğini göstermiştir. ACI-35.030 ile indüklenen bağışıklık yanıtı, 72 haftaya kadar periyodik olarak desteklendiğinde, klinik olarak ilgili güvenlik endişeleri olmaksızın sürdürülmüştür. JACI-35.054 ayrıca düşük doz kohortunda cesaret verici geçici güvenlik, tolerabilite ve immünojenisite sonuçları üretmiştir. Bununla birlikte, ACI-35.030, antikor yanıtının JACI-35.054'e göre daha güçlü olması nedeniyle daha fazla geliştirme adayı olarak seçilmiştir [326].

Pasif immünoterapi:

1. **APNmAb005:** Anti-tau IgG antikorudur (Alt sınıfı tanımlı değil). Mayıs 2022'de, sağlıklı katılımcılarda tek doz APNmAb005'in güvenlik profilini değerlendirmek için bir faz I çalışması (NCT05344989) başlatılmıştır. Çalışma Temmuz 2024'te tamamlanmış ancak klinik sonuçları heüz yayınlanmamıştır [326].
2. **Bepranemab:** IgG4 monoklonal antikordur. Özellikle tau proteininin mikrotübül bağlanma bölgesine yakın olan 235-250 amino asitlerini hedef alarak, tau'nun hücreler arası yayılımını engellemeyi amaçlar. Faz 2a TOGETHER (AH0003) çalışması; prodromal ve hafif AH olan 466 katılımcıyla gerçekleştirilen, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Katılımcılar, 80 hafta boyunca düşük veya yüksek doz bepranemab ya da plasebo almışlardır. Birincil sonlanım noktası olan Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR-SB) toplam skorunda, bepranemab'ın plaseboya kıyasla anlamlı bir fayda sağlamadığı gözlemlenmiştir ancak, ikincil sonlanım noktalarında, özellikle Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği Bilişsel Alt Ölçeği (ADAS-Cog14) ve tau birikimi oranında yavaşlama gibi olumlu etkiler rapor edilmiştir. Özellikle düşük tau yüküne sahip ve APOε4 taşımayan katılımcılarda, yüksek doz bepranemab'ın daha belirgin faydalar sağladığı belirtilmiştir [335].
3. **E2814:** Tau mikrotübül bağlayıcı alanın ikinci ve dördüncü tekrarlarındaki HVPGG motiflerini tanıyan ve hücre dışı tau'ya bağlanan bir IgG1 antikorudur [336]. 2020'de tamamlanan bir faz I çalışması (NCT04231513), sağlıklı bireylerde E2814'ün güvenliğini, tolere edilebilirliğini ve immünojenisitesini test etmiştir. İki katılımcıda anti-E2814 antikorları gelişmesine rağmen ilaçla ilgili önemli bir advers olay bildirilmemiştir. Serum ve BOS farmakokinetiği çalışmalarında antikor dozu ile orantılı ve BOS'ta en az 1 ay boyunca devam eden antikor-tau ilişkisinde doza bağlı bir artış saptanmıştır. 2021 yılında çalışmaya çoklu artan doz fazı eklenmiştir. Çalışma Mart 2023'te sona ermiştir ve sonuçlar henüz açıklanmamıştır [326]. 2021 yılında E2814, katılımcıları patojenik amiloid prekürsör proteini veya presenilin mutasyonları taşıyan Dominant Kalıtımlı Alzheimer Ağı Denemeleri Birimi (DIAN-TU) önleme çalışmasında değerlendirilmek üzere

seçilmiştir. Faz Ib/II çalışması (NCT04971733) hafif-orta bilişsel bozukluğu olan on üç DIAN hastasını almıştır. Bu çalışma güvenlik, tolere edilebilirlik, hedefe katılım ve farmakokinetiğin yanı sıra anti-ilaç antikorlarını değerlendirecek ve Nisan 2025'e kadar sürecektir. Bu çalışmanın ilk sonuçları 2023 yılında Alzheimer Derneği Uluslararası Konferansı'nda (AAIC) sunulmuştur [337, 338]. Antikor güvenli ve iyi tolere edilmiş olup, uygun farmakokinetik özelliklere sahiptir ve BOS'ta tau ile hedef etkileşimi göstermiştir. Tedavi edilen bireyler 3 ay sonra, tau PET tarama verileriyle güçlü bir şekilde korelasyon gösteren bir tau fragmanı olan BOS tau 243-254'te önemli bir düşüş göstermiştir. Daha da önemlisi, E2814, 243-254 bölgesinin dışına bağlanarak BOS verilerinin tedavinin kendisi tarafından karıştırılmamasını sağlar [198]. İn vivo olarak, antikor hücre dışı ve/veya hücre içi daha büyük bir tau parçasına bağlanabilir. Diğer faz II/III çalışmaları (NCT05269394 ve NCT01760005) erken başlangıçlı AH'li DIAN hastalarında E2814 tedavisini tek başına veya anti-Aβ tedavisi (lecanemab) ile eş zamanlı olarak test edecektir. Bu çalışmalar, E2814'ün tek başına veya lecanemab ile birlikte güvenliğini, tolere edilebilirliğini, biyobelirteçlerini ve bilişsel ve diğer işlevsel etkinliğini değerlendirecektir. Her iki çalışmanın da Ekim 2027'de tamamlanması beklenmektedir [326].

4. **Gosuranemab (BIIB092):** İnsan tau'sunu 15-22 kalıntılarında bağlayan bir IgG4 antikorudur. Ailesel AH olan hastalardan üretilen pluripotent kök hücrelerden farklılaştırılan insan nöronlarından izole edilen hücre dışı N-terminal tau fragmanlarına (eTau) karşı geliştirilmiştir [339]. Faz II çalışması (NCT03352557, TANGO) HKB veya hafif AH olan hastalarda yürütülmüştür. Bu çalışma, üç farklı gosuranemab dozunun uzun vadeli güvenliliğini ve etkinliğini ve anti-ilaç antikorlarının oluşumunu değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Tedavi ile her üç doz grubu da plasebo grubuna göre daha kötü bilişsel sonuçlara sahip olmuştur. Bu çalışma ve gosuranemabın daha fazla geliştirilmesi sonlandırılmıştır [340].
5. **JNJ-63733657:** p-tau217 için yüksek afiniteye sahip bir IgG1 antikorudur [341]. Pozitif tau PET taraması olan erken evre AH 'nda JNJ-63733657'un etkinliğini, güvenliliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek için bir faz II çalışması (NCT04619420) devam etmektedir. Birincil sonuç bilişteki değişimdir ve ikincil sonuçlar diğer işlevsel ölçümleri, beyin tau yükünü, BOS tau'yu, güvenliği ve farmakokinetiği içerir. Bu çalışma 2026 yılına kadar sürecektir [326].
6. **Semorinemab (RO7105705**): Monomerik ve oligomerik tau'nun N-terminalini hedef alan bir IgG4 antikorudur. Prodromal veya hafif AH olan hastalarda faz II çalışması (NCT03289143, TAURIEL) yürütülmüştür. Antikor uygulaması, farmakokinetiği dozla orantılı olmasına rağmen, nörofibriler yumak birikimini yavaşlatmada da başarısız olmuştur. Başka bir faz II çalışması (NCT03828747, LAURIET) orta derecede AH olan hastaları kapsamıştır. Bu çalışma Ağustos 2023'te tamamlanmıştır. Birincil sonuç bilişsel skorlardaki değişimdir ve ikincil sonuçlar arasında ek bilişsel testler ve davranış, advers olaylar, serum konsantrasyonu ve immünojenisite yer almaktadır. İlk sonuçlar semorinemab tedavisinin bir bilişsel testteki düşüşü yavaşlattığını, ancak diğer bilişsel ve işlevsel sonuçlarda herhangi bir değişiklik olmadığını ve BOS tau azalmasına rağmen PET sinyaline dayalı tau yükünün değişmediğini göstermiştir. Faz III testine ilişkin karar beklenmektedir [342].
7. **Tilavonemab. (CN2-8E12):** 25-30 kalıntılarını içeren bir N-terminal tau epitopunu tanıyan ve ekstraselüler olarak çalıştığı bildirilen bir IgG4 antikorudur [343]. Erken evre Alzheimer hastalarında tilavonemab faz II çalışması (NCT02880956) yürütülmüştür. İlk testi tamamlayan katılımcılara uzun vadeli güvenlik ve tolere edilebilirlik üzerine bir uzatma çalışması (NCT03712787) sunulmuştur. Temmuz 2021'de sona eren uzatma çalışmasında, tedavi bilişsel gerilemeyi durdurmamış veya fonksiyonel sonuçları iyileştirmemiş, beyin atrofisini yavaşlatmamış veya plazma NfL seviyelerini düşürmemiştir. Tüm denemelerde etkinlik eksikliği göz önüne alındığında, tilavonemabın geliştirilmesi sonlandırılmıştır [343].
8. **Zagotenemab (LY3303560):** Yanlış katlanmış tau'nun erken bir formunu tanıyan MC1 antikorunun insanlaştırılmış bir formudur [344]. Zagotenemab'ın (NCT03518073) faz II etkinlik çalışması da kademeli ve ilerleyici bellek azalması olan hastalarda yürütülmüştür. Birincil sonuçlar arasında bilişteki değişiklikler, ikincil sonuçlar arasında ise ek fonksiyonel ölçümler ve anti-ilaç antikorları yer almıştır. Bu çalışma birincil sonlanım noktasını kaçırmış ve zagotenemab'ın geliştirilmesi durdurulmuştur [345].

- **Blarcamesine,** sigma-1 reseptörünü (SIGMAR1) aktive eden küçük moleküllü bir ilaçtır. Bu aktivasyon, hücresel homeostazın yeniden sağlanmasına ve nöroprotektif etkilere yol açar. Erken evre AH'ında yapılan faz 2b/3 randomize klinik çalışmada, blarcamesine'in bilişsel ve fonksiyonel ölçütlerde plaseboya kıyasla anlamlı iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir [346].
- **Tertomodit (GV1001)** başlangıçta kanser tedavisi için geliştirilen bir telomeraz peptid aşısıdır. Ancak, anti-inflamatuar ve antioksidan özellikleri nedeniyle AH'nda potansiyel bir tedavi olarak araştırılmaktadır. GV1001'in AH'ndaki etkinliği ve güvenliği üzerine klinik çalışmalar devam etmektedir [347].
- **Semaglutid,** tip 2 diyabet ve obezite tedavisinde kullanılan bir glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonisti olup, nöroprotektif ve anti-inflamatuar etkileri nedeniyle AH'de de potansiyel bir tedavi seçeneği olarak araştırılmaktadır. Bu amaçla, EVOKE (NCT 04777396) ve EVOKE+ (NCT04777409) adlı iki büyük ölçekli faz 3 klinik çalışma yürütülmektedir. EVOKE ve EVOKE+ çalışmaları, semaglutid'in AH'nda hastalık modifiye edici potansiyelini büyük ölçekli olarak değerlendiren ilk klinik araştırmalardır. Bu çalışmaların sonuçları, semaglutid'in erken evre Alzheimer hastalarında bilişsel ve fonksiyonel gerilemeyi yavaşlatma potansiyelini ortaya koyabilir ve hastalığın tedavisinde yeni bir yaklaşım sunabilir. Çalışma Ekim 2026'da tamamlanacaktır.
- **Fosgonimeton (ATH-1017),** hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve mezenkimal epitelyal transition faktör (MET) reseptör sistemini modüle eden küçük moleküllü bir ilaç adayıdır. Bu mekanizma, sinaptik fonksiyonları iyileştirerek ve nöroinflamasyonu azaltarak AH'nin ilerlemesini yavaşlatmayı hedefler. Fosgonimeton'un etkinliği ve güvenliği üzerine çeşitli klinik çalışmalar yürütülmüştür. Faz 2-3 klinik çalışması (NCT04488419) Temmuz 2024'te tamamlanmış ancak sonuçları henüz yayınlanmamıştır. [250, 348].
- **Masitinib,** tirozin kinaz inhibitörü olup, mikroglia ve mast hücrelerinin aktivitesini modüle ederek nöroinflamasyonu azaltmayı hedefler. Masitinib faz 3 kinik çalışması (NCT01872598) çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmadır. Masitinib (4,5 mg/kg/gün) veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir. AH bağlı hafif-orta evre demansta kolinesteraz inhibitörü ve/veya memantine ek olarak verilmiştir. Primer sonlanım noktası ADAS-Cog ve günlük yaşam aktiviteleri ölçeğinde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir [349].
- **Simufilam**, beyindeki filamin A adlı proteinin anormal konformasyonunu hedefleyen bir küçük moleküldür. Bu etki, amiloid-beta ve tau proteinlerinin toksik etkilerini azaltmayı amaçlar. Simufilam, AH'de umut vaat eden bir ilaç adayı olarak dikkat çekmiştir. Açık uçlu uzun dönem faz 3 çalışması (NCT05575076) hafif- orta evre AH için devam etmektedir [285].
- **Piromelatin,** melatonin ve serotonin reseptörlerine agonist etkisi olan bir bileşiktir. Antioksidan, anti-inflamatuar ve nöroprotektif özellikleri sayesinde uyku düzenini iyileştirme ve nörodejeneratif süreçleri yavaşlatma potansiyeline sahiptir. Hafif evre AH güvenlik ve etkinliği gösteren çalışma (NCT02615002) sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışma, hafif Alzheimer hastalarında piromelatin tedavisine yanıtı öngörebilecek genetik belirteçleri araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Araştırmada, genom çapında ilişkilendirme analizi (GWAS) kullanılarak, kromozom 2q12 bölgesinde (2:107,510,000-107,540,000) bulunan altı tek nükleotid polimorfizmi (SNP) kümesinin, piromelatin tedavisine verilen yanıtla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu SNP kümesinin taşıyıcıları, piromelatin tedavisi sonrasında Bilişsel Nöropsikolojik Test Bataryası'nda (cNTB) anlamlı iyileşmeler göstermiştir. Ancak, aynı grupta Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Bilişsel Alt Ölçek (ADAS-Cog14) ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nde (PSQI) kötüleşmeler gözlemlenmiştir. Buna karşılık, bu polimorfizmleri taşımayan bireyler, piromelatin tedavisi sonrasında ADAS-Cog14 ve PSQI skorlarında anlamlı iyileşmeler yaşamıştır. Sonuç olarak, 2q12 bölgesindeki bu SNP kümesinin, hafif Alzheimer hastalarında piromelatin tedavisine yanıtı öngörmede potansiyel bir biyobelirteç olabileceği önerilmektedir. Bu bulguların, daha geniş ve ileriye dönük klinik çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir [350].
- **Guanfacin,** merkezi sinir sisteminde alfa-2A adrenerjik reseptör agonisti olarak işlev görür. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tedavisinde kullanılan bu ilaç, prefrontal kortekstekı yürütücü işlevleri iyileştirme potansiyeli nedeniyle

AH'de de araştırılmaktadır. NorAD (Noradrenergic Add-on Therapy with Extended-Release Guanfacine in Alzheimer's Disease) çalışması hafif ve orta evre Alzheimer hastalarında uzatılmış salınımlı guanfacin tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmeyi amaçlayan, tek merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz III klinik araştırmadır. AH'de erken noradrenerjik işlev bozukluğuna dair güçlü kanıtlar vardır. NorAD çalışması, noradrenerjik bir alfa-2 agonisti olan guanfacine'in standart kolinerjik tedaviye ek olarak kullanıldığında dikkat ve bilinci geliştirip geliştirmediğini belirlemeyi amaçlamaktadır [351].

- **Trikaprilin,** orta zincirli trigliseritler (MCT) sınıfına ait bir bileşik olup, AH tedavisinde potansiyel bir ajan olarak araştırılmaktadır. Beyindeki glikoz metabolizmasındaki bozulmaların AH patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Trikaprilin, metabolize edilerek keton cisimciklerine dönüşür ve bu ketonlar, glikozun yetersiz kullanıldığı durumlarda beyin için alternatif bir enerji kaynağı sağlar. İnsanlarda sindirim, emilim ve keton üretimi süreçlerini modellemeyi amaçlayan çalışmada trikaprilin formülasyonlarının insan vücudundaki davranışını ve keton üretimini anlamak için kapsamlı bir model sunulmuştur. Bu model, gelecekteki klinik çalışmalar ve formülasyon geliştirme süreçlerinde önemli bir rehberlik sağlayabilir. Ayrıca, trikaprilin gibi ketojenik ajanların terapötik kullanımını optimize etmek için sindirim ve emilim süreçlerinin kritik rolünü vurgulamaktadır [352]. Trikaprilin Faz 3 ALTER-AD (Alternatif-Alzheimer Hastalığı) çalışmasının (NCT05809908) Ekim 2025'te başlanması planlanmaktadır.
- **AR1001**, oral yolla uygulanan bir fosfodiesteraz-5 (PDE5) inhibitörüdür ve erken evre AH tedavisi için değerlendirilmektedir. İlacın etki mekanizması; cGMP düzeylerini artırarak serebral kan akımını iyileştirmek, sinaptik plastisiteyi desteklemek, nöronal hayatta kalımı teşvik etmek ve beta-amiloid ile tau patolojileri üzerinde düzenleyici etkiler oluşturmak üzerine kuruludur. Şu anda devam eden Faz 3 POLARIS-AD çalışmasında, AR1001'in bilişsel ve fonksiyonel gerilemeyi yavaşlatmadaki etkinliği ve güvenliği araştırılmaktadır [315].
- **Buntanetap (Posiphen),** erken evre AH tedavisi için geliştirilen oral bir ilaç adaydır. mRNA düzeyinde etki ederek beta-amiloid, tau, alfa-sinüklein ve TDP-43 gibi nörotoksik proteinlerin üretimini azaltmaya yöneliktir. Bu sayede sinaptik fonksiyonun korunması ve hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması hedeflenmektedir. Devam eden Faz 3 çalışmasında, ilacın hem semptomatik etkileri hem de hastalık modifiye edici potansiyeli değerlendirilmektedir [315].
- **Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)** ve analogları, AH tedavisinde potansiyel bir yaklaşım olarak araştırılmaktadır. GnRH analoglarının kullanımı, AH bilişsel işlevleri iyileştirme potansiyeli taşımaktadır. Örneğin, leuprolid asetat gibi GnRH agonistleri, amiloid-beta üretimini azaltarak ve bilişsel performansı arttırarak AH'ye karşı koruyucu etkiler göstermiştir. Faz 3 çalışmasının (NCT04390646) Aralık 2028 de tamamlanması beklenmektedir [315].
- **Levetirasetam**, AH nöronal hiperaktiviteyi azaltarak bilişsel işlevleri iyileştirme potansiyeline sahip bir antiepileptik ilaçtır. NCT05986721 numaralı devam eden faz 3 çalışmasında, düşük doz levetirasetam'ın (AGB101, 220 mg/gün) HKB olan bireylerde entorhinal korteks hacmindeki değişiklikler ve bilişsel/fonksiyonel gerilemeyi yavaşlatmadaki etkinliği değerlendirilmektedir [315].
- **Metformin**, AH'de özellikle hafif amnestik bilişsel bozukluğu olan bireylerde bilişsel gerilemeyi yavaşlatma potansiyeliyle araştırılmaktadır. NCT04098666 numaralı Faz 2/3 çalışmasında, diyabetik olmayan bireylerde metformin'in 18 aylık kullanımının sözel bellek ve genel bilişsel işlevler üzerindeki etkisi değerlendirilmektedir. Çalışma ayrıca MRI ve PET biyobelirteçleriyle yapısal ve moleküler değişiklikleri de incelemektedir. Çalışmanın Mart 2026 da tamamlanması planlanmaktadır [315].
- **Nilotinib,** kronik miyeloid lösemi tedavisinde kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörü olup, AH'de beta-amiloid ve tau proteinlerinin birikimini azaltma potansiyeline sahiptir. NCT05143528 numaralı faz 3 çalışmasında, erken evre Alzheimer hastalarında nilotinib'in güvenliği ve etkinliği değerlendirilmektedir [315].
- **Valiltramiprosate (ALZ-801),** tramiprosat'ın oral yolla alınabilen bir ön ilacı olup, AH'nin erken evresinde özellikle APOE ε4/ε4 genotipine sahip bireylerde beta-amiloid oligomerlerinin oluşumunu engelleyerek hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı hedeflemektedir [315].

Nöropsikyatrik Semptomların Tedavisi

AH'nda hastalığın seyri sırasında bir noktada psikiyatrik semptomlar görülebilir. Bu nöropsikiyatrik semptomlar (NPS) arasında ilgisizlik, anksiyete, depresyon, ajitasyon, saldırganlık, sinirlilik, sanrılar, halüsinasyonlar, uyku bozuklukları ve öfori yer almaktadır. NPS, özellikle ajitasyon veya saldırganlık ve psikoz (sanrılar veya halüsinasyonlar), daha hızlı bilişsel gerileme, daha kötü yaşam kalitesi, daha fazla bakıcı yükü, artan sağlık harcamaları ve artan mortalite gibi kötü sonuçlarla ilişkilidir [353]. Nörodejeneratif süreç, demansta NPS'nin, özellikle de ajitasyon ve psikozun ortaya çıkışının en yaygın açıklamasıdır. Diğer birçok etiyoloji geri döndürülebilir olduğundan, NPS'nin ilk klinik gösterisi altta yatan enfeksiyöz (idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni), metabolik (elektrolit, hepatik, renal anormallikler), enflamatuar, nutrisyonel ve endokrin nedenler ve ilaç toksisitesi açısından araştırmayı gerektirir. Bu faktörlerin birçoğu deliryuma da yatkınlık sağlar Klinisyenin spesifik davranışsal veya farmakolojik tedaviye geçmeden önce altta yatan bu nedenleri dışlaması gerekir.

1. **Depresyon:** 2015'te yapılan 63 çalışmanın meta-analizi, genel nüfusun yaklaşık %10-15'ine kıyasla, AH tanısı konan bireylerin %40'ından fazlasının tanıları süresince önemli depresif belirtiler yaşayacağını göstermiştir [354]. Depresyonun beyindeki serotonin seviyelerindeki düşüşle bağlantılı olduğu büyük ölçüde gösterilmiştir ve bu durum serotonin arttırıcı ilaçların kullanımıyla semptomatolojide azalma görülmesiyle desteklenmektedir. Ayrıca, AH'de depresyonun diğer monoaminerjik sistemlerle de bağlantılı olabileceğini düşündüren kanıtlar da vardır [355]. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), AH olan bireylerde depresyon için ilk basamak tedavi olmaya devam etmektedir. SSRI'lar; trisiklik antidepresanlar, serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler) gibi diğer antidepresanlardan daha az yan etki gösterme eğilimindedir [356]. SSRI'lar genel popülasyonda depresyon tedavisinin temel dayanağı olsa da, son zamanlarda yapılan birçok çalışma, AH ile ilişkili depresyonu olan bireyler için etkinliklerini sorgulamıştır. Büyük ölçekli çalışmalar ve meta-analizler SSRI'lar ile plasebo arasında anlamlı bir fark bulmamıştır [357, 358]. Bununla birlikte ilginç bir şekilde bazı çalışmalar uzun süreli antidepresan kullanımı ile artmış AH gelişme riski arasında olası bir bağlantı olduğunu ve depresyondaki bireylerde AH gelişme riskinin arttığını göstermiştir [359-361]. 5-HT1A, 5-HT2A ve 5-HT2C reseptörlerinin bir modülatörü olan Psilosibin, AH'nda depresyon tedavisinde faz 1 çalışması (NCT04123314) devam eden yeni ilaçtır. [362].
2. **Anksiyete:** Hasta için hafızayı, dikkati ve bilişsel yetenekleri olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Bir kez ortaya çıktığında, AH'de anksiyetenin özellikle bilişsel gerilemeyi kötüleştirdiği, erken bakımevi yatışına yol açtığı, yaşam kalitesini düşürdüğü, bakıcı yükünü arttırdığı ve ardından artan bakım maliyetiyle birlikte hastane ziyaretlerinin artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Depresyona benzer şekilde, anksiyete de demans ve bilişsel bozukluk riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir [363]. Yaşlı popülasyonda yan etki potansiyeli nedeniyle benzodiazepinler tedavi yöntemi olarak önerilmemektedir. Günümüzde, SSRI'lar, venlafaksin gibi serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) ve buspiron gibi serotonerjik atipik anksiyolitikler, AH olan hastalarda anksiyete tedavisi için yaygın olarak reçete edilmektedir. Son meta-analitik çalışmalar, sitalopram gibi bazı ilaçların kontrol gruplarına kıyasla anlamlı terapötik etkileri olduğunu göstermiştir [364]. Ancak, özellikle yaşlı hastalarda daha yaygın olan gastrointestinal ve nörolojik yan etkiler gibi yaygın yan etkileri göz önüne alındığında, bu ilaçların göreceli etkinliği ve genel avantajı ile ilgili endişeler devam etmektedir. Cannabidiol (CBD), kenevir bitkisinden elde edilen psikoaktif olmayan bir bileşiktir ve son yıllarda çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların tedavisinde potansiyel bir ajan olarak araştırılmaktadır. AH'nda anksiyete tedavisi için faz 1 (NCT04075435) ve faz 2 çalışması devam eden bir ajandır [362].
3. **Apati:** AH'de apati, duygusal, hedefe yönelik davranış ve bilişsel aktivite alanlarında motivasyon ve ilgide azalma ile karakterizedir. Apati, %49'u aşan prevalansı ile AH'nda en sık görülen NPS'dir, genellikle işlevsel bozulma ile bağlantılıdır ve tedavi edilmesi önemlidir [365]. Apati hastalığın ilerlemesi boyunca devam edebilir. Bununla birlikte, apati ve depresyon arasında ayrım yapmak bir zorluk teşkil etmektedir. Apati ve depresyon bir arada bulunabilir veya birbiriyle karıştırılabilirken, antidepresanların

apati tedavisinde etkinliği gösterilememiştir ve hatta apatiyi daha da kötüleştirebilir. Ne yazık ki, tedavi çalışmalarından elde edilen kanıtlar, büyük ölçüde kullanılan ölçüm araçlarındaki değişkenlik nedeniyle genellikle düşük kalitededir. İkincil analizler kolinesteraz inhibitörlerinin potansiyel etkinliğini gösterirken memantin'in etkinliğini göstermemiştir. Cochrane incelemesine dayanarak, şimdiye kadarki en ikna edici kanıtlar metilfenidat'ın günlük 20 mg dozda kullanımını desteklemektedir ve bu da onu kolinesteraz inhibitörlerinin kullanılmadığı durumlarda önerilen ilk basamak ajan haline getirmektedir [366]. Ancak bu molekülün ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Ginkgo biloba, modafinil ve SSRI'lar, AH'nda apati tedavisinde araştırılmıştır, ancak etkinlikleri değişkenlik göstermektedir [364].

4. **Ajitasyon:** Agresyon, AH olan hastaların yaklaşık %30'unda görülür ve uzun süreli bakım evlerinde yaşayan Alzheimer hastaları arasında %60'a kadar çıkabilir [367]. Tanımlar çalışmalar arasında farklılık gösterse de AH'li hastalarda ajitasyon ve agresyon belirtileri huzursuzluk, aşırı kıpırdanma, sözlü taciz, bağırma ve hatta fiziksel şiddeti içerir. Uluslararası Psikogeriatri Derneği (IPA) ajitasyonu aşırı motor aktivite, sözlü saldırganlık ve fiziksel saldırganlık olarak kategorize eden sendromik bir tanımlama getirmiştir [368]. Antipsikotikler ve benzodiazepinler, özellikle yaşlılar arasında düşme, bilişsel gerileme ve deliryum gibi advers reaksiyon riskleri yüksek olsa da bu semptomları gidermek için kullanılmıştır. Ayrıca, antipsikotik tedavinin aniden kesilmesi ajitasyon ve saldırganlığı şiddetlendirebilir, böylece olumsuz bir döngü oluşturabilir. Valproik asit gibi duygudurum düzenleyicilerin kullanımı da çeşitli yan etkiler ve farklı etkinlik dereceleriyle bağlantılıdır [362]. Atipik bir antipsikotik olan brekspiprazol, bu semptomları hafifletmede diğer antipsikotiklere göre üstünlüğünü gösteren karşılaştırmalı klinik çalışmalara dayanarak FDA tarafından özellikle AH'nda ajitasyon semptomlarını tedavi etmek için onaylanmıştır [369]. AH'ye bağlı demansla ilişkili ajitasyonun tedavisi için önerilen brekspiprazol başlangıç dozu şu şekildedir: 1-7. günler: günde bir kez 0,5 mg, 8-14. günler: günde bir kez 1 mg, 15. günden İtibaren: günde bir kez 2 mg (hedef doz). Dozaj, klinik yanıt ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak en az 14 gün sonra günde bir kez 3 mg'a kadar arttırılabilir. Klinik çalışmalarda brekspiprazol'ün en sık bildirilen yan etkileri arasında baş ağrısı, baş dönmesi, idrar yolu enfeksiyonu, nazofarenjit ve uyku bozuklukları (uyku hali veya uykusuzluk) yer almaktadır. Ciddi yan etkiler nadir olup, genel olarak ilaç iyi tolere edilmiştir. AVP-786 ve AXS-05 (NMDA reseptör antagonisti ve sigma-1 reseptör agonisti), masupirdine (SUVN-502 - seçici bir serotonin 5-HT_6 reseptör antagonisti) AH ajitasyonun tedavisinde faz 3 çalışmaları devam eden ajanlardır [315].
5. **Psikoz**: Sanrılar, halüsinasyonlar ve düzensiz düşünce ve konuşma ile karakterize olan psikoz, tipik olarak AH ilerledikçe kötüleşir ve etkilenen hastalarda genellikle ajitasyon ve saldırganlık eşlik eder. AH'nda psikoz kafa karışıklığı, korku, sıkıntı, paranoya, güvensizlik ve davranış bozukluklarına yol açarak iletişimi, bakım vermeyi, ilişkileri ve hasta yönetimini etkiler. AH'nda psikoz, hızlanmış bilişsel gerileme de dahil olmak üzere kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. Şiddeti ve süresi bireyler arasında farklılık gösterse de, AH olan hastaların %50'sinin hastalık seyri sırasında, genellikle ilerleyen evrelerde bir tür psikoz yaşayacağı tahmin edilmektedir [362]. Aripiprazol, risperidon, ketiapin, brekspiprazol ve antikonvülsanlar gibi antipsikotiklerin hem geleneksel hem de yeni versiyonlarıyla karışık sonuçlar elde edilmiştir. NPS için kullanılan diğer ilaçlara benzer şekilde, antipsikotiklerin uygulanması, artan sedasyon, bilişsel gerileme, ekstrapiramidal yan etkiler ve kardiyovasküler riskler dahil olmak üzere bu ilaç sınıfıyla ilişkili çok çeşitli potansiyel advers reaksiyonlar nedeniyle titizlikle seçilmeli ve izlenmelidir. AH olan hastalarda ajitasyon ve psikozun tedavisi için çok sayıda yeni ajan araştırılmaktadır. Dekstrometorfan-kinidin, psödobulber duygulanımın tedavisinde etkinlik göstermiştir ve şu anda AH tedavisindeki potansiyeli araştırılmaktadır [370]. Dekstrometorfan bir sigma-1 ve mu-opioid reseptör agonisti olarak hareket eder, serotonin ve norepinefrin taşıyıcılarını inhibe eder ve ayrıca NMDA ve nikotinik α3β4 reseptörlerinde antagonist özellikler gösterir. Kinidin ile birleştirildiğinde, kısa olan yarı ömrünü uzatır. Ayrıca, Parkinson hastalığı olan bireylerde psikoz tedavisi için halihazırda onaylanmış olan pimavanserin de AH'nda uygulanması için araştırılmaktadır [370]. ACP-204 (Remlifanserin) serotonin 5-HT_2A reseptörünün ters agonistidir. AH'ye bağlı psikozun tedavisinde faz 3 çalışmaları devam etmektedir. Pimavanserin'in geliştirilmiş bir versiyonudur; daha yüksek seçicilik ve potensiyele sahiptir. QT aralığı üzerinde daha az etki yapması beklenmektedir [315]. KarXT, merkezi etkili bir

muskarinik agonist olan xanomeline ile periferik yan etkileri azaltmak için eklenen trospium kombinasyonudur. AH'de psikoz ve ajitasyon gibi davranışsal semptomları hedefleyerek bilişsel işlevlerde iyileşme sağlamayı amaçlamaktadır ve faz 3 çalışmaları devam etmektedir [315].

6. **Uyku Bozuklukları**: AH olan hastaların çoğu tipik olarak uykusuzluk, gündüz aşırı uykululuk hali, gece uyanmaları ve uyku-uyanıklık düzeninde değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli uyku zorluklarıyla karşılaşır [371]. Son meta-analizler, uykusuzluğun AH dahil olmak üzere kardiyovasküler ve zihinsel bozukluk riskinde artışla ilişkili olduğunu vurgulamıştır [372]. Azalan uyku, uzun süreli nöral aktiviteye yol açarak amiloid beta üretiminin artmasına, temizlenmenin azalmasına ve ardından plak oluşumuna neden olabilir, böylece uyku eksikliği döngüsü devam eder [86]. AH'nda uyku bozuklukları için yaygın farmakolojik tedaviler arasında melatonin ve reseptör aktivatörleri (örn. ramelteon), antidepresanlar (trazodon) ve oreksin antagonistleri (suvorexant ve lemborexant) bulunmaktadır [362]. Bununla birlikte, bu ilaçların AH olan hastalarda uyku bozuklukları üzerindeki etkinliğini değerlendiren klinik çalışmalar değişken sonuçlar göstermiş, bazıları sadece sınırlı iyileşmeler ve yanıtta önemli bireysel farklılıklar olduğunu belirtmiştir. Bu klinik çalışmaların çoğunda, toplam uyku süresi ve uykuya dalma süresi gibi daha belirgin parametrelerle karşılaştırıldığında, gece uyanma sıklığı gibi uyku yapısının belirli yönlerinde iyileşme olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Davranışsal stratejiler, çevresel düzenlemeler ve uykusuzluk için bilişsel-davranışçı terapi dahil olmak üzere farmakolojik olmayan müdahaleler, daha düşük yan etki ve ilaç etkileşimi riski nedeniyle araştırmacılar ve doktorlar tarafından sıklıkla tercih edilmektedir [373].

AH'nda farmakolojik tedavinin yanında, nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları, hastaların bilişsel, davranışsal ve fiziksel işlevlerini desteklemede kritik bir rol oynar. Bilişsel terapiler, fiziksel aktiviteler, çevresel düzenlemeler, müzik ve sanat terapileri, uyku ve beslenme düzenlemeleri gibi multidisipliner yaklaşımlar hastaların yaşam kalitesini arttırabilir ve hastalık ilerlemesini yavaşlatabilir.

Kaynaklar

1. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Public Health. 2022;7(2):E105-E25.
2. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers & Dementia. 2024;20(5):3708-821.
3. Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, McAninch EA, Wilson RS, Evans DA. Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060). Alzheimers Dement. 2021;17(12):1966-75.
4. Hendriks S, Peetoom K, Bakker C, van der Flier WM, Papma JM, Koopmans R, et al. Global Prevalence of Young-Onset Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2021;78(9):1080-90.
5. James BD, Wilson RS, Boyle PA, Trojanowski JQ, Bennett DA, Schneider JA. TDP-43 stage, mixed pathologies, and clinical Alzheimer's-type dementia. Brain. 2016;139(11):2983-93.
6. Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. Acta Neuropathol. 2017;134(2):171-86.
7. Manly JJ, Jones RN, Langa KM, Ryan LH, Levine DA, McCammon R, et al. Estimating the Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in the US: The 2016 Health and Retirement Study Harmonized Cognitive Assessment Protocol Project. JAMA Neurol. 2022;79(12):1242-9.
8. Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, Zhang Q. Alzheimer's Disease: Epidemiology and Clinical Progression. Neurol Ther. 2022;11(2):553-69.
9. Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. Arch Med Res. 2012;43(8):600-8.
10. Wetterberg H, Najar J, Rydberg Sterner T, Ryden L, Falk Erhag H, Sacuiu S, et al. Decreasing Incidence and Prevalence of Dementia Among Octogenarians: A Population-Based Study on 3 Cohorts Born 30 Years Apart. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2023;78(6):1069-77.
11. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. Arch Neurol. 2003;60(2):194-200.
12. Bellenguez C, Kucukali F, Jansen IE, Kleineidam L, Moreno-Grau S, Amin N, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. Nat Genet. 2022;54(4):412-36.
13. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. JAMA. 1997;278(16):1349-56.
14. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino R, Ordovas JM, Espino A, et al. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. Neurology. 1996;46(3):673-7.
15. Ward A, Crean S, Mercaldi CJ, Collins JM, Boyd D, Cook MN, et al. Prevalence of apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE e4/4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology. 2012;38(1):1-17.
16. Martins CA, Oulhaj A, de Jager CA, Williams JH. APOE alleles predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease: a nonlinear model. Neurology. 2005;65(12):1888-93.
17. Hsiung GY, Sadovnick AD, Feldman H. Apolipoprotein E epsilon4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. CMAJ. 2004;171(8):863-7.
18. Naj AC, Jun G, Reitz C, Kunkle BW, Perry W, Park YS, et al. Effects of multiple genetic loci on age at onset in late-onset Alzheimer disease: a genome-wide association study. JAMA Neurol. 2014;71(11):1394-404.
19. Geroldi C, Laakso MP, DeCarli C, Beltramello A, Bianchetti A, Soininen H, et al. Apolipoprotein E genotype and hippocampal asymmetry in Alzheimer's disease: a volumetric MRI study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;68(1):93-6.
20. Mori E, Lee K, Yasuda M, Hashimoto M, Kazui H, Hirono N, et al. Accelerated hippocampal atrophy in Alzheimer's disease with apolipoprotein E epsilon4 allele. Ann Neurol. 2002;51(2):209-14.
21. Chang JB, Wang PN, Chen WT, Liu CY, Hong CJ, Lin KN, et al. ApoE epsilon4 allele is associated with incidental hallucinations and delusions in patients with AD. Neurology. 2004;63(6):1105-7.
22. Scarmeas N, Brandt J, Albert M, Devanand DP, Marder K, Bell K, et al. Association between the APOE genotype and psychopathologic symptoms in Alzheimer's disease. Neurology. 2002;58(8):1182-8.
23. Drzezga A, Grimmer T, Henriksen G, Muhlau M, Perneczky R, Miederer I, et al. Effect of APOE genotype on amyloid plaque load and gray matter volume in Alzheimer disease. Neurology. 2009;72(17):1487-94.
24. Tiraboschi P, Hansen LA, Masliah E, Alford M, Thal LJ, Corey-Bloom J. Impact of APOE genotype on neuropathologic and neurochemical markers of Alzheimer disease. Neurology. 2004;62(11):1977-83.
25. Dal Forno G, Carson KA, Brookmeyer R, Troncoso J, Kawas CH, Brandt J. APOE genotype and survival in men and women with Alzheimer's disease. Neurology. 2002;58(7):1045-50.

26. Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JBJ. Genetics of dementia. Lancet Lond Engl. 2014:828-.
27. Vardarajan BN, Faber KM, Bird TD, Bennett DA, Rosenberg R, Boeve BF, et al. Age-specific incidence rates for dementia and Alzheimer disease in NIA-LOAD/NCRAD and EFIGA families: National Institute on Aging Genetics Initiative for Late-Onset Alzheimer Disease/National Cell Repository for Alzheimer Disease (NIA-LOAD/NCRAD) and Estudio Familiar de Influencia Genetica en Alzheimer (EFIGA). JAMA Neurol. 2014:315-.
28. Wolters FJ, van derLee SJ, Koudstaal PJ, van Duijn CM, Hofman A, Ikram MK, et al. Parental family history of dementia in relation to subclinical brain disease and dementia risk. Neurology. 2017:1642-.
29. Silverman JM, Smith CJ, Marin DB, Mohs RC, Propper CB. Familial patterns of risk in very late-onset Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry. 2003:190-.
30. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet Lond Engl. 2020:413-.
31. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. JAMA Neurol. 2017:1246-.
32. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. Neurology. 2005:277-.
33. Oishi E, Ohara T, Sakata S, Fukuhara M, Hata J, Yoshida D, et al. Day-to-Day Blood Pressure Variability and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population: The Hisayama Study. Circulation. 2017:516-.
34. Matsumoto M, Inoue K, Moriki A. Associations of brachial-ankle pulse wave velocity and carotid atherosclerotic lesions with silent cerebral lesions. Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens. 2007:767-.
35. Rabkin SW. Arterial stiffness: detection and consequences in cognitive impairment and dementia of the elderly. J Alzheimers Dis JAD. 2012:541-.
36. Sparks DL, Scheff SW, Liu H, Landers TM, Coyne CM, Hunsaker JC. Increased incidence of neurofibrillary tangles (NFT) in non-demented individuals with hypertension. J Neurol Sci. 1995:162-.
37. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. Lancet Neurol. 2011:819-.
38. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke. 2011:2672-.
39. Williamson JD, Launer LJ, Bryan RN, Coker LH, Lazar RM, Gerstein HC, et al. Cognitive function and brain structure in persons with type 2 diabetes mellitus after intensive lowering of blood pressure and lipid levels: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2014:324-.
40. Salameh TS, Rhea EM, Banks WA, Hanson AJ. Insulin resistance, dyslipidemia, and apolipoprotein E interactions as mechanisms in cognitive impairment and Alzheimer's disease. Exp Biol Med. 2016:1676-.
41. Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. Arch Neurol. 2011:1239-.
42. Wang Q, Zang F, He C, Zhang Z, Xie C, Alzheimer's D. Dyslipidemia induced large-scale network connectivity abnormality facilitates cognitive decline in the Alzheimer's disease. J Transl Med. 2022: .
43. Li N, Xu X, Mao S, Jiang Y, Hu Y, Xing R, et al. Association of dyslipidaemia with Alzheimer's disease in a cohort of postmenopausal women. J Int Med Res. 2020: .
44. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. Neuroepidemiology. 1998:14-.
45. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. Arch Neurol. 2002:378-.
46. Reitz C, Tang MX, Manly J, Schupf N, Mayeux R, Luchsinger JA. Plasma lipid levels in the elderly are not associated with the risk of mild cognitive impairment. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008:232-.
47. Mielke MM, Zandi PP, Sjögren M, Gustafson D, Ostling S, Steen B, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. Neurology. 2005:1689-.
48. Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. Arch Neurol. 2004:705-.
49. Zuliani G, Ble' A, Zanca R, Munari MR, Zurlo A, Vavalle C, et al. Lipoprotein profile in older patients with vascular dementia and Alzheimer's disease. BMC Geriatr. 2001: .
50. Nabizadeh F, Valizadeh P, Balabandian M, Alzheimer's d. Does statin use affect amyloid beta deposition and brain metabolism? CNS Neurosci Ther. Does statin use affect amyloid beta deposition and brain metabolism? CNS Neurosci Ther. 2023:1434-.
51. Petek B, Häbel H, Xu H, Villa-Lopez M, Kalar I, Hoang MT, et al. Statins and cognitive decline in patients with Alzheimer's and mixed dementia: a longitudinal registry-based cohort study. Alzheimers Res Ther. 2023: .
52. Pendlebury ST, Rothwell PM, Oxford Vascular S. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. Lancet Neurol. 2019;18(3):248-58.
53. Love S, Miners JS. Cerebrovascular disease in ageing and Alzheimer's disease. Acta Neuropathol (Berl). 2016:645-.
54. Saito S, Ihara M. Interaction between cerebrovascular disease and Alzheimer pathology: Curr Opin Psychiatry. Interaction between cerebrovascular disease and Alzheimer pathology: Curr Opin Psychiatry. 2016:168-.

55. Parodi-Rullán R, Sone JY, Fossati S. Endothelial Mitochondrial Dysfunction in Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2019:1019-.
56. Attems J, Jellinger KA. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease - lessons from pathology. BMC Med. 2014: .
57. Stahr N, Galkina EV. Immune Response at the Crossroads of Atherosclerosis and Alzheimer's Disease. Front Cardiovasc Med. 2022: .
58. Akyol O, Akyol S, Chou MC, Chen S, Liu CK, Selek S, et al. Lipids and lipoproteins may play a role in the neuropathology of Alzheimer's disease. Front Neurosci. 2023: .
59. Brenner DA, Alexandrov AV. Alzheimer's Disease: The Vascular Connection. Int J Stroke. 2007:243-.
60. Saeed A, Lopez O, Cohen A, Reis SE. Cardiovascular Disease and Alzheimer's Disease: The Heart-Brain Axis. J Am Heart Assoc. 2023:e.
61. Zhong A, Tan Y, Liu Y, Chai X, Peng W. There Is No Direct Causal Relationship Between Coronary Artery Disease and Alzheimer Disease: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. J Am Heart Assoc. 2024:e.
62. Hamzé R, Delangre E, Tolu S, Moreau M, Janel N, Bailbé D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Shared Molecular Mechanisms and Potential Common Therapeutic Targets. Int J Mol Sci. 2022: .
63. Vagelatos NT, Eslick GD. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: The Confounders, Interactions, and Neuropathology Associated With This Relationship. Epidemiol Rev. 2013:152-.
64. Nguyen TT, Ta QTH, Nguyen TKO, Nguyen TTD, Van Giau V. Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci. 2020: .
65. Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, Kalinderi K, Papamitsou T, Papaliagkas V. Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. Int J Mol Sci. 2022: .
66. Hill E, Goodwill AM, Gorelik A, Szoeke C. Diet and biomarkers of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Neurobiol Aging. 2019:45-.
67. Samadi M, Moradi S, Moradinazar M, Mostafai R, Pasdar Y. Dietary pattern in relation to the risk of Alzheimer's disease: a systematic review. Neurol Sci. 2019:2031-.
68. Solfrizzi V, Custodero C, Lozupone M, Imbimbo BP, Valiani V, Agosti P, et al. Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer's Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review. J Alzheimers Dis. 2017:815-.
69. Otaegui-Arrazola A, Amiano P, Elbusto A, Urdaneta E, Martínez-Lage P. Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought. Eur J Nutr. 2014:1-.
70. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Effectiveness of the Mediterranean Diet: Can It Help Delay or Prevent Alzheimer's Disease? De La Torre JC, editor. J Alzheimers Dis. 2010:795-.
71. Butler M, Nelson VA, Davila H, Ratner E, Fink HA, Hemmy LS, et al. Over-the-Counter Supplement Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2018: .
72. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. Circ Res. 2019:779-.
73. Walker ME, O'Donnell AA, Himali JJ, Rajendran I, Melo vanLent D, Ataklte F, et al. Associations of the Mediterranean-Dietary Approaches to Stop Hypertension Intervention for Neurodegenerative Delay diet with cardiac remodelling in the community: the Framingham Heart Study. Br J Nutr. 2021:1888-.
74. Barnes LL, Dhana K, Liu X, Carey VJ, Ventrelle J, Johnson K, et al. Trial of the MIND Diet for Prevention of Cognitive Decline in Older Persons. N Engl J Med. 2023:602-.
75. Xu Lou I, Ali K, Chen Q. Effect of nutrition in Alzheimer's disease: A systematic review. Front Neurosci. 2023: .
76. Zhuang QS, Meng L, Wang Z, Shen L, Ji HF. Associations Between Obesity and Alzheimer's Disease: Multiple Bioinformatic Analyses. J Alzheimers Dis JAD [Internet]. 2021: .
77. Picone P, Di Carlo M, Nuzzo D. Obesity and Alzheimer's disease: Molecular bases. Eur J Neurosci. 2020:3944-.
78. Terzo S, Amato A, Mulè F. From obesity to Alzheimer's disease through insulin resistance. J Diabetes Complications. 2021: .
79. Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lönnroos E. Physical Activity and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. J Gerontol Ser Biomed Sci Med Sci. 2017: .
80. Iso-Markku P, Kujala U, Knittle K, Polet J, Vuoksimaa E, Waller K. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. Br J Sports Med. 2022:701-.
81. Frederiksen K, Gjerum L, Waldemar G, Hasselbalch S. Physical Activity as a Moderator of Alzheimer Pathology: A Systematic Review of Observational Studies. Curr Alzheimer Res. 2019:362-.
82. Guure C, Ibrahim N, Adam M, Said S. Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. BioMed Res Int [Internet]. 2017: .
83. Phillips C, Baktir M, Das D, Lin B, Salehi A. The Link Between Physical Activity and Cognitive Dysfunction in Alzheimer Disease. Phys Ther. 2015:1046-.

84. Bubu OM, Brannick M, Mortimer J, Umasabor-Bubu O, Sebastião YV, Wen Y, et al. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sleep [Internet]. 2017: .
85. Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2018:4-.
86. Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology--a bidirectional relationship. Nat Rev Neurol. 2014;10(2):115-9.
87. Lucey BP. It's complicated: The relationship between sleep and Alzheimer's disease in humans. Neurobiol Dis. 2020: .
88. Minakawa EN, Wada K, Nagai Y. Sleep Disturbance as a Potential Modifiable Risk Factor for Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci. 2019: .
89. Weng YY, Lei X, Yu J. Sleep spindle abnormalities related to Alzheimer's disease: a systematic mini-review. Sleep Med. 2020:37-.
90. Raghavan NS, Vardarajan B, Mayeux R. Genomic variation in educational attainment modifies Alzheimer disease risk. Neurol Genet. 2019:e.
91. Xu W, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Li JQ, et al. Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Mol Neurobiol. 2016:3113-.
92. Ngandu T, Von Strauss E, Helkala EL, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, et al. Education and dementia: What lies behind the association? Neurology. Education and dementia: What lies behind the association? Neurology. 2007:1442-.
93. Anderson EL, Howe LD, Wade KH, Ben-Shlomo Y, Hill WD, Deary IJ, et al. Education, intelligence and Alzheimer's disease: evidence from a multivariable two-sample Mendelian randomization study. Int J Epidemiol. 2020:1163-.
94. Shen LX, Yang YX, Kuo K, Li HQ, Chen SD, Chen KL, et al. Social Isolation, Social Interaction, and Alzheimer's Disease: A Mendelian Randomization Study. J Alzheimers Dis. 2021:665-.
95. Shen C, Rolls ET, Cheng W, Kang J, Dong G, Xie C, et al. Associations of Social Isolation and Loneliness With Later Dementia. Neurology [Internet]. 2022: .
96. Drinkwater E, Davies C, Spires-Jones TL. Potential neurobiological links between social isolation and Alzheimer's disease risk. Eur J Neurosci. 2022:5397-.
97. Hsiao YH, Chang CH, Gean PW. Impact of social relationships on Alzheimer's memory impairment: mechanistic studies. J Biomed Sci. 2018: .
98. Brenowitz WD, Filshtein TJ, Yaffe K, Walter S, Ackley SF, Hoffmann T, et al. Functional hearing loss as a marker for early Alzheimer's disease and dementia: Exploring the potential for reverse causation: Hearing impairment and the aging brain: Mechanisms, practical considerations and the effect of treatment in older adults. Alzheimers Dement. 2020:e.
99. Zheng Y, Fan S, Liao W, Fang W, Xiao S, Liu J. Hearing impairment and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. Neurol Sci. 2017:233-.
100. Griffiths TD, Lad M, Kumar S, Holmes E, McMurray B, Maguire EA, et al. How Can Hearing Loss Cause Dementia? Neuron. How Can Hearing Loss Cause Dementia? Neuron. 2020:401-.
101. Paik JS, Ha M, Jung YH, Kim GH, Han KD, Kim HS, et al. Low vision and the risk of dementia: a nationwide population-based cohort study. Sci Rep. 2020: .
102. Uhlmann RF, Larson EB, Koepsell TD, Rees TS, Duckert LG. Visual impairment and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. J Gen Intern Med. 1991:126-.
103. Kuźma E, Littlejohns TJ, Khawaja AP, Llewellyn DJ, Ukoumunne OC, Thiem U. Visual Impairment, Eye Diseases, and Dementia Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 2021:1073-.
104. Gu D, Ou S, Liu G. Traumatic Brain Injury and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuroepidemiology. 2022:4-.
105. Mielke MM, Ransom JE, Mandrekar J, Turcano P, Savica R, Brown AW. Traumatic Brain Injury and Risk of Alzheimer's Disease and Related Dementias in the Population. J Alzheimers Dis. 2022:1049-.
106. Ramos-Cejudo J, Wisniewski T, Marmar C, Zetterberg H, Blennow K, De Leon MJ, et al. Traumatic Brain Injury and Alzheimer's Disease: The Cerebrovascular Link. EBioMedicine. 2018:21-.
107. Tripodis Y, Alosco ML, Zirogiannis N, Gavett BE, Chaisson C, Martin B, et al. The Effect of Traumatic Brain Injury History with Loss of Consciousness on Rate of Cognitive Decline Among Older Adults with Normal Cognition and Alzheimer's Disease Dementia. J Alzheimers Dis. 2017:251-.
108. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. Drugs Aging. 2012:639-.
109. Billioti deGage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. BMJ. 2014: .
110. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. BMJ. 2016: .

111. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. Drug Saf. 2015:909-.
112. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, West JD, Farlow MR, Unverzagt FW, et al. Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. JAMA Neurol. 2016:721-.
113. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. JAMA Intern Med. 2015:401-.
114. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2015:419-.
115. Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. J Am Geriatr Soc. 2017:1969-.
116. Taipale H, Tolppanen AM, Tiihonen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. No Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Alzheimer's Disease. Am J Gastroenterol. 2017:1802-.
117. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter LM, Multhaup G, Lleó A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. PloS One. 2013:e.
118. Rojo LE, Alzate-Morales J, Saavedra IN, Davies P, Maccioni RB. Selective interaction of lansoprazole and astemizole with tau polymers: potential new clinical use in diagnosis of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis JAD. 2010:573-.
119. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA. 2013:2435-.
120. Ehlenbach WJ, Hough CL, Crane PK, Haneuse SJ, Carson SS, Curtis JR, et al. Association between Acute Care and Critical Illness Hospitalization and Cognitive Function in Older Adults. JAMA J Am Med Assoc. 2010:763-.
121. James BD, Wilson RS, Capuano AW, Boyle PA, Shah RC, Lamar M, et al. Hospitalization, Alzheimer's Disease and Related Neuropathologies, and Cognitive Decline. Ann Neurol. 2019:844-.
122. Fong TG, Inouye SK. The inter-relationship between delirium and dementia: the importance of delirium prevention. Nat Rev Neurol. 2022:579-.
123. Fu P, Yung KKL. Air Pollution and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 2020:701-.
124. Kilian J, Kitazawa M. The emerging risk of exposure to air pollution on cognitive decline and Alzheimer's disease - Evidence from epidemiological and animal studies. Biomed J. 2018:141-.
125. Åström DO, Adolfsson R, Segersson D, Forsberg B, Oudin A. Local Contrasts in Concentration of Ambient Particulate Air Pollution (PM2.5) and Incidence of Alzheimer's Disease and Dementia: Results from the Betula Cohort in Northern Sweden. J Alzheimers Dis. 2021:83-.
126. Alemany S, Crous-Bou M, Vilor-Tejedor N, Milà-Alomà M, Suárez-Calvet M, Salvadó G, et al. Associations between air pollution and biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively unimpaired individuals. Environ Int. 2021: .
127. Cataldo JK, Prochaska JJ, Glantz SA. Cigarette Smoking is a Risk Factor for Alzheimer's Disease: An Analysis Controlling for Tobacco Industry Affiliation. J Alzheimers Dis. 2010:465-.
128. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Guo JJ, Zhao Y. Smoking Is Associated with an Increased Risk of Dementia: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies with Investigation of Potential Effect Modifiers. PLOS ONE. 2015:e.
129. Aggarwal NT, Bienias JL, Bennett DA, Wilson RS, Morris MC, Schneider JA, et al. The Relation of Cigarette Smoking to Incident Alzheimer's Disease in a Biracial Urban Community Population. Neuroepidemiology. 2006:140-.
130. Merchant C, Tang MX, Albert S, Manly J, Stern Y, Mayeux R. The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. Neurology. 1999:1408-.
131. Bai A, Jin Y, Huang Y. Impact of secondhand smoke exposure on cognitive function among middle-aged and older women in China: findings from three waves of the China Health and Retirement Longitudinal Study. BMJ Open. 2020:e.
132. Barnes DE, Haight TJ, Mehta KM, Carlson MC, Kuller LH, Tager IB. Secondhand Smoke, Vascular Disease, and Dementia Incidence: Findings From the Cardiovascular Health Cognition Study. Am J Epidemiol. 2010:292-.
133. Richardson JR, Roy A, Shalat SL, Von Stein RT, Hossain MM, Buckley B, et al. Elevated Serum Pesticide Levels and Risk for Alzheimer Disease. JAMA Neurol. 2014: .
134. Yan D, Zhang Y, Liu L, Yan H. Pesticide exposure and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2016: .
135. Li G, Kim C, Kim J, Yoon H, Zhou H, Kim J. Common Pesticide, Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), Increases Amyloid-β Levels by Impairing the Function of ABCA1 and IDE: Implication for Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2015:109-.
136. Paroni G, Bisceglia P, Seripa D. Understanding the Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis JAD. 2019:493-.
137. Ratan Y, Rajput A, Maleysm S, Pareek A, Jain V, Pareek A, et al. An Insight into Cellular and Molecular Mechanisms Underlying the Pathogenesis of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. Biomedicines. 2023: .
138. Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao Y. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. Mol Neurodegener. 2020: .

139. Lazarevic V, Fieńko S, Andres-Alonso M, Anni D, Ivanova D, Montenegro-Venegas C, et al. Physiological Concentrations of Amyloid Beta Regulate Recycling of Synaptic Vesicles via Alpha7 Acetylcholine Receptor and CDK5/Calcineurin Signaling. Front Mol Neurosci. 2017: .
140. Pearson HA, Peers C. Physiological roles for amyloid beta peptides. J Physiol. 2006:5-.
141. Morley JE, Farr SA, Nguyen AD, Xu F. What is the Physiological Function of Amyloid-Beta Protein? J Nutr Health Aging. What is the Physiological Function of Amyloid-Beta Protein? J Nutr Health Aging. 2019:225-.
142. Grimm MOW, Grimm HS, Hartmann T. Amyloid beta as a regulator of lipid homeostasis. Trends Mol Med. 2007:337-.
143. Götz J, Eckert A, Matamales M, Ittner LM, Liu X. Modes of Aβ toxicity in Alzheimer's disease. Cell Mol Life Sci CMLS. 2011:3359-.
144. Tiwari MK, Kepp KP. Modeling the Aggregation Propensity and Toxicity of Amyloid-β Variants. J Alzheimers Dis JAD. 2015:215-.
145. Vitolo OV, Sant'Angelo A, Costanzo V, Battaglia F, Arancio O, Shelanski M. Amyloid beta -peptide inhibition of the PKA/CREB pathway and long-term potentiation: reversibility by drugs that enhance cAMP signaling. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002:13217-.
146. Behl C. In 2024, the amyloid-cascade-hypothesis still remains a working hypothesis, no less but certainly no more. Front Aging Neurosci. 2024: .
147. Korczyn AD. The amyloid cascade hypothesis. Alzheimers Dement. 2008:176-.
148. Kepp KP, Robakis NK, Høilund-Carlsen PF, Sensi SL, Vissel B. The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review. Brain. 2023:3969-.
149. Wu T, Lin D, Cheng Y, Jiang S, Riaz MW, Fu N, et al. Amyloid Cascade Hypothesis for the Treatment of Alzheimer's Disease: Progress and Challenges. Aging Dis. 2022: .
150. Herrup K. The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. Nat Neurosci. 2015:794-.
151. Avila J, Lucas JJ, Pérez M, Hernández F. Role of Tau Protein in Both Physiological and Pathological Conditions. Physiol Rev. 2004:361-.
152. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. Nat Rev Neurosci. 2016:22-.
153. Lacovich V, Espindola SL, Alloatti M, Pozo Devoto V, Cromberg LE, Čarná ME, et al. Tau Isoforms Imbalance Impairs the Axonal Transport of the Amyloid Precursor Protein in Human Neurons. J Neurosci. 2017:58-.
154. Mueller RL, Combs B, Alhadidy MM, Brady ST, Morfini GA, Kanaan NM. Tau: A Signaling Hub Protein. Front Mol Neurosci. 2021: .
155. Medeiros R, Baglietto-Vargas D, LaFerla FM. The Role of Tau in Alzheimer's Disease and Related Disorders. CNS Neurosci Ther. 2011:514-.
156. Pooler AM, Noble W, Hanger DP. A role for tau at the synapse in Alzheimer's disease pathogenesis. Neuropharmacology. 2014:1-.
157. Penke B, Szűcs M, Bogár F. Oligomerization and Conformational Change Turn Monomeric β-Amyloid and Tau Proteins Toxic: Their Role in Alzheimer's Pathogenesis. Molecules. 2020: .
158. Busche MA, Hyman BT. Synergy between amyloid-β and tau in Alzheimer's disease. Nat Neurosci. 2020:1183-.
159. Zhang H, Wei W, Zhao M, Ma L, Jiang X, Pei H, et al. Interaction between Aβ and Tau in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. Int J Biol Sci. 2021:2181-.
160. Gulisano W, Maugeri D, Baltrons MA, Fà M, Amato A, Palmeri A, et al. Role of Amyloid-β and Tau Proteins in Alzheimer's Disease: Confuting the Amyloid Cascade. J Alzheimers Dis. 2018: .
161. Rajmohan R, Reddy PH. Amyloid-Beta and Phosphorylated Tau Accumulations Cause Abnormalities at Synapses of Alzheimer's disease Neurons. J Alzheimers Dis. 2017:975-.
162. Ittner LM, Ke YD, Delerue F, Bi M, Gladbach A, Van Eersel J, et al. Dendritic Function of Tau Mediates Amyloid-β Toxicity in Alzheimer's Disease Mouse Models. Cell. 2010:387-.
163. Zhu WM, Neuhaus A, Beard DJ, Sutherland BA, DeLuca GC. Neurovascular coupling mechanisms in health and neurovascular uncoupling in Alzheimer's disease. Brain. 2022:2276-.
164. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv. 2018:575-.
165. Reddy PH, Oliver DM. Amyloid Beta and Phosphorylated Tau-Induced Defective Autophagy and Mitophagy in Alzheimer's Disease. Cells. 2019: .
166. Zhu X, Raina AK, Perry G, Smith MA. Alzheimer's disease: the two-hit hypothesis. Lancet Neurol. 2004:219-.
167. DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. Ann Neurol. 1990:457-.
168. Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. Neurology. 2002:1791-.
169. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretzschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. Acta Neuropathol (Berl). 2006:389-.
170. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol. 1991;82(4):239-59.
171. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Neurology. 1991:479-.
172. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011: .
173. Thal DR, Griffin WST, De Vos RAI, Ghebremedhin E. Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. Acta Neuropathol (Berl). 2008:599-.

174. Brenowitz WD, Monsell SE, Schmitt FA, Kukull WA, Nelson PT. Hippocampal Sclerosis of Aging is a Key Alzheimer's Disease Mimic: Clinical-Pathologic Correlations and Comparisons with both Alzheimer's Disease and Non-Tauopathic Frontotemporal Lobar Degeneration. J Alzheimers Dis. 2014:691-.
175. Dickson DW, Davies P, Bevona C, Van Hoeven KH, Factor SM, Grober E, et al. Hippocampal sclerosis: a common pathological feature of dementia in very old (≥80 years of age) humans. Acta Neuropathol (Berl). 1994:212-.
176. Nho K, Saykin AJ, Alzheimer's D, Nelson PT. Hippocampal Sclerosis of Aging, a Common Alzheimer's Disease "Mimic": Risk Genotypes are Associated with Brain Atrophy Outside the Temporal Lobe. J Alzheimers Dis JAD. 2016:373-.
177. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. Lancet. 2011;377(9770):1019-31.
178. Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Tang MX, Schupf N, Stern Y. Survival in Alzheimer disease: a multiethnic, population-based study of incident cases. Neurology. 2008;71(19):1489-95.
179. Rountree SD, Chan W, Pavlik VN, Darby EJ, Doody RS. Factors that influence survival in a probable Alzheimer disease cohort. Alzheimers Res Ther. 2012;4(3).
180. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. Neurobiol Aging. 1997;18(4):351-7.
181. Jack CR, Jr., Andrews SJ, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for the diagnosis and staging of Alzheimer's disease. Nat Med. 2024;30(8):2121-4.
182. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. 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. Alzheimers Dement. 2011;7(3):263-9.
183. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):280-92.
184. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol. 2007;6(8):734-46.
185. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):270-9.
186. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol. 2014;13(6):614-29.
187. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018;14(4):535-62.
188. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. Neurology. 2016;87(5):539-47.
189. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2012;8(1):1-13.
190. Lowe VJ, Lundt ES, Albertson SM, Przybelski SA, Senjem ML, Parisi JE, et al. Neuroimaging correlates with neuropathologic schemes in neurodegenerative disease. Alzheimers Dement. 2019;15(7):927-39.
191. La Joie R, Ayakta N, Seeley WW, Borys E, Boxer AL, Decarli C, et al. Multisite study of the relationships between [C]PIB-PET Centiloid values and measures of Alzheimer's disease neuropathology. Alzheimers & Dementia. 2019;15(2):205-16.
192. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. Lancet Neurol. 2012;11(8):669-78.
193. Murray ME, Lowe VJ, Graff-Radford NR, Liesinger AM, Cannon A, Przybelski SA, et al. Clinicopathologic and 11C-Pittsburgh compound B implications of Thal amyloid phase across the Alzheimer's disease spectrum. Brain. 2015;138(Pt 5):1370-81.
194. Thal DR, Beach TG, Zanette M, Heurling K, Chakrabarty A, Ismail A, et al. [(18)F]flutemetamol amyloid positron emission tomography in preclinical and symptomatic Alzheimer's disease: specific detection of advanced phases of amyloid-beta pathology. Alzheimers Dement. 2015;11(8):975-85.
195. Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MD, Sr., Lu M, Arora AK, Truocchio SP, et al. Positron Emission Tomography Imaging With [18F]flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes. JAMA Neurol. 2020;77(7):829-39.
196. Kang JH, Korecka M, Lee EB, Cousins KAQ, Tropea TF, Chen-Plotkin AA, et al. Alzheimer Disease Biomarkers: Moving from CSF to Plasma for Reliable Detection of Amyloid and tau Pathology. Clin Chem. 2023;69(11):1247-59.
197. Cheung CY, Ran AR, Wang S, Chan VTT, Sham K, Hilal S, et al. A deep learning model for detection of Alzheimer's disease based on retinal photographs: a retrospective, multicentre case-control study. Lancet Digit Health. 2022;4(11):e806-e15.

198. Zhou Y, Chia MA, Wagner SK, Ayhan MS, Williamson DJ, Struyven RR, et al. A foundation model for generalizable disease detection from retinal images. Nature. 2023;622(7981):156-63.
199. Markowitsch HJ, Staniloiu A. Amnesic disorders. Lancet. 2012;380(9851):1429-40.
200. Mortamais M, Ash JA, Harrison J, Kaye J, Kramer J, Randolph C, et al. Detecting cognitive changes in preclinical Alzheimer's disease: A review of its feasibility. Alzheimers Dement. 2017;13(4):468-92.
201. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1957;20(1):11-21.
202. Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG. Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. J Neurosci. 1986;6(10):2950-67.
203. Peters F, Collette F, Degueldre C, Sterpenich V, Majerus S, Salmon E. The neural correlates of verbal short-term memory in Alzheimer's disease: an fMRI study. Brain. 2009;132(Pt 7):1833-46.
204. Wagner M, Wolf S, Reischies FM, Daerr M, Wolfsgruber S, Jessen F, et al. Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. Neurology. 2012;78(6):379-86.
205. Ahmed S, Mitchell J, Arnold R, Dawson K, Nestor PJ, Hodges JR. Memory complaints in mild cognitive impairment, worried well, and semantic dementia patients. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2008;22(3):227-35.
206. Battle DE. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). Codas. 2013;25(2):191-2.
207. Stokholm J, Vogel A, Gade A, Waldemar G. Heterogeneity in executive impairment in patients with very mild Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn. 2006;22(1):54-9.
208. Harwood DG, Sultzer DL, Wheatley MV. Impaired insight in Alzheimer disease: association with cognitive deficits, psychiatric symptoms, and behavioral disturbances. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. 2000;13(2):83-8.
209. Mizrahi R, Starkstein SE, Jorge R, Robinson RG. Phenomenology and clinical correlates of delusions in Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2006;14(7):573-81.
210. Mcdaniel KD, Edland SD, Heyman A, Harrell L, Henderson V, Wiederholt WC, et al. Relationship between Level of Insight and Severity of Dementia in Alzheimer-Disease. Alz Dis Assoc Dis. 1995;9(2):101-4.
211. Parakh R, Roy E, Koo E, Black S. Pantomime and imitation of limb gestures in relation to the severity of Alzheimer's disease. Brain Cogn. 2004;55(2):272-4.
212. Kato M, Meguro K, Sato M, Shimada Y, Yamazaki H, Saito H, et al. Ideomotor apraxia in patients with Alzheimer disease: why do they use their body parts as objects? Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. 2001;14(1):45-52.
213. Giannakopoulos P, Duc M, Gold G, Hof PR, Michel JP, Bouras C. Pathologic correlates of apraxia in Alzheimer disease. Arch Neurol. 1998;55(5):689-95.
214. Sarazin M, Stern Y, Berr C, Riba A, Albert M, Brandt J, et al. Neuropsychological predictors of dependency in patients with Alzheimer disease. Neurology. 2005;64(6):1027-31.
215. Rahayel S, Frasnelli J, Joubert S. The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. Behav Brain Res. 2012;231(1):60-74.
216. Sun GH, Raji CA, Maceachern MP, Burke JF. Olfactory identification testing as a predictor of the development of Alzheimer's dementia: a systematic review. Laryngoscope. 2012;122(7):1455-62.
217. Bahar-Fuchs A, Moss S, Rowe C, Savage G. Olfactory performance in AD, aMCI, and healthy ageing: a unirhinal approach. Chem Senses. 2010;35(9):855-62.
218. Stamps JJ, Bartoshuk LM, Heilman KM. A brief olfactory test for Alzheimer's disease. J Neurol Sci. 2013;333(1-2):19-24.
219. Quarmley M, Moberg PJ, Mechanic-Hamilton D, Kabadi S, Arnold SE, Wolk DA, et al. Odor Identification Screening Improves Diagnostic Classification in Incipient Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2017;55(4):1497-507.
220. Ju YE, McLeland JS, Toedebusch CD, Xiong C, Fagan AM, Duntley SP, et al. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. JAMA Neurol. 2013;70(5):587-93.
221. Spira AP, Gamaldo AA, An Y, Wu MN, Simonsick EM, Bilgel M, et al. Self-reported sleep and beta-amyloid deposition in community-dwelling older adults. JAMA Neurol. 2013;70(12):1537-43.
222. Brown BM, Rainey-Smith SR, Villemagne VL, Weinborn M, Bucks RS, Sohrabi HR, et al. The Relationship between Sleep Quality and Brain Amyloid Burden. Sleep. 2016;39(5):1063-8.
223. Hauser WA, Morris ML, Heston LL, Anderson VE. Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. Neurology. 1986;36(9):1226-30.
224. Irizarry MC, Jin S, He F, Emond JA, Raman R, Thomas RG, et al. Incidence of new-onset seizures in mild to moderate Alzheimer disease. Arch Neurol. 2012;69(3):368-72.
225. Zarea A, Charbonnier C, Rovelet-Lecrux A, Nicolas G, Rousseau S, Borden A, et al. Seizures in dominantly inherited Alzheimer disease. Neurology. 2016;87(9):912-9.

226. Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. Lancet Neurol. 2017;16(4):311-22.
227. Portet F, Scarmeas N, Cosentino S, Helzner EP, Stern Y. Extrapyramidal Signs Before and After Diagnosis of Incident Alzheimer Disease in a Prospective Population Study. Arch Neurol-Chicago. 2009;66(9):1120-6.
228. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. 1984;34(7):939-44.
229. Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, Bouwman FH, Carrillo M, Dickerson BC, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. Lancet Neurol. 2021;20(3):222-34.
230. Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. Brain. 2007;130(Pt 10):2636-45.
231. Whitwell JL, Dickson DW, Murray ME, Weigand SD, Tosakulwong N, Senjem ML, et al. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. Lancet Neurol. 2012;11(10):868-77.
232. Ridgway GR, Lehmann M, Barnes J, Rohrer JD, Warren JD, Crutch SJ, et al. Early-onset Alzheimer disease clinical variants: multivariate analyses of cortical thickness. Neurology. 2012;79(1):80-4.
233. Balasa M, Gelpi E, Antonell A, Rey MJ, Sanchez-Valle R, Molinuevo JL, et al. Clinical features and APOE genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease. Neurology. 2011;76(20):1720-5.
234. van der Flier WM, Pijnenburg YA, Fox NC, Scheltens P. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE varepsilon4 allele. Lancet Neurol. 2011;10(3):280-8.
235. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 1999;56(3):303-8.
236. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadon G, et al. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. Neurology. 1996;46(3):661-5.
237. Vos SJB, Verhey F, Frölich L, Kornhuber J, Wiltfang J, Maier W, et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. Brain. 2015;138:1327-38.
238. Wolk D, Salloway S, Dickerson B. Putting the New Alzheimer Disease Amyloid, Tau, Neurodegeneration (AT[N]) Diagnostic System to the Test. JAMA. 2019;321(23):2289-91.
239. Morris JC, Blennow K, Froelich L, Nordberg A, Soininen H, Waldemar G, et al. Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's disease: recommendations. J Intern Med. 2014;275(3):204-13.
240. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005;53(4):695-9.
241. Davis DH, Creavin ST, Yip JL, Noel-Storr AH, Brayne C, Cullum S. Montreal Cognitive Assessment for the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(10):CD010775.
242. Rossetti HC, Lacritz LH, Cullum CM, Weiner MF. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. Neurology. 2011;77(13):1272-5.
243. Shaughnessy L, Sheard S, Goldfarb D, Atri A. Cognitive Assessment of Alzheimer's Disease and Dementias in Clinical Practice: Pragmatics of Brief Instruments and Neuropsychological Evaluation. J Clin Psychiatry. 2019;80(4).
244. van de Pol LA, Hensel A, Barkhof F, Gertz HJ, Scheltens P, van der Flier WM. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. Neurology. 2006;66(2):236-8.
245. Barkhof F, Polvikoski TM, van Straaten EC, Kalaria RN, Sulkava R, Aronen HJ, et al. The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. Neurology. 2007;69(15):1521-7.
246. Whitwell JL, Josephs KA, Murray ME, Kantarci K, Przybelski SA, Weigand SD, et al. MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy: a voxel-based morphometry study. Neurology. 2008;71(10):743-9.
247. Kantarci K, Avula R, Senjem ML, Samikoglu AR, Zhang B, Weigand SD, et al. Dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease: neurodegenerative patterns characterized by DTI. Neurology. 2010;74(22):1814-21.
248. Raji CA, Lopez OL, Kuller LH, Carmichael OT, Becker JT. Age, Alzheimer disease, and brain structure. Neurology. 2009;73(22):1899-905.
249. Wahlund LO, Almkvist O, Blennow K, Engedahl K, Johansson A, Waldemar G, et al. Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup. Top Magn Reson Imaging. 2005;16(6):427-37.
250. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. J Prev Alzheimers Dis. 2023;10(3):362-77.
251. Dickerson BC, Wolk DA, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. Neurology. 2012;78(2):84-90.

252. Adak S, Illouz K, Gorman W, Tandon R, Zimmerman EA, Guariglia R, et al. Predicting the rate of cognitive decline in aging and early Alzheimer disease. Neurology. 2004;63(1):108-14.
253. McEvoy LK, Holland D, Hagler DJ, Jr., Fennema-Notestine C, Brewer JB, Dale AM, et al. Mild cognitive impairment: baseline and longitudinal structural MR imaging measures improve predictive prognosis. Radiology. 2011;259(3):834-43.
254. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. Ann Neurol. 1997;42(1):85-94.
255. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. JAMA. 2001;286(17):2120-7.
256. Powers WJ, Perlmutter JS, Videen TO, Herscovitch P, Griffeth LK, Royal HD, et al. Blinded clinical evaluation of positron emission tomography for diagnosis of probable Alzheimer's disease. Neurology. 1992;42(4):765-70.
257. O'Brien JL, O'Keefe KM, LaViolette PS, DeLuca AN, Blacker D, Dickerson BC, et al. Longitudinal fMRI in elderly reveals loss of hippocampal activation with clinical decline. Neurology. 2010;74(24):1969-76.
258. Pickut BA, Saerens J, Marien P, Borggreve F, Goeman J, Vandevivere J, et al. Discriminative use of SPECT in frontal lobe-type dementia versus (senile) dementia of the Alzheimer's type. J Nucl Med. 1997;38(6):929-34.
259. Ishii K, Sakamoto S, Sasaki M, Kitagaki H, Yamaji S, Hashimoto M, et al. Cerebral glucose metabolism in patients with frontotemporal dementia. J Nucl Med. 1998;39(11):1875-8.
260. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Brain. 2007;130(Pt 10):2616-35.
261. Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C, Chaudhary K, Gareen I, Hanna L, et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. JAMA. 2019;321(13):1286-94.
262. Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Buerger K, et al. Cerebral amyloid-beta PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. Lancet Neurol. 2011;10(5):424-35.
263. Wolk DA, Grachev ID, Buckley C, Kazi H, Grady MS, Trojanowski JQ, et al. Association between in vivo fluorine 18-labeled flutemetamol amyloid positron emission tomography imaging and in vivo cerebral cortical histopathology. Arch Neurol. 2011;68(11):1398-403.
264. Fleisher AS, Chen K, Liu X, Roontiva A, Thiyyagura P, Ayutyanont N, et al. Using positron emission tomography and florbetapir F18 to image cortical amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease. Arch Neurol. 2011;68(11):1404-11.
265. Wolk DA, Zhang Z, Boudhar S, Clark CM, Pontecorvo MJ, Arnold SE. Amyloid imaging in Alzheimer's disease: comparison of florbetapir and Pittsburgh compound-B positron emission tomography. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83(9):923-6.
266. Lim YY, Ellis KA, Pietrzak RH, Ames D, Darby D, Harrington K, et al. Stronger effect of amyloid load than APOE genotype on cognitive decline in healthy older adults. Neurology. 2012;79(16):1645-52.
267. Rabinovici GD, Knopman DS, Arbizu J, Benzinger TLS, Donohoe KJ, Hansson O, et al. Updated appropriate use criteria for amyloid and tau PET: A report from the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging Workgroup. Alzheimers Dement. 2025;21(1):e14338.
268. Xia C, Makaretz SJ, Caso C, McGinnis S, Gomperts SN, Sepulcre J, et al. Association of In Vivo [18F]AV-1451 Tau PET Imaging Results With Cortical Atrophy and Symptoms in Typical and Atypical Alzheimer Disease. JAMA Neurol. 2017;74(4):427-36.
269. Villemagne VL, Okamura N, Rowe CC. Untangling tau imaging. Alzheimers Dement (Amst). 2016;4:39-42.
270. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol. 2010;9(11):1118-27.
271. Galasko D. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer disease: a fractional improvement? Arch Neurol. 2003;60(9):1195-6.
272. Bateman RJ, Wen G, Morris JC, Holtzman DM. Fluctuations of CSF amyloid-beta levels: implications for a diagnostic and therapeutic biomarker. Neurology. 2007;68(9):666-9.
273. Bouwman FH, van der Flier WM, Schoonenboom NS, van Elk EJ, Kok A, Rijmen F, et al. Longitudinal changes of CSF biomarkers in memory clinic patients. Neurology. 2007;69(10):1006-11.
274. Sonnen JA, Montine KS, Quinn JF, Kaye JA, Breitner JC, Montine TJ. Biomarkers for cognitive impairment and dementia in elderly people. Lancet Neurol. 2008;7(8):704-14.
275. Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, Janelidze S, Benedet AL, Rodriguez JL, et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. Lancet Neurol. 2020;19(5):422-33.
276. Mattsson-Carlgren N, Janelidze S, Palmqvist S, Cullen N, Svenningsson AL, Strandberg O, et al. Longitudinal plasma p-tau217 is increased in early stages of Alzheimer's disease. Brain. 2020;143(11):3234-41.
277. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, et al. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. JAMA. 2020;324(8):772-81.

278. Schindler SE, Petersen KK, Saef B, Tosun D, Shaw LM, Zetterberg H, et al. Head-to-head comparison of leading blood tests for Alzheimer's disease pathology. Alzheimers Dement. 2024;20(11):8074-96.
279. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. JAMA. 1995;273(16):1274-8.
280. Pagano J FJ, Wood EM, et al. Clinical genetic testing for Alzheimer disease and related dementias. Practical Neurology (US). 2024;23(5):13-22.
281. Nelson PT, Brayne C, Flanagan ME, Abner EL, Agrawal S, Attems J, et al. Frequency of LATE neuropathologic change across the spectrum of Alzheimer's disease neuropathology: combined data from 13 community-based or population-based autopsy cohorts. Acta Neuropathol. 2022;144(1):27-44.
282. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. Brain. 2019;142(6):1503-27.
283. Nelson PT, Schneider JA, Jicha GA, Duong MT, Wolk DA. When Alzheimer's is LATE: Why Does it Matter? Annals of Neurology. 2023;94(2):211-22.
284. McDade EM. Alzheimer Disease. Continuum (Minneap Minn). 2022;28(3):648-75.
285. Cummings J, Osse AML, Cammann D, Powell J, Chen J. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease. BioDrugs. 2024;38(1):5-22.
286. Jacobson SA, Sabbagh MN. Donepezil: potential neuroprotective and disease-modifying effects. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008;4(10):1363-9.
287. Shigeta M, Homma A. Donepezil for Alzheimer's disease: pharmacodynamic, pharmacokinetic, and clinical profiles. CNS Drug Rev. 2001;7(4):353-68.
288. Marucci G, Buccioni M, Ben DD, Lambertucci C, Volpini R, Amenta F. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. Neuropharmacology. 2021;190:108352.
289. Mesulam M, Guillozet A, Shaw P, Quinn B. Widely spread butyrylcholinesterase can hydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain. Neurobiol Dis. 2002;9(1):88-93.
290. Darvesh S, Walsh R, Kumar R, Caines A, Roberts S, Magee D, et al. Inhibition of human cholinesterases by drugs used to treat Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2003;17(2):117-26.
291. Maelicke A. Allosteric modulation of nicotinic receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2000;11 Suppl 1:11-8.
292. Perry E, Martin-Ruiz C, Lee M, Griffiths M, Johnson M, Piggott M, et al. Nicotinic receptor subtypes in human brain ageing, Alzheimer and Lewy body diseases. Eur J Pharmacol. 2000;393(1-3):215-22.
293. Mohapel P, Leanza G, Kokaia M, Lindvall O. Forebrain acetylcholine regulates adult hippocampal neurogenesis and learning. Neurobiol Aging. 2005;26(6):939-46.
294. Seltzer B. Galantamine-ER for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. Clin Interv Aging. 2010;5:1-6.
295. Xu H, Garcia-Ptacek S, Jönsson L, Wimo A, Nordström P, Eriksdotter M. Long-term Effects of Cholinesterase Inhibitors on Cognitive Decline and Mortality. Neurology. 2021;96(17):e2220-e30.
296. Zuin M, Cherubini A, Volpato S, Ferrucci L, Zuliani G. Acetyl-cholinesterase-inhibitors slow cognitive decline and decrease overall mortality in older patients with dementia. Sci Rep. 2022;12(1):12214.
297. Darreh-Shori T, Jelic V. Safety and tolerability of transdermal and oral rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. Expert Opin Drug Saf. 2010;9(1):167-76.
298. Lipton SA. Pathologically-activated therapeutics for neuroprotection: mechanism of NMDA receptor block by memantine and S-nitrosylation. Curr Drug Targets. 2007;8(5):621-32.
299. Wu HM, Tzeng NS, Qian L, Wei SJ, Hu X, Chen SH, et al. Novel neuroprotective mechanisms of memantine: increase in neurotrophic factor release from astroglia and anti-inflammation by preventing microglial activation. Neuropsychopharmacology. 2009;34(10):2344-57.
300. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2006(2):Cd003154.
301. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. Eur J Neurol. 2015;22(6):889-98.
302. Rafii MS, Aisen PS. Detection and treatment of Alzheimer's disease in its preclinical stage. Nat Aging. 2023;3(5):520-31.
303. Vandenberghe R, Rinne JO, Boada M, Katayama S, Scheltens P, Vellas B, et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. Alzheimers Res Ther. 2016;8(1):18.
304. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2014;370(4):311-21.
305. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. Nature. 2016;537(7618):50-6.

306. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. JAMA Neurol. 2022;79(1):13-21.
307. Food U, Administration D. FDA grants accelerated approval for Alzheimer's drug. FDA News Release. 2021.
308. Perneczky R, Dom G, Chan A, Falkai P, Bassetti C. Anti-amyloid antibody treatments for Alzheimer's disease. Eur J Neurol. 2024;31(2):e16049.
309. Bateman RJ, Smith J, Donohue MC, Delmar P, Abbas R, Salloway S, et al. Two phase 3 trials of gantenerumab in early Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine. 2023;389(20):1862-76.
310. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-Aβ protofibril antibody. Alzheimers Res Ther. 2021;13(1):80.
311. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2023;388(1):9-21.
312. Kang C. Donanemab: first approval. Drugs. 2024;84(10):1313-8.
313. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. Jama. 2023;330(6):512-27.
314. Lilly E. Donanemab Significantly Slowed Cognitive and Functional Decline in Phase 3 Study of Early Alzheimer's Disease. Press release. 2023.
315. Cummings J, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions. 2024;10(2):e12465.
316. Pardridge WM. Blood-brain barrier drug delivery of IgG fusion proteins with a transferrin receptor monoclonal antibody. Expert Opin Drug Deliv. 2015;12(2):207-22.
317. Kerchner GA, editor Novel Approaches to Amyloid: Trontinemab and Beyond. Alzheimer's Association International Conference; 2024: ALZ.
318. Egan MF, Kost J, Tariot PN, Aisen PS, Cummings JL, Vellas B, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2018;378(18):1691-703.
319. Egan MF, Mukai Y, Voss T, Kost J, Stone J, Furtek C, et al. Further analyses of the safety of verubecestat in the phase 3 EPOCH trial of mild-to-moderate Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2019;11(1):68.
320. Wessels AM, Tariot PN, Zimmer JA, Selzler KJ, Bragg SM, Andersen SW, et al. Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease: The AMARANTH and DAYBREAK-ALZ Randomized Clinical Trials. JAMA Neurol. 2020;77(2):199-209.
321. Sperling R, Henley D, Aisen PS, Raman R, Donohue MC, Ernstrom K, et al. Findings of Efficacy, Safety, and Biomarker Outcomes of Atabecestat in Preclinical Alzheimer Disease: A Truncated Randomized Phase 2b/3 Clinical Trial. JAMA Neurol. 2021;78(3):293-301.
322. Miranda A, Montiel E, Ulrich H, Paz C. Selective Secretase Targeting for Alzheimer's Disease Therapy. J Alzheimers Dis. 2021;81(1):1-17.
323. Zhang Y, Chen H, Li R, Sterling K, Song W. Amyloid β-based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):248.
324. Liu E, Zhang Y, Wang JZ. Updates in Alzheimer's disease: from basic research to diagnosis and therapies. Transl Neurodegener. 2024;13(1):45.
325. Mummery CJ, Börjesson-Hanson A, Blackburn DJ, Vijverberg EG, De Deyn PP, Ducharme S, et al. Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPTRx in mild Alzheimer's disease: a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial. Nature medicine. 2023;29(6):1437-47.
326. Congdon EE, Ji C, Tetlow AM, Jiang Y, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease: current status and future directions. Nature Reviews Neurology. 2023;19(12):715-36.
327. Min S-W, Chen X, Tracy TE, Li Y, Zhou Y, Wang C, et al. Critical role of acetylation in tau-mediated neurodegeneration and cognitive deficits. Nature medicine. 2015;21(10):1154-62.
328. Howard R, Zubko O, Bradley R, Harper E, Pank L, O'brien J, et al. Minocycline at 2 different dosages vs placebo for patients with mild Alzheimer disease: a randomized clinical trial. JAMA neurology. 2020;77(2):164-74.
329. Kontsekova E, Zilka N, Kovacech B, Novak P, Novak M. First-in-man tau vaccine targeting structural determinants essential for pathological tau-tau interaction reduces tau oligomerisation and neurofibrillary degeneration in an Alzheimer's disease model. Alzheimers Res Ther. 2014;6(4):44.
330. Novak P, Schmidt R, Kontsekova E, Zilka N, Kovacech B, Skrabana R, et al. Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. Lancet Neurol. 2017;16(2):123-34.
331. Novak P, Schmidt R, Kontsekova E, Kovacech B, Smolek T, Katina S, et al. FUNDAMANT: an interventional 72-week phase 1 follow-up study of AADvac1, an active immunotherapy against tau protein pathology in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2018;10(1):108.
332. Novak P, Kovacech B, Katina S, Schmidt R, Scheltens P, Kontsekova E, et al. ADAMANT: a placebo-controlled randomized phase 2 study of AADvac1, an active immunotherapy against pathological tau in Alzheimer's disease. Nat Aging. 2021;1(6):521-34.
333. Vaccine AT, editor Hints of Slowing Neurodegeneration. Alzforum nd https://www alzforum org/news/conference-coverage/active-tau-vaccine-hints-slowing-neurodegeneration; 2020.
334. Hickman DT, López-Deber MP, Ndao DM, Silva AB, Nand D, Pihlgren M, et al. Sequence-independent control of peptide conformation in liposomal vaccines for targeting protein misfolding diseases. J Biol Chem. 2011;286(16):13966-76.
335. Francis N, Schots L, Witte A. UCB Presents Encouraging Data on Bepranemab in Early Alzheimer's Disease in Phase 2a Study at CTAD 2024.

336. Roberts M, Sevastou I, Imaizumi Y, Mistry K, Talma S, Dey M, et al. Pre-clinical characterisation of E2814, a high-affinity antibody targeting the microtubule-binding repeat domain of tau for passive immunotherapy in Alzheimer's disease. Acta neuropathologica communications. 2020;8:1-24.
337. Zhou J, Rawal S, Yagi T, Wildsmith KR, Takahashi E, Horie K, et al. E2814: an anti-tau therapy engages its CNS target and affects the downstream tangle-specific biomarker MTBR-tau243 in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. Alzheimer's & Dementia. 2023;19:e082771.
338. Rawal S, Yagi T, Boyd P, Aluri J, Wildsmith KR, Reyderman L. Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity of Single and Multiple Ascending Doses of the Anti-Tau Therapeutic Antibody E2814: A Phase 1, First-In-Human (FIH) Study in Healthy Subjects. Alzheimer's & Dementia. 2023;19:e082752.
339. Sopko R, Golonzhka O, Arndt J, Quan C, Czerkowicz J, Cameron A, et al. Characterization of tau binding by gosuranemab. Neurobiology of Disease. 2020;146:105120.
340. Suzuki N, Hatta T, Ito M, Kusakabe K-i. Anti-amyloid-β antibodies and anti-tau therapies for Alzheimer's disease: recent advances and perspectives. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2024;72(7):602-9.
341. Sigurdsson EM. Tau Immunotherapies for Alzheimer's Disease and Related Tauopathies: Status of Trials and Insights from Preclinical Studies. Journal of Alzheimer's Disease. 2024(Preprint):1-12.
342. Monteiro C, Toth B, Brunstein F, Bobbala A, Datta S, Ceniceros R, et al. Randomized phase II study of the safety and efficacy of semorinemab in participants with mild-to-moderate Alzheimer disease: Lauriet. Neurology. 2023;101(14):e1391-e401.
343. Florian H, Wang D, Arnold SE, Boada M, Guo Q, Jin Z, et al. Tilavonemab in early Alzheimer's disease: results from a phase 2, randomized, double-blind study. Brain. 2023;146(6):2275-84.
344. Jicha GA, Bowser R, Kazam IG, Davies P. Alz-50 and MC-1, a new monoclonal antibody raised to paired helical filaments, recognize conformational epitopes on recombinant tau. Journal of neuroscience research. 1997;48(2):128-32.
345. Fleisher AS, Munsie LM, Perahia DG, Andersen SW, Higgins IA, Hauck PM, et al. Assessment of Efficacy and Safety of Zagotenemab: Results From PERISCOPE-ALZ, a Phase 2 Study in Early Symptomatic Alzheimer Disease. Neurology. 2024;102(5):e208061.
346. Sabbagh MN, Chezem WR, Jin K, Missling CU, Group ALSR. Blarcamesine in Early Alzheimer Disease Phase 2b/3 Randomized Clinical Trial. Alzheimer's & Dementia. 2024;20:e090729.
347. Koh S-H, Kwon HS, Choi SH, Jeong JH, Na HR, Lee CN, et al. Efficacy and safety of GV1001 in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease already receiving donepezil: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. Alzheimer's research & therapy. 2021;13:1-11.
348. Tong R. Phase 3 Trial of Fosgonimeton for Mild to Moderate Alzheimer Disease Initiated. Neurology Advisor. 2023:NA-NA.
349. Dubois B, López-Arrieta J, Lipschitz S, Doskas T, Spiru L, Moroz S, et al. Masitinib for mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, placebo-controlled, phase 3, clinical trial. Alzheimers Res Ther. 2023;15(1):39.
350. Schneider LS, Laudon M, Nir T, Caceres J, Ianniciello G, Capulli M, et al. A Polymorphism Cluster at the 2q12 locus May Predict Response to Piromelatine in Patients with Mild Alzheimer's Disease. J Prev Alzheimers Dis. 2022;9(2):247-54.
351. Hoang K, Watt H, Golemme M, Perry RJ, Ritchie C, Wilson D, et al. Noradrenergic Add-on Therapy with Extended-Release Guanfacine in Alzheimer's Disease (NorAD): study protocol for a randomised clinical trial and COVID-19 amendments. Trials. 2022;23(1):623.
352. Li Z, Ramirez G, Tang R, Paul CKX, Nair M, Henderson S, et al. Modeling digestion, absorption, and ketogenesis after administration of tricaprilin formulations to humans. Eur J Pharm Biopharm. 2023;182:41-52.
353. Devanand DP. Management of neuropsychiatric symptoms in dementia. Curr Opin Neurol. 2023;36(5):498-503.
354. Chi S, Wang C, Jiang T, Zhu XC, Yu JT, Tan L. The prevalence of depression in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Curr Alzheimer Res. 2015;12(2):189-98.
355. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2008;69 Suppl E1:4-7.
356. Santarsieri D, Schwartz TL. Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians. Drugs Context. 2015;4:212290.
357. Dudas R, Malouf R, McCleery J, Dening T. Antidepressants for treating depression in dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2018;8(8):Cd003944.
358. Orgeta V, Tabet N, Nilforooshan R, Howard R. Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 2017;58(3):725-33.
359. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(5):530-8.
360. Kessing LV, Søndergård L, Forman JL, Andersen PK. Antidepressants and dementia. J Affect Disord. 2009;117(1-2):24-9.
361. Wang YC, Tai PA, Poly TN, Islam MM, Yang HC, Wu CC, et al. Increased Risk of Dementia in Patients with Antidepressants: A Meta-Analysis of Observational Studies. Behav Neurol. 2018;2018:5315098.
362. Kwon KJ, Kim HY, Han SH, Shin CY. Future Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease: Focus on Behavioral and Psychological Symptoms. Int J Mol Sci. 2024;25(21).

363. Santabárbara J, Lipnicki DM, Olaya B, Villagrasa B, Bueno-Notivol J, Nuez L, et al. Does Anxiety Increase the Risk of All-Cause Dementia? An Updated Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. J Clin Med. 2020;9(6).
364. Pless A, Ware D, Saggu S, Rehman H, Morgan J, Wang Q. Understanding neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: challenges and advances in diagnosis and treatment. Front Neurosci. 2023;17:1263771.
365. Wolinsky D, Drake K, Bostwick J. Diagnosis and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. Curr Psychiatry Rep. 2018;20(12):117.
366. Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Abraham EH, Chan S, Lanctôt KL. Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5(5):Cd012197.
367. Ravyts SG, Perez E, Donovan EK, Soto P, Dzierzewski JM. Measurement of aggression in older adults. Aggress Violent Behav. 2021;57.
368. Cummings J, Mintzer J, Brodaty H, Sano M, Banerjee S, Devanand DP, et al. Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. Int Psychogeriatr. 2015;27(1):7-17.
369. Lee D, Slomkowski M, Hefting N, Chen D, Larsen KG, Kohegyi E, et al. Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2023;80(12):1307-16.
370. Khoury R, Marx C, Mirgati S, Velury D, Chakkamparambil B, Grossberg GT. AVP-786 as a promising treatment option for Alzheimer's Disease including agitation. Expert Opin Pharmacother. 2021;22(7):783-95.
371. Zhang Y, Ren R, Yang L, Zhang H, Shi Y, Okhravi HR, et al. Sleep in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. Transl Psychiatry. 2022;12(1):136.
372. Wu TT, Zou YL, Xu KD, Jiang XR, Zhou MM, Zhang SB, et al. Insomnia and multiple health outcomes: umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies. Public Health. 2023;215:66-74.
373. McCleery J, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2020;11(11):Cd009178.

2

Frontotemporal Lobar Dejenerasyon ve Frontotemporal Demans Sendromları

NESRİN ERGİN[1], ASLI GÜNDOĞAN[2], DEMET ÖZBABALIK ADAPINAR[3]

[1]Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye
ORCID: 0000-0003-4948-685X

[2]Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
ORCID: 0000-0003-3786-6775

[3]Osmangazi Üniversitesi, Emekli Öğretim Üyesi, Eskişehir, Türkiye
ORCID: 0000-0002-3650-2876

Tanım ve Tarihçe

Frontotemporal lobar dejenerasyon (FTLD), frontal ve temporal lob korteks alanlarının ilerleyici atrofik değişiklikleri ile seyreden bir grup nörodejeneratif hastalıktır. Bu spektrum içindeki hastalıkların farklı genetik ve histopatolojik özellikleri vardır. Genetik, biyobelirteç, görüntüleme ve moleküler gelişmeler ile son yıllarda bu grup hastalıkların ayırt edilmesi kolaylaşmıştır. Farklı ağ yapılarının etkilenmesi ile farklı klinik bulgu ve belirtiler gösteren FTLD hastalıklarının en iyi bilineni, Frontotemporal Demans (FTD) sendromlarıdır. Bu hastalıklar; sosyal, davranış, dil, davranış ve motor bozulmalar ile seyreden geniş bir klinik ile kendini gösterir. Özetle, FTLD bir patolojik terim iken FTD ise bir grup klinik sendromu tanımlayan bir terimdir [1].

Hastalığı ilk tanımlayan kişi olan Arnold Pick, 1892'de ilk olguyu yayınlamıştır. 1926'da, Onari ve Hugo Spatz isimli araştırmacılar, "Pick cisimciği" olarak bilinen ve hastalığa özgün olduğunu düşündükleri bir cins farklı sitoplazmik inklüzyon değişiklikleri ile birlikte hastalığa "Pick hastalığı" adını vermişlerdir. Hastalık, 1994 yılında FTD adını almıştır [2].

Günümüze kadar hastalık tanı kriterleri farklı revizyonlardan geçmiştir. İlk kriterler 1998 de yayınlandığında, hastalık 3 farklı sendrom olarak ayrılmıştır. Bunlar; davranış semptomlarının baskın olduğu FTD davranışsal varyantı (dvFTD), ilerleyici akıcı olmayan afazi (PNFA progressive nonfluent aphasia), semantik lisan bozukluğu ya da semantik demans (SD) olarak isimlendirilmiştir. 2011 de bu kriterler yeniden gözden geçirilmiş, dvFTD ve Primer Progresif Afazi (PPA) olarak iki farklı klinik olarak ayrıştırılmıştır. PPA ise farklı alt gruplara bölünerek, akıcı olamayan varyant (nfvPPA=nonfluent varyant), semantik varyant (svPPA) ve logopenik varyant (lvPPA) olarak yeniden tanımlanmıştır [3, 5].

Epidemiyoloji

FTD 65 yaş ve üzeri hastalardaki demansın üçüncü, daha genç başlangıçlı demansların ise ikinci en sık nedenidir. FTD, Alzheimer hastalığından (AH) farklı olarak daha erken yaşta (ortalama 60 yaşında) ortaya çıksa da sıklıkla 45-65 yaş aralığında başlar. FTD epidemiyolojisi değişken olmakla birlikte, 45 ila 64 yaşları arasındaki her yüz bin kişiden yaklaşık 20'sinde olduğu tahmin edilmektedir. Hastalığın %10'u, 45 yaşından önce, %30'u ise 65 yaşından sonra ortaya çıkar. Hastaların %10 kısmında otozomal dominant bir geçiş olduğu bilinmektedir. dvFTD varyant ve svPPA varyant erkeklerde daha yaygın iken, nfvPPA ağırlıklı olarak kadınlarda görülür. Hekime başvuru yaş ortalaması 58'dir. Hayatta kalma süresi ortalaması ise 7,5 yıldır [6].

Risk faktörleri

FTD esas olarak sporadik bir hastalık olmasına karşın olguların yaklaşık %40'ında genetik önemli bir rol oynamaktadır. Temel anlamda hastalık ailesel ve sporadik olmak üzere iki gruba ayrılır.

a. Ailesel FTD: bir ailede arka arkaya nesiller boyunca birden fazla kişinin hastalığa yakalanmasına verilen isimdir. Bazı ailesel FTD olgularında bir neden bulunamazken, bazılarında ise tek bir gen varlığı saptanır ve bu genetik FTD olarak bilinir. Genetik FTD %13,4 otozomal dominant kalıtıma sahiptir. Bir gen mutasyonuna sahip bir kişinin çocuğunun aynı mutasyona sahip olma şansı % 50'dir. FTD'ın olası gelişiminde 20'den fazla gende mutasyon tespit edilmesine karşın, çoğunluğunu üç genden birinin mutasyonu oluşturur [7,8].

1. MAPT: *17q21.32* kromozomal lokasyonunda yer alır. Ürettiği protein mikrotübüllerle ilişkili protein tau'dur. Hastalığa ilişkin fenotip değişkendir.
2. C9ORF72: *9p21.2* kromozomal lokasyonunda yer alır. Ürettiği protein hücre iskeleti organizasyonundan sorumludur. Bozukluğu heksanükleotid tekrar artışı ile ilgilidir. En sık görülen genetik mutasyondur.
3. GRN: *17 q21.32 2* kromozomal lokasyonunda yer alır. Ürettiği protein progranulin'dir.

Hastalığa neden olabilecek ve mutasyonlardan kaynaklanan diğer nadir genlerden bazıları TARDBP, VCP, CHMP2B, SQSTM1, UBQLN1 ve TBK1'dir.

Bu genlerden bazılarının açılımları ve işlevleri ise şunlardır.

1. TARDBP (TAR DNA-binding protein): RNA işlenmesi ve düzenlenmesi ile ilgili bir proteini kodlar. TDP-43 olarak bilinen bu protein, normalde nükleusta bulunur. FTD ve amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi hastalıklarda sitoplazmaya taşınarak anormal agregatlar oluşturur.
2. VCP (Valosin-containing protein): VCP, hücre içi proteinlerin yıkımında rol oynayan bir proteindir. Hücrelerin stres yanıtında ve mitokondriyal işlevde önemli bir rol oynar. VCP mutasyonları, FTD ve diğer nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.
3. CHMP2B (Charged multivesicular body protein 2B): Hücre içi taşıma ve protein yıkımında görevli olan bir proteini kodlar.
4. SQSTM1 (Sequestosome 1): Hücresel stres yanıtı ve protein yıkımında rol oynayan bir proteini kodlar. Bu genin mutasyonları, FTD ve ALS ile ilişkilidir.
5. UBQLN1 (Ubiquilin 1): Protein yıkımında rol oynayan bir proteindir ve hücre içindeki proteinlerin düzgün bir şekilde işlev görmesini sağlamak için önemlidir.
6. TBK1 (TANK-binding kinase 1): Bağışıklık yanıtı ve hücresel stres yanıtında rol oynayan bir kinazdır.
7. FUS (Fused in Sarcoma): FUS, RNA işlenmesinde rol oynayan bir proteini kodlayan bir gendir. Bu protein, nükleus içinde RNA'nın düzenlenmesi ve taşınmasında önemli bir görev üstlenir. FUS mutasyonları, FTD ve ALS gibi hastalıklarda anormal protein agregatlarının oluşumuna yol açabilir.
8. FET (FET Family of Proteins): FUS, EWSR1 ve TAF15 gibi genleri içeren bir protein ailesini ifade eder. RNA işlenmesi ve hücresel yanıtlar üzerinde etkili olan çeşitli işlevlere sahiptirler.

Tüm bu genler ve mutasyonları sırasında görülebilecek fenotipler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. FTD nedeni genler ve olası fenotipleri

Gen	Kromozom	Sıklık	Nöropatoloji	Fenotip
C9orf72	9	%10	TDP-43 (tip B, A)	FTD, ALS, FTD-ALS
GRN	17	%10	TDP-43 (tip A)	FTD, PPA, KBD
MAPT	17	%10	Tau	Parkinsonizm-FTD, PSP, KBD, AH
TPK-1	12	%5	TDP-43 (tip A, B)	ALS, FTD, FTD-ALS
TARDBP	1	*%5*	TDP-43-ALS	FTD, FTD/ALS-Hareket bozukluğu
FUS	16	%1	FET	ALS
CHMP2B	3	%1	UPS	FTD, ALS, FTD-ALS
VCP-1	9	<%1	TDP-43	Paget kemik hastalığı, İnklüzyon cisimcik myoziti, FTD, ALS
SQSTM1	5	<%1	TDP-43	Paget kemik hastalığı, ALS, FTD, Distal miyopati
CHCHD10	22	<%1	Sınıflandırılamadı	FTD-ALS, Mitokondriyal miyopati
OPTN	10	<%1	TDP-43 (tip A)	ALS, FTD-ALS
UBQLN2	X	<%1	U	FTD-ALS
TUBA4A	2	<%1	TDP-43 (tip A)	ALS, FTD
CCNF	16	<%1	TDP-43	FTD-ALS
TIA1	2	<%1	TDP-43	ALS, FTD-ALS
CYLD	16	<%1	TDP-43	FTD-ALS
ABCA7	19	<%1	**?**	FTD
CTSF	11	<%1	**?**	FTD

FTD: Frontotemporal demans; ALS: Amyotrofik lateral skleroz; PPA: Primer progresif afazi; KBD: Kortikobazal sendrom; PSP: progresif supranükleer plasi; KBD: Kortikobazal dejenerasyon; AH: Alzheimer hastalığı; UPS: Ubiquitin-proteasome sistemi

b. Sporadik FTD: Ailede tek kişide görülen ve saptanabilir gen mutasyonu olmayan olguları tanımlar. Nedenleri henüz çok ortaya konmamış olsa da çevresel faktörler, kardiyovasküler ve geçmişteki psikiyatrik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, eğitim, travma, metabolik ve endokrin hastalıklar etyolojide suçlanmıştır [9,10].

Patofizyoloji

Hastalığın moleküler temelini ve patofizyolojisini, frontal ve temporal alanlarda yoğun olarak saptanan, hücre içi anormal katlanmış proteinlerin birikmesi, astrositoz ve nöroinflamasyon oluşturur. Olguların %50'inde TDP-43 ve progranulin, %45'inde MAPT mutasyonları saptanır. Farklı mutasyonlar farklı patofizyolojileri oluşturur. Örneğin, normalde beyin hücrelerinin yapısal destek sağlamasına yardımcı olan tau proteini, hastalıkta anormal şekilde fosforile olarak tau yumakları adı verilen agregatlar oluşturur. Bu yumaklar, beyin hücrelerinin işlevini bozar ve sonuç olarak hücre ölümlerine yol açar. Diğer taraftan normal şartlar altında RNA işlenmesinde rol oynayan TDP-43 proteini, mutasyonunda çekirdekten sitoplazmaya taşınır ve TDP-43 inklüzyonları adı verilen agregatlar oluşturabilir. Sonuç olarak farklı gen mutasyonları, sorumlu oldukları proteinlerin bozulmasına ve hücre içi birikimlerine yol açarak hastalığın hücresel nedenini oluşturur [11].

Klinik ve alt tipleri

FTD' in klinik belirtileri frontal ve temporal serebral lob tutulumlarına ve tutulumların sıralamasına göre ortaya çıkar. Bu klinik belirtilerin ilk çıkış tipleri ise tanı kriterlerini oluşturur. Hastalığa ait tanı kriterleri son 10

yapılabilir hale gelmiş olup, diğer nörolojik ve psikiyatrik tanılardan da ayrıştırılabilmiştir. Uluslararası Konsensüs Kriterleri olarak bilinen bu güncellenmiş kriterler klinik uygulamada yararlı bulunmuştur. Tanı kriterleri, olası dvFTD için sırasıyla %85-95 ve %82 duyarlılık ve özgüllük sağlar iken, muhtemel dvFTD için bu oran sırasıyla %75-85 ve %95'dir.

Yeni tanı kriterlerine göre FTD farklı alt tiplere ayrılır [12, 14].

a. Frontotemporal Demansın Davranışsal Varyantı (dvFTD):

FTD'ın en sık görülen klinik alt tipidir. Olgularının yaklaşık yarısını oluşturur. Kişilik ve sosyal davranış değişiklikleri, disinhibisyon, apati, empati kaybı, perseveratif ve kompulsif davranışlar, hiperoralite ve yeme-içme alışkanlıklarında değişiklik ile karakterizedir. Yürütücü fonksiyon bozuklukları, ileri düzey düşünme ve planlamayı güçleştirir. Bazı hastalarda davranış bozukluğunun yanı sıra Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) gibi motor bozukluklarda eklenir. Bellek ve oryantasyon gibi diğer kognitif beceriler ise daha az etkilenir. Lisan, görsel-mekânsal işlevler ve bellek erken hastalık döneminde korunmuştur. Ortalama başlangıç yaşı 58 olup, ortalama yaşam süresi 8 yıldır. Bununla beraber genetik etken farklılıklarına göre, çok erken yaşlarda başlayan ve hızlı giden olgular olduğu gibi uzun yıllar aynı şekilde seyreden olgular da vardır. Son tanı kriterlerine göre hastalık olası, muhtemel veya kesin olarak sınıflandırılır. dvFTD için tanı kriterleri Tablo 2 de gösterilmiştir.

a.1. Olası dvFTD için Tablo 2'teki 6 özellikten 3 tanesi mutlaka olmalıdır.

Klinikteki bulguların tanımlamaları şu şekildedir. Disinhibisyon, sosyal açıdan uygunsuz davranışlar sergileme, nezaket kurallarını ihlal etme, düşüncesizce veya dikkatsizce hareket etme olarak tanımlanır. Apati, spontanlıkta azalma, motivasyon, ilgi ve çaba kaybını belirtir. Sempati/empati kaybı, başkalarının duygularını anlama ve paylaşmada zorluk çekme özelliğini tanımlar. Perseveratif/kompulsif davranışlar, tekrarlayıcı hareketler veya düşünceler, takıntılı düşünceler veya davranışlardır. Hiperoralite, aşırı yeme, uygunsuz nesneleri yeme, yeme alışkanlıklarında değişikliklerdir. Diseksekütif nöropsikolojik profil ise planlama, organizasyon, problem çözme gibi yürütücü işlevlerde bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, hastaların görüntüleme incelemeleri hastalıkla uyumlu olmalıdır. Normal yapısal veya fonksiyonel beyin görüntülemelerine rağmen dvFTD ile uyumlu semptomları olan kişiler de "olası" dvFTD olarak tanımlanır.

a.2. Muhtemel dvFTD, olası dvFTD'ye bir görüntüleme bulgusunun eşlik etmesidir.

a.3. Kesin dvFTD, klinik, görüntüleme, genetik ve patolojik bulgularının bu hastalığı desteklemesidir [13].

Hasta Vaka Örneği:

60 yaşında bir erkek hasta, ailesi tarafından son zamanlarda meydana gelen kişilik değişiklikleri nedeniyle doktora getiriliyor. Hastanın eşi, kocasının daha önce sosyal ve dışa dönük biri olduğunu, ancak son aylarda içine kapanık ve ilgisiz hale geldiğini belirtiyor. Hastanın ayrıca kişisel hijyenine dikkat etmediği, aynı kıyafetleri günlerce giydiği ve eskiden keyif aldığı aktivitelere ilgi duymadığı gözlemleniyor. Ayrıca, hasta son zamanlarda aşırı miktarda tatlı tüketmeye başlamış ve sürekli olarak abur cubur yiyecekler arıyor. Nöropsikolojik değerlendirme, hastanın yürütücü işlevlerde bozulma gösterdiğini ve sosyal biliş testlerinde düşük performans sergilediğini ortaya koyuyor. Beyin MR'ı, frontal ve temporal loblarda atrofiyi gösteriyor ve bu da dvFTD tanısını destekliyor.

Tablo 2. dvFTD tanı kriterleri

Olası dvFTD
Aşağıdaki davranış/kognitif bulgularından (A-F) en az 3 tanesinin olması kriterleri karşılar.
A. Erken davranışsal disinhibisyon bulguları; (A.1-A.3) **En az bir tanesi olmalı:** A.1. Sosyal açıdan uygunsuz davranışlar A.2. Nezaketsizlik ve adapsızlık A.3. İmpulsif, telaşlıca veya dikkatsizce eylemler
B. Erken apati ve atalet (B.1-B.2) **En az bir tanesi olmalı:** B.1. Apati B.2. Atalet
C. Erken dönemde empati ve sempati kaybı (C.1-C.2) **En az bir tanesi olmalı:** C.1. Diğer kişilerin ihtiyaç ve duygularına daha az tepki vermek C.2. Sosyal ilgi ve iletişim azalması
D. Erken dönem perseveratif, sterotipik veya kompulsif/ritüelistik davranışlar: (D.1-D.3) **En az bir tanesi olmalı:** D.1. Tekrarlayıcı hareketler D.2. Kompleks, kompulsif veya ritüelistik davranışlar D.3. Sterotipik konuşma
E. Hiperoralite ve yeme içme alışkanlıklarında değişiklikler (E.1-E.3) **En az bir tanesi olmalı:** E.1. Yeme tercihinde değişme E.2. Aşırı yemek yeme, ağzına tıkma, alkol veya sigara kullanımında artış E.3. Yenmeyen şeyleri ağzına götürme ya da yemeye çalışma
F. Nöropsikolojik profil: hafıza ve görsel-uzamsal işlevlerin nispeten korunmasıyla birlikte yürütücü/üretim bozukluğu (F1-F3) **Tümü mevcut olmalı:** F1. Yürütücü görevlerde bozukluklar F2. Epizodik hafızanın nispeten korunması F3. Görsel-uzamsal becerilerin nispeten korunması
II. Muhtemel dvFTD
Aşağıdaki bulguların hepsi kriterleri karşılamalıdır (A-C)
A Olası kriterlerini karşılamalıdır.
B Anlamlı bir fonksiyonel kayıp olmalıdır. (klinik demans sınıflama skalası veya fonksiyonel aktivite soru-cevap skalaları tarafından saptanmış veya bakım verenin ifadesi ile kayıtlanmış fonksiyonel aktivite azalması olmalıdır.)
II. Kesin dvFTD
A kriteri ile beraber B ya da C kriterleri mutlaka olmalıdır.
A Olası veya muhtemel kriterlerini sağlanmalıdır.
B Post-mortem veya biyopsi bulgusu olarak histopatolojik FTDL delilleri olmalıdır.
C Genetik mutasyon saptanmalıdır.
Dışlama kriterleri
A ve B kriterleri tanı için olumsuz olmalıdır. C kriteri olası hastalık için pozitif olabilir, muhtemel hastalık için negatif olmalıdır.
A Kayıp şekilleri diğer nörodejeneratif veya medikal hastalıklar açısından daha iyi açıklanabilir olması
B Davranış bozuklukları bir psikiyatrik hastalığı düşündürmelidir.
C Biyobelirteçler Alzheimer hastalığını ya da diğer nörodejeneratif hastalıkları gösterebilmelidir.

b. PPA: Dil becerilerinin kademeli olarak kaybıyla karakterize ilerleyici bir hastalıktır. Hastalığın en erken bulguları, konuşma, anlama, düşünceleri ifade etme, yazma ve okuma becerilerindeki değişikliklerdir. Tüm olgularda olmasa da PPA'lı çoğu kişi ilerleyen dönemlerde bellek bozukluğu da geliştirir. PNFA ve svPPA genellikle FTLD patolojisiyle ilişkiliyken lvPPA Alzheimer hastalığı patolojisi ile ilişkilidir. Her ne kadar çoğu PPA vakası bu üç yaygın varyanttan biri olarak sınıflandırılabilse de bazı vakalar daha geniş bir dil bozukluğu spektrumuyla ortaya çıkar ve bunlara karma PPA olarak ismi verilir. Bu tanımdaki PPA, inmeden kaynaklanabilecek konuşma, okuma ve yazma yeteneği (afazi) ile aynı olmayan bir dil bozukluğudur. PPA Tanısında 2011 yılında yayımlanan tanı kriterleri sıkça kullanılmaktadır. Bu kriterler, PPA'yı üç ana varyanta ayırır: nonfluent/agrammatik varyant, semantik varyant ve logopenik varyant [15].

Her varyantın tanı kriterleri Tablo 3 ile özetlenmiştir.

b.1 nfvPPA: konuşma üretiminde azalma ile başlar. Yavaş, telegrafik, eforlu, grameri bozuk, fonemik parafazik ve apraksik bir konuşma kliniği ile devam eder. Tek kelime çıkarımı korunsa da kompleks cümleyi anlamada güçlük yaşanır. Hastalığın erken döneminde kişi ve kişiler arası iletişim, davranış ve iç görü korunur. İleri evrede hastalar mutistiktir. Tüm FTD olgularının %2'sini oluşturur. Başlama yaşı 63, ortalama yaşam süresi 9 yıldır. Altta yatan patoloji FTLD-tau veya FTLD-TDP'dir. Ailevi GRN veya C9orf72 mutasyonlu ailelerde de görülebilir. En çok etkilenen alan; dil olup, konuşma üretme zorluğu, gramer hataları, konuşma apraksisi ile gider. Göreceli olarak korunmuş alanlar ise anlama alanı olup, erken evrelerde genellikle korunur, ancak hastalık ilerledikçe bozulabilir. Bellek ve görsel-mekansal işlevler ileri dönemlere kadar korunur.

b.2. SvPPA: Olgularda obje ve kelime bilgisinin kaybı ile karakterizedir. Özellikle dil ve anlama becerilerini etkileyen belirgin kognitif işlev bozuklukları görülür. Kelime anlamlarını anlama ve hatırlama yeteneğinde kademeli bir kayıp ile ilerler. Nesneler doğru olarak adlandırılamaz, kelime hazinesi gittikçe azalır. Akıcılık ve gramer sıklıkla korunmuştur. Kişiler hiperverbaldir ve karşılıklı konuşma özelliğini kaybetmişlerdir. Epizodik bellek ve öğrenme kabiliyeti nispeten iyi korunur. Tüm FTD olgularının %20'sini oluşturur. Ortalama başlangıç yaşı 60, ortalama yaşam süresi 11 yıldır. Tipik olgularda başlama yeri sol anteriyor temporal lob atrofisidir. Atrofi, zamanla kontralateral homolog bölgelere ve ipsilateral orbitofrontal kortekse de yayılabilir. Bu ilerleme genellikle yaklaşık üç yıl boyunca yavaş bir şekilde gerçekleşir. Çoğu hastada, hastalığın erken evrelerinde sol anterior temporal lob tutulumu daha belirgindir. svPPA için sıklıkla görülen kognitif bozukluklar; anomi, tek kelime anlama bozukluğu, disleksi, disgrafi, semantik bellek kaybı, kategori akıcılığında azalmadır. svPPA için göreceli olarak korunan kognitif işlevler; konuşma üretimi (akıcılık), gramer, tekrarlama, epizodik bellek, görsel-mekansal işlevler, yürütücü fonksiyonlardır.

b.3 lvPPA: kelime bulma zorluğu ve cümle tekrarında bozulma ile karakterizedir. Genellikle Alzheimer hastalığının atipik bir sunumu olarak kabul edilir ve FTD spektrumunun bir parçası olarak kabul edilmez. Kelime bulma güçlüğü, konuşma sırasında kelimeleri hatırlayamamak, cümleleri tekrarlamada zorluk, başkalarının söylediği cümleleri tekrar edememek karakteristiktir.

Hasta Vaka Örneği:

55 yaşında bir kadın hasta, giderek artan şekilde kelime bulma zorluğu yaşadığı için doktora getiriliyor. Hasta, konuşmaya başladığında sık sık durakladığını, doğru kelimeyi bulamadığını ve cümleleri tamamlayamadığını belirtiyor. Hasta ayrıca nesneleri adlandırmakta zorluk çekiyor ve bazen tanıdık nesnelerin isimlerini tamamen unutuyor. Nöropsikolojik değerlendirme, hastanın anlamsal bellekte bozulma ve sözcük akıcılığında azalma gösterdiğini ortaya koyuyor. Beyin MR'ı, sol temporal lobda atrofiyi gösteriyor ve bu da svPPA tanısını destekliyor.

Tablo 3. PPA tanı kriterleri

Genel Tanı Kriterleri

a. Dil Bozukluğu: Dil bozukluğu, hastalığın başlangıç ve erken dönemlerinde baskın semptom olmalıdır.

1. Hasta, günlük yaşamında dilsel sorunlar nedeniyle zorluk yaşar.
2. Dil bozukluğu diğer bilişsel alanlardan daha belirgindir.

b. Yavaş İlerleme: Dil bozukluğu ilerleyici bir seyir izler.

c. Dil Dışındaki Bozuklukların Yokluğu:

1. Erken dönemde diğer bilişsel işlevler (örneğin bellek, görsel-uzaysal işlevler) korunmuş olmalıdır.
2. Davranış değişiklikleri veya motor problemler hastalığın ileri aşamalarında ortaya çıkabilir.

d. Görüntüleme Bulguları: Beyin MRI veya PET görüntülemesinde genellikle sol hemisferde, özellikle **frontal** veya **temporal** loblarda atrofi görülür.

Varyanta Özgü Kriterler

1. Nonfluent/Agrammatik Varyant PPA (nfvPPA)

a. Temel Özellikler (en az birinin bulunması gerekir):

1. **Agramatizm**: Dilin gramer yapısında bozulma. Hasta, doğru cümle yapısını oluşturmakta zorlanır.
2. **Konuşma Apraksisi**: Konuşma üretiminde zorluk, konuşmanın yavaş ve çaba gerektirir hale gelmesi.

b. Destekleyici Özellikler:

1. Anlam bozulmadan korunabilir.
2. Sol **posterior frontal insular bölge** atrofisi (görüntülemede belirgin).

c. Ayırıcı Özellikler: Akıcı olmayan ve gramer hataları içeren konuşma.

2. Semantik Varyant PPA (svPPA)

a. Temel Özellikler (her ikisinin bulunması gerekir):

1. **Kelime Anlamı Kaybı**: Hasta kelimelerin anlamlarını unutmaya başlar.
2. **Anlamaya Yönelik Bozukluk**: Özellikle düşük frekanslı ve karmaşık kelimelerde belirgin olur.

b. Destekleyici Özellikler:

1. Nesneleri adlandırmada güçlük.
2. Sol **anterior temporal lob** atrofisi (görüntülemede belirgin).

c. Ayırıcı Özellikler: Akıcı ama anlamsız konuşma.

3. Logopenik Varyant PPA (lvPPA)

a. Temel Özellikler (her ikisinin bulunması gerekir):

1. **Konuşma Akıcılığında Bozulma**: Hasta kelimeleri bulmakta zorlanır, konuşma kesintili hale gelir.
2. **Cümle Tekrarında Bozulma**: Hasta cümleleri tekrar ederken zorlanır.

b. Destekleyici Özellikler:

1. Kelime bulmada zorlanma.
2. Sol **posterior temporal-parietal bölge** atrofisi (görüntülemede belirgin).
3. c. **Ayırıcı Özellikler**: Konuşma sırasında sık duraksamalar.

Tanıyı Destekleyen Araçlar

a. Nöropsikolojik Testler:

1. **a.** Dil işlevlerini değerlendirmek için yapılandırılmış testler kullanılır.
2. **b. Boston Naming Test**, **Western Aphasia Battery**, veya diğer afazi ölçekleri.

b. Nörogörüntüleme:

1. **a. MRI**: Sol frontal veya temporal loblarda atrofi.
2. **b. FDG-PET**: Sol hemisferde glukoz metabolizmasında azalma.

c. Biyobelirteçler (Opsiyonel):

1. **a.** Beyin omurilik sıvısında **amiloid beta** veya **tau protein** düzeyleri ölçülerek Alzheimer hastalığı dışlanabilir.

c. Motor bulgular ile seyreden FTD: Son yıllarda FTD ile ilgili yapılan çalışmalar hareket bozukluğu bulguları ile beraber görülen ve birbirinden ayırt edilemeyen, genetik ve moleküler benzerliği olan farklı hastalıkların da olduğunu göstermiştir. Patolojik MAPT mutasyonları ya FTD ya da atipik parkinsonizm hastalıklarında görülebilir. Kortikobazal dejenerasyon (KBD) ve progresif supranükleer plasi (PSP) bu

hastalıkların başında gelir. Benzer ilişki, FTD ve ALS arasında da mevcuttur [16,17].

d. Motor nöron hastalığı ile seyreden FTD (FTD-MND/FTD-ALS): Davranış kliniği ile birlikte ilerleyici nöromüsküler hastalık görülür. Bu hastalıklardan herhangi birinin belirtileri ilk ortaya çıkabilir ve diğer belirtiler zamanla gelişebilir.

e. Kortikobazal dejenerasyon (KBD): Bellek, davranış, karar verme, lisan ve hareketi etkileyen bir nörodejeneratif hastalıktır. Etkilenen korteks alanları sadece frontal ve temporal loblar olmayıp, bazal ganglionların etkilenmesi de görülür. Hastalık yavaş yavaş ilerleme eğilimindedir ve erken belirtiler 60 yaş civarında başlar. KBD'nin bazı hareket semptomları Parkinson hastalığında görülenlere benzer. Bulgularda belirgin asimetri, apraksi (hareketleri planlama ve gerçekleştirmede zorluk), rijidite, distoni ve bilişsel bozukluklar vardır.

f. Progresif supranükleer palsi (PSP); Düşünme, bellek, davranış, problem çözme ve karar vermede bozulma ile gidebilir. Aynı zamanda göz hareketlerinde kısıtlılık, konuşma ve yutkunmada güçlük, düşme atakları ile karakterizedir. Parkinson hastalığı olan kişilerde görülen hareket sorunları görülebilir.

g. Sağ Temporal Varyant FTD (rtvFTD); Diğer FTD varyantlarından ve Alzheimer hastalığından farklı bir bilişsel, davranışsal ve dil bozukluğu profili sergileyen ve kendine özgü bir sağ temporal lob atrofisi paterni gösteren bir FTD alt tipidir. Hastalığın başlangıcında en sık görülen klinik belirtiler arasında kişilik değişiklikleri ve tanıdık yüzleri tanımada zorluk (prosopagnozi) yer alır. Lisan bulguları daha geç dönemde ortaya çıkar. Son yıllarda bu olgulara 'sağ semantik demans' veya 'sağ temporal varyant FTD' adı verilmektedir. rtvFTD'nin tanısı hala zordur ve erken evrelerde dvFTD ve AH'den ayırt edilmesi kolay değildir [18].

Tanı

FTD tanısı koymak zor olabilir, çünkü belirtileri diğer nörolojik ve psikiyatrik bozuklukları taklit edebilir. Erken ve kesin tanı, hasta ve aileleri için hem hastalığa ilişkin bilgilendirme hem de tedavi için çok önemlidir [19]. Böylece gereksiz ve uygun olmayan tedavilerin önüne geçilirken, sürdürülen klinik çalışmalara da hasta seçimi yapılabilir. Tanı için gerekli algoritma Tablo 4 ile özetlenmiştir.

Tanı koymak için aşağıdaki adımlar izlenir:

1. Klinik Değerlendirme:

- Hastanın tıbbi geçmişi ve semptomları hakkında ayrıntılı bilgi toplanır.
- Nörolojik muayene yapılır.
- Psikiyatrik değerlendirme yapılır.

2. Nöropsikolojik Testler:

- Bellek, dil, yürütücü işlevler ve diğer bilişsel becerileri değerlendirmek için testler yapılır.

3. Nörogörüntüleme:

- Beynin yapısını ve fonksiyonunu incelemek için MR veya BT kullanılır. FTD'de tipik olarak frontal ve/veya temporal lobların atrofisi görülür.
- FDG-PET, beynin metabolik aktivitesini değerlendirmek için kullanılabilir. FTD'de frontal ve temporal lobların hipometabolizması görülür.

Tablo 4. FTD tanı algoritması

a. Hikaye, Fizik Muayene, Özgeçmiş ve Soy Geçmiş

1. **Hikaye Alımı**:
   - Hastalığın ilk çekirdek semptomlarının saptanması (örneğin, davranış değişiklikleri, dil bozuklukları).
   - Hastanın sosyal, mesleki ve günlük yaşam fonksiyonlarında meydana gelen değişikliklerin incelenmesi.
2. **Fizik Muayene**:
   - Özellikle motor/hareket bulgularının olup olmadığı değerlendirilir.
   - Motor belirtiler varsa, bunların amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi diğer motor nöron hastalıklarıyla ilişkili olup olmadığı araştırılır.
3. **Özgeçmiş ve Soy Geçmiş**:
   - Ailede FTD öyküsü veya diğer nörodejeneratif hastalıkların varlığı sorgulanır.
   - Aile soy ağacı oluşturularak genetik araştırmalar açısından risk faktörleri belirlenir.
   - Genetik mutasyonlar (örneğin, MAPT, GRN, C9orf72) özellikle ailevi FTD olgularında tanıya katkı sağlar.

b. Nöropsikiyatrik Test Değerlendirmesi (NPT)

1. **Demans Tarama Testleri**:
   - Kısa Mental Durum Testi (KMMT): FTD hastalarında normalse ayırıcı tanıda yetersiz kalabilir.
   - Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA): FTD tanısında daha bilgilendiricidir.
2. **Yürütücü Fonksiyon ve Sosyal Kognisyon Testleri**:
   - Hanoi Kulesi: Planlama ve problem çözme becerilerini ölçer.
   - Wisconsin Kart Eşleme Testi: Esneklik ve yürütücü fonksiyonların değerlendirilmesi.
   - İz Sürme Testi: Görsel-motor izleme ve bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi.
   - Go/No-Go Testi: Dürtü kontrolünü ve inhibisyon becerisini değerlendirir.
3. **Dil Testleri**:
   - Tek Kelime Anlama Testi ve İsimlendirme Testleri: Primer Progresif Afazi alt tiplerinin ayırt edilmesinde önemlidir.
   - Kelime Akıcılığı Testi: Sözel akıcılığı değerlendirir, semantik veya fonemik alanlardaki zayıflıklar gözlenir.
4. **Sosyal Kognisyon Testleri**:
   - Benzerlikler ve Farklılıklar: Kavram oluşturma yeteneğini değerlendirir.
   - Duygu Tanıma Testleri: Empati ve duygusal işlevlerin değerlendirilmesi.

c. Nörogörüntüleme

1. Yapısal Görüntüleme Yöntemleri

a) Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT):
   - İlk değerlendirmede kullanılabilir ancak sınırlı çözünürlüğü nedeniyle FTD'ye özgü detayları göstermekte yetersizdir.
   - Genellikle **ileri atrofi** durumlarında belirgin değişiklikler izlenebilir.

b) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):
   - MRG, FTD tanısında tercih edilen bir yöntemdir ve detaylı yapısal bilgi sağlar.
   - Atrofi Değerlendirmesi:
     - Beyin hacminin küçülmesi ve bölgesel atrofi değerlendirilir.
     - **dvFTD**: Bilateral frontal, anterior insula, singulat korteks, anterior temporal, striatum ve talamus atrofisi.
     - **svPPA**: Asimetrik sol anterior ve inferior temporal atrofi.
     - **nfvPPA**: Sol perisilviyan, dorsolateral prefrontal alan ve insula atrofisi.
   - Alzheimer Hastalığı (AH) ile Ayırıcı Tanı:
     - MRG'nin duyarlılığı %55-94, özgünlüğü %81-97 olarak bildirilmektedir.

Tablo 4. Devamı

2. Metabolik Görüntüleme Yöntemleri

a) FDG-PET (Pozitron Emisyon Tomografisi):

- Duyarlılığı %97, özgünlüğü %86'dır.
- FTD'de Özellikler:
  - Frontal ve anterior temporal bölgelerde azalmış glukoz metabolizması.
  - **dvFTD**: Bilateral frontal lob metabolizma azalması.
  - **svPPA**: Sol anterior temporal bölge metabolizma azalması.
  - **nfvPPA**: Sol frontal operkulum ve insulada belirgin metabolik değişiklikler.

b) SPECT (Tek Foton Emisyon Tomografisi):

Frontal loblarda belirgin kan akışı azalmasını gösterir.

3. Yeni Nesil Görüntüleme Teknikleri

a) Tau-PET ve Amiloid PET:

- **Tau-PET**: FTD alt tiplerini ayırt etmede özellikle yararlıdır.
- **Amiloid PET**: Alzheimer hastalığını dışlamak için kullanılabilir.

b) Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTI):

- Beyaz madde yollarını ve mikro yapısal değişiklikleri değerlendirir.
- FTD'de frontal ve temporal beyaz madde yollarında zayıflama gözlenir.

c) Fonksiyonel MRI (fMRI):

- Beyin ağlarının ve fonksiyonel bağlantıların değerlendirilmesinde kullanılır.
- İstirahat Durumu fMRI: FTD hastalarında fonksiyonel ağların bozulduğunu gösterir.

d) Arteriyal Spin Etiketleme (ASL):

- Beyin kan akışını ölçer. FTD alt tiplerinin metabolik profillerini belirlemek için kullanılabilir.

d. Biyobelirteç yöntemleri

1. Kan ve Plazma Biyobelirteçleri

a) Nörofilament Hafif Zincir (NfL)

- NfL, FTD ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda sinir hücrelerinin aksonal hasarını gösteren bir biyobelirteçtir.
- Plazma ve BOS NfL seviyeleri iyi bir şekilde korelasyon gösterir.
- FTD Hastalarında:
  - NfL seviyesi yükselir, özellikle davranışsal varyant FTD (dvFTD) hastalarında belirgindir.
  - Hastalık progresyonunu takip etmekte etkili bir biyobelirteçtir.

b) Tau Proteinleri (Tau-181 ve Tau-217)

- Alzheimer hastalığı ile FTD'yi ayırmada kullanılır.
- FTD Hastalarında:
  - Tau protein düzeyleri genellikle Alzheimer hastalığına kıyasla daha düşüktür.

Tau-181 ve Tau-217, özellikle klinik araştırmalarda ayırıcı tanıyı desteklemek için kullanılabilir.

2.*Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Biyobelirteçleri*

a) NfL ve Tau Proteinleri

- BOS'da NfL ve tau proteinleri, sinir sistemindeki hasarı ve nörodejenerasyonu yansıtan önemli biyobelirteçlerdir.
- FTD Hastalarında:
  - NfL seviyeleri anlamlı şekilde yükselir.
  - Tau seviyeleri Alzheimer hastalığına kıyasla daha düşük olabilir.

Tablo 4. Devamı

b) Real-Time Quaking-Induced Conversion (RT-QuIC)
• RT-QuIC teknolojisi, BOS'da nörodejeneratif hastalıklara özgü protein izoformlarını saptamak için kullanılan yenilikçi bir yöntemdir.
• FTD ile İlişkili İzoformlar:
  • TDP-43: FTD'nin belirgin bir patolojik özelliği.
  • Progranulin: GRN mutasyonlarına bağlı FTD vakalarında azalır.
  • GFAP (Glial Fibrillary Asidik Protein): Glial aktivite ve nöroinflamasyonu yansıtır.
  • TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2): Mikroglial aktivite ile ilişkilidir.
  • Dipeptid tekrarları: C9orf72 mutasyonlarına bağlı FTD olgularında saptanabilir.

Kullanım Alanları ve Klinik Önemi
1. **Tanı ve Ayırıcı Tanı**:
  • BOS ve plazma biyobelirteçleri, Alzheimer hastalığı gibi diğer demans türlerinden FTD'yi ayırmada yardımcıdır.
  • Örneğin, yüksek NfL seviyeleri, FTD'ye işaret ederken Alzheimer hastalığı için daha düşük olabilir.
2. **Hastalığın Progresyonunun İzlenmesi**:
  • NfL seviyelerinin düzenli takibi, hastalığın ilerleyişi hakkında bilgi verebilir.
3. **Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi**:
  • Klinik araştırmalarda biyobelirteç seviyelerindeki değişiklikler, tedaviye yanıtı izlemek için kullanılabilir.
4. **Genetik ve Alt Tip Ayrımı**:
TDP-43 ve Progranulin gibi belirteçler, FTD'nin genetik alt tiplerinin belirlenmesinde yol göstericidir.
 	
4. Gelecekteki Yönelimler
• Yeni Teknolojiler:
  • RT-QuIC ve diğer ileri tekniklerin rutin klinik uygulamalarda kullanımı artacaktır.
• Daha Duyarlı Radyoligandlar:
  • Özellikle tau patolojisini saptayan yeni nesil biyobelirteçler, tanı doğruluğunu artırabilir.
• Kan Biyobelirteçleri

4. Genetik Testler:

- FTD ile ilişkili genlerdeki mutasyonları tespit etmek için genetik testler yapılabilir. Ancak bu testler her hasta için gerekli değildir ve yalnızca kalıtsal FTD şüphesi olduğunda yapılır.

5. Biyobelirteçler:

- Kan ve beyin omurilik sıvısında (BOS) FTD'ye özgü biyobelirteçler aranmaktadır. Ancak henüz rutin klinik pratikte kullanılabilecek bir biyobelirteç bulunmamaktadır.

Tanı için tüm bulgular birlikte değerlendirilmelidir (Şekil 1).

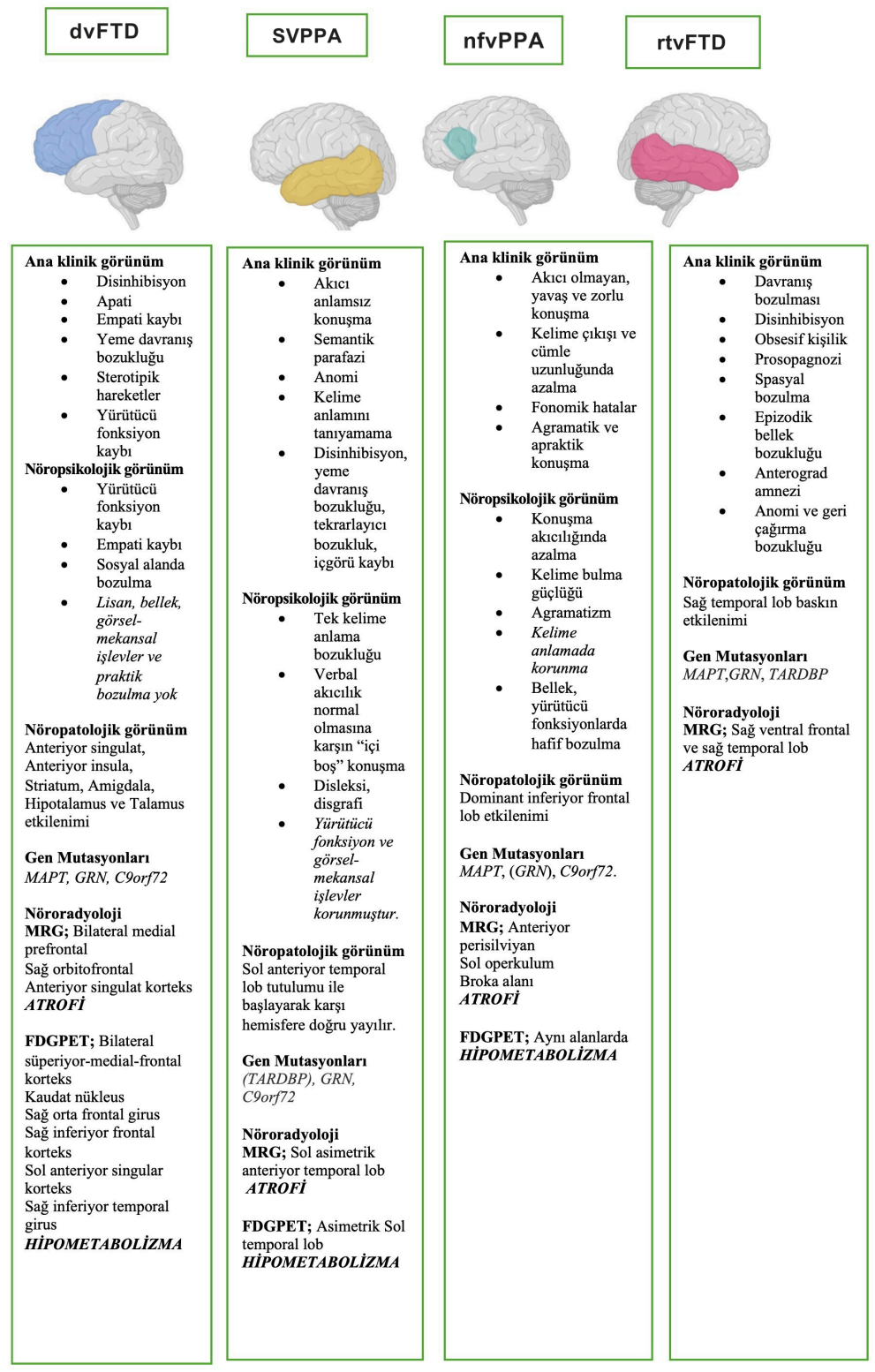
Tedavi

FTD tedavisi, hastalığı tamamen iyileştirmekten ziyade semptomları yönetmeye odaklanır. Tedavi yaklaşımları, mevcut semptomların kontrol edilmesi, hastaların yaşam kalitesinin artırılması ve yeni terapötik hedeflerin geliştirilmesine yöneliktir [20].

a. Güncel Tedavi Yaklaşımları

a.1. Hasta ve Yakınlarının Bilgilendirilmesi

- Tanı sonrası hasta ve aile bireylerine, hastalığın seyri, semptomları ve bakım yönetimi hakkında detaylı bilgi verilmelidir.



Şekil 1. FTD hastalığının, klinik, nöropsikolojik, nöroradyolojik görünümü

a.2. PPA Tedavisi

- Dil terapisi: PPA hastalarının konuşma ve iletişim yetilerini korumada etkili bir yöntemdir, bireyselleştirilmiş yaklaşımlar içerir.

a.3. Davranışsal Belirtilerin Yönetimi

- Antidepresanlar: Özellikle serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), sosyal apati ve depresyon semptomlarında etkili olabilir.
- Antipsikotikler: Sadece gerekli durumlarda, dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.
- Antiepileptik ilaçlar: Davranışsal patlamaları ve huzursuzluğu kontrol etmek için kullanılabilir.

a.4. Multidisipliner yaklaşımlar (nöroloji, psikiyatri, fizyoterapi).

a.5. Genetik danışmanlık, özellikle ailevi FTD vakalarında önerilir.

a.6. Kolinesteraz İnhibitörleri ve NMDA Antagonistleri

Alzheimer hastalığında yaygın kullanılan bu ilaçlar, FTD'de etkili bulunmamıştır ve genellikle önerilmez.

a.7. Oksitosin ve Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS)

- Oksitosin hormonu, sosyal apati semptomlarının tedavisinde umut vaat etmektedir.
- TMS, beyin aktivitesini modüle ederek semptomların iyileştirilmesine yardımcı olabilir.

b Gelecek Tedavi Yaklaşımları

b.1. Moleküler Temelli ve Hastalığı Modifiye Eden Tedaviler

- Hedef: Anormal biriken proteinleri (özellikle tau) ortamdan temizlemek veya oluşumlarını engellemek.

b.2. İmmünoterapi

- Anti-tau antikorları ile pasif immünizasyon veya aşılar aracılığıyla aktif immünizasyon:
  - Tau agregatlarının temizlenmesi hedeflenir.

b.3. Posttranslasyonel Modifikasyonlar

- Tau proteininde patojenik posttranslasyonel modifikasyonların ortadan kaldırılması amaçlanır.

b.4. Antisens Oligonükleotid (ASO) Tedavisi

- Hedef: Anormal tau proteini ve diğer patojenik proteinlerin oluşumunu azaltmak.

b.5. Genetik Alt Tipler ve Spesifik Tedaviler

- Progranulin (PGRN) yükseltici ilaçlar:
- C9orf72 Mutasyonuna yönelik yaklaşımlar
  - Bu genetik varyasyonu hedeflemek için antisens oligonükleotidler kullanılmaktadır.

b.6. Viral Vektör Tedavileri

- Spesifik genlerin ekspresyonunu düzenlemek veya patojenik süreçleri modüle etmek için viral vektörlerin kullanılması planlanmaktadır.

b.7. Nöroinflamasyonu Hedefleyen Tedaviler

- Palmitoiletanolamid: Endojen bir lipid aracı olup, nöroinflamasyonu azaltmada etkili görünmektedir.

Prognoz

FTD progresif bir seyir izler ve semptomlar zamanla kötüleşir. Hayatta kalma süresi, tanıdan sonra 6-8 yıldır (varyantlara göre değişir). Erken tanı, hastaların tedaviye ve destekleyici hizmetlere erişimini kolaylaştırır ve klinik araştırmalar için hasta seçimine olanak tanır.

Kaynaklar

1. Glark D, Frontotemporal Dementia, Continuum (Minneap Minn), 2024 1;30(6):1642-1672.
2. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994 Apr;57(4):416-8.
3. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord. 2007 15;22(12):1689-707
4. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prioleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain. 2011;134(Pt 9):2456-77.
5. Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN. Clinical review. Frontotemporal dementia. BMJ. 2013, 6;347:4827.
6. Pérez Palmer N, Trejo Ortega B, Joshi P. Cognitive Impairment in Older Adults: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment., Psychiatr Clin North Am. 2022;45(4):639-661.
7. Antonioni A, Raho EM, Lopriore P, Pace AP, Latino RR, Assogna M, Mancuso M, Gragnaniello D, Granieri E, Pugliatti M, Di Lorenzo F, Koch G. Frontotemporal Dementia, Where Do We Stand? A Narrative Review. Int J Mol Sci. 2023 21;24(14):11732.
8. Buccellato FR, D'Anca M, Tartaglia GM, Frontotemporal dementia: from genetics to therapeutic approaches, Expert Opin Investig Drugs. 2024 Jun;33(6):561-573.
9. Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, Pijnenburg Y, Rohrer JD. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. Lancet Neurol. 2022 Mar;21(3):258-272.
10. Snowden JS. Changing perspectives on frontotemporal dementia: A review. J Neuropsychol. 2023;17(2):211-234.
11. Wang J, Wang B, Zhou T, The Advance on Frontotemporal Dementia (FTD)'s Neuropathology and Molecular Genetics, Mediators Inflamm, 2022,13:2022, 5003902.
12. Rascovsky, K, Hodges, JR, Knopman, D, Mendez, MF, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behaviourial variant of frontotemporal dementia. Brain 2011 Sept; 134:2456 - 2477.
13. Boeve BF. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. Continuum (Minneap Minn). 2022 1;28(3):702-725.
14. Krishnadas N, Chew M, Sutherland A, Frontotemporal Dementia Differential Diagnosis in Clinical Practice: A Single-Center Retrospective Review of Frontal Behavioral Referrals, Neurol Clin Pract, 2025 Feb;15(1)
15. Tunc Kiymaz , Mahammed Z. Khan Suheb, Primary Progressive Aphasia, Book, In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2024 Apr 20.
16. Saxon JA, Thompson JC, Harris JM, Ealing J, The Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS) in frontotemporal dementia, Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2020 Nov;21(7-8):606-613.
17. Vertes AC, Beato MR, Sonne J, Khan Suheb MZ, Parkinson-Plus Syndrome, Book, In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2023 Jun 1.
18. Ulugut H, Pijnenburg YAL. Frontotemporal dementia: Past, present, and future. Alzheimers Dement. 2023;19(11):5253-5263.
19. Tartaglia MC, Mackenzie IRA. Recent Advances in Frontotemporal Dementia. Can J Neurol Sci. 2023 Jul;50(4):485-494. doi: 10.1017/cjn.2022.69.
20. Kelliny S, Zhou XF, Bobrovskaya L, Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia: A Review of Pathophysiology and Therapeutic Approaches, J Neurosci Res, 2025 May;103(5):e70046

3

Lewy Cisimcikli Demans

ZEYNEP TÜFEKÇİOĞLU KORKMAZ[1], MURAT EMRE[2]

[1]İstanbul Atlas Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ORCID: 0000-0001-6989-8611

[2]İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi, İstanbul, Türkiye

ORCID: 0000-0003-1812-7838

Lewy Cisimcikli Demans (Dementia with Lewy Bodies, Lewy Body Dementia; LCD), Parkinson Hastalığı Demansı ile birlikte "Lewy Cismi Hastalıkları" spektrumunda yer alır. Alzheimer hastalığına bağlı demanstan sonra dejeneratif demansların ikinci en sık sebebidir. Kognitif, davranışsal, motor ve otonomik semptomların farklı kombinasyonlarıyla ortaya çıkan oldukça renkli klinik tablolar oluşturur.

Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalar LCD insidansının 1000 kişi-yılda 0,5-1,6 arasında (tüm demans vakalarının yaklaşık %3,2-7,1'i) olduğunu göstermektedir. Nokta prevalans ve dönem prevelans tahminleri prevalansın 1000 kişide 0,02-63,5 arasında değiştiği ve tüm demans vakalarının %0,3-24,4'ünü oluşturduğunu öngörmüştür [1]. Bir ABD çalışmasında tanı anındaki ortalama yaş yaklaşık 70,8±9,4 yıl iken Tayvan'daki bir çalışmada 76,3±9,8 yıl olarak bulunmuştur [2,3]. Her iki çalışmada da sağ kalım süresi yaklaşık 7 yıl olarak bildirilmiştir. Alzheimer Hastalığı (AH)'ndan daha hızlı ilerleyen bir seyir göstermek yanında yaşam kalitesini daha fazla bozmakta, daha fazla sağlık gideri ve bakım veren yüküne sebep olmaktadır [4].

Risk Faktörleri

Alzheimer hastalığı ve Parkinson Hastalığı (PH)'na kıyasla, LCD'nin risk profili daha az netleşmiş durumdadır. Bunun temel nedenlerinden biri, LCD'nin hem klinik olarak heterojen olması hem de sıklıkla Alzheimer ve Parkinson patolojileriyle örtüşmesidir.

İleri yaş ve erkek cinsiyet güçlü risk faktörleri olarak kabul edilirken, kadın cinsiyette tanı koyma süresinin daha uzun olduğu, bu nedenle de erkeklerde daha sık görünüyor olabileceği de öne sürülmüştür [5,6]. Ancak otopsi serilerinden elde edilen veriler, erkeklerin "saf" kortikal Lewy cisimcikli patolojiye sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir [7].

Genetik

Lewy cisimcikli demans büyük oranda sporadik bir hastalıktır. Ancak bazı ailesel LCD olguları da tanımlanmıştır ve bu ailelerdeki kardeşlerde LCD gelişme riski, Alzheimer hastalarının kardeşlerine oranla daha yüksektir [8]. Bu da LCD'nin bazı olgularda genetik yatkınlıkla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. İlk genom çapında ilişkilendirme çalışması (GWAS) LCD'nin %36 oranında kalıtsal bileşeni olduğunu göstermiş, güncel analizlerde bu oran %59,9 olarak yeniden hesaplanmıştır [9]. Alfa-sinüklein patolojik mutasyonları (p.Glu46Lys, p.Ala53Thr) seyrek görülür, ancak ailevi olgularda tanımlanmıştır [10,11]. Ayrıca alfa-sinüklein triplikasyon durumlarında da görülebilir. Bu gen üzerinde bulunan risk varyantları (örneğin rs974711, rs134893877, rs7681440) tanımlanmıştır, fakat çoğu henüz doğrulanmamıştır. APOE ε4 varyantı AH'de olduğu kadar güçlü olmasa da LCD için de bağımsız bir risk faktörüdür [12] ve hem amiloid ko-patolojisini hem de hastalığın daha hızlı progresyonunu etkileyebilir [13]. Amiloid pozitif olan LCD hastalarında APOE ε4 sıklığı daha fazladır [13,14]. Glukoserebrosidaz 1 (GBA1) patojenik mutasyonları ön planda PH için risk oluştururken LCD için de risk genlerinden biri olduğu saptanmıştır [15]. Risk normal popülasyona göre heterozigot mutasyon taşıyıcılarında sekiz kat artmıştır [16]. Özellikle de Lewy Cisimcikleri (LC) patolojisinin baskın olduğu, AH nöropatolojisinin düşük olduğu diffüz LCD vakalarında risk oluşturduğu görülmüştür [17].

Patoloji

Nöropatoloji

Parkinson hastalığında ağırlıklı olarak substantia nigra pars kompaktaya sınırlı olan LC ve Lewy nöritleri, LCD'de beyin sapına ilave olarak limbik-paralimbik sistem ve neokortekste birikir. Lewy cisimciklerini oluşturan protein temelde yanlış katlanmış, fosforile alfa sinüklein (α-Syn) iken içeriğinde ubiquitin, nörofilament proteinleri ve p62 de bulunabilmektedir. Parkinson hastalığı patolojik evrelemesinde kullanılan Braak evreleme sistemi, LCD'de de kullanılmaktadır [18]. Bu evreleme alfa-sinüklein birikiminin beyindeki yayılımını lineer olarak değerlendirir: Evre 1-2 alt beyin sapı (medulla, pontin tegmentum), Evre 3-4 substansiya nigra, limbik sistem (amigdala, entorhinal korteks) ve Evre 5-6 neokortikal yayılımı (temporal, pariyetal, frontal) temsil eder. Yüksek evre olan 5-6'nın genellikle LCD ile uyumlu olduğu öngörülür. Ancak sadece olfaktör bulbusta a-Syn patolojisi olanlar ya da beyin sapını atlayarak limbik sistemden patolojinin başladığı vakaları bu evreleme sistemi ile açıklamak mümkün olmamaktadır. Bu nedenle daha sonraki nöropatolojik sınıflandırmalar bu kısıtlılıkları da göz önünde bulundurarak, özellikle de LCD için daha spesifik hale gelmiştir. Attems ve arkadaşlarının hazırlamış olduğu son patolojik kriterlerde hem anatomik yayılım temelli bir evreleme, hem de patoloji düzeyine göre bir skorlama yapılır [19]. Bu sınıflama anatomik bölgelerde diğer sınıflandırma yöntemlerinden farklı olarak periferik sistemi de değerlendirir ve aynı anda birden fazla bölgede eş zamanlı tutulum olabileceği da kabul edilir.

Patolojide sadece LC değil, %50'ye yakın vakada amiloid patolojisi ve daha geri planda da nörofibriler yumaklar (NFY) görülebilmektedir [20]. Buradan yola çıkarak LCD Konsorsiyumu Lewy patolojisi ile birlikte eşlik eden AH nöropatolojisinin varlığını göz önünde bulundurarak patolojik sınıflandırmayı 4 gruba ayırır. Bu gruplar eşlik eden AH patolojisinin şiddeti giderek artacak şekilde, yüksek, orta, düşük olasılık LCD ile AH-insidental LC patolojisi olarak adlandırılır [21]. Yapılan geniş otopsi çalışmalarında AH nöropatolojisinin artışı ile serebral alfa-sinüklein skorlarının arttığı, motor bulgular ile demans gelişimi arasındaki sürenin ve hastalık süresinin kısaldığı görülmüştür [20]. Daha sonraki öneriler sinükleopatileri primer (ana patoloji alfa-sinüklein agregasyonu) ve sekonder sinükleopatiler (diğer nörodejeneratif hastalık/AH patolojisi baskın, alfa-sinüklein ikincil) olarak ayırmak yönünde olmuştur. Klasik LCD ve PH birincil sinükleopati olup LC patolojisi daha ziyade neokortikal veya limbik bölgededir. Amiloid patoloji klasik AH kadar belirgin değil ve fosfo-tau birikimi normal denecek kadar geri plandadır. Alzheimer hastalığı kliniği ile başlayan ama otopside amigdalada LC patolojisi saptanan bir vaka "ikincil sinükleinopati" olarak tanımlanmış ve daha fazla amiloid ve NFY patolojisi saptanmıştır [22].

Nörotransmitter Sistemlerin Dejenerasyonu

Nörokimyasal olarak birçok nörotransmiter sisteminde bozulma vardır. En belirgin olarak kolinerjik sistem etkilenmiştir. Meynert'in bazal çekirdeğinde AH'ye göre daha belirgin ve ciddi kolinerjik nöron kaybı vardır; bu kaybın şiddeti dalgalanma ve halüsinasyonlar ile ilişkilendirilmiştir [23]. Kolinerjik terminal kayıp AH'de daha ziyade hippokampal ve entorhinal bölgelerde iken, LCD'de daha yaygın kortikal ve subkortikal kayıp vardır. Bu nedenlerle antikolinerjiklere duyarlılık, LCD'de AH'ye kıyasla daha fazladır. Parkinson hastalığına kıyasla LCD'de neokortikal, limbik ve talamik bölgelerde daha belirgin kolinerjik bozulma saptanırken, oksipital ve superior temporal bölgelerde her iki hasta grubunda benzer düzeyde kolinerjik bozulma gözlemlenmiştir [24]. Görsel halüsinasyonlar oksipital korteksteki kolinerjik kayıp ile, kognitif dalgalanma talamus ve ön singulat bölgedeki kolinerjik kayıp ile, yönelim bozukluğu ise pariyetal ve retrosplenial alanlardaki kolinerjik kayıp ile ilişkilendirilmektedir. Diğer kolinerjik çekirdekler (örn. pedinkülopontin çekirdek) PH'de erken tutulurken, LCD'de anterior bazal çekirdekler (örn. Ch1-Ch4) daha erken bozulur. Eşlik eden AH patolojisi, kolinerjik dejenerasyonu arttırır, ön kortikal ve hippokampal kolinerjik kayıp daha belirgin hale gelir. Parasempatik inervasyon alan organlarda da hastalığın çok erken aşamalarından itibaren (REM uykusu davranış bozukluğu olan kişilerde) kolinerjik denervasyon olduğu ve bunun otonom bulgularla ilişkili olabileceği gösterilmiştir [25]. Dopaminerjik disfonksiyon substansiya nigradaki dopaminerjik nöron kaybı ile ilişkilidir, PH'ye benzer şekilde dopamin terminal kaybı olur. Parkinsonizm bulguları dopaminerjik kayıp ile ilişkilidir. Noradrenerjik ve serotonerjik disfonksiyon, lokus seruleus ve raphe nukleuslarında nöron kaybı ile ortaya çıkar; bu kayıplar afektif bozukluklar, uyku bozuklukları, otonomik bozukluk ile ilişkilidir.

Lewy Cisimcikli Demans Tanı Kriterleri

McKeith ve arkadaşları tarafından en son 2017 yılında yayınlanan uzlaşı kriterleri Tablo 1.'de yer almaktadır [21]. Normal sosyal/mesleki işlevleri veya günlük yaşam aktivitelerini bozacak düzeydeki, ilerleyici kognitif bozulma olarak tanımlanan demans, LCD'nin olmazsa olmaz kriteridir. Kognitif bozulmanın profili erken evreden itibaren ön planda yürütücü işlevlerde ve görsel mekânsal işlevlerde bozulmayla karakterizeyken bellek ve dil bozukluğu daha geri plandadır ve daha sonraki evrelerde belirginleşir. Kognitif bozulmaya ek olarak dört çekirdek bulgu tanımlanmıştır. Bunlar: kognisyonda dalgalanma, tekrarlayan görsel halüsinasyonlar, REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB) ve parkinsonizmdir. Destekleyici klinik bulgular hipersomni, hiposmi, otonomik disfonksiyon (ortostatik hipotansiyon, idrar inkontinansı, konstipasyon), nöroleptik duyarlılığı, postural insitabilite, sık düşmeler, senkop, geçici cevapsızlık atakları, diğer modalitelerde halüsinasyon, delüzyon, apati ve anksiyete bozukluğudur.

Biyobelirteçler:

Tanı kriterlerinde yer alan destekleyici biyobelirteçlerden SPECT veya PET ile dopamin taşıyıcı tutulumu azalmasının LCD'yi AH'den ayırmadaki duyarlılığı %78, özgünlüğü %90'dır; ancak normal olması dışlayıcı kriter değildir. Atonisiz REM uykusu varlığının polisomnografi (PSG) ile gösterildiği kişilerde uzun vadede alfa-sinüklein patolojisi gelişme riski oldukça yüksektir (%6.3/sene; %73.5/12 sene) [26]. Bu hastaların yaklaşık yarısında demans gelişirken diğer yarısında da parkinsonizm gelişmektedir. Demansı olan bir kişide PSG ile doğrulanmış atonisiz REM var ise %90 olasılıkla altta sinükleopati yatmaktadır. Alfa sinüklein patolojisi nedeniyle ortaya çıkan postganglionik kardiyak sempatik denervasyon göstergesi olan MIBG'de kalp/mediasten oranının azalmasının LCD-AH ayırımında duyarlılığı %77, özgüllüğü %94'tür [27].

Tanı kriterlerinde yer alan destekleyici biyobelirteçlerden, elektroensefalogram (EEG)'da arka derivasyonlardaki pre-alfa/teta aralığındaki dominant frekans değişkenliği ve yavaş dalga aktivitesi hastalık sürecindeki kognitif dalgalanma ile ilişkilendirilmektedir ve AH'den ayırma gücü %90 olarak bildirilmektedir [28]. Beyin MR/BT'de meziyal temporal yapıların ve hippokampusun korunmasıyla hafif kognitif bozukluk (HKB) olan bir kişinin AH'ye

değil de LCD'ye dönüşeceği tanısı öngörülmüş ve bu durumun duyarlılığı %85 ve özgüllüğü %61 olarak bildirilmiştir. Ancak daha sonra yapılan bir sistematik derlemede meziyal temporal lob atrofisinin ayırıcı gücünün yetersiz olduğu kanısına varılmıştır [29,30]. Bunun nedeninin de AH patolojisinin LCD'de ek bir patoloji olarak sıklıkla yer alması olduğu düşünülmüştür. SPECT ve PET ile oksipital hipoperfüzyon ve hipometabolizmanın görülmesi tanı için yardımcıdır. FDG-PET'de posterior veya orta singulat bölgede metabolizmanın göreceli olarak korunmuş olduğu "singulat ada bulgusu"nun AH- LCD ayırımındaki duyarlılığı %70, özgünlüğü %74'tür [31,32].

Tablo 1. Mümkün (*possible*) ve muhtemel (*probable*) Lewy cisimcikli demans tanısı için uzlaşı tanı kriterleri [21].

Demans Tanısı için Gereken Şartlar	-Normal sosyal/mesleki işlevleri veya günlük yaşam aktivitelerini bozan ilerleyici kognitif bozulma.
Bozulma Profili	- Erken dönemde bellek bozukluğu belirgin olmayabilir, ancak zamanla gelişir - Dikkat, yürütücü işlevler, görsel mekansal yetilerde bozulma sıktır
Çekirdek Klinik Özellikler	1. Kognisyonda dalgalanma (dikkat ve uyanıklıkta) 2. Tekrarlayıcı görsel halüsinasyonlar 3. REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB) 4. Parkinsonizmin kardinal bulguları (bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite)
Biyobelirteçler	- SPECT veya PET'de dopamin taşıyıcı tutulumu azalması - Polisomnografi ile REM uykusunda atoni kaybı - MIBG miyokard sintigrafisi ile azalmış tutulum
Muhtemel LCD Tanısı	- ≥2 çekirdek klinik özellik **(biyobelirteç olsun ya da olmasın)** **VEYA** - 1 çekirdek klinik özellik + ≥1 biyobelirteç
Mümkün LCD Tanısı	- 1 çekirdek klinik özellik + biyobelirteç **yok** **VEYA** - ≥1 biyobelirteç + çekirdek klinik özellik **yok**
Tanıyı Destekleyen Klinik Bulgular	- Antipsikotik duyarlılığı - Postural instabilite, sık düşmeler, geçici cevapsızlık atakları veya senkop, uzamış veya tekrarlayan deliryum, otonomik disfonksiyon (ortostatik hipotansiyon, üriner inkontinans, konstipasyon) - Hipersomni - Hiposmi -Apati, anksiyete, depresyon, diğer modalitelerde halüsinasyon, pasaj (bir şey geçmiş gibi) halüsinasyonu, mevcudiyet hissi, sistematize delüzyon
Potansiyel Biyobelirteçler	- EEG: pre-alfa/teta aralığında periyodik dalgalanmalar, belirgin posterior yavaş dalga aktivitesi. - MRG/BT: medial temporal lobun görece korunması - SPECT/PET: oksipital hipoperfüzyon/metabolizma azalması ±singulat ada bulgusu
Eşlik eden destekleyici klinik özellikler veya potansiyel biyobelirteçler, LCD tanısı koymak için yeterli değildir; ancak şüphe uyandırabilir ve biyobelirteç araştırmasını hızlandırabilir ve mevcut LCD tanısına destek olabilir.	
Tanıyı Zayıflatabilecek Durumlar	- Klinik tabloyu açıklayabilecek başka nörolojik hastalık (örn. yaygın vasküler hastalık) tanıyı dışlamaz - karma patoloji olasılığını düşündürür.
LCD tanısı, demansın parkinsonizme eş zamanlı olarak ya da öncesinde ortaya çıkması durumunda konulmalıdır. Parkinson hastalığı demansı (PHD) terimi ise, yerleşik (önceden tanısı konmuş) Parkinson hastalığı zemininde gelişen demansı tanımlamak için kullanılmalıdır. Günlük klinik pratikte, duruma en uygun terim kullanılmalıdır; "Lewy cisimcikli hastalık" gibi daha genel terimler bazen yararlı olabilir. Ancak araştırma çalışmalarında LCD ve PHD ayrımı gerektiğinde, demans ile parkinsonizmin başlangıcı arasında 1 yıllık süre kuralı kullanılmaya devam edilmelidir.	
Kısaltmalar: *LCD: Lewy cisimcikli demans, EEG: elektroensefalografi, MIBG: meta-iodobenzylguanidine, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, PET: pozitron emisyon tomografi, PHD: Parkinson hastalığı demansı, REM: hızlı göz hareketleri, SPECT: tek foton emisyon tomografi.*	

Beyin omurilik sıvısında (BOS) düşük amiloid beta-42 (Aβ42) veya Aβ42/Aβ40 oranı AH için imza niteliğindeyken LCD'de hızlı klinik bozulma ile ilişkilidir [33-35]. Aβ42 seviyeleri Lewy cisimcikli patolojiye bağlı hafif kognitif bozukluk (HKB-LC)'ta normalken LCD'de giderek düşer. BOS total-tau ve fosfo-tau seviyelerinin HKB-LC ve LCD'de normal olması AH'den ayırt etmede yardımcıdır [36]. Beyin omurilik sıvısı (BOS) alfa-sinüklein seviyesi AH'de, LCD'ye kıyasla, prodromal evreden itibaren daha yüksektir [37]. Bu bulgunun ayırt etme gücü orta düzeydedir. Yeni inceleme yöntemlerinden birisi olan gerçek zamanlı çalkalama ile indüklenen dönüşüm (Real-time quaking-induced conversion - RT-QuIC) ile BOS'da alfa-sinüklein agregatları saptanabilir. Bu yöntemin nöropatoloji ile konforme çalışmalarda %98 duyarlılık ve %100 özgüllükte PH ve LCD'yi diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırdığı saptanmıştır [38]. Prodromal evre bulgularından olan PSG ile doğrulanmış RUDB olan kişilerin uzunlamasına izlendiği gözlem çalışmasında RT-QuIC ile BOS'da alfa-sinüklein agregatları %90 pozitif saptanmıştır. Takipte yaklaşık 3 yıl sonra %62 hasta PH ya da LCD olmuş, bunların da %97'inde başlangıçta RT-QuIC ile BOS'da alfa-sinüklein pozitif saptanmıştır [39]. RT-QuIC negatif olanların PH ya da LCD'ye dönüşüm riski oldukça düşük bulunmuştur. Böylelikle bu yöntemin RUDB olan hastalarda kısa dönemde PH ya da LCD'ye dönüşümde prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür [40]. Otopsi ile doğrulanan LCD vakalarında erken RUDB varlığı daha düşük Braak nöritik evreleriyle ilişkili bulunurken, RUDB olmayanlar daha fazla hippokampus atrofisi ve artmış tau yükü ile ilişkili bulunmuştur. Cilt biyopsisinde de RT-QuIC ile alfa sinüklein bakılabilir. Pozitif olmasının Lewy cisimciği hastalıklarında duyarlılığı %89,2, özgüllüğü 96,3'tür [41]. Biyopsi servikal bölgeden alındıysa duyarlılık %94,1'e yükselmektedir. Plazma biyobelirteçlerinden fosfo tau-181 (pTau 181), nöroinflamasyon belirteci olan glial fibriler asidik protein (GFAP) ve nörodejenerasyon belirteci olan nörofilament hafif zincir (NfL) hızlı kognitif yıkım ile ilişkili bulunmuş ve HKB-LC'den LCD'ye dönüşümü öngördürebileceği bildirilmiştir [42]. Eşlik eden amiloid patolojisini öngörme açısından prodromal evreden itibaren plazma GFAP seviyelerinin, LCD evresinde ise ptau-181 seviyesinin kullanılabileceği gösterilmiştir [43]. Başka çalışmalarda da amiloid patolojisini öngörmede plazma ptau-181'in kullanılabileceğine dair kanıtlar vardır [44].

Prodromal Evre Lewy Cisimcikli Demans

Diğer nörodejeneratif demanslarda olduğu gibi LCD için de prodromal evreler tanımlanmış ve McKeith ve arkadaşları tarafından 2020 senesinde prodromal evre LCD araştırma tanı kriterleri yayınlanmıştır [45]. Hafif kognitif bozukluk, deliryum başlangıçlı ve psikiyatrik başlangıçlı sunumlar olmak üzere üç prototip sendrom tanımlanmıştır. Ancak, ayrı ayrı tanımlanmış olsalar da bu prototiplerin birbirini dışlamadığı ve önemli ölçüde örtüşme olabileceği belirtilmiştir. Muhtemel ve mümkün Lewy cisimcikli hafif kognitif bozukluk (HKB-LC) klinik tanısı için araştırma kriterleri tanımlanmış ancak deliryum başlangıçlı ve psikiyatrik başlangıçlı olan sendromların tanısı henüz netleştirilememiştir.

Lewy Cisimciği İlişkili Hafif Kognitif Bozukluk (HKB-LC)

Olası ve muhtemel HKB-LC tanı kriterleri Tablo 2.'de yer almaktadır. Hafif kognitif bozukluğun tanımında olduğu gibi en az bir kognitif alanda bozulmanın kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkilemeyecek seviyede olması beklenir. Lewy cisimcikli demans tanı kriterlerinde olduğu gibi dört çekirdek bulgu tanımlanmıştır. Kognitif bozukluk genellikle çekirdek bulgulardan en az 1 tanesi ile birliktelik gösterir [46]. Destekleyici klinik bulgular LCD tanı kriterlerinde yer alan bulgulardır.

Destekleyici biyobelirteçlerden SPECT veya PET ile dopamin taşıyıcı tutulumu azalmasının HKB-LC'yi HKB-AH'den ayırmadaki özgünlüğü %89 iken bir çekirdek bulgunun birlikteliği ile duyarlılık %54'e, iki çekirdek bulgunun varlığı ile %61'e yükselmektedir [47]. Ancak incelemenin normal olması dışlayıcı değildir. REM uykusu davranış bozukluğu olan kişilerde LCD gelişmeden yaklaşık 10 sene öncesinden itibaren dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulma başlar, bu da fronto-striatal patoloji ile ilişkilendirilebilinir [48]. Özellikle İz Sürme testi (B ve B-A skorları) HKB'den LCD'ye hızlıca dönüşü öngördüren en hassas ve en fazla bozulan testtir. Epizodik bellek bozukluğunun eşlik etmesi de

RUDB'den sonra parkinsonizm değil de kognitif bozulmaya dönüşeceğini öngördürür. Sempatik denervasyonun göstergesi olan meta-iodobenzylguanidine (MIBG) miyokard sintigrafisinde kalp/mediasten oranının azalmasının HKB-LC'yi tanımadaki duyarlılığı %59, özgüllüğü %88 olarak bulunmuştur [49].

Potansiyel Biyobelirteçlerden FDG-PET ile değerlendirilen glukoz metabolizması, AH'ye dönüşen HKB-AH olguları ile LCD'ye dönüşen HKB-LC vakaları kıyaslandığında HKB-LC'de meziyal temporal ve posterior singulatın görece korunduğu (singulat ada bulgusu), substansiya nigrada hipometabolizma olduğu, HKB-AH'de de ön planda meziyal temporal ve posterior singulat hipometabolizması olduğu görülmektedir [29]. Meziyal temporal/substansiya nigra oranının yüksek olmasının HKB-LC'de sensitivitesi (%94) ve spesifitesi (%83) oldukça yüksektir. Ancak posterior singulat hipometabolizması varlığında nörofibriler yumak patolojisinin eşlik ettiği düşünülmelidir. İnsuler kortekste incelme ve anterior singulat ile medial frontal gri madde atrofisi (von Economo nöronlarından zengin) HKB-LC evresinde sağlıklı kontrolden ve HKB-AH'den (ön planda meziyal temporal, parahippokampal ve pariyetal atrofi) ayırt etmede yardımcı olabilir. Ancak bu durum erken evre frontotemporal demansta da olabileceği için ikisinin ayırımında güvenilir değildir [50]. Bunun yanı sıra kolinerjik sistemin önemli rolü olduğunu vurgulayacak şekilde çok erken HKB-LC evresinden itibaren Meynert'in bazal çekirdeğinde atrofi görülürken, bu hastalardan prodromal LCD gelişenlerinde ise ek olarak klinik kötüleşme ile orantılı şekilde entorinal ve parahippokampal, temporopariyetal asosiasyon korteksi ve talamus ile bazal ganglia atrofisi eşlik etmeye başlar. Elektroensefalogramda yavaşlama, posterior yavaş dalga aktivitesi ile pre-alfa aralığında periyodik dalgalanma LCD tanısını desteklemekteyken, HKB-LC'nin LCD'ye dönüşümünde kantitatif EEG'de dominant frekans<8Hz, dominant frekans değişkenliği>1,5Hz olması yüksek oranda öngördürücü olarak kabul edilir [28].

2023'te Donaghy ve arkadaşları tarafından HKB-LC için önerilmiş tanı kriterlerinin sistematik derlemesi ve metaanalizi yapılmıştır. Metodolojik olarak farklılık gösteren yirmi iki çalışma değerlendirilmiş, mevcut tanı kriterlerinin %70-75 duyarlılıkta, %80 özgüllükte olduğu saptanmıştır [30] . Daha sonraki bir çalışmada güncel tanı kriterlerine göre tanı almış muhtemel HKB-LC, mümkün HKB-LC ve HKB-AH hastaları 3 yıl izlenmiş, bu süreçte HKB-LC olanların %55'i, HKB-AH olanların %47'si demansa dönüşmüştür [51]. Her ne kadar HKB-LC'deki dönüşüm daha hızlı gibi görünse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Muhtemel HKB-LC tanısı alanlar 3 yıl ve üzerinde yüksek duyarlılık (%91) ve özgüllükle (%94) ya aynı şekilde kalmış (HKB-LC), ya da LCD'ye ilerlemiştir. Bu da tanı kriterlerinin ileriye yönelik yüksek özgüllük ve duyarlılıkta olduğunu göstermiştir.

Klinik Belirtiler

Kognitif Bozukluğun Profili:

Kognitif bozulmanın profili ön planda dikkat/yürütücü işlevler ve görsel işlemleme bozukluğunun olduğu, obje adlandırma ve bellek işlevlerinin görece korunduğu bir profildir [45,52]. *Hafif kognitif bozukluk aşamasında,* kognitif tutulum daha ziyade tekli alan veya çoklu alan non-amnestik HKB veya çoklu alan amnestik HKB şeklindedir [53-55]. Bellek bozukluğu varsa da daha ziyade dikkat/yürütücü işlev bozukluğu ilişkili çalışma belleği ve geri getirme bozukluğudur ve genellikle dikkat ve/veya görsel işlemleme bozukluğu ile birlikte ya da hemen sonrasında ortaya çıkabilir. REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB) olup LCD gelişen hastaların demans gelişiminden 6 sene öncesinde dikkat/yürütücü işlev bozukluğu geliştiği, bellekte bozulmanın ise demans gelişiminden iki sene öncesinde olduğu görülmüştür [56]. Ancak AH ilişkili amiloid patolojisinin yaygın olduğu ve daha belirgin hippokampal atrofi ile hippokampal CA1 alt ünitesinde daha fazla patolojinin eşlik ettiği olgularda kayıt türünde bellek bozukluğunun da eşlik etmesi beklenmektedir [57]. Diğer HKB'lerde olduğu gibi geri dönüşlü bir bozulma olabilmekle birlikte, tipik tutulum profili gösteren hastalar normale dönse de bu olguların LCD geliştirme olasılıkları gene de yüksektir.

Tablo 2. Mümkün (*possible*) ve muhtemel (*probable*) HKB-LC için araştırma tanı kriterleri [45].

HKB Tanısı için Gereken Şartlar	- Bilişsel gerileme ile ilgili hasta/yakını/klinik gözlem - En az 1 bilişsel alanda objektif bozulma - Günlük yaşamda bağımsızlık büyük ölçüde korunmuş
Bozulma Profili	En sık dikkat, yürütücü işlevler ve/veya görsel-mekansal işlevlerde bozulma
Çekirdek Klinik Özellikler	1. Kognisyonda dalgalanma (dikkat ve uyanıklıkta) 2. Tekrarlayıcı görsel halüsinasyonlar 3. REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB) 4. Parkinsonizmin kardinal bulguları (bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite)
Biyobelirteçler	- SPECT veya PET ile dopamin taşıyıcı tutulumu azalması - Polisomnografi ile REM uykusunda atoni kaybı - MIBG miyokard sintigrafisi ile azalmış tutulum
Muhtemel HKB-LC Tanısı	- ≥2 çekirdek klinik özellik **(biyobelirteç olsun ya da olmasın)** VEYA - 1 çekirdek klinik özellik + ≥1 biyobelirteç
Mümkün HKB-LC Tanısı	- 1 ana klinik özellik + biyobelirteç **yok** **VEYA** - ≥1 biyobelirteç + ana klinik özellik **yok**
Tanıyı Destekleyen Klinik Bulgular	- Antipsikotik duyarlılığı - Postural instabilite, sık düşmeler, geçici cevapsızlık atakları veya senkop, uzamış veya tekrarlayan deliryum, otonomik disfonksiyon (ortostatik hipotansiyon, üriner inkontinans, konstipasyon), - Hipersomni - Hiposmi -Apati, anksiyete, depresyon, diğer modalitelerde halüsinasyon, pasaj halüsinasyonu, mevcudiyet hissi, sistematize delüzyon
Potansiyel Biyobelirteçler	- EEG: yavaşlama, dominant frekans değişkenliği - MRG: medial temporal lobun görece korunması, insuler incelme ve gri madde hacim kaybı - SPECT/PET: oksipital hipoperfüzyon/metabolizma azalması
Eşlik eden destekleyici klinik özellikler veya potansiyel biyobelirteçler, HKB-LC tanısı koymak için yeterli değildir; ancak şüphe uyandırabilir ve biyobelirteç araştırmasını hızlandırabilir ve mevcut HKB-LC tanısına destek olabilir.	
Tanıyı Zayıflatabilecek Durumlar	- Klinik tabloyu açıklayabilecek başka nörolojik hastalık (örn. yaygın vasküler hastalık); bu durum tanıyı dışlamaz - karma patoloji olasılığını düşündürür.
Kısaltmalar: *EEG: elektroensefalografi, HKB-LC: Lewy cisimciği ilişkili hafif kognitif bozukluk; MIBG: meta-iodobenzylguanidine; MRG: manyetik rezonans görüntüleme, PET: pozitron emisyon tomografi; REM: hızlı göz hareketleri; SPECT: tek foton emisyon tomografi.*	

Kognisyonda Dalgalanma:

Kognisyondaki dalgalanma daha ziyade dikkat ve uyanıklıkta olan dalgalanmadır. Dalgalanmanın düzeyi deliryum derecesinde şiddetli olabilir. Davranışlarda ve/veya konuşmada tutarsızlık, dikkatin değişkenliği, boş boş bakma veya dalıp gitme gibi bilinç değişiklikleri, vizyospasyal becerilerdeki değişkenlik gibi durumların artma ve azalması ortaya çıkabilir. Dalgalanmalar hasta yakınını bu yönde sorgulayarak saptanabileceği gibi çeşitli klinik dalgalanma ölçekleri de kullanılabilinir [58]. Dalgalanmalar diğer demansların ileri evrelerinde de görülebileceği için özellikle erken dönemde ortaya çıktıklarında LCD'yi öngördürebilir.

Görsel Halüsinasyonlar:

Hastalığın çok erken evrelerinden itibaren görülebilmektedir. Genellikle komplekstir. İnsanları, çocukları veya hayvanları içerebileceği gibi geçiş halüsinasyonları (yanından bir canlı geçme hissi), mevcudiyet hissi (hasta görmese de odada veya evde bir başkasının olduğu hissi) ve görsel illüzyonlar gibi daha hafif formda da olabilmektedir [58]. Halüsinasyonlar Nöropsikiyatrik envanter gibi genel ölçeklerle veya bu amaçla hazırlanmış özel ölçeklerle değerlendirilebilinir. Görsel algısal işlev bozukluğu daha belirgin olanlarda, anterior ve inferior temporal lob ve amigdala LC patolojisi daha fazla olanlarda, oksipital perfüzyonu (birincil ve ikincil görsel korteks)

düşük olanlarda ve kortikal asetilkolin eksikliği daha belirgin olanlarda daha fazla görülür [59,60].

Parkinsonizm:

Aksiyel bulgular daha ön plandayken, tremor daha ender görülür. İdyopatik Parkinson hastalığına kıyasla motor belirtilerin L-dopa yanıtı daha yetersizdir ve daha simetrik olma eğilimindedirler. Yıllık %10 civarında kötüleşme görülür.

REM Uykusu Davranış Bozukluğu:

Hastalığın çok erken evrelerinden itibaren görülebilmektedir. REM uykusundaki atoni kaybı ile karakterize bir parasomnidir. Rüya içeriğini taklit eden konuşma, bağırma, hareketleri içerir. Özellikle rüyalar kovalama veya saldırma teması içeriyorsa ve hasta veya yatak arkadaşı uzuv hareketlerinden kaynaklanan yaralanmalar geçirmişse bu durum daha olasıdır. Polisomnografi ile doğrulanabilir.

Davranışsal Bulgular:

Lewy cisimcikli demansta davranışsal/nöropsikiyatrik sorunlar diğer nörodejeneratif hastalıklara göre daha sık, daha şiddetli ve daha erken ortaya çıkmakta olup, hastanın yaşam kalitesinin bozulmasına neden olmaktadır. Görsel halüsinasyonlar yanında, daha nadir olmakla birlikte duysal, somatik gibi diğer modalitelerde halüsinasyonlar ve diğer algısal bozukluklar, çalınma ve kıskançlık başta olmak üzere hezeyanlar, depresif semptomlar, anksiyete, ajitasyon/agresyon farklı evrelerde ve farklı kombinasyonlarda ortaya çıkabilir. Patofizyolojide, nörogörüntüleme çalışmaları kolinerjik beyin sapı çekirdeklerinde bozulma ve frontal, superior pariyetal bölgeler, singulat girus ve amigdalada metabolizmanın azaldığını göstermiştir. Korku devresinde merkezi rol alan amigdaladaki α-Syn patolojisinin anksiyete ile ilişkili olduğu, dikkat işlev bozukluklarınınsa olağan durum şebekesi ve dorsal dikkat ağlarındaki aktivite değişiklikleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu değişiklikler, LCD'deki davranış bozukluklarının büyük ölçekli beyin yapılarında ve fonksiyonel bağlantı ağlarında bozulma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir [61].

Tedavi

Lewy cisimcikli demans hastalarının tedavisi çok yönlüdür; motor semptomlar, kognitif semptomlar, davranışsal/psikiyatrik ve otonom semptomlar farklı kombinasyonlarda ve şiddette ortaya çıkabilirler. Bir semptom için kullanılan bir ilaç, yan etki profili nedeniyle bir diğer semptomu bozabilir. Bu nedenle LCD tedavisi güçlükler içerir ve hasta, hasta yakını ile hekim arasında sıkı bir iletişimi gerektirir.

Bugüne kadar ülkemizde LCD'li hastalarının tedavisi için onaylanmış bir ilaç tedavisi yoktur. İlaç tedavisi ampirik temelde olup kanıt gücü farklı düzeylerde olan klinik çalışmalara dayanır.

Kognitif Bulguların Tedavisi:

Kognitif yakınmaların temelinde Meynert çekirdeğindeki kolinerjik nöron kaybı ön planda olduğundan tedavide asetilkolin esteraz inhibitörleri ilk seçenektir. LCD'nin kognitif yakınmalarına yönelik onay almış bir tedavi bulunmamakla birlikte Lewy cisimcikli hastalıklar spektrumundaki Parkinson hastalığı demansında Avrupa, Amerika ve Kanada'da Rivastigmin, Japonya ve Filipinler'de Donepezil onay almıştır. Bu nedenle bu ilaçların LCD'de kullanımı "off-label" bir tedavi olarak kabul edilmelidir. Rivastigmin'in LCD'de etkinliğini değerlendiren çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada genel klinik düzelme (CIBIC-plus-*Clinician's Interview-Based Impression of Change-plus Caregiver Input*) sağlandığı bildirilmiştir. Ayrıca kognitif (MMSE-*Mini-Mental State Examination*), davranışsal semptomlar (NPI-*Neuropsychiatric Inventory*) ve günlük yaşam aktiviteleri (ADCS-ADL-*Activities of Daily Living*) açısından plaseboya göre anlamlı derecede üstün bulunmuştur [62]. Japonya'da yapılan 12 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada, 5 ve 10 mg/gün dozlarında Donepezil, kognitif (MMSE-*Mini-Mental State Examination*), global fonksiyon (CIBIC-plus-*Clinician's Interview-Based Impression of Change-plus Caregiver Input*) ve davranışsal semptomlar (NPI-*Neuropsychiatric Inventory*) açısından plaseboya göre anlamlı derecede üstün bulunmuştur [63]. Yan etkiler arasında mide-bağırsak problemleri, Parkinson semptomlarının kötüleşmesi ve psikiyatrik semptomlar bulunmaktadır. Elli iki haftalık açık etiketli uzatma çalışmasında, 5 mg dozunda MMSE ve NPI sonuçlarında genel bir iyileşme izlenmiştir. Daha sonra yapılan daha büyük bir çalışmada 10 mg dozla kognitif işlevlerde iyileşme

doğrulanmış, ancak 5 mg doz için bu geçerli olmamıştır [64]. Parkinsonizmde kötüleşme yan etkisi 10 mg'da %8,2 olarak bildirilmiştir (5 mg: %4,3; plasebo: %4,3). Bu çalışmanın 10 mg doz kullanılarak yapılan açık etiketli uzantısında, kognitif iyilik halinin 52 haftalık süre boyunca korunduğu ve parkinsonizmde ciddi bir alevlenmenin gözlenmediği saptanmıştır [65]. Benzer şekilde 10mg Donepezil'in LCD hastalarının kognisyonunda ve global işlevselliğinde etkili olduğu bir metaanalizde de gösterilmiştir [66]. Galantamin'in 24mg/gün dozda yapılan küçük ölçekli bir açık etiketli çalışmasında, 24 hafta sonunda CGIC (*Clinician's Global Impression of Change*) ve NPI-12 skorlarında anlamlı iyileşme gösterilmiştir [67]. Memantin'in LCD ve PHD'de etkinliğini değerlendiren randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında 24 hafta sonunda, 20mg/gün dozda, klinik global fonksiyonlarda (ADCS-CGIC *ADCS-Clinical Global Impression of Change*) ve davranışsal semptomlarda (NPI-*Neuropsychiatric Inventory*) plaseboya göre anlamlı iyileşme görülmüştür [68]. Matsunaga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilacın iyi tolere edildiği ve dikkat, epizodik bellek gibi alanlarda 20 mg/gün dozla fayda sağlandığı bildirilmiştir [69]. Otuz altı aylık takip çalışmasında olumlu yanıt verenlerde daha uzun sağkalım izlenmiştir, ancak örneklem sayısının düşük olması nedeniyle bu veriler dikkatle yorumlanmalıdır [70,71].

Motor Bulguların Tedavisi:

LCD'de motor semptomların tedavisini sistematik olarak inceleyen kontrollü klinik çalışmalar mevcut değildir. LCD hastaları L-Dopa'ya Parkinson hastalarına göre genellikle daha kötü yanıt verir. L-Dopa uygulamasıyla Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III (UPDRS-III) skorunda en az %10'luk iyileşme LCD hastalarının yalnızca %32-50'sinde gözlemlenirken, bu oran Parkinson demansı hastalarında %65-70'tir [72]. Motor semptomların tedavisi ancak hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkilediğinde düşünülmelidir. L-dopa başlangıç dozu düşük olmalı (ör. 3x50 mg L-Dopa/dopadekarboksilaz inhibitörü) ve yavaşça artırılmalıdır. Yanıt almak için bazen yüksek dozlara (600-800 mg, en fazla 1000 mg) çıkmak gerekebilmektedir. Yan etki olarak özellikle psikotik semptomlarda artış olabilirken, kognitif kötüleşme ya da ortostatik hipotansiyon açısından da dikkatli olunmalıdır [73]. Dopamin agonistlerinin kullanımı, düşük dozlarda bile halüsinasyonlar ve gündüz uykululuğunda artışa sebep olabileceğinden, önerilmemektedir. Levodopa tedavisine COMT inhibitörleri eklemek (örn. Entakapon) etkili ve genellikle güvenli olabilmekle birlikte psikotik semptomlar açısından yakın izlem gereklidir [74]. Diğer COMT inhibitörü Opikapon ile LCD'de henüz yeterli deneyim bulunmamaktadır, ancak Entakapon ile diyare durumunda alternatif olabilir. MAO-B inhibitörleri, antidepresanlarla olası etkileşim nedeniyle önerilmez [74]. Bir antiepileptik olan Zonisamid (25-50mg/gün), Japonya'da LCD'de onaylıdır ve doza bağlı olarak motor semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir [75]. Parkinsonizm semptomlarına etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ve Avrupa'da onaylı değildir.

Psikiyatrik ve Davranışşsal Semptomların Tedavisi:

LCD hastalarında görülen davranışsal semptomlar 4 grupta ele alınabilir: (1) Afektif belirtiler (depresyon, anksiyete), (2) Hiperaktivite (ajitasyon, öfori, disinhibisyon, irritabilite), (3) Psikotik belirtiler (hezeyan, halüsinasyon), (4) Apati.

İlaç dışı müdahaleler (psikososyal yaklaşımlar, kriz yönetimi, hatırlatma terapisi, bazal stimülasyon, hareket terapisi) ilk tercih olmalıdır. Bu yöntemler semptomları azaltmayı ve önlemeyi hedeflemektedir. LCD'de ilaç dışı yöntemlere dair az sayıda çalışma vardır ve genellikle Parkinson hastalığı demansı (PHD) hastalarıyla aralarında net bir ayırım yapılmadan değerlendiren derlemelerde kognitif rehabilitasyonun ve ışık terapisinin duygudurum üzerinde; Transkranyal manyetik stimülasyon (TMS)'nin de nöropsikiyatrik belirtiler üzerinde kısmi olumlu etkileri olabileceği sonucuna varılmıştır [76,77]. Ancak yeterli büyüklükte kontrollü çalışmalara dayanmayan bu veriler dikkatli değerlendirilmelidir.

Afektif belirtilerin tedavisine ilişkin randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Prensip olarak, trisiklik antidepresanlar gibi antikolinerjik özellikli antidepresanlardan kaçınılmalıdır. Serotonin geri alım inhibitörleri, çift etkili antidepresanlar (serotonerjik / noradrenerjik veya dopaminerjik / noradrenerjik), noradrenerjikler veya serotoninerjik antidepresan mirtazapin kullanılabilir. Olası yan etkilerin (örn. QT uzaması, hiponatremi, sedasyon, düşme riski) yakından izlenmesi gereklidir. LCD hastalarında içsel gerginlik, korku ve sinirlilik gibi anksiyete belirtileri sıklıkla görülmektedir. Bunlar sıklıkla depresyon belirtileriyle birlikte ortaya çıkar. Antidepresanlar anksiyete bozukluklarının tedavisinde de kullanılır, bellek bozukluğu ve konfüzyonu arttırabileceği için benzodiazepinlerden kaçınılması gereklidir.

Motivasyon eksikliği ve inisiyatif kaybı, depresif ruh hali olmadan da ortaya çıkabilir ve bağımsız olarak ilgisizlik/apati olarak adlandırılır. Apati hastalığın seyrini ağırlaştırır, hastaların günlük yaşama katılımını engeller ve bakım verenlere yük oluşturmaktadır. LCD hastalarında apati yaklaşık %60 oranında görülmektedir [78]. LCD hastalarında apati üzerine yapılmış bir tedavi çalışması bulunmamaktadır. Alzheimer hastalığında (AH) apati tedavisinde Gauthier ve arkadaşlarının, Rivastigmin'in etkisini inceleyen en geniş örneklemli (3800 hasta) açık etiketli çalışmasında 6 ay sonunda %42,8 hastada apatinin düzeldiği görülmüştür [79]. Doğrudan (birincil sonlanım noktası olarak) apatiyi hedefleyen plasebo kontrollü, randomize kontrollü çalışma henüz mevcut değildir. Metilfenidat ile apatinin tedavisine ilişkin etkinlik gösteren randomize klinik çalışmalar vardır [80]. Ancak buradan LCD için doğrudan bir tedavi önerisi çıkarmak mümkün değildir.

Halüsinasyonlar ve sanrılar, LCD'li hastaların %75 kadarında, hastalığın çok erken evrelerinde bile görülebilmektedir ve AH veya PHD'ye göre daha sıktır [81]. Psikozun risk faktörleri arasında Parkinson ilaçları, ileri yaş, polifarmasi, depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları gibi diğer psikolojik ve davranışsal semptomlar ile yeni gelişen metabolik bozukluklar yer almaktadır [82]. İlk aşamada yeni gelişen metabolik bir sorun dışlanmalı, varsa tedavi edilmelidir. Sonrasında parkinsonizm nedeniyle kullanılan dopaminerjik ilaçlar gözden geçirilmeli, gerekirse ve motor bulgular izin verirse azaltılmalı veya kesilmelidir. LCD'deki her psikotik semptomun tedavi edilmesi gerekmez. Görsel halüsinasyonlarda sıklıkla içgörü korunur ve çoğu zaman ajitasyona sebep olmaz. Bu gibi durumlarda, etkilenen kişi ve yakınlarıyla birlikte görüşülerek, semptomların tolere edilmesine karar verilebilinir. Görsel halüsinayonlarda görülen objeye yaklaşmak, ortam karanlıksa ışığı arttırmak halüsinasyonun kaybolmasını sağlayabilir.

Kolinesteraz inhibitörlerinin, özellikle Rivastigmin'in halüsyonlarda belli bir etkinliğe sahip olduğuna dair kanıtlar vardır. Hastalık seyrindeki kognitif bozuklukların tedavisinde de kullanıldığından, halüsinasyonlarda da iyileşmeye yol açabileceği düşüncesiyle henüz kullanılmıyorsa tedaviye eklenmesi düşünülmelidir. LCD hastalarında nöroleptiklerin uygulanması oldukça sorunludur, ciddi yan etkilere (malign nöroleptik sendrom dahil) sebep olabilir. Hatta nöroleptik aşırı duyarlılığı LCD tanısı için ek bir "destekleyici kriter" olarak yer almaktadır. Bu ilaçlar Parkinsonizmde belirgin artış, bilinç bozukluğu ve otonomik bozukluklara yol açabilirler. LCD hastalarının %80'inde bu yan etkiler klasik nöroleptiklerin uygulanmasından sonra ortaya çıkmaktadır [83]. Bu bağlamda LCD'de tipik nöroleptikler kontrendikedir. Benzer yan etkiler yeni atipik antipsikotiklerde de görülebilir. Bu nedenle ancak zorunlu durumlarda antipsikotik tedavi başlanmalı ve sadece düşük dozda Ketiapin (6,25-600 mg) veya Klozapin (6,25-300 mg) tercih edilmelidir. Her ikisi için de büyük ölçekli klinik çalışma bulunmamaktadır. Klozapin kullanımında olası agranülositoz yan etkisi nedeniyle özellikle erken dönemde haftalık lökosit sayımı takip edilmeli ve antikolinerjik yan etkiler ve sedasyon dikkate alınmalıdır. Prensip olarak, söz konusu nöroleptiklerin kullanımının yakın takip ve hasta veya yasal temsilcilerinin artmış mortalite riski ve özellikle serebro-kardiyovasküler olaylar konusunda uygun bilgilendirmeyi gerektirdiği unutulmamalıdır. Nöroleptiklerin kullanım gerekliliği düzenli aralıklarla (4-6 haftada bir) gözden geçirilmelidir. Hedeflenen semptomlar ortadan kalkmışsa bu ilaçların kullanımı azaltılmalı veya kesilmelidir. Pimavanserin (5-HT2A seçici ters agonist), PHD psikozunda ABD'de onaylıdır ancak LCD için yeterli veri yoktur [84].

Ajitasyon; gerginlik ve psikomotor aktivite ile birlikte görülen huzursuzluk olarak tanımlanmaktadır. Çoğu zaman iletişimin veya ortamın değişimi tetikleyici olabilir, bu durumda ilgili faktörlerin değiştirildiği psikososyal müdahalelere başvurulmalıdır. Farmakolojik tedavi yalnızca tüm farmakolojik olmayan önlemler tüketildiğinde düşünülmelidir. LCD'de ajitasyon tedavisine yönelik randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. AH ajitasyonunda Sitalopram'ın etkili olduğuna dair kanıtlar vardır, LCD ajitasyonunda da kullanılabilinir. Zor durumlarda uygun nöroleptikler verilebilinir ancak yukarıdaki özellikler dikkate alınmalıdır.

Uyku Bozukluklarının Tedavisi:

Artmış gün içi uykululuk için Modafinil 100-200mg/gün kullanılabilinir. REM uykusu davranış bozukluğu için Melatonin 3-9mg/gün, yetmediği durumda Klonazepam verilebilinir. Klonazepam ile düşme ve sedasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır. Gün içinde uykunun azaltılması, uyaranlardan arındırılmış yatak odası, akşam saatindeki kafein ve ağır yiyeceklerden kaçınma, günlük düzenli fiziksel aktivite ve akşam saatlerinde

ekran kullanımının azaltılması uyku hijyeninin sağlanmasındaki önemli önerilerdir.

Otonom Bozuklukların Tedavisi:

Ortostatik hipotansiyon kognitif ve motor belirtileri ciddi ölçüde kötüleştirebilir, bazen de ön plandaki sorun olabilir. İlk planda tetikleyici ilaçların ve metabolik sorunların, volüm kaybının gözden geçirilmesi gerekir. İlaç tedavisinden önce ortostatik hipotansiyon için önerilen tuz ve sıvı alımının arttırılması, sık ama küçük hacimli öğünler yapmak ve alkolden kaçınmak, fiziksel aktiviteyi arttırmak, özellikle abdominal bölgeye kadar olan kompresyon çorapları kullanmak, gece başucunu yükseltilerek uyumak ve hipotansiyonun belirgin olduğu zamanların öncesinde bolus 500cc su içmek gibi genel tedbirler uygulanmalıdır [85]. Farmakolojik tedavide volüm attırarak etki eden fludrokortizon (mineralokortikoid), noradrenerjik özellikli midodrin (a-1 agonist) veya droxi-dopa (noradrenalin prekürsörü) kullanılabilir, ancak özellikle geceleri ortaya çıkan supin hipertansiyona dikkat edilmelidir [86]. Supin hipertansiyondan korunmak için gündüz supin (yatar) pozisyondan kaçınmak, gece başucu yukarıda uyumak, yatmadan önce yüksek kalorili gıda atıştırmalık yemek, antihipotansif ilaçların son dozunu yatmadan 3-4 saat önce almak ya da kısa etki süreli antihipertansifleri (Losartan 50mg gibi) tercih etmek uygun olur.

Üriner aciliyet veya inkontinans için antikolinerjiklerden kaçınılmalı, non-farmakolojjik önlemler yetmediğinde b3 adrenerjik agonist Mirabegron düşünülmelidir. Gene sıkça ortaya çıkan konstipasyon için önce genel tedbirler (dışkılama sırasında ayak altına yükselti konması, fizik aktivite gibi), yeterli sıvı ve lif alınımı, probiyotikler (kefir, turşu gibi) önerilmeli; bunlar yeterli olmadığı durumlarda bulk laksatifler (Psyllium-bol sıvı ile birlikte), osmotik laksatifler (Makrogol, Laktüloz, Magnezyum hidroksit), stimulan laksatifler (Senna, Bisakodil) gibi laksatifler önerilmelidir [86]. Yeterli olmazsa klor kanalı aktivasyonu yapan Lubiproston tercih edilebilir ancak ülkemizde bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Hogan DB, Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Dykeman J, Pringsheim T, Steeves T, Smith EE, Pearson D, Jetté N. The Prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies: a Systematic Review. Can J Neurol Sci. 2016 Apr;43 Suppl 1:S83-95. doi: 10.1017/cjn.2016.2.
2. Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. Neurology. 2006 Dec 12;67(11):1935-41. doi: 10.1212/01.wnl.0000247041.63081.98.
3. Yang SK, Chen W, Su CH, Liu CH. Incidence and Comorbidity of Dementia with Lewy Bodies: A Population-Based Cohort Study. Behav Neurol. 2018 May 29;2018:7631951. doi: 10.1155/2018/7631951.
4. Mueller C, Ballard C, Corbett A, Aarsland D. The prognosis of dementia with Lewy bodies. Lancet Neurol. 2017 May;16(5):390-398. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30074-1.
5. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Boeve BF, Ahlskog JE, Rocca WA. Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. JAMA Neurol. 2013 Nov;70(11):1396-402. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.3579.
6. Bayram E, Coughlin DG, Banks SJ, Litvan I. Sex differences for phenotype in pathologically defined dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Jul;92(7):745-750. doi: 10.1136/jnnp-2020-325668.
7. Nelson PT, Schmitt FA, Jicha GA, Kryscio RJ, Abner EL, Smith CD, ve ark. Association between male gender and cortical Lewy body pathology in large autopsy series. J Neurol. 2010 Nov;257(11):1875-81. doi: 10.1007/s00415-010-5630-4.
8. Nervi A, Reitz C, Tang MX, Santana V, Piriz A, ve ark. Familial aggregation of dementia with Lewy bodies. Arch Neurol. 2011 Jan;68(1):90-3. doi: 10.1001/archneurol.2010.319.
9. Guerreiro R, Escott-Price V, Hernandez DG, Kun-Rodrigues C, Ross OA, Orme T, ve ark. Heritability and genetic variance of dementia with Lewy bodies. Neurobiol Dis. 2019 Jul;127:492-501. doi: 10.1016/j.nbd.2019.04.004.
10. Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, ve ark. The new mutation E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. Ann Neurol. 2004 Feb;55(2):164-73. doi: 10.1002/ana.10795.
11. Morfis L, Cordato DJ. Dementia with Lewy bodies in an elderly Greek male due to alpha-synuclein gene mutation. J Clin Neurosci. 2006 Nov;13(9):942-4. doi: 10.1016/j.jocn.2005.11.040.
12. Tsuang D, Leverenz JB, Lopez OL, Hamilton RL, Bennett DA, Schneider JA, ve ark. APOE ε4 increases risk for dementia in pure synucleinopathies. JAMA Neurol. 2013 Feb;70(2):223-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.600.
13. van der Lee SJ, van Steenoven I, van de Beek M, Tesi N, Jansen IE, van Schoor NM, ve ark. Genetics Contributes to Concomitant Pathology and Clinical Presentation in Dementia with Lewy Bodies. J Alzheimers Dis. 2021;83(1):269-279. doi: 10.3233/JAD-210365.
14. Liampas I, Kyriakoulopoulou P, Siokas V, Tsiamaki E, Stamati P, Kefalopoulou Z, ve ark. Apolipoprotein E Gene in α-Synucleinopathies: A Narrative Review. Int J Mol Sci. 2024 Feb 1;25(3):1795. doi: 10.3390/ijms25031795.
15. Tsuang D, Leverenz JB, Lopez OL, Hamilton RL, Bennett DA, Schneider JA, ve ark. GBA mutations increase risk for Lewy body disease with and without Alzheimer disease pathology. Neurology. 2012 Nov 6;79(19):1944-50. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182735e9a.
16. Nalls MA, Duran R, Lopez G, Kurzawa-Akanbi M, McKeith IG, Chinnery PF, ve ark. A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies. JAMA Neurol. 2013 Jun;70(6):727-35. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1925.
17. Walton RL, Koga S, Beasley AI, White LJ, Griesacker T, Murray ME, ve ark. Role of GBA variants in Lewy body disease neuropathology. Acta Neuropathol. 2024 Mar 12;147(1):54. doi: 10.1007/s00401-024-02699-w.
18. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
19. Attems J, Toledo JB, Walker L, Gelpi E, Gentleman S, Halliday G, ve ark. Neuropathological consensus criteria for the evaluation of Lewy pathology in post-mortem brains: a multi-centre study. Acta Neuropathol. 2021 Feb;141(2):159-172. doi: 10.1007/s00401-020-02255-2.
20. Irwin DJ, Grossman M, Weintraub D, Hurtig HI, Duda JE, Xie SX, ve ark. Neuropathological and genetic correlates of survival and dementia onset in synucleinopathies: a retrospective analysis. Lancet Neurol. 2017 Jan;16(1):55-65. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30291-5.
21. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, ve ark. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology. 2017 Jul 4;89(1):88-100. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058.
22. Beach TG, Serrano GE, Zhang N, Driver-Dunckley ED, Sue LI, Shill HA, ve ark. Clinicopathological Heterogeneity of Lewy Body Diseases: The Profound Influence of Comorbid Alzheimer's Disease. medRxiv [Preprint]. 2024 Sep 4:2024.08.30.24312864. doi: 10.1101/2024.08.30.24312864.
23. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, ve ark. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. Arch Neurol. 2003 Dec;60(12):1745-8. doi: 10.1001/archneur.60.12.1745.

24. Okkels N, Grothe MJ, Taylor JP, Hasselbalch SG, Fedorova TD, Knudsen K, ve ark. Cholinergic changes in Lewy body disease: implications for presentation, progression and subtypes. Brain. 2024 Jul 5;147(7):2308-2324. doi: 10.1093/brain/awae069.
25. Okkels N, Horsager J, Fedorova TD, Knudsen K, Skjærbæk C, Andersen KB, ve ark. Impaired cholinergic integrity of the colon and pancreas in dementia with Lewy bodies. Brain. 2024 Jan 4;147(1):255-266. doi: 10.1093/brain/awad391.
26. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Högl B, Boeve BF, Manni R, ve ark. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. Brain. 2019 Mar 1;142(3):744-759. doi: 10.1093/brain/awz030.
27. Yoshita M, Arai H, Arai H, Arai T, Asada T, Fujishiro H, ve ark. Diagnostic accuracy of 123I-meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dementia with Lewy bodies: a multicenter study. PLoS One. 2015 Mar 20;10(3):e0120540. doi: 10.1371/journal.pone.0120540.
28. Bonanni L, Perfetti B, Bifolchetti S, Taylor JP, Franciotti R, Parnetti L, ve ark. Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies. Neurobiol Aging. 2015 Jan;36(1):434-45. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.009.
29. Kantarci K, Boeve BF, Przybelski SA, Lesnick TG, Chen Q, Fields J, ve ark. FDG PET metabolic signatures distinguishing prodromal DLB and prodromal AD. Neuroimage Clin. 2021;31:102754. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102754.
30. Donaghy PC, Carrarini C, Ferreira D, Habich A, Aarsland D, Babiloni C, ve ark. Research diagnostic criteria for mild cognitive impairment with Lewy bodies: A systematic review and meta-analysis. Alzheimers Dement. 2023 Jul;19(7):3186-3202. doi: 10.1002/alz.13105.
31. O'Brien JT, Firbank MJ, Davison C, Barnett N, Bamford C, Donaldson C, ve ark. 18F-FDG PET and perfusion SPECT in the diagnosis of Alzheimer and Lewy body dementias. J Nucl Med. 2014 Dec;55(12):1959-65. doi: 10.2967/jnumed.114.143347.
32. Graff-Radford J, Murray ME, Lowe VJ, Boeve BF, Ferman TJ, Przybelski SA, ve ark. Dementia with Lewy bodies: basis of cingulate island sign. Neurology. 2014 Aug 26;83(9):801-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000000734.
33. Irwin DJ, Xie SX, Coughlin D, Nevler N, Akhtar RS, McMillan CT, ve ark. CSF tau and β-amyloid predict cerebral synucleinopathy in autopsied Lewy body disorders. Neurology. 2018 Mar 20;90(12):e1038-e1046. doi: 10.1212/WNL.0000000000005166.
34. Abdelnour C, van Steenoven I, Londos E, Blanc F, Auestad B, Kramberger MG, ve ark. Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers predict cognitive decline in lewy body dementia. Mov Disord. 2016 Aug;31(8):1203-8. doi: 10.1002/mds.26668. Epub 2016 Jun 14. Erratum in: Mov Disord. 2019 Apr;34(4):593. doi: 10.1002/mds.27672.
35. Ferreira D, Przybelski SA, Lesnick TG, Lemstra AW, Londos E, Blanc F, ve ark. β-Amyloid and tau biomarkers and clinical phenotype in dementia with Lewy bodies. Neurology. 2020 Dec 15;95(24):e3257-e3268. doi: 10.1212/WNL.0000000000010943.
36. Bousiges O, Bombois S, Schraen S, Wallon D, Quillard MM, Gabelle A, ve ark. Cerebrospinal fluid Alzheimer biomarkers can be useful for discriminating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease at the prodromal stage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 May;89(5):467-475. doi: 10.1136/jnnp-2017-316385.
37. Bousiges O, Philippi N, Lavaux T, Perret-Liaudet A, Lachmann I, Schaeffer- Agalède C, ve ark. Differential diagnostic value of total alpha-synuclein assay in the cerebrospinal fluid between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies from the prodromal stage. Alzheimers Res Ther. 2020 Sep 29;12(1):120. doi: 10.1186/s13195-020-00684-5.
38. Bargar C, Wang W, Gunzler SA, LeFevre A, Wang Z, Lerner AJ, et al. Streamlined alpha-synuclein RT-QuIC assay for various biospecimens in Parkinson's disease and dementia with Lew bodies. Acta Neuropathol Commun. 2021 Apr 7;9(1):62. doi: 10.1186/s40478-021-01175-w.
39. Iranzo A, Fairfoul G, Ayudhaya ACN, Serradell M, Gelpi E, Vilaseca I, ve ark. Detection of α-synuclein in CSF by RT-QuIC in patients with isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a longitudinal observational study. Lancet Neurol. 2021 Mar;20(3):203-212. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30449-X.
40. Muñoz-Lopetegi A, Baiardi S, Balasa M, Mammana A, Mayà G, Rossi M, ve ark. CSF markers of neurodegeneration Alzheimer's and Lewy body pathology in isolated REM sleep behavior disorder. NPJ Parkinsons Dis. 2024 Aug 15;10(1):157. doi: 10.1038/s41531-024-00770-7.
41. Mammana A, Baiardi S, Quadalti C, Rossi M, Donadio V, Capellari S, ve ark. RT-QuIC Detection of Pathological α-Synuclein in Skin Punches of Patients with Lewy Body Disease. Mov Disord. 2021 Sep;36(9):2173-2177. doi: 10.1002/mds.28651.
42. Donaghy PC, Hasoon J, Hamilton CA, Ciafone J, Durcan R, ve ark. Plasma Biomarkers and Disease Prognosis in Mild Cognitive Impairment with Lewy Bodies. Mov Disord. 2025 Mar 29. doi: 10.1002/mds.30181.
43. Diaz-Galvan P, Przybelski SA, Algeciras-Schimnich A, Figdore DJ, Lesnick TG, Schwarz CG, ve ark. Plasma biomarkers of Alzheimer's disease in the continuum of dementia with Lewy bodies. Alzheimers Dement. 2024 Apr;20(4):2485-2496. doi: 10.1002/alz.13653.
44. Vrillon A, Bousiges O, Götze K, Demuynck C, Muller C, Ravier A, ve ark. Plasma biomarkers of amyloid, tau, axonal, and neuroinflammation pathologies in dementia with Lewy bodies. Alzheimers Res Ther. 2024 Jul 3;16(1):146. doi: 10.1186/s13195-024-01502-y.
45. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, Blanc F, Boeve BF, Fujishiro H, ve ark. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. Neurology. 2020 Apr 28;94(17):743-755. doi: 10.1212/WNL.0000000000009323.
46. Donaghy PC, Taylor JP, O'Brien JT, Barnett N, Olsen K, Colloby SJ, ve ark. Neuropsychiatric symptoms and cognitive profile in mild cognitive impairment with Lewy bodies. Psychol Med. 2018 Oct;48(14):2384-2390. doi: 10.1017/S0033291717003956.

47. Thomas AJ, Donaghy P, Roberts G, Colloby SJ, Barnett NA, Petrides G, ve ark. Diagnostic accuracy of dopaminergic imaging in prodromal dementia with Lewy bodies. Psychol Med. 2019 Feb;49(3):396-402. doi: 10.1017/S0033291718000995.
48. Joza S, Hu MT, Jung KY, Kunz D, Arnaldi D, Lee JY, ve ark. Prodromal dementia with Lewy bodies in REM sleep behavior disorder: A multicenter study. Alzheimers Dement. 2024 Jan;20(1):91-102. doi: 10.1002/alz.13386.
49. Roberts G, Durcan R, Donaghy PC, Lawley S, Ciafone J, Hamilton CA, ve ark. Accuracy of Cardiac Innervation Scintigraphy for Mild Cognitive Impairment With Lewy Bodies. Neurology. 2021 Jun 8;96(23):e2801-e2811. doi: 10.1212/WNL.0000000000012060.
50. Blanc F, Colloby SJ, Cretin B, de Sousa PL, Demuynck C, O'Brien JT, ve ark. Grey matter atrophy in prodromal stage of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2016 Jul 20;8:31. doi: 10.1186/s13195-016-0198-6.
51. Hamilton CA, Donaghy PC, Durcan R, Ciafone J, Olsen K, Roberts G, ve ark. Outcomes of Patients With Mild Cognitive Impairment With Lewy Bodies or Alzheimer Disease at 3 and 5 Years After Diagnosis. Neurology. 2024 Jul 23;103(2):e209499. doi: 10.1212/WNL.0000000000209499.
52. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Graff-Radford NR, Lucas JA, Knopman DS, ve ark. Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. Clin Neuropsychol. 2006 Dec;20(4):623-36. doi: 10.1080/13854040500376831.
53. Ferman TJ, Smith GE, Kantarci K, Boeve BF, Pankratz VS, Dickson DW, ve ark. Nonamnestic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. Neurology. 2013 Dec 3;81(23):2032-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000436942.55281.47.
54. Kemp J, Philippi N, Phillipps C, Demuynck C, Albasser T, Martin-Hunyadi C, ve ark. Cognitive profile in prodromal dementia with Lewy bodies. Alzheimers Res Ther. 2017 Mar 16;9(1):19. doi: 10.1186/s13195-017-0242-1.
55. Kondo D, Ota K, Kasanuki K, Fujishiro H, Chiba Y, Murayama N, ve ark. Characteristics of mild cognitive impairment tending to convert into Alzheimer's disease or dementia with Lewy bodies: A follow-up study in a memory clinic. J Neurol Sci. 2016 Oct 15;369:102-108. doi: 10.1016/j.jns.2016.08.011.
56. Génier Marchand D, Postuma RB, Escudier F, De Roy J, Pelletier A, Montplaisir J, ve ark. How does dementia with Lewy bodies start? prodromal cognitive changes in REM sleep behavior disorder. Ann Neurol. 2018 May;83(5):1016-1026. doi: 10.1002/ana.25239.
57. Mak E, Su L, Williams GB, Watson R, Firbank M, Blamire A, O'Brien J. Differential Atrophy of Hippocampal Subfields: A Comparative Study of Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer Disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2016 Feb;24(2):136-43. doi: 10.1016/j.jagp.2015.06.006.
58. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, ve ark. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology. 2005 Dec 27;65(12):1863-72. doi: 10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1.
59. D'Antonio F, Boccia M, Di Vita A, Suppa A, Fabbrini A, Canevelli M, ve ark. Visual hallucinations in Lewy body disease: pathophysiological insights from phenomenology. J Neurol. 2022 Jul;269(7):3636-3652. doi: 10.1007/s00415-022-10983-6.
60. Colloby SJ, Fenwick JD, Williams ED, Paling SM, Lobotesis K, Ballard C, ve ark. A comparison of (99m)Tc-HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002 May;29(5):615-22. doi: 10.1007/s00259-002-0778-5.
61. Jellinger KA. Behavioral disorders in dementia with Lewy bodies: old and new knowledge. J Neural Transm (Vienna). 2025 Feb;132(2):203-216. doi: 10.1007/s00702-024-02823-w.
62. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, ve ark. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. Lancet. 2000 Dec 16;356(9247):2031-6. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03399-7.
63. Mori E, Ikeda M, Kosaka K; Donepezil-DLB Study Investigators. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. Ann Neurol. 2012 Jul;72(1):41-52. doi: 10.1002/ana.23557.
64. Ikeda M, Mori E, Matsuo K, Nakagawa M, Kosaka K. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. Alzheimers Res Ther. 2015 Feb 3;7(1):4. doi: 10.1186/s13195-014-0083-0.
65. Mori E, Ikeda M, Nakagawa M, Miyagishi H, Yamaguchi H, Kosaka K. Effects of Donepezil on Extrapyramidal Symptoms in Patients with Dementia with Lewy Bodies: A Secondary Pooled Analysis of Two Randomized-Controlled and Two Open-Label Long-Term Extension Studies. Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;40(3-4):186-98. doi: 10.1159/000433524.
66. Mori E, Ikeda M, Ohdake M. Donepezil for dementia with Lewy bodies: meta- analysis of multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase II, III, and, IV studies. Psychogeriatrics. 2024 May;24(3):589-596. doi: 10.1111/psyg.13101.
67. Edwards K, Royall D, Hershey L, Lichter D, Hake A, Farlow M, ve ark. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;23(6):401-5. doi: 10.1159/000101512.
68. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, ve ark. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2010 Oct;9(10):969-77. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70194-0.
69. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine for Lewy body disorders: systematic review and meta-analysis. Am J Geriatr Psychiatry. 2015 Apr;23(4):373-383. doi: 10.1016/j.jagp.2013.11.007.

70. Wesnes KA, Aarsland D, Ballard C, Londos E. Memantine improves attention and episodic memory in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. Int J Geriatr Psychiatry. 2015 Jan;30(1):46-54. doi: 10.1002/gps.4109.
71. Stubendorff K, Larsson V, Ballard C, Minthon L, Aarsland D, Londos E. Treatment effect of memantine on survival in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: a prospective study. BMJ Open. 2014 Jul 3;4(7):e005158. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005158.
72. Bonelli SB, Ransmayr G, Steffelbauer M, Lukas T, Lampl C, Deibl M. L-dopa responsiveness in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease with and without dementia. Neurology. 2004 Jul 27;63(2):376-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000130194.84594.96.
73. Goldman JG, Goetz CG, Brandabur M, Sanfilippo M, Stebbins GT. Effects of dopaminergic medications on psychosis and motor function in dementia with Lewy bodies. Mov Disord. 2008 Nov 15;23(15):2248-50. doi: 10.1002/mds.22322.
74. Dodel R, Berg D, Duning T, Kalbe E, Meyer PT, Ramirez A, ve ark. Demenz mit Lewy-Körpern: alte und neue Erkenntnisse - Teil 2: Behandlung [Dementia with Lewy bodies: old and new knowledge-Part 2: treatment]. Nervenarzt. 2024 Apr;95(4):362-367. German. doi: 10.1007/s00115-023-01577-2.
75. Odawara T, Hasegawa K, Kajiwara R, Takeuchi H, Tagawa M, Kosaka K, ve ark. Long-Term Efficacy and Safety of Zonisamide for Treatment of Parkinsonism in Patients With Dementia With Lewy Bodies: An Open-Label Extension of a Phase three Randomized Controlled Trial. Am J Geriatr Psychiatry. 2022 Mar;30(3):314-328. doi: 10.1016/j.jagp.2021.07.002.
76. Guidi L, Evangelisti S, Siniscalco A, Lodi R, Tonon C, Mitolo M. Non- Pharmacological Treatments in Lewy Body Disease: A Systematic Review. Dement Geriatr Cogn Disord. 2023;52(1):16-31. doi: 10.1159/000529256.
77. Morrin H, Fang T, Servant D, Aarsland D, Rajkumar AP. Systematic review of the efficacy of non-pharmacological interventions in people with Lewy body dementia. Int Psychogeriatr. 2018 Mar;30(3):395-407. doi: 10.1017/S1041610217002010.
78. Borroni B, Agosti C, Padovani A. Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB): frequency and relationship with disease severity and motor impairment. Arch Gerontol Geriatr. 2008 Jan-Feb;46(1):101-6. doi: 10.1016/j.archger.2007.03.003.
79. Gauthier S, Juby A, Dalziel W, Réhel B, Schecter R; EXPLORE investigators. Effects of rivastigmine on common symptomatology of Alzheimer's disease (EXPLORE). Curr Med Res Opin. 2010 May;26(5):1149-60. doi: 10.1185/03007991003688888.
80. Lanctôt KL, Scherer RW, Li A, Vieira D, Coulibaly H, Rosenberg PB, ve ark. Measuring Apathy in Alzheimer's Disease in the Apathy in Dementia Methylphenidate Trial 2 (ADMET 2): A Comparison of Instruments. Am J Geriatr Psychiatry. 2021 Jan;29(1):81-89. doi: 10.1016/j.jagp.2020.05.020.
81. Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. Int J Geriatr Psychiatry. 2001 May;16(5):528-36. doi: 10.1002/gps.389.
82. Weintraub D, Hurtig HI. Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Am J Psychiatry. 2007 Oct;164(10):1491-8. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07040715.
83. McKeith I, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. BMJ. 1992 Sep 19;305(6855):673-8. doi: 10.1136/bmj.305.6855.673.
84. Badwal K, Kiliaki SA, Dugani SB, Pagali SR. Psychosis Management in Lewy Body Dementia: A Comprehensive Clinical Approach. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2022 May;35(3):255-261. doi: 10.1177/0891988720988916.
85. Palma JA, Thijs RD. Non-Pharmacological Treatment of Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies. J Parkinsons Dis. 2024;14(s1):S81-S92. doi: 10.3233/JPD-230173.
86. Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. Mov Disord. 2018 Mar;33(3):372-390. doi: 10.1002/mds.27344.

4

Parkinson Hastalığı Demansı

ZEYNEP TÜFEKÇİOĞLU KORKMAZ[1], MURAT EMRE[2]

[1]İstanbul Atlas Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0001-6989-8611

[2]İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0003-1812-7838

Giriş

Parkinson Hastalığı (PH)'nda kognitif bozukluk en önemli non-motor bulgulardan birisidir [1]. Yaşam kalitesini ve işlevselliği bozmakta, ekonomik yükü ve bakım veren yükünü arttırmaktadır [2-4]. Morbidite ve mortalite için de önemli bir risk faktörüdür [5].

Kognitif bozukluk spektrumu subjektif kognitif bozukluktan hafif kognitif bozukluğa ve demansa kadar uzanır. Subjektif kognitif bozukluk (SKB), akut bir olayla ilişkili olmayan, standart kognitif testlerde bozulma saptanmaksızın, kognitif beceride kişinin kendisinin algıladığı bir düşüştür [6]. Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu (HKB) ise hasta ve/veya yakını tarafından bildirilen veya klinisyen tarafından gözlemlenen, nöropsikolojik testler veya global kognitif ölçeklerle saptanan, kognitif becerilerdeki göreceli düşüştür [7]. Etkilenen kognitif alanların sayısına göre, tekli veya çoklu alan olarak sınıflandırılır. Parkinson hastalığı demansı (PHD), dört kognitif alandan (yürütücü işlevler, dikkat, vizyospasyal beceriler ve bellek) en az ikisinde bozulmanın olduğu ve bu bozukluğun, hastalıkla ilişkili motor ve otonom semptomların neden olduğu bozulmanın ötesinde günlük yaşam aktivitelerini anlamlı ölçüde etkileyecek kadar şiddette olması şeklinde tanımlanır [8].

Kognitif bozulmanın zamanı, şiddeti ve etkilenen kognitif işlevler hastalar arasında değişkenlik gösterir. Hastalığın öncül aşamalarından itibaren kognitif bozulma olabileceği gibi sonraki senelerde de ortaya çıkabilir. Bazı hastalar kısa sürede demans geliştirirken, bazı hastaların senelerce kognisyonu normal kalmaktadır [1].

Epidemiyoloji

Parkinson Hastalığı Demansı

Kesitsel çalışmalar PH'da demans oranının %24-31 olduğunu saptamıştır [9]. Geniş ölçekli kohort çalışmaları, Parkinson hastalarının %50-80'inin hastalık sürecinde demans geliştirdiğini göstermektedir. İngiltere'de, 142 yeni tanı almış Parkinson hastasının 10 yıllık takip süresince izlendiği CamPaIGN çalışmasında hastaların %46'sında demans geliştiği görülmüştür [10]. Norveç'te 224 yeni tanı almış Parkinson hastasının 8 yıllık takip süresince izlendiği ParkWest çalışmasında kümülatif demans oranının %78 olduğu bildirilmiştir [11]. Avustralya'da 136 Parkinson hastasının 20 yıllık takip süresince izlendiği Sydney çalışmasında hastaların %83'ünde demans geliştiği görülmüştür [12]. Buna karşın daha yakın zamanda Gallagher ve ark. tarafından

yayınlanan makalede iki büyük prospektif gözlemsel çalışma olan PPMI ("*Parkinson's Progression Markers Initiative*") kohortu (417 hasta) ve Penn (*"University of Pennsylvania"*) kohortu (389 hasta) verileri analiz edildiğinde demans sıklığının daha az olduğu ve özellikle hastalığın ilerleyen senelerinde ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada on yıl içerisinde demans gelişme olasılığı PPMI kohortunda %9, Penn (*"University of Pennsylvania"*) kohortunda ise hastalığın 10. yılında %27, 15. yılında %50 ve 20. yılında %74 olarak hesaplanmıştır [13].

Bir diğer çalışmada en az 100 Parkinson hastasının uzunlamasına izlendiği 32 çalışmadan elde edilen meta-analiz sonuçlarına göre Parkinson hastalığı demansı birleştirilmiş insidans oranı, risk altındaki her 100 kişi-yıl için 4,45 (%95 GA, 3,91-4,99) saptanmıştır. Bu oran PH'nin yaygın olduğu bir popülasyonda yıllık %4,5 demans riskine denk gelmektedir [14]. Sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında riskin 3,25 (%95 GA, 2,62-4,03) kat daha fazla olduğu tahmin edilmiştir.

Parkinson Hastalığı - Hafif Kognitif Bozukluk

Kesitsel çalışmalar demansı olmayan Parkinson hastalarının %25,8'inde HKB olduğunu saptarken uzunlamasına çalışmalar tanı esnasında %20 hastada HKB olduğunu ve beş sene içerisinde bu oranın %40-50'ye yükseldiğini göstermektedir [15-18]. Toplum temelli bazı çalışmalarda PH tanısı öncesinde bile (prodromal evrede) kognitif değişikliklerin, özellikle de yürütücü işlevlerde bozulmanın başladığı bildirilmiştir [19,20]. Ek olarak, prospektif çalışmalar, hiposmi ve dopamin taşıyıcı (DAT) görüntülemesi patolojik olan kişiler ile REM uyku davranış bozukluğu (RBD) gibi prodromal evre PH belirtileri gösteren veya risk altındaki bireylerde kognitif kötüleşme olduğunu göstermiştir [21,22].

Hafif kognitif bozukluğun seyri de hastadan hastaya değişmekle birlikte ParkWest çalışmasında HKB'li hastaların beş yıl içerisinde %60'ında demans gelişirken, %25'nin normal kognisyona geri döndüğü görülmüştür [16]. Ancak normal kognisyona dönen HKB hastalarının da uzun vadede demans risklerinin yüksek olduğu gösterilmiştir [16, 23].

Bir meta-analizde üç sene içerisinde kognisyonu normal olanların %25'inin HKB'ye, %2'sinin demansa dönüştüğü, HKB olanların da %28'sinin kognisyonunun düzeldiği ve %20'sinin demansa evrildiği saptanmıştır [24].

Parkinson Hastalığı - Subjektif Kognitif Bozukluk

İki yıllık, de-novo Parkinson hastalarının izlem çalışmasında %30 hastada subjektif bellek yakınmalarının olduğu, iki sene içerisinde subjektif kognitif yakınması olmayanlara göre daha fazla HKB'ye dönüştükleri görülmüş ve bu durum gelecekte HKB'ye dönüşüm için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır [25]. Daha uzun izlem süresi olan başka bir çalışmada SKB olanların %33'ünde 7,5 sene içerisinde demans geliştiği görülmüştür [26]. Nöro-görüntüleme ile SKB'nin nöral korelasyonlarını araştıran bir çalışmada orta frontal, orta temporal ve oksipital alanlarda ve angular girusta FDG-PET hipometabolizması olduğu saptanmış ve erken nöropatolojik değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür [27]. SKB'nin objektif kognitif tutulumun öncül aşaması olduğunu gösteren bu çalışmaların yanı sıra erken evre Parkinson hastalarının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise subjektif yakınmaların %38 hastada olduğu ve bunun da yüksek oranda anksiyete, depresyon ve apati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [28]. Dolayısıyla subjektif kognitif yakınması olan Parkinson hastalarını değerlendirirken ileriye dönük kognitif bozulma riskini göz önünde bulundurmanın yanı sıra mutlaka duygudurum bozukluklarının da tabloya katkıda bulunup bulunmadığını anlamak tedavi ve gelecek planlaması için önem taşır.

Risk Faktörleri

Kognitif bozulmanın zamanlama, şiddet ve seyrinin hastalar arasında büyük farklılıklar göstermesi riskli grupları tanımlama gereğini doğurmuş ve kognitif tutulumun belirli risk faktörleriyle ilişkili olduğuna dair kanıtlar giderek artmıştır, bunlar:

(1) Erken ortaya çıkan halüsinasyonlar (görsel bozukluk vb. gibi başka nedenlerden kaynaklananlar hariç), hafif bilişsel değişiklikler [10,29-31], posterior kortikal tutulum ile uyumlu kognitif semptomlar [32]

(2) İleri yaş (yaş arttıkça artan risk, net bir sınır yok) ve hastalık başlangıç yaşının ileri olması [29,30,33-35]

(3) Belirgin yürüyüş bozukluğu (düşme veya donmalar) ve ileri motor tutulum [29,30,35-37]

(4) Postural instabilite-yürüyüş bozukluğu fenotipi (G2019S LRRK-2 mutasyonlarının bilinen taşıyıcıları için geçerli değil) [37-42]

(5) Yaygın-malign fenotip [36,43-45]

(6) Uyku bozuklukları- özellikle REM uyku davranış bozukluğu [30,39,46-49]

(7) Glukoserebrosidaz (GBA), *ApoE4* mutasyonları, sinüklein duplikasyonları/triplikasyonları [35,46,50-53]

(8) Nörojenik ortostatik hipotansiyon [29,33,54,55]

(9) Diğer otonomik semptomlar, özellikle kabızlık [55-58]

(10) Erkek cinsiyet [30,33,35,50,59]

(11) Düşük eğitim düzeyi [35,40,59,60]

(12) Vasküler risk faktörleri veya serebrovasküler hastalığın olması [30,59]

Bu risk faktörlerinin birçoğu güçlü bir şekilde saptanmış olsa da bazı çalışmalarda erkek cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, vasküler risk faktörleri ve ortostatik hipotansiyon dışı otonom bulguların bireysel tedavi kararlarını değiştirecek kadar risk oluşturmadıkları gösterilmiştir [61].

Bu bulgulardan yola çıkarak demans riskini hesaplamak üzere iki ayrı skala geliştirilmiştir. Bunlardan bir tanesi on yıllık demans riskini hesaplamak için, çok merkezli kohort verilerinden geliştirilen, klinik-genetik puandır [35]. Çevrimiçi bir hesaplayıcı ile klinik-genetik değişkenler (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, Mini-Mental Durum puanı, MDS-UPDRS bölüm III puanı, depresyon ve GBA durumu) kullanılarak on yıllık demans riski hesaplanır. Bu skala uzun vadeye ait riski öngördüğünden yakın gelecekteki tedavi planlamasında kullanılması zordur. Ancak çok yüksek risk saptanması durumunda kısa vadede de yol gösterici olabilir. İkinci araç olan Montreal Parkinson Demans Risk Ölçeği'nde (MoPARDS), demans riskini tahmin etmek için sekiz klinik değişken olan; 70 yaş üzerinde olmak, erkek cinsiyet, düşme veya donma olması, bilateral hastalık başlangıcı, RBD semptomları, ortostatik hipotansiyon, halüsinasyonlar ve hafif bilişsel bozukluk varlığı kullanılır [34]. Yıllık demans gelişme oranı, beşten fazla risk faktörüne sahip bireylerde %14,9 iken, 4 veya 5 risk faktörüne sahip olanlarda %5,8 ve 0-3 risk faktörüne sahip olanlarda %0,6 olarak belirlenmiştir [33,34].

Genetik

Parkinson hastalığında kognitif yıkımın genetik risk faktörleri hastalığın seyri açısından önem taşımaktadır [62]. Aday genetik varyantları ilişkilendiren kliniko-genetik çalışmalar ve genom çapında ilişkilendirme çalışmaları bu bağlamda genetik alt yapıya ait önemli sonuçlar sunmuştur. PH'nın baskın patolojisiyle uyumlu olacak şekilde alfa sinüklein (α-SYN) seviyelerini, fosforillenmesini, ya da lizozomal metabolizmasını etkileyen genetik varyasyonlar α-SYN patolojisinin artmasında rol oynarlar ve kognitif bozulma için risk oluştururlar [63]. Sinüklein (*SNCA)* ve glukoserebrosidaz (*GBA)* mutasyonları sırasıyla α-SYN'yi artırır, glukoserebrosidaz ve lizozomal aktiviteyi azaltarak hücreleri α-SYN birikimine duyarlı hale getirir [64,65]. *SNCA* mutasyonları genetik PH'de ilk tanımlananlardır ve taşıyıcıları, özellikle ekspresyonundaki artış kognitif yıkımla ilişkilendirilmiştir [66]. *GBA* mutasyonları birçok çalışmada kognitif bozulma ile ilişkilendirilmiş ve rs124112116 tek nokta mutasyonu PH-HKB ile ilişkili bulunmuştur [67,68]. Alzheimer hastalığı (AH) ile de ilişkilendirilen ve amiloid beta birikimine sebep olan *APOE4* allelini bulundurmak PH'de de kognitif bozulma ve hızlı progresyon ile ilişkili bulunmuştur [69]. Hatta hayvan deneylerinde sadece amiloid patolojisi üzerinden değil, α-SYN patolojisini modüle ederek de etki ettiğini gösteren sonuçlar bulunmuştur [70,71]. Dopamin üretimi, metabolizması ve sinyalizasyonunda rol alan genlerin (*SLC6A3*-dopamin taşıyıcısını kodlayan, *DDC*-sentezde rol alan dopamin dekarboksilazı kodlayan, *COMT*-yıkımda rol alan katekolamin-O-metiltransferazı kodlayan, *DRD2*-dopamin reseptör 2'yi kodlayan) mutasyonlarında da kognisyonun olumsuz yönde etkilendiği gösterilmiştir [72-76]. Kognitif bozulma ile ilişkili yaygın genetik varyantları saptamak amacıyla gerçekleştirilen genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS-*genome-wide association study*), *GBA* ve *APOE*'nin PH'de kognisyonla ilişkisini doğrulamış ve *RIMS2* (*regulating synaptic membrane exocytosis 2*), *TMEM108* (*transmembrane protein 108*) ve *WWOX* (*WW domain-containing oxidoreductase*) yakınlarındaki diğer

lokusları PH'deki kognisyon ile ilişkili yeni varyantlar olarak aday göstermiştir, ancak bunların etki büyüklükleri yüksek değildir [35,69]. Başka bir çalışmada PHD ile *MUL1* (*mitochondrial E3 ubiquitin protein ligase 1*), *ZHX2* (*zinc fingers and homeoboxes 2*) ve *ERP29* (*endoplasmic reticulum resident protein 29*) genlerindeki varyantlar arasında ilişki bildirilmiştir [77]. Yakın zamanda yapılan bir çalışma PH'deki kognitif bozulma ile mitokondriyal haplogruplar arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir [78]. Bir başka analizde ise PH'deki genetik risklerin yanında kognisyonu belirlemesi olası 100 poligenik skor ele alındığında kognitif rezervin en belirleyici özelliklerden biri olduğu vurgulanmıştır [79].

Parkinson hastalığının monogenik formlarının kognitif profilleri ve ilerleme hızları farklılıklar gösterir. Kognitif bozulma *GBA* ve *SNCA* ile ilişkili PH'de daha fazla, *Parkin* ve *PINK1*-PH'de daha düşük ve muhtemelen *LRRK2*-PH'de daha hafiftir [80].

Patoloji

Nöropatoloji

Kolinerjik ve monoaminerjik beyin sapı nöronlarında ve olfaktör sistemde anormal αSYN birikimi, belirgin sinaptik patolojiye sebep olur. Parkinson hastalığındaki bu temel nöropatoloji preklinik evreden itibaren görülür [81]. Patolojik αSYN birikiminin hangi aşamasından sonra kognitif etkilenmenin başladığı sorusuna yönelik çalışmalarda entorhinal kortekste atrofinin gelişmesi PH-HKB'de bellek performansı ile ilişkili bulunmuşsa da PH dışı HKB'ler için de aynı durum geçerlidir. Bu bölgedeki αSYN birikiminin yoğunluğunun demansa evrilmeyi öngörebileceği de önerilmiştir [82,83]. Parkinson hastalığı HKB'deki otopsi çalışmaları az sayıda olmakla birlikte diğer hastalıklardaki HKB'ye benzer şekilde çeşitli patolojik değişikliklerin varlığını gösteren heterojen bir tablo ortaya çıkmıştır [84,85]. Limbik (parahippokampal) ve neokortikal (frontal ve temporal asosiasyon alanları) bölgelerde αSYN birikimi PHD'nin önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilirken, bir meta-analiz özellikle neokortikal αSYN patolojisinin, diğer tüm patolojilerle karşılaştırıldığında PHD ile en güçlü ilişkiye sahip olduğunu göstermiştir [1,86,87]. Neokortikal αSYN infiltrasyonu olanların olmayanlara kıyasla kognisyonlarının yıllık neredeyse iki kat daha fazla bozulduğu görülmüştür [88].

Parkinson hastalığı demansı olan hastaların yaklaşık %50'sinde kortekste β-amiloid plakların bulunduğu, bu hastaların üçte ikisinde ayrıca fosforile tau birikiminin eşlik ettiği, genellikle amiloid anjiyopati ve nöroinflamasyonun da olduğu; amiloid patolojisinin hızlı kognitif bozulma ve erken mortalite ile ilişkili olduğu; TDP-43 patolojisinin ender olduğu ve daha ziyade amiloid patolojisi ile birliktelik gösterdiği bir otopsi vaka derlemesinde bildirilmiştir [86]. Ancak amiloid patolojisinin varlığı spesifik bir kognitif alan bozulması ile ilişkilendirilememiştir [89].

Belirgin kortikal αSyn patolojisinin demans ile ilişkilendirilmesine karşın, bazı bireylerde bu birikime rağmen kognitif semptomların görülmemesi; hatta şiddetli AH patolojik değişikliklerin varlığına rağmen kognisyonu normal olan kişilerin varlığı, diğer nörodejeneratif demanslarda da olduğu gibi, kognitif bozulmada patolojinin yanı sıra bireyin kendisine ait, yukarıda da bahsedilen genetik yatkınlıkların, kognitif rezerv ve pestisit maruziyeti gibi kişisel faktörlerin de rolü olduğunu düşündürmektedir [90].

Nörotransmitter Sistemlerin Dejenerasyonu

Nigrostriatal projeksiyon yolağında orta ila şiddetli dopaminerjik nöron kaybı tüm PH hastalarında görülür. Striatumdaki dopaminerjik terminallerin daha yaygın dejenerasyonu, özellikle de asosiyatif dorsal kaudat çekirdeğindeki dopaminerjik terminallerin denervasyonu, PH-HKB'de kognitif bozukluğu olmayan PH'lilere göre daha yaygındır. Demanslı hastalarda ise frontal, pariyetal ve temporal kortikal bölgelerde dopaminerjik innervasyonun önemli bir kaybı söz konusudur [91]. Kortikal hücrelerin dopaminerjik modülasyonu, çalışma belleği ve dikkat işlevlerinde rol alır.

Locus sereloustaki noradrenerjik nöronlar uyanıklık, dikkat ve çalışma belleği ile ilişkilidir ve melanin üretiminde de görev alır. PH-HKB'de noradrenarjik aktivasyonun göstergesi olan nöromelanin duyarlı MR'da bozulma görülmektedir [92]. REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB) olan bireylerde de da benzer bir bozulma görülmüş, RUDB olan Parkinson hastalarında saptanan benzer bozulma, kognitif tutulum ve ortostatik hipotansiyonla ilişkili bulunmuştur [93,94]. Serum ve beyin omurilik

sıvısındaki noradrenarjik belirteçlerde bozulma ile de kognitif bozulma ilişkilendirilmiştir [95].

PH kognitif tutulumunda rol oynadığı düşünülen nörotransmitter sistemleri içinde en güçlü kanıtlar kolinerjik sistem ile ilişkilidir. PH da en erken etkilenmeye başlayan ve kognitif tutulumun şiddeti arttıkça daha yoğun kayıp yaşadığı saptanan sistem kolinerjik sistemdir [96]. Bazal ön beyin kolinerjik nöronları, amigdala, hippokampus ve neokortekse kolinerjik inervasyonu sağlayan ana nöronlardır. Korteksin kolinerjik innervasyonu yürütücü işlevler, dikkat ve bellek işlevlerinde rol oynar. Bu hücrelerdeki dejenerasyon ve kolinerjik liflerdeki azalma hastalık sürecinde gelişen demans ile yakın ilişkilidir. Kortikal kolinerjik innervasyonun kaybı PH'deki kognitif bozulma için tek başına belirleyici olabilmekle birlikte, kaudat çekirdekteki dopamin kaybının miktarı ile de etkileşime girerek daha fazla kognitif bozulmaya sebep olur [97]. Bunun bazal ön beyinin, orta beyindeki dopaminerjik nöronlar tarafından yoğun inervasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. PH-HKB'li hastalarda hippokampal kolinerjik liflerin ve aktivitenin kaybı meydana gelirken, PHD'li hastalarda bunun yanında hem bazal ön beyin hem de hippokampal sistemde αSYN birikiminde ve sistemin disfonksiyonunda artış görülür [98].

Serotonerjik disfonksiyon kognitif bozulmadan ziyade afektif bozulma ile ilişkilendirilmektedir.

Tanı Kriterleri

PH SKB: Parkinson hastalığı ilişkili SKB için geçerliliği/güvenilirliği saptanmış bir skala ya da tanı kriteri bulunmamaktadır.

PH HKB: Parkinson hastalığı HKB tanımı itibarı ile, işlevselliği bozmayacak düzeyde, standart testlerle de tespit edilen kognitif bozulmayı ifade eder. Mevcut tanı kriterleri klinik değerlendirmenin ne kadar kapsamlı yapıldığına bağlı olarak iki seviyeli bir yaklaşım içerir: Seviye 1, kısa bir kognitif değerlendirme ile saptanan HKB tanımlarken (örneğin kognitif işlevlerin MMSE, MOCA gibi bir skala ile veya sınırlı sayıda nöropsikolojik testlerle değerlendirilmesi) Seviye 2, beş bilişsel alanın kapsamlı nöropsikolojik değerlendirilmesine dayanır (dikkat ve çalışma belleği, yürütücü işlevler, dil, bellek, görsel-mekansal işlevlerin her biri için en az iki test) (Tablo 1) [7]. Her iki seviye tanı kriterinin Parkinson hastalığı demansı gelişimine kadar geçen süreyi tahmin etme gücünün benzer olduğu gösterilmişse de bir meta-analizde Seviye 1 kriterleri kullanarak tanı konmuş PH-HKB hastalarının geri dönüşlü olma ihtimalinin daha yüksek olduğu bulunmuştur [24,99]. Bir başka çalışmada da Seviye 1 HKB tanı kriterleri, MMSE, MOCA gibi global test bataryaları kullanılarak uygulandığında sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğu gösterilmiştir [100].

Tablo 1. Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluk tanı kriterleri [7].

<table>
<tr><td>PH tanısı</td><td rowspan="5">Kognitif Alanlar:
Dikkat ve çalışma belleği
Yürütücü işlevler
Dil
Bellek
Görsel mekansal işlevler</td></tr>
<tr><td>Zamanla ilerleme olması</td></tr>
<tr><td>Fonksiyonel bağımsızlığın kognitif bozukluk nedeniyle etkilenmemiş olması</td></tr>
<tr><td>Seviye 1
Global kognitif skalalarda bozulma
Sınırlı sayıda test kullanıldığında en az iki nöropsikolojik testte bozulma (her kognitif alan başına bir test ya da beş kognitif alandan daha azını test etmiş olmak)</td></tr>
<tr><td>Seviye 2
Her beş kognitif alan başına iki test yapmak gerekir</td><td>Testte Bozulma:
1-2 SD altında skor
Birbirini izleyen testlerde belirgin bozulma
Premorbid durumdan beklenenin altında performans gösterme</td></tr>
<tr><td><u>Tekli Alan:</u> Bir alanda iki veya daha fazla testin bozulması</td></tr>
<tr><td><u>Çoklu Alan:</u> İki ya da daha fazla alanda birden fazla testin bozulması</td></tr>
<tr><td colspan="2">DIŞLAMA KRİTERLERİ: PHD tanısı, kognitif bozukluğa sebep olacak diğer nedenler; kognitif testi bozacak komorbid nedenler.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Kısaltmalar: PH: Parkinson hastalığı; PHD: Parkinson hastalığı demansı; SD: standart deviasyon.</td></tr>
</table>

PHD: Parkinson hastalığı demansı tanı kriterlerinin en temel özelliği; klinik olarak tanısı konmuş PH zemininde ortaya çıkan, sinsi başlangıçlı ve yavaş progresyon gösteren, tanısı anamnez, klinik ve mental değerlendirme ile konulan bir demans sendromunun varlığıdır. Bu bağlamdaki demans sendromu; birden fazla kognitif alanın etkilendiği, performansta hastalık öncesi seviyeye göre bir düşüş görülen, motor özürlülükten ve otonom semptomlardan bağımsız olarak günlük yaşam aktivitelerini bozmaya yetecek şiddetteki kognitif tutulum olarak tanımlanır (Tablo 2) [8]. Mutlaka mevcut olması gereken temel özelliklerin yanı sıra, eşlik eden tipik belirtilerin ve tanıyı şüpheye düşüren ya da dışlayan özelliklerin mevcudiyetine göre tanı "olası" (probable) ve "muhtemel" (possible) olarak iki kategoride konulur. Klinik tanı kriterlerinin yanı sıra, kognitif değerlendirmenin kapsamlılığına bağlı olarak, iki seviyeli bir operasyonel tanı yaklaşımı da önerilmiştir (Tablo 3) [101]. Kognitif yıkımın daha belirgin olması nedeniyle HKB'ye göre global kognitif tarama testleri ile saptanması daha kolaydır. Tanıda karışması en olası durum, klinik özelliklerdeki örtüşmeden dolayı Lewy Cisimcikli Demans'tır. Hastalığın motor belirtilerinin başlangıcından itibaren en az 1 sene sonra demans belirtilerinin başlaması durumunda hastalık PHD olarak tanımlanırken, demans belirtileri ile motor bulgular eş zamanlı ya da birbirlerini takiben 1 sene içerisinde başladılarsa hastalık Lewy Cisimcikli Demans olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 2. Parkinson hastalığı demansı tanı kriterleri [8].

I.Temel Özellikler

1. Tanısı "Queen Square Beyin Bankası" kriterlerine göre konulmuş PH varlığı
2. Sinsi olarak başlayan, yavaş ilerleyen, tanısı öykü, klinik ve mental muayene bulguları ile konan, aşağıdaki şekilde tanımlanmış demans sendromunun varlığı:
   - Birden fazla kognitif alanda bozulma
   - Bu alanlarda premorbid düzeye göre bir düşüş
   - Kognitif bozuklukların günlük hayatı (sosyal, mesleki veya kişisel bakım) etkileyecek ağırlıkta olması (motor veya otonomik bozukluğu atfedilen bozukluktan bağımsız olarak)

II.Eşlik Eden Klinik Özellikler

1. Kognitif Özellikler:
   - Dikkat: bozulmuş. Spontan ve odaklanmış dikkatte bozulma, dikkat gerektiren görevlerde zayıf performans; performans gün içinde ve günden güne dalgalanabilir
   - Yürütücü İşlevler: bozulmuş. Başlatma, planlama, kavram oluşturma, kural bulma, set değiştirme veya set sürdürme gerektiren görevlerde bozulma; bozulmuş zihinsel hız (bradifreni)
   - Görsel-mekansal işlevler: bozulmuş. Görsel-mekansal yönelim, algı veya yapılandırma gerektiren görevlerde bozulma
   - Bellek: bozulmuş. Yakın dönem olayların serbest hatırlanmasında veya yeni materyal öğrenmeyi gerektiren görevlerde bozulma, bellek genellikle ipuçlarıyla iyileşir, tanıma genellikle serbest hatırlamadan daha iyidir
   - Dil: temel işlevler büyük ölçüde korunmuştur. Kelime bulma zorlukları ve karmaşık cümlelerin anlaşılmasında bozulma mevcut olabilir
2. Davranışsal Özellikler:
   - Apati: azalmış spontanite; motivasyon, ilgi ve çaba gerektiren davranış kaybı
   - Depresif özellikler ve anksiyete dahil kişilik ve ruh halindeki değişiklikler
   - Halüsinasyonlar: çoğunlukla görsel, genellikle karmaşık, insanların, hayvanların veya nesnelerin forme görüntüleri
   - Sanrılar: genellikle paranoyak, sadakatsizlik veya hayali kişi (evde yaşayan istenmeyen misafirler) sanrıları gibi
   - Aşırı gündüz uykululuğu

Tablo 2. Devamı

III. PHD'yi Dışlamayan Ancak Muğlaklaştıran Özellikler • Kendi başına bilişsel bozukluğa neden olabilecek ancak demans nedeni olmadığı düşünülen herhangi başka bir anormalliğin birlikte bulunması, örneğin görüntülemede ilgili vasküler hastalığın varlığı • Motor ve bilişsel semptomların gelişimi arasındaki zaman aralığının bilinmemesi	
IV. PHD Tanısı ile Bağdaşmayan Özellikler • Başka nedenlerle ortaya çıkan bilişsel ve davranışsal semptomlar: Akut konfüzyon nedeniyle a. Sistemik hastalıklar veya anormallikler b. İlaç zehirlenmesi DSM IV'e göre Majör Depresyon • NINDS-AIREN'e göre "Muhtemel Vasküler demans" kriterleriyle uyumlu özellikler (hemiparezi, duyusal eksiklikler ve beyin görüntülemesinde ilgili serebrovasküler hastalığın kanıtı gibi nörolojik muayenede fokal belirtilerle gösterilen serebrovasküler hastalık bağlamında demans VE aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığıyla gösterilen ikisi arasındaki ilişki: farkına varılan bir felçten sonraki 3 ay içinde demansın başlaması, bilişsel işlevlerde ani bozulma ve bilişsel eksikliklerin dalgalanan, kademeli ilerlemesi)	
OLASI PHD	**MUHTEMEL PHD**
1. TEMEL ÖZELLİKLER: mutlaka olmalı 2. EŞLİK EDEN KLİNİK ÖZELLİKLER • En az dört temel bilişsel alandan ikisinde bozulma (dalgalanabilen bozulmuş dikkat, yürütücü işlevlerde bozulma, görsel-mekansal işlevlerde bozulma ve genellikle ipuçlarıyla düzelen serbest hatırlama belleğinde bozulma) dahil olmak üzere bilişsel bozulmanın tipik profili • En az bir davranışsal semptomun varlığı (apati, depresif veya anksiyöz duygudurum, halüsinasyonlar, sanrılar, aşırı gündüz uykusu) Muhtemel PHD tanısını destekler, ancak davranışsal semptomların olmaması tanıyı dışlamaz 1. Grup III. Özelliklerinin olmaması 2. Grup IV. Özelliklerinin olmaması	1. TEMEL ÖZELLİKLER: mutlaka olmalı 2. EŞLİK EDEN KLİNİK ÖZELLİKLER: • Bir veya daha fazla alanda bilişsel bozukluğun atipik profili, örneğin belirgin veya reseptif tip (akıcı) afazi veya saf depolama yetersizliği tipi amnezi (hafıza, ipuçlarıyla veya tanımayla iyileşmez) ve dikkatin korunması • Davranışsal semptomlar mevcut olabilir veya olmayabilir VEYA 1. Bir veya Daha Fazla Grup III. Özelliğin olması 2. Grup IV. Özelliklerinin olmaması
Kısaltmalar: *AIREN: the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences; DSM-IV: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV; NINDS: International Workshop of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke; PH: Parkinson hastalığı; PHD: Parkinson hastalığı demansı.*	

Klinik Belirtiler

Kognitif Spektrum: Parkinson hastalığı HKB kognitif profili hastaların büyük çoğunluğunda çoklu alan HKB şeklindedir [102]. Bellek etkilenimine göre sınıflandırıldığında de-novo PH-HKB hastalarının %66'sında belleğin normal, %23'ünde hafif epizodik bellek bozukluğu (prefrontal yürütücü işlevle ilişkili fenotip) şeklinde, %11'inde ise hippokampal etkilenmenin ön planda olduğu daha şiddetli epizodik bellek bozukluğu (hibrid fenotip) şeklinde olduğu görülmüş, bu fenotiplerin motor ya da non-motor bulguların varlığı açısından farklı olmadığı saptanmıştır [103].

PHD için tipik kognitif profil, yürütücü işlevlerin ön planda tutulduğu, sıklıkla davranışsal semptomların ve erken dönemden itibaren vizyo-spasyal işlevlerdeki bozulmanın eşlik ettiği bir dis-eksekutif sendrom şeklindedir. Alzheimer hastalığı'nın tipik amnestik sendromu ile kıyaslandığında PHD hastalarında bellek bozukluğu daha geri planda ve daha az primer tipte (kayıt belleği daha az tutulmuş), buna karşılık dikkat, yürütücü işlevler ve vizyo-spasyal işlevlerdeki bozukluk daha ön plandadır. Dikkat ve çalışma belleği etkilenmesi şeklindeki yürütücü işlev bozukluğu erken PH'de en belirginken, vizyo-spasyal işlevler ve global kognitif bozulma hastalığın orta evresinden itibaren daha göze çarpar hale gelir [104]. "Dual sendrom" hipotezi olarak da tanımlanan bu durum, PH'deki kognitif bozulmanın alan-spesifik olduğunu ve iki ana kümeye ayrılabileceğini varsayar: 1) dikkat, çalışma belleği ve yürütücü işlevleri içeren frontostriatal bozulma ve 2) tanıma belleği ve vizyospasyal yetenekleri içeren posterior kortikal bozulma [105]. Bu

hipotez, bireysel ve alansal düzeydeki farklılıkları katekolaminerjik ve kolinerjik sistem işlev bozukluklarının değişen dereceleriyle açıklar. Planlama ve uzaysal çalışma belleği gibi tipik frontal-striatal işlevler, hastalık ilerledikçe giderek bozulur. Bunlar başlangıçta dopaminerjik tedaviye kısmen cevaplıyken bu cevap zamanla kaybolur, hatta dopaminerjik tedavi halüsinasyonlar gibi davranışsal semptomların kötüleşmesine sebep olabilir. Daha ziyade posterior kortikal disfonksiyon ile ilişkilendirilen kognitif semptomlar akinezi ve yürüyüş bozukluğu ile daha yüksek korelasyon gösterirler, daha yaygın bir kolinerjik tutuluma işaret ederler [105].

Tablo 3. Parkinson Hastalığı tanısına pratik yaklaşım [101].

Seviye 1	Seviye 2
1. Tanısı "Queen Square Beyin Bankası" Kriterlerine göre konulmuş PH varlığı 2. Demans tanısından önce PH tanısının olması 3. MMSE<26 4. Günlük yaşamı etkileyecek kadar ciddi kognitif bozulma 5. Aşağıdaki testlerden iki ya da daha fazlasında bozulma • Dikkat (100-7 veya aylar geri) • Yürütücü işlevler (leksikal akıcılık ya da SÇT) • Görsel mekansal beceri (MMSE skalasındaki kesişen beşgenler) Bellek (MMSE üç kelime geri getirme)	Seviye 1 düzeyinde PHD tanısı konmuş hastalarda daha ayrıntılı değerlendirme yapılmak istendiğinde, **VEYA** Seviye 1 düzeyindeki değerlendirme sonrası PHD tanısı belirsiz ya da muğlak ise daha detaylı inceleme önerilir. **Global kognitif bozukluk** (Mattis DRS) **PHD subkortikofrontal bulguları** Yürütücü işlevler Çalışma Belleği (sayı menzili, spasyal menzil-CANTAB, sayı sıralama testi) Kavramsallaştırma (benzerlikler-WAIS-III, Wisconsin kart eşleştirme testi) Set başlatma (sözel akıcılık- K, A, S) Set değiştirme (iz sürme testi) Set sürdürme (Stroop test) Davranış kontrolü (kavrama davranışı) Bellek (RAVLT, serbest ve ip ucu ile hatırlama testi) **Enstrumental (kortikal aracılı) fonksiyonlar** Dil (Boston adlandırma testi) Vizyokonstruktif (saat çizme testi) Vizyospasyal (Benton çizgi yönünü belirleme testi, küp analizi-VOSP) Vizyoperseptif (Benton yüz tanıma testi, eksilmiş harfler-VOSP) **Nöropsikiyatrik Bulgular (en az bir tanesi)** Apati (apati ölçeği) Depresyon/anksiyete bozukluğu (MADRS, Hamilton, Beck depresyon ölçeği, GDS-15) Görsel halüsinasyon (PPQ-6) Psikoz (nöropsikiyatrik envanter)
Davranışsal semptomlardan birinin varlığı: apati veya depresif duygudurum veya sanrılar veya aşırı gündüz uykululuğu olası PHD tanısını destekleyebilir.	
Major depresyon, deliryum, akut konfüzyon gibi diğer nedenlerin olmaması	

Kısaltmalar: *CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; DRS: dementia rating scale; GDS: Geriatrik depresyon skalası; MADRS: The Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MMSE: Minimental durum testi; PH: Parkinson hastalığı; PHD: Parkinson hastalığı demansı; PPQ: The Personal Problems Questionnaire; RAVLT: Rey's Auditory Verbal Learning Test; SÇT: Saat çizme testi; VOSP: Visual Object and Space Perception Test; WAIS: The Wechsler Adult Intelligence Scale.*

Davranışsal semptomlar: PHD'da kognitif bozulmaya hemen her zaman davranışşal semptomlar eşlik eder. Bunlardan en sık rastlanılanı ve hasta yakınları için başa çıkması en zor olan semptomlardan birisi apatidir. Hastaların hemen hepsinde spontanite ve motivasyon kaybı görülür. İlüzyonlar, halüsinasyonlar şeklinde algısal bozukluklar hastaların %90'ında ortaya çıkar. İşitsel halüsinasyonlar sıklıkla zil sesi, kapı sesi, müzik çalması gibi daha basit nitelikte iken görsel halüsinasyonlar iyi forme olmuş hayvanlar, çocuklar, insanlar şeklindedir. Bunların gerçek olmadığı yönündeki içgörü sıklıkla korunmakla birlikte bazen de hastalar için ürkütücü veya korkutucu olabilir. Algısal bozuklukların özel bir şekli hastanın arkasında birisinin durduğu, yanlarından bir gölgenin geçtiği ya da görmeseler dahi evde bir başkasının

bulunduğu şeklindeki "mevcudiyet hissi" dir. Psikotik belirtilerden bir diğeri çalınma, zarar görme ya da kıskançlık şeklindeki hezeyanlardır. Diğer davranışsal semptomlar arasında depresif semptomlar ve çabuk/orantısız kızma şeklinde duygudurum değişiklikleri, psikotik ajitasyon ve agresyon sayılabilir.

Otonom ve motor semptomlar: PH'da görülebilen otonom semptomlar PHD hastalarında daha sık ve daha ağır şekilde ortaya çıkarlar. Bunlardan en özürleyicileri ortostatik hipotansiyon, idrar aciliyeti/inkontinans ve kabızlıktır. REM uyku davranışı PHD hastalarında daha sık görülür, süreç esnasında ortaya çıkışı demans riskini arttırır.

Demans, PH'nın akinetik-rijid fromunda daha sık ortaya çıkar. Tremor dominant hastalarda tremorun zaman içinde ortadan kaybolması demans gelişmesinin habercisi olabilir. PHD hastalarında konuşma ve yutma bozuklukları, postür bozuklukları, düşmeler gibi Levodopa'ya görece kötü cevap veren belirtiler ön plana çıkar, bu yüzden aslında korunmasına karşın Levodopa'ya cevabın kaybolduğu izlenimi doğabilir.

Biyobelirteçler

Yeni tanı almış, kognisyonu normal olan Parkinson hastalarının altı yıllık izlem çalışmasında global kognisyonu ölçen skalalar (MoCA), dikkat ve görsel bellek ile ilişkili testlerin PHD gelişiminde en doğru öngörücüler olduğu saptanmıştır [106]. Yine aynı çalışmada verbal akıcılık, dikkat, bellek, uzaysal çalışma belleği ile ilişkili kognitif testlerin erken dönemde PHD'ye dönüşüme daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.

Son zamanlarda kullanılan a-syn tohum amplifikasyon testinin (SAA) PH'nın temel patolojisi olan sinükleinopatiyi daha güvenilir bir şekilde tanımlamaya ve potansiyel olarak gelecekteki bilişsel gerilemeyi tahmin etmeye yardımcı olması mümkün olabilir, ancak bu sonuçların klinik bulgularla korele edilmesi gerekecektir [107].

Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde kognitif bozulmanın tanısal biyobelirteçleri olarak, a) yapısal görüntülemede PH-HKB'ye oranla daha belirgin, yaygın, bilateral insuler, frontal ve temporal atrofi ile daha geri planda somatosensoriyel alanların atrofisi; b) fMRI'da olağan durum şebekesinde ve yürütücü işlevlerle ilişkili alanlarda fonksiyonel bozukluklar; c) anormal kortikal amiloid birikimi, entorhinal bölgede artmış tau birikimi, ve pozitif BOS amiloid ve tau (AH) biyobelirteçleri; d) EEG ve magnetoensefalografide (MEG) kortikal ritminin yavaşlaması; e) kısa afferent inhibisyon (SAI) ölçümüyle gösterilen azalmış kortikal inhibitör kolinerjik aktivite; f) artmış kortikal GABAerjik aktivite ve azalmış kortikal glutamaterjik ve kolinerjik aktivite; g) uzamış P300 latansı; h) patofizyolojik önemi belirsiz olmakla birlikte plazma homosistein ve sistatin C'de artış, B12 vitamini ve folik asitte azalma; i) kan-beyin bariyerinin bozulmasıyla ilişkili olduğu düşünülen BOS/serum albümin oranında artış ve akson hasarını düşündüren serum nörofilament hafif zincirde (NfL) artış saptanmıştır [108]. Demans için prognostik biyobelirteçler arasında beyinde bölgesel atrofi, kortikal ritim yavaşlaması, BOS amiloid biyobelirteçleri, Val66Met polimorfizmi ve apolipoprotein-E ε2 ve ε4 alelleri bildirilmiştir. Bazı AH (amiloid ve tau) biyobelirteçleri α-sinükleinopatilerde kognitif bozulmayı öngörebilir, ancak tek bir, doğrulanmış tanısal/prognostik bir biyobelirteç bulunmamaktadır [108].

Tedavi

Hızlı başlangıçlı kognitif bozulmada ilk yapılması gereken enfeksiyon, metabolik bozukluklar gibi sistemik sorunları, ilaç yan etkilerini araştırmak ve bunlar saptandığı takdirde tedavi etmek olmalıdır. Medikal tedavi yaklaşımları bu durumlar olmaksızın devam eden kognitif bozulmada düşünülmelidir.

Parkinson hastalığında kullanılan birçok ilacın kognitif yan etki potansiyeli vardır. Bu nedenle kognitif bozulma ya da demans riski yüksek olan ya da kognitif bozulma saptanan bireylerde öncelikle mevcut tedavinin gözden geçirilmesi ve sadeleştirilmesi gerekir [61]. Bu amaçla öncelikle yapılması gerekenler şunlardır;

- PH tedavisinde kullanılan antikolinerjik ilaçlardan (triheksifenidil, benztropin, vb.) kesinlikle kaçınmak,

- Motor semptomların tedavisinde diğer dopaminerjik ilaçlar (dopamin agonistleri, vb.) yerine sadece levodopa içeren preparatları kullanmak,
- Depresif/afektif semptomların tedavisi gerektiğinde trisiklik antidepresan ve antikolinerjik özelliği olan diğer antidepresanların (paroksetin gibi) kullanımından kaçınmak,
- Benzodiazepin ya da opioid kullanımından kaçınmak,
- Halüsinasyonlar, ilaç ayarlamasıyla düzelmediği takdirde kolinesteraz inhibitörlerini erkenden başlamak.
- REM uyku davranış bozukluğu için klonazepam kullanımını en aza indirmek, potansiyel olarak tetikleyici ilaçlardan uzak durmak (örn. antidepresanlar), melatoninin kullanımı ve yatak güvenliği önlemlerini ön plana almak,
- Santral antikolinerjik özelliğe sahip idrar ajanlarının (örn. oksibutinin, tolterodin) kullanımından sakınmak, mirabegron gibi antikolinerjik özelliği olmayan alternatif seçenekleri düşünmek,
- İleri evre tedavi yöntemlerinden birini seçilmesi durumunda derin beyin stimulasyonuna bağlı kognitif yan etki riski daha yüksek olduğundan diğer alternatif yöntemlere öncelik vermek.

Altı randomize klinik çalışma, toplam 1236 hastayı içeren bir Cochrane gözden-geçirmesi, PH demansı olan hastalarda kolinesteraz inhibitörlerinin (ChEI) global değerlendirme, kognitif işlev, davranışsal semptomlar ve günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle kullanımlarını desteklemiştir [109]. Ancak sadece Rivastigmin büyük, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada kognitif, davranışsal ve işlevsel parametrelerde plaseboya istatiksel anlamlı olarak üstün bulunmuş, PH demansında kullanılması için onay almıştır [110]. Takip eden bir çalışmada transdermal formun da oral forma benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir [111]. Diğer kolinesteraz inhibitörü olan Donepezil' in etkisini göstermeyi amaçlayan çalışmaların sonuçları tutarlı olmadığından PHD'da kullanımı Amerika Birleşik Devletleri'nde onay almamıştır [112-115]. Ancak bazı ülkelerde bu endikasyon için onayı vardır. NMDA reseptör modulatörü olan Memantin' in geniş çaplı, plasebo kontrollü bir çalışmasında plaseboya kıyasla üstünlüğü gösterilememiştir [116]. Kolinesteraz inhibitörlerinin olumlu etkileri ve memantin ile yapılan çalışmaların plaseboya kıyasla tutarlı bir üstünlük göstermemesi daha sonraki metaanalizlerde de gösterilmiştir [117].

Parkinson hastalığı hafif kognitif bozuklukta semptomatik tedavi amacıyla yapılmış randomize kontrollü çalışma sayısı kısıtlıdır ve onay almış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Atomoksetin (norepinefrin geri alım inhibitörü) ve Rivastigmin çalışmaları negatif sonlanmıştır [118,119]. Rasajilin ile yapılan daha az hastanın katıldığı çalışmasında dikkat üzerine olumlu etkiler görülse de daha sonra yapılan geniş ölçekli diğer bir çalışmada olumlu bir etki gösterilememiştir [120,121].

PHD'da kolinerjik ilaçlarla özgün tedavi yanında davranışsal ve otonom semptomların tedavisi için non-spesifik semptomatik tedavi de gerekebilir. Davranışsal semptomlardan en sık rastlanılanlarında psikotik semptomlar için ilaç tedavisi başlamadan önce mutlaka tedavisinin gerekliliği değerlendirilmelidir. Ara sıra olan, içgörünün korunduğu, hastanın rahatsızlık duymadığı halüsinasyonları tedavi etmek gerekmez. Bunun yerine hasta yakınlarını eğitmek ve basit yöntemler önermek (ör. hastanın gördüğünü sandığını görüntüye yaklaşmasını sağlamak, karanlıkta ortaya çıkıyorsa ışığı arttırmak) daha güvenlidir. İlaç tedavisi gerektiğinde küçük doz başlayıp dozu yavaş arttırmak ve halüsinasyon ya da delüzyonlar kontrol altına alındığında azaltıp kesmeyi denemek önemlidir. PH psikozunda etkinliği gösterilmiş antipsikotikler klozapin ve pimavanserin'dir [122]. Ekstrapiramidal yan etkilerinin az olması ve klozapin gibi haftalık kan sayımları gerektirmemesi nedeniyle ampirik olarak ketiapin denenebilir. Haloperidol gibi klasik nöroleptikler ve risperidon, olanzapin, aripiprazol gibi ikinci jenerasyon anti-psikotikler motor semptomları ciddi şekilde kötüleştirebilir ve kesinlikle kullanılmamalıdır. Afektif-depressif semptomların veya uyku bozukluklarının tedavisi için anti-depresan seçerken iştah, sedasyon, ortostatik hipotansiyon gibi semptomlar göz önünde bulundurulmalı ve yukarda bahsedildiği gibi trisklik anti-depresanlardan ve anti-kolinerjik özelliği olan paroksetin gibi ilaçlardan kaçınılmalıdır. Bir başka sık davranışsal semptom olan apati için özgün bir tedavi yoktur, bazı hastalar kolinerjik ilaçlardan fayda görebilir.

Otonom semptomlardan en özürleyici olanı ortostatik hipotansiyondur (OH). Tedavisinde önce yatak başını yükseltmek, yeteri kadar sıvı almak, hipotansif özelliği olan ilaçları azaltmak/kesmek, kasığa kadar gelen varis çorapları kullanmak gibi yöntemler düşünülmelidir. Buna rağmen devam eden ve özürleyici OH tedavisinde su ve tuz tutulumunu

arttıran fludrokortizon, midodrin gibi noradrenerjik agonistler ya da noradrenalin öncülü droksidopa kullanılabilir [123]. REM Uyku Davranışı sadece ara sıra konuşma şeklindeyse tedavisi gerekmez. Ancak sık ve hareketin eşlik ettiği, düşme-vurma-çarpma riski taşıyan durumlarda önce bu soruna sebep olabilecek, gece alınan SSRI gibi ilaçlar kesilmeli, sorun devam ederse önce melatonin 3-10 mg denenmeli, ancak yeterli olmadığı durumlarda, olabilecek en küçük dozda klonazepam kullanılmalıdır [124]. İdrar inkontinansı için önce inkontinansı arttırabilecek diüretik gibi ilaçlar gözden geçirilmeli, idrar enfeksiyonları dışlanmalı, ilaç tedavisi gerekiyorsa antikolinerjiklerden kaçınılmalıdır.

PH'da kognitif semptomlar ve demansın tedavisi için non-farmakolojik yaklaşımlar üzerinde de çalışılmıştır. Bunlar kognitif uyarı/egzersizler, fiziksel egzersiz, invaziv olmayan beyin stimülasyonu (transkraniyal doğru akım stimülasyonu (tDCS) veya tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS)) ve invaziv beyin stimülasyonu (DBS) yöntemleridir. Bu yöntemlerle yapılan çalışmaların hemen hepsinin küçük örneklem büyüklükleri, uygulama parametrelerinin değişkenlik göstermesi ve PH-HKB veya PHD için tanı kriterlerinin uygulanmaması gibi çok sayıda ciddi metodolojik sınırlamalar vardır. Bir diğer önemli sınırlama ise bu yöntemlerle çift kör çalışma yürütmenin zorluğudur [1]. Çalışma sınırlamaları ve farklı kalitede sınırlı verilere rağmen, kognitif terapi ve fizik egzersizin en azından kısa vadeli, en belirgin olarak yürücü işlevlerde kısmı fayda sağlayacağına dair derleme veya nicel meta-analizlerden elde edilen bulgular vardır [125-130]. Sistematik bir derleme, 3-12 hafta boyunca, haftada 2-3 kez çoklu alan, bilgisayar tabanlı kognitif eğitimin kullanılmasının yürütücü işlevlerde, bellekte, işlem hızında ve dikkatte ölçülebilir iyileşmeler olduğunu göstermiştir [131]. Ancak, başka bir sistematik inceleme ve meta-analiz, kognitif eğitim üzerine yayınlanmış klinik çalışmalardan elde edilen kanıtların derecesini düşük olarak saptamış ve PH'de daha geniş ölçekli çalışmalar önermiştir [127]. Egzersizle ilgili olarak, bazı çalışmalar, diğer fiziksel egzersiz türleri arasında aerobik egzersizin bellek açısından faydalı olduğunu öne sürmüşse de çalışmalarda uygulanan egzersiz süresi ve sıklıkları büyük farklılıklar göstermektedir (seans başına 30-60 dakika, haftada 1-3 kez, 4-26 hafta boyunca) [132]. Özellikle, aerobik ve direnç egzersizi (koşu bandı gibi) ve kombine fiziksel/kognitif eğitim, PH'li hastalarda global kognisyon, işlem hızı, dikkatin sürdürülmesi, zihinsel esneklik ve belleğin kısa süreli olarak korunduğunu/iyileştirildiğini göstermiştir [129]. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde fizik egzersizin global kognisyon üzerinde olumlu etki gösterebileceği ancak kanıt düzeyinin yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır [133]. PH'de değerlendirilen invaziv olmayan nöral uyarım tekniklerinden, tDCS, düşük yoğunluklu elektrik akımlarını belirli kortikal bölgelere uygular, rTMS ise tekrarlayıcı manyetik uyarı kullanır. PH'deki bilişsel bozukluğun tedavisi için tDCS veya rTMS'yi önermek için yeterli randomize kontrollü çalışma kanıtı yoktur [122]. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde de bu yöntemlerle tutarlı ve yeterli etki saptanmadığı sonucuna varılmıştır. [134]. PH'da derin beyin stimuilasyonunun Meynert'in bazal çekirdeğine bilateral uygulanması kognitif sonlanım açısından olumlu bir sonuç göstermemiştir [135].

Kaynaklar

1. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jul 1;7(1):47. doi: 10.1038/s41572-021-00280-3.
2. Kudlicka A, Clare L, Hindle JV. Quality of life, health status and caregiver burden in Parkinson's disease: relationship to executive functioning. Int J Geriatr Psychiatry. 2014 Jan;29(1):68-76. doi: 10.1002/gps.3970.
3. Vossius C, Larsen JP, Janvin C, Aarsland D. The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease. Mov Disord. 2011 Jul;26(8):1541-4. doi:10.1002/mds.23661.
4. Chandler JM, Nair R, Biglan K, Ferries EA, Munsie LM, Changamire T, et al. Characteristics of Parkinson's Disease in Patients with and without Cognitive Impairment. J Parkinsons Dis. 2021;11(3):1381-1392. doi: 10.3233/JPD-202190.
5. Gonzalez MC, Dalen I, Maple-Grødem J, Tysnes OB, Alves G. Parkinson's disease clinical milestones and mortality. NPJ Parkinsons Dis. 2022 May 12;8(1):58. doi: 10.1038/s41531-022-00320-z.
6. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2014 Nov;10(6):844-52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.
7. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. Mov Disord. 2012 Mar;27(3):349-56. doi: 10.1002/mds.24893.
8. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord. 2007 Sep 15;22(12):1689-707; quiz 1837. doi: 10.1002/mds.21507.
9. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. Mov Disord. 2005 Oct;20(10):1255-63. doi: 10.1002/mds.20527.
10. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84: 1258-1264.
11. Aarsland D, Andersen K, Larsen J, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. Arch Neurol. 2003;60(3):387-392. doi: 10.1001/archneur.60.3.387
12. Hely M, Reid W, Adena M, Halliday G, Morris J. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. Mov Disord. 2008;23(6):837-844. doi: 10.1002/mds.21956
13. Gallagher J, Gochanour C, Caspell-Garcia C, Dobkin RD, Aarsland D, Alcalay RN, et al. Long-Term Dementia Risk in Parkinson Disease. Neurology. 2024 Sep 10;103(5):e209699. doi: 10.1212/WNL.0000000000209699.
14. Gibson LL, Weintraub D, Lemmen R, Perera G, Chaudhuri KR, Svenningsson P, et al. Risk of Dementia in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Mov Disord. 2024 Oct;39(10):1697-1709. doi: 10.1002/mds.29918. Epub 2024 Jul 22.
15. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. Neurology. 2010 Sep 21;75(12):1062-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e.
16. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. Neurology. 2017 Feb 21;88(8):767-774. doi: 10.1212/WNL.0000000000003634.
17. Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, Breen DP, Khoo TK, Williams-Gray CH, et al. Stability of mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017 Aug;88(8):648-652. doi: 10.1136/jnnp-2016-315099.
18. Domellöf ME, Ekman U, Forsgren L, Elgh E. Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up. Acta Neurol Scand. 2015 Aug;132(2):79-88. doi: 10.1111/ane.12375.
19. Fengler S, Liepelt-Scarfone I, Brockmann K, Schäffer E, Berg D, Kalbe E. Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: A review. Mov Disord. 2017 Dec;32(12):1655-1666. doi: 10.1002/mds.27135.
20. Darweesh SKL, Wolters FJ, Postuma RB, Stricker BH, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. Association Between Poor Cognitive Functioning and Risk of Incident Parkinsonism: The Rotterdam Study. JAMA Neurol. 2017 Dec 1;74(12):1431-1438. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.2248.
21. Fantini ML, Farini E, Ortelli P, Zucconi M, Manconi M, Cappa S, et al. Longitudinal study of cognitive function in idiopathic REM sleep behavior disorder. Sleep. 2011 May 1;34(5):619-25.
22. Chahine LM, Weintraub D, Hawkins KA, Siderowf A, Eberly S, Oakes D, et al. Cognition in individuals at risk for Parkinson's: Parkinson associated risk syndrome (PARS) study findings. Mov Disord. 2016 Jan;31(1):86-94. doi: 10.1002/mds.26373.
23. Jones JD, Kuhn TP, Szymkowicz SM. Reverters from PD-MCI to cognitively intact are at risk for future cognitive impairment: Analysis of the PPMI cohort. Parkinsonism Relat Disord. 2018 Feb;47:3-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.12.006.
24. Saredakis D, Collins-Praino LE, Gutteridge DS, Stephan BCM, Keage HAD. Conversion to MCI and dementia in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Parkinsonism Relat Disord. 2019 Aug;65:20-31. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.04.020.

25. Erro R, Santangelo G, Barone P, Picillo M, Amboni M, Longo K, et al. Do subjective memory complaints herald the onset of mild cognitive impairment in Parkinson disease? J Geriatr Psychiatry Neurol. 2014 Dec;27(4):276-81. doi: 10.1177/0891988714532015.
26. Galtier I, Nieto A, Lorenzo JN, Barroso J. Subjective cognitive decline and progression to dementia in Parkinson's disease: a long-term follow-up study. J Neurol. 2019 Mar;266(3):745-754. doi: 10.1007/s00415-019-09197-0.
27. Ophey A, Krohm F, Kalbe E, Greuel A, Drzezga A, Tittgemeyer M, et al. Neural correlates and predictors of subjective cognitive decline in patients with Parkinson's disease. Neurol Sci. 2022 May;43(5):3153-3163. doi: 10.1007/s10072-021-05734-w.
28. Chua CY, Koh MRE, Chia NS, Ng SY, Saffari SE, Wen MC, et al. Subjective cognitive Complaints in early Parkinson's disease patients with normal cognition are associated with affective symptoms. Parkinsonism Relat Disord. 2021 Jan;82:24-28. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.11.013.
29. Guo Y, Liu FT, Hou XH, Li JQ, Cao XP, Tan L, et al. Predictors of cognitive impairment in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. J Neurol 2021; 268: 2713 -2722.
30. Anang JB, Gagnon JF, Bertrand JA, Romenets SR, Latreille V, Panisset M, et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. Neurology 2014; 83: 1253-1260.
31. Gryc W, Roberts KA, Zabetian CP, Weintraub D, Trojanowski JQ, Quinn JF, et al. Hallucinations and development of dementia in Parkinson's disease. J Parkinsons Dis 2020; 10: 1643-1648.
32. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. Brain. 2007 Jul;130(Pt 7):1787-98. doi: 10.1093/brain/awm111.
33. Bohn L, McFall GP, Gee M, Postuma RB, Dixon RA, Camicioli R. Dementia risk prediction in a longitudinal geriatric Parkinson's disease cohort: evaluation and application of the Montreal Parkinson risk of dementia scale. Can Geriatr J 2023; 26: 176-186.
34. Dawson BK, Fereshtehnejad SM, Anang JBM, Nomura T, Rios-Romenets S, Nakashima K, et al. Office-based screening for dementia in Parkinson disease: the Montreal Parkinson risk of dementia scale in 4 longitudinal cohorts. JAMA Neurol 2018; 75: 704-710.
35. Liu G, Locascio JJ, Corvol JC, Boot B, Liao Z, Page K, et al. Prediction of cognition in Parkinson's disease with a clinical-genetic score: a longitudinal analysis of nine cohorts. Lancet Neurol 2017; 16: 620-629.
36. De Pablo-Fernandez E, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Prognosis and neuropathologic correlation of clinical subtypes of Parkinson disease. JAMA Neurol 2019; 76: 470-479.
37. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. Brain 2009; 132: 2947-2957.
38. Urso D, Leta V, Batzu L, Yousaf T, Farrell C, van Wamelen DJ, et al. Disentangling the PIGD classification for the prediction of cognitive impairment in de novo Parkinson's disease. J Neurol. 2022 Mar;269(3):1566-1573. doi: 10.1007/s00415-021-10730-3.
39. Kwon KY, Kang SH, Kim M, Lee HM, Jang JW, Kim JY et al. Nonmotor symptoms and cognitive decline in de novo Parkinson's disease. Can J Neurol Sci 2014; 41: 597-602.
40. Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. Predictors of dementia in Parkinson's disease; findings from a 5-year prospective study using the SCOPA-COG. Parkinsonism Relat Disord 2014; 20: 980-985.
41. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 585-589.
42. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. Neurol 1990; 40: 1529-1534.
43. Fereshtehnejad SM, Romenets SR, Anang JB, Latreille V, Gagnon JF, Postuma RB. New clinical subtypes of Parkinson disease and their longitudinal progression: a prospective cohort comparison with other phenotypes. JAMA Neurol 2015; 72: 863-873.
44. Fereshtehnejad SM, Zeighami Y, Dagher A, Postuma RB. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. Brain 2017; 140: 1959-1976.
45. Johansson ME, van Lier NM, Kessels RPC, Bloem BR, Helmich RC. Two-year clinical progression in focal and diffuse subtypes of Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis 2023; 9: 29.
46. Chen J, Zhao D, Wang Q, Chen J, Bai C, Li Y, et al. Predictors of cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease with normal cognition at baseline: a 5-year cohort study. Front Aging Neurosci 2023; 15:1142558.
47. Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, Desjardins C, Vendette M, Rios Romenets S, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. Mov Disord 2012; 27: 720-726.
48. Kim Y, Kim YE, Park EO, Shin CW, Kim HJ, Jeon B. REM sleep behavior disorder portends poor prognosis in Parkinson's disease: a systematic review. J Clin Neurosci 2018; 47: 6-13.
49. Maggi G, Trojano L, Barone P, Santangelo G. Sleep disorders and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: a meta-analytic Study. Neuropsychol Rev 2021; 31: 643-682.

50. Phongpreecha T, Cholerton B, Mata IF, Zabetian CP, Poston KL, Aghaeepour N, et al. Multivariate prediction of dementia in Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis 2020; 6: 20.
51. Cilia R, Tunesi S, Marotta G, Cereda E, Siri C, Tesei S, et al. Survival and dementia in GBA-associated Parkinson's disease: the mutation matters. Ann Neurol 2016; 80: 662-673.
52. Davis MY, Johnson CO, Leverenz JB, Weintraub D, Trojanowski JQ, Chen-Plotkin A, et al. Association of GBA mutations and the E326K polymorphism with motor and cognitive progression in Parkinson disease. JAMA Neurol 2016; 73: 1217-1224.
53. Winder-Rhodes SE, Evans JR, Ban M, Mason SL, Williams-Gray CH, Foltynie T, et al. Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort. Brain 2013; 136: 392-399.
54. Real R, Martinez-Carrasco A, Reynolds RH, Lawton MA, Tan MMX, Shoai M,et al. Association between the LRP1B and APOE loci in the development of Parkinson's disease dementia. Brain 2022; 146: 1873-1887.
55. De Pablo-Fernandez E, Tur C, Revesz T, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Association of autonomic dysfunction with disease progression and survival in Parkinson disease. JAMA Neurol 2017; 74: 970-976.
56. Santos Garcia D, Garcia Roca L, de Deus FT, Cores Bartolomé C, Naya Ríos L, Canfield H, et al. Constipation predicts cognitive decline in Parkinson's disease: results from the COPPADIS cohort at 2-year follow-up and comparison with a control group. J Parkinsons Dis 2022; 12: 315-331.
57. Leta V, Urso D, Batzu L, Weintraub D, Titova N, Aarsland D, et al. Constipation is associated with development of cognitive impairment in de novo Parkinson's disease: a longitudinal analysis of two international cohorts. J Parkinsons Dis 2021; 11: 1209-1219.
58. Jones JD, Rahmani E, Garcia E, Jacobs JP. Gastrointestinal symptoms are predictive of trajectories of cognitive functioning in de novo Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2020; 72: 7-12.
59. Xu Y, Yang J, Shang H. Meta-analysis of risk factors for Parkinson's disease dementia. Transl Neurodegener 2016; 5: 11.
60. Elgh E, Domellof M, Linder J, Edstrom M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. Eur J Neurol 2009; 16: 1278-1284.
61. Postuma RB, Weintraub D, Simuni T, Rodríguez-Violante M, Leentjens AFG, Hu MT, et al. Anticipating Tomorrow: Tailoring Parkinson's Symptomatic Therapy Using Predictors of Outcome. Mov Disord Clin Pract 2024; 11(8):983-991. doi: 10.1002/mdc3.14089.
62. D'Souza T, Rajkumar AP. Systematic review of genetic variants associated with cognitive impairment and depressive symptoms in Parkinson's disease. Acta Neuropsychiatr. 2020 Feb;32(1):10-22. doi: 10.1017/neu.2019.28.
63. Hopfner F, Mueller SH, Szymczak S, Junge O, Tittmann L, May S, et al. Rare Variants in Specific Lysosomal Genes Are Associated With Parkinson's Disease. Mov Disord. 2020 Jul;35(7):1245-1248. doi:10.1002/mds.28037.
64. Chia R, Sabir MS, Bandres-Ciga S, Saez-Atienzar S, Reynolds RH, Gustavsson E, et al. Genome sequencing analysis identifies new loci associated with Lewy body dementia and provides insights into its genetic architecture. Nat Genet. 2021 Mar;53(3):294-303. doi: 10.1038/s41588-021-00785-3.
65. Henderson MX, Sedor S, McGeary I, Cornblath EJ, Peng C, Riddle DM, et al. Glucocerebrosidase Activity Modulates Neuronal Susceptibility to Pathological α-Synuclein Insult. Neuron. 2020 Mar 4;105(5):822-836.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2019.12.004.
66. Guella I, Evans DM, Szu-Tu C, Nosova E, Bortnick SF; SNCA Cognition Study Group; et al. α-synuclein genetic variability: A biomarker for dementia in Parkinson disease. Ann Neurol. 2016 Jun;79(6):991-9. doi: 10.1002/ana.24664.
67. Mata IF, Leverenz JB, Weintraub D, Trojanowski JQ, Chen-Plotkin A, Van Deerlin VM, et al. GBA Variants are associated with a distinct pattern of cognitive deficits in Parkinson's disease. Mov Disord. 2016 Jan;31(1):95-102. doi: 10.1002/mds.26359.
68. Jiang Z, Huang Y, Zhang P, Han C, Lu Y, Mo Z, et al. Characterization of a pathogenic variant in GBA for Parkinson's disease with mild cognitive impairment patients. Mol Brain. 2020 Jul 8;13(1):102. doi: 10.1186/s13041-020-00637-x.
69. Tan MMX, Lawton MA, Jabbari E, Reynolds RH, Iwaki H, Blauwendraat C, et al. Genome-Wide Association Studies of Cognitive and Motor Progression in Parkinson's Disease. Mov Disord. 2021 Feb;36(2):424-433. doi: 10.1002/mds.28342.
70. Davis AA, Inman CE, Wargel ZM, Dube U, Freeberg BM, Galluppi A, et al. *APOE* genotype regulates pathology and disease progression in synucleinopathy. Sci Transl Med. 2020 Feb 5;12(529):eaay3069. doi: 10.1126/scitranslmed.aay3069.
71. Zhao N, Attrebi ON, Ren Y, Qiao W, Sonustun B, Martens YA, et al. APOE4 exacerbates α-synuclein pathology and related toxicity independent of amyloid. Sci Transl Med. 2020 Feb 5;12(529):eaay1809. doi: 10.1126/scitranslmed.aay1809.
72. Roussotte FF, Gutman BA, Hibar DP, Madsen SK, Narr KL, Thompson PM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Carriers of a common variant in the dopamine transporter gene have greater dementia risk, cognitive decline, and faster ventricular expansion. Alzheimers Dement. 2015 Oct;11(10):1153-62. doi: 10.1016/j.jalz.2014.10.011.
73. Martelle SE, Raffield LM, Palmer ND, Cox AJ, Freedman BI, Hugenschmidt CE, et al. Dopamine pathway gene variants may modulate cognitive performance in the DHS - Mind Study. Brain Behav. 2016 Mar 15;6(4):e00446. doi: 10.1002/brb3.446.

74. Caspell-Garcia C, Simuni T, Tosun-Turgut D, Wu IW, Zhang Y, Nalls M, et al. Multiple modality biomarker prediction of cognitive impairment in prospectively followed de novo Parkinson disease. PLoS One. 2017 May 17;12(5):e0175674. doi: 10.1371/journal.pone.0175674.
75. Miranda GG, Rodrigue KM, Kennedy KM. Frontoparietal cortical thickness mediates the effect of COMT Val¹⁵⁸Met polymorphism on age-associated executive function. Neurobiol Aging. 2019 Jan;73:104-114. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.08.027.
76. Bäckström D, Eriksson Domellöf M, Granåsen G, Linder J, Mayans S, Elgh E, et al. Polymorphisms in dopamine-associated genes and cognitive decline in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand. 2018 Jan;137(1):91-98. doi: 10.1111/ane.12812.
77. Jo S, Park KW, Hwang YS, Lee SH, Ryu HS, Chung SJ. Microarray Genotyping Identifies New Loci Associated with Dementia in Parkinson's Disease. Genes (Basel). 2021 Dec 10;12(12):1975. doi: 10.3390/genes12121975.
78. Liu G, Ni C, Zhan J, Li W, Luo J, Liao Z, et al. Mitochondrial haplogroups and cognitive progression in Parkinson's disease. Brain. 2023 Jan 5;146(1):42-49. doi: 10.1093/brain/awac327.
79. Faouzi J, Tan M, Casse F, Lesage S, Tesson C, Brice A, et al. Proxy-analysis of the genetics of cognitive decline in Parkinson's disease through polygenic scores. NPJ Parkinsons Dis. 2024 Jan 4;10(1):8. doi: 10.1038/s41531-023-00619-5.
80. Planas-Ballvé A, Vilas D. Cognitive Impairment in Genetic Parkinson's Disease. Parkinsons Dis. 2021 Dec 30;2021:8610285. doi: 10.1155/2021/8610285.
81. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers. 2017 Mar 23;3:17013. doi: 10.1038/nrdp.2017.13.
82. Harding AJ, Halliday GM. Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia. Acta Neuropathol. 2001 Oct;102(4):355-63. doi: 10.1007/s004010100390.
83. Jia X, Wang Z, Yang T, Li Y, Gao S, Wu G, et al. Entorhinal Cortex Atrophy in Early, Drug-naive Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment. Aging Dis. 2019 Dec 1;10(6):1221-1232. doi: 10.14336/AD.2018.1116.
84. Jellinger KA. Pathobiology of Cognitive Impairment in Parkinson Disease: Challenges and Outlooks. Int J Mol Sci. 2023 Dec 29;25(1):498. doi: 10.3390/ijms25010498. PMID: 38203667; PMCID: PMC10778722.
85. Takao M. Neuropathology of mild cognitive impairment. Rinsho Shinkeigaku. 2012;52(11):851-4. Japanese. doi: 10.5692/clinicalneurol.52.851.
86. Smith C, Malek N, Grosset K, Cullen B, Gentleman S, Grosset DG. Neuropathology of dementia in patients with Parkinson's disease: a systematic review of autopsy studies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Nov;90(11):1234-1243. doi: 10.1136/jnnp-2019-321111.
87. Hall H, Reyes S, Landeck N, Bye C, Leanza G, Double K, et al. Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. Brain. 2014 Sep;137(Pt 9):2493-508. doi: 10.1093/brain/awu193.
88. Yu L, Wang T, Wilson RS, Leurgans S, Schneider JA, Bennett DA, et al. Common age-related neuropathologies and yearly variability in cognition. Ann Clin Transl Neurol. 2019 Nov;6(11):2140-2149. doi: 10.1002/acn3.50857.
89. Tufekcioglu Z, Lange J, Pedersen KF, Tysnes OB, Alves G, Emre M. Cognitive Profile in Parkinson's Disease Dementia Patients with Low versus Normal Cerebrospinal Fluid Amyloid Beta. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2023 Oct 26;13(1):39-47. doi: 10.1159/000534552.
90. Carceles-Cordon M, Weintraub D, Chen-Plotkin AS. Cognitive heterogeneity in Parkinson's disease: A mechanistic view. Neuron. 2023 May 17;111(10):1531-1546. doi: 10.1016/j.neuron.2023.03.021.
91. Sasikumar S, Strafella AP. Imaging Mild Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease. Front Neurol. 2020 Jan 31;11:47. doi: 10.3389/fneur.2020.00047
92. Li Y, Wang C, Wang J, Zhou Y, Ye F, Zhang Y, et al. Mild cognitive impairment in de novo Parkinson's disease: A neuromelanin MRI study in locus coeruleus. Mov Disord. 2019 Jun;34(6):884-892. doi: 10.1002/mds.27682.
93. Ehrminger M, Latimier A, Pyatigorskaya N, Garcia-Lorenzo D, Leu-Semenescu S, Vidailhet M, et al. The coeruleus/subcoeruleus complex in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Brain. 2016 Apr;139(Pt4):1180-8. doi: 10.1093/brain/aww006.
94. Sommerauer M, Fedorova TD, Hansen AK, Knudsen K, Otto M, Jeppesen J, et al. Evaluation of the noradrenergic system in Parkinson's disease: an 11C-MeNER PET and neuromelanin MRI study. Brain. 2018 Feb 1;141(2):496-504. doi:10.1093/brain/awx348.
95. van der Zee S, Vermeiren Y, Fransen E, Van Dam D, Aerts T, Gerritsen MJ, et al. Monoaminergic Markers Across the Cognitive Spectrum of Lewy Body Disease. J Parkinsons Dis. 2018;8(1):71-84. doi: 10.3233/JPD-171228.
96. Klein JC, Eggers C, Kalbe E, Weisenbach S, Hohmann C, Vollmar S,et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. Neurology. 2010 Mar 16;74(11):885-92. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d55f61.
97. Bohnen NI, Albin RL, Müller ML, Petrou M, Kotagal V, Koeppe RA, et al. Frequency of cholinergic and caudate nucleus dopaminergic deficits across the predemented cognitive spectrum of Parkinson disease and evidence of interaction effects. JAMA Neurol. 2015 Feb;72(2):194-200. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2757.
98. Liu AKL, Chau TW, Lim EJ, Ahmed I, Chang RC, Kalaitzakis ME, et al. Hippocampal CA2 Lewy pathology is associated with cholinergic degeneration in Parkinson's disease with cognitive decline. Acta Neuropathol Commun. 2019 Apr 25;7(1):61. doi: 10.1186/s40478-019-0717-3.

99. Hoogland J, Boel JA, de Bie RMA, Schmand BA, Geskus RB, Dalrymple-Alford JC, et al. Risk of Parkinson's disease dementia related to level I MDS PD-MCI. Mov Disord. 2019 Mar;34(3):430-435. doi: 10.1002/mds.27617.
100. Uysal-Cantürk P, Hanağası HA, Bilgiç B, Gürvit H, Emre M. An assessment of Movement Disorder Society Task Force diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2018 Jan;25(1):148-153. doi: 10.1111/ene.13467. Epub 2017 Oct 16. PMID: 28941002.
101. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. Mov Disord. 2007 Dec;22(16):2314-24. doi: 10.1002/mds.21844.
102. Yang J, Pourzinal D, Byrne GJ, McMahon KL, Copland DA, O'Sullivan JD, et al. Global assessment, cognitive profile, and characteristics of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2023 Jun;38(6):e5955. doi: 10.1002/gps.5955.
103. Siciliano M, De Micco R, Russo AG, Esposito F, Sant'Elia V, Ricciardi L, et al. Memory Phenotypes In Early, De Novo Parkinson's Disease Patients with Mild Cognitive Impairment. Mov Disord. 2023 Aug;38(8):1461-1472. doi: 10.1002/mds.29502.
104. Muslimović D, Schmand B, Speelman JD, de Haan RJ. Course of cognitive decline in Parkinson's disease: a meta-analysis. J Int Neuropsychol Soc. 2007 Nov;13(6):920-32. doi: 10.1017/S1355617707071160.
105. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. Neurodegener Dis. 2013;11(2):79-92. doi: 10.1159/000341998.
106. Lawson RA, Williams-Gray CH, Camacho M, Duncan GW, Khoo TK, Breen DP, et al. Which Neuropsychological Tests? Predicting Cognitive Decline and Dementia in Parkinson's Disease in the ICICLE-PD Cohort. J Parkinsons Dis. 2021;11(3):1297-1308. doi: 10.3233/JPD-212581.
107. Brockmann K, Lerche S, Baiardi S, Rossi M, Wurster I, Quadalti C, et al. CSF α-synuclein seed amplification kinetic profiles are associated with cognitive decline in Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis. 2024 Jan 20;10(1):24. doi: 10.1038/s41531-023-00627-5.
108. Mantovani E, Martini A, Dinoto A, Zucchella C, Ferrari S, Mariotto S, et al. Biomarkers for cognitive impairment in alpha-synucleinopathies: an overview of systematic reviews and meta-analyses. NPJ Parkinsons Dis. 2024 Nov 2;10(1):211. doi: 10.1038/s41531-024-00823-x.
109. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;2012(3):CD006504. doi: 10.1002/14651858.CD006504.
110. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med. 2004 Dec 9;351(24):2509-18. doi: 10.1056/NEJMoa041470.
111. Emre M, Poewe W, De Deyn PP, Barone P, Kulisevsky J, Pourcher E, et al. Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia: an open-label, randomized study. Clin Neuropharmacol. 2014 Jan-Feb;37(1):9-16. doi: 10.1097/WNF.0000000000000010.
112. Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Jun;72(6):708-12. doi: 10.1136/jnnp.72.6.708.
113. Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, Thompson R, et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2004 Jan;19(1):1-8. doi: 10.1002/gps.993.
114. Ravina B, Putt M, Siderowf A, Farrar JT, Gillespie M, Crawley A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Jul;76(7):934-9. doi:10.1136/jnnp.2004.050682.
115. Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R, Emre M, Lees AJ, Schumann G, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. Mov Disord. 2012 Sep 1;27(10):1230-8. doi: 10.1002/mds.25098.
116. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol.2010 Oct;9(10):969-77. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70194-0.
117. Wang HF, Yu JT, Tang SW, Jiang T, Tan CC, Meng XF, et al Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Feb;86(2):135-43. doi: 10.1136/jnnp-2014-307659.
118. Mamikonyan E, Xie SX, Melvin E, Weintraub D. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: a placebo-controlled study. Mov Disord. 2015 Jun;30(7):912-8. doi: 10.1002/mds.26236.
119. Hinson VK, Delambo A, Elm J, Turner T. A Randomized Clinical Trial of Atomoxetine for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. Mov Disord Clin Pract. 2016 Nov 17;4(3):416-423. doi: 10.1002/mdc3.12455.
120. Hanagasi HA, Gurvit H, Unsalan P, Horozoglu H, Tuncer N, Feyzioglu A, et al. The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Mov Disord. 2011 Aug 15;26(10):1851-8. doi: 10.1002/mds.23738.
121. Weintraub D, Hauser RA, Elm JJ, Pagan F, Davis MD, Choudhry A; MODERATO Investigators. Rasagiline for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A placebo-controlled trial. Mov Disord. 2016 May;31(5):709-14. doi: 10.1002/mds.26617.
122. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. Mov

Disord. 2019 Feb;34(2):180-198. doi: 10.1002/mds.27602.

123. Palma JA, Kaufmann H. Management of Orthostatic Hypotension. Continuum (Minneap Minn). 2020 Feb;26(1):154-177. doi: 10.1212/CON.0000000000000816.
124. St Louis EK, Boeve AR, Boeve BF. REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies. Mov Disord. 2017 May;32(5):645-658. doi: 10.1002/mds.27018.
125. Lawrence BJ, Gasson N, Bucks RS, Troeung L, Loftus AM. Cognitive Training and Noninvasive Brain Stimulation for Cognition in Parkinson's Disease: A Meta- analysis. Neurorehabil Neural Repair. 2017 Jul;31(7):597-608. doi: 10.1177/1545968317712468.
126. Leung IH, Walton CC, Hallock H, Lewis SJ, Valenzuela M, Lampit A. Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. Neurology. 2015 Nov 24;85(21):1843-51. doi: 10.1212/WNL.0000000000002145.
127. Orgeta V, McDonald KR, Poliakoff E, Hindle JV, Clare L, Leroi I. Cognitive training interventions for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Feb 26;2(2):CD011961. doi: 10.1002/14651858.CD011961.pub2.
128. Lauzé M, Daneault JF, Duval C. The Effects of Physical Activity in Parkinson's Disease: A Review. J Parkinsons Dis. 2016 Oct 19;6(4):685-698. doi: 10.3233/JPD-160790.
129. da Silva FC, Iop RDR, de Oliveira LC, Boll AM, de Alvarenga JGS, Gutierres Filho PJB, et al. Effects of physical exercise programs on cognitive function in Parkinson's disease patients: A systematic review of randomized controlled trials of the last 10 years. PLoS One. 2018 Feb 27;13(2):e0193113. doi: 10.1371/journal.pone.0193113.
130. Dinkelbach L, Brambilla M, Manenti R, Brem AK. Non-invasive brain stimulation in Parkinson's disease: Exploiting crossroads of cognition and mood. Neurosci Biobehav Rev. 2017 Apr;75:407-418. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.021.
131. Nousia A, Martzoukou M, Tsouris Z, Siokas V, Aloizou AM, Liampas I, et al. The Beneficial Effects of Computer-Based Cognitive Training in Parkinson's Disease: A Systematic Review. Arch Clin Neuropsychol. 2020 May 22;35(4):434-447. doi: 10.1093/arclin/acz080.
132. Stuckenschneider T, Askew CD, Menêses AL, Baake R, Weber J, Schneider S. The Effect of Different Exercise Modes on Domain-Specific Cognitive Function in Patients Suffering from Parkinson's Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. J Parkinsons Dis. 2019;9(1):73-95. doi: 10.3233/JPD-181484.
133. Folkerts AK, Ernst M, Gollan R, Cryns N, Monsef I, Skoetz N, et al. Can Physical Exercise Be Considered as a Promising Enhancer of Global Cognition in People with Parkinson's Disease? Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. J Parkinsons Dis. 2024;14(s1):S115-S133. doi: 10.3233/JPD-230343.
134. Giustiniani A, Maistrello L, Mologni V, Danesin L, Burgio F. TMS and tDCS as potential tools for the treatment of cognitive deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. Neurol Sci. 2025 Feb;46(2):579-592. doi: 10.1007/s10072-024-07778-0.
135. Gratwicke J, Zrinzo L, Kahan J, Peters A, Beigi M, Akram H, et al. Bilateral Deep Brain Stimulation of the Nucleus Basalis of Meynert for Parkinson Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2018 Feb 1;75(2):169-178. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3762

5

Hareket Bozukluklarıyla Sunulan Demansın Eşlik Ettiği Diğer Nörodejeneratif Hastalıklar

ASLI DEMİRTAŞ TATLIDEDE[1], HAKAN GÜRVİT[2]

[1]Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0003-2050-5674

[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0003-2908-8475

GİRİŞ

Hareket bozuklukları ve kognitif nöroloji arasında önemli örtüşmeler vardır, birçok nörodejeneratif hastalık motor, kognitif ve davranışsal semptomların iç içe geçtiği klinik tablolarla ortaya çıkar. Hareket ve kognisyonun serebral korteks, bazal ganglia ve serebellumu içeren ortak nöral devreler aracılığıyla birbirine bağlı oluşu motor ve kognitif belirtilerin neden sıklıkla bir arada görüldüğünü anlamada temel bir rol oynamaktadır. Hiperkinetik, akinetik-rijid, serebellar ya da bunların iç içe geçmesinden oluşan motor bulgular, klinikte sıklıkla "subkortikal" tarzda, dikkat, çalışma belleği, yürütücü ve görsel-mekansal işlevleri öncelikli olarak etkileyen bir kognitif bozuklukla kendini gösterirler.

Bu bölümde önce "subkortikal" demansların prototipi olarak Huntington hastalığı detaylı olarak incelenecek, ardından Parkinson-artı sendromlarının kognitif profillerine yer verilecek ve hareket bozukluklarıyla giden ve demansın eşlik ettiği diğer nörodejeneratif hastalıklar gözden geçirilecektir. Lewy cisimcikli demans, Parkinson hastalığı demansı ve kortikobazal sendrom bu kitabın farklı bölümlerinde anlatıldığı için bu konulara değinilmeyecektir.

HUNTINGTON HASTALIĞI

Huntington Hastalığı (HH), genetik olarak otozomal dominant yolla aktarılan, genellikle orta yaşlarda semptom vermeye başlayan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır [1]. Klinik olarak korenin baskın olduğu hiperkinetik hareket bozuklukları, psikiyatrik semptomlar ve kognitif gerilemenin oluşturduğu bir triad ile karakterize edilir. Hastalığın erken evrelerinde özellikle striatum ve bağlantılı ak madde yolaklarında gözlenen seçici dejenerasyon, ileri evrelerde daha yaygın bir nörodejeneratif sürece evrilir. Bu özellikleri sayesinde HH, striatumun kognitif işlevlerdeki rolünü incelemek için önemli bir model

hastalık olarak değerlendirilmektedir. Kadın ve erkek cinsiyetin eşit etkilendiği HH'da prevalans 100,000'de 5-10 olarak bildirilmiştir.

Otozomal dominant kalıtım gösteren bu hastalıkta 4. kromozomda "Huntingtin proteini"ni kodlayan "Huntingtin" geninde bir CAG trinükleotid tekrar genişlemesi olduğu saptanmıştır [2]. CAG tekrar sayısının 40 veya daha fazla olduğu durumlar, HH'nin tam penetrasyonu ile ilişkilidir ve klinik bulgular kesin olarak ortaya çıkar. 36-39 tekrarı olan bir birey inkomplet penetrasyon gösterir; yani, hastalığı geliştirmeyebilir veya hastalık çok geç ortaya çıkabilir. Dolayısıyla, tekrar sayısının arttığı durumlarda tekrar sayısı ile semptomların başlama yaşı arasında ters bir orantı görülür. Altmış veya daha büyük tekrar dizileri genellikle juvenil HH ile ilişkilendirilmektedir.

HH nöropatolojisi belirli beyin yapıları ve spesifik beyin hücre tipleri üzerinde çarpıcı bir seçicilik gösterir. Hastalıkta ilk olarak kaudat çekirdekteki istemli hareketleri indirekt olarak kontrol eden ve striatumda enkefalini-baskılayan orta boy GABAerjik dikenli projeksiyon nöronlarının kaybı görülür [2]. Motor semptomlar özellikle kaudat, putamen ve globus pallidustaki nöronal kayba bağlı gelişen fonksiyonel değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Hastalığın erken evresinde, globus pallidus pars externaya (GPe) projeksiyon yapan striatal (GABA)/enkefalinerjik nöronlarda dejenerasyon vardır (indirekt yolak) ve bu da subtalamik çekirdekten (STN) çıkıp globus pallidus pars internaya (GPi) giden eksitatör projeksiyonları azaltır [3]. GPi'ye giden eksitatör projeksiyonlardaki azalma, GPi ve substantia nigra pars retikülatanın (SNr) talamus üzerindeki inhibe edici etkisinin de azalmasına yol açar. Azalmış inhibitör pallidotalamik etki, eksitatör talamokortikal çıktıyı arttırır ve anormal motor girdileri kortikal motor bölgelere iletir. Hastalık ilerledikçe nöronal kayıp, GPi'ya projekte olan striatal nöronlarda da (direkt yolak) ortaya çıkar ve bu da ileri evrede rijidite ve bradikinezinin ortaya çıkmasına sebep olur. Striatumu frontal loblarla birbirine bağlayan frontostriatal devrelerin tutulumuyla hastalığın kognitif ve psikiyatrik yönleri ortaya çıkar. Patolojide nörotransmitter düzeni ve sinaptik haberleşmede bozulma, glutamat-aracılı eksitotoksisite ve BDNF'te azalma da önem taşır. Mutant huntingtin dynein protein aracılı vezikül taşınmasını ve BDNF'in veziküler trafiğini bozarak kortikostriatal BDNF salınımını azaltır. Glutamatın glia tarafından geri alımının azalması ve ekstrasinaptik glutamat reseptörlerinin uyarılmasındaki artış nedeniyle eksitotoksisite ve metabolik toksik etkilere artmış duyarlılık ortaya çıkmaktadır. Artmış eksitotoksisite ve nöronal şebekelerdeki disfonksiyon HH'nin tüm semptomlarına katkıda bulunmaktadır.

KOGNİTİF VE NÖROPSİKİYATRİK BULGULAR

Hastalığın klinik motor belirtilerinden yaklaşık 12-15 yıl önce ilk kognitif değişikliklerin başladığı bilinmektedir [4]. Pre-HH de denilen bu prodromal dönemde görülen ilk belirtiler, kognitif esneklik, akıl yürütme, planlama ve sözel akıcılıkta ortaya çıkan bozulmalarla karakterize olan yürütücü işlevlerdeki değişikliklerdir [5,6]. Genetik testi pozitif olan prodromal hastaların yaklaşık %40'ında işlemleme hızı, yürütücü fonksiyonlar, epizodik bellek veya vizyospasyal algıda hafif bozukluklar olduğu tespit edilmiştir. Hastaların yaklaşık %25,9'unda bu kognitif alanlardan yalnızca biri etkilenmişken (tek alanlı Hafif Kognitif Bozukluk - HKB), %13,9'unda birden fazla kognitif alanın tutulduğu (çok alanlı HKB) görülmüştür, amnestik olmayan HKB alt tipi, amnestik alt tipten iki kat daha sıktır [7]. Tek alanlı HKB normal kognisyon ve demans arasındaki geçişte daha erken bir noktayı yansıtmaktayken, çok alanlı HKB'ın kognitif işlev bozukluğunun ilerlemesinde daha sonraki bir noktayı temsil ettiği düşünülmektedir. Tek alanlı pre-HH grubunda etkilenen kognitif alanlar incelendiğinde en sık bozulan alanın işlemleme hızı (% 9,1) olduğu görülmüştür; kognitif süreçlerdeki bu yavaşlama motor fonksiyona bağlı değildir. Performans hızıyla ilgili beyin işlevlerinin yavaşlaması hastanın fonksiyonelliğini önemli ölçüde etkilemektedir. Hem pre-HH dönemde, hem de klinik HH olan bireylerde kognitif, emosyonel ve fonksiyonel bozukluklar açısından farkındalığın azaldığı bildirilmiştir.

Hastalığın erken evresinde çalışma belleği ve dikkat de etkilenmeye başlar. Karmaşık akıl yürütme, ardışık görevleri yerine getirme ve aynı anda birden fazla işlemi yürütebilme becerisi giderek zayıflar. Cümlelerin yapısal karmaşıklığı azalır ve sözel akıcılıkta gerileme gözlemlenir. Epizodik bellek bozuklukları kendini gösterir; geri çağırma esnasında, bilginin kodlanmasına göre daha fazla zorluk yaşanır

[8]. Yeni becerilerin edinilmesi de giderek güçleşir. Hastalık ilerledikçe yürütücü işlevler ve dikkat gibi becerilerde bozulmalar daha belirginleşir. Soyut düşünme yetisi daha da azalırken, yargılama ve planlama becerileri giderek zayıflar. Hastada apati artar. Semantik bellek hafif etkilenirken, epizodik ve prospektif bellek daha belirgin şekilde kötüleşir, hem yeni bilgileri öğrenme hem de eski bilgileri hatırlamada zorluk yaşanır [9]. Fonemik ve semantik akıcılığın belirgin azalmasıyla hasta daha az konuşur ve sohbete katılmakta zorlanır. Duygu tanıma becerilerinde de bozulma görülür; özellikle negatif duyguların tanınması etkilenir. Bu aşamada görsel-mekansal bozukluklar da ortaya çıkar. Son evrede, tüm kognitif işlevlerde ciddi düzeyde azalma görülür ve yaygın bir demans tablosu ortaya çıkar.

Huntington hastalarının yaklaşık üçte birinde psikiyatrik ya da davranışsal semptomlar ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir. Emosyonel ve davranışsal problemler irritabilite, impulsivite, öfke patlamaları, kendini kontrol etme güçlüğü ve ilgi kaybını içerir [10]. Psikiyatrik bozukluklar içinde anksiyete, depresyon, ajitasyon, obsesif kompulsif bozukluk, apati ve psikoz sıktır ve %33-76 oranında bildirilmiştir [11]. Önemli olarak, hastalık seyrinde psikiyatrik semptomlar motor ve kognitif bulgulara göre, daha değişken bir seyir izlemektedir; yalnızca apati hastalık ilerledikçe artma eğilimi gösterir ve nörodejenerasyon ile doğrudan ilişkilidir. En sık gözlenen psikiyatrik bozukluk depresyondur. Depresif semptomlar hastalık süresi boyunca hastaların %50'si tarafından bildirilmektedir. Major depresyon HH olmayan bireylerin depresyonuna benzer ancak tanısı daha güç olabilir. İntihar girişimi populasyona göre 4 ile 5 kat daha sıktır ve %2,3-12 oranında görülür. İntihar açısından en riskli dönemler genetik tanının konulduğu zaman ve fonksiyonel bağımsızlığın yitirildiği zamanlardır. Yoğun olarak gözlenen dürtüsellik riski arttırmakta ve intiharı öngörmeyi zorlaştırmaktadır. Anksiyete %34-61 sıklığında bildirilmiştir, obsesif kompulsif bozukluk özelliklerinin bir kısmı da görülebilmekte ve irritabilite ve agresyonu arttırabilmektedir. Hastalığın seyri sırasında psikotik semptomlar tipik olarak hastalığın geç evrelerinde, diğer psikiyatrik bulgulardan bağımsız olarak ortaya çıkar, prevalansı %1-11 arasında değişmektedir. Klinik olarak şizofreni benzeri halüsinasyonların eşlik ettiği tedavisi güç, ağır psikotik tablolar ortaya çıkabilir.

TANI

Reilmann ve arkadaşları, Huntington hastalığı sürecini daha sistematik bir şekilde sınıflandırarak, preklinik dönem, prodromal dönem ve klinik olarak aşikar (manifest) dönem olmak üzere üç ana evreye ayırmışlardır [12]. Preklinik dönem, kendi içerisinde iki alt evrede değerlendirilmektedir. İlk evre, kişilerin herhangi bir subjektif semptom ya da klinik bulgu göstermediği ve bu nedenle "presemptomatik" olarak adlandırılan aşamadır; bu dönem genellikle hastalığın başlamasından 10 ila 15 yıl önceye denk gelir. Bu evreyi, motor başlangıçlı HH tanısı için gerekli klinik kriterlerin henüz karşılanmadığı, ancak motor, kognitif ve davranışsal değişikliklerin zaman içerisinde ortaya çıkmaya başladığı "prodromal" dönem izlemektedir. HH tanısı şu anda geçerli kriterlere göre: (1) HH geninde bir CAG-genişlemesi taşıyan ya da bir aile öyküsü olan ve (2) Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği'nin (UHDRS) Tanısal Güven Düzeyinde (DCL) tanımlandığı gibi HH'nin kesin motor belirtilerini geliştiren bir kişiye konabilir [12]. Hastalığı karakterize eden semptomlar, daha önce de belirtildiği gibi, motor disfonksiyon (tipik olarak kore), kognitif bozukluk ve nöropsikiyatrik problemler triadını içerir. HH'nin tanısı giderek gelişmekte, psikiyatrik ve kognitif faktörlerin varlığı daha fazla oranda dikkate alınmaktadır. Genetik olarak konfirme HH için motor olmayan kognitif ve psikiyatrik klinik gösterileri de dikkate alan yeni kriterler önerilmiştir [13].

Genetik testin tanıyı doğrulamadığı klinik olarak HH'yi taklit eden durumlar HH fenokopileri veya Huntington Hastalığı Benzeri (Huntington Disease Like - HDL) olarak adlandırılır. En sık olarak HDL-4 (SCA 17) ve Afrika kökenlilerde HDL-2 görülür. Diğer nedenler arasında HDL-1 ve ailesel prion hastalığı, HDL-3, Spinoserebellar ataksi (SCA 1, 2, 3), Dentatorubral-pallidoluysian atrofi (DRPLA), nöroakantositoz, nöroferritinopati, Beyinde Demir Birikimi ile Giden Nörodejenerasyon (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation -NBIA) ve benign herediter kore sayılabilir.

Kranyal görüntülemede kaudat başındaki atrofi dikkat çekicidir, buna belirgin putaminal hacim kaybı eşlik eder. Striatumdaki değişim hızı, hastalık yük skorları

ile korelasyon gösterir. Frontal boynuzlar genişlemiştir, globus pallidus, talamus, substantia nigra ve amigdalada hacim azalmıştır. Kortekste yaşa uygun olmayan incelme ve hacim kaybı izlenir. Hastalık öncesi bireylerde ve semptomatik hastalarda gerçekleştirilen fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları kortikostriatal şebekenin fonksiyonel konnektivitesinde bozulma olduğunu göstermiş ve bu bulgular CAG tekrar uzunluğu ve Birleşik Huntington Hastalığı Derecelendirme Skalası (The Unified Huntington's Disease Rating Scale - UHDRS) skorlarıyla korele bulunmuştur [14]. Difüzyon tensor görüntüleme çalışmalarında fraksiyonel anizotropide saptanan değişikliklerin motor ve kognitif fonksiyonlar ve CAG tekrar uzunluğu ile korele olduğu gösterilmiştir. FDG-PET çalışmalarında hastalık öncesinde belirli bölgelerde metabolizma değişikliklerinin saptandığı bir fonksiyonel şebeke tanımlanmıştır. Hastalığın erken dönemlerinde atrofi belirginleşmeden frontal korteks ve bazal gangliada metabolizma değişiklikleri saptanabilmektedir. Nöroaksonal hasar için iyi bilinen bir biyobelirteç olan BOS nörofilament hafif zincir (NfL) düzeylerinin, hastalığın başlangıcına yakın bireylerde daha yüksek değerler gösterdiği, NfL'deki değişim oranının hastalık durumu, klinik ilerleme ve striatal atrofi ile ilişkili olduğu ve NfL'nin progresyon ve tedavi etkinliğini izlemek için uygun bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir [15]. BOS tau düzeylerini araştıran çalışmalar BOS tau'nun gen taşıyıcılarında sağlıklı normallerden daha yüksek olduğunu göstermiş ve HH'de motor, kognitif ve fonksiyonel engelliliği öngörebileceğini, hastalık ilerlemesinin ve terapötik yanıtın bir biyobelirteci olabileceğini desteklemiştir.

Hastalık başladıktan sonra işlevsellik giderek kötüleşir [16] ve hasta sonunda yatağa bağımlı hale gelir. Hastalığın başlangıcından sonra ölüme kadar geçen ortalama yaşam süresi sıklıkla 10-30 yıl arasındadır. Juvenil Huntington hastaları semptomlar başladıktan sonra yaklaşık 10 yıl içinde kaybedilirler. Ölüm sıklıkla aspirasyon pnömonisi, düşmeye bağlı yaralanmalar veya yutma güçlüğü ile ilişkili diğer tıbbi komplikasyonlardan olur ancak yukarıda belirtildiği gibi intihar da sık görülmektedir.

Günümüzde hastalığı etkili olarak modifiye edebilen bir tedavi yoktur ve hastalığın tedavisi semptomatik tedavi üzerine kurulmuştur [1]. Huntington koresinin tedavisinde kullanılan ve FDA onayı olan üç ilaç mevcuttur, dopamin depolarını boşaltan bu ajanlar tetrabenazin, deutetrabenazin ve valbenazindir. Bu ilaçlar veziküler monoamin taşıyıcısı 2'yi (VMAT2) geri dönüşlü olarak inhibe ederler. Bunun sonucunda monoaminlerin (dopamin, noradrenalin, serotonin, histamin) sinaptik veziküllere alınımları azalır ve monoamin depoları tüketilmiş olur. Dopamin reseptör blokerleri de koreyi azaltmak için tercih edilen diğer ilaçlar arasındadır ve ek olarak psikiyatrik semptomlarda da düzelme yapabilirler ancak dopaminerjik nörotransmisyonu azaltan bu ilaçlar parkinsonizmi arttırabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Psikiyatrik semptomların yönetiminde duygudurum bozuklukları tedavisi için Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI), Serotonin Noradrenalim Geri Alım İnhibitörleri (SNRI), bupropion ya da mirtazapin gibi antidepresanlar kullanılabilir. Anksiyete bozukluklarında ise SSRI ve SNRI'lara ek olarak, olanzapin, ketiapin ve risperidon gibi atipik antipsikotikler ile kısa süreli olarak diazepam, alprazolam ve klonazepam gibi benzodiazepinler uygulanabilir. Apati için antidepresan tedavilerinden yanıt alınamayan olgularda modafinil/armodafinil kullanımı düşünülebilir. SSRI veya SNRI tedavisine rağmen sinirlilik ve öfke kontrolü açısından yetersiz kalınan durumlarda karbamazepin, valproat ya da lamotrijin gibi duygudurum düzenleyiciler veya atipik antipsikotik ajanlar kullanılabilir. Huntington hastalığında kognitif bozukluklar için henüz semptomatik bir tedavi geliştirilmemiştir. Kognitif rehabilitasyonla ilişkili olarak öğrenme ve bellekte olumlu yanıtlar alınan çalışmalar bildirilmiştir ve bu alanda çalışmalar devam etmektedir.

PROGRESİF SUPRANÜKLEER PARALİZİ

Progresif supranükleer paralizi (PSP) veya 1960'ların başında bu hastalığı ilk tanımlayan araştırmacıların ismiyle Steele-Richardson-Olzewski sendromu parkinson artı sendromlarının sık görülenlerinden biridir [17], yaklaşık prevalansı 100.000'de 3-7, insidansı ise 100.000 kişide 1,1 olarak bildirilmiştir. Hastalık başlangıç yaşı sıklıkla 60-65 yaş olmakla birlikte 40-80 yaş aralığında başlayabilir. Aksiyel planda belirgin parkinsonizme supranükleer tipte aşağı yönde bakışın ön planda etkilendiği vertikal

bakış felci eşlik eder. Erken dönemde sebepsiz sık düşmeler ve postural instabilite tipiktir. Konuşma hipofonik ve dizartiktir, tablo ilerledikçe disfaji ve yutma güçlüğü tabloya katılır. Otonom tutulum beklenmez.

PSP, nöronlarda mikrotübül ilişkili tau proteininin dört tekrar (4R) izoformunun oluşturduğu nörofibriler yumakların birikmesiyle tanımlanan bir tauopatidir. Bu nedenle patolojik olarak primer taupatiler başlığı altında sınıflanır. Bu inklüzyonlar nöron kaybı, gliozis, oligodendrosit ve astrositlerde hasara yol açar. Püsküllü astrositler tanısal olarak patognomoniktir. Patoloji bazal ganglia (substantia nigra, subtalamik çekirdek, globus pallidus interna), okülomotor kompleks, periaquaduktal gri madde, superior kollikulus, pons tabanı ve dentat çekirdekte yoğunlaşır, serebral kortekste tutulum hafiftir.

PSP klinik olarak farklı fenotiplerle sunulabilir [18]. Hastalığın en yaygın ve klasik formu Richardson sendromu (PSP-RS) olarak bilinir. PSP-RS başlangıçta sık sık geriye doğru düşmelere yol açan bir yürüyüş bozukluğuyla ortaya çıkar. Supranükleer paralizi, hastaların gözlerini vertikal düzlemde hareket ettirememeleri nedeniyle PSP'nin ayırt edici özelliğidir. Sakkadik hareketlerde yavaşlama elektro-okülogram ile hemen tüm olgularda saptanabilir. Bakış paralizisi genellikle ilk dört yıl içinde ortaya çıkar ancak gelişmesi 10 yıla kadar sürebilir. Tipik göz bulguları ile birlikte otonom tutulumun olmayışı parkinsonizmle ortaya çıkan diğer α-sinükleopatilerden ayırmaya yardımcıdır. PSP hastalarında aksiyel rijidite belirgindir ve Parkinson hastalığındaki fleksiyon postürünün aksine geriye doğru hiperekstansiyonda bir postür görülür. Hastalar dönüşlerde hızlı dönme eğiliminde olup genellikle geriye düşerler. Diğer yaygın semptomlar arasında dizartri ve disfaji bulunur.

PSP artık klasik Richardson sendromunun ötesinde birden fazla varyantla tanınmaktadır ve hareket, kognitif, dil ve davranışsal fenotiplerin klinik olarak birlikte görüldüğüne işaret edilmektedir. Diğer PSP fenotipleri arasında okülomotor disfonksiyonun baskın olduğu PSP (PSP-OM), postural instabilite (PSP-PI), Parkinson hastalığı benzeri parkinsonizm (PSP-P), frontal kognitif veya davranışsal başlangıç (PSP-F), konuşma/dil bozukluğu (PSP-SL), kortikobazal sendrom (PSP-CBS), primer lateral skleroz (PSP-PLS), serebellar ataksi (PSP-C) ve progresif yürüyüş donması (PSP-PGF) yer alır.

KOGNİTİF VE NÖROPSİKİYATRİK BULGULAR

PSP de kognitif disfonksiyon sıktır ve erken kognitif işlev bozukluğu PSP'yi diğer atipik parkinsonism sendromlarından ayıran klinik özelliklerdendir [19]. Bu hastalar tanıdan yıllar önce çok çeşitli kognitif, davranışsal ve duygudurum semptomları gösterir ve %10'u hastalığın başında kognitif semptomların değerlendirilmesi için başvurur. Dikkat ve yürütücü işlev bozukluğu, en erken ortaya çıkan bulgular arasındadır ve tanıdan 3-10 yıl kadar önce başlayabilir [20].

Erken evrelerde kognitif disfonksiyon hastaların yaklaşık yarısında belirgindir, tipik olarak işlemleme hızı ve kognitif süreçlerde yavaşlama ile karakterize bir frontal diseksekütif sendrom görülür. Yürütücü fonksiyonlarda bozulma belirgindir [21]. Sözel akıcılık, PSP'de en çok bozulan yürütücü fonksiyonlar arasındadır ve mezensefalon atrofisiyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Leksikal akıcılık semantik akıcılıktan daha fazla bozulmuştur [22]. Dil bozukluğuyla giden varyantta progresif tutuk afazi hastalığın ilk bulgularından olabilir veya konuşma-dil bozuklukları daha sonra hastalığın seyrinde sürekli semptomlar olarak ortaya çıkabilir. Kognitif bozulma, PSP'nin farklı varyantlarında değişkenlik göstermektedir. Otopsi ile doğrulanmış PSP vakalarından oluşan bir örneklemde kognitif bozukluk %74 oranında bildirilmiştir ve en sık PSP-F'de (%100), ardından PSP-RS (%75), PSP-P ve PSP-CBS (%57) varyantlarında görülmüştür.

Hastalık ilerledikçe kognitif işlevlerde de gerileme artar, süreç demansa evrilir ve genellikle HH'de görülen frontal subkortikal demansa benzer özellikler taşır. Düşünme ve işlemleme hızı oldukça yavaşlamış (bradifreni), yürütücü işlevlerde bozulma artmıştır. Bellek sorunları daha çok geri çağırma becerisinin etkilenmesiyle kendini gösterir. Hareketlerin yinelenmesi (perseverasyon) yaygındır ve alkış testi sıklıkla pozitiftir. Yakalama, emme, glabella, "snout," palmo-mental gibi ilkel refleksler ortaya çıkabilir. Konuşma genellikle yavaşlamıştır, kekemelik, ekolali, istemsiz ses çıkarma ve fonasyon apraksisi gibi bulgular görülebilir. Emosyon tanıma gibi sosyal kognitif fonksiyonlarda bozulma sık rastlanan bir

durumdur ve genel kognitif bozukluğun şiddetiyle ilişkilidir. Sıklıkla etkilenen ve zamanla azalan diğer işlevler dikkat, vizyospasyal algı ve yapılandırmadır. PSP'de demans geliştirmenin 10 yıllık kümülatif olasılığı %71 olarak bildirilmiştir [23].

PSP'de en sık görülen nöropsikiyatrik bulgular apati ve dürtüselliktir [24]. Duygudurum bozuklukları, özellikle depresyon oldukça yaygındır. Depresyon olmaksızın da apati sıkça gözlemlenebilir ve bu durum yürütücü işlevlerle bağlantılıdır. Frontotemporal demansa benzer şekilde kişilik değişiklikleri, disinhibisyon, anksiyete, disfori ve sinirlilik görülebilir. Uygunsuz gülme ve ağlama gibi psödobulber belirtiler ve emosyonel inkontinansa sık rastlanır. Nadir bir alt tip olan PSP-F varyantında hastalık yalnızca kognitif ve davranışsal belirtilerle başlayabilir; tanı ancak karakteristik bulguların ilerleyen evrelerde ortaya çıkmasıyla kesinleşebilir.

TANI

Uluslararası Hareket Bozuklukları Derneği'nin (MDS) 2017 tarihli tanı kriterlerinde zorunlu kriterler (1) hastalığın sporadik olması, (2) PSP ile ilgili ilk semptomun başlangıcında ≥ 40 yaş olması ve (3) PSP ilişkili semptomların zamanla progresyon göstermesidir [18]. Çekirdek klinik özellikler oküler motor disfonksiyon, postural instabilite, akinezi ve kognitif disfonksiyon olmak üzere PSP'de en çok etkilenen dört fonksiyonel alan ve üç farklı kesinlik seviyesinde klinik bulguları içerir. Çekirdek ve destekleyici klinik özellikler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo1). Tanı kesinliği için dört düzey önerilmiştir: Kesin PSP tanısı klinik sunumdan bağımsızdır ve nöropatolojik inceleme ile hastalık varlığının tanımlanmasıyla konabilir. Muhtemel PSP tanısı hastalığa yüksek spesifik olan klinik bulguların bir kombinasyonunun varlığında konur. Mümkün PSP, PSP'ye duyarlılığı önemli ölçüde arttırdığı düşünülen ancak daha az spesifik olan klinik özelliklerin varlığında teşhis edilir. PSP'yi düşündüren klinik sendromlar ise tek başına veya kombinasyon halinde, PSP için erken ya da belirsiz kanıt oluşturabilen özellikleri içerir, ılımlı ancak yine de yararlı ve pozitif öngörücü değere sahiptir. Ek olarak nörogörüntüleme bulgularının varlığı, görüntüleme destekli tanı için uygundur.

Tablo 1. Progresif Supranükleer Paralizide çekirdek ve destekleyici klinik özellikler

Çekirdek Klinik Özellikler				
Fonksiyonel Alan				
Kesinlik seviyeleri	**Oküler motor disfonksiyon**	**Postural instabillite**	**Akinezi**	**Kognitif Disfonksiyon**
Seviye 1 (en yüksek)	Vertikal supranükleer bakış felci	Üç yıl içinde tekrarlayan nedensiz düşmeler	Üç yıl içinde progresif yürüyüş donması	Konuşma/dil bozukluğu (örn. tutuk/ agramatik varyant primer progresif afazi veya progresif konuşma apraksisi)
Seviye 2 (orta)	Vertikal sakkadların hızında yavaşlama	Üç yıl içinde çekme testinde düşme eğilimi	Parkinsonizm, akinetik-rijid, aksiyel semptomlar baskın ve levodopa dirençli	Frontal kognitif/ davranışsal başlangıç, aşağıdakilerden en az üçü olmalı (1. apati, 2. bradifreni, 3. diseksekütif sendrom, 4. azalmış fonemik verbal akıcılık, 5. impulsivite, disinhibisyon, perseverasyon)
Seviye 3 (en düşük)	Sık makro kare-dalga sıçramaları veya "göz kapağı açma apraksisi"	Üç yıl içinde çekme testinde ikiden fazla geri adım	Parkinsonizm, + tremor ve/veya asimetrik ve/veya levodopaya yanıtlı	Kortikobazal sendrom, her iki gruptan da en az bir bulgu olmalı: kortikal bulgular (1. orobukkal/ekstremite apraksisi, 2. kortikal duyu kusuru, 3. yabancı el sendromu), hareket bozuklukları bulguları (ekstremitede 1. rijidite, 2. akinezi, 3. miyoklonus)
Destekleyici Klinik Özellikler				
Klinik İpuçları		**Görüntüleme bulguları**		
Levodopa direnci		Belirgin mezensefalon atrofisi veya hipometabolizma		
Hipokinetik, spastik dizartri		Postsinaptik striatal dopaminerjik dejenerasyon		
Disfaji				
Fotofobi				

PSP için nörogörüntüleme bulguları dikkat çekicidir. MRI'da mezensefalon atrofisi belirgindir ve pons korunmuştur, sagital T1 kesitlerde silueti sinek kuşuna benzeyen 'hummingbird ' veya penguen görünümü ayırt edilebillir. Süperior serebellar pedinküller atrofiktir. Kortikal atrofi tarzı, frontal ve temporal bölgeler ve talamusun gri cevher hacminde küçülme ile kendini gösterebilir. Kortikobazal varyantına asimetrik frontoparyetal atrofi eşlik edebilir. PET ve SPECT çalışmaları, kortikobazal varyant dışında genellikle putamen, kaudat başı, talamus, beyin sapı ve medial/ dorsolateral prefrontal bölgelerde simetrik olarak azalmış metabolik aktivite ya da perfüzyon gösterir. Postsinaptik striatal dopaminerjik dejenerasyon DMFP-PET veya IBZM-SPECT ile gösterilebilir. Son zamanlarda tau PET ligandları ile yapılan çalışmalar PSP hastalarında bazal ganglia, beyin sapı, dentat çekirdek, serebellar ak madde ve frontal lobda artmış tau birikimi göstermekte olup bu konuda çalışmalar devam etmektedir. BOS'ta NfL seviyelerinin PSP hastalarında daha yüksek olup PH'den anlamlı olarak ayırt edebildiği bildirilmiştir [25].

PSP de tedavi hasta özelinde planlanmalıdır. Levodopa yanıtı yetersizdir, etkinliği sınırlı ve genellikle geçicidir, çoğu hastada yaklaşık 2- 3 yıl sürer. Levodopa cevapsızlığı aynı zamanda tanı koydurucu özelliklerdendir. Bazı hastalar Amantadin'den fayda görebilirler. PSP-PGF varyantı pedinkülopontin yürüyüş ritm jeneratörlerinin kolinerjik yapısı nedeniyle kolinesteraz inhibitörlerine yanıt verebilir. Depresyon, anksiyete, dürtüsel davranış bozuklukları için SSRI veya SNRI antidepresanlar denenebilir. Blefarospazm ve ekstremite distonileri için botulinum toksin uygulanabilir. Sınırlı ekstraoküler hareketleri olan hastalar, günlük yaşam aktivitelerini daha bağımsız bir şekilde okumak ve aktiviteleri gerçekleştirmek için ayna prizma lensler kullanabilirler, prizma lensler kişilerin gözlerini aşağı hareket ettirmeden aşağıyı görmelerini sağlar. Gerekli hastalarda fizik tedavi ile yürüyüş ve denge egzersizleri, konuşma ve yutma terapisi semptomların hafifletilmesine yardımcı olabilir. PSP hızlı progresif bir hastalıktır. Hastalar genellikle semptomların başlangıcından itibaren üç-dört yıl içinde bakıma bağımlı hale gelirler. Ölüm, tanıdan yaklaşık altı-dokuz yıl sonra gerçekleşir. PSP-RS fenotipinde diğer varyantlara göre sağ kalım daha kısadır.

MULTİ SİSTEM ATROFİ

Multi Sistem Atrofi (MSA), parkinsonizm, serebellar bulgular ve şiddetli otonomik disfonksiyonun değişken kombinasyonlarıyla karakterize dejeneratif bir hastalıktır [26]. Temel özellikleri akinetik-rijid parkinsonizm, serebellar ataksi, otonomik yetmezlik, ve piramidal bulgulardır. Klinik sunuma bağlı olarak MSA iki fenotipe ayrılır: MSA-Parkinsonizm varyantı (MSA-P) ve MSA-Serebellar varyantı (MSA-C). MSA-P, bradikinezi, postüral instabilite, rijidite bulguları ve parkinsonizm tablosuyla başlar. MSA-C tipi ise ataksi, dizartri ve göz hareket bozuklukları gibi serebellar ve pontin bulgularla karakterizedir. Her iki alt tipte de tabloya disotonomi eşlik eder ve erken başlangıçlı erektil disfonksiyon, sık idrara çıkma, inkontinans, terleme bozuklukları ve ortostatik hipotansiyon bulgularını içerir. REM-uykusu davranış bozukluğu sıktır. MSA'nın yaklaşık prevalansı 100.000'de 2-5 arasında değişir ve insidans 100.000'de 3'tür. Erkekler ve kadınlar neredeyse eşit şekilde etkilenir, erkeklerde biraz daha sık görülebilir. Sıklıkla 50-60 yaşlarında başlar, ortalama başlangıç yaşının 54 olduğu bildirilmiştir.

MSA'daki ana semptomlar, patolojik olarak en çok etkilenen bölgelerle kabaca ilişkilidir ve striatonigral, serebellar, otonomik ve kortikospinal yolakları içeren yaygın nöron kaybını ve atrofiyi içerir. Patolojik olarak bir α-sinükleopatidir. Oligodentrositlerin sitoplazmalarında biriken α-sinüklein inklüzyonları MSA'ların patognomonik özelliğidir. Patolojinin saptandığı yerler arasında substantia nigra, serebellum Purkinje hücreleri, kaudat çekirdek, putamen, lokus seruleus, pons ve inferior oliva, medulla spinalisin otonom sinir sistemine ait olan intermedyolateral kolonu ve Onuf nukleusu yer alır.

KOGNİTİF VE NÖROPSİKİYATRİK BULGULAR

MSA'da kognitif işlevler diğer parkinson artı sendromlarına göre daha iyi korunur [20]. Demans, daha önce tanı kriterlerine göre MSA'nın destekleyici olmayan bir özelliği olarak kabul edilmişse de, patolojik olarak kanıtlanmış çalışmalarda MSA'nın klinikte aldığı en yaygın yanlış tanının Lewy cisimcikli demans (LCD) olduğu görülmüştür [23]. MSA hastalarının yaklaşık %50'si farklı seviyelerde kognitif bozukluk gösterir, patolojik olarak doğrulanmış MSA hastalarının %35-37'sinde kognitif bozukluğun mevcut olduğu bildirilmiştir. Ancak MSA'da kognitif bozukluğun hafif olduğu düşünüldüğünden, tüm hastalar detaylı kognitif değerlendirmeden geçmemiştir ve bu nedenle sıklık mevcut çalışmalarda bildirilenden daha yüksek olabilir. MSA'da günlük aktiviteleri bozacak kadar ağır kognitif bozukluk yaygın değilse de hastaların yaklaşık %14-16'ünde demans olduğu düşünülmektedir.

MSA'da kognitif bozukluk erken evrelerde ortaya çıkabilir, ancak genellikle hastalık ilerledikçe artar ve yaygınlaşır. Kognitif bozukluğun hastalık süresi ve frontal atrofi ile ilişkili olduğu görünmektedir; ortostatik hipotansiyon ve birden fazla vasküler risk faktörü varlığı kognitif bozukluk riskini arttırmaktadır. Kognitif bozukluğun derecesi hafiften şiddetli bozukluğa kadar değişir ve ön planda diğer sinükleinopatilere benzer şekilde yürütücü işlevler, dikkat, görsel-mekansal işlevler etkilenirken, bellek daha az sıklıkta ve hafif bir bozulma gösterir [27]. MSA-P ve MSA-C ile ilgili karşılaştırmalı kognitif çalışmalar, her iki grubun da en azından kısmen farklı kognitif profillere sahip olduğunu öne sürmektedir. MSA-P hastalarının MSA-C hastalarına göre daha şiddetli ve yaygın kognitif işlev bozukluğu gösterdiği bildirilmiştir [28]. Yürütücü ve görsel-mekansal işlevler her iki grupta da bozulurken, çalışma belleği, zihinsel hız ve bellekte etkilenme MSA-P'de, dikkat eksikliği ise MSA-C'de baskın görünmektedir [29]. Kognitif tarama testleri MSA'daki hafif etkilenmeleri gözden kaçırabileceğinden, nöropsikolojik testler ile detaylı kognitif değerlendirme yapılması gerekebilir.

MSA olgularında en yaygın gözlenen davranışsal semptomlar duygudurum bozuklukları, anksiyete ve apatidir. Davranışsal semptomların şiddeti, MSA'nın klinik alt tipleri arasında farklılık gösterebilir; MSA-P alt tipine sahip hastalarda depresyon ve anksiyete daha yüksek iken MSA-C alt tipinde anksiyete daha fazladır. Panik atak, suisidal düşünceler, emosyonel inkontinans ve özellikle MSA-C alt tipinde patolojik gülme ya da ağlama gibi affektif değişiklikler tanımlanmıştır. MSA'lı hastalarda nadir olarak halüsinasyon ve sanrısal düşünce bozuklukları da bildirilmiştir [30].

TANI

MSA tanısı için 2022 yılında yayınlanan son MDS kriterleri [31] dört farklı seviyede tanısal kesinlik tanımlar: nöropatolojik olarak belirlenmiş MSA, klinik olarak manifest MSA, klinik olarak muhtemel MSA ve olası prodromal MSA. Nöropatolojik olarak belirlenmiş MSA, ikinci uzlaşı kriterlerindeki kesin MSA kategorisinin yerini alır. Klinik olarak manifest MSA ve klinik olarak muhtemel MSA tanı kriterleri Tablo 2'de sunulmuştur. MDS MSA kriterleri, prodromal MSA kategorisi için de yeni kriterler eklemiştir. Klinik fenotipe bağlı olarak MSA-parkinson (MSA-P) ve MSA-serebellar (MSA-C) arasındaki ayrım korunmuştur.

Tablo 2. Multipl Sistem Atrofi tanı kriterleri

Temel Özellikler	Sporadik, progresif, erişkin yaş başlangıçlı (>30 yaş) hastalık			
	Klinik Olarak Manifest		Klinik Olarak Muhtemel	
Çekirdek Klinik Özellikler	1. Otonomik disfonksiyon (aşağıdakilerden en az biri) • Boşaltım sonrası idrar rezidüel hacmi ≥100 mL olan açıklanamayan boşaltım zorlukları • Açıklanamayan yetiştirememe inkontinansı • Nörojenik ortostatik hipotansiyon- ayağa kalktıktan sonraki 3 dk içerisinde veya eğik masa testinde kan basıncında ≥ 20/10 mm Hg düşme ve aşağıdakilerden en az biri 1. L-dopa yanıtı zayıf parkinsonizm 2. Serebellar sendrom (yürüyüş ataksisi, ekstremite ataksisi, serebellar dizartri veya okülomotor özelliklerden en az ikisi)		Aşağıdakilerden en az ikisi 1. Otonomik disfonksiyon (aşağıdakilerden en az biri) • Boşaltım sonrası rezidüel idrar olan açıklanamayan boşaltım zorlukları • Açıklanamayan yetiştirememe inkontinansı • Nörojenik ortostatik hipotansiyon- ayağa kalktıktan sonraki 10 dk içerisinde veya eğik masa testinde kan basıncında ≥ 20/10 mm Hg düşme 2. Parkinsonizm 3. Serebellar sendrom (yürüyüş ataksisi, ekstremite ataksisi, serebellar dizartri veya okülomotor özelliklerden en az biri)	
Destekleyici Klinik Özellikler (motor/ non-motor)	En az iki		En az bir	
MRI belirteçleri	En az bir		Gerekli değil	
Dışlama Kriterleri	Bulunmamalı		Bulunmamalı	
Destekleyici Klinik Özellikler				
Destekleyici Motor Özellikler	-Motor başlangıçtan itibaren 3 yıl içinde hızlı progresyon -Motor başlangıçtan itibaren 3 yıl içinde orta-şiddetli postural instabilite -Ekstremite diskinezisi yokluğunda L-dopa ile indüklenen veya şiddetlenen kranioservikal distoni -Motor başlangıçtan itibaren 3 yıl içinde şiddetli konuşma bozukluğu -Motor başlangıçtan itibaren 3 yıl içinde şiddetli disfaji -Açıklanamayan Babinski işareti -Sıçramalı miyoklonik postural veya kinetik tremor -Postural deformiteler		**Destekleyici Non-Motor Özellikler**	-Stridor -İnspiratuar iç çekmeler - Soğukta renk değiştiren el ve ayaklar -Erektil disfonksiyon -Patolojik gülme ve ağlama
MSA'nın MRI Belirteçleri				
Atrofi veya artmış difüzivite kanıtı gösteren her beyin bölgesi bir MRI belirteci olarak sayılır				
MSA-P için		**MSA-C için**		
Putamen, orta serebellar pedinkül, pons, serebellumda atrofi		Putamen ve infratentorial yapılarda atrofi (orta serebellar pedinkül, pons)		
"Sıcak Haç Çöreği" işareti		"Sıcak Haç Çöreği" işareti		
Putamen ve orta serebellar pedinkülde artmış difüzivite		Putamende artmış difüzivite		
Dışlama Kriterleri				
Dopaminerjik ilaçlara iyi ve süreklilik gösteren yanıt				
Koku testinde açıklanamayan anosmi				
Dikkat ve uyanıklıkta belirgin değişkenlik ve görsel algıda erken bozulmanın eşlik ettiği dalgalanan kognisyon				
Hastalığın başlangıcından itibaren 3 yıl içinde ilaçlarla tetiklenmeyen tekrarlayan görsel halüsinasyonlar				
Hastalığın başlangıcından itibaren 3 yıl içinde DSM-V'e göre demans				
Aşağı bakışta supranükleer paralizi veya vertikal sakkadların yavaşlaması				
Alternatif bir tanıyı düşündüren beyin MRI bulguları (örneğin, PSP, multipl skleroz, vasküler parkinsonizm, semptomatik serebellar hastalık, vb.)				
Otonom yetmezliğe, ataksiye veya parkinsonizme neden olduğu bilinen ve hastanın semptomlarıyla makul şekilde bağlantılı olan alternatif bir durumun (genetik veya semptomatik ataksi ve parkinsonizm dahil MSA taklitçileri) belgelenmesi				

Kranial MR MSA'yı idiopatik PH'dan ayırt etmede faydalı olabilir. MSA-P hastalarında hiperintens putaminal yarık işareti (putamenin lateral sınırındaki hiperintensite), T2 sekanslarda putamende demir birikimini gösteren bilateral hipointens görünüm ve MSA-C hastalarında T2 ağırlıklı görüntülerde pons atrofisi ve gliozise bağlı sıcak haç çöreği ("hot cross bun") işareti görülmesi tanıyı destekleyicidir. Olivo-ponto-serebellar atrofi MSA-C'de belirgindir. FDG-PET'de MSA-P'de bilateral putamen ve pons, MSA-C'de bilateral serebellum ve ponsta hipometabolizma görülebilir. Bununla birlikte hastaların frontal ve paryeto-temporal korteks metabolizmasında azalma olduğu da gösterilmiştir. DaTscan görüntülemesinde tutulumun MSA-P hastalarında anormal olup MSA-C hastalarında normal olması tanıyı dışlamaz. Diğer yararlı testler arasında otonomik fonksiyon testi ve sfinkter elektromiyografisi (EMG) ile mesane fonksiyon analizi bulunur. MSA hastalarının BOS örneklerinde NfL seviyeleri hem PH hem de diğer atipik PH'den daha yüksek bulunmuştur.

MSA Parkinson hastalığından daha hızlı progresyon gösterir. Semptom başlangıcından 3,5-5 yıl sonra maluliyet ağırlaşır. Teşhisten sonra ortalama yaşam süresi 6 ile 10 yıl arasındadır. Tedavide parkinsonizm için levodopa preparatları kullanılabilir ancak hastaların dopaminerjik tedaviye cevabı kötüdür; ya hiç cevap vermez/kısmi cevap verirler ya da tedavi cevabı kısa süre içinde kaybolur [32]. Amantadin denenebilir ve bazen daha etkili olabilir. Ortostatik hipotansiyon olan hastalarda sıkı varis çorapları, fluorokortizon veya midodrin kullanılabilir. REM uykusu davranış bozukluğu, gerekirse melatonin veya klonazepam ile tedavi edilebilir. Botulinum toksin enjeksiyonları MSA'daki fokal distonileri hafifletebilir.

KOREO-AKANTOSİTOZ

Koreo-akantositoz (ChAc), korein proteinini kodlayan *VPS13A* genindeki mutasyonlardan kaynaklanan, otozomal resesif katılımla aktarılan nadir bir hastalıktır [33]. Klinik ortalama 25-45 yaş arasında nöbetler, kore ve distoniyle ortaya çıkar. Yemek yerken distonik dil protrüzyonu, vokal tikler ve dil-dudak ısırma mutilasyonları şeklinde bukko-lingual diskineziler karakteristiktir [34]. Motor ve vokal tikler eşlik edebilir. Hastaların yaklaşık yarısında demans görülür. ChAc'ta kognitif bozukluklar HH'ye benzer ve ön planda yürütücü işlevlerin bozulduğu bir frontosubkortikal demans görülür. Sekonder tipte bellek ve görsel-mekansal bozukluk eşlik edebilir. Depresyon, anksiyete, apati, impulsivite, obsesif kompulsif bozukluk ve emosyonel labilite nöropsikiyatrik bulgular arasındadır. Akantosit, kırmızı kan hücrelerinde % 5-50 arasında değişen oranlarda bulunur, serum kreatin fosfokinazı sıklıkla yükselir (%85), karaciğer enzimleri artabilir. Elektrofizyoloji, duysal aksonal nöropati ve genellikle nörojenik EMG değişiklikleri gösterir. Nörogörüntülemede özellikle kaudat başında belirgin striatal atrofi görülür, yürütücü fonksiyon bozukluğu frontostriatal devrelerde bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Tedavi HH'ye benzer ve nöroleptikler ilk seçenekler arasındadır.

WİLSON HASTALIĞI

Wilson hastalığı veya hepatolentiküler dejenerasyon, bakır taşıma proteinini kodlayan *ATP7B* genindeki mutasyondan kaynaklanan otozomal resesif bir hastalıktır ve çeşitli klinik sunumlarla ortaya çıkabilir [35]. Bu mutasyon, santral sinir sistemi, gözler ve karaciğeri de içeren birden fazla organda bakır birikimine yol açar. Karaciğer ilintili belirtiler batın ve bacaklarda şişme, kaşıntı, sarımtırak deri şeklindedir. Kornea tutulumu kornea çevresinde kahverengi bir halka şeklinde görülen patognomonik Kayser-Fleischer halkasıdır. Diğer organ tutulumları renal tübüler asidoz, kardiyomiyopati, hipoparatirodizm, artrit ve mavi tırnaklar şeklinde sunulabilir.

Santral sinir sisteminde en çok putamen ve pallidum etkilenir ve parkinsonizm, koreoatetoz, tremor ve/veya distoni gibi hareket bozuklukları ortaya çıkar. Kognitif olarak, yavaşlamış işlemleme hızı, dikkat ve yürütücü işlev bozukluğu görülebilir, sözel ve görsel bellek daha az etkilenir [36]. Wilson hastalığındaki kognitif değişiklikler, genellikle putamen ve globus pallidus (lentiküler çekirdek), ventrolateral talamus ve hipotalamusta T2 hiperintensiteleri gösteren ve beyin MR değişikliği daha fazla olan kişilerde belirgindir.

Psikiyatrik bulgular sık ve çeşitlidir [37]. Anksiyete, duygudurum bozuklukları, psikoz, irritabilite /öfke, kişilik değişiklikleri, emosyonel labilite, disinhibisyon, içgörü kaybı görülebilir.

Karaciğer tutulumu kanda bakır ve serüloplazmin düzeyleri, 24 saatlik idrarda bakır düzeyi ile konulabilir. Kesin tanı için genetik inceleme veya karaciğer biyopsisi yapılabilir. Nörolojik tutulum tanısı klinik belirtiler yanısıra MR ile bazal gangliada T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal ve mezansefalonda "dev panda suratı" belirtisi ile konulur. Kayser-Fleischer halkası oftalmolojik olarak yarık lamba ("slit lamp") ile görülür. Tedavide diyet ile öncelikle yüksek bakır içerikli (örn., mantar, fındık, çikolata, kurutulmuş meyve, karaciğer, susam yağı, midye gibi) beslenmeden kaçınılmalıdır. Farmakolojik tedavide ilk basamak vücuttaki bakırı atacak bir bakır şelatörü olarak işlev gören trientin veya penisilamindir. Ek tedavi olarak veya bakır düzeyleri normale döndürülebildiği takdirde şelatör tedavi kesilerek çinko başlanır. Çinko, barsaklarda bakıra bağlanarak emilimini engelleyen bir protein olan metallothioneini stimüle eder. İleri karaciğer yetmezliğinde karaciğer nakli devreye girer. Nörolojik tutulumda tedavi hedefleri başlıca hiperkinetik ve distonik hareket bozuklukları ve psikiyatrik bozukluklardır.

DENTATORUBRAL-PALLİDOLUYSİAN ATROFİ

Dentatorubral-pallidoluysian atrofi (DRPLA), otozomal dominant geçişli nadir bir nörodejeneratif hastalıktır [38]. Kromozom 12p13.3'te atrofin 1'i kodlayan gende (*ATN1*) CAG tekrarının ekspansiyonuyla ortaya çıkmakta ve proteinde genişlemiş bir poliglutamin dizisi oluşmasına neden olmaktadır. Gen analizi, etkilenen bireylerde 48-93 aralığında CAG tekrarı (N: 6-35) olduğunu göstermektedir. En sık Japonya'da görülen bu hastalıkta ortalama başlangıç yaşı 30 olup ana klinik özellikler ataksi, kore, distoni, parkinsonizmi içermektedir; ek olarak miyoklonus, nöbetler ve kognitif değişiklikler görülebilir [39]. Klinik fenotip büyük oranda başlangıç yaşına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Hastalığın 20 yaşından önce başladığı fenotip (juvenil DRPLA) progresif miyoklonik epilepsi ile birlikte olup miyoklonus, nöbetler, ataksi ve progresif kognitif bozulma eşlik edebilir. Hastalığın başlangıç yaşı arttıkça nöbetlerin sıklığı azalmakta ve 40 yaş üstü başlangıçta (geç erişkin DRPLA) nöbetler oldukça nadir görülmektedir. Bununla birlikte bu fenotip ataksi, koreoatetoz ve demans ile karakterizedir. 20-40 yaş arası başlangıç (erken erişkin DRPLA) juvenil ve geç erişkin başlangıç geçişini temsil eder şekilde ataksi, koreoatetoz, distoni, erken başlangıçlı demans ve psikiyatrik bozukluklar sergiler. Tipik kognitif bozukluklar arasında psikomotor yavaşlama, yürütücü işlev bozuklukları ve bellekte ılımlı değişiklikler bulunur. CAG tekrar boyutu, kognitif ve psikiyatrik semptomların şiddetiyle ilişkilidir. Tanı pozitif aile öyküsü, klinik bulgular ve genetik test ile konulur. Erişkin DRPLA'nın ayırıcı tanısında Huntington hastalığı ve spinoserebellar ataksiler, jüvenil DRPLA'nın ise familyal esansiyel miyoklonus ve epilepsi (FEME), Lafora hastalığı, Unverricht-Lundborg hastalığı ve nöroaksonal distrofi değerlendirilmelidir. Beyin MR T2 kesitlerde hiperintens beyaz cevher lezyonları, beyin sapı ve serebellumda atrofi görülebilir. Nöropatolojik olarak, dentatorubral ve pallidoluysian sistemlerin dejenerasyonu, histopatolojide intranükleer inklüzyonlar görülür. Tedavide nöbetler, hareket bozuklukları ve psikiyatrik bozukluklar hedeflenir.

BEYİNDE DEMİR BİRİKİMİ İLE GİDEN NÖRODEJENERASYON (NBIA)

Beyinde demir birikimi ile giden nörodejenerasyon (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation-NBIA) beyinde demir birikimine yol açan heterojen bir grup kalıtsal nörodejenerasyon hastalığının ortak adıdır [40]. Kore, parkinsonizm, tremor, distoni gibi hareket bozuklukları yanı sıra spastisite, optik atrofi, kognitif ve diğer nöropsikiyatrik bozukluklar ile sunulabilir. NBIA'ya yol açan bilinen 10-15 genetik mutasyon büyük sıklıkla otozomal resesif kalıtım gösterir. Prevalansı milyonda 1-3 iken taşıyıcı sıklığı ise 275-300'de 1 olarak bildirilen nadir bir hastalıktır. Demir birikimi beyinde en sık globus pallidus, substantia nigra- pars reticulata, striatum ve serebellar dentat çekirdeklerde görülür.

Bildirilen genetik mutasyonlar arasında en sık görülen formu Pantotenat Kinaz ile İlişkili Nörodejenerasyon (PKAN)'dur ve pantotenat kinaz 2 (*PANK2*) geninde

mutasyon mevcuttur [41]. PKAN'ın klasik formunda, yaşamın ilk on yılında şiddetli, hızla ilerleyen bir koreoatetoz görülür. Kraniyal distoni genellikle dizartri ve dil yaralanmalarına neden olur. Kortikospinal yol tutulumu yaygındır ve spastisiteye yol açar. Yaşamın ikinci ila üçüncü on yılında daha az şiddetli, daha yavaş ilerleyen bir hareket bozukluğu ile atipik bir form da mevcuttur. Her ikisi de T2 ağırlıklı beyin MR dizileriyle yapılan nörogörüntülemede patognomonik kaplan gözü işaretini gösterir. PKAN'lı hastalarda, bozulmuş yürütücü işlevler, dikkat ve işlemleme hızı ile subkortikal demans olabilir. Psikiyatrik değişiklikler, kişilik değişikliği, depresyon ve emosyonel labilite görülebilir. Bazı durumlarda, kognitif semptomlar motor özelliklerden önce gelebilir.

Aseruloplazminemi, seruloplazmin (CP) genindeki bir mutasyon nedeniyle potansiyel kognitif belirtilere sahip başka bir NBIA'dır ve seruloplazmin peroksidaz aktivitesinin yokluğunda beyinde demir birikimine yol açar. Aseruloplazminemi, tipik olarak 50-60 yaşlarında kore, parkinsonizm, tremor ve/veya distoni ile ortaya çıkabilir. Kognitif bozulma, hastaların yaklaşık %50'sinde ortaya çıkan bir semptomdur ve tipik olarak yürütücü işlev bozukluğu, dürtüsellik, perseverasyon, kognitif yavaşlama ve belirgin apati gibi bulgularla birlikte subkortikal demans olarak kendini gösterir. Spesifik tedavi henüz geliştirilememiştir. Demir şelatörleri ile beyin demirinin temizlenmesi klinik çalışmalarda denenmişse de henüz başarılı sonuç alınamamıştır.

FRAJİL X-İLİŞKİLİ TREMOR/ATAKSİ SENDROMU

Frajil X sendromu, X kromozomundaki FMR1 geninde CGG tekrar genişlemesi (>200 tekrar) ile ilişkili çocukların kalıtsal zihinsel ve gelişimsel engellilik hastalığıdır. Premutasyon denilen 55-199 tekrar taşıyıcıları, 50 yaşlarından sonra Frajil X ilişkili Tremor/Ataksi Sendromu (FXTAS) olarak adlandırılan ataksi, tremor, parkinsonizm, otonomik disfonksiyon ve kognitif bozuklukla ilişkilendirilmiş durumu geliştirirler [42]. FXTAS genellikle aksiyon tremoru ve ataksi ile başlar, ancak klinik sunumlar değişken olabilir. Atipik parkinsonizm sendromları ve demansı olan hastaların ayırıcı tanı araştırmalarında *FMR1* premutasyonu için tarama düşünülmelidir. Hastalık X kromozumu ile ilişkili olduğundan belirgin bir erkek baskınlığı vardır. MR nörogörüntüleme T2 kesitlerde etkilenen erkeklerin %60'ı ve kadınların %13'ünde orta serebellar pedinküllerde hiperintensiteler görülür [43]. Semptomlar kadınlarda genellikle erkeklerden daha az şiddetlidir. Aile öyküsünde zihinsel engelli veya otizm spektrum bozukluğu olan torunlar veya prematüre over yetmezliği olan kız çocuklar yer alır. Tekrar boyutu, özellikle 70 tekrar üzerinde olursa, kognitif bozukluğun şiddetiyle ilişkilidir. FXTAS'ta sıklıkla yürütücü işlev bozukluğu ve bozulmuş sözel akıcılıkla kendini gösteren karma bir kortikal-subkortikal demans tablosu ortaya çıkar [23]. Kognitif sorunu olmayan FXTAS'lı hastalar IQ ve bellek testlerinde taşıyıcı olmayan kardeşlerden daha kötü kognitif puanlar göstermektedir. Şu anda FXTAS için onaylı bir klinik tedavi yoktur, tedavi semptomatiktir. Premutasyon taşıyıcılarının FXTAS semptomlarını geciktirmek ve hızlı progresyonu önlemek için yaşam tarzlarını düzenlemeleri ve çevresel toksinlerden kaçınmaları önemlidir.

SPİNOSEREBELLAR ATAKSİLER

Spinoserebellar ataksiler (SCA) serebellar ataksi, parkinsonizm ve kore gibi hareket bozukluklarına yol açabilen ve genetik kalıtım gösteren bir nörodejeneratif hastalıklar grubudur [44]. Günümüzde tanımlanmış 40'dan fazla genetik serebellar sendrom bulunmakta ve SCA'ların listesi artmaya devam etmektedir. SCA3, dünya çapında en yaygın SCA alt tipidir (%20), ardından SCA2 (%15), SCA6 (%15) ve SCA1 (%5) gelir. Ekstraserebellar patolojiye sahip SCA'lar (örn, SCA1, SCA2 ve SCA3), saf serebellar tutulumu olanlara (örn. SCA6) göre daha belirgin kognitif bozulma gösterirler. Yine de SCA6 dahil izole ataksik sendromlarda da serebellar kognitif affektif sendromun bazı özellikleri saptanır. SCA17, davranışsal varyant frontotemporal demans fenotipi, nörolojik açıdan pozitif aile öyküsü, frontotemporal demans için negatif genetik test (*C9orf72, MAPT, GRN*) olan hastalarda, özellikle de nörogörüntülemede serebellar atrofi mevcutsa düşünülmelidir [45]. Kore ve nöbetler eşlik edebilir. SCA17 için en sık başlangıç 20-30 yaş arasında olsa da 3-75 yaş arasında başlayabilir. SCA17 vakalarında en sık karşılaşılan

kognitif fenotip yürütücü işlev bozukluğudur. Serebellar kognitif affektif sendrom SCA'ların yaklaşık %46'sında tanımlanmış olup, özellikle yürütücü işlevler ve verbal akıcılığın semptomatik grupta anlamlı olarak etkilendiği bildirilmiştir [46]. Depresyon, saldırganlık, kişilik değişiklikleri, psikoz gibi nöropsikiyatrik semptomlar görülebilir. Beyin MR'ında serebellumda atrofi ve bazen putamen kenarında intensite artışı görülmektedir. SCA için henüz onaylı bir tedavi bulunmamaktadır [47]. Bir glutamat modülatörü olan Troriluzole şu anda FDA değerlendirmesindedir. Halihazırda tedavi yaklaşımı semptomatiktir. Fizik tedavi ve konuşma terapisi hastalarda hayat kalitesini arttırabilir.

FRIEDREICH ATAKSİSİ

Friedreich ataksisi (FRDA), 29.000'de 1'lik prevalansla en yaygın kalıtsal ataksidir. Frataksin proteinini kodlayan *FXN* genindeki GAA tekrar artışından kaynaklanan Friedreich ataksisi, progresif serebellar ataksi, spastisite, arefleksi, skolyoz, duysal nöropati ve kardiyomiyopati bulguları ile ortaya çıkar [48]. Friedreich ataksisi tipik olarak 10-15 yaşları arasında başlasa da vakaların %15 kadarı 25 yaşından sonra görülür. Hastalığın daha erken yaşlarda başlaması, daha şiddetli ataksi ve GAA tekrarının uzamasıyla kognitif bozulma artar [49]. Kognitif işlemleme hızında yavaşlama, yürütücü işlevler, dikkat, görsel-mekansal işlevlerde bozulmalar tespit edilir. Serebellar kognitif affektif sendromun afektif kısmıyla ilişkili olan emosyonel küntleşme, impulsivite, sinirlilik gibi özellikler de görülebilir. Hastalıkta baskılanmış olan, oksidatif stres, mitokondrial disfonksiyon ve hücre hasarı ile ilişkili Nrf2 yolağını aktive ettiği düşünülen omaveloxolone, nörolojik fonksiyonlarda düzelme yaptığı bildirilen ve halihazırda FDA onayı olan tek tedavidir.

NIEMANN-PICK HASTALIĞI TİP C

Niemann-Pick hastalığı tip C, *NPC1* veya *NPC2* gen mutasyonları nedeniyle oluşan otozomal resesif bir lizozomal depolama bozukluğudur [50]. Hastaların %50'si 10 yaşından önce ortaya çıksa da, yaşam boyu görülebilir. Nöropatolojik olarak nörofibriler yumak, nöroaksonal distrofi ve demiyelinizasyon ile karakterize olan Niemann-Pick-C, klinik olarak ataksi, distoni, dizartri, disfaji ve vertikal bakış felci ve kognitif bozukluğa neden olur, katapleksi ve nöbetler görülebilir. Erişkin başlangıçlı form, genellikle önce psikiyatrik semptomlar, ataksi ve daha sonra eklenen kognitif bozulma ile kronik bir nörodejeneratif durum olarak ortaya çıkar [51]. Kognitif olarak, yürütücü ve görsel-mekansal işlevlerde bozulmalar sıktır; sözel bellek korunmuştur. Niemann-Pick-C'de obsesif-kompulsif bozukluk, duygudurum bozukluğu ve psikoz gibi psikiyatrik bozukluklar görülebilir.

Günümüzde Niemann-Pick hastalığı tip C için FDA onaylı iki tedavi bulunmaktadır [52]. Bir ısı şok proteini indükleyici olan Arimoclomol, enzim inhibitörü miglustat ile kombinasyon halinde, hastalıkta nörolojik semptomların tedavisi için FDA onayı almış ve hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. Modifiye bir aminoasit olan Levacetylleucine hastalığın nörolojik semptomları için FDA onaylı ikinci tedavidir ve benzer şekilde hastalığın progresyonunu yavaşlatmaktadır.

KUFS HASTALIĞI

Kufs hastalığı nöronal seroid lipofusinoz (NCLler) olarak bilinen hastalıklardan biridir. Kufs, 25-46 yaşları arasında semptomatik başlangıç gösteren, refrakter nöbetler, hareket bozuklukları, ilerleyici kognitif bozulma ve demans ile karakterize bir nörodejeneratif hastalıktır [53]. Diğer NCLler'den görme bozukluğu yapmamasıyla ayrılır. İnsidans 1.000.000'de 1 olup nadir görülür.

Kufs hastalığı farklı genetik nedenselliklere sahip Tip A ve Tip B olarak ikiye ayrılır. Tip A demans, psikoz, miyoklonik epilepsi, ataksi, tremor, tik, dizartriye neden olur. Tip B'de baskın tablo davranış değişikliğidir. Diğer açılardan Tip A ile ortak özellikler

gösterse de Tip B'de miyoklonik epilepsi ve dizartri görülmez. Tanı için genetik test ve patolojik inceleme esastır. Kufs Tip A *CLN6* ve *PPT1* genlerindeki mutasyonlarla otozomal resesif olarak kalıtılır. Kufs Tip B ise *DNAJC5*ve *CTSF* genlerindeki mutasyonlar ile otozomal dominant kalıtılır.

Otofloresan materyalin nöronal birikimi ve granüler ozmiofilik birikimler başlıca nöropatolojik belirtileridir [54]. Nörogörüntülemede paryeto-oksipital bölgelerden başlayarak yaygınlaşan ve serebellumda belirgin olan kortiko-subkortikal atrofi, korpus kallozumda incelme, periventriküler ak madde lezyonları görülür, tablo ilerledikçe kortikal ve ak maddede atrofi belirginleşir. Semptomların başlangıcından itibaren 15 yıl içinde ölüme yol açar. Ağır nörolojik hasar ve sekonder çoklu organ yetmezliği en yaygın ölüm nedenleridir. Kufs hastalığının ilerlemesini iyileştirecek veya yavaşlatacak hastalığa özgü bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Antiepileptik ilaçlar nöbet ve miyoklonileri kontrol etmeye yardımcı olur [55]. Fizik tedavi ve konuşma terapisi bireylerin işlevsellik süresini uzatabilir.

Kaynaklar

1. Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:40.
2. Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, et al. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15005.
3. Berardelli A, Suppa A. Noninvasive brain stimulation in Huntington's disease. *Handb Clin Neurol.* 2013;116:555-560.
4. Stout JC, Paulsen JS, Queller S, et al. Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*. 2011;25:1-14.
5. Larsson MU, Almkvist O, Luszcz MA, Wahlin TB. Phonemic fluency deficits in asymptomatic gene carriers for Huntington's disease. *Neuropsychology*. 2008;22:596-605.
6. Lemiere J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, et al. Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation-a longitudinal follow-up study. *J Neurol*. 2004;251:935-942.
7. Duff K, Paulsen J, Mills J, et al. Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. *Neurology*. 2010;75:500-507.
8. Montoya A, Pelletier M, Menear M, et al. Episodic memory impairment in Huntington's disease: a meta-analysis. *Neuropsychologia*. 2006;44:1984-1994.
9. Dumas EM, van den Bogaard SJ, Middelkoop HA, Roos RA. A review of cognition in Huntington's disease. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2013;5:1-18.
10. Paulsen JS. Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11:474-483.
11. Van Duijn E, Craufurd D, Hubers AA, et al. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1411-1418.
12. Reilmann R, Leavitt BR, Ross CA. Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. *Mov Disord*. 2014;29:1335-1341.
13. Considine CM, Eddy CM, Frank SA, et al. Improving the clinical diagnostic criteria for genetically confirmed adult-onset Huntington disease: considering nonmotor presentations. *Neurol Clin Pract*. 2025;15:e200427.
14. Domínguez DJF, Poudel G, Stout JC, et al. Longitudinal changes in the fronto-striatal network are associated with executive dysfunction and behavioral dysregulation in Huntington's disease: 30 months IMAGE-HD data. *Cortex*. 2017;92:139-149.
15. Pio F, Leavitt BR. Cerebrospinal fluid biomarkers in Huntington's disease. In: Thomas EA, Parkin GM, eds. *Biomarkers for Huntington's Disease.* Cham: Springer; 2023. (Contemporary Clinical Neuroscience).
16. Dorsey ER, Beck CA, Darwin K, et al. Natural history of Huntington disease. *JAMA Neurol*. 2013;70:1520-1530.
17. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy: a heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch Neurol. 1964;10:333-359.
18. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. Mov Disord. 2017;32:853-864.
19. Ananthavarathan P, Patel B, Peeros S, et al. Neurological update: nonmotor symptoms in atypical parkinsonian syndromes. J Neurol. 2023;270:4558-4578.
20. Hu MT, Coma AQ, Rowe JB. Cognitive and neuropsychiatric profiles distinguish atypical parkinsonian syndromes. Brain. 2025 Apr 16:awaf132.
21. Raimo S, Gaita M, Cropano M, et al. The Cognitive Profile of Atypical Parkinsonism: A Meta-Analysis. Neuropsychol Rev. 2023;33:514-543.
22. Peterson KA, Patterson K, Rowe JB. Language impairment in progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome. J Neurol. 2021;268:796-809.
23. Goldman JG, Holden SK. Cognitive Syndromes Associated With Movement Disorders. Continuum (Minneap Minn). 2022;28:726-749.
24. Gerstenecker A, Duff K, Mast B, et al. Behavioral abnormalities in progressive supranuclear palsy. Psych res. 2013; 210:1205-1210.
25. Baiardi S, Rossi M, Giannini G. *et al.* Head-to-head comparison of four cerebrospinal fluid and three plasma neurofilament light chain assays in Parkinsonism. Parkinsons Dis. 2025:11;98.
26. Krismer F, Fanciulli A, Meissner WG, Coon EA, Wenning GK. Multiple system atrophy: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2024;23:1252-1266.
27. Santangelo G, Cuoco S, Pellecchia MT, et al. Comparative cognitive and neuropsychiatric profiles between Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. J Neurol. 2018;265: 2602-2613.
28. Jellinger KA. The Spectrum of Cognitive Impairment in Atypical Parkinsonism Syndromes: A Comprehensive Review of Current Understanding and Research. Diseases. 2025;13:39.
29. Stankovic I, Krismer F, Jesic A, et al. Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. Mov Disord 2014;29:857-867.
30. Demirtaş Tatlıdede A, Hanağası HA, Çabalar M, Yayla V. Multiple System Atrophy (MSA-C) Presenting with Cognitive Affective Cerebellar Syndrome and Psychosis. Turk J Neurol. 2013;19:107-110 .

31. Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. Mov Disord. 2022;37:1131-1148
32. Moretti DV. Available and future treatments for atypical parkinsonism: a systematic review. CNS Neurosci Ther. 2018;25:159-174.
33. Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:386-392.
34. Walker RH, Jung HH, Danek A. Neuroacanthocytosis. Handb Clin Neurol. 2011;100:141-151.
35. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. Ann N Y Acad Sci. 2010;1184:173-187.
36. Frota NAF, Caramelli P, Barbosa ER. Cognitive impairment in Wilson's disease. Dement Neuropsychol. 2009;3:16-21.
37. Zimbrean P, Seniów J. Cognitive and psychiatric symptoms in Wilson disease. Handb Clin Neurol. 2017;142:121-140.
38. Becher MW, Rubinsztein DC, Leggo J, et al. Dentatorubral and pallidoluysian atrophy (DRPLA): clinical and neuropathological findings in genetically confirmed North American and European pedigrees. *Mov Disord.* 1997;12:519-530.
39. Chaudhry A, Anthanasiou-Fragkouli A, Houlden H. DRPLA: understanding the natural history and developing biomarkers to accelerate therapeutic trials in a globally rare repeat expansion disorder. J Neurol. 2021;268:3031-3041.
40. Schipper DA, Schipper HM. Neurodegeneration with brain iron accumulation. Adv Exp Med Biol. 2025;1480:291-309.
41. Hartig MB, Hörtnagel K, Garavaglia B, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of PANK2 mutations in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *Ann Neurol.* 2006;59:248-256.
42. Cabal-Herrera AM, Tassanakijpanich N, Salcedo-Arellano MJ, et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): pathophysiology and clinical implications. Int J Mol Sci. 2020;21:4391.
43. Hagerman PJ, Hagerman RJ. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2015;1338:58-70.
44. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. J Neurol. 2019;266:533-544.
45. Koide R, Kobayashi S, Shimohata T, et al. A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: a new polyglutamine disease? *Hum Mol Genet*. 1999;8:2047-2053.
46. Selvadurai LP, Perlman SL, Ashizawa T, et al. The Cerebellar Cognitive Affective/Schmahmann Syndrome Scale in spinocerebellar ataxias. Cerebellum. 2024;23:1411-1425.
47. Ghanekar SD, Kuo SH, Staffetti JS, et al. Current and emerging treatment modalities for spinocerebellar ataxias. Expert Rev Neurother. 2022;22:101-114.
48. Indelicato E, Delatycki MB, Farmer J, et al. A global perspective on research advances and future challenges in Friedreich ataxia. Nat Rev Neurol. 2025;21:204-215.
49. Rummey C, Corben LA, Delatycki M, et al. Natural history of Friedreich ataxia: heterogeneity of neurologic progression and consequences for clinical trial design. Neurology. 2022;99:e1499-e1510.
50. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis 2010;5:16.
51. Evans WR, Hendriksz CJ. Niemann-Pick type C disease - the tip of the iceberg? A review of neuropsychiatric presentation, diagnosis and treatment. BJPsych Bull. 2017;41:109-114.
52. Niemann-Pick double win. Nat Biotechnol. 2024;42:1479.
53. Berkovic SF, Staropoli JF, Carpenter S, et al. Diagnosis and misdiagnosis of adult neuronal ceroid lipofuscinosis (Kufs disease). Neurology. 2016;87:579-84.
54. Kelly A, Dunne J, Orr C, et al. Adult-onset Kufs disease. Pract Neurol. 2024;24:41-44.
55. Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord.* 2016;18:73-88.

9

Nörodeneratif Hastalıklarda Komorbiditeler

HÜSEYİN ALPARSLAN ŞAHİN[1], HAKAN GÜRVİT[2]

[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü. Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
ORCID: 0000-0003-3488-0301

[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0003-2908-8475

İlerleyen yaşla birlikte ortaya çıkma olasılıkları artan nörodejeneratif hastalıkların hemen hemen hepsinin ortak özelliği, hastalığa özgü olarak, bazı proteinlerin yapılarının bozulmaları ve dolayısıyla işlevlerini yitirmeleri sonrasında, kendi üzerlerine katlanarak proteinopatiler olarak bulundukları yerlere -hücre içi ya da dışı- çökerek nörodejenerasyonu başlatmaları ve belirli bir klinik tabloya yol açmalarıdır. Klasik paradigmatik perspektifle belirli proteinopatilerle klinik tablolar arasında neden-sonuç ilişkisi vardır. Örneğin, Alzheimer hastalığı (AH) nöropatolojik değişiklikleri (AHNPD) için çifte proteinopati hücre dışı amiloid plaklar (AP'ler) olarak biriken Aβ ile hücre içi nörofibriler yumaklar (NFY'ler) olarak biriken tau, tipik klinik tablo ise ilerleyici-limbik tipte episodik bellek bozukluğudur. Lewy cisimcikli demans (LCD) ve Parkinson hastalığı (PH) için proteinopati beyinsapı, striatum, neokorteks ve limbik bölge dağılımlı Lewy cisimcikleri (LC'ler) olarak biriken nöronal alfa-sinüklein (α-Syn), klinik tablo ise parkinsonizm, görsel halüsinasyonlar, dalgalı seyir ve görsel-mekansal çekirdekli kognitif bozukluktur. Aynı proteinopati multi-sistem atrofi (MSA) biçiminde başlıca serebellum ve striatumda intraglial olarak biriktiğinde ataksi, parkinsonizm ve otonom tutuluma neden olur. Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) için proteinopati motor korteks, bulber çekirdekler ve spinal ön boynuz çekirdeklerinde biriken TDP-43 (transactive response [TAR] DNA binding protein 43) proteinidir, Fronto-temporo lobar dejenerasyon (FTLD) büyük ölçüde iki ayrı proteinopati sonucudur: Frontal ve anterior temporal loblarda biriken TDP-43 ve primer taupatiler. Primer taupatiler 4 tekrarlı (4R) tau (kortiko-bazal dejenerasyon [KBD], progresif supranükleer paralizi [PSP], globüler glial taupati [GGT]) veya 3 tekrarlı (3R) tau (Pick hastalığı) içeren inklüzyonlardır. FTLD daha nadiren FUS (Fused in Sarcoma protein) veya henüz protein içeriği saptanamamış ubikuitinize inklüzyonlar içeren *CHMP2B* mutasyonlu olgularda görülür. Klinik tablo ise sosyal kognitif bozukluk, semantik yahut agramatik konuşma bozukluğu ve atipik Parkinsonizm ve/veya ALS tarzı motor bozuklukların izole veya birlikte sunumlarıdır. İleri yaşın amnestik nörodejenerasyonları bir primer 4R-taupati olan arjirofilik tahıl hastalığı (AGD), primer 3R/4R taupati olan primer yaşla ilintili taupati (PART) ve TDP-43 proteinopatisi olan limbik baskın TDP-43 ansefalopatisi (LATE) dir. Huntington hastalığı (HH), Huntingtin geninde (*HTT*) 40 veya daha fazla CAG tekrarı sonucu oluşan huntingtin (Htt) proteinopatisinin neden olduğu striatal ve kortikal hasar ile meydana gelen hiperkinetik hareket bozukluğu (kore), psikiyatrik bozukluklar ve demans ile karakterize trinükleotid tekrar nörodejenerasyonlarından biridir. Nihayet, Creutzfeldt-Jacob hastalığı (CJH) başta olmak üzere prionopatiler yelpazesi hızlı seyirli demans ve hareket bozukluklarına neden olan prion proteini birikintileri sonucudur.

Nörodejeneratif hastalıkların kendilerine özgü klinik sunumları ve patolojik özellikleri temel alınarak, her bir hastalık için belirli tanı kriterleri oluşturulmuştur; klinik araştırmalarda, ilaç deneme çalışmalarında bu kriterler yaygın olarak kullanılagelmektedir.

Ne var ki otopsi serileri, klinik olarak bir nörodejeneratif demans sendromunun kriterlerini dolduran hastaların çoğunun birden çok patolojik lezyon taşıdıklarını da ortaya koymaktadır. Dahası yaşarken herhangi kognitif sorun yaşamayan yaşlı bireylerin otopsilerinde, bir nörodejeneratif demans kriterlerini dolduracak kadar lezyon dahi bulunabilmektedir [1].

1647 kişiden oluşan, klinik olarak tanımlanmış 8 tanı grubunda 10 temel patolojik agregatlar ve bu patolojik agregatların olası kombinasyonalarının çalışıldığı bir örneklem grubunda 161 patolojik kombinasyon saptanmıştır. Klinik olarak bozulmamış 144 bireyde 35 farklı patolojik kombinasyon bulunmuştur. Klinik olarak AH'li erken başlangıçlı hastaların sadece %16'ında AP'ler ve NFY'ler saptanırken %33'ünde Lewy cisimcikleri, TDP-43, serebrovasküler hastalık veya serebral amioloid anjiopati gibi ek patoloji, %33'ünde 2 ek patoloji bulunmuştur. Geç başlangıçlı AH'de ise hastaların yalnızca %13'ünde AP'ler ve NFY'ler, %27'inde 1 ek patoloji, %30'unda 2 ek patoloji, %15'inde 3 ek patoloji görülmüştür [1].

Prospektif, uzunlamasına toplum tabanlı bir otopsi çalışmasında (90+ Çalışması), çalışmaya alınan ilk 108 hastanın 66'sı demanslı, 42'si demanssız olarak değerlendirilmiştir. Demanslı hastalarda tau ve amiloid patolojisinin şiddeti demans ağırlığı ile korele bulunmuştur. TDP-43 inklüzyonları demanslı olanlarda olmayanlara göre daha fazla saptanmıştır (sırasıyla %41 ve %17). Her iki grupta da α-Syn saptanmış ama klinik ile ilişkilendirilememiştir. LC'ler, demanslı hastaların %20'inde, demansı olmayan hastaların %10'unda bulunmuştur. Hippokampal skleroz (HS) sadece demansı olanlarda saptanmıştır. HS'si olanların çoğunda TDP-43 inklüzyonları da bulunmuş ve klinik daha ağır olarak değerlendirilmiştir [2].

Birden fazla proteinopatinin (ko-proteinopatiler) bulunduğunu bildiren çalışmalar genellikle çok yaşlı insanlara odaklıdır. Yaşın etkisinin ne olduğu açık olmasa da yaş arttıkça eşlikçi lezyon sayısı da artar. Bu durumda, özellikle klinik araştırmalara seçilecek, nispeten genç hastaların, daha "saf" oldukları dolayısıyla olası kafa karıştırıcı sonuçların önüne geçilebileceği, böylelikle klinik araştırmalarda daha gerçekçi ve isabetli sonuçların alınabileceği düşünülmüştür. Bu olasılığı irdelemek için planlanan Arizona Yaşlanma ve Nörodejeneratif Bozukluklar Çalışması'nda, eşlik eden hastalıkların sayısı her on yılda bir artmasına rağmen, 70'li yaşlarındaki deneklerde bile otopside ortalama 2,8 ko-proteinopati saptanmıştır [3]. ABD Ulusal Alzheimer Koordinasyon Merkezi'nden alınan verileri kullanarak, sporadik demans sendromlarında nöropatolojik komorbiditeler üzerine yapılan araştırmada 60 yaş altındaki Alzheimer hastalarının otopsilerinde α-Syn, TDP43 ve HS patolojisine sahip oldukları gösterilmiştir [4,5]. PH'da da benzer bir durum söz konusudur ve LC'lerin izole olarak bulunması son derecede nadirdir. PH olarak izlenen hastaların otopsilerinde AH, AGD, vasküler lezyonlar, PSP ve prionopatinin de eşlikçi patolojiler olduğu gösterilmiştir [6].

Bir başka çalışmada ise nöropatolojik olarak kanıtlanmış PH olgularının %38'nin AH, PSP, AGD, serebral beyaz cevher seyrelmesi ve serebral amiloid anjiyopati (CAA) patolojisi taşıdığı saptanmıştır [7]. α-Syn içeren patolojik oluşumlar esasen PH, LCD, PH-demans ve MSA gibi ektrapiramidal tutulumun önplanda olduğu hastalıklara özgü olmakla birlikte AH, Down sendromu, HH, KBD, PSP, ALS, beyin demir birikimi ile giden nörodejeneratif hastalıklarda limbik bölgelerde, neokortekste, substansiya nigrada yaygın olarak görülebilmektedir [8]. Aβ proteinler yaşarken hiçbir kognitif sorunu olmayan kişilerin yaklaşık %30'nda görülmektedir. Bunun yanı sıra, AH dışında PH, PH-D, LCD, MSA-C, KBD, CJH, amiloid anjiopati gibi hastalıklarda var olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir [9]. Yanlış katlanmış tau proteinleri de AH dışında, birçok nörodejeneratif hastalığın patolojik spekturumunda yer almaktadır. KBD, PSP, CJH, arjirofilik tahıl hastalığı, ALS, HH bunlar arasında sayılabilir [10,11]. Primer proteinopatilerin ko-proteinopati sıklıkları için Tablo 1'e bakınız.

TDP-43 nükleusta bulunur ve RNA'nın düzenlenmesinde, birleşmesinde ve stabilizasyonunda görev alır. Patolojik durumlarda hiperfosforilasyon, ubikitinasyon gibi süreçlere bağlı olarak yapısını değiştirerek sitoplazmaya çöker. FTLD-TDP, ALS ve LATE gibi nörodejenerasyonlardaki primer proteinopati iken nörolojik olarak normal bireylerde %11-36 oranında görülebildiği gibi AH, PSP, KBGD, MSA, LCD, MSA'da da bulunur [12,13].

Tablo 1. Ko-proteinopatiler

Hastalık	Majör proteinopati	Ko-proteinopati	Sıklık
AH	Aβ, τ	αSyn, TDP-43	%20-30
PH	αSyn	Aβ, τ	%50
LCD	αSyn	Aβ, τ, TDP-43	%50
PHD	αSyn	Aβ, τ, TDP-43	%50
AgD	TDP-43	Aβ, τ, αSyn	
HH	mHTT	τ	

Zhang, Kedia ve Klenerman 2025'ten modifiye edilmiştir.

AH: Alzheimer Hastalığı; PH: Parkinson Hastalığı; LCD: Lewy Cisimcikli Demans; PHD: Parkinson Hastalığı ile İlişkili Demans; AgD: Arjirofilik Tane Hastalığı; HH: Huntington Hastalığı; Aβ: Amiloid-beta; τ (tau): Tau proteini; αSyn: Alfa-sinüklein; TDP-43: TAR DNA-bağlayıcı protein 43; mHTT: Mutant huntingtin

Ko-proteinopatilerin sayısı yaşla artmaktadır. Ancak nörodejeneratif hastalıklar için nispeten genç denebilecek yaşlarda dahi ko-proteinopati görülebilmektedir. Tüm çalışmalar desteklemese de ko-proteinopati kognitif durumun vehametiyle ilişkili gibi görünmektedir. Şüphesiz eşlikçi lezyonların bulundukları lokalizasyondaki yoğunluğunun da klinik tabloyu etkileme potansiyeli taşıdığı düşünülebilir. Patolojik lezyonların ortaya çıkışında birbirlerine eklenerek tetikleme ya da kolaylaştırma durumu söz konusu mudur, henüz yeterince aydınlatılamamıştır [14, 15]. Bununla birlikte makul bir açıklama ko-proteinopatilerin proteostasis ağını birlikte yıkıma uğratmalarıdır [1,16]. Proteostasis işlevsel bir proteasomun (yani, bir genom tarafından ifade edilen tüm proteinler) dinamik düzenlenmesi olarak tanımlanabilir. Proteostasis ağı, proteinlerin üretilmeleri, trafikleri, katlanmaları ve yıkımları için birbirleriyle işbirliği yapan ve yarışan intra- ve ekstraselüler yolaklardan oluşur [17]. Proteinopatilerin nihai etkilerinin proteostasis ağının kaybı olduğu ileri sürülebilir. Ko-proteinopatilerin sinerjik anti-proteostasis yıkıcı nöroplastisite etkilerine organizmanın onarımsal nöroplastisite karşılıkları başlıca çözülemez proteinopatilere karşı lizozomal otofaji, çözülebilir biçimlere karşı ubikuitin-proteasom sistemi (UPS) ve şaperon sistemidir [18,19]. Ko-proteinopatilerde bu savunma sistemlerin yetersiz kalmaktadır. Örneğin, şaperon sisteminin HSP27, clusterin gibi üyeleri izole proteinopati durumunda hedeflerine bağlanıp klirensi sağlarken, ko-proteinopati durumlarında bunlar şaperon bağlamak için yarışacaklar ve böylelikle bir kısmı klirensten kurtulacak, böylelikle proteostatik gerilimi ve dolayısıyla nörodejenerasyonu arttıracaklardır. Birikintilerin tetiklediği enflamasyon, oksidatif gerilim ve mitokondriyal disfonksiyon protein katlanmalarını arttırarak nörodejenerasyonu şiddetlendiren bir pozitif geri bildirim döngüsü oluşturacaklardır [17].

Ko-proteinopatilerde oligomerlerin coğrafi biraradalıklarının yayılma mekanizmalarını modifiye edip zararlı etkilerini arttırdıklarının bir örneği kendisi zaten primer olarak benzersiz bir çifte proteinopati olan AH'dir. Nörodejenerasyonun başlangıç evrelerinde (Braak ve Braak I-III) Aβ ve tau, ilki neokortikal, ikincisi limbik alanlarda olmak üzere birbirlerine uzak serebral coğrafyalarda birikir ve yayılırlar. Aβ ekstraselüler olarak başlıca glutamaterjik NMDA ve AMPA reseptörlerine bağlanıp nihayetinde sinaptik transmisyonu bozarken, tau defosforile edilemeyen fosfo-tau şekliyle intranöronal birikip mikrotübül destabilizasyonu yoluyla aksonal transportu bozar ve transsinaptik geçiş yoluyla komşu nöronlara yayılır (İng. "*spread*"). Bu evreler boyunca bireyler başlangıçta kognitif olarak normal, sonlara doğru hafif kognitif bozukluk (HKB) sergilerler. Bununla birlikte, Braak ve Braak IV. evreden itibaren Aβ ve tau inferotemporal neokortekste buluşup yan yana gelirler. Bu taunun yayılımında radikal bir değişikliğe neden olur. Tau bu evreden itibaren ekstraselüler mesafede tohum oluşturur ve çoğalma yoluyla yayılmaya (İng. "*propagation*") başlar [20, 21]. Böylelikle Braak IV-VI. evreler boyunca Aβ'nın coğrafyası olan neokortekse yayılır. Bu yayılım giderek şiddetlenen demans evrelerini oluşturur. AH'de demans evrelerine ulaşmanın gerek şartının çifte proteinopatinin bu lokal buluşması olduğu görüşüne bir destek de bir primer taupati olan PART aracılığıyladır. Taunun tipi (3R/4R), birikim biçimi (NFY'ler) ve coğrafi yatkınlığı (limbik sistem) açılarından AH'nin benzeri bir nörodejenerasyon olan PART'ın yegâne farklılığı amiloidsiz bir primer taupati olmasıdır. Bu nedenle PART'da taunun neokortikal yayılımı görülmez ve hastaların klinik şiddetleri demansa ulaşmadan HKB düzeyinde kalır [22]. Demans şiddetine ulaşan azınlık bir PART hastaları grubunun ko-proteinopati taşıdıkları ileri sürülebilir.

AH'de kullanılagelmekte olan beyin-omurilik sıvısı (BOS) Aβ ve tau biyoişaretleyicileri (Bİ'ler) ve amiloid PET ve tau PET'e eklenen kan Bİ'leri ve hastalığın biyolojik evrelenmesini sağlayan kan ve BOS farklı fosforile tau türleri yakın tarihte hastalığın klinik ve biyolojik evrelerinin entegre edildiği revize tanı kriterlerine yol açmıştır [23]. Bu kriterleri kullanarak

uygun Bİ'ler ile bir hastada ileri bir klinik evreye (demans evreleri 4-6) karşı düşük bir biyolojik evre (Evre A-B) saptanması durumunda hastalığın klinik şiddetini düşük AHNPD açıklayamayacağı için bir ko-proteinopati mevcudiyetinden kuşkulanılabilir. α-Syn proteinopatisini bir Bİ olarak ortaya koyan alfasinüklein tohum amplifikasyon tahlili (α-Syn-SAA) yönteminin devreye girmesi ile alfasinükleopati nörodejenerasyonları da in vivo biyolojik olarak tanınabilir olmuştur. Nitekim, bu Bİ revize AH tanı kriterlerine S olarak dahil edilmiştir (AT1T2NISV'deki A amiloid, T1 Evre A fosfo taular, T2 Evre A, B ve C'ye spesifik taular, N nörodejenerasyon, I enflammasyon, S α-Syn ve V vasküler karşılığıdır). α-Syn-SAA ile α-Syn-Bİ'ye ulaşılabilmesi AH'dekine benzer bir entegre klinik-biyolojik evrelemeyi nöronal (PH ve LCD) ve glial (MSA) sinükleopatilere uyarlama çabaları izlemiştir [24, 25,26,27]. Sinükleopatilerdeki başka bir heyecan verici gelişme de α-Syn-PET'in ([(18)F]-F0502B) maymun çalışmaları dahil pre-klinik çalışmaları başarıyla aşması ve insan çalışmaları aşamasına kadar gelmesidir [28] . TDP-43 proteinopatilerinde ise sıvı Bİ'ler geliştirmede, gerek TDP-43'ün vücut sıvılarındaki (başlıca BOS ve kan) çok düşük konsantrasyonu ve gerekse de patolojik biçimlerini ayırt etme zorluğu nedeniyle ilerleme kaydedilememiştir [29]. Bununla birlikte sinükleopatilere benzer bir gelişme nörogörüntüleme Bİ'leri ihtimali açısından görülmüş ve bir TDP-43-PET izleyicisi de maymun denemelerini başarıyla aşıp insan çalışmaları aşamasına gelebilmiştir [30]. Nihayet, Bİ'lerin tek tek saptanması yerine birlikte saptanmasına yönelik laboratuar teknikleri (örn., "multiplexed single-molecule imaging") ko-proteinopatiler için daha üstün gibi görünmektedir. Örneğin, αSyn ve Aβ'nın "multiplexed" saptanması tek tek proteinlerin saptanmasına kıyasla hem serum, hem de tükrükde tanısal duyarlılığı arttırmıştır [31,32]. Nöron-derive ekstraselüler veziküllerde çökmüş tau and αSyn'in kombine "multiplexed" nicelleştirilmesi PH'yı 4R-primer taupatiler ilintili atipik Parkinsonizmlerden başarıyla ayırmıştır [33].

Ko-proteinopatilerin varlığının ve bunların dağılım ve yoğunluğunun farklı farklı olmasının her hastayı, tedavi seçimi açısından "biricikleştirdiği"ni düşünmek akla yakındır. Özellikle nörodejeneratif hastalıklarda ilaç geliştirme çalışmalarında bu gerçek göz önünde bulundurulmalıdır. Plazma ve beyin omurilik sıvısı biyobelirteçlerinin yahut PET işaretleyicilerinin tüm patolojik oluşumları, muhtemelen "multiplexed" yöntemlerle gösterir hale gelmesi klinik çalışmalara alınacak hastalarda isabet şansını artırabileceği gibi hastalığın doğasının daha iyi anlaşılmasına da hizmet etmesi beklenebilir.

Yukarıda belirtilen çalışmalar ve başkaları, nörodejeneratif hastalarda, kognitif ve diğer nörolojik belirti ve bulguların aşağı yukarı yeknesak olmasına karşın patolojik bulguların bu yeknesaklığa uymadığı ve ko-proteinopatinin bir hastada bulunmasının bir istisna yahut rastlantı değil bir norm olduğunu düşündürmektedir [16, 17]. Durum böyleyse, gelecekteki tedavi yaklaşımlarının tek tek proteinopatileri hedefleyen zaten çok pahalı yöntemler olan antikorların toplamı olmak yerine, ko-proteinopati karşılıklı etkileşimleriyle oluşan heterotipik oluşumları, bunların tetiklediği nörodejenerasyon yolaklarını engellemeyi, lizozomal otofaji ve UPS gibi onarımsal nöroplastisite mekanizmalarını desteklemeyi hedeflemeleri gerekecektir.

Kaynaklar

1. Robinson JL , Xie SX , Baer DR , Suh E , Van Deerlin VM , Loh NJ et al. Pathological combinations in neurodegenerative disease are heterogeneous and disease-associated. Brain 2023;146(6):2557-2569. doi: 10.1093/brain/awad059.
2. Kawas CH, Kim RG, Sonnen JA, Bullain SS, Trieu T, Corrada MM. Multiple pathologies are common and related to dementia in the oldest-old. The 90+ Study Neurology 2015:11;85(6):535-542. doi: 10.1212/WNL.0000000000001831
3. Farfel JM, Yu L, Boyle PA, Leurgans S, Shah RC, Schneider JA, Bennett DA. Alzheimer's disease frequency peaks in the tenth decade and is lower afterwards. Acta Neuropathol Commun. 2019 3;7(1):104. doi: 10.1186/s40478-019-0752-0.
4. Beach TG, Malek-Ahmadi M. Alzheimer's Disease Neuropathological Comorbidities are Common in the Younger-Old.J Alzheimers Dis. 2021;79(1):389-400. doi: 10.3233/JAD-201213.
5. Beach TG, Serrano GE, Driver-Dunckley ED, Sue LI, Shill HA, Mehta SH Parkinson Disease Neuropathological Comorbidities: Prevalences from Younger-Old to Older-Old, With Comparison to Non-Demented, Non-Parkinsonian Subjects. medRxiv[Preprint]. 2025;15:2025.01.13.25319971. doi: 10.1101/2025.01.13.25319971
6. Dugger BN, Adler CH, Shill HA, Caviness J, Jacobson S, Driver-Dunckley E, Beach TG; Concomitant pathologies among a spectrum of parkinsonian disorders. Arizona Parkinson's Disease Consortium.Parkinsonism Relat Disord. 2014;20(5):525-9. doi: 10.1016/j.parkreldis
7. Goedert M , Ross J, Spillantini MG. The Synucleinopathies: Twenty Years On. J Parkinsons Dis. 2017;7(s1):S51-S69. doi: 10.3233/JPD-179005.
8. Moda F, Ciullini A , Linda I, Lombardo A, Campanella N, Bufano G et al. Secondary Protein Aggregates in Neurodegenerative Diseases: Almost the Rule Rather than the Exception Front Biosci. 2023;28(10):255-269. DOI: 10.31083/j.fbl2810255
9. Piao YS, Hayashi S, Hasegawa M, Wakabayashi K, Yamada M, Yoshimoto M, et al. Co-localization of alpha-synuclein and phosphorylated tau in neuronal and glial cytoplasmic inclusions in a patient with multiple system atrophy of long duration. Acta Neuropathologica. 2001; 101: 285-293. DOI: 10.1007/s004010000292
10. Colom-Cadena M, Gelpi E, Charif S, Belbin O, Blesa R, Martí MJ, et al. Confluence of α-synuclein, tau, and β-amyloid pathologies in dementia with Lewy bodies. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. 2013;72:1203-1212. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000018
11. Jo M, Lee S, Jeon YM, Kim S, ve ark. The role of TDP-43 propagation in neurodegenerative diseases: integrating insights from clinical and experimental studies. Experimental & Molecular Medicine. 2020; 52: 1652-1662. DOI: 10.1038/s12276-020-00513-7
12. Tziortzouda P, Van Den Bosch L, Hirth F. Triad of TDP43 control in neurodegeneration: autoregulation, localization and aggregation. Nature Reviews. Neuroscience. 2021; 22: 197-208. DOI: 10.1038/s41583-021-00431-1
13. Kovacs GG, Alafuzoff I, Al-Sarraj S, Arzberger T, Bogdanovic N, Capellari S, et al. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008 Oct 10;26(4):343-50. Mixed brain pathologies in dementia: the BrainNet Europe consortium experience Dement Geriatr Cogn Disord2008;26(4):343-50. doi: 10.1159/000161560.
14. Younes K, Mormino E. The pathotome and precision health. Brain 2023 146(6):2208-2210. doi: 10.1093
15. Robinson JL, Lee EB, Xie SX, Rennert L, Suh E, Bredenberg C, et al. Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated. Brain. 2018;141(7):2181-2193. doi: 10.1093/brain/awy146.
16. Zhang, Y. P., S. Kedia and D. Klenerman (2025). "Rethinking neurodegeneration through a co-proteinopathy lens." Trends Neurosci. /doi.org/10.1016/j.tins.2025.10.006
17. Powers, E. T., R. I. Morimoto, A. Dillin, J. W. Kelly and W. E. Balch (2009). "Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency." Annu Rev Biochem 78: 959-991. doi: 10.1146/annurev.biochem.052308.114844.
18. Sinnige, T., A. Yu and R. I. Morimoto (2020). "Challenging Proteostasis: Role of the Chaperone Network to Control Aggregation-Prone Proteins in Human Disease." Adv Exp Med Biol 1243: 53-68. doi: 10.1007/978-3-030-40204-4_4.
19. Hipp, M. S. and F. U. Hartl (2024). "Interplay of Proteostasis Capacity and Protein Aggregation: Implications for Cellular Function and Disease." J Mol Biol 436(14): 168615. doi: 10.1016/j.jmb.2024.168615.
20. Meisl, G., E. Hidari, K. Allinson, T. Rittman, S. L. DeVos, J. S. Sanchez, C. K. Xu, K. E. Duff, K. A. Johnson, J. B. Rowe, B. T. Hyman, T. P. J. Knowles and D. Klenerman (2021). "In vivo rate-determining steps of tau seed accumulation in Alzheimer's disease." Sci Adv 7(44): eabh1448. DOI: 10.1126/sciadv.abh1448
21. Lee, W. J., J. A. Brown, H. R. Kim, R. La Joie, H. Cho, C. H. Lyoo, G. D. Rabinovici, J. K. Seong, W. W. Seeley and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2022). "Regional Abeta-tau interactions promote onset and acceleration of Alzheimer's disease tau spreading." Neuron 110(12): 1932-1943 e1935. doi: 10.1016/j.neuron.2022.03.034
22. Crary, J. F., J. Q. Trojanowski, J. A. Schneider, J. F. Abisambra, E. L. Abner, I. Alafuzoff, S. E. Arnold, J. Attems, T. G. Beach, E. H. Bigio, N. J. Cairns, D. W. Dickson, M. Gearing, L. T. Grinberg, P. R. Hof, B. T. Hyman, K. Jellinger, G. A. Jicha, G. G. Kovacs, D. S. Knopman, J. Kofler, W. A. Kukull, I. R. Mackenzie, E. Masliah, A. McKee, T. J. Montine, M. E. Murray, J. H. Neltner, I. Santa-Maria, W. W. Seeley, A. Serrano-Pozo, M. L. Shelanski, T. Stein,

M. Takao, D. R. Thal, J. B. Toledo, J. C. Troncoso, J. P. Vonsattel, C. L. White, 3rd, T. Wisniewski, R. L. Woltjer, M. Yamada and P. T. Nelson (2014). "Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging." Acta Neuropathol 128(6): 755-766. doi: 10.1007/s00401-014-1349-0

23. Jack, C. R., Jr., S. J. Andrews, T. G. Beach, T. Buracchio, B. Dunn, A. Graf, O. Hansson, C. Ho, W. Jagust, E. McDade, J. L. Molinuevo, O. C. Okonkwo, L. Pani, M. S. Rafii, P. Scheltens, E. Siemers, H. M. Snyder, R. Sperling, C. E. Teunissen and M. C. Carrillo (2024). "Revised criteria for the diagnosis and staging of Alzheimer's disease." Nat Med 30(8): 2121-2124. doi: 10.1002/alz.13859.
24. Hoglinger, G. U., C. H. Adler, D. Berg, C. Klein, T. F. Outeiro, W. Poewe, R. Postuma, A. J. Stoessl and A. E. Lang (2024). "A biological classification of Parkinson's disease: the SynNeurGe research diagnostic criteria." Lancet Neurol 23(2): 191-204. doi.org/10.3390/biomedicines12092121
25. Simuni, T., L. M. Chahine, K. Poston, M. Brumm, T. Buracchio, M. Campbell, S. Chowdhury, C. Coffey, L. Concha-Marambio, T. Dam, P. DiBiaso, T. Foroud, M. Frasier, C. Gochanour, D. Jennings, K. Kieburtz, C. M. Kopil, K. Merchant, B. Mollenhauer, T. Montine, K. Nudelman, G. Pagano, J. Seibyl, T. Sherer, A. Singleton, D. Stephenson, M. Stern, C. Soto, C. M. Tanner, E. Tolosa, D. Weintraub, Y. Xiao, A. Siderowf, B. Dunn and K. Marek (2024). "A biological definition of neuronal alpha-synuclein disease: towards an integrated staging system for research." Lancet Neurol 23(2): 178-190. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00405-2
26. Zarkali, A., G. E. C. Thomas, H. Zetterberg and R. S. Weil (2024). "Neuroimaging and fluid biomarkers in Parkinson's disease in an era of targeted interventions." Nat Commun 15(1): 5661. /doi.org/10.1038/s41467-024-49949-9
27. Soto, C., B. Mollenhauer, O. Hansson, U. J. Kang, R. N. Alcalay, D. Standaert, C. Trenkwalder, K. Marek, D. Galasko and K. Poston (2025). "Toward a biological definition of neuronal and glial synucleinopathies." Nat Med 31(2): 396-408. doi: 10.3390/ijms26073108.
28. Xiang, J., Y. Tao, Y. Xia, S. Luo, Q. Zhao, B. Li, X. Zhang, Y. Sun, W. Xia, M. Zhang, S. S. Kang, E. H. Ahn, X. Liu, F. Xie, Y. Guan, J. J. Yang, L. Bu, S. Wu, X. Wang, X. Cao, C. Liu, Z. Zhang, D. Li and K. Ye (2023). "Development of an alpha-synuclein positron emission tomography tracer for imaging synucleinopathies." Cell 186(16): 3350-3367 . DOI:10.1016/j.cell.2023.06.004 3319.
29. Cordts, I., A. Wachinger, C. Scialo, P. Lingor, M. Polymenidou, E. Buratti and E. Feneberg (2023). "TDP-43 Proteinopathy Specific Biomarker Development." Cells 12(4). doi.org/10.3390/cells12040597
30. Vokali, E., E. Chevalier, N. Dreyfus, D. Charmey, T. Melly, J. Kocher, M. Ratnam, A. M. Serra, T. Jaquier, C. Delgado, M. Ravache, C. Scialo, S. Cappelli, H. Kroth, F. Capotosti, R. Luthi-Carter, T. Afroz, M. Derouazi, C. C. Constantinescu, H. Seelaar, E. Buratti, P. T. Nelson, M. Polymenidou, A. Pfeifer, M. Kosco-Vilbois and T. Seredenina (2025). "Development of [(18)F]ACI-19626 as a first-in-class brain PET tracer for imaging TDP-43 pathology." Nat Commun 16(1): 9358.
31. Zh, Y. P., E. Lobanova, D. Emin, S. V. Lobanov, A. Kouli, C. H. Williams-Gray and D. Klenerman (2023). "Imaging Protein Aggregates in Parkinson's Disease Serum Using Aptamer-Assisted Single-Molecule Pull-Down ang." Anal Chem 95(41): 15254-15263. doi: 10.1021/acs.analchem.3c02515
32. Furlepa, M., Y. P. Zhang, E. Lobanova, L. Kahanawita, G. Vivacqua, C. H. Williams-Gray and D. Klenerman (2024). "Single-molecule characterization of salivary protein aggregates from Parkinson's disease patients: a pilot study." Brain Commun 6(3): fcae178. doi.org/10.1093/braincomms/fcae178
33. Meloni, M., C. Agliardi, F. R. Guerini, M. Zanzottera, E. Bolognesi, S. Picciolini, M. Marano, A. Magliozzi, A. Di Fonzo, A. Arighi, C. Fenoglio, G. Franco, F. Arienti, F. L. Saibene, J. Navarro and M. Clerici (2023). "Oligomeric alpha-synuclein and tau aggregates in NDEVs differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonisms." Neurobiol Dis 176: 105947. doi: 10.1002/jex2.121

IV

Demansa Neden Olan Diğer Hastalıklar

BU BÖLÜMDE

Vasküler Kognitif Bozukluk

Firuze Delen, Özge Yılmaz Küsbeci

Normal Basınçlı Hidrosefali

Gülay Kenangil, Remzi Yiğiter

Prion Hastalıkları

Barış Topçular, Yıldızhan Şengül

Otoimmün Ensefalitler

Nazlı Gamze Bülbül, Esen Saka

Demansın Enfeksiyöz Nedenleri

Aslıhan Taşkıran Sağ

Demansa Neden Olan Nutrisyonel, Metabolik ve Toksik Durumlar

Yıldız Değirmenci, Figen Güney

Travmatik Beyin Hasarı ve Kronik Travmatik Ensefalopati

Murat Gültekin, Yakup Türkel

1

Vasküler Kognitif Bozukluk

FİRUZE DELEN[1], ÖZGE YILMAZ KÜSBECİ[2]

[1]Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0001-9948-8656

[2]İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji, İzmir, Türkiye
ORCID: 0000-0002-4048-210X

Tanım ve Genel Bilgiler

Vasküler kognitif bozukluk (VKB) terimi, beyin damar hastalıkları sonucunda oluşan, hafif bilişsel bozukluktan (minör vasküler kognitif bozukluk) vasküler demansa (majör vasküler kognitif bozukluk) kadar uzanan geniş bir spektrumu kapsamaktadır. Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkta görülen demans nedenidir ve tüm demans vakalarının yaklaşık %20 sini oluşturmaktadır. Vasküler Kognitif Bozukluğun en sık risk faktörleri hipertansiyon, Tip 2 diabet, sigara, hiperlipidemi ve atrial fibrilasyondur [1-3].

Epidemioloji

Vasküler demansın - aşamalı bilişsel gerileme ve hemipleji ile karakterize edilen - ilk tanımlaması 1672 yılına kadar uzanmaktadır. Otopsi incelemeleri ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde, vasküler bilişsel bozukluk ve demansa yol açan vasküler değişiklikler günümüzde daha iyi anlaşılmıştır [3].

Vasküler kognitif bozukluk, dünya genelinde yaşlı popülasyonda önemli bir nörolojik hastalık olarak öne çıkmaktadır. Dünya genelinde tüm demans vakalarının yaklaşık %20'lik kısmını oluşturduğu kabul edilmekle birlikte Asya ve bazı gelişmekte olan ülkelerde, büyük olasılıkla kontrolsüz hipertansiyon ve diabetes mellitus nedeniyle vasküler demansın oranı %30'a kadar çıkabilmekte ve bu bölgelerde birincil demans nedeni de olabilmektedir [1,3].

Prevalans oranı yaşla birlikte artış gösterir ve 80 yaş üzeri bireylerde belirgin şekilde yüksektir. VKB, erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmekte olup, bu farkın kardiovasküler hastalıkların erkeklerde daha yaygın olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir [4]. Tanı, nöropatolojik bulgulara dayandırıldığında, tablo daha da karmaşık hale gelmektedir. Bazı nöropatolojik çalışmalarda, Alzheimer hastalığı + vasküler demans birlikte görülme oranı %20 ila %27 arasında değişmekteyken diğer çalışmalarda bu oran %38'e kadar çıkabilmekte, saf vasküler patoloji ise sadece %12 oranında görülmektedir [5-9]. Yaş ilerledikçe karma demans olasılığı artmakta ve birden fazla patolojinin birleşmesi, klinik demans gelişimiyle anlamlı şekilde ilişkili bulunmaktadır [3].

Etiyoloji, Patofizyoloji ve Risk Faktörleri

Vasküler kognitif bozukluk ve demans etiyolojisinde büyük ve küçük damar hastalıkları ve karma vasküler patoloji yer almaktadır. Vasküler risk faktörleri serebrovasküler hastalığa yol açmakta, serebrovasküler hastalık vasküler beyin hastalığına neden olmakta ve vasküler beyin hasarı da beyindeki bilişsel ağların bozulmasına bu durum da vasküler bilişsel bozukluk ve demansa neden olmaktadır. Bu nedenle vasküler demansı engellemenin en iyi yolu hayat tarzını erken yaşlardan itibaren değiştirmek ve vasküler risk faktörlerini doğru kontrol etmektir [3].

1. Büyük Damar Hastalıkları

- **Kortikal ve subkortikal enfarktlar**: Karotis ve vertebrobaziler arterlerde meydana gelen trombotik veya embolik olaylar sonucunda gelişir. Büyük damar oklüzyonları nedeniyle belirgin fokal nörolojik bulgulara yol açabilir [10].

- **Kortikal enfarktlar**, büyük serebral arterlerin tıkanması sonucu ortaya çıkan iskemik lezyonlardır. Genellikle **aterosklerotik plaklar, emboliler** veya **trombotik olaylar** nedeniyle gelişir. Bu enfarktlar, etkilenen beyin bölgesine bağlı olarak farklı klinik semptomlar gösterir. **Sol hemisferde** meydana gelen enfarktlar **afazi, sağ hemisferdekiler** ise **görsel-uzamsal bozukluklar** ve **ihmal sendromu** ile ilişkilidir [10].
- **Subkortikal enfarktlar**, genellikle **küçük perforan arterlerin tıkanması** sonucu ortaya çıkar ve bazal ganglionlar, talamus, iç kapsül ve derin ak maddede meydana gelebilir. **Stratejik bölgelerde** oluşan subkortikal enfarktlar **bilişsel kayıplara** ve **yürütücü işlev bozukluklarına** neden olabilir [11].

Stratejik enfarktlar: Stratejik enfarktlar, beyin işlevleri açısından kritik bölgeleri etkileyen vasküler lezyonlar olup, özellikle talamus, singulat girus, hippokampus ve bazal ganglionları etkileyerek ciddi bilişsel kayıplara yol açabilir [12]. Stratejik enfarktlar, demansa yol açan serebrovasküler lezyonların en kritik formlarından biridir. Tek bir enfarkt ile bile ciddi bilişsel kayıplar gözlenebilir. Bu tür enfarktlar, genellikle inmeden sonra ani gelişen bilişsel bozukluklarla karakterizedir ve ilerleyici olmayabilir. Ancak, tekrarlayan enfarktlarla VKB'un şiddeti artabilir [10].

Talamik enfarktlar: Bellek ve yürütücü işlevlerde bozulmalara neden olur.

Hippokampal enfarktlar: Öğrenme ve bellek süreçlerini olumsuz etkiler.

Singulat girus enfarktları: Motivasyon kaybı, apati ve dikkat eksikliği ile ilişkilidir.

Bazal ganglion enfarktları: Motor kontrol bozuklukları ve yürütücü işlev bozukluklarına yol açabilir [13].

2. Küçük Damar Hastalıkları

- **Laküner enfarktlar**: Genellikle 15 mm'den küçük çapta olan, derin beyin yapılarında (talamus, bazal ganglionlar, ak madde) görülen küçük iskemik lezyonlardır. Perforan arterlerin tıkanması sonucu gelişir ve sıklıkla hipertansiyon ile ilişkilidir [14]. Beyindeki küçük damarların kronik iskemik değişikliklere uğraması, nöronal kayıplara ve demyelinizasyona neden olur. Laküner enfarktlar, yürütücü işlevlerde bozulma, dikkat eksikliği ve işlemleme hızında yavaşlama gibi bilişsel belirtilerle karakterizedir [11].
- **Ak madde değişiklikleri**: Kronik hipoperfüzyona bağlı gelişen demiyelinizasyon ve aksonal kayıp, bilişsel gerilemeye yol açar [15].

3. Hemodinamik Bozukluklar

- **Serebral otoregülasyon bozukluğu:** Normalde beyin, sistemik kan basıncındaki değişikliklere rağmen serebral kan akımını sabit tutan otoregülasyon mekanizmasına sahiptir. Ancak, hipertansiyon, ateroskleroz ve vasküler rijidite gibi faktörler serebral otoregülasyonu bozarak perfüzyon dengesizliklerine neden olabilir. Hipotansiyon dönemlerinde kan akışındaki azalma, özellikle kortikal ve subkortikal bölgelerde iskemik hasara yol açabilir. Bu durum, yürütücü işlev bozuklukları ve dikkat eksikliği gibi VKB'un bilişsel belirtileriyle ilişkilidir [16].
- **Kronik hipoksi:** Kronik serebral hipoperfüzyon, uzun süreli oksijen eksikliğiyle nöronal enerji üretiminde azalmaya ve oksidatif stresin artmasına yol açar. Hipoksi, mitokondriyal disfonksiyon, astrosit aktivasyonu ve nöronal apopitozu tetikleyerek bilişsel gerilemeye katkıda bulunur. Özellikle uyku apnesi, kardiyovasküler yetmezlik ve kronik pulmoner hastalıklar, hipoksi ile ilişkili VKB gelişiminde önemli faktörler olarak kabul edilmektedir [17].

4. Enflamasyon ve Endotel Disfonksiyonu

- **Mikroglia aktivasyonu:** Mikroglial hücreler, beyin bağışıklık sisteminin önemli bileşenleridir ve inflamatuvar yanıtları düzenler. VKB'da, kronik hipoksi, iskemik olaylar ve vasküler hasar, mikroglial hücrelerin aşırı aktivasyonuna yol açarak nöroinflamasyonu tetikler. Mikroglial hücrelerin sürekli olarak aktive olması, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak ak madde hasarını ve sinaptik kayıpları hızlandırır. Bu süreç, yürütücü işlevlerde bozulma ve dikkat eksikliği gibi VKB semptomlarının ilerlemesine katkıda bulunur [16].
- **Kan-beyin bariyeri bozulması:** Kan-beyin bariyeri (KBB), merkezi sinir sistemini sistemik dolaşımdaki toksinlerden ve inflamatuvar mediyatörlerden koruyan kritik bir yapıdır. VKB patofizyolojisinde, kronik hipertansiyon, hipoksi ve inflamasyon, endotel hücrelerinin bütünlüğünü bozarak kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin artmasına neden olur. Plazma proteinlerinin, immün hücrelerin ve toksik maddelerin beyin dokusuna sızması, serebral ödem, nöronal hasar ve bilişsel işlev kaybı ile sonuçlanır. Kan-beyin bariyeri disfonksiyonu ayrıca amiloid beta birikimine neden olarak Alzheimer hastalığı ile VKB patolojisine katkıda bulunur [18].

Bu mekanizmalar göz önüne alındığında, VKB'nin etiyopatogenezi multifaktöryel olup, vasküler patolojiler, nöroinflamasyon, hipoksi ve metabolik hastalıkların kombinasyonu sonucunda gelişmektedir. Risk faktörlerinin erken tanımlanması ve yönetimi, VKB gelişimini önleyebilir veya ilerlemesini yavaşlatabilir [18].

5. Risk Faktörleri

- **Hipertansiyon**: Kan basıncındaki kronik yükselmeler, serebrovasküler otoregülasyonu bozarak büyük ve küçük damar hastalıklarına neden olur. Hipertansiyon, VKB'un en güçlü risk faktörlerinden birisidir [1].
- **Diyabetes mellitus**: Hiperglisemi, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonuna yol açarak VKB gelişimini hızlandırır. Diyabetik hastalarda serebrovasküler değişiklikler daha yaygın olarak gözlenmektedir [19].
- **Hiperlipidemi**: Aterosklerotik plakların gelişimini tetikleyerek büyük damar hastalıklarının oluşumuna katkıda bulunur [20].
- **Sigara kullanımı**: Sigara kullanımı, sistemik inflamasyonu artırarak vasküler disfonksiyon ve oksidatif strese neden olur. Bu da serebral arterlerde hasara yol açar [21].
- **Obezite ve Metabolik Sendrom**: Obezite; inflamasyon, insülin direnci ve dislipidemi yoluyla VKB riskini artırır. Özellikle abdominal obezite ile bilişsel işlev kaybı arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır [21].
- **Atriyal fibrilasyon ve kardiyovasküler hastalıklar**: Tromboembolik olaylara neden olarak VKB gelişimine katkıda bulunur. Atriyal fibrilasyon, embolik inmelerin en önemli nedenlerinden biridir [22].
- **Uyku apnesi ve kronik hipoksi**: Serebral oksijenasyonu bozarak oksidatif stresi artırır ve bilişsel gerilemeye yol açar. Uyku bozuklukları VKB'nin ilerlemesini hızlandırabilir [23].
- **Fiziksel inaktivite**: Düşük fiziksel aktivite, serebrovasküler rezervi etkileyerek VKB gelişimine katkıda bulunur. Düzenli egzersiz, bilişsel fonksiyonların korunmasında etkili olabilir [24].
- **Genetik**: APOE ε4 genotipi Serebral Amiloid Anjiyopati (CAA) için bir risk faktörüdür. Bu da beyindeki mikrokanamalardan sorumlu bir durumdur [3].

Klinik Özellikler

VKB'nin klinik tablosu oldukça değişken olup, lezyonların yerleşimine ve şiddetine bağlı olarak bilişsel bozukluklarla ya da farklı nörolojik bulgularla karakterizedir. Vasküler kognitif bozukluğun değerlendirilmesinin temelinde ayrıntılı anamnez alma ve fizik/nörolojik muayenenin tam yapılması esastır. Hastanın hikayesinde kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı, geçirilmiş kardiyovasküler cerrahi öyküsü ve periferik vasküler hastalık mevcudiyeti hastalarda vasküler bilişsel bozukluk gelişme riskini artırabilir [3].

1. Bilişsel Bozukluklar

Bilişsel bozukluklar, VKB'nin en belirgin ve ayırt edici klinik özelliklerinden biridir. Bu bozukluklar, lezyonun yerine ve şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterir. VKB, Alzheimer hastalığından farklı olarak özellikle yürütücü işlevlerde belirgin bozulma ile karakterizedir. Bilişsel işlevlerdeki bu değişiklikler, genellikle vasküler

olaylarla (örn. inme, laküner enfarktlar) doğrudan ilişkilidir [4].

Yürütücü işlev bozukluğu: Yürütücü işlevler, planlama, problem çözme, dikkat yönetimi, bilişsel esneklik ve karar verme gibi yüksek düzeyli zihinsel süreçleri içerir. VKB hastalarında frontal lob bağlantılarının bozulmasına bağlı olarak bu işlevlerde belirgin bozukluklar görülebilir. Hastalar genellikle günlük yaşam aktivitelerini organize etmede zorlanır, yeni bilgileri işleme koymada gecikir ve karmaşık görevleri yerine getirmekte güçlük çekerler. En sık görülen bilişsel bozukluktur. Planlama, problem çözme, dikkat yönetimi ve bilişsel esneklik gibi işlevlerde belirgin yetersizlikler gözlenir [1].

Dikkat ve işlemleme hızında yavaşlama: VKB'da dikkat eksikliği ve işlemleme hızındaki yavaşlama oldukça belirgindir. Beyin ak maddesindeki lezyonlar ve subkortikal yapıların hasarı, bilgi işleme sürecini yavaşlatır. Hastalar yoğunlaşmada güçlük çeker, görevleri tamamlamak için daha fazla zamana ihtiyaç duyar ve dikkat sürekliliğini sağlayamaz. Bu yavaşlama özellikle bilişsel testlerde (örn. Trail Making Test, Stroop Test) belirgin hale gelir. Hastalar yeni bilgileri işleme koymada ve yanıt vermede zorlanır. Bilgi işleme hızı azalır ve karmaşık görevlerde performans düşüklüğü görülür [25].

Epizodik bellek kaybı: VKB'da bellek bozukluğu, Alzheimer hastalığına kıyasla daha hafif düzeydedir. Bellek kaybı genellikle geri getirme zorluğuyla kendini gösterir, ancak ipuçları sağlandığında hatırlama daha iyi olur. Bu özellik, VKB ile Alzheimer hastalığını ayırt etmek için önemlidir. VKB hastaları, yeni bilgileri öğrenmede zorlanmaktan çok, depolanan bilgiyi hatırlamakta güçlük çekerler. Hippokampusun doğrudan etkilenmediğinde bellek kaybı genellikle sekonderdir. Alzheimer hastalığının aksine, VKB'da bellek bozukluğu daha az belirgindir ve genellikle geri getirme ipuçlarıyla düzelebilir [26].

Görsel-uzamsal işlevlerde bozulma: VKB'da ak madde değişiklikleri ve posterior serebral arterin (PCA) beslediği bölgelerdeki iskemik hasara bağlı olarak görsel-uzamsal işlevlerde bozulma görülür. Hastalarda mekânsal farkındalıkta azalma, yön tayininde güçlük ve nesneleri tanımada zorlanma gibi belirtiler görülür. Özellikle bilateral parietal lezyonlar olduğunda bu belirtiler daha belirgin hale gelir [27].

Bilişsel İşlevleri Değerlendirmek İçin Kullanılan Nöropsikolojik Testler

VKB'nin tanısında nöropsikolojik testler kritik öneme sahiptir. Bu testler, bilişsel alanlardaki zayıflıkları belirlemeye yardımcı olur ve hastalığın diğer demans türlerinden ayrımını kolaylaştırır.

- **Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)**: Hafif bilişsel bozukluğu (Mild Cognitive Impairment - MCI) ve yürütücü işlevlerdeki bozulmayı da saptayabildiği için, VKB için daha hassas bir testtir [28].
- **Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE)**: Genel bilişsel işlevleri değerlendiren yaygın bir testtir, ancak yürütücü işlevleri ölçmede yetersiz kalabilir [29].
- **Trail Making Test (TMT-A ve TMT-B)**: İşlemleme hızı, dikkat ve yürütücü işlevleri değerlendirir. VKB hastalarında TMT-B süresi genellikle uzamıştır [30].
- **Stroop Testi**: Seçici dikkat, bilişsel esneklik ve inhibisyon yeteneğini ölçer. VKB hastalarında Stroop etkisi daha belirgin olabilir [31].
- **Wisconsin Kart Sıralama Testi (WCST)**: Bilişsel esneklik ve soyut düşünme yetisini değerlendirir. VKB hastaları genellikle perseveratif hatalar yapar [32].
- **Saat Çizme Testi**: Görsel-uzamsal yetenekleri ve yürütücü işlevleri ölçer. VKB hastalarında saat yerleşiminde hatalar gözlenebilir [33].
- **Kategorik Akıcılık ve Kelime Akıcılık Testleri**: Sözel akıcılığı ölçer. VKB hastalarında özellikle kategorik akıcılıkta belirgin azalma görülür [33].

Bu testler, VKB'nin erken teşhisinde ve bilişsel değişikliklerin takibinde önemli rol oynar. Özellikle yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi ve varsa saptanması, VKB ile Alzheimer hastalığının ayrımında kritik bir bileşendir.

2. Nörolojik Belirtiler

- **Fokal nörolojik bulgular**: VKB'nin belirgin bir farkı, sıklıkla nörolojik bulgularla birlikte seyretmesidir. Hemiparezi, refleks artışı, Babinski bulgusu ve dizartri gibi belirtiler yaygın olduğundan laterizan bulguların değerlendirilmesi ve varlığı vasküler demans tanısı açısından önem kazanmaktadır. Bu nedenle demans açısından bir hastayı değerlendirirken nörolojik muayenenin tam yapılması ayırıcı tanıda yol göstermesi açısından çok önemlidir [4].

- **Yürüyüş bozukluğu**: VKB hastalarında küçük adımlı, yavaş ve dengesiz yürüyüş sık görülür. Postural instabilite ve düşme riski yüksektir [4].
- **Psikomotor yavaşlama**: Motor becerilerde belirgin yavaşlama ve koordinasyon eksikliği gözlenebilir [11].

3. Psikiyatrik ve Davranışsal Belirtiler

- **Depresyon**: VKB hastalarında majör depresyon sık görülür ve bilişsel fonksiyonları daha da kötüleştirebilir [1].
- **Apati**: Motivasyon eksikliği, ilgi kaybı ve enerji düşüklüğü ile karakterizedir [34]..
- **Emosyonel inkontinans**: Ani ve kontrolsüz ağlama veya gülme atakları görülebilir [34].
- **Kişilik değişiklikleri**: Hastalar giderek daha sinirli, sabırsız veya sosyal etkileşimlerde geri çekilebilir hale gelebilir [34].

4. Klinik Seyir

- **Dalgalı seyir**: VKB, genellikle basamaklı merdiven benzeri bir ilerleme gösterir ve hastalığın seyri sürecinde değişiklik olmayan dönemlerle birlikte ani kötüleşme epizodları gözlenebilir [26].
- **Basamaklı kötüleşme**: VKB'de bilişsel ve motor işlevler ani serebrovasküler olay sonrası hızla kötüleşebilir [35].

Bu klinik belirtiler, VKB'yi diğer demans türlerinden ayırt etmek için yardımcıdır. Özellikle, bilişsel bozuklukların yürütücü işlevler ve dikkat üzerinde belirgin olması, bellek bozukluğunun ise Alzheimer hastalığına kıyasla daha az baskın olması tanı sürecinde ayırt etmeye yardımcı faktörlerdir. O nedenle hem hastadan hem de yakınından alınan ayrıntılı hikaye ve eksiksiz yapılan nörolojik muayene doğru tanıda önem taşımaktadır.

Tanı Kriterleri ve Değerlendirme

1. DSM-V Tanı Kriterleri

DSM-V kriterleri, VKB'yi diğer nörodejeneratif demanslardan ayırt etmek ve hastalığın serebrovasküler etiyoloji ile ilişkisini belirlemek için kullanılır.

DSM-V'e göre **Majör veya Minör Nörobilişsel Bozukluk - Vasküler Tip** tanısı koymak için aşağıdaki kriterler sağlanmalıdır [36].

Tanı Kriterleri

Kriter	Açıklama
A.	Kişi, major veya hafif nörobilişsel bozukluk tanı kriterlerini karşılamalıdır.
B.	Klinik belirtiler, vasküler bir nedene işaret etmelidir ve aşağıdakilerden en az biri bulunmalıdır: 1. Bilişsel bozukluk, bir veya daha fazla serebrovasküler olay (inme, kanama vb.) ile zaman açısından ilişkili olarak başlamış olmalıdır. 2. Karmaşık dikkat ve yürütücü işlevlerde belirgin bozulma görülmelidir (örneğin, işlem hızı yavaşlaması, planlama ve problem çözme güçlükleri).
C.	Serebrovasküler hastalık geçmiş öykü, fizik muayene ve/veya beyin görüntüleme (MR, BT vb.) ile doğrulanmalıdır.
D.	Belirtiler başka bir nörolojik hastalık veya sistemik bozukluk ile daha iyi açıklanmamalıdır (örneğin, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı veya başka bir metabolik bozukluk).

Muhtemel ve Olası Vasküler Nörobilişsel Bozukluk Tanısı

Muhtemel vasküler nörobilişsel bozukluk tanısı konması için aşağıdakilerden en az biri bulunmalıdır:

Kriter	Açıklama
1.	Beyin görüntüleme (MR, BT vb.) ile anlamlı serebrovasküler hasar kanıtlanmalıdır.
2.	Nörobilişsel sendrom, belgelenmiş bir veya daha fazla serebrovasküler olay ile zamansal ilişki göstermelidir.
3.	Hem klinik hem de genetik kanıtlar (örneğin, CADASIL sendromu - serebral otozomal dominant arteriopati, subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati) vasküler hastalıkla ilişkili olmalıdır.

Olası vasküler nörobilişsel bozukluk tanısı ise şu durumlarda konur:

Kriter	Açıklama
1.	Bütün klinik kriterler karşılanıyorsa ancak beyin görüntüleme mevcut değilse.
2.	Bilişsel bozukluğun, serebrovasküler olaylarla net bir zamansal ilişkisi kurulmamışsa.

2. NINDS-AIREN Tanı Kriterleri

NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) kriterleri, vasküler kognitif bozukluğun tanısı için sık kullanılan klinik ve nörogörüntüleme temelli kriterlerdir. Bu kriterler, VKB'nin nörodejeneratif hastalıklardan ayırt edilmesini ve serebrovasküler patolojilerle ilişkisini belirlemeyi amaçlar [26].

2.1. NINDS-AIREN Kriterlerine Göre VKB Tanısı İçin Gereken Şartlar

I. Muhtemel Vasküler Demansın Klinik Tanı Kriterleri

Aşağıdaki tüm kriterlerin karşılanması gerekmektedir

Kriter	Açıklama
1. Demans varlığı	Daha önceki yüksek işlevsellik seviyesinden belirgin bilişsel düşüş olmalı ve şu şekilde ortaya çıkmalıdır: - Bellek bozukluğu ve **en az iki** bilişsel alanın etkilenmesi (oryantasyon, dikkat, dil, görsel-uzamsal işlevler, yürütücü işlevler, motor kontrol ve praksis). - Klinik muayene ile doğrulanmalı ve tercihen nöropsikolojik testlerle belgelenmelidir. - Günlük yaşam aktivitelerini **etkileyecek kadar ağır olmalı** ve yalnızca inmenin fiziksel etkilerine bağlı olmamalıdır.
Hariç tutulan durumlar	- Bilinç bozukluğu, deliryum, psikoz, ağır afazi veya nöropsikolojik test yapılmasını engelleyen büyük sensörimotor bozukluklar. - Hafıza ve bilişsel bozukluğu **başka bir sistemik hastalık veya beyin hastalığı** (örn. **Alzheimer hastalığı**) açıklıyorsa bu tanı konamaz.
2. Serebrovasküler hastalık varlığı	- **Nörolojik muayenede fokal bulguların** bulunması (örn. hemiparezi, yüz felci, Babinski işareti, duyu kaybı, hemianopi, dizartri). - Beyin görüntüleme (BT, MR) ile ilgili **serebrovasküler hastalık** varlığının gösterilmesi. - **Bulgular şunları içerebilir:** Çok sayıda büyük damar enfarktı, tek bir stratejik enfarkt (angular girus, talamus, bazal ön beyin, PCA veya ACA bölgeleri), **çoklu bazal ganglion veya beyaz madde lakünleri** veya geniş periventriküler **beyaz madde lezyonları**.
3. Serebrovasküler hastalık ile demans arasındaki ilişki	Aşağıdakilerden en az biri bulunmalıdır: - **İnmeyi takip eden 3 ay içinde demans gelişimi.** - Bilişsel işlevlerde ani **kötüleşme.** - Dalgalı, **basamaklı ilerleyen bilişsel bozukluk.**

II. Muhtemel Vasküler Demansı Destekleyen Klinik Bulgular

Aşağıdaki belirtilerin varlığı, vasküler demans tanısını destekleyici olarak kabul edilir

Klinik Özellik	Açıklama
1. Erken dönem yürüme bozuklukları	Küçük adımlarla yürüme, **manyetik yürüyüş**, **apraksik-ataksik yürüyüş** veya **parkinsoniyen yürüyüş**.
2. Dengesizlik ve sık düşme öyküsü	Nedensiz ve sık düşmelerin varlığı.
3. Erken dönemde idrar problemleri	İdrar yapma sıklığında artış, idrar kaçırma, idrar aciliyeti (ürolojik bir hastalık olmaksızın).
4. Psödobulbar felç	Beyin sapı disfonksiyonuna bağlı konuşma ve yutma bozukluğu.
5. Kişilik ve duygu durum değişiklikleri	Abuli (isteksizlik), depresyon, duygusal kontrol kaybı (aşırı gülme veya ağlama) ve psikomotor yavaşlama.

III. Vasküler Demans Tanısını Belirsiz veya Olası Kılan Özellikler

Aşağıdaki özelliklerden herhangi biri varsa, vasküler demans tanısı şüpheli veya olasıdır

Şüpheli Durum	Açıklama
1. Erken bellek kaybı ve ilerleyici kötüleşme	Beyin görüntülemede **fokal lezyon olmadan** bellek kaybının erken başlaması ve kötüleşmesi.
2. Fokal nörolojik belirtilerin olmaması	Sadece bilişsel bozukluk varlığı, **diğer nörolojik belirtilerin olmaması**.
3. Beyin görüntülemede vasküler lezyonların bulunmaması	MR veya BT'de beyin **damar hastalığı ile uyumlu değişikliklerin olmaması**.

IV. Olası Vasküler Demansın Klinik Tanı Kriterleri

Olası vasküler demans, aşağıdaki durumlarda düşünülebilir

Durum	Açıklama
1. Demans ve fokal nörolojik bulgular mevcut, ancak beyin görüntüleme yok	Beyin görüntüleme yapılmamış veya net bulgular içermiyor.
2. Demans ile inme arasında açık bir zaman ilişkisi yok	Kognitif bozukluklar **inme sonrası gelişmemiş** veya belirgin bir zaman çizelgesi içinde ortaya çıkmamış.
3. Kognitif bozukluk başlangıcı belirsiz ve değişken seyir gösteriyor	Kognitif fonksiyonlarda belirgin **düzelme veya iyileşme** dönemleri mevcut.

V. Kesin Vasküler Demansın Klinik Tanı Kriterleri

Kesin vasküler demans tanısı koymak için aşağıdaki koşullar karşılanmalıdır

Kriter	Açıklama
1. Muhtemel vasküler demans kriterlerinin karşılanması	Klinik olarak muhtemel vasküler demans tanısı koyulmuş olmalıdır.
2. Histopatolojik kanıtların bulunması	Beyin **biyopsisi veya otopsi** ile serebrovasküler hastalık kanıtlanmalıdır.
3. Alzheimer patolojisinin belirgin olmaması	Nörofibriler yumaklar ve amiloid plaklar **yaşa bağlı normal seviyelerin üzerinde olmamalıdır**.
4. Başka bir nörodejeneratif veya patolojik hastalık olmaması	Diğer klinik veya patolojik bozukluklar demansa neden olmamalıdır.

VI. Araştırma Amaçlı Vasküler Demans Alt Tipleri

Vasküler demans, klinik, radyolojik ve nöropatolojik özelliklerine göre alt kategorilere ayrılabilir

Alt Tip	Açıklama
Kortikal vasküler demans	Büyük damar enfarktları ve kortikal lezyonlara bağlı gelişir.
Subkortikal vasküler demans	Küçük damar hastalığı, laküner enfarktlar ve beyaz madde değişiklikleri ile ilişkilidir.
Talamik demans	Beyin sapı ve talamus lezyonlarına bağlı demans tablolarıdır.

NINDS-AIREN kriterleri, VKB'nin tanısında uluslararası kabul görmüş standartlardan biri olup, nörogörüntüleme bulgularının belirleyici olduğu bir sistemdir. VKB'yi Alzheimer hastalığından ayırmada klinik değerlendirme ile birlikte kullanılması önerilmektedir [26].

3. Diğer Tanı Kriterleri

VKB'nin tanısında kullanılan diğer uluslararası kriterler arasında **ICD-10/ICD-11, ADDTC (Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers) ve VASCOG (Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards) kriterleri** bulunmaktadır. Bu kriterler, VKB'nin farklı klinik formlarını ve etiyolojik nedenlerini kapsayarak, hastalığın tanısını nörogörüntüleme ve klinik bulgular temelinde destekler [12].

- **ADDTC (Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers) Kriterleri**: Bu kriterlere göre VKB tanısı için nörogörüntüleme bulgularının yanı sıra inme veya vasküler olay öyküsünün bulunması gereklidir. Klinik tablonun basamaklı kötüleşme ve fokal nörolojik belirtilerle uyumlu olması beklenir [37].
- **VASCog (Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards) Kriterleri**: Hafif bilişsel bozukluk aşamasında VKB'yi saptamak için geliştirilmiştir. Yürütücü işlev bozukluğuna ve dikkat eksikliğine özel önem vererek, VKB'nin erken tanısını destekler [35].

Vasküler Demansın Tanısı

Vasküler demansın tanısı, bilişsel bozuklukların vasküler nedenlerle ilişkili olup olmadığını belirlemek için klinik değerlendirme, nöropsikolojik testler ve nörogörüntüleme yöntemlerinin bir kombinasyonunu içerir. Tanısal yaklaşım, hippokampus korunmuşken yürütücü işlev bozukluğunun belirgin olması, nörolojik bulguların eşlik etmesi ve inme öyküsünün bulunması gibi özelliklerle desteklenir [12].

1. Klinik Değerlendirme

- Bilişsel işlevlerin detaylı öyküsü ve yakınlarının gözlemleri alınmalıdır.
- Ani başlangıçlı veya basamaklı kötüleşen bilişsel bozukluklar sorgulanmalıdır.
- Fokal nörolojik bozuklukların olup olmadığı nörolojik muayene ile belirlenmelidir.

2. Nöropsikolojik Testler

Nöropsikolojik testler, VKB tanısında bilişsel işlevleri ayrıntılı olarak değerlendirmek için kullanılan temel araçlardır. VKB'de özellikle yürütücü işlevler, dikkat ve işlemleme hızı ön planda etkilendiği için bu alanları ölçen testler önemlidir. VKB'nin erken teşhisi ve bilişsel işlevlerdeki değişimlerin takibi açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle yürütücü işlev bozukluklarını belirlemek, VKB ile Alzheimer hastalığının ayrımını yapmada kritik bir rol oynayabilir [2,3].

3. Nörogörüntüleme

Nörogörüntüleme, vasküler kognitif bozukluk tanısında kritik bir role sahiptir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve

pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi yöntemler VKB'ye neden olan serebrovasküler patolojileri belirlemeye yardımcı olur.

- **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**:

T-1 ağırlıklı görüntülemeler beyin anatomisini ve fokal beyin atrofisini göstermesi açısından önemlidir. Koronal T-1 görüntüler hippokampal atrofiyi değerlendirme açısından çok önemlidir. Hippokampal atrofi Alzheimer hastalığı ve limbic-predominant age-related transactive response "Limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy" (LATE) de çok belirgin iken saf vasküler kognitif bozuklukta hippokampal volüm korunur [3]. T-2 ağırlıklı su baskılanmış sekanslarda (FLAIR) iskemik lezyonlar ve laküner enfarktlar perivasküler boşluklardan daha iyi ayırdedilebilirler. Beyaz cevher değişikliklerinin derecesi Fazekas skalasıyla sınıflandırılabilir. Periventriküler ve derin beyaz cevher lezyonları 0-3 arasında yok-hafif-orta-ağır şeklinde puanlandırılabilir [38].

  - **Ak madde lezyonları**: Periventriküler ve subkortikal ak madde hiperintensiteleri, VKB'nin en yaygın görüntüleme bulgularındandır [25].
  - **Laküner enfarktlar**: Stratejik bölgelerde yer alan küçük damar hastalıkları, yürütücü işlev bozukluğuyla doğrudan ilişkilidir [11].
  - **Bilateral veya multifokal kortikal ve subkortikal enfarktlar**: Çoklu enfarktlar VKB tanısını destekleyen önemli bir bulgudur [26].
  - **Mikrokanamalar**: Susceptibility-weighted imaging (SWI) sekansları ile VKB'de görülen serebral mikrokanamalar belirlenebilir [20].

- **Bilgisayarlı Tomografi (BT)**:

  - **Akut inme ve kronik iskemik değişiklikler**: Akut vasküler olayları belirlemede kullanılır ve VKB tanısında destekleyici bir rol oynar [1].
  - **Ventriküler genişleme ve kortikal atrofi**: VKB ile Alzheimer hastalığının ayrımında yardımcı olabilir, ancak tek başına tanı koydurucu değildir [12].

- **Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT)**:

  - **Glukoz hipometabolizması**: Alzheimer hastalığında belirgin olan hippokampal hipometabolizma, VKB'de daha az görülürken, frontal-subkortikal bölgelerde metabolizma düşüklüğü izlenebilir [17].
  - **Amiloid PET**: Alzheimer hastalığına bağlı beta-amiloid birikimini gösterirken, VKB'de genellikle negatif sonuç verir ve ayırıcı tanıda kullanılabilir [39].

- Bu görüntüleme yöntemleri, VKB'nin ayırıcı tanısında ve diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayrılmasında kritik öneme sahiptir. Özellikle **ak madde değişiklikleri, laküner enfarktlar ve mikrokanamalar**, VKB'yi destekleyen en önemli nörogörüntüleme bulgularıdır.

Vasküler Demansa Eşlik Eden Demanslar, Mikst (Karma) Demanslar

Vasküler demans, sıklıkla nörodejeneratif hastalıklarla birlikte bulunabilir. Bu durum **mikst (karma) demans** olarak adlandırılır ve en yaygın kombinasyon **Alzheimer Hastalığı (AH) ile vasküler demansın birlikte görülmesidir**. Karma demansların tanımlanması ve yönetimi, hem vasküler hem de nörodejeneratif süreçlerin birlikte değerlendirilmesini gerektirir.

- **Alzheimer Hastalığı ve Vasküler Demans**: AH ile VKB'nin birlikte görülmesi, demansın daha hızlı ilerlemesine ve klinik tablonun daha ağır seyretmesine yol açabilir. AH'de beta-amiloid birikimi ve nörofibriler yumaklar ön plandayken, VKB'de iskemik lezyonlar ve ak madde değişiklikleri baskındır. Nörogörüntüleme çalışmaları, karma demanslı hastalarda hem hippokampal atrofi hem de ak madde hiperintensitelerinin daha yaygın olduğunu göstermektedir [39].
- **Lewy Cisimcikli Demans (LCD) ve Vasküler Demans**: Lewy cisimcikli demans, kortikal Lewy cisimcikleri ve dopaminerjik sistemde bozulmalar ile karakterizedir. VKB ile birlikte olduğunda, hastalarda hem yürütücü işlev bozukluğu hem de parkinsonizm belirtileri daha belirgin hale gelebilir. Ayrıca, ak madde değişiklikleri ve serebral mikrovasküler hastalık, Lewy cisimciklerinin dağılımını ve etkisini artırarak bilişsel fonksiyon kaybını hızlandırabilir [40].
- **Frontotemporal Demans (FTD) ve Vasküler Demans**: FTD, frontal ve temporal lobları etkileyen nörodejeneratif bir hastalıktır. VKB ile birlikte görüldüğünde, özellikle frontal infarktlar,

davranışsal bozuklukların şiddetini artırabilir. Stratejik enfarktlar ve frontal ak madde değişiklikleri, FTD ile VKB'nin klinik bulgularının benzerliğine yol açarak tanıyı zorlaştırabilir [41].

- **Klinik ve Tanısal Değerlendirme**: Karma demanslı hastalarda, VKB'nin nörodejeneratif süreçleri nasıl etkilediğini belirlemek için nöropsikolojik testler, biyobelirteçler ve nörogörüntüleme kullanılmalıdır. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), amiloid PET ve Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) biyobelirteçleri, hastalığın altında yatan mekanizmaları ayırt etmede önemli araçlardır [39].
- **Tedavi ve Yönetim**: Karma demans tedavisinde hem vasküler risk faktörlerinin kontrolü hem de nörodejeneratif sürecin yönetimi önceliklidir. Antihipertansif tedaviler, statinler ve antikoagülanlar, vasküler bileşeni kontrol altına alırken, kolinesteraz inhibitörleri ve NMDA reseptör antagonistleri, nörodejeneratif süreç ile ilgili semptomatik yarar sağlayabilir. Bununla birlikte, her hastaya, hastanın hikayesine öz ve soygeçmişine göre özel bir tedavi yaklaşımı belirlenmelidir. Kolinesteraz inhibitörlerinin vasküler kognitif bozukluktaki etkinliği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte hastanın eşlik eden hastalıklarının özellikle kardiyovasküler risk faktörlerinin yakın takibi ve tedavisi de hastaların bilişsel bozuklarının kötüleşmesinin engellenmesinde önem taşımaktadır [16].

Vasküler Demansı Diğer Demansından Nasıl Ayırırız?

VKB´dan özellikle Alzheimer hastalığı (AH), Lewy Cisimcikli Demans (LCD) ve Frontotemporal Demans (FTD) gibi hastalıklardan ayırt etmede hastalıklarının klinik özelliklerinin bilinmesi, nöropsikolojik testler ve görüntüleme yöntemleri yardımcı olmaktadır.

Tanısal Yaklaşımlar

- **Hachinski İskemik Skoru (HIS):** Vasküler demans ile Alzheimer hastalığını ayırmada kullanılan klinik bir ölçektir. HIS skoru **≥7** olan hastalarda VKB olasılığı yüksektir, **≤4** olan hastalarda ise AH daha olasıdır [35].
- **Nöropsikolojik Değerlendirme:**
  - VKB hastaları Wisconsin Kart Sıralama Testi (WCST) gibi yürütücü işlevleri ölçen testlerde daha belirgin bozulma gösterir [32].
  - AH hastaları ise Kelime Hatırlama Testleri ve Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) gibi hafıza testlerinde daha belirgin bozulma sergiler [29].

Tedavi ve Yönetim

VKB'nin tedavisi, altta yatan serebrovasküler patolojileri yönetmeye ve hastalığın ilerleyişini yavaşlatmaya odaklanır. VKB için spesifik bir farmakolojik tedavi bulunmamakla birlikte, vasküler risk faktörlerinin kontrolü, farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımlarla destekleyici tedaviler uygulanmaktadır [16].

1. Vasküler Risk Faktörlerinin Yönetimi

VKB gelişimini önlemek ve ilerlemesini yavaşlatmak için aşağıdaki risk faktörlerinin kontrol altına alınması gerekmektedir:

- **Hipertansiyon**: Kan basıncının optimal seviyelerde tutulması, ak madde lezyonlarının ilerlemesini yavaşlatabilir [18].
- **Diyabetes mellitus**: Kan şekeri kontrolü, mikroanjiyopati ve beyin damar hastalığının önlenmesine yardımcı olur [18,19].
- **Hiperlipidemi**: Statinler, aterosklerozun ilerlemesini azaltarak VKB riskini düşürebilir [41].
- **Atriyal fibrilasyon**: Antikoagülan tedavi, kardiyoembolik inmeleri önleyerek VKB gelişimini azaltabilir [22,41].
- **Sigara ve alkol kullanımı**: Tütün ve aşırı alkol tüketiminin bırakılması, vasküler sağlığı koruyarak VKB gelişme riskini düşürebilir [42].

2. Farmakolojik Tedavi

- **Kolinesteraz inhibitörleri (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin)**: VKB hastalarında, özellikle karma demans vakalarında bilişsel fonksiyonları desteklemek için kullanılabilir. Kolinesteraz inhibitörleri AH da FDA tarafından onaylanmış olsalar da Vasküler kognitif bozukluk ve demansta

bu şekilde spesifik bir onay mevcut değildir. Çok sayıda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı şalışmalarda Donepezil 5 ve 10 mg ile kognitif fonksiyonlarda düzelme gösterilmiştir. Kolinesteraz inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileri bulantı, ishal ve kilo kaybıdır. Bradikardi ve hipotansiyon sık olmamakla birlikte görülebildiğinden hastalara ilaç başlanmadan önce kardiyovasküler değerlendirilme mutlaka yapılmalıdır [3,26].

- **Memantin (NMDA reseptör antagonisti)**: VKB'de etkinliği sınırlı olmakla birlikte, bazı çalışmalar ilerleyici bilişsel kaybı yavaşlatabileceğini öne sürmektedir [38].
- **Antihipertansifler**: Kan basıncını stabilize ederek VKB'nin ilerlemesini yavaşlatır [18].
- **Antikoagülanlar ve Antiplateletler**: Kardiyoembolik olayları önleyerek VKB'nin serebrovasküler bileşenini kontrol etmeye yardımcı olur [20,22].
- **Diğer Tedaviler**: Kalsiyum kanal blokörleri ve besin takviyeleri (Vit B12, Sitikolin, Folik asit) devam eden çalışmalar olmakla birlikte şimdiye kadar yapılan çalışmalarda anlamlı yanıt saptanmamıştır [3].

3. Farmakolojik Olmayan Tedavi ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

- **Fiziksel Aktivite**: Düzenli egzersiz, beyin sağlığını destekleyerek bilişsel gerilemeyi geciktirebilir.
- **Bilişsel Rehabilitasyon**: Hafıza ve yürütücü işlevleri destekleyen bilişsel egzersizler, VKB hastalarında fonksiyonel kapasitenin korunmasına yardımcı olabilir.
- **Diyet**: Akdeniz diyeti ve DASH diyeti gibi anti-inflamatuvar beslenme yaklaşımlarının VKB gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir.
- **Uyku Düzeni**: Uyku bozukluklarının düzenlenmesi, vasküler sağlığı koruyarak bilişsel fonksiyonları olumlu yönde etkileyebilir.
- **Psikososyal Destek**: Hasta ve bakım verenlerin eğitilmesi, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik semptomların yönetilmesine yardımcı olur [37,39].

Bu tedavi ve yönetim stratejileri, VKB'nin ilerleyişini yavaşlatmaya, yaşam kalitesini artırmaya ve vasküler risk faktörlerini kontrol altında tutmaya yöneliktir. VKB'nin yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım, hasta bakımını optimize etmek için kritik öneme sahiptir [16,37,39].

Kaynaklar

1. O'Brien, J.T., Thomas, A., 2015. Vascular dementia. Lancet Lond. Engl. 386, 1698-1706. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00463-8.
2. Gorelick PB, scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia:a statement for healthcare professionalsfrom the American Heart Association/American stroke Association. Stroke.2011;42:2672-2713.
3. Wong EC, Chui HC. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. Continuum (Minneap Minn). 2022 Jun 1;28(3):750-780.
4. Kalaria, R. N. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. Acta Neuropathologica. 2016;131(5), 659-685.
5. Brayne C, Richardson K, Matthews FE, Fleming J, Hunter S, Xuerab JH, et al. Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75 scohort (CC75C) study. J Alzheimers Dis 2009;18(3):645-658. doi:10.3233/JAD-2009-1182
6. Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Sasaki K, et al. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80(4):366-370. doi:10.1136/jnnp.2008.155481 [PubMed: 18977814]
7. Suemoto CK, Ferretti-Rebustini RE, Rodriguez RD, Leite REP, Soterio L, Brucki SMD, et al. Neuropathological diagnoses and clinical correlates in older adults in Brazil: a cross-sectional study. PLoS Med 2017;14(3). doi:10.1371/journal.pmed.1002267
8. Troncoso JC, Zonderman AB, Resnick SM, Crain B, Pletnikova O, O'Brien RJ. Effect of infarcts on dementia in the Baltimore longitudinal study of aging. Ann Neurol 2008; 64(2):168-176. doi:10.1002/ana.21413 [PubMed: 18496870]
9. Azarpazhooh MR, Avan A, Cipriano LE, Munoz DG, Sposato LA, Hachinski V. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. Alzheimers Dement 2018;14(2):148-156. doi:10.1016/ j.jalz.2017.07.755 [PubMed: 28974416]
10. Bogousslavsky J, Caplan LR. Stroke syndromes. Cambridge University Press. (2001).
11. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. The Lancet Neurology, 2010; 9(7), 689-701.
12. Kalaria, RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. Acta Neuropathologica,2016;131(5), 659-685.
13. Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. Stroke. 2003 Sep;34(9):2264-78. doi: 10.1161/01.STR.0000087786.38997.9E. Epub 2003 Aug 21.
14. Fisher, CM Lacunes: small, deep cerebral infarcts. Neurology, 1965;15(8), 774-784.
15. Debette, S & Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;341, c3666.
16. Iadecola, C. The pathobiology of vascular dementia. Neuron,2013;80(4), 844-866.
17. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. Nat Rev Neurosci. 2011 Nov 3;12(12):723-38. doi: 10.1038/nrn3114.
18. Sweeney, M. D., Montagne, A., Sagare, A. P., & Zlokovic, B. V. (2018). The role of blood-brain barrier dysfunction in the pathogenesis of dementia and Alzheimer's disease. Neuron 2018; 97(1), 32-50.
19. Biessels, G. J., & Despa, F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. Nature Reviews Endocrinology, 2018;14(10), 591-604.
20. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia. Stroke 2011; 42(9), 2672-2713.
21. Peters R, Booth A, Rockwood K, Peters J, D'Este, C, & Anstey, K. J. (2019). Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open, 9(1), e022846.
22. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest,2018; 137(2), 263-272.
23. Cutler MJ, Rosen AB, Vidaillet HJ. Sleep apnea, atrial fibrillation, and stroke: linking pathophysiology and clinical outcomes. Journal of the American College of Cardiology,2019; 74(15), 1981-1993.
24. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. Mayo Clinic Proceedings, 2011;86(9), 876-884.
25. Desmond DW. The neuropsychology of vascular cognitive impairment: is there a specific cognitive deficit? Journal of the International Neuropsychological Society, 2004;10(3), 381-393.
26. Román GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo JM, López-Pousa S, Wallin A. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. Journal of the Neurological Sciences, 2004;226(1-2), 81-87.

27. Erkinjuntti, T. Vascular cognitive impairment: clinical criteria. Journal of the Neurological Sciences, 2002;203(1-2), 11-15.
28. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. Am Geriatr Soc. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research, 1975;12(3), 189-198.
30. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. Perceptual and Motor Skills,1958; 8(3), 271-276.
31. Golden CJ. Stroop color and word test: A manual for clinical and experimental uses. Stoelting Company.1978
32. Heaton RK. A manual for the Wisconsin Card Sorting Test. Psychological Assessment Resources.1981
33. Shulman KI Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? Int J Geriatr Psychiatry 2000 Jun;15(6):548-61.doi: 10.1002/1099-1166(200006)15:6<548::aid-gps242>3.0.co;2-u.
34. Lauterbach EC, Cummings JL, Duffy J. Emotional incontinence and the prevalence of pseudobulbar affect in dementia and stroke. American Journal of Geriatric Psychiatry, 2013;21(1), 17-26.
35. Hachinski V, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, Ross Russell RW. Cerebral blood flow in dementia. Archives of Neurology, 1975;32(9), 632-637.
36. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013.
37. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. Neurology, 1992;42(3), 473-480.
38. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. AJR Am J Roentgenol 1987;149(2):351-356. doi:10.2214/ajr.149.2.351
39. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. Neurology 2007;69(24):2197-2204. doi:10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24 [PubMed: 17568013]
40. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB consortium. Neurology, 2017;89(1), 88-100.
41. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. The Lancet, 2015; 386(10004), 1672-1682.
42. Dichgans M, Leys D. Vascular cognitive impairment. Circulation Research, 2017;120(3), 573-591.

2

Normal Basınçlı Hidrosefali

GÜLAY KENANGİL[1], REMZİ YİĞİTER[2]

[1]Medipol Ünversitesi, Medipol Acıbadem Bölge Hastanesi, İstanbul, Türkiye

ORCID: 0000-0002-4359-3518

[2]Medical Point Hastanesi, Gaziantep, Türkiye

Normal Basınçlı hidrosefali (NBH) ventrikülomegali, bilişsel bozukluk, yürüme apraksisi ve idrar inkontinansı ile karakterize, lomber ponksiyonda beyin omurilik sıvısı (BOS) açılış basıncının normal olduğu, geri dönüşümlü olabilen bir sendromdur [1, 2].

Ventrikuloperitoneal şant yerleştirilerek geri dönüşümlü olması açısından erken tanınması çok önemlidir. Ancak tanınması ve tedavi için uygun hastaların seçilmesi konusunda halen tam bir görüş birliği yoktur [3].

Aynı zamanda şant esnasında ya da birkaç yıl sonra hastaların bir kısmında nörodejeneratif hastalıklara (Alzheimer Hastalığı (AH) veya diğer demanslar) ait bulgu veya tanı olması da karar verilmesini güçleştirmektedir. Kaldı ki otopsi çalışmaları şant cerahisinin ortalama yaşı olan 75 yaşındaki kişilerin 1/3 ünde demans olmadan AH patolojisi olduğunu bize göstermektedir [4].

Vücut kitle indeksi, yaş ve cinsiyet gibi birçok demografik özellik, lomber ponksiyonda (LP) BOS basıncını değiştirebilir. 339 kişi üzerinde yapılan bir araştırma, erkekler için normal BOS açılış basıncının 70 yaşına kadar 30 cm H2O'nun altında, 70 yaşından büyükler için ise 25 cm H2O'nun altında olması gerektiğini göstermiştir [5]. Çalışma, kadınlar için normal açılma basıncının maksimum 25 cm H2O, vücut kitle indeksi >30 olanlar için ise 27,5 cm H2O olduğunu öne sürmüştür. Ayrıca hidrosefali patogenezleri farklı olan bazı hastalar uzun yıllar semptomsuz kalabilmektedirler [6].

Tarihçe

İlk kez 1761 de Giam Battista Morgagni; 60 yaşından büyük 3 otopsi vakasında 'kronik senil hidrosefali'yi bildirmiştir [7,8]. Ancak NBH Hakim ve arkadaşları tarafından detaylı olarak tanımlanmıştır [1,2]. Hakim sendromu, Hakim triadı veya Hakim-Adams sendromu isimleri daha çok Kolombiyalı beyin cerrahi Salomon Hakim ve Amerikalı nörolog Raymond D.Adams tarafından tanımlandığını belirtmek üzere kullanılan terimlerdir. 1975 te; Shenkin ve arkadaşları, belirlenen aşikar bir nedeni olmayan kafa içi basıncının artmadığı (Normal basınçlı) erişkin semptomatik hidrosefali vakaları sunmuştur. Bu vakaları ilk olarak İdiyopatik Normal Basınçlı hidrosefali (iNBH) olarak sınıflandırmışlar ve yaşlılarda iNBH'nin senil demansın bilişsel bozukluğu ile kendini gösterdiği ve %64 'ünün BOS şant yerleştirilmesi sonrası iyileştiğini belirtmişlerdir [9]. Uluslararası Hidrosefali ve BOS akım bozuklukları topluluğu kılavuzuna göre; olası NBH tanısı koyabilmek için; 40 yaş sonrası herhangi bir öncül olay olmaksızın sinsi başlayan, başka bir nedenle açıklanamayan yürüme bozukluğu olması ve bunun en az 3-6 ay sürmesi gerekmektedir [10]. Yıllar içinde tanı kriterleri yayınlanmış ve bunlar revize edilmiştir. Bu tanı kriterlerinde ilk yıllarda daha ağırlıklı olarak klinik özellikler ön planda iken son yıllarda daha çok tanıda radyolojik kriterler ön plana çıkarılmıştır [10,11,12,13,14]

Epidemiyoloji

NBH diğer demans nedenlerine göre nadir görülen bir tablodur. İnsidansı farklı çalışmalarda yılda milyonda %2-20 arasında değişmektedir [15, 16, 17, 18 19]. Prevalansı 100000 de %10-22 'dir ve ≥ 80 yaşındaki bireylerin %5,9'u olduğunu bildirmiştir [3]. Bu farklılığın nedeni olasılıkla popülasyonlar arası fark ve NBH tanımının net olmaması olabilir.

Sekonder NBH her yaş grubunda olabilir ama iNBH prevalansı yaşla birlikte artar. En sık 60 yaş üzeri bireylerde görülür [20, 21]. Kadın ve erkeklerde benzer sıklıktadır [22].

Patofizyoloji

BOS lateral ventriküllerin içindeki Choroid plexus tarafından üretilir ve lateral ventriküllerden 3.ve 4. ventriküllere, oradan bazal sisternalar, tentoryum ve subaraknoid boşluktan sagittal sinüse gider. Sagittal sinüsün venöz kanallarında araknoid villüsler tarafından sistemik dolaşıma ulaşmak üzere emilir [3,5].

İdiyopatik NBH

Hidrosefali için bir neden bulunamadığında aşağıdaki olası mekanizmalar öne sürülmektedir:

1- Dekompanse konjenital hidrosefali:

NBH li kişilerin baş çevresinin kontrollerden büyük olduğunun gözlenmesi ile bazı NBH hastalarının aslında konjenital hidrosefalilerinin olabileceği ve bunun ilerleyen yaşlarda sistemik hipertansiyon, kafa travması, uyku apnesi, kalp yetmezliği ve akciğer hastalığı nedeni ile semptomatik olabileceği ihtimali düşünülmüştür [23, 24, 25].

2- Serebrovasküler hastalıklar:

Hipertensiyon, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve diğer vasküler risk faktörlerinin iNBH hastalarında aynı yaş grubundaki demansı olan ve olmayan kontrollerden daha fazla sıklıkta olması, ayrıca NBH hastalarında MRI da periventriküler ak madde hastalığının beklenenden daha fazla görülmesi kronik periventriküler iskeminin NBH patogenezinde rol alabileceğini düşündürmüştür [26, 27, 28, 29].

3- BOS emiliminde azalma:

Birçok çalışmada azalmış BOS emilimi ve şant cerrahisinin sonucu arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermiştir [30]. Araknoid kalınlaşmanın hastaların yaklaşık yarısında olduğu otopside gösterilmiştir [31, 32].

4- Artmış sentral ven basıncı:

Bir ultrason çalışmasında NBH olan hastalarda valsalva manevrası sırasında internal juguler vende normal kontrollerden daha fazla retrograd akım (%95/%25) olduğunun saptanması üzerine altta yatan Juguler ven yetmezliğinin sentral venöz basıncı arttırarak BOS emilimini bozabileceği fikri ortaya atılmıştır [33].

5- Nörodejeneratif hastalıklar

NBH hastalarının bazıları daha sonraki yıllarda nörodejeneratif demans tanısı alır ya da şant sırasında 'eşzamanlı patoloji' barındırırlar. Bu vakalar Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların da ventriküllerde büyümeye yol açabildiğini düşündürtmüştür [34].

6- Genetik faktörler:

Genetik faktörlerle ilgili deliller her geçen gün artmaktadır. Bir Finlandiya çalışmasına göre; 375 NBH vakası sunulmuş ve 60 ailenin birden fazla aile üyesinde şant olduğu ve/veya 2'den fazla NBH semptomunun var olduğu saptanmıştır [35]. NBH'li kişilerde ve ailelelerinde birkaç genetik mutasyon tespit edilmiştir [36, 37].

Sekonder NBH

Sekonder NBH genellikle BOS emilim bozukluğu nedeniyle oluşmaktadır. Altta yatan en sık sebepler; geçirilmiş intraventriküler veya subaraknoid kanama (anevrizmatik veya travmatik olabilir), akut ya da kronik menenjitler (enfeksiyon, kanser veya enflamatuar hastalığa bağlı olabilir). Ayrıca Paget hastalığı, meninksleri tutan mukopolisakkaridozlar ve akandroplazi de nadir sekonder NBH nedenlerindendir [3,38].

Bu hastalıklar kafa tabanında ve/veya araknoid villüslerde enflamasyon ve fibrosise yol açarak BOS akımını bozar ve sonuçta BOS emilimi bozulur.

Azalmış BOS emilimi ventriküler sistemde BOS 'nın giderek birikmesine yol açar. Lomber ponksiyonda basınç yüksek ölçülmese de periventriküler ak madde traktuslarında lokal bir basınç etkisi olduğu ve klinik semptomları oluşturduğu düşünülür [3].

Klinik Özellikler

Klasik NBH 'nin bir triadı vardır; yürüme bozukluğu bilişsel bozukluk ve idrar inkontinansı ana semptomlarıdır [1]. Bu semptomların nedeni periventriküler ak madde ve frontal lob yapılarının büyümüş ventriküllerin basısı tarafından oluşan fonksiyon bozukluğudur [39].

Hastalarda bu üç semptomun hepsi aynı anda olmayabilir. Ama yürüme bozukluğu en belirgin semptom olmalıdır. Diğer bir deyişle yürüme bozukluğu olmadan sadece diğer iki bulgu tek başına tanıda yeterli değildir.

Yürüyüş bozukluğu en belirgin ve şanta en iyi yanıt veren semptomdur [40]. NBH'deki yürüme bozukluğu; manyetik yürüyüş, yere yapışık yürüyüş, yürüme apraksisi, frontal ataksi gibi isimlerle anılır. Hastalar küçük adımlarla geniş tabanlı yürürler. Dönüşlerde sıkıntı çekerler ve düşmeye eğilim artar. Genellikle postural instabilite vardır [41,42]. Parkinsonizm yürüyüşünü andırabilir ama Parkinson hastaları (PH) daha dar tabanlı yürürler ve görsel ve işitsel ipuçlarına yanıtlıdırlar [41]. Ayrıca diğer parkinsonizm bulguları genellikle NBH hastalarında görülmez. NBH daha çok bacakları etkiler. Hastalığın geç döneminde; frontal serbestleşme bulguları, akinetik mutizm ve kuadriparezi de görülebilir.

NBH 'deki bilişsel bozukluk; aylar-yıllar içinde gelişir. Genellikle yürüme bozukluğu başlamasından sonra ortaya çıkar. Hastalarda hem subkortikal hem de frontal disfonksiyon özellikleri mevcuttur. Psikomotor yavaşlama, apati, dikkat, konsantrasyon ve yürütücü işlevlerde bozulma gözlenebilir. Afazi gibi kortikal özellikler oldukça azdır [43]. Kognitif bozukluğun karakterize edilmesi için MMSE veya diğer kısa testler yetersiz olabilir bundan dolayı ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme tanıda daha yardımcı olur.

Erken dönemde idrar inkontinansı değil idrara sıkışma en belirgin özelliktir. Ayrıca yürüme bozukluğu nedeni ile de hastalar tuvalete zamanında yetişememektedir. İlerleyen dönemlerde idrar inkontinansı başlar ve hasta frontal etkilenmesi nedeniyle bunu umursamaz.

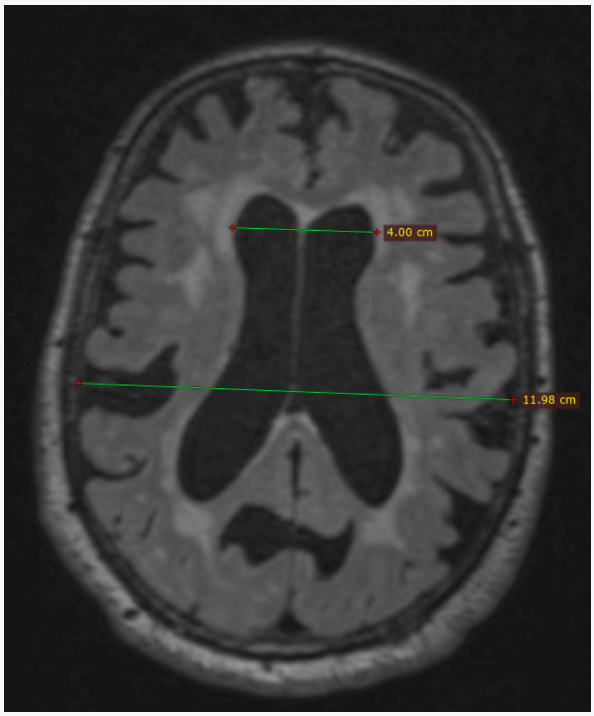
NBH hastalarında BOS basıncı normal olduğu için hastalarda genellikle kafa içi basınç artışını düşündüren başağrısı, bulantı kusma, görme kaybı ve papil ödem gibi bulgular olmaz.

Manyetik Resonans Görüntüleme Özellikleri

Kranial MRI ya da BT de NBH'nin ayırt edici özelliği; sulkuslar da genişleme yani atrofi ya da 3. ya da 4. ventrikülde tıkayıcı bir lezyon olmadan görünen ventrikülomegalidir.

Modifiye Evans İndeksinin 0.31 den büyük olması halinde ventrikülomegaliden söz edilir. Bu indeks, frontal ventriküllerin (en geniş olduğu kesitte) frontal hornların maksimum çapını, aynı seviyedeki kafatasının iç yüzeyindeki maksimum genişlikle karşılaştırarak hesaplanır. Bu ölçümler, koronal MRI'nın posterior kommisür seviyesinde bikallosal çizgiye dik olduğu durumlarda en güvenilir şekilde değerlendirilir [44,45] (Resim 1).

Ventrikülomegali, NBH için özel değildir ve bir sonraki adım, NBH'yi yaşa bağlı veya nörodejeneratif nedenlerle oluşan ventriküler genişlemeden ayırt etmek için kortikal atrofi derecesini incelemektir (bu durum hidrosefali ex Vacuo olarak adlandırılır). Ventriküler genişleme yaşla birlikte genellikle ilerleyen kortikal atrofi nedeniyle meydana gelir; bu genişleme hızı 60 yaşından sonra artar [46]. Genel olarak, yaşa veya nörodejeneratif demansa bağlı atrofi, hem ventrikül hem de sulkus boyutunun orantılı bir şekilde genişlemesine yol açar. Kallosal açı burada bize yardımcı olabilir. Korpus kallosumun sağ ve sol parçaları arasındaki açıdır (Ventriküllerin süperior duvarındaki). Posterior komissüre doğru ve anterior-posterior komissür çizgisine dik olarak ölçülür. NBH hastalarında genellikle <90° dir [47]. Şant yanıtını yordalayabileceğini belirten çalışmalar vardır [48,49]. iNBH'yi AH dan ayırmada, sensitivitesi %97, spesifitesi ise %88 dir [47] (Resim 2).



Resim 1. Evans indeksinin hesaplanması. Lateral ventrikülün frontal boynuzlarının maksimum genişliği (kısa çizgi) ve kafatasının iç tabanının maksimum genişliği (alttaki uzun çizgi) ölçülerek, oranları hesaplanır. Bu oranın 0,31'den büyük olması halinde lateral ventrikül genişlemiştir.

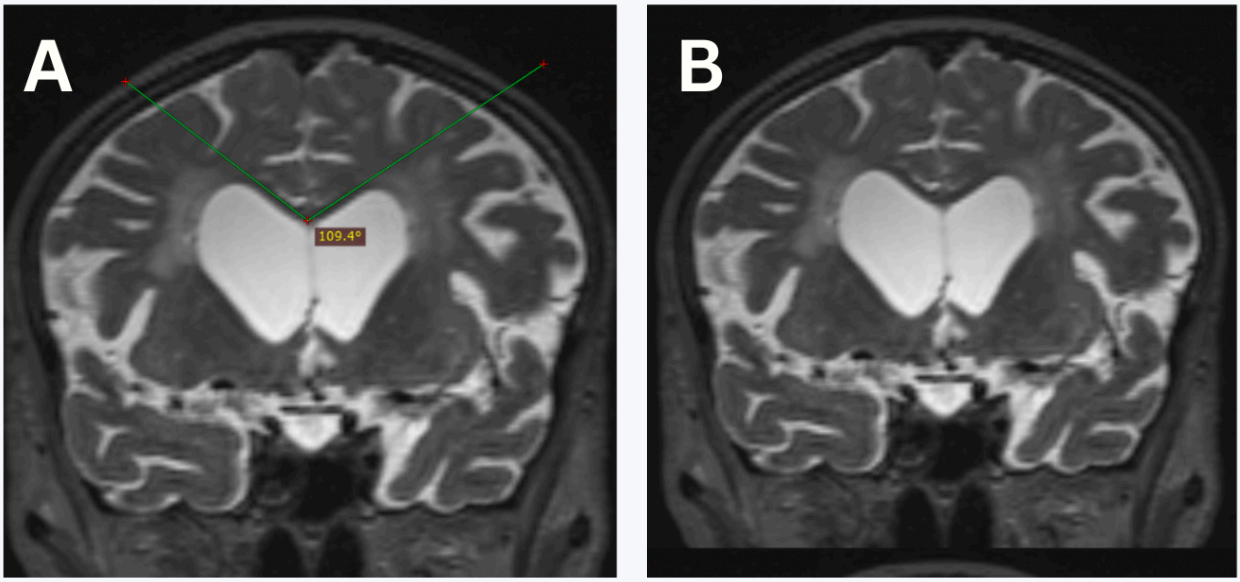
"Orantısız şekilde genişlemiş subaraknoid boşluk hidrosefali" (Disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus, DESH) terimi, NBH'nin özelliklerini tanımlamak için kullanılmıştır [50]. DESH'nin özellikleri; ventrikülomegali, en iyi koronal kesitte gösterilebilen; dar, yüksek konveksite ve medial subaraknoid boşluklar, orantısız genişlemiş silvian fissürler ve komşuluğunda atrofi olmayan fokal dilate sulkus görünümüdür. Bazı gözlemsel çalışmalar DESH 'ın şanta iyi yanıt cevabını yordalayan bir bulgu olduğunu göstermiştir [51,52] ve DESH terimi Japonların en son oluşturulan NBH kılavuzuna girmiştir [13]. (Resim 3)

Diffüz sulkus genişlemesi ile birlikte olan yaygın kortikal atrofi, NPH tanısının karşıtı bir durumu işaret eder ve şant uygulaması ile iyileşme olasılığının daha düşük olduğunu öngörür [53, 54]. Bununla birlikte, kortikal atrofiye bağlı sulkus genişlemesini, NBH'de meydana gelebilen sulkus içine hapsolmuş sıvı birikimlerinden ayırt etmek önemlidir. Bu fenomen ekstraventriküler hidrosefali olarak tanımlanmış ve bu sıvı birikimlerinin şant ile azaldığını ve hastalarda beyin dejenerasyonunun gösterilmediği otopsi bulgusunda gösterilmiştir [55].

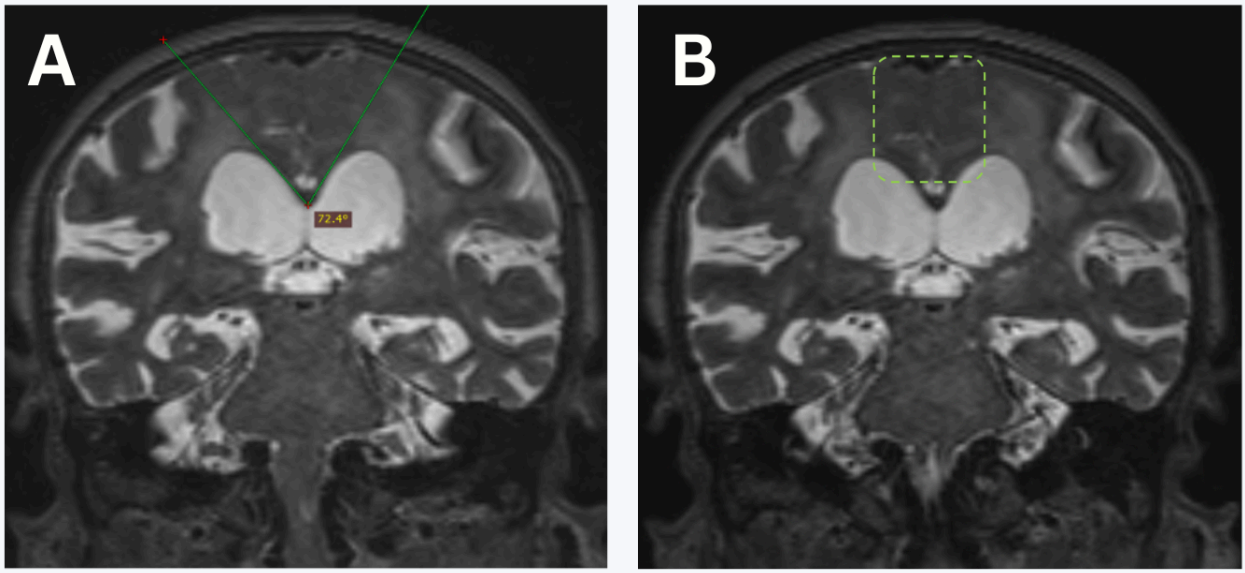
NBH hastalarında T2/FLAIR MR'da ventriküllerin etrafında yüksek sinyal intensitesi transependimal sıvı geçişini veya küçük damar hastalığını düşündürür. Bu görüntüyü yaşlılarda görünen bazen lökoariosis olarak da adlandırılan ak madde değişikliğinden ve subkortiakal vasküler demans değişikliklerinden ayırt etmek güçtür. Ak madde değişikliğinin yayılımı ile bilişsel bozukluğun ağırlığı korelasyon gösterir [56].

Ak madde lezyonları ile şant operasyonuna yanıt arasındaki ilişki de değişkendir. Ak madde lezyonları ne kadar yaygın ise şant sonrası iyileşme o kadar azdır [57,58] diyenlerin yanında, karşı görüş olarak bu hastalarda yanıtın iyi olacağı ile ilgili [54,59] ve sonuçla ilişkisi olmadığına ait de yayınlar vardır [60, 61]. Diğer bazı çalışmalarda şant uygulanan ve şanta yanıt veren hastalarda frontal ak madde lezyonlarında azalma saptanırken yanıt vermeyenlerde saptanmaması da ak madde lezyonlarının belki de geri dönüşümlü bir NBH'a sekonder durum olabileceğini düşündürtebilir [59, 60]. Ak madde lezyonlarının NBH'nin nedeni olmamakla beraber birliktelik gösterebileceği de olasıdır [62].

NBH hastalarında Sylvius kanalında akuadukt sinyal akımı kaybı görünebilir. Buna Akuadukt sinyal boşluğu denir ve akuaduktun içinde olması gerekenden fazla BOS akımı olduğunu gösterir. (Resim 3). Şanta verilecek yanıt ya da şant kararında bu bulgu kullanılmaz. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırılan çalışmalarda NBH hastaları ve aynı yaş aralığındaki sağlıklı bireylerde akım boşluğu açısından ve postop sonuçlar açısından bir fark saptanmamıştır [63].

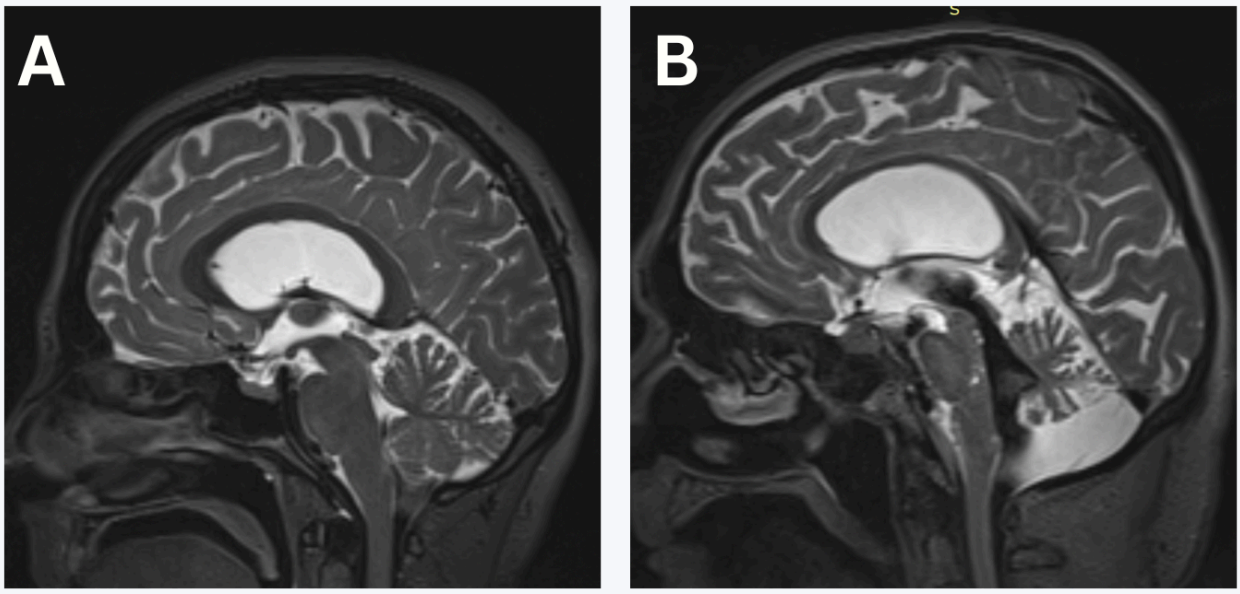


Resim 2. (A+B) Kortikal atrofisi olan bir hastada koronal MR T2 kesitinde normal kallozal açı, yüksek konveksite ve simetrik sulkuslar görülmektedir.



Resim 3. (A+B) NBH olan bir hastada koronal MR T2 kesitinde, genişlemiş ventriküller, daralmış kallosal açı ve DESH görülmektedir. *(NBH: Normal Basınçlı Hidrosefali. DESH: Disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus)*

Yeni bir çalışmaya göre farklı bir MR sekansı (3D-SPACE) ile akıma bağlı sinyal artefaktlarının görülebileceği ve serebral akuadukt ile 4. Ventrikül'deki bu akım artefaktlarının BOS akım dinamikleri hakkında bilgi verebileceği belirtilmiştir. [64] (Resim 4)



Resim 4. A: Normal olgu: zayıf akuaduktal sinyal kaybı (normodinamik BOS akımı); B: NBH: belirgin akuaduktal sinyal kaybı (hiperdinamik BOS akımı)

Ayırıcı Tanı

Hidrosefalinin bilinen bir sekonder nedeni yoksa idiyopatik NBH bir dışlama tanısıdır.

Özellikle kognitif bozulma ile giden dejeneratif hastalıklar ve parkinsonizm tabloları ayırıcı tanıya girmektedir. Ayrıca yaşla birlikte artan ventriküllerdeki büyüme de eklenince bu dejeneratif tabloların NBH'den ayırdedilmesi güçleşmektedir. Burada Hydrosefalus ex vacuo (Atrofiye sekonder hidrosefali) nin tanınması önemlidir.

Lewy cisimcikli demans (LBD); yürüme bozukluğu nedeniyle ayırıcı tanıya girebilir ancak bu hastalıkta gördüğümüz görsel halüsinasyonlar, bilişsel durumdaki dalgalanmalar, REM uykusu davranış bozukluğunun (RBD) olması ayırıcı tanıda işimizi kolaylaştırır.

Parkinson hastalığı (PH) bilişsel bozukluğu hastalığın daha ileri evrelerinde ortaya çıkar ve bu evrelerde genellikle hastalığın motor bulguları da ilerlemiştir ve NBH'i ayırt etmede yardımcı olacaktır.

Progresif supranükleer Felç (PSP) hastalarında göz hareket bozuklukları, rijidite ve erken düşmeler tabloya hakimdir. Ancak göz hareket bozuklukları hastalığı tanımada yardımcı olsa da ortaya çıkması bazen yıllar alacağı için hastanın ventrikülleri büyükse NBH ile erken dönemlerde karışıklık yaratabilir. Ayrıca PSP de, NBH de görmediğimiz yutma ve konuşma bozuklukları da belirgindir

Multisistem atrofi (MSA); belirgin otonomik bozukluk nedeniyle postural dengesizlikler, mesane ve barsak sorunları erkeklerde impotans ve anormal terleme ile NBH den ayırt edilebilir. Hastalarda parkinsonizm bulguları ya da serebellar ataksiye bağlı yürüme bozuklukları da görülebilir. İnspiratuar stridor, dizartri ve RBD NBH'den ayırt etmede önemlidir.

Kortikobazal sendrom (KBS); asimetrik ekstremite rijiditesi, distoni, miyoklonus, yabancı el fenomeni ve kortikal duyu kaybı bulguları ayırt edicidir. Hastaların çoğunda yürüme bozukluğu ve striatal atrofiye bağlı ventriküller olsa da genellikle asimetrik klinik tablo ile NBH den ayrılır.

Alzheimer Hastalığı (AH) ve serebrovasküler hastalığı (SVH) da ayırıcı tanıda değerlendirmek gerekir. Çünkü bu iki hastalık yaşlı popülasyonda sıktır ve genellikle ventrikülomegali de saptanır. AH ve SVH, NBH ile birlikte olabileceği gibi bu hastalıklar bazen NBH'de

taklit edebilir [65]. AH'da yürüme bozukluğu ve idrar kaçırma erken evrede görülmez. Demans, yürüme bozukluğundan önce başlar ve afazi özellikleri gösterirse ön planda AH düşünmek uygun olacaktır [19]. Vasküler komorbidite daha önce de belirttiğimiz gibi NBH'i sıktır ve klasik klinik gösteren hastalarda kliniği başka şekilde açıklayamıyorsak şant cerrahisine engel değildir.

Tanı

En son yayınlanan Japon tanı kriterlerine göre; Olası NBH tanısı için aşağıdakilerden 3'ünün de olması gerekmektedir:

- 1. >1 Klinik triad semptom (yürüme bozukluğu, bilişsel bozukluk, üriner semptomlar) olması ve açıklayacak başka hastalık yok
- 2. BOS basıncı 200 mmH2O'yi geçmemesi ve içeriğinin normal olması
- 3. Aşağıdaki inceleme özelliklerinden 1'inin olması:

(a) MRI'da DESH + YÜRÜME BOZUKLUĞU (Küçük adımla, ayaklarını sürüyerek, dönüşlerde instabilitenin belirginleştiği dengesiz yürüyüş)
(b) Semptomların LP/drenaj sonrası düzelmesi [14]

NBH tanısında bilişsel testler önemlidir. Minimental durum muayenesi (MMSE) genellikle frontal-subkortikal bulguları saptamakla yetersiz kalabildiği için ayrıntılı nöropsikolojik muayene yaptırmak gereklidir. Yürüyüş ve üriner bozukluk için alternatif nedenler gözden geçirilmelidir. Servikal ve lomber spondiloz, vestibüler bozukluk, osteoartrit, görme bozuklukları, periferik nöropatiler ve ilaç yan etkileri sorgulanmalıdır.

Tanıda görüntüleme önemlidir. Yürüme bozukluğu ile size gelen bir hastada bilişsel bozukluk ve/veya idrar kaçırma eşlik etse de etmese de MR'da atrofi olmaksızın ventrikülomegali varsa, 3. ya da 4. ventrküllerde tıkanıklık delili yoksa NBH ön tanıda şüphelenilmelidir.

Lomber ponksiyon (LP) tanıda kullandığımız ve operasyon için hasta seçiminde bizi yönlendiren poliklinik şartlarında yapabildiğimiz bir testtir. Hastadan lomber ponksiyon ile 30-50 mL BOS boşaltılır. LP öncesi hastanın yürüyüşü ve adım sayısı kaydedilir. LP sonrası 30-60 dk da ve ertesi gün hasta tekrar değerlendirilir. Burada belirli bir mesafedeki yürüyüşün hızı, adım mesafesi, 180-360 dereceyi kaç adımda döndüğü video ile kaydedilerek sayılır. Bu parametrelerde iyileşme olursa bu hastanın VP şanta daha iyi yanıt vereceği anlamına gelir. Çalışmaların çoğunda LP'ye verilen yanıtın mükemmel pozitif etkisi olduğu söylense de [66] bazılarında ise BOS boşaltma testinde hiç yanıt vermeyen hastaların bile cerrahi tedaviye yanıt verebileceği görüşü vardır [67,68,69]. Bir grup ise bu testin klinik ve radyolojik kriterlere ek katkı sağlamadığı görüşündedirler [70].

Eksternal lomber drenajda (ELD) lomber bölgeye takılan bir geçici kateterle 5-10 ml/saatte BOS boşaltılır. Hasta, hasta yakınları ve hekim 2-7 gün bir gözlemle klinik yanıtı gözlemler. Testin değeri tam olarak bilinmemektedir. Genellikle az sayıda çalışmalar mevcuttur. Dört çalışmayı kapsayan bir meta-analizde ELD'nin şant yanıtını değerlendirmede duyarlılığı %94 (CI 41-100 %), özgüllüğü ise %85 (33-100%) olarak bulunmuştur [71].

Tedavi (Ventrikülöperitoneal Şant)

Hasta seçimi iyi yapılırsa genellikle hastaların 1/2-2/3'ü şanttan faydalanabilir. 2013'te yayınlanan bir sistematik derlemeye göre, 1990 larda şant sonrası devam eden düzelme %40 larda iken, 2000 lerde %70, 2006 da ise %73 bulunmuştur. Mortalite oranı ise 1970 lerde %9,5 iken 2006 da %0,2 ye düşmüştür [72].

Şant için hasta seçimi hasta bazında değerlendirilmelidir. Tipik klinik ve radyolojik bulguları olan ve boşaltıcı LP'ye pozitif yanıt veren ve negatif prognoz faktörü olmayan hastalara şant önerilmelidir. Erken demans gelişmesi, orta-ileri demans, 2 yıldan fazla demans öyküsü, yürüme bozukluğu olmaması ya da demans tanısı sonrası ortaya çıkması, alkolizm ve MRI'da yaygın ak madde hastalığı, diffuz sulkus genişlemesi ve medial temporal atrofisi olmasının şant için kötü yanıt belirteci olduğu düşünülür [39, 73, 74, 75]. Eğer yürüme bozukluğu ile yakınmalar başlarsa, yürüme bozukluğu en belirgin semptom ise, semptomlar 6 aydan daha kısa süredir varsa ve iNBH düşünülüyorsa bu hastalar şanta daha iyi yanıt verir [5,

57, 73]. Çalışmaların çoğu yaşın operasyonun sonucunu etkilemeyeceği yönündedir [57]. İdrar kaçırma genellikle geç bulgudur ve hastanın ameliyat şansı üzerine bir etkisi yoktur [16, 67].

Cerrahi yöntem seçiminde; ventrikülоloperitoneal (VP), ventriküloatrial ve lumboperitoneal şant yapılabilir. Birbirlerine üstünlükleri gösterilmemiştir [76]. En sık VP şant kullanılmaktadır. Cerrah istediği ve daha yatkın olduğu yöntemi seçebilir.

Cerrahi Komplikasyonlar

Cerrahi komplikasyonlar; şantın fazla drenaj yapması, enfeksiyon, şantın çalışmaması olabilir.

Şantın fazla BOS drenajı, şant sonrası ilk yıl içinde karşılaşılan en sık komplikasyondur ve hastaların 1/3'ünde görülebilir [67, 77, 78]. Aseptomatik olabileceği gibi geçmeyen veya postural başağrıları ya da MR'da subdural efüzyondan subdural kanamaya kadar görülebilen bulgu da verebilir.

Enfeksiyon genellikle şant sonrası ilk ayda olmakla birlikte daha sonraları da oluşabilir En fazla cilt florasından bulaşma ile olur. Başağrısı, halsizlik, bulantı, kusma ve ateş görülebilir. Tanı için kateterden direkt BOS aspirasyonu yapılır. Antibiyotikli şant kateterleri önerilmektedir [79].

Postop iyileşme göstermeyen hastalarda şantın çalışmadığı akla gelmeli ve şant ayarlarını düzenlemek gerekmektedir [57]. Son zamanlarda, 2.461 hastayı kapsayan geniş bir meta-analiz, hastaların %74'ünde üç ayda, %79'unda 12 ayda ve %72'sinde üç yılda şant sonrası iyileşmeler bulmuştur [3, 76]. Komplikasyon oranları arasında subdural hematomlar için %9, hemorajik veya iskemik olaylar için %2, enfeksiyonlar için %2, nöbetler için %2, revizyon oranı %16 ve mortalite oranı %1,5'tir [3, 76].

Hastalar olası komplikasyonlar için düzenli aralıklarla muayene ve görüntülemelerle takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, et al. Symptomatıc occult hydrocephalus wıth "normal" cerebrospınal-fluid pressure.A treatable syndrome. N Engl J Med 1965; 273:117-26
2. Hakim S,Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure.Obsevations on cerebrospinal fluid hydrodynamics.J Neurol Sci 1965; 2:307-27
3. Tipton PW, Elder BD, Cogswell PM, Radford NG. Normal pressure hydrocephalus, or Hakim syndrome: review and update. Neurologia i Neurochirurgia Polska Polish Journal of Neurology and Neurosurgery, 2024, Volume 58, no. 1, pages: 8-20
4. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. Neurobiol Aging 1997; 18:351
5. Bø SH, Lundqvist C. Cerebrospinal fluid opening pressure in clinical practice - a prospective study. J Neurol. 2020; 267[12]: 3696-3701
6. Graff-Radford NR, Godersky JC. Symptomatic congenital hydrocephalus in the elderly simulating normal pressure hydrocephalus. Neurology 1989; 39:1596.
7. Missoni P, Paolini S, Curra A.From congenital to idiopathic adult hydrocephalus:A hystorical research.Brain 2010; 133: 1836-49
8. Oliveria LM, Nitrini R, Roman GC. Normal pressure hydrocephalus .A ciritical review. Dement Neuropsychol 2019;13:133-43
9. Shenkin HA, Greenberg J., Bouzarth WF, Gutterman P, Morales JO. Ventricular shunting for releif of senile symptoms.JAMA 1973;225:1486-89
10. Jones HC, Klinge PM. Hydrocephalus 2008,17-20th September,Hannover Germany:a conference report.Cerebrospinal Fluid Res.2008; 16; 5: .19
11. Ishikawa M, et al. Neurol Med Chir (Tokyo);2004: 44: 222-24
12. Relkin N, et al. Neurosurgery 2005; 57 (3 suppl):S4-S16
13. Mori E, Ishikawa M, Kato T, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. Neurol Med Chir (Tokyo) 2012; 52:775.
14. Nakajıma M, Yamada S, Mıyajıma M et al. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. Neurol Med Chir (Tokyo) 61, 63-97, 2021
15. Zaccaria V, Bacigalupo I, Gervasi G, et al. A systematic review on the epidemiology of normal pressure hydrocephalus. Acta Neurol Scand 2020; 141:101.
16. Krauss JK, Regel JP, Vach W, et al. White matter lesions in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and in an age-matched control group: a comparative study. Neurosurgery 1997; 40:491.
17. Tisell M, Höglund M, Wikkelsø C. National and regional incidence of surgery for adult hydrocephalus in Sweden. Acta Neurol Scand 2005; 112:72.
18. Klassen BT, Ahlskog JE. Normal pressure hydrocephalus: how often does the diagnosis hold water? Neurology 2011; 77:1119.
19. Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, et al. Nationwide hospital-based survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus in Japan: Epidemiological and clinical characteristics. Brain Behav 2017; 7:e00635.
20. Petersen RC, Mokri B, Laws ER Jr. Surgical treatment of idiopathic hydrocephalus in elderly patients. Neurology 1985; 35:307.
21. Black PM, Ojemann RG, Tzouras A. CSF shunts for dementia, incontinence, and gait disturbance. Clin Neurosurg 1985; 32:632
22. Marmarou A, Young HF, Aygok GA, et al. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. J Neurosurg 2005; 102:987.
23. Graff-Radford NR, Godersky JC. Normal-pressure hydrocephalus. Onset of gait abnormality before dementia predicts good surgical outcome. Arch Neurol 1986; 43:940.
24. Krefft TA, Graff-Radford NR, Lucas JA, Mortimer JA. Normal pressure hydrocephalus and large head size. Alzheimer Dis Assoc Disord 2004; 18:35.
25. McComb JG, Bradley WG Jr, Safar FG, et al. Is a large hat size hazardous to your health? AJNR Am J Neuroradiol 2004; 25:1454.
26. Krauss JK, Regel JP, Vach W, et al. Vascular risk factors and arteriosclerotic disease in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly. Stroke 1996; 27:24.
27. Graff-Radford NR, Godersky JC. Idiopathic normal pressure hydrocephalus and systemic hypertension. Neurology 1987; 37:868.
28. Jaraj D, Agerskov S, Rabiei K, et al. Vascular factors in suspected normal pressure hydrocephalus: A population-based study. Neurology 2016; 86:592.
29. Bradley WG. Normal pressure hydrocephalus: new concepts on etiology and diagnosis. AJNR Am J Neuroradiol 2000; 21:1586.
30. Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, et al. Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: randomized comparison of low- and medium-pressure shunts. J Neurosurg 1998; 88:490.
31. Bech RA, Juhler M, Waldemar G, et al. Frontal brain and leptomeningeal biopsy specimens correlated with cerebrospinal fluid outflow resistance and B-wave activity in patients suspected of normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery 1997; 40:497.
32. Bech RA, Waldemar G, Gjerris F, et al. Shunting effects in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus; correlation with cerebral and leptomeningeal biopsy findings. Acta Neurochir (Wien) 1999; 141:633.

33. Kuriyama N, Tokuda T, Miyamoto J, et al. Retrograde jugular flow associated with idiopathic normal pressure hydrocephalus. Ann Neurol 2008; 64:217.
34. Espay AJ, Da Prat GA, Dwivedi AK, et al. Deconstructing normal pressure hydrocephalus: Ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration. Ann Neurol 2017; 82:503.
35. Huovinen J, Kastinen S, Komulainen S, et al. Familial idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neurol Sci 2016; 368:11.
36. Morimoto Y, Yoshida S, Kinoshita A, et al. Nonsense mutation in CFAP43 causes normal- pressure hydrocephalus with ciliary abnormalities. Neurology 2019; 92:e2364.
37. Sato H, Takahashi Y, Kimihira L, et al. A Segmental Copy Number Loss of the SFMBT1 Gene Is a Genetic Risk for Shunt-Responsive, Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH): A Case-Control Study. PLoS One 2016; 11:e0166615.
38. Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. Neurosurgery 2001; 49:1166.
39. Lenfeldt N, Larsson A, Nyberg L, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: increased supplementary motor activity accounts for improvement after CSF drainage. Brain 2008; 131:2904.
40. Fisher CM. Communicating hydrocephalus. Lancet 1978; 1:37.
41. Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drücke H, et al. Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70:289.
42. Sudarsky L, Simon S. Gait disorder in late-life hydrocephalus. Arch Neurol 1987; 44:263.
43. Graff-Radford NR, Godersky JC, Jones MP. Variables predicting surgical outcome in symptomatic hydrocephalus in the elderly. Neurology 1989; 39:1601
44. Gyldensted C. Measurements of the normal ventricular system and hemispheric sulci of 100 adults with computed tomography. Neuroradiology 1977; 14:183.
45. Ryska P, Slezak O, Eklund A, et al. Variability of Normal Pressure Hydrocephalus Imaging Biomarkers with Respect to Section Plane Angulation: How Wrong a Radiologist Can Be? AJNR Am J Neuroradiol 2021; 42:1201.
46. Barron SA, Jacobs L, Kinkel WR. Changes in size of normal lateral ventricles during aging determined by computerized tomography. Neurology 1976; 26:1011
47. Ishii K, Kanda T, Harada A, et al.: Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pres- sure hydrocephalus. Eur Radiol 18: 2678-2683, 2008
48. Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, Larsson EM:The callosal angle measured on MRI as a predictor of outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. J Neurosurg 120: 178-184, 2014
49. Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, Larsson EM: Preoperative prognostic value of MRI findings in 108 patients with idiopathic normal pressure hydroceph- alus. AJNR Am J Neuroradiol 35: 2311-2318, 2014
50. Kitagaki H, Mori E, Ishii K, et al. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19:1277.
51. Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, et al. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. Cerebrospinal Fluid Res 2010; 7:18.
52. Shinoda N, Hirai O, Hori S, et al. Utility of MRI-based disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus scoring for predicting prognosis after surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: clinical research. J Neurosurg 2017; 127:1436.
53. Black PM. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Results of shunting in 62 patients. J Neurosurg 1980; 52:371.
54. Thomsen AM, Børgesen SE, Bruhn P, Gjerris F. Prognosis of dementia in normal-pressure hydrocephalus after a shunt operation. Ann Neurol 1986; 20:304.
55. McCarty AM, Jones DT, Dickson DW, Graff-Radford NR. Disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH) in normal pressure hydrocephalus misinterpreted as atrophy: autopsy and radiological evidence. Neurocase 2019; 25:151.
56. Iddon JL, Pickard JD, Cross JJ, et al. Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease: a pilot study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67:723.
57. Vanneste JA. Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. J Neurol 2000; 247:5.
58. Krauss JK, Droste DW, Vach W, et al. Cerebrospinal fluid shunting in idiopathic normal- pressure hydrocephalus of the elderly: effect of periventricular and deep white matter lesions. Neurosurgery 1996; 39:292.
59. Tullberg M, Hultin L, Ekholm S, et al. White matter changes in normal pressure hydrocephalus and Binswanger disease: specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and demyelination. Acta Neurol Scand 2002; 105:417.
60. Tullberg M, Jensen C, Ekholm S, Wikkelsø C. Normal pressure hydrocephalus: vascular white matter changes on MR images must not exclude patients from shunt surgery. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22:1665.

61. Bradley WG Jr, Whittemore AR, Watanabe AS, et al. Association of deep white matter infarction with chronic communicating hydrocephalus: implications regarding the possible origin of normal-pressure hydrocephalus. AJNR Am J Neuroradiol 1991; 12:31.
62. Krauss JK, Regel JP, Vach W, et al. Flow void of cerebrospinal fluid in idiopathic normal pressure hydrocephalus of the elderly: can it predict outcome after shunting? Neurosurgery 1997; 40:67.
63. Krauss JK, Halve B. Normal pressure hydrocephalus: survey on contemporary diagnostic algorithms and therapeutic decision-making in clinical practice. Acta Neurochir (Wien) 2004; 146:379.
64. Naldemir IF, Karaman AK, Ogul H, et al. Visual assessment of cerebrospinalfluid flow Dynamics using 3D T2-weighted SPACE sequence-based classification system. Acta Radiol 2024 Nov 03 (Online ahead of print)
65. Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, et al. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus - research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. Fluids Barriers CNS 2013; 10:22.
66. Wikkelsö C, Andersson H, Blomstrand C, et al. Normal pressure hydrocephalus. Predictive value of the cerebrospinal fluid tap-test. Acta Neurol Scand 1986; 73:566.
67. Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. Neurosurgery 2001; 49:1166.
68. Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RT, Vanneste JA. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72:503.
69. Kahlon B, Sundbärg G, Rehncrona S. Comparison between the lumbar infusion and CSF tap tests to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73:721.
70. Malm J, Kristensen B, Karlsson T, et al. The predictive value of cerebrospinal fluid dynamic tests in patients with th idiopathic adult hydrocephalus syndrome. Arch Neurol 1995; 52:783.
71. Nunn AC, Jones HE, Morosanu CO, et al. Extended lumbar drainage in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. Br J Neurosurg 2021; 35:285.
72. Toma AK, Papadopoulos MC, Stapleton S, et al. Systematic review of the outcome of shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Acta Neurochir (Wien) 2013; 155:1977.
73. Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. Neurosurgery 2001; 49:1166.
74. Petersen RC, Mokri B, Laws ER Jr. Surgical treatment of idiopathic hydrocephalus in elderly patients. Neurology 1985; 35:307.
75. Marmarou A, Young HF, Aygok GA, et al. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. J Neurosurg 2005; 102:987.
76. Giordan E, Palandri G, Lanzino G, et al. Outcomes and complications of different surgical treatments for idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. J Neurosurg 2018; :1-13
77. Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, et al. Dutch normal-pressure hydrocephalus study: prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid. J Neurosurg 1997; 87:687.
78. Khan QU, Wharen RE, Grewal SS, et al. Overdrainage shunt complications in idiopathic normal-pressure hydrocephalus and lumbar puncture opening pressure. J Neurosurg 2013; 119:1498.
79. Pujari S, Kharkar S, Metellus P, et al. Normal pressure hydrocephalus: long-term outcome after shunt surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79:1282.

3

Prion Hastalıkları

BARIŞ TOPÇULAR[1], YILDIZHAN ŞENGÜL[2]

[1]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0001-9929-8000

[2]Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Bilimler Bölümü, Nöroloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye
ORCID: 0000-0002-5087-9944

Giriş

Prion hastalıkları, nörobilim ve moleküler biyoloji alanlarında en çok ilgi çeken ve tartışılan konulardan biridir [1]. Bu hastalıklar, proteinin yapısal dönüşümü yoluyla oluşan ve şu ana kadar bilinen diğer enfeksiyöz ajanlardan farklı bir mekanizma ile yayılan hastalık grubunu temsil eder. Prion terimi ilk kez Stanley Prusiner tarafından 1982 yılında, 'proteinaceous infectious particle' ("protein yapısında enfeksiyöz partikül") ifadesinden türetilmiştir [2]. Bu tanım, klasik mikroorganizmalardan farklı olarak, prion proteinlerinin (PrP) herhangi bir nükleik asit (DNA veya RNA) içermeyen enfeksiyöz bir ajan olduğunu vurgular. Bu hastalıklar, doğada hem hayvanlarda hem de insanlarda görülmekte olup, hem sporadik, hem kalıtsal hem de kazanılmış formlarda ortaya çıkabilir [3]. İnsanlarda prion hastalıklarının örnekleri arasında Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJD), Gerstmann-Sträussler-Scheinker sendromu (GSS), fatal ailevi uykusuzluk hastalığı (FFI) ve kuru yer almaktadır.

Tarihçe ve Kavramsal Çerçeve

Prion hastalıklarının tarihi, özellikle 20. yüzyılda önemli buluşların yapıldığı bir dönemi temsil eder. Bu hastalıkların tarihçesi, bilimsel keşifler, kavramsal dönüşümler ve moleküler biyolojideki yeni anlayışlarla doludur.

İlk Keşifler

1957 yılında Carleton Gajdusek ve Vincent Zigas, Yeni Gine'de Fore kabilesi arasında "kuru" olarak bilinen ve nörodejeneratif bir hastalık olan bu rahatsızlığı tanımlamışlardır. Bu hastalık, özellikle endokannibalizm yoluyla yayılımıyla öne çıkmıştır [4]. Bu keşif, prion hastalıklarının bulaşıcılık mekanizmasını anlamak için kritik bir dönüm noktası olmuştur. Stanley Prusiner, 1982'de "prion" kavramını ortaya atarak, prion hastalıklarının enfeksiyöz nitelikteki proteinler tarafından oluşturulduğunu öne sürmüştür [2]. Prusiner'ın bu buluşu, nükleik asit olmaksızın bir proteinin enfeksiyöz ajan olarak işlev görebileceği paradigmasını tanımlamıştır. Bu kavram, bilim dünyasında derin bir etki yaratmış ve klasik enfeksiyon kuramının ötesine geçen yeni bir biyolojik mekanizma önermiştir. Prusiner, bu çalışmalarıyla 1997 Nobel Tıp Ödülü'ne layık görülmüştür [2].

Gajdusek'in keşifleri, kuru hastalığının, CJD ve GSS gibi diğer insan prion hastalıklarıyla ilişkisini anlamak için de temel oluşturmuştur [4]. Kuru hastalığının patogenezinde çalışan bilim insanları, bu hastalığın bulaşıcılık mekanizmasının benzersizliğini ve insan

nörodejeneratif hastalıklarındaki yeri üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmalar, hem enfeksiyöz hastalık biyolojisi hem de moleküler patoloji alanlarında çok sayıda yeni hipotezin gelişmesine yol açmıştır.

Prion kavramının ortaya atılmasından sonra, nörodejeneratif hastalıkların temel mekanizmalarının anlaşılması önem kazanmıştır. Prion proteinlerinin (PrP) yapısal değişimle enfeksiyöz forma (PrP^Sc) dönüşmesi, nörodejeneratif hastalıkların Alzheimer ve Parkinson gibi proteinopatilerle ilişkisinin değerlendirilmesine olanak sağlamıştır [5].

Kavramsal Çerçeve

Prion hastalıklarının temel kavramsal çerçevesi, özellikle protein katlanması ve çoklu konformasyon hipotezi üzerine inşa edilmiştir. Bu hipoteze göre, normal α-sarmal yapıdaki prion proteini (PrP^C), anormal β-tabakaları ağırlıklı patojenik forma (PrP^Sc) dönüştüğünde, kendisini çevreleyen diğer PrP^C proteinlerini de enfeksiyöz forma dönüştürerek bir zincir reaksiyonunu başlatır [6]. Bu dönüşüm mekanizması, "şablonla yönlendirilmiş dönüşüm" kavramıyla ifade edilir.

Bu tarihi ve kavramsal gelişmeler, prion hastalıklarının tanı ve tedavisinde yöntemlerin geliştirilmesi için de temel oluşturmuştur. Bu bağlamda, prion hastalıklarını tanımlamak, nöropatolojik analizler, genetik testler ve biyobelirteçlerin kullanımına dayalı ileri tekniklerin gelişimini sağlamıştır. Bu bilgiler, hastalığın erken tanısı ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde büyük bir rol oynamıştır.

1. Patogenez

Prion hastalıklarının patogenezi, normal prion proteininin (PrP^{C}) patojenik forma (PrP^{Sc}) yapısal dönüşümüne dayanır. Bu dönüşüm, proteinin α-sarmal yapıdan β-tabaka ağırlıklı yapıya geçmesiyle karakterizedir. PrP^{Sc}, PrP^{C}'nin şeklini kopyalayan bir şablon görevi görür ve bu dönüşüm zincir reaksiyonu şeklinde ilerler. Bu mekanizma, "şablonla yönlendirilmiş dönüşüm" (template-directed conversion) olarak bilinir [7].

1.1. Yapısal Değişiklikler ve Protein Agregasyonu

Prion proteini $PrP^{C,}$ sağlıklı bireylerde hücresel zar üzerinde bulunan α-sarmal yapıda bir proteindir. Ancak PrP^{Sc}formuna dönüştüğünde, β-tabakalı bir yapıya dönüşür. Bu yapısal değişiklik, proteinin çözünmez ve proteolitik yıkıma dirençli olmasına neden olur. $PrP^{Sc,}$ diğer normal PrP^{C} moleküllerini de kendine benzer bir yapıya dönüştürerek zincirleme bir reaksiyonu başlatır [8]. Bu dönüşüm süreci, sinir sistemi boyunca yayılmaya başlar ve hastalığın ilerlemesine neden olur.

1.2. Spongiform Dejenerasyon ve Nöron Hasarı

Prion hastalıklarının en belirgin özelliği, beyin dokusunda süngerimsi (spongiform) dejenerasyonun meydana gelmesidir [9]. Bu durum, nöron kaybına, astrogliyoza ve sinir hücrelerinde vakuol oluşumuna yol açar. Nöronlarda mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve otofajik yollardaki bozukluklar da bu süreçte önemli rol oynar. Nöron kaybı, sinaptik iletimde bozulma, davranış değişiklikleri ve bilişsel gerileme gibi klinik belirtilerle sonuçlanır.

1.3. Amiloid Plak Oluşumu

PrP^{Sc}'nin birikimi, amiloid plakların oluşumuyla sonuçlanır. Bu plaklar, nöronlar arası boşluklarda birikerek nöral iletişimi bozabilir. Bu tür amiloid yapılar, Alzheimer hastalığı gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda da görülür, ancak prion hastalıklarında farklı bir protein türü (PrP^{Sc}) bu oluşumdan sorumludur [10]. Bu amiloid yapılar, beyin dokusunun normal yapısını bozarak sinir hücreleri arasındaki iletişimi kesintiye uğratır.

1.4. Mitokondriyal Disfonksiyon ve Oksidatif Stres

Prion hastalıklarında mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres, temel patolojik mekanizmalardandır [11]. PrP^Sc'nin birikimi, mitokondriyal işlevlerin bozulmasına neden olarak enerji üretimini olumsuz etkiler. Bu süreç, hücre içi reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmasına yol açar ve oksidatif hasarı tetikler. ROS birikimi, hücresel proteinlerin, lipidlerin ve DNA'nın zarar görmesine neden olarak nöron kaybını hızlandırır.

1.5. Otofaji ve Proteazom Disfonksiyonu

Otofaji ve proteazom yıkım yolları, hücredeki anormal proteinlerin ortadan kaldırılmasında önemli rol oynar. Ancak prion hastalıklarında, PrP^{Sc}'nin birikimi bu sistemleri bozar. PrP^{Sc}, otofaji yoluyla temizlenemediği için, lizozomal disfonksiyon meydana gelir [12]. Ayrıca, proteazom sistemi de bu proteinleri yeterince etkili bir şekilde parçalayamaz; bu da hücre içi protein birikimini artırır. Bu mekanizma, nöronların fonksiyon kaybına ve nihayetinde ölümüne yol açar.

1.6. İmmün Yanıt ve İnflamasyon

Prion hastalıklarında, merkezi sinir sistemi içindeki bağışıklık sistemi yanıtı da önemlidir. Mikroglial hücreler, PrP^Sc'yi algılayarak inflamatuvar yanıtı tetikler [13]. Bu inflamasyon süreci, glial proliferasyon ve nöronal hasarı hızlandırır. Bununla birlikte, inflamasyonun hastalığın ilerlemesinde aktif bir rol oynayıp oynamadığı hala tartışılmaktadır.

2. Bulaşma Mekanizmaları

Prion hastalıklarının patojenik formu çeşitli yollarla bulaşabilir. Bunlar:

2.1. Sporadik Dönüşüm

Normal PrP^{C}'nin rastgele mutasyonlarla PrP^{Sc}'ye dönüşmesi sonucu ortaya çıkar.

2.2. Kalıtsal Mutasyonlar

PRNP genindeki mutasyonlar, prion hastalıklarının kalıtsal formlarının ortaya çıkmasına neden olur.

2.3. Enfeksiyöz Bulaşma

Kontamine doku, cerrahi aletler, beyin dokusu, kornea nakli veya enfekte kan yoluyla bulaşabilir.

3. İnsan Prion Hastalıkları

3.1. Giriş

İnsan prion hastalıkları, bulaşıcı süngerimsi ensefalopatiler (TSE) olarak bilinen, ilerleyici ve ölümcül nörodejeneratif hastalıklardır [14]. Bu hastalıklar, nöral dokuda yanlış katlanmış prion proteininin (PrP^Sc) birikmesiyle karakterize edilir. Prion hastalıkları, bulaşıcı özellik göstermeleri ve klasik enfeksiyöz ajanlardan farklı olmaları nedeniyle dikkat çekmektedir. Bu hastalıklar sporadik, kalıtsal ve kazanılmış formlar olarak sınıflandırılır [15]. Bu bölümde, insan prion hastalıklarının türleri, klinik özellikleri, biyobelirteçleri, tanı ve tedavi yaklaşımları ele alınacaktır.

3.2. Sporadik Prion Hastalıkları

3.2.1. Sporadik Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (sCJD)

Sporadik Creutzfeldt-Jakob hastalığı (sCJD), tüm prion hastalıklarının %85-90'ını oluşturan en yaygın formdur [16]. Klinik belirtiler arasında hızlı ilerleyen demans, miyoklonus, ataksi ve görme bozuklukları yer alır. Tanı, BOS'ta 14-3-3 proteininin varlığı, MRG'de kortikal kurdelenme ve EEG'de periyodik komplekslerin varlığı ile konur. RT-QuIC testi, PrP^Sc'nin varlığını yüksek duyarlılıkla tespit edebilen önemli bir tanı aracıdır.

3.2.2. Sporadik Fatal Uykusuzluk (sFI)

Sporadik fatal uykusuzluk (sFI), nadir görülen bir prion hastalığıdır. Uykusuzluk, otonom disfonksiyon, motor bozukluklar ve bilişsel gerileme ile kendini gösterir [17]. Talamik hiperintensite, MRG bulgularında sıkça gözlenir. Tanı, klinik bulgular, nörogörüntüleme ve RT-QuIC testine dayanır.

3.3. Kazanılmış Prion Hastalıkları

3.3.1. İatrojenik Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (iCJD)

İatrojenik CJD (iCJD), kontamine cerrahi aletler, kornea grefti ve kontamine hormon preparatları ile bulaşır [18]. Klinik tablo, sCJD'ye benzer ancak genellikle daha yavaş ilerler. MRG'de bazal gangliyon ve/veya kortikal hiperintensite ve EEG'de periyodik keskin dalgalar gözlemlenebilir. Tanı, biyobelirteçlerin tespiti ve nörogörüntüleme bulguları ile desteklenir.

3.3.2. Varyant Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (vCJD)

Varyant CJD (vCJD), Bovine Spongiform Ensefalopati (BSE) ile kontamine et ürünleriyle bulaşır [19]. Bu hastalık, psikiyatrik semptomlar, ağrılı disestezi ve ataksi ile başlar. Tanı, MRG'de bilaterel pulvinar hiperintensite ve RT-QuIC testi ile konur. Biyobelirteçlerin kullanımı, erken tanıda önemlidir.

3.4. Kalıtsal Prion Hastalıkları

3.4.1. Fatal Ailevi Uykusuzluk (FFI)

Fatal ailevi uykusuzluk (FFI), D178N mutasyonu ve kodon 129'da metionin aleli ile ilişkilidir [20]. Uyku bozukluğu, otonomik disfonksiyon, motor bozukluklar ve bilişsel gerileme ile karakterizedir. Tanıda, PET taramalarında talamik hipometabolizma ve RT-QuIC testi kullanılabilir.

3.4.2. Gerstmann-Sträussler-Scheinker Sendromu (GSS)

Gerstmann-Sträussler-Scheinker sendromu (GSS), PRNP P102L mutasyonu ile ilişkilidir [21]. Ataksi, motor disfonksiyon ve bilişsel bozukluk ile karakterizedir. MRG'de serebellar atrofi vardır ve moleküler analizle tanı konur. RT-QuIC testi, biyobelirteç olarak kullanılabilir.

4. İnsan Prion Hastalıklarının Tanısı

İnsan prion hastalıkları, merkezi sinir sistemini etkileyen nadir, ilerleyici ve ölümcül nörodejeneratif hastalıklardır. Bu hastalıkların tanısı genellikle klinik

değerlendirme, nörogörüntüleme, EEG, biyobelirteç analizleri, genetik testler ve nöropatolojik incelemelere dayanır [22].

4.1. Klinik Değerlendirme

Tanının ilk adımı, detaylı bir klinik değerlendirme ve hasta öyküsünün alınmasıdır. Özellikle hızla ilerleyen demans, motor bozukluklar ve psikiyatrik belirtiler, prion hastalıklarını düşündüren temel klinik bulgulardır [23]. Klinik değerlendirme sırasında dikkate alınması gereken noktalar:

- **Semptomların Başlangıç Hızı ve İlerleme Şekli:** Sporadik CJD gibi hastalıklar, genellikle birkaç hafta ila aylar içinde belirgin kognitif ve motor bozukluklara yol açar. Daha yavaş ilerleyen GSS gibi türler, tanıyı zorlaştırabilir.
- **Aile Öyküsü:** GSS ve FFI gibi genetik prion hastalıklarında PRNP gen mutasyonları sık görüldüğünden, aile öyküsü sorgulanmalıdır.
- **Psikiyatrik Belirtiler:** Psikiyatrik semptomlar başlangıçta dikkat çekici olabilir ve yanlış tanılara yol açabilir. Özellikle vCJD'de bu belirtiler tanıda önemli bir ipucu sağlar.

4.2. Kognitif Belirtiler

Kognitif bozukluklar, prion hastalıklarının en yaygın ve erken görülen belirtilerindendir. Bu belirtiler, beynin özellikle kortikal bölgelerinin etkilenmesiyle ortaya çıkar.

- **Hafıza Kaybı:** Hastaların çoğunda ilk fark edilen semptom kısa süreli hafıza kaybıdır. Hafıza bozuklukları ilerledikçe, hastalar yakın tarihli olayları hatırlamakta zorlanır ve günlük yaşam aktivitelerinde yardıma ihtiyaç duyar.
- **Konsantrasyon Eksikliği ve Bilgi İşleme Hızı:** Dorsolateral prefrontal korteksin etkilenmesiyle bilgi işleme hızında azalma ve dikkat eksikliği ortaya çıkar.
- **Problem Çözme ve Planlama Güçlüğü:** İlerleyen evrelerde frontal korteks disfonksiyonu nedeniyle yürütücü işlevler bozulur.
- **Afazi ve Apraksi:** İleri evrelerde konuşma ve motor planlama işlevlerinde bozulma ortaya çıkar.
- **Demans:** Prion hastalıklarının çoğu, özellikle sporadik CJD gibi hızlı ilerleyen formlar, demansla sonuçlanır.

4.3. Motor Belirtiler

Motor belirtiler, prion hastalıklarında genellikle kognitif bozukluklardan sonra gelişir.

- **Ataksi:** Serebellumun etkilenmesi sonucunda dengesizlik, koordine hareketlerde zorluk ve düşmeler ortaya çıkar.
- **Miyoklonus:** İstem dışı kas kasılmaları, özellikle sporadik CJD'nin karakteristik bir motor belirtisidir.
- **Tremor ve Koreiform Hareketler:** Prion birikiminin bazal ganglionları etkilemesiyle, Parkinsonizm benzeri tremor ve koreiform hareketler gelişebilir.
- **Spastisite ve Paralizi:** Motor korteksin ileri düzeyde etkilenmesi ve spinal yolların disfonksiyonu sonucunda, kaslarda spastisite ve paralizi görülebilir.

4.4. Elektroensefalografi (EEG)

EEG, Creutzfeldt-Jakob hastalığının (CJD) tanısında önemli bir araçtır. EEG bulguları, prion hastalıklarının tanısında karakteristik olabilecek bazı değişiklikleri gösterebilir [24]:

- **Periodik Keskin Dalga Kompleksleri (PSWC):** Klasik CJD'de, özellikle sporadik CJD'de, EEG'de PSWC görülmesi oldukça ayırt edici bir bulgudur.
- **Fonksiyonel Yavaşlama:** Prion hastalığının erken dönemlerinde jeneralize yavaşlama gözlenebilir.
- **Diğer Anormal Bulgular:** EEG'de asimetrik yavaş dalga aktivitesi veya yaygın yavaşlama gözlemlenebilir. Bu bulgular Alzheimer hastalığı veya diğer demans türleriyle karışabileceği için dikkatli değerlendirilmelidir.

4.5. Nörogörüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MR), prion hastalıklarının tanısında kritik bir yere sahiptir. FLAIR ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) dizileri en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Prion hastalıklarının MRI bulguları şunları içerir [25]:

- **Kortikal Kurdelenme Modeli:** Kortikal gri maddede hiperintensiteler görülür. Bu bulgu, özellikle sporadik CJD tanısında önemli bir işarettir.
- **Bazal Gangliyon Hiperintensitesi:** Kaudat nükleus ve putamen'de hiperintensite prion hastalıklarının karakteristik bulgularındandır.
- **Talamik Hiperintensite:** Özellikle varyant CJD'de talamik hiperintensite ("pulvinar işareti") spesifik bir bulgu olarak değerlendirilir.
- **Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI):** DWI, sporadik CJD'de en duyarlı yöntemdir. Bu teknikte

kortikal gri madde, bazal gangliyon ve talamustaki sinyal değişiklikleri erken dönemde tespit edilebilir.
- **FLAIR:** FLAIR sekanslarında kortikal ve bazal gangliyon hiperintensitesi görülebilir. Bu bulgular, sporadik CJD'nin ayırt edilmesinde yardımcı olur.

4.6. Biyobelirteç Analizleri

Son yıllarda, prion hastalıklarının tanısında biyobelirteçlerin kullanımı artmıştır. Özellikle beyin omurilik sıvısı (BOS) analizleri, hastalık alt tiplerinin ayrımında önemlidir. Bu analizler şunları içerir [26]:

- **14-3-3 Proteini:** BOS'ta 14-3-3 proteininin varlığı, prion hastalıklarının yüksek olasılıkla varlığını gösterir; ancak bu belirteç spesifik değildir.
- **Toplam Tau ve Fosfo-Tau:** BOS'ta yüksek tau seviyeleri, nörodejeneratif süreçlerin bir göstergesi olabilir.
- **RT-QuIC (Gerçek Zamanlı Quaking İndüklenen Konversiyon) Testi:** Prion proteinlerinin seeding (tohumlanma) aktivitesini ölçer ve yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Bu test, prion hastalığı tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir.

4.7. Nöropatolojik İnceleme

Kesin tanı için altın standart nöropatolojik incelemedir. Bu inceleme genellikle otopsi sırasında alınan beyin dokusu örneği üzerinde yapılır. Nöropatolojik inceleme, prion protein birikimini ve nöropil vaküolleri gibi karakteristik bulguları ortaya koyar. Nöropatolojik değerlendirmede şunlar kullanılır:

- **İmmünohistokimya:** Patolojik prion protein (PrP^Sc) birikimi immünohistokimya ile gösterilir.
- **Elektron Mikroskopisi:** Prion hastalıklarına özgü amiloid fibrillerin varlığını gösterebilir.

Biyokimyasal Analizler: $PrP^{Sc'}$nin proteaz dirençli formu (PrP [27-30]) tespit edilebilir.

4.8. Genetik Analizler

Genetik analizler, kalıtsal prion hastalıklarının tanısında büyük öneme sahiptir [27]. PRNP genindeki mutasyonlar, kalıtsal prion hastalıklarının başlıca nedenidir. Genetik testler, klinik şüphe olan olgularda tanıyı doğrulamak için yapılır. En sık saptanan mutasyon lar şunlardır:

- **E200K Mutasyonu:** Kalıtsal CJD'nin en yaygın nedenidir.
- **D178N Mutasyonu:** Fatal ailevi uykusuzluk (FFI) ile ilişkilidir.

4.9. Ayırıcı Tanı

Prion hastalıklarının tanısında diğer nörodejeneratif hastalıklarla ayırıcı tanı yapmak önemlidir. Özellikle Alzheimer hastalığı, Lewy cisimcikli demans, frontotemporal demans ve paraneoplastik sendromlar bu hastalıklarla karışabilir. Bu ayırımı yapmak için nörogörüntüleme, biyobelirteç analizleri, EEG bulguları ve genetik testlerden faydalanılır [23].

5. İnsan Prion Hastalıklarının Prognozu

İnsan prion hastalıkları, hızlı ilerleyen, nadir görülen ve ölümcül nörodejeneratif hastalıklardır. Bu hastalıkların prognozu, türüne, başlangıç yaşına, moleküler alt tipine ve genetik faktörlere bağlı olarak büyük farklılık gösterebilir [28]. Hastalığın türü, genetik varyasyonlar, prion protein izoformları ve başlangıç yaşı prognozu etkileyen başlıca faktörlerdir.

5.1. Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJD)

Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJD), en yaygın prion hastalığıdır ve sporadik, genetik, iatrojenik ve varyant form olmak üzere dört alt türde görülür. Sporadik CJD, genellikle 60-65 yaş arasında başlar ve hızlı bir şekilde ilerleyerek ortalama 6 ay içinde ölümle sonuçlanır. Genetik CJD, PRNP genindeki mutasyonlarla ilişkilidir ve genellikle daha genç yaşlarda başlar; daha uzun bir sağkalım süresi (12-14 ay) ile karakterizedir [29].

5.2. İatrojenik CJD

İatrojenik CJD, tıbbi prosedürler yoluyla bulaşabilir ve klinik seyri bulaşma yoluna bağlı olarak değişebilir.

5.3. Varyant CJD

Varyant CJD, Bovine spongiform ensefalopati (BSE) ile kökenli et ürünleriyle bulaşan nadir bir formdur ve ortalama sağkalım süresi 13-14 aydır.

5.4. Gerstmann-Sträussler-Scheinker Sendromu (GSS)

Gerstmann-Sträussler-Scheinker sendromu (GSS), PRNP genindeki mutasyonlarla ilişkili nadir bir genetik prion hastalığıdır. GSS, yavaş ilerleyen bir seyir gösterir ve ortalama sağkalım süresi 2 ile 10 yıl arasında değişir.

5.5. Fatal Ailevi Uykusuzluk (FFI)

Fatal ailevi uykusuzluk (FFI), PRNP genindeki belirli bir mutasyon (D178N) ve metiyonin homozigotluğu ile ilişkilidir. Ortalama başlangıç yaşı 40-50 arasındadır

ve hastalığın başlangıcından ölüme kadar geçen süre genellikle 12-18 ay arasında değişir.

5.6. Kuru Hastalığı

Kuru, Papua Yeni Gine'deki ritüel kanibalizmle ilişkili bir hastalıktır ve günümüzde neredeyse tamamen ortadan kalkmıştır. Kuru'nun ortalama sağkalım süresi 12-24 ay arasındadır. Hastalığın erken döneminde ataksi ve tremor gibi motor bozukluklar ön planda iken, ilerleyen aşamalarda kognitif bozukluklar ve yutma güçlüğü ortaya çıkar.

6. İnsan Prion Hastalıklarının Tedavisi

İnsan prion hastalıklarının tedavisi, bu hastalıkların benzersiz patofizyolojisi nedeniyle oldukça zordur. Prionlar, yanlış katlanmış proteinlerin kendi kendini kopyalayan yapılar olarak işlev görmeleri nedeniyle, geleneksel antiviral veya antibiyotik yaklaşımlarının ötesinde bir tedavi gerektirir [30].

6.1. Farmakolojik Yaklaşımlar

6.1.1. Antiprion İlaçlar

Prion proteinlerinin (PrP^Sc) birikimini önlemeyi veya çözmeyi amaçlayan birçok bileşik araştırılmıştır [31]. Bunlar arasında:

- **Kinolin Türevi İlaçlar:** Kinolin türevleri, prion proteinlerinin birikimini önleme yetenekleri nedeniyle incelenmiştir. Özellikle, astemizol gibi antihistaminiklerin prion replikasyonunu inhibe etme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir.
- **Amfoterisin B ve Türevleri:** Amfoterisin B'nin prion hastalıklarında potansiyel faydası olduğu öne sürülmüştür. Ancak bu bileşiğin toksisitesi, klinik kullanımı sınırlayan bir faktördür.
- **Poliaminler ve Polianyonik Bileşikler:** Polianyonlar ve poliaminler, prion proteinlerinin oligomerleşmesini ve birikimini önleyebilir.

6.1.2. Nöroprotektif İlaçlar

Prion hastalıklarının klinik seyri genellikle hızlı nörodejenerasyon ile karakterize edilir. Bu nedenle, nöroprotektif stratejiler önemlidir. Antioksidanlar ve kalsiyum düzenleyici ilaçlar, prion hastalıklarının seyrini yavaşlatmada araştırılmıştır [32]. Örnekler arasında memantin ve selejilin bulunmaktadır, ancak bu ilaçların etkinliği net değildir.

6.1.3. İmmün Modülatörler

İmmün modülasyon stratejileri, vücut bağışıklık sisteminin prionlara karşı yanıtını artırmayı amaçlar. Özellikle monoklonal antikorlar, patojenik prion proteinlerine bağlanarak nörodejeneratif süreci yavaşlatabilir. PRN100 adlı monoklonal antikor, Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJD) tedavisinde klinik denemelere alınmıştır [33].

6.2. Gen Terapisi ve RNA Tabanlı Yaklaşımlar

6.2.1. Gen Terapisi

Gen terapisi, prion hastalıklarının altta yatan genetik nedenlerini hedefleme potansiyeline sahiptir. Bu yaklaşım, mutasyona uğramış prion proteini (PrP^C) geninin düzeltilmesini veya susturulmasını içerir [34]. CRISPR-Cas9 teknolojisi ile mutasyonların düzeltilmesi üzerine ön araştırmalar devam etmektedir [35].

6.2.2. RNAi ve Antisens Oligonükleotidler (ASO)

RNA interferansı (RNAi) ve antisens oligonükleotidlerin (ASO) kullanımı, patojenik PrP mRNA'sını hedefleyerek PrP^Sc'nin oluşumunu engellemeyi amaçlar [36]. Bu strateji, hayvan modellerinde etkili olmuştur. İnsan çalışmaları ise henüz erken aşamadadır.

6.3. Moleküler Şaperonlar ve Protein Katlanma Düzenleyicileri

Yanlış katlanmış prion proteinlerinin doğru katlanmasını sağlamak veya agregatların çözülmesini desteklemek için moleküler şaperonlar ve katlanma düzenleyicileri kullanılabilir. Bu yaklaşımda, protein homeostazının yeniden sağlanması hedeflenir. Hsp70 ve Hsp90 inhibitörleri, bu alanda araştırılan potansiyel adaylardır [37].

6.4. Aşı Geliştirme

Prion proteinine karşı aşı geliştirme çalışmaları, bağışıklık sisteminin bu yanlış katlanmış proteini tanıyıp yok etmesini sağlamayı amaçlar [38]. Ancak, PrP'nin insanlarda doğal olarak bulunması, otoimmün reaksiyon riskini artırdığından, aşı geliştirme süreci dikkatlice yürütülmektedir.

6.5. Semptomatik ve Destekleyici Tedavi

Prion hastalıklarının ilerleyici doğası göz önüne alındığında, destekleyici tedavi önemlidir. Bu strateji, hastalığın semptomlarını hafifletmeye ve yaşam kalitesini artırmaya yöneliktir [39]. Semptomatik tedavi şunları içerebilir:

- **Psikiyatrik Destek:** Anksiyete, depresyon ve ajitasyonun yönetimi için psikofarmakolojik ajanlar

kullanılabilir.

- **Nörolojik Destek:** Miyoklonus, nöbetler ve uyku bozukluklarının yönetimi için benzodiazepinler ve antiepileptikler kullanılabilir.
- **Beslenme Desteği:** Prion hastalarının ilerleyici fiziksel bozulma nedeniyle uygun beslenme desteğine ihtiyaçları olabilir.

6.6. Dezenfeksiyon ve Enfeksiyon Kontrolü

Prionlar, çoğu dezenfeksiyon prosedürüne dirençli olduğu için, tıbbi ekipmanların uygun şekilde dezenfekte edilmesi gereklidir. 1 N NaOH ile muamele ve yüksek ısıda otoklavlama (121-132°C'de 1 saat) gibi protokoller, prion inaktivasyonunda etkilidir [40]. Prionlarla temas eden ekipmanların imha edilmesi de önerilebilir.

Sonuç ve Gelecek Perspektifler

İnsan prion hastalıklarının tedavisinde, patogenezin karmaşıklığı nedeniyle kapsamlı bir tedavi stratejisi gerekmektedir. Tedavi yaklaşımları arasında antiprion ilaçlar, gen terapisi, immün modülasyon, moleküler şaperonlar ve destekleyici tedavi bulunmaktadır. Prion hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklara dair temel patojenik mekanizmaları anlamak için bir model olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, prion hastalıklarına yönelik araştırmalar, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi diğer hastalıklara da ışık tutabilir. Gelecekteki tedavi yaklaşımlarının, genetik hedefler ve moleküler şaperonlarla daha etkin hale gelmesi beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Harris DA. Cellular biology of prion diseases. Clin Microbiol Rev. 1999 Jul;12(3):429-44. doi: 10.1128/CMR.12.3.429. PMID: 10398674; PMCID: PMC100247.
2. Zabel MD, Reid C. A brief history of prions. Pathog Dis. 2015 Dec;73(9):ftv087. doi: 10.1093/femspd/ftv087. Epub 2015 Oct 7. PMID: 26449713; PMCID: PMC4626585.
3. Will RG, Ironside JW. Sporadic and Infectious Human Prion Diseases. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jan 3;7(1):a024364. doi: 10.1101/cshperspect.a024364. PMID: 27793965; PMCID: PMC5204333.
4. Liberski PP. Kuru: a journey back in time from papua new Guinea to the neanderthals' extinction. Pathogens. 2013 Jul 18;2(3):472-505. doi: 10.3390/pathogens2030472. PMID: 25437203; PMCID: PMC4235695.
5. Christensen CS, Wang S, Li W, Yu D, Li HJ. Structural Variations of Prions and Prion-like Proteins Associated with Neurodegeneration. Curr Issues Mol Biol. 2024 Jun 26;46(7):6423-6439. doi: 10.3390/cimb46070384. PMID: 39057026; PMCID: PMC11275340.
6. Scialò C, De Cecco E, Manganotti P, Legname G. Prion and Prion-Like Protein Strains: Deciphering the Molecular Basis of Heterogeneity in Neurodegeneration. Viruses. 2019 Mar 14;11(3):261. doi: 10.3390/v11030261. PMID: 30875755; PMCID: PMC6466326.
7. Zheng Zhou, Gengfu Xiao, Conformational conversion of prion protein in prion diseases, Acta Biochimica et Biophysica Sinica, Volume 45, Issue 6, June 2013, Pages 465-476, https://doi.org/10.1093/abbs/gmt027
8. Westergard L, Christensen HM, Harris DA. The cellular prion protein (PrP(C)): its physiological function and role in disease. Biochim Biophys Acta. 2007 Jun;1772(6):629-44. doi: 10.1016/j.bbadis.2007.02.011. Epub 2007 Mar 2. PMID: 17451912; PMCID: PMC1986710.
9. Soto C, Satani N. The intricate mechanisms of neurodegeneration in prion diseases. Trends Mol Med. 2011 Jan;17(1):14-24. doi: 10.1016/j.molmed.2010.09.001. PMID: 20889378; PMCID: PMC3056171.
10. Prusiner SB. Biology and genetics of prions causing neurodegeneration. Annu Rev Genet. 2013;47:601-23. doi: 10.1146/annurev-genet-110711-155524. PMID: 24274755; PMCID: PMC4010318.
11. Guo C, Sun L, Chen X, Zhang D. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases. Neural Regen Res. 2013 Jul 25;8(21):2003-14. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.21.009. PMID: 25206509; PMCID: PMC4145906.
12. López-Pérez Ó, Badiola JJ, Bolea R, Ferrer I, Llorens F, Martín-Burriel I. An Update on Autophagy in Prion Diseases. Front Bioeng Biotechnol. 2020 Aug 27;8:975. doi: 10.3389/fbioe.2020.00975. PMID: 32984276; PMCID: PMC7481332.
13. de Melo, A. S. L. F., Lima, J. L. D., Malta, M. C. S., Marroquim, N. F., Moreira, Á. R., de Almeida Ladeia, I., … dos Santos, J. C. C. (2021). The role of microglia in prion diseases and possible therapeutic targets: a literature review. Prion, 15(1), 191-206. https://doi.org/10.1080/19336896.2021.1991771
14. Jankovska N, Rusina R, Bruzova M, Parobkova E, Olejar T, Matej R. Human Prion Disorders: Review of the Current Literature and a Twenty-Year Experience of the National Surveillance Center in the Czech Republic. Diagnostics (Basel). 2021 Oct 1;11(10):1821. doi: 10.3390/diagnostics11101821. PMID: 34679519; PMCID: PMC8534461.
15. Appleby BS, Shetty S, Elkasaby M. Genetic aspects of human prion diseases. Front Neurol. 2022 Oct 5;13:1003056. doi: 10.3389/fneur.2022.1003056. PMID: 36277922; PMCID: PMC9579322.
16. Llorens F, Rübsamen N, Hermann P, et al. A prognostic model for overall survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Alzheimer's Dement. 2020; 16: 1438-1447. https://doi.org/10.1002/alz.12133
17. Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, Lugaresi E. Familial and sporadic fatal insomnia. Lancet Neurol. 2003 Mar;2(3):167-76. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00323-5. PMID: 12849238.
18. Robert G Will, Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru, British Medical Bulletin, Volume 66, Issue 1, June 2003, Pages 255-265, https://doi.org/10.1093/bmb/66.1.255
19. Collee JG, Bradley R, Liberski PP. Variant CJD (vCJD) and bovine spongiform encephalopathy (BSE): 10 and 20 years on: part 2. Folia Neuropathol. 2006;44(2):102-10. PMID: 16823692.
20. Parchi, P., Petersen, R.B., Chen, S.G., Autilio-Gambetti, L., Capellari, S., Monari, L., Cortelli, P., Montagna, P., Lugaresi, E. and Gambetti, P. (1998), Molecular Pathology of Fatal Familial Insomnia. Brain Pathology, 8: 539-548. https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1998.tb00176.x
21. Tesar A, Matej R, Kukal J, Johanidesova S, Rektorova I, Vyhnalek M, Keller J, Eliasova I, Parobkova E, Smetakova M, Musova Z, Rusina R. Clinical Variability in P102L Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome. Ann Neurol. 2019 Nov;86(5):643-652. doi: 10.1002/ana.25579. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31397917.
22. Figgie MP Jr, Appleby BS. Clinical Use of Improved Diagnostic Testing for Detection of Prion Disease. Viruses. 2021 Apr 28;13(5):789. doi: 10.3390/v13050789. PMID: 33925126; PMCID: PMC8146465.

23. Appleby BS, Lyketsos CG. Rapidly progressive dementias and the treatment of human prion diseases. Expert Opin Pharmacother. 2011 Jan;12(1):1-12. doi: 10.1517/14656566.2010.514903. Epub 2010 Nov 23. PMID: 21091283; PMCID: PMC3304579.
24. Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. Clin Neurophysiol. 2006 May;117(5):935-51. doi: 10.1016/j.clinph.2005.12.007. Epub 2006 Jan 25. PMID: 16442343.
25. Manara, R., Fragiacomo, F., Ladogana, A. et al. MRI abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease and other rapidly progressive dementia. J Neurol 271, 300-309 (2024). https://doi.org/10.1007/s00415-023-11962-1
26. Altuna M, Ruiz I, Zelaya MV, Mendioroz M. Role of Biomarkers for the Diagnosis of Prion Diseases: A Narrative Review. Medicina (Kaunas). 2022 Mar 25;58(4):473. doi: 10.3390/medicina58040473. PMID: 35454316; PMCID: PMC9030755.
27. Goldman JS, Vallabh SM. Genetic counseling for prion disease: Updates and best practices. Genet Med. 2022 Oct;24(10):1993-2003. doi: 10.1016/j.gim.2022.06.003. Epub 2022 Jul 12. PMID: 35819418.
28. Geschwind MD. Prion Diseases. Continuum (Minneap Minn). 2015 Dec;21(6 Neuroinfectious Disease):1612-38. doi: 10.1212/CON.0000000000000251. PMID: 26633779; PMCID: PMC4879966.
29. Nihat A, Ranson JM, Harris D, McNiven K, Mok T, Rudge P, Collinge J, Llewellyn DJ, Mead S. Development of prognostic models for survival and care status in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain Commun. 2022 Aug 2;4(4):fcac201. doi: 10.1093/braincomms/fcac201. PMID: 35974795; PMCID: PMC9374480.
30. Appleby BS, Connor A, Wang H. Therapeutic strategies for prion disease: a practical perspective. Curr Opin Pharmacol. 2019 Feb;44:15-19. doi: 10.1016/j.coph.2018.11.006. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30508662.
31. Liu F, Lü W, Liu L. New implications for prion diseases therapy and prophylaxis. Front Mol Neurosci. 2024 Mar 4;17:1324702. doi: 10.3389/fnmol.2024.1324702. PMID: 38500676; PMCID: PMC10944861.
32. Jurcau MC, Jurcau A, Diaconu RG, Hogea VO, Nunkoo VS. A Systematic Review of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Attempts. Neurol Int. 2024 Sep 20;16(5):1039-1065. doi: 10.3390/neurolint16050079. PMID: 39311352; PMCID: PMC11417857.
33. Mead S, Khalili-Shirazi A, Potter C, Mok T, Nihat A, Hyare H, Canning S, Schmidt C, Campbell T, Darwent L, Muirhead N, Ebsworth N, Hextall P, Wakeling M, Linehan J, Libri V, Williams B, Jaunmuktane Z, Brandner S, Rudge P, Collinge J. Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme. Lancet Neurol. 2022 Apr;21(4):342-354. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00082-5. PMID: 35305340.
34. Relaño-Ginés A, Gabelle A, Lehmann S, Milhavet O, Crozet C. Gene and cell therapy for prion diseases. Infect Disord Drug Targets. 2009 Feb;9(1):58-68. doi: 10.2174/1871526510909010058. PMID: 19200016.
35. Medd MM, Cao Q. Perspectives on CRISPR Genome Editing to Prevent Prion Diseases in High-Risk Individuals. Biomedicines. 2024 Aug 1;12(8):1725. doi: 10.3390/biomedicines12081725. PMID: 39200190; PMCID: PMC11352000.
36. Raymond GJ, Zhao HT, Race B, Raymond LD, Williams K, Swayze EE, Graffam S, Le J, Caron T, Stathopoulos J, O'Keefe R, Lubke LL, Reidenbach AG, Kraus A, Schreiber SL, Mazur C, Cabin DE, Carroll JB, Minikel EV, Kordasiewicz H, Caughey B, Vallabh SM. Antisense oligonucleotides extend survival of prion-infected mice. JCI Insight. 2019 Jul 30;5(16):e131175. doi: 10.1172/jci.insight.131175. PMID: 31361599; PMCID: PMC6777807.
37. Thackray AM, Lam B, McNulty EE, Nalls AV, Mathiason CK, Magadi SS, Jackson WS, Andréoletti O, Marrero-Winkens C, Schätzl H, Bujdoso R. Clearance of variant Creutzfeldt-Jakob disease prions in vivo by the Hsp70 disaggregase system. Brain. 2022 Sep 14;145(9):3236-3249. doi: 10.1093/brain/awac144. PMID: 35446941; PMCID: PMC9473358.
38. Napper S, Schatzl HM. Vaccines for prion diseases: a realistic goal? Cell Tissue Res. 2023 Apr;392(1):367-392. doi: 10.1007/s00441-023-03749-7. Epub 2023 Feb 11. PMID: 36764940; PMCID: PMC9918406.
39. Appleby BS, Yobs DR. Symptomatic treatment, care, and support of CJD patients. Handb Clin Neurol. 2018;153:399-408. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00021-0. PMID: 29887147.
40. Rutala WA, Weber DJ. Creutzfeldt-Jakob disease: recommendations for disinfection and sterilization. Clin Infect Dis. 2001 May 1;32(9):1348-56. doi: 10.1086/319997. Epub 2001 Apr 10. PMID: 11303271.

4

Otoimmün Ensefalitler

NAZLI GAMZE BÜLBÜL[1], ESEN SAKA[2]

[1]SBÜ Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul
ORCID: 0000-0001-8560-0774

[2]Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı (Emekli Öğretim Üyesi), Ankara, Türkiye
ORCID: 0000-0002-6291-0312

GİRİŞ

Otoimmün ensefalitler ve prognozları daha kötü olabilen paraneoplastik ensefalitler, tedavi edilebilir, hızlı ilerleyici demans/kognitif bozukluk tabloları olarak bilinmektedir. Otoimmün ensefalitler (OİE), beyinde farklı antijenik yapılara karşı vücudun kendisinin geliştirdiği immünolojik yanıt ve inflamasyonla seyreden hastalıklardır. Farklı antikorlar aracılığı ile meydana gelen çeşitli klinik bulgular ve değişken prognostik özellikler gösteren bu hastalıklar, enfeksiyöz ensefalitlerden sonra en yaygın görülen ensefalitlerdir. OİE'nin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, mevcut bilgiler otoimmün antikorların iyon kanalları, reseptörler gibi hücre yüzey antijenlerini ya da sinaptik proteinleri hedef alarak fizyolojik fonksiyonlarda değişikliklere yol açtığı şeklindedir [1]. Hastalık, genelde subakut başlar ve klinik tablo birkaç hafta ya da birkaç ay içinde belirginleşir. OİE, limbik sistem, bazal ganglionlar, serebellum, omurilik ve/veya tüm nöroaksis dahil olmak üzere sinir sisteminin çeşitli bölümlerini etkileyebilir. Etkilenen yapılar ve ilişkili antikorlara özgü tipik klinik tabloların görüldüğü OİE formlarının artık oldukça iyi bilinmesine rağmen, genel klinik özellikler çoğunlukla ensefalopati, dikkat ve yakın hafıza bozukluğu, konuşma bozuklukları, psikoz, istemsiz hareketler, nöbetler, uyku bozuklukları ve bilinç değişikliklerinden oluşmaktadır [1,2].

Özellikle hücre yüzey antijenlerine karşı otoantikorlarla ilişkili OİE'lerde otoantikorların hastalık patofizyolojisindeki rolü kanıtlanmıştır. Deney hayvanlarında otoantikor enjeksiyonu ile hastalık ile ilgili değişiklikler ortaya çıkarılabilmiştir. İmmünmodülatör tedaviye iyi cevap verirler; ve prognozları iyidir. Paraneoplastik ensefalitlerden farklı olarak tümör ya da malignensi daha az eşlik eder. Aşağıda da detaylandırılacağı gibi, anti-N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör ensefaliti gibi bazı OİE formlarınının hastalık yaşı, cinsiyet gibi özellikleri tümörle ilişkisini belirler; ve eşlik eden tümör de tipiktir. Bu nedenle, tanı konulduktan sonra, tümörle ilişkisi bilinen hastalıklarda daha detaylı olmak üzere hastalar tümör/kanser taramasından geçirilmelidir. Tedaviye erken başlama, uygun tedavi seçimi ve tedavinin idamesi ve sonlandırılmasında da kanıta dayalı yaklaşım uygulanması, bu hastalıklarda tam sağaltımı sağlayabilmektedir. OİE' nin en sık araştırılan alt tipi anti-NMDA reseptör ensefalitidir, bu nedenle yönetim yaklaşımı öncelikle buna dayanmaktadır [2].

Paraneoplastik immün ensefalitler, eşlik ettiği tümör nedeniyle oluşan onkonöral antijenlere karşı gelişen otoantikorla tetiklenen, çoklukla limbik yapıları tutan ve spesifik nöropsikiyatrik sendromlara yol açan paraneoplastik sendromlardır. Bu nedenle paraneoplastik Limbik Ensefalit (LE) olarak da

adlandırılır. Yaygın klinik tablolar arasında bellek bozukluğu, psikoz, ruh hali ve davranış değişiklikleri, bilişsel gerileme, anormal hareketler, bilinç değişiklikleri, disotonomi ve nöbetler yer alır. Amigdala tutulumu duygusal bozukluklara ve agresif davranışlara neden olabilirken, hipotalamik tutulum iştah ve libidoyu etkileyebilir [3]. Ayrıca, Lambert-Eaton miyastenik sendromu, şiddetli kabızlık ve kronik şişkinlik gibi nöroblastomla ilişkili tipik abdominal semptomlar, miyelopatiler, hareket bozuklukları, yeni başlangıçlı hiperglisemi, intrahepatik kolestaz ve kortikotropin salgılatıcı hormon, adrenokortikotropik hormon, antidiüretik hormonu içeren çeşitli endokrin semptomlarla da kendini gösterebilirler [4-6].

Paraneoplastik LE'de saptanan otoantikorlar çoğunlukla hücre içi antijenlere ya da sinaptik proteinlere karşı oluşmaktadır. Bu özelliklerden dolayı antikor-antijen ilişkisi tam kurulamamıştır ve oluşan immün cevapta ikincil aktive olan T hücre aracılı cevabın önemli olduğu düşünülmektedir. Paraneoplastik LE'nin tedavisinde en iyi yaklaşım, altta yatan malignitenin tedavi edilmesidir. Altta yatan herhangi bir malignite tespit edilemediğinde, muhtemel bir maligniteyi tespit etmek için tekrarlanan takipler gerekmektedir ve immünoterapi, sendromu yönetmek için faydalı bir strateji olabilir [3]. Sık görülen paraneoplastik LE ve OİE tablolarında altta yatan malignitelerle ilişkili yaygın antijenler **Tablo 1'de** gösterilmiştir.

Tablo 1. Sık görülen otoantikorlar ve ilişkili tümörler

Otoantikor	**Tümör ilişkisi**
NMDAR	Overyen teratom
LG1	Timoma, akciğer, böbrek ve tiroid kanseri
CASPR2	Timoma
GABA-a	Timoma
GABA-b	Küçük hücreli akciğer kanseri
AMPA	Timus, akciğer, meme ve over kanseri
DPPX	B hücreli neoplazm (gastrointestinal lenfoma ve KLL)
Glisin	Timoma, B hücreli lenfoma
Hu	KHAK
Ma-1/2	Testiküler kanser, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
Amfifizin	KHAK, meme kanseri
CRMP5 (collapsin response mediator protein 5)	KHAK, timoma
GAD (glutamik asit dekarboksilaz)	KHAK, timoma
mGluR5 (metabotropik glutamat reseptör subtipi)	Hodgkin lenfoma
KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri; KLL: Kronik Lenfositik Lösemi. (Kaynak 3 ve 13'ten revize edilmiştir)	

EPİDEMİYOLOJİ

Yetişkinlerde bildirilen ensefalit insidansı 100.000'de 0,7 ila 12,6 arasında değişmektedir [7]. Otoimmün ensefalite ilişkin epidemiyolojik veriler yeterli değildir. Anti-NMDA reseptörü (NMDAR) ensefaliti en yaygın bildirilen formdur. Bazı çalışmalarda, 30 yaş altı bireylerde görülme sıklığının, en sık görülen viral ensefalit nedenlerinden fazla olduğu belirtilmiştir [8]. Çok merkezli ve geniş çaplı gözlemsel bir çalışmada, anti-NMDAR ensefaliti olan hastaların %80'i kadın ve ortalama hastalık başlangıç yaşı 21 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, çalışmadaki popülasyonun %38'inde over teratomu ağırlıklı olmak üzere altta yatan bir neoplazm olduğu tespit edilmiştir [9].

Paraneoplastik LE, nadir (1/10000 den az) görülmekle birlikte, çocuklar da dahil olmak üzere genç bireylerde mental durum değişikliğinin potansiyel bir nedeni olarak mutlaka akılda tutulmalıdır. Etkilenen hastaların %50'sinde altta yatan akciğer kanseri, %20'sinde testis tümörü ve %8'inde meme kanseri tespit edilmektedir. Paraneoplastik LE'nin başlangıcı, altta yatan spesifik kansere bağlı olarak herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Küçük hücreli akciğer kanseri yaşlı bireylerde daha yaygın olma eğilimindeyken, testis kanseri genç erkeklerde daha yaygın olarak görülmektedir [10-12].

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Kesin mekanizma halen bilinmemekle birlikte, otoimmün ensefalitin nöronal bir antijene abartılı yanıt veren otoimmün bir süreç olduğu düşünülmektedir. OİE'deki antikorlar doğası gereği patojeniktir ve spesifik nöronal proteinleri hedef alarak inflamasyona neden olurlar. Sinaptik proteinler, iyon kanalları ve hücre yüzey reseptörleri şimdiye kadar belirlenmiş hedef proteinlerdir. Hedef proteinlere bağlandıklarında, bu antikorlar inflamatuar bir yanıta yol açan konformasyonel değişiklikleri indükler [13].

Paraneoplastik LE'nin, nöron ve kaslarda tümöre yanıt olarak üretilen self antijenlerle çapraz reaksiyona girebilen onkonöral antikorlar tarafından tetiklendiğine inanılmaktadır. Bu antikorlar paraneoplastik sendroma katkıda bulunurken, mevcut olmamaları sendromu dışlamaz. Bu nedenle, bu durumun altında yatan kesin mekanizmayı aydınlatmak için ek tetkike ihtiyaç vardır [12]. Klasik paraneoplastik LE daha yaygın olarak anti-Hu, Yo, Ri, Ma2, CRMP5 ve amfifizin gibi hücre içi antijenleri hedef alan antikorlarla ilişkilidir [14]. LE'nin bu formunda patolojik sürecin, sitotoksik T hücrelerinin baskın olduğu bir T-hücre mekanizması aracılığı ile gerçekleştiği, patolojik örneklerde gösterilmiştir. Antikorlar doğrudan patojenik değildir ancak eş zamanlı sitotoksik T-hücresi aracılı otoimmünite için belirteç oldukları bilinmektedir. Nöronal dokular, hücre içi tümör antijenleri ile benzer antijenik özelliği paylaşarak nörolojik belirtilere katkıda bulunur [15].

OİE'de immün tolerans bozukluğunun kesin mekanizması günümüzde halen büyük ölçüde bilinmemektedir. OİE'li vakalarda nörolojik semptomlara yol açan enflamasyona neden olan önceki olay genellikle bir enfeksiyon olmaktadır. Herpes simpleks virüs (HSV) ensefalitinin bir immün yanıtı tetikleyerek anti-NMDAR ensefalitine neden olduğunu öne süren vaka raporları ve gözlemsel çalışmalar bulunmaktadır [16]. Ayrıca, HLA gibi genetik faktörler, anti-LGI1 ve IgLON antikor ensefaliti gibi otoimmün yanıtlara neden olan belirli antikor üretimi ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir [17].

TANI

OİE tanısını koymak klinik şüphe ile başlar. Akut/subakut klinik seyir gösteren, hızlı progresif bilişsel yıkımla seyreden hastalarda OİE ve paraneoplastik LE'nin ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir. Aşağıda belirtilen olası otoimmün ensefalit kriterlerinin tanı öncesinde gözden geçirilmesi önemlidir. Klinik kriterlerde de belirtildiği gibi subakut klinik prezentasyon OİE'in tipik özelliği olsa da, "immunoglobulin-like cell-adhesion molecule 5" (IgLON5), LGI1 ve CASPR2 ensefalitlerinde 1-5 yıllık daha kronik klinik seyir de görülebilmektedir [18].

Olası otoimmün ensefalit tanı kriterleri [19]

Üç kriterin hepsinin karşılanması durumunda tanı konulabilir:

1. Subakut başlangıçlı (üç aydan kısa süreli hızlı ilerleme) çalışma belleğinde bozulma (kısa süreli bellek kaybı), mental durum değişikliği veya psikiyatrik semptomlar;
2. Aşağıdakilerden en az biri:

- Yeni fokal santral sinir sistemi (SSS) bulguları
- Önceden bilinen bir epileptik sendromla açıklanamayan nöbetler
- Beyin omirilik sıvısı (BOS) pleositozu (mm^3 başına beşten fazla beyaz kan hücresi sayımı)
- Ensefaliti düşündüren MRG özellikleri

3. Makul alternatif nedenlerin dışlanması

Paraneoplastik limbik ensefalit tanısı için de aşağıdaki kriterlerin sağlanması önemlidir [10]:

1. Klinik gösteri, sendromun karakteristik semptom ve bulgularını kapsayacak şekilde sendromla uyumlu olmalıdır.
2. Nörolojik semptom veya bulguların başlangıcı ile ilişkili tümörün tanısı arasında dört yıldan daha kısa bir süre olmalıdır.
3. Diğer nöro-onkolojik komplikasyonlar potansiyel nedenler olarak dışlanmalıdır.
4. Ek olarak, aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesi karşılanmalıdır:

- BOS analizinde inflamatuvar değişiklikler görülmesi ancak sitolojinin negatif olması
- MRG'de temporal lobda anormallikler görülmesi
- EEG'de temporal lobda lokalize epileptik aktivitelerin görülmesi

Tüm hastalar bu spesifik kriterleri karşılamayacağından, bazı vakalarda paraneoplastik LE tanısı nöropatolojik inceleme ile de doğrulanabilir [10]. **Graus ve Saiz kriterleri gibi ek tanı kriterleri de paraneoplastik LE tanısına yardımcı olmak için kullanılabilir. Bu kriterler şunlardır:**

- Nöbet veya konfüzyonun subakut başlangıcı (<12 hafta içinde ortaya çıkan)
- Limbik sistemin nöropatolojik veya radyolojik tutulumunun kanıtı
- Diğer potansiyel nedenlerin dışlanması
- Sendromun teşhisinden sonraki beş yıl içinde ilişkili tümörün teşhis edilmesi

Tüm yukarıdaki kriterlerde de görüldüğü gibi, paraneoplastik ya da non-paraneoplastik otoimmün ensefalitlerin tanısında klinik gösteri, beyin görüntüleme (MRG), elektroensefalografi, BOS incelemesi, ilişkili otoantikorun tayini ve paraneoplastik formlarda ilişkili tümörün saptanması gereklidir.

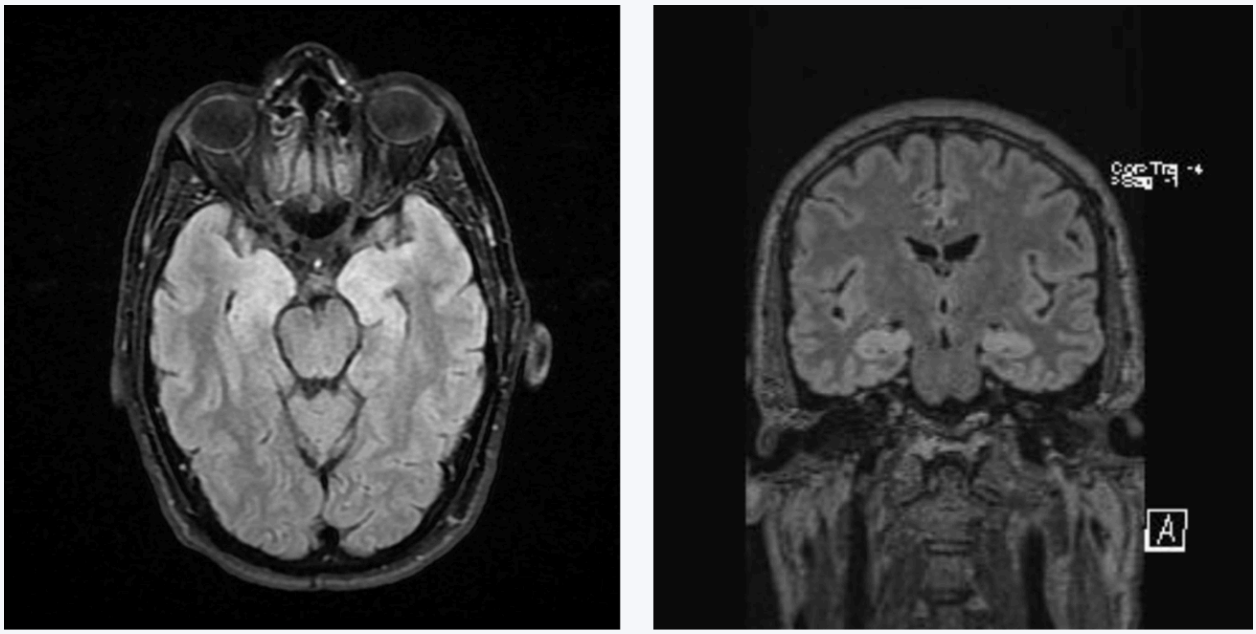
OİE'e neden olan en sık klinik tablolar anti-LGI1 (anti-leucine-rich glioma-inactivated 1), anti-NMDAR, anti-GABABR, anti-CASPR2 antikor ilişkili ensefalitlerdir. Bu tabloların hepsinde (bazı izole bulgularla görülen atipik klinik gösteriler dışında) kognitif bozukluk, klinik tablolarının bir parçasıdır. Anterograd ve retrograd amnezi, yürütücü işlevler ve görsel-uzamsal fonksiyonlarda etkilenme, ön planda bildirilen bilişsel etkilenimlerdir [20]. Davranış değişiklikleri, lisan bozuklukları ve stereotipi, distoni, kore gibi geniş yelpazede hareket bozuklukları ve disotonomi özellikle anti-NMDAR ensefalitinde, uyku bozuklukları ise öncelikle antiLGI1 ensefalitinde görülmektedir. Ayrıca LGI1 ensefalitini işaret eden tipik bir bulgu ise fasiyo-brakial distonidir. Çoklukla tek taraflı, paroksismal olarak ortaya çıkan, aynı tarafta yüz ve kolu (nadiren bacağı da) etkileyen distonik ataklar, daha çok epileptik nöbet olarak değerlendirilirler. Bu ataklar oldukça sık (günde 100 ve üzeri) tekrarlayabilmektedir. LGI1 ensefalitinde paroksismal baş dönmesi ya da korku gibi farklı epileptik ataklar da görülebilmektedir. Epileptik nöbetler anti-GABAAR ve anti-GABABR ensefalitlerinin de tipik bulgusudur ve bu hastalıklar status epileptikus ile de ortaya çıkabilirler [21,22].

Daha nadir görülen ya da tanınabilen tablolardan anti-DPPX ensefalitinde kognitif değişikliklerin yanı sıra; kilo kaybı, diyare, miyoklonus, hiperekpleksi ya da katı kişi sendromu bulguları da tipiktir. Anti-Glisin reseptör ensefalitinde hiperekpleksi, miyoklonus, katılık, disotonomi, ensefalomyelit ve beyin sapı tutulumu ile PERM sendromu (progresif ensefalomyelit, rijidite ve miyoklonus) görülmektedir. Anti-IgLON5 ensefalitinde, nispeten kronik bir klinik gösteri ile beraber farklı olgularda Huntington hastalığı ya da progresif supranükleer palsi ile ilişkilendirilebilen kognitif tutulum ve hareket bozuklukları, bulbar semptomlar, REM ve non-REM uyku bozuklukları bildirilmiştir. AMPAR ensefaliti klinik gösterisinde ise agresyon, irritabilite gibi davranış değişiklikleri ve psikotik bulgular ön planda olabilmektedir [18].

Beyin MRG tanı ve ayırıcı tanıda vazgeçilmez bir tetkiktir. Farklı OİE ya da paraneoplastik formlarda spesifik bir bulgu görülemeyebilir ya da tipik bulgular hızlı tanıya yardımcı olabilir. Örneğin anti-GABAAR ensefalitinde kortikal ve subkortikal bölgelerin beraber tutulduğu, en az iki farklı beyin bölgesinin etkilendiği, FLAIR ve T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintensite olarak tanımlanan lezyonlar tipiktir. Anti-LGI1 ensefaliti, paraneoplastik LE ve diğer OİE olgularında medial temporal lob hiperintensitesi ve şişkinliği sık görülebilen bulgulardandır [23] **(Şekil 1).**

EEG'deki değişiklikler nadiren spesifiktir. Anti-NMDA reseptör ensefalitinde "delta fırçası" bulgusu tipiktir ancak hastaların %30'unda görüldüğü bildirilmiştir. EEG, otoimmün ensefalitlerin ayırıcı tanısında da değerlidir. Aşağıda, ayırıcı tanıda bahsedilen Creutzfeldt-Jakob hastalığında görülen kısa aralıklı periyodik keskin dalgalar, subklinik nöbetler ya da nonkonvulsif status epileptikusda görülen EEG değişiklikleri, ayırıcı tanıda yardımcı olan EEG bulgularındandır [24].

BOS analizi, enfeksiyöz ensefalit de dahil olmak üzere tüm ensefalit tanı kriterlerinde önemli bir rol oynamaktadır. BOS'un rutin incelemesi (glukoz, protein, mikroskopik değerlendirme) yanı sıra, IgG indeksi, oligoklonal bant ve otoimmün antikorların analizi tanı açıdan şüphelenilen her hastada yapılmalıdır. Anti-NMDA, anti-GABABR, antiAMPAR ve anti-DPPX ensefalitlerinde BOS incelemesi sıklıkla inflamatuvar özellikler (örn. lenfositik pleositoz ve BOS protein artışı) gösterirken, diğer OİE formlarında BOS rutin incelemesi tamamen normal olabilir ya da hafif protein artışı gösterebilir. Otoimmün ensefalit tablolarından anti-NMDA ensefalitinde antikorun özellikle BOS da bakılması gerektiği, serumda negatif bulunan olguların %14'ünde antikorun BOS'da saptanabileceği bildirilmiştir [19]. Anti-Hu, anti-Ma-2, anti-GAD antikorlarının tespitinde Western blot yöntemi; NMDA, AMPA, GABA-A, GABA-B, mGLuR5 ve Dopamin 2 reseptör antikorları için hücre bazlı test yöntemi kullanılmaktadır. Serum testi pozitif, ancak BOS negatif ise veya klinik tablo tanımlanan antikorla uyuşmuyorsa, sendromla ilgisi olmayan bir laboratuvar sonucu veya yanlış pozitif sonuç olasılıkları göz önünde bulundurulmalı ve bu gibi durumlarda, numunelerin yeniden test edilmesi veya doğrulayıcı testlerin (örneğin, beyin immünohistokimyası veya kültür nöronları) kullanılması konusunda ilişkili laboratuvar ile iletişime geçilmelidir.



Şekil 1. Otoimmün ensefalit olgusunda beyin MRG'de aksiyel ve koronal FLAIR kesitlerde bilateral medial temporal loblarda dolgunluk ve hiperintensite görülmektedir.

AYIRICI TANI

Klinik gösteri, MRG ve BOS bulguları ile ayırıcı tanıda hızlı başlangıçlı ve progresif seyirli hastalıklar akla gelmelidir ve bu hastalıklar çok geniş bir yelpazede yer almaktadır. Ayırıcı tanıda öncelikle düşünülmesi gereken durumlar şunlardır [25,26]:

- **HSV1 ve diğer enfeksiyöz ensefalitler** (virüs, mantar enfeksiyonları ve tüberküloz enfeksiyonu). Farklı SSS enfeksiyonlarında klinik tablo, beyin MRG özellikleri ve BOS özellikleri ayırıcı tanıda önemlidir. BOS PCR, seroloji ve kültür; altta yatan enfeksiyöz nedenin bulunması ve uygun tedavi için gereklidir.
- **Toksik-metabolik nedenler**. Uyuşturucu maddelerin aşırı dozu ya da eksikliği, tiamin eksikliği ve Wernicke ensefalopatisi başlıca nedenlerdir.
- **Creutzfeld-Jakob hastalığı (CJH) ve diğer prion hastalıkları.** Semptomların başlangıcı ve ilerleme hızı, oldukça çeşitli nörolojik bulgularla seyretmesi ile paraneoplastik ya da non-paraneoplastik otoimmün ensefalitlerin ayırıcı tanılarında yer almaktadır. Henüz tedavisi mümkün olmayan hastalıklardan olan CJH düşünülen her hastada, tedavisi mümkün benzer klinik gösterisi olan hastalıklardan OİE mutlaka akılda tutulmalıdır. CJD'de beyin MRG'de kortikal alanlarda ve bazal ganglionlarda devamlı difüzyon kısıtlılığı gösteren lezyonların varlığı tipiktir. BOS total tau proteininde dramatik artış görülür ve RT-QuIC yöntemi ile prion proteininin gösterilmesi tanısaldır.

Otoimmün ensefalit tablolarından LGI1ensefalitinde de, CJH'da görüldüğü gibi MRG'de kortikal kurdele bulgusu ve bazal ganglionlarda difüzyon kısıtlanması gösteren lezyonların varlığı bildirilmiştir.

- **Temporal lob glial tümörleri.** MRG bulguları nedeniyle ayırıcı tanıda yer alabilir
- **İktal ya da postiktal değişiklikler.** MRG bulguları nedeniyle ayırıcı tanıda yer alabilir; ayrıca epileptik nöbetler otoimmün ensefalitlerin klinik tablosunun bir parçası olabilir.

TEDAVİ

Tedavide altta yatan immünolojik sürecin ve epileptik nöbet, davranış sorunları, hareket bozukluğu gibi semptomların tedavisi tek tek değerlendirilmelidir. Anti-NMDA ensefaliti ya da PERM sendromu gibi disotonomi, solunum yetmezliği ya da komaya kadar varabilen bilinç bozukluklarının görülebileceği durumlarda, yoğun bakım izlem ihtiyacının olabileceği bilinmelidir ve uygun destekleyici tedavinin doğru yönetilmesi gerekmektedir. Tümör eşlik edebilme olasılığı olan her tabloda altta yatan tümörün saptanması, eksizyonu ve tedavisi öncelikli yaklaşım olmalıdır. İmmünolojik tedaviye erken başlama ve optimum tedaviyi uygulama prognozda belirleyicidir. OİE için birinci basamak tedavide kortikosteroidler (3-5 gün boyunca 1 g intravenöz metilprednizolon), intravenöz immünoglobulinler (0,4 g/kg/gün; beş gün süre) ve tek başına veya kombine plazmaferez yer almaktadır. Bu tedaviler, OİE klinik tanısı kuvvetle düşünüldüğünde ve otoantikor sonucu beklenirken uygulanabilir. Şiddetli disotonomi, refrakter nöbetler veya santral hipoventilasyon sendromu olduğunda tedavide plazmaferez düşünülmelidir. Bu tedavilerle iyileşme sağlanamayan hastalar için ikinci basamak immünoterapi düşünülmelidir. Bu ajanlar, yetişkin popülasyonda tek başına veya kombine olarak rituksimab (4 hafta boyunca 375 mg/m^2), siklofosfamid (6 ay boyunca 750 mg/m^2), mikofenolat mofetil ve azotiopirin, yeterli cevap alınamayan olgularda üçüncü basamak tedavide kullanılan ajanlar tosilizumab ve bortezomibdir [9].

SIK GÖRÜLEN OTOANTİKOR İLİŞKİLİ SENDROMLAR

1. Anti-NMDA reseptör ensefaliti

En sık görülen otoimmün ensefalit tipidir. NMDA reseptörünün GluN1 alt birimine karşı gelişen BOS IgG antikorları ile ilişkilidir. Bu antikorlar oldukça spesifiktir ve patojen özellik taşıdıkları nöron kültürleri ve in-vivo modellerde gösterilmiştir. En iyi bilinen tetikçileri over teratomu ve Herpes simpleks virüs ensefalitidir. Olguların %80'i kadındır ve çoğunlukla 45 yaşından genç kadınları etkilemektedir. Erkekler ve çocuklarda daha az görülür. Yaş ile tümörün (en sık over teratomu) eşlik etmesi arasında bir ilişki vardır. Hasta ne kadar genç ise tümör eşlik etme oranı da o kadar azdır [27].

Atipik ve monosemptomatik formları olsa da tipik klinik gösterilerde ilk semptomlar kognitif ve psikiyatrik özellikler taşır: amnezi, konfüzyon, konuşma bozukluğu, psikotik bulgular ve katatoni gibi. Epileptik nöbetler sıklıkla takip eder. Stereotipi, perseverasyon, distoni veya kore özellikleri taşıyan çoklukla karmaşık hareket bozuklukları, orofasiyal diskinezi, konuşma bozukluğu, otonom fonksiyon bozuklukları ve bilinç değişiklikleri 7-10 günlük bir süre içerisinde klinik tabloya hakim olur. Bu süreç sıklıkla yoğun bakım izlemi gerektirir ve ventilasyon, beslenme desteği ve sedasyon ihtiyacının olduğu bir dönem olabilir. Tüm bu bulgulardan önce ateş, ishal, baş ağrısı gibi prodromal bir periyodun olduğu bazı olgular da görülmüştür [9,28].

Beyin MRG genelde tanısal özellik göstermez. Tamamen normal olabilir; ya da olguların üçte birinde limbik sistem, hippokampus, insula, farklı kortikal alanlar, bazal ganglionlar ya da beyin sapını tutan T2/FLAIR kesitlerde hiperintens ve hatta kontrast tutulumu görülen lezyonlar da tanımlanmıştır. BOS incelemesi tanıda en önemli tetkiklerdendir. Diğer çoğu OİE'lerden farklı olarak tabloyla ilişkili anti-NMDAR IgG antikorunun BOS'da bakılması değerli ve gereklidir. BOS'da protein artışı ve lenfositik pleositoz (%80) ve oligoklonal bant pozitifliği (%60 hastada) sık görülmektedir. EEG çoğu hastada zemin aktivitesinde yavaşlama, kimi olgularda ise tipik bir bulgu olarak "aşırı delta fırçası" bulgusu gösterir. Bu bulgu, yaygın dalga aktiviteleri üzerine binmiş beta dalgaları şeklindedir. Kadın olgularda over teratomu başta olmak üzere, özellikle erkek ve ileri yaşlarda kanser taraması yapılması gereklidir. Eker ve arkadaşlarının tanımladığı bir erkek olguda, testiküler teratom ile ilişkili anti-NMDA ensefaliti saptanmıştır [21].

Tanımlanan tüm bu özellikler, hastalığın kesin ve olası tanı kriterlerinde aşağıdaki gibi özetlenmiştir:

Anti-NMDA reseptör ensefaliti olası tanı kriterleri [19]:

Tanı, aşağıdaki kriterlerin üçü de karşılandığında konulabilir:

1. Aşağıdaki altı ana semptom grubundan en az dördünün hızlı başlangıcı (üç aydan kısa sürede):

- Anormal (psikiyatrik) davranış veya bilişsel işlev bozukluğu
- Konuşma bozukluğu (baskılı konuşma, sözel içerikte azalma, mutizm)
- Nöbetler
- Hareket bozuklukları, diskineziler veya rijidite/anormal duruşlar
- Bilinç düzeyinde kötüleşme
- Otonomik disfonksiyon veya santral hipoventilasyon

2. Aşağıdaki laboratuvar çalışma sonuçlarından en az biri:

- Anormal EEG (fokal veya yaygın yavaş veya düzensiz aktivite, epileptik aktivite veya aşırı delta fırçası bulgusu)
- Pleositoz veya oligoklonal bantlar içeren BOS

3. Makul alternatif nedenlerin dışlanması

Sistemik bir teratomun varlığında yukarıdaki semptom gruplarından üçünün sağlanması halinde de tanı konulabilir.

Anti-NMDA reseptör ensefaliti kesin tanı kriterleri [19]:

Kesin tanı, altı ana semptom grubundan bir veya daha fazlasının sağlanması, IgG anti-GluN1 antikorlarının varlığında ve diğer olası bozuklukların dışlanmasından sonra konulabilir.

Herpes simpleks virüs (HSV) ensefaliti başlangıcından 4-8 hafta sonra, HSV ensefalitinin iyileşme dönemini takiben kötüleşme ya da nüks şeklinde ortaya çıkan, BOS'da anti-NMDA reseptör antikoru pozitif olgular gittikçe artan sayıda bildirilmiştir. Herpes simpleks ensefalitinin bu nükseden formu, zaman zaman tam gelişmiş anti-NMDAR ensefaliti sendromundan ayırt edilemeyen, HSV ensefaliti olan hastaların %20'sini etkileyen ve viral enfeksiyondan birkaç hafta veya nadiren aylar sonra yeni başlayan koreoatetoz (çoğunlukla çocuklarda) veya psikiyatrik semptomlarla (çoğunlukla yetişkinlerde ve gençlerde) ortaya çıkan otoimmün bir bozukluktur. NMDA reseptör antikorlarına ek olarak, birkaç hastada GABA A reseptörü veya dopamin reseptörü 2 antikorlarının geliştiği bildirilmiştir. Erişkinlerde yalnızca izole uzamış kognitif sendrom olarak da klinik sunum gösterebilmektedir [29,30].

OİE genel tedavi prensipleri yukarıda belirtilmiştir. Bu prensipler daha çok anti-NMDAR ensefaliti tedavisinden elde edilen deneyimlerdir. Birinci basamak tedavilerin hastaların yaklaşık %25'inde yeterli olmadığı bilinmekte ve bu hastalarda vakit kaybetmeden ikinci basmak tedaviye geçilmesi önerilmektedir. İkinci basmak tedaviler de hastaların ortalama %64'ünde yararlı olabilmektedir. Bu hastalarda üçüncü basamak tedaviler denenmelidir. Bortezomib tedavisine iyi cevap veren olgu bildirimleri de mevcuttur. Özellikle Hematoloji, Onkoloji ve Romatoloji gibi farklı kliniklerin kullanım tecrübesine sahip olduğu üçüncü basamak tedavilerin kullanımında bu disiplinlerle iş birliği önemlidir [31].

Tedaviye erken başlama, genç yaş, yoğun bakıma yatış gerekliliği, tümör varlığı ve ilk basamak tedaviye cevap verme gibi faktörler prognozla ilişkilidir. Başarılı tedavi edilen olgularda bile relaps %25 oranında görülebilmektedir [9]. Uzun süreli izlemde sebat eden kognitif bozukluk nadir değildir. Heine ve arkadaşlarının çalışmasında, 4,9 yıllık takipte hastaların %30'unda ağır, %35'inde orta, %35'inde ise hafif derecede kognitif fonksiyon bozukluğu saptanmıştır [32].

2. Anti-LGI1 ensefaliti

LGI1, eksitatör sinapsta bulunan ve voltaj kapılı K kanallarının ve AMPA reseptörünün kontrolünde rol oynayan bir proteindir. Anti-LGI1 antikorunun bu kanal ve reseptörlerin kümeleşmesini önlediği ve fonksiyonel patolojik etkilerini bu şekilde ortaya koyduğu gösterilmiştir [33]. Çoğunlukla orta-ileri yaşta ve erkeklerde görülmektedir. Tipik limbik ensefalit kliniği, subakut gelişimli amnezi, davranış değişikliklerinin yanı sıra nöbetler, hareket bozuklukları, disotonomi, nöromiyotoni, ağrı ve uyku bozuklukları (özellikle REM uykusu davranış bozuklukları) şeklinde görülebilmektedir [34].

Daha önce de bahsedildiği gibi tipik klinik özelliklerden biri fasiyobrakial distonik nöbetlerdir. Bu nöbetler, yüz ve aynı tarafta kolu, nadiren bacağı da tutan stereotipik ve kısa, distonik hareketler şeklindedir. Bilinç kaybı eşlik etmez, çoğunlukla EEG karşılığı yoktur. Öncesinde ya da bu ataklar yerine, ajitasyon, konuşmanın durması ve anlamsız devamlı konuşma şeklinde ataklar görülebilmektedir. Bu atakların tek başına antiepileptik tedaviye cevap vermediği ancak immünolojik tedavi ile kontrol altına alınabildiği bilinmektedir [31,34,35].

Başlangıç yaşı ve klinik sunum özellikleri nedeniyle, hızlı ilerleyici demans ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken, en sık görülen OİE tipidir [36]. En sık

bozukluğu saptanan kognitif işlevler yürütücü işlevler ve görsel uzamsal fonksiyonlardır. Tedavi sonrasında da bazı bilişsel bozuklukların sekel olarak kalabileceği, bu kişilerde, yapısal görüntülemede de özellikle hippokampal atrofinin geliştiği gösterilmiştir. Akut dönemde beyin MRG normal olan anti-LGI1 ensefaliti hastalarında bile %40-95 oranında hippokampus atrofisi bildirilmiştir [37,38].

Rutin biyokimya tetkiklerinde görebileceğimiz hafif hiponatremi hastalık tanısı açısından önemli bir ipucudur; ancak serum sodyum seviyesinin normal olması tanıdan uzaklaştırmaz. Beyin MRG tamamen normal olabilir (%50); tek taraflı ya da bilateral hippokampus hiperintensitesi, şişmesi ve kontrast tutulumu görülebilir **(Şekil 1).** Fasiobrakial distonik atakların eşlik ettiği olguların kranial MRG'lerinde, karşı taraf bazal ganglionlarda hiperintensite olduğu gösterilmiştir. EEG'de özgün bir özellik bildirilmemiştir, ancak ayırıcı tanıda değerlidir. Kanda anti-LGI1 antikorunun saptanması tanıda esastır. BOS tetkiki tamamen normal olabilir ve anti-NMDA ensefaliti kadar yoğun inflamatuar özellik göstermez. Anti-LGI1 ensefaliti olgularının hemen hepsinde HLA-DRB1*07:01 aleli gösterilmiştir. Bu özellik, bu allel varlığının genetik alt yapıyı oluşturduğunu göstermesinin yanı sıra tanıya da yardımcı olabilmektedir [37,38].

Tedavide, OİE'deki genel tedavi algoritması uygulanmalıdır. Tümör eşlik etme olasılığı LGI1 ensefalitinde nadirdir ancak genel bir tarama yapılmalıdır. Literatür ve klinik tecrübelerimize göre tedaviye çok hızlı bir cevap alınsa da, özellikle ilk basamak tedavilerden kortikosteroidin uzun süre kullanımı (18-24 aya kadar süren yavaş doz azaltımı ile ilaç kesimi) relapsları önlemek açısından önemlidir. Kanda anti- LGI1 antikorlarının saptanması, relapsları ortaya çıkarmak için değerlidir [18].

Sonuç olarak, otoimmün ensefalitler santral sinir sisteminin farklı bölgelerini tutarak değişken klinik semptomlara neden olabilen ve farklı oto-antikorlar aracılığıyla ortaya çıkan tablolardır. Farklı klinik tablolar arasında en sık görülen bulgular kognitif bozukluklar ve davranış değişiklikleridir. Bu nedenle, hızlı ilerleyici demansların ayırıcı tanısında yer almaktadırlar. Tümör ya da kanserle ilişkili olabilen farklı formları vardır. Antijenin hücre içinde olduğu paraneoplastik ensefalitlerden daha iyi prognoza sahiptirler ancak tedaviye yanıtsız ya da sekelle iyileşen olgular da sıktır. Bu nedenle erken tanı ve tanıya uygun tedavinin doğru zamanda başlanması oldukça önemlidir.

Kaynaklar

1. Hébert J, Muccilli A, Wennberg RA, Tang-Wai DF. Autoimmune Encephalitis and Autoantibodies: A Review of Clinical Implications. J Appl Lab Med. 2022 Jan 05;7(1):81-98.
2. Kanniah G, Kumar R, Subramaniam G. Anti-NMDA Receptor Encephalitis: A Challenge in Psychiatric Settings. J Psychiatr Pract. 2022 Jan 06;28(1):78-83.
3. Altabakhi I, Babiker HM, Lui F. Paraneoplastic Limbic Encephalitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2024 Feb 12.
4. Rosenfeld MR, Titulaer MJ, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitis: Five new things. Neurol Clin Pract. 2012 Sep;2(3):215-223.
5. Popławska-Domaszewicz K, Florczak-Wyspiańska J, Kozubski W, Michalak S. Paraneoplastic movement disorders. Rev Neurosci. 2018 Sep 25;29(7):745-755.
6. Richa CG, Saad KJ, Halabi GH, Gharios EM, Nasr FL, Merheb MT. Case-series of paraneoplastic Cushing syndrome in small-cell lung cancer. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2018;2018.
7. Solomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NW, Hart IJ, et al. National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups. Management of suspected viral encephalitis in adults--Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. J Infect. 2012 Apr;64(4):347-373.
8. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. Clin Infect Dis. 2012 Apr;54(7):899-904. doi: 10.1093/cid/cir1038. Epub 2012 Jan 26. PMID: 22281844; PMCID: PMC3297648.
9. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Lizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. Lancet Neurol. 2013 Feb;12(2):157-165.
10. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. Brain. 2000 Jul;123 (Pt 7):1481-1494.
11. Kobaidze K, Harrison A, Burklin Y, Patidar V, Riccardi M. AUTOIMMUNE LIMBIC ENCEPHALITIS (CASE REPORTS). Georgian Med News. 2017 May; (266):69-74.
12. Said S, Cooper CJ, Reyna E, Alkhateeb H, Diaz J, Nahleh Z. Paraneoplastic limbic encephalitis, an uncommon presentation of a common cancer: Case report and discussion. Am J Case Rep. 2013;14:391-394.
13. Gole S, Anand A. Autoimmune Encephalitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2023 Jan 2.
14. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. N Engl J Med. 2018 Mar 01;378(9):840-851.
15. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. Physiol Rev. 2017 Apr;97(2):839-887.
16. Armangue T, Spatola M, Vlagea A, Mattozzi S, Cárceles-Cordon M, Martinez-Heras E, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. Lancet Neurol. 2018 Sep;17(9):760-772.
17. Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Estivill Torrús G, Serrano-Castro P. Response to immunotherapy in anti-IgLON5 disease: A systematic review. Acta Neurol Scand. 2020 Apr;141(4):263-270.
18. Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. Pract Neurol. 2021 Oct;21(5):412-423. doi: 10.1136/practneurol-2020-002567. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34108243; PMCID: PMC8461404.
19. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016 April; 15(4): 391-404.
20. Bastiaansen AEM, van Steenhoven RW, de Bruijn MAAM, Crijnen YS, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, et al. Autoimmune Encephalitis Resembling Dementia Syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Aug 2;8(5):e1039. doi: 10.1212/NXI.0000000000001039. PMID: 34341093; PMCID: PMC8362342.
21. Eker A, Saka E, Dalmau J, Kurne A, Bilen C, Ozen H, et al. Testicular teratoma and anti-N-methyl-D-aspartate receptor-associated encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Sep;79(9):1082-1083. doi: 10.1136/jnnp.2008.147611. PMID: 18708569.
22. Erkent I, Elibol B, Saka E, Saygi S, Tezer I. Sleep disorders and polysomnography findings in patients with autoimmune encephalitis. Neurol Sci. 2023 Apr;44(4):1351-1360. doi: 10.1007/s10072-022-06513-x. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36454441.
23. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol. 2014 Mar;13(3):276-

286. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70299-0. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24462240; PMCID: PMC4838043.

24. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. Neurology. 2012 Sep 11;79(11):1094-1100. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698cd8. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22933737; PMCID: PMC3525298.
25. Patel A, Meng Y, Najjar A, Lado F, Najjar S. Autoimmune Encephalitis: A Physician's Guide to the Clinical Spectrum Diagnosis and Management. Brain Sci. 2022 Aug 25;12(9):1130.
26. Shimoyama Y, Umegaki O, Agui T, Kadono N, Minami T. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as an acute psychotic episode misdiagnosed as dissociative disorder: a case report. JA Clin Rep. 2016;2(1):22.
27. Moscato EH, Peng X, Jain A, Parsons TD, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. Ann Neurol. 2014; 76:108-119.
28. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol. 2011 Jan;10(1):63-74. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2. PMID: 21163445; PMCID: PMC3158385.
29. Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, Marti I, Nichter C,et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. Ann Neurol. 2014; 75:317-323.
30. Armangue T, Moris G, Cantarín-Extremera V, Conde CE, Rostasy K, Erro ME, et al. for the Spanish Prospective Multicentric Study of Autoimmunity in Herpes Simplex Encephalitis. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. Neurology. 2015; 85:1736-1743.
31. Tuncer MA, Özüm T, Rovshanov S, Erkent İ, Çolpak Aİ, Elibol B, et al. "Otoimmün ensefalitler: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Otoimmün Ensefalit Çalışma Grubu Deneyimi-SS-178" isimli bildiri. 60. Ulusal Nöroloji Kongresi, 27 Kasım-2 Aralık 2024, Antalya, Türkiye.
32. Heine J, Kopp UA, Klag J, Ploner CJ, Prüss H, Finke C. Long-Term Cognitive Outcome in Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. Ann Neurol. 2021 Dec;90(6):949-961. doi: 10.1002/ana.26241. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34595771.jv
33. Sell J, Rahmati V, Kempfer M, Irani SR, Ritzau-Jost A, Hallermann S, et al. Comparative Effects of Domain-Specific Human Monoclonal Antibodies Against LGI1 on Neuronal Excitability. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2023 Apr 7;10(3):e200096. doi: 10.1212/NXI.0000000000200096. PMID: 37028941; PMCID: PMC10099296.
34. Binks SNM, Klein CJ, Waters P, Pittock SJ, Irani SR. LGI1, CASPR2 and related antibodies: a molecular evolution of the phenotypes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 May;89(5):526-534. doi: 10.1136/jnnp-2017-315720. Epub 2017 Oct 21. PMID: 29055902; PMCID: PMC5909759.
35. Muñoz-Lopetegi A, Guasp M, Prades L, Martínez-Hernández E, Rosa-Justícia M, Patricio V, et al. Neurological, psychiatric, and sleep investigations after treatment of anti-leucine-rich glioma-inactivated protein 1 (LGI1) encephalitis in Spain: a prospective cohort study. Lancet Neurol. 2024 Mar;23(3):256-266. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00463-5. PMID: 38365378.
36. Bastiaansen AEM, van Steenhoven RW, de Bruijn MAAM, Crijnen YS, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, et al. Autoimmune Encephalitis Resembling Dementia Syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Aug 2;8(5):e1039. doi: 10.1212/NXI.0000000000001039. PMID: 34341093; PMCID: PMC8362342.
37. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, de Bruijn MA, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. Neurology. 2016 Oct 4;87(14):1449-1456.
38. Finke C, Prüss H, Heine J, Reuter S, Kopp UA, Wegner F, et al. Evaluation of Cognitive Deficits and Structural Hippocampal Damage in Encephalitis With Leucine-Rich, Glioma-Inactivated 1 Antibodies. JAMA Neurol. 2017 Jan 1;74(1):50-59. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4226. PMID: 27893017.

5

Demansın Enfeksiyöz Nedenleri

ASLIHAN TAŞKIRAN SAĞ

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID: 0000-0001-7542-106X

Giriş

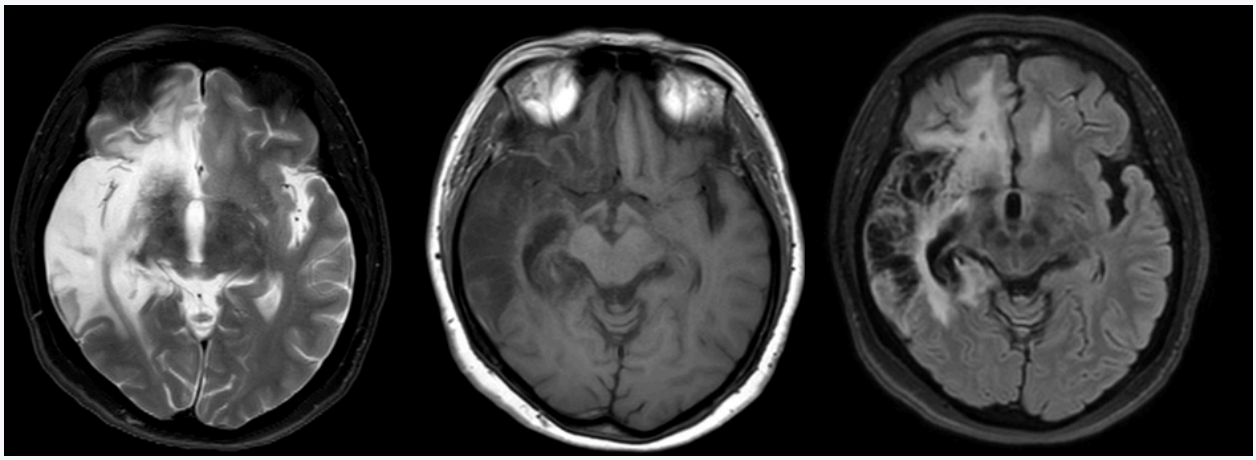
İkincil demanslar içerisinde enfeksiyon hastalıkları önemli bir yer tutar. Potansiyel olarak tedavi edilebilir ve geri döndürülebilir olması nedeniyle bu grubun zamanında tanınması önemlidir. Bu grup, beyin absesinden serebral toksoplazmozise, Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonundan bruselloza, insan immünyetmezlik virüsünden (HIV) kızamığa kadar değişen etiyolojileri barındırır.

Demans enfeksiyon ilişkisi bununla sınırlı değildir. Yaygın olarak görülen enfeksiyonların demans gelişimi ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir. Toplum tabanlı kohort çalışmalarında 65 yaş üstü olan ve herhangi bir bilişsel bozukluğu olmayan bireylerde sepsis, pnömoni, diğer alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları ile yeni gelişen demans arasındaki ilişki incelenmiştir [1]. Toplam 989,800 kişinin dahil edildiği bu çalışmada herhangi bir enfeksiyon geçirmiş olmak demans riskini 1,53 kat artırmaktadır. Bu risk sepsis, pnömoni ve hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonlarda daha yüksektir [1]. 2023 yılında yapılan bir başka geniş ölçekli çalışmada, 32 yıllık takip sonunda enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatışı bulunan katılımcılarda yeni demans gelişme riski 1,7 kat daha yüksek bulunmuştur [2].

Bu bölümde demansa yol açan ve görece sık karşılaşılan özgün patojenlere yer verilecektir.

Akut viral ensefalitler sonrası gelişen kognitif bozukluk

Nöroinvazif karakterdeki viral patojenlerin yol açtığı akut ensefalit tabloları sıklıkla kognitif sekelle sonuçlanır. Hastaların bir kısmında bulgular sabit kalırken, bir kısmında zamanla yavaş bir iyileşme görülür [3]. Bazı hastalarda ise bilişsel bozukluğun ilerleyici bir özelliğe büründüğü yani demans tablosunun geliştiği tespit edilebilir [4]. Bilişsel bozukluğa yol açan viral ensefalitler arasında en sık görülenler Herpes simplex virüsü tip 1 (HSV-1), tick-borne encephalitis virus (TBEV) ve Batı Nil virüsü gibi arbovirüslerdir [5]. Arbovirus ensefalitleri yaz dönemlerindeki salgınlarda sıklıkla karşımıza çıkar. Avrupa'da TBEV, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise Batı Nil virüsü sık karşılaşılan, kene ve sivrisinekler ile bulaşan ensefalit nedenleridir [3, 6]. HSV-1 tüm dünyada yılın her dönemi görülebilen, trigeminal gangliyonda latent kalıp reaktivasyon ile dudakta herpes labialis enfeksiyonunu oluşturan çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Eğer virüs gangliyondan proksimale doğru yayılırsa ensefalit oluşturur. Ateş, baş ağrısı, nöbetler, davranış değişiklikleri, afazi görülebilir. Bir ya da iki taraflı medyal temporal lobları veya orbitofrontal bölgeleri tutması tipiktir. Anterograd ve retrograd amnezi, dil ve yürütücü işlev bozuklukları görülür. Yüksek doz intravenöz asiklovirin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte mortalite ve kognitif sekeller azalmıştır [7] (Şekil 1).

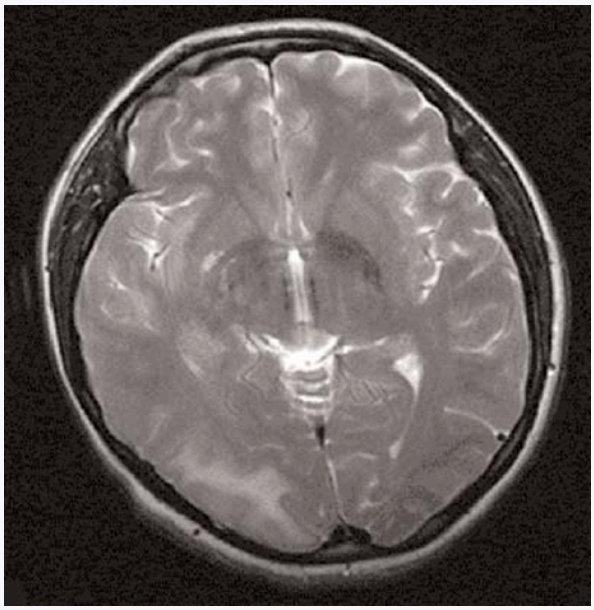


Şekil 1. Herpes ensefaliti geçiren bir olguda sağ temporalde en ağır, sağ orbitofrontal ve sol frontalde ensefalomalazik sekel lezyon

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE)

Defektif kızamık virüsünün santral sinir sisteminde yol açtığı kronik bir enfeksiyondur. Progresif ve genellikle fatal seyirlidir. Kızamık aşılamasının etkin yapılmasıyla nadir görülen bir hastalık haline gelmiştir. Ancak kaynak kontrolünün yetersiz olduğu ülkelerde daha sık karşılaşılmaktadır [8]. Birincil enfeksiyondan aylar-yıllar sonra gelişebilir. Erişkin yaşta görülen olgular da vardır [9, 10]. Davranışsal ve bilişsel bozukluk, kişilik değişikliği, görsel bozukluklar, miyoklonus ve nöbetler görülür. Miyokloniler tüm vücuttadır, bilinç kaybı yaratmaz ancak yürüme bozukluğu ve düşmeye yol açabilir [11]. Bazen bulunmayabilir. Bu durumda nörodejeneratif hastalıklara benzeyen bir klinik mevcuttur ve tanınması zorlaşır. EEG başta normalken ya da nonspesifik değişiklikler göstermekteyken orta evrede jeneralize yüksek voltajlı periyodik deşarjlar görülür. Bazen lateralize periyodik deşarjlara rastlanabilir [12]. Bunlar miyoklonilere eşlik eder. Diazepam enjeksiyonu ile deşarjlar yatışmaz aksine agreve olur [13]. Beyin görüntülemede erken dönemde bulgu saptanmayabilir. Hastalık ilerledikçe subkortikal ve periventriküler beyaz cevherde, bazal gangliyonlarda atrofi ve sinyal değişiklikleri görülebilir (Şekil 2). Zamanla atrofi yaygın hale gelir. BOS'ta IgG tipte kızamık antikorlarının gösterilmesi ile tanı konur. Protein artışı, lenfositik pleositoz, gama globülin fraksiyonunda artış görülebilir [14]. IgG indeksi multipl sklerozdakinden daha yüksek bulunur [15]. BOS'ta kızamik virüsü PCR testi negatiftir. Ayırıcı tanıda prion hastalıkları, kortikobazal sendrom, Lewy cisimcikli demans, hipoksi, tirotoksik ensefalopati ve progresif miyoklonik epilepsiler (Lafora hastalığı, mitokondriyal sitopatiler, nöronal seroid lipofusinozis, Unverricht-Lundborg sendromu ve sialidozlar) yer alır [16]. Tedavide isoprinozin, ribavirin gibi antiviral ajanlar, interferonlar (alfa ve beta), amantadin kullanılabilir. Miyoklonileri artırdığı bilinen karbamazepin SSPE'de etkinlik göstermektedir. Klobazam, levetirasetam, valproat miyokloni ve nöbetler için kullanılabilecek diğer ilaçlardır [17].

Orta yaşlarda bilişsel ve davranışsal bozulmayla gelen hastada, özellikle miyoklonus varlığında bu tanı akla gelmelidir. Ülkemiz coğrafyasını içine alan kitlesel hareketlilik ve göçler, geçirilen pandemi dönemi ve aşılama süreçlerindeki multifaktöriyel aksaklıklar kızamık ve SSPE vakalarının uzun bir süre daha akılda tutulmasını gerekli kılmaktadır.



Şekil 2. SSPE olgusuna ait beyin MRG kesitinde sağ oksipitotemporal subkortikal bölgede ve bilateral medyal temporal alanlarda hiperintens lezyonlar

HIV - ilişkili Demans

2023 yılı itibariyle tüm dünyada 39,9 milyon kişi İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV) ile yaşamaktadır [18]. Bu 15-49 yaş arasındaki popülasyonun %0,6'sına denk gelmektedir. HIV ile enfekte kişilerde sinir sistemi çok çeşitli şekillerde etkilenebilmektedir [19]. Periferik nöropatiden demansa, beynin fırsatçı enfeksiyonlarından immün yetmezliğe bağlı neoplazilere kadar değişen klinik tablolar gözlenebilmektedir [20, 21]. Bunlar arasında kognitif bozukluklar önemli bir yer tutar [22]. 2007 yılında ABD Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü ve Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve İnme Enstitüsü tarafından bir araya getirilen bir çalışma grubu HIV-ilişkili nörokognitif bozuklukları (*HIV-associated neurocognitive disorders* - HAND) bir takım kriterlerle yeniden tanımlamıştır (Frascati kriterleri) [23]. HAND kabaca üç evreye ayrılmaktadır: i) asemptomatik nörokognitif bozukluk ii) hafif nörokognitif bozukluk ve iii) HIV- ilişkili demans. Wang ve ark tarafından yapılan 35513 katılımcının dahil edildiği bir meta-analizde HAND prevelansı %42,6 (%95 güven aralığı (CI) 39,7-45,5) olarak bildirilmiştir [24]. Bu kriterlere dayalı tanısal yaklaşımın yanlış pozitiflik oranının yüksek olduğu, kombine antiretroviral tedavinin yaygınlaşmasıyla HIV-ilişkili bilişsel bozuklukların da azaldığı düşünülmektedir [25]. Bilişsel yönden sağlıklı olan hastaların yaklaşık olarak %20'sinin HAND olarak sınıflandırıldığı belirtilerek, kantitatif nöropsikolojik değerlendirmelere dayalı yaklaşım yerine klinik temelli yaklaşımların benimsenmesi önerilmektedir [25].

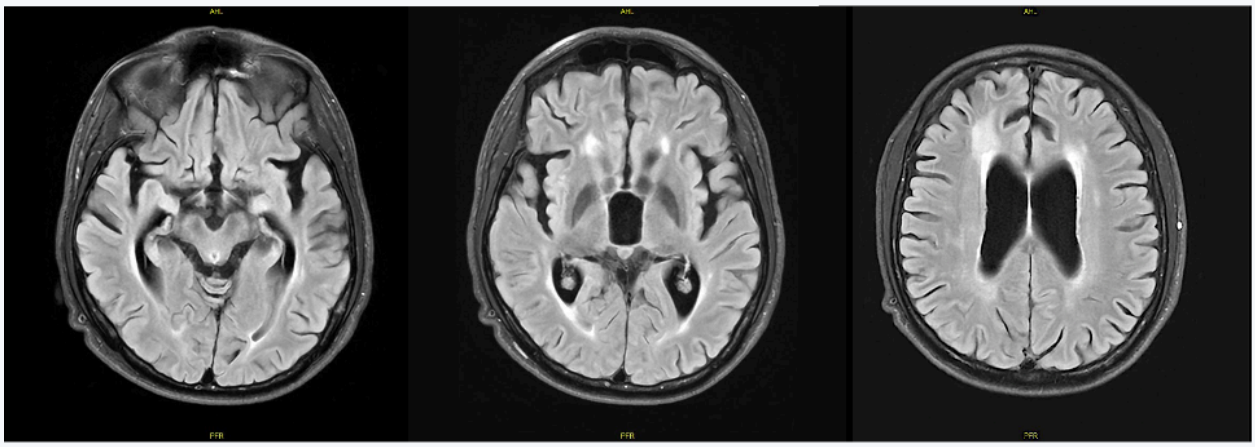
HAND'ın klinik bulguları oldukça heterojendir. Bazı hastalarda dikkat, bellek ve santral işlem hızında hafif kusurlar tespit edilirken, bazı hastalar günlük yaşamı etkileyen ağır bir bilişsel işlev bozukluğu ile karşımıza gelebilir. HIV-ilişkili demans, AIDS-demans kompleksi ve HIV ensefalopatisi olarak da bilinir [26]. Bellek bozukluğu, dikkat ve konsantrasyon bozukluğu, psikomotor yavaşlama sıklıkla ilk bulgular olmaktadır. Ancak olguların büyük kısmında motor kusurlar ve davranış değişiklikleri tabloya hakim olur. Ataksi, bacaklarda güçsüzlük, tremor, ince-motor koordinasyon kaybı görülür. Davranışsal belirtiler apati, içe çekilme, ya da organik bir psikoz tablosunu içerebilir. İlerleyici olan bu durum ani hızlanma dönemleri barındırabilir. Hastalığın ileri evrelerinde ağır demans, mutizm, inkontinans, parapleji ve bazen miyoklonus ile karakterize stereotipik bir durum gelişir [26].

HIV ilişkili bilişsel bozuklukların temelinde virüsün doğrudan neden olduğu beyin enfeksiyonu/hasarı ve nörotoksisite, virüsün santral sinir sistemi ile etkileşimi sonucu gelişen reaksiyon, ağır immünsupresyon ve bu zeminde gelişen fırsatçı enfeksiyonlar hep birlikte bulunmaktadır [27] (Şekil 3).

Uygun antiretroviral tedavi ile bilişsel bozukluklarda sıklıkla iyileşme görülür. Radyolojik bulgularda da düzelme saptanabilir [28]. Klinik bulguların düzelmesine rağmen MRG bulgularında kötüleşme olan olgular bildirilmiştir [29].

COVID-19 ilişkili demans

COVID-19 pandemisinin uzun dönem sonuçları arasında en çok üzerinde durulanlardan biri bilişsel bozukluklardır. Varyantlar arasında farklılık olmakla birlikte virüs nörotropik ve nörovirülan özelliktedir [30, 31]. Pandemi yılları boyunca biriken gözlemler COVID-19'un akut dönemde bilişsel bozukluklara yol açabildiğini, 'uzamış COVID' olarak isimlendirilen subakut- kronik bilişsel semptomlara neden olduğunu, ayrıca mevcut nörodejeneratif hastalıkları alevlendirebildiğini göstermektedir [32-34].



Şekil 3. 39 yaşında erkek hasta içe kapanma ve bilişsel bozukluk ile başvuruyor. HIV (+) olduğu tespit edilen hastada eş zamanlı Zic4 otoantikor pozitifliği de saptanıyor. Hastanın beyin MRG FLAIR kesitlerinde kortikal ve subkortikal atrofi, periventriküler hiperintensiteler ve ventriküler genişleme dikkat çekmektedir. (Doç. Dr. Gül Yalçın Çakmaklı'nın arşivinden izniyle kullanılmıştır)

Uzamış COVID sendromunda sıklıkla dikkatte, yürütücü işlevlerde ve bellekte bozukluklar görülür [35]. Bu kimi zaman tarama testlerinde ortaya çıkarken kimi zaman detaylı nöropsikolojik testlerle ortaya konabilir [36, 37]. Bu hastalarda kortikal incelme ve konnektivite değişiklikleri olduğu bildirilmektedir [38, 39]. FDG-PET çalışmalarında beyinde hipometabolik alanların olduğu ancak zaman içinde bunların düzeldiği görülmüştür [40]. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışma, hastaneye yatırılarak tedavi görmüş COVID-19 hastalarının 2-3 yıl sonraki değerlendirmelerinde bilişsel yakınmalarının devam ettiğini (%52,1 sıklıkta), objektif bilişsel performansın da o sosyodemografik düzey için beklenen değerlerden anlamlı derecede düşük olduğunu ortaya koymuştur [41]. Bu grupta objektif bilişsel kusurlar ile iş değiştirme de ilişkili bulunmuştur [41].

Alzheimer hastalığı ile COVID-19 arasında, özellikle de hastaneye yatış gerektiren COVID-19 enfeksiyonu arasında nedensellik ilişkisi olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur [42-44]. On bir çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde COVID-19 geçirmiş 939.824 hasta, 6.765.117 kişilik bir kontrol grubuyla 3, 6, 12 ve 24 aylık periyotlarda karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu COVID-19 dışında bir solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olan hastalar ve herhangi bir sağlık sorunu belirtilmemiş olan kişiler olarak iki ayrı kohorttan oluşturulmuştur. On iki aylık (ortanca) bir gözlem dönemi sonrası COVID geçirmiş olan grupta *yeni başlayan demans* tanısı alma insidansı %1,82 bulunmuştur. Bu oran kontrol grubunda %0,35'tir ve rölatif risk 1,58 kat (RR = 1,58 %95 CI 1,21-2,08) olarak hesaplanmıştır [45]. *Yeni başlayan demans* tanısı kontrol grubunun alt kohortu olan *non-COVID* enfeksiyon geçirmiş grupta da bir miktar yüksek bulunmuştur (RR: 1,13 %95 CI 0,92-1,38) [45]. Görüldüğü gibi COVID-19 ile dejeneratif demans ilişkisi henüz yeterli veriyle ve doğrudan desteklenmiş düzeyde değildir.

Akut bakteriyel ensefalitler sonrası gelişen kognitif bozukluk

Toplum kökenli akut bakteriyel menenjitin en sık iki tipi Neisseria Meningitidis ve Streptococcus pneumoniae menenjitleridir. Akut hastalık atlatıldıktan sonra yapılan nöropsikolojik değerlendirmelerde hastaların 1/3'ünde bilişsel bozukluklar tespit edilmektedir [46]. Konsantrasyon, görsel-uzaysal ve bellek alanlarında etkilenme görülmektedir [47]. Bilişsel sorunlar pnömokok menenjiti sonrası daha sıktır [48]. Steroidin hiopokampal nöronları olumsuz etkilediğini ortaya koyan hayvan çalışmalarının aksine, menenjitte deksametazon uygulamasının bilişsel bozukluk riskini artırmadığı görülmüştür [49].

Sifiliz

Treponema pallidum enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan sifiliz santral sinir sistemini her evrede etkileyebilir ve

nörosifiliz adını alır. Nörosifilizin en sık parankimal tutuluş şekli genel parezi adı verilen tablodur. Bilişsel bozukluk ve nöropsikiyatrik semptomlarla kendini gösterir [50]. Birincil enfeksiyondan yıllar sonra ortaya çıkar. Kişilik, duygudurum ve kognisyonda subakut, kronik ya da ataklarla seyreden değişiklikler söz konusudur [51]. Hastalarda depresyon, mani, emosyonel labilite, irritabilite, apati, sanrılar ve varsanılar görülebilir [52]. Kısa süreli bellekte bozulmalar, hesaplama, yargılama ve içgörüde kayıplar, lisan bozuklukları, zamanla özbakım becerilerinde bozulma ortaya çıkar. Nörolojik muayenede pupil anormallikleri (Argyll Robertson pupilleri), apraksi, ataksi, tremor, ve hiperrefleksi bulunabilir [53]. Baş ağrısı, inkontinans ve nöbetler eşlik edebilir [51]. Tedavi edilmeyen olgular ilerler. Zamanla vejetatif, sonunda mortal bir tabloya dönüşür [50]. Tanıda öncelikle serolojik testler ile sifilizin gösterilmesi gerekir. Ardından lomber ponksiyon yapılarak nörosifiliz araştırılır. Serolojik sifiliz testleri treponemal ve non-treponemal antikorlar olarak ikiye ayrılır. Nontreponemal antikorlar bakterinin kendisine değil, spiroketin hasar verdiği hücrelerden salınan antijenlere karşı gelişirler ve kardiyolipin gibi hücre fosfolipidlerine reaksiyon verirler. *Rapid plasma reagin* (RPR), *venereal disease research laboratory* testi (VDRL) ve *toluidine red unheated serum test* (TRUST) bu amaçla kullanılan pratik testlerdir [54]. "Treponemal" antikorlar ise treponemal polipeptitlere yönlendirilmiştir. Floresan treponemal antikor absorbsiyon testi (FTA-ABS), T. pallidum hemaglutinasyonu (TPHA) ya da T.pallidum partikül aglutinasyonu (TP-PA) ile tespit edilirler. Enzim immunoassay (EIA), kemiluminesans immunoassay (CIA) gibi tekniklerle bazı merkezlerde antitreponemal IgM ve IgG antikorları ölçülebilmektedir. Treponemal antikor ölçümlerinde otoantikorların, kommensal treponema ve periodontal hastalıkla ilişkili treponemal bakterilerin çapraz reaksiyon verebileceği akılda tutulmalıdır [51]. BOS incelemelerinde lenfositik pleositoz, protein yüksekliği, BOS VDRL yüksekliği bulunabilir. Eş zamanlı HIV enfeksiyonu ve tiroid hastalıkları mutlaka dışlanmalıdır. Nörogörüntülemede genellikle atrofi ve ventriküler genişleme vardır. Bazen beyaz cevherde T2-hiperintensiteler ya da mesial temporal loblarda bilateral ancak asimetrik tutulumlar görülebilir. Tedavi sonrası T2 hiperintensitelerin düzeldiği bildirilmiştir [55, 56]. Tedavide intravenöz Penisilin G 12-24 Milyon ünite 10-14 gün, ardından intramusküler benzatin penisilin 2,4 Milyon ünite 1-3 hafta süreyle verilir [57]. BOS'taki hücre miktarı haftalar içinde azalma gösterir. BOS VDRL ve BOS proteininin normalleşmesi aylar sürebilir [51].

Genel parezi, 'deliliğin genel parezisi (*general paresis of insane*)', dementia paralytica gibi adlarla da anılır. Demansın tedavi edilebilir nedenleri arasında yer aldığı unutulmamalı, özellikle orta yaşlı- erkek hastada açıklanamayan bilişsel ve davranışsal sorunlar varlığında nörosifiliz araştırılmalıdır.

Whipple Hastalığı

İlk kez 2000 yılında kültürde üretimi başarılmış olan Tropheryma whippleii adlı basilin neden olduğu nadir multisistemik bir hastalıktır [58]. Fatal seyirli olabilir. Kilo kaybı, gastrointestinal şikayetler ve eklem şikayetleri ile seyreder. Anemi, lenfadenopati, karın ağrısı, ateş, cilt değişiklikleri olabilir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde nörolojik hastalık gelişir. Bazen izole nörolojik hastalık kliniğine neden olabilir [59]. Hastalar genelde orta yaşlı beyaz erkeklerdir [60]. Serebral tutulum, miyelopati ve nöropati yapabilir. Serebral tutulum olduğunda bilişsel, davranışsal bulgular ve supranükleer oftalmopleji sıklıkla ortaya çıkar. Bilinç değişiklikleri, ataksi, kortikospinal bulgular, hipotalamik disfonksiyon, kraniyal nöropatiler, miyoklonus, nöbetler, serebellar bozukluk, baş ağrısı, periferik nöropati bulunabilir [61, 62]. Nadir bir bulgu olan okülomastikatuvar miyoritmi ve okülofasiyal-skeletal miyoritmi göz kürelerindeki ritmik hareketleri tanımlar. Gözlerde ağız, çene ya da ekstremite hareketleriyle asosiye konverjan-diverjan pendüler nistagmus gözlenir [63]. Bu bulgunun varlığı patognomoniktir [62]. Tanı ince barsak biyopsisinde lamina propriada periodic acid-Schiff (PAS)-pozitif makrofajların gösterilmesi ile konur [64]. BOS'ta PAS (+) hücrelerin gösterilmesi ya da BOS'ta PCR ile T. Whipplei'nin gösterilmesi de tanı koydurucudur [62]. BOS glukozu genelde normaldir. BOS proteini ve hücre sayısı normal ya da hafif-orta düzeyde artmış olabilir [61]. Sistemik bulguların varlığında ayırıcı tanıya bağ doku hastalıkları, kolajen-vasküler hastalıklar ve nörosarkoidoz girer. Sistemik hastalık bulguları belirgin olmadığında ayırıcı tanı spektrumu genişler. Hastalar kronik demans, hızlı progresif demans, kimi zaman frontotemporal demans kliniğinde karşımıza gelebilir. Whipple hastalığında santral sinir sistemi tutulumunun prognozu kötüdür ve tedavi tekrarına yanıtı da iyi değildir [51]. Tedavide kan beyin bariyerini geçen antibiyotikler tercih edilir. Öncelikle IV penisilin ya da seftriakson ile 2 hafta indüksiyon yapılır.

Ardından en az bir yıl boyunca trimetoprim/sulfometoksazol veya doksisiklin ile idame tedavisi uygulanır [60]. Sinir sisteminde relapslar görülebilir ve prognozu kötüdür. Bu aşamada interferon gamanın işe yarayabileceğini bildiren çalışmalar vardır [65].

Lyme Hastalığı

Bir spiroket enfeksiyonudur. Etkeni Borrelia burgdorferi'dir (B. Garinii, B. Afzelii, B. Spielmanii de bildirilmiştir) [51]. İnsanlara enfekte *Ixodes* cinsi kenelerin ısırığı ile geçer. Nemli ılıman iklim bölgelerinde görülür. Kenenin enfeksiyonu bulaştırması için 24-48 saat tutunmuş olması gerektiği düşünülmektedir. Tipik cilt bulgusu eritema migrans olarak isimlendirilen geniş (5 cm'den büyük), kırmızı döküntüdür. Genellikle kenenin tutunduğu bölgede ve 3-30 gün içinde gelişir, genişler [66]. Spiroketlerin hematojen yayılmasıyla borrelyoz tablosu gelişir. Hastalığın birinci evresinde ense sertliği ve baş ağrısı temel nörolojik yakınmalardır ve sıklıkla kendiliğinden geçer [67]. Hastaların %15'inde haftalar-aylar içerisinde yeni nörolojik belirtiler ortaya çıkar. Bu tablonun klasik triadı lenfositik menenjit, radikülonörit ve kraniyal nöropatilerdir [68, 69]. Dalgalı bir seyir görülür. Mononöritis mültipleks, bilateral fasiyal paralizi sıktır. Kore, miyelit görülebilir [70-72]. Hastaların bir kısmında kronik dönemde (yıllar içinde) bilişsel sorunlar ve psikiyatrik belirtilerin geliştiği görülür. Serolojik yanıtın oluşması için 3-6 haftalık bir zaman gerekir. Dolayısıyla akut dönemde bazı hastaların seronegatif olabileceği, öte yandan pozitif bulunan antikorların etkenle eski bir karşılaşmaya işaret edebileceği unutulmamalıdır. Spiroketlerin doğrudan tespitine yönelik testler (kültür ve PCR) düşük duyarlılığa sahiptir. Nöroborrelyozu olan hastalarda BOS proteini ve lökositi gibi inflamasyon belirteçleri hemen her zaman yüksektir. Çoğu zaman B. Burgdorferiye karşı intratekal antikor sentezi söz konusudur ve serumla kıyaslandığında daha yüksek oranda değerlere rastlanır [51]. Tedavide hastalığın şiddetine göre oral ya da intravenöz doksisiklin veya seftrikason kullanılır [73]. İleri yaş hastalarda hızlı ilerleyici demans tablosuyla kendini gösteren, BOS'ta intratekal sentezin gösterilmesi ve kene öyküsü ile nöroborrelyoz tanısı doğrulanan kronik ensefalomiyelit olguları literatürde bildirilmiştir ve bu olguların IV antibiyotik tedavisine çok iyi yanıt verdiği belirtilmiştir [74]. Bu klinik tablonun post-Lyme hastalığı sendromundaki bilişsel sorunlardan farklı olduğu vurgulanmaktadır [75].

Mantar enfeksiyonları

İmmünsüpresyon altındaki hastalarda karşımıza çıkan Cryptococcus neoformans enfeksiyonu kronik meningoensefalit tablosu oluşturabilir [76]. Klinik bulgular değişkendir. Hızlı ilerleyici bir demans tablosu ile kendini gösterebilir. Bununla ilgili literatür büyük oranda HIV ile enfekte hastalardan gelmektedir. Baş ağrısı, ense sertliği, fotofobi bulunabilir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde basınç artışı, protein yüksekliği, düşük glukoz seviyeleri, lenfositik pleositoz tespit edilebilir. BOS bulguları normal de olabilir. Açılış basıncının yüksek oluşu tedavi planlaması açısından önemlidir [77]. Tanı BOS kültürü ya da BOS'ta cryptococcus antijen testi ile konur. Lomber ponksiyon yapılamadığı durumlarda serum antijen testi de tanı koydurucu olabilir [76].

C. Neoformans dışında C.gattii de meningoensefalite neden olabilir [78]. AIDS ve organ nakilli hastalar dışında kriptokokkal menenjitin (genç ve yaşlı) immünkompetan hastalarda da gelişebildiği bilinmektedir [79]. Bu olgular kimi aylar içinde kimi yıllara yayılan bir demans tablosu ile başvurmuşlardır. Bazı hastalarda post-enfeksiyöz inflamatuvar yanıt sendromu gelişmektedir [80]. Tedavide amfoterisin B ve flusitozin kullanılmaktadır. 12 ay süre flukonazol ile devam edilir. Tedaviye steroidlerin eklenmesi gerekebilir [77].

Parazitler

Santral sinir sisteminin en sık parazitik enfeksiyonu nörosistiserkozdur [81]. Az gelişmiş ülkelerde ve sanitasyon sorunu olan bölgelerde sık karşılaşılır. *Taenia solium* (domuz tenyası) larvaları ya da yumurtaları ile bulaşır. İnsanlar ve domuzlar bu parazit için konaktır. Patojen göz ve beyin gibi dokulara dağılarak immün sistemden kaçar. Serebral kistlerin beyinde aylar-yıllarca canlı ve sessiz kalabileceği ve dejenere olmaya başladığında inflamatuvar yanıt oluşturarak baş ağrısı, fokal ya da yaygın serebral disfonksiyon belirtileri yaratabileceği bilinmektedir [81]. Beyinde parankimal ve ekstraparankimal tutulum söz konusu olabilir. İntrakraniyal hipertansiyon, hidrosefali, araknoidit ile bulgu verebilir [82]. Parankimal tutulum nörosistiserkozun en sık şeklidir. Asemptomatik olabileceği gibi epileptik nöbetlerle kendini gösterebilir. Özellikle serebral kist yükünün fazla olduğu hastalar kognitif bozukluk ile karşımıza gelebilir. Bir çalışmada nörosistiserkoz olguları içinde DSM-IV kriterlerini karşılayan demans sıklığı %12,5 olarak bulunmuştur [83]. Psikoz ve diğer psikiyatrik

belirtiler sıktır [84]. Beyin görüntüleme tanı için esastır. Veziküler, kolloidal, granüler nodüler ve kalsifiye evreleri mevcuttur. Başlangıçta içindeki skoleks ile noktalı görünüm veren kistler zamanla etrafı ödemli, halkasal kontrastlanma gösteren bir görüntü oluşturur. Kistin retraksiyonu ile nodüler evreye geçilir ve çevresel ödem azalır. Son evrede kist kalsifiye olur, çevresel ödemi kaybolur, kontrast tutmayan nodüllere dönüşür [85]. Hastada farklı evrelere ait parankimal kistler ve eş zamanlı ekstraparankimal hastalık bir arada bulunabilir. Tüberküloz, metastazlar ve diğer serebral enfeksiyonlar ayırıcı tanıda yer alır [51]. Tedavide albendazol ve prazikuantel kullanılır. Ancak bu ajanların kullanılması ile kistlerin ölümü beyinde yoğun bir inflamasyonu tetikleyebilir ve intrakraniyal basıncı artırabilir. Bu noktada steroid ya da mannitol kullanımı yararlı olmaktadır [86]. Nörosistiserkoz hastalarında albendazol ve steroid ile demans tablosunun geri döndürülebildiği bildirilmiştir [87]. Nöbeti olan hastalarda nöbet önleyici ilaçlara, ekstraparankimal hastalıkta da sıklıkla nöroşirurjikal girişimlere ihtiyaç duyulur.

Özet

Santral sinir sisteminin akut viral ya da bakteriyel enfeksiyonları sonrası bilişsel sekeller sıktır. Sifiliz ve HIV gibi kronik enfeksiyonlar, yavaş ya da hızlı progresif demans görünümlerine yol açabilir. Sifiliz, mantar ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar akkiz ya da terapötik immünyetmezlikli hastalarda yeni gelişen demans nedeni olabilir. Kızamık vakalarının sık görüldüğü bölgelerde SSPE, özellikle endemik bölgelerde parazitik enfeksiyonlar ve Lyme hastalığı, multisistemik hastalığa eşlik eden demans tablolarında ise Whipple hastalığı akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Muzambi R, Bhaskaran K, Smeeth L, Brayne C, Chaturvedi N, Warren-Gash C. Assessment of common infections and incident dementia using UK primary and secondary care data: a historical cohort study. The Lancet Healthy Longevity. 2021;2[7]:e426-e35.
2. Bohn B, Lutsey PL, Misialek JR, Walker KA, Brown CH, Hughes TM, et al. Incidence of Dementia Following Hospitalization With Infection Among Adults in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Cohort. JAMA Network Open. 2023;6[1].
3. Gustaw-Rothenberg K. Cognitive impairment after tick-borne encephalitis. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;26[2]:165-8.
4. Hokkanen L, Launes J. Cognitive recovery instead of decline after acute encephalitis: a prospective follow up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997 Aug;63[2]:222-7.
5. Hokkanen L, Launes J. Neuropsychology Review. 2000;10[3]:151-67.
6. Sejvar JJ, Curns AT, Welburg L, Jones JF, Lundgren LM, Capuron L, et al. Neurocognitive and functional outcomes in persons recovering from West Nile virus illness. J Neuropsychol. 2008 Sep;2[2]:477-99.
7. Utley TF, Ogden JA, Gibb A, McGrath N, Anderson NE. The long-term neuropsychological outcome of herpes simplex encephalitis in a series of unselected survivors. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. 1997 Jul;10[3]:180-9.
8. Anlar B. Subacute sclerosing panencephalitis and chronic viral encephalitis. Pediatric Neurology Part II; 2013. p. 1183-9.
9. Tan E, Namer IJ, Ciger A, Zileli T, Kucukali T. The prognosis of subacute sclerosing panencephalitis in adults. Report of 8 cases and review of the literature. Clin Neurol Neurosurg. 1991;93[3]:205-9.
10. Prashanth LK, Taly AB, Ravi V, Sinha S, Arunodaya GR. Adult onset subacute sclerosing panencephalitis: clinical profile of 39 patients from a tertiary care centre. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 May;77[5]:630-3.
11. Erturk O, Karsligil B, Cokar O, Yapici Z, Demirbilek V, Gurses C, et al. Challenges in diagnosing SSPE. Childs Nerv Syst. 2011 Dec;27[12]:2041-4.
12. Taskiran A, Saygi, S. The Coexistence of Generalized and Lateralized Periodic Discharges: Report of Two Adult Cases with SSPE and MELAS Syndrome. Turkish Journal of Neurology. 2011;17:161-6.
13. Dogulu CF, Ciger A, Saygi S, Renda Y, Yalaz K. Atypical EEG findings in subacute sclerosing panencephalitis. Clin Electroencephalogr. 1995 Oct;26[4]:193-9.
14. Anlar B, Yalaz K, Ustacelebi S. [Symptoms and clinical signs, laboratory data in 80 cases of subacute sclerosing panencephalitis]. Rev Neurol (Paris). 1988;144[12]:829-32.
15. Jacobi C, Lange P, Reiber H. Quantitation of intrathecal antibodies in cerebrospinal fluid of subacute sclerosing panencephalitis, herpes simplex encephalitis and multiple sclerosis: discrimination between microorganism-driven and polyspecific immune response. J Neuroimmunol. 2007 Jul;187[1-2]:139-46.
16. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol. 2008 Dec;255[12]:1861-71.
17. Samia P, Oyieke K, Tunje D, Udwadia-Hegde A, Feemster K, Oncel I, et al. Options in the Treatment of Subacute Sclerosing Panencephalitis: Implications for Low Resource Areas. Current Treatment Options in Neurology. 2022;24[3]:99-110.
18. Organization WH. Summary of the Global HIV Epidemic.
19. Paruk HF, Bhigjee AI. Review of the neurological aspects of HIV infection. Journal of the Neurological Sciences. 2021;425.
20. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. Ann Neurol. 1983 Oct;14[4]:403-18.
21. McArthur JC. Neurologic manifestations of AIDS. Medicine (Baltimore). 1987 Nov;66[6]:407-37.
22. Clifford DB, Ances BM. HIV-associated neurocognitive disorder. Lancet Infect Dis. 2013 Nov;13[11]:976-86.
23. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology. 2007 Oct 30;69[18]:1789-99.
24. Wang Y, Liu M, Lu Q, Farrell M, Lappin JM, Shi J, et al. Global prevalence and burden of HIV-associated neurocognitive disorder. Neurology. 2020;95[19].
25. Nightingale S, Ances B, Cinque P, Dravid A, Dreyer AJ, Gisslén M, et al. Cognitive impairment in people living with HIV: consensus recommendations for a new approach. Nature Reviews Neurology. 2023;19[7]:424-33.
26. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. Ann Neurol. 1986 Jun;19[6]:517-24.
27. Spudich S, Gonzalez-Scarano F. HIV-1-Related Central Nervous System Disease: Current Issues in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012;2[6]:a007120-a.
28. Dietrich DK, Laidlaw E, Hammoud DA, Pau AK, Smith BR. Dramatic Improvement of MRI Abnormalities of HIV Encephalopathy after Suppressive Antiretroviral Therapy. AIDS. 2023 Jul;37[8]:1339-40.

29. Bogoch II, Davis BT, Venna N. Reversible dementia in a patient with central nervous system escape of human immunodeficiency virus. Journal of Infection. 2011;63[3]:236-9.
30. Veleri S. Neurotropism of SARS-CoV-2 and neurological diseases of the central nervous system in COVID-19 patients. Experimental Brain Research. 2021;240[1]:9-25.
31. Jagst M, Pottkämper L, Gömer A, Pitarokoili K, Steinmann E. Neuroinvasion and neurotropism of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. Current Opinion in Microbiology. 2024;79.
32. Zhao S, Toniolo S, Hampshire A, Husain M. Effects of COVID-19 on cognition and brain health. Trends Cogn Sci. 2023 Nov;27[11]:1053-67.
33. Cecchetti G, Agosta F, Canu E, Basaia S, Barbieri A, Cardamone R, et al. Cognitive, EEG, and MRI features of COVID-19 survivors: a 10-month study. J Neurol. 2022 Jul;269[7]:3400-12.
34. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. Nature. 2022;604[7907]:697-707.
35. Tavares-Júnior JWL, de Souza ACC, Borges JWP, Oliveira DN, Siqueira-Neto JI, Sobreira-Neto MA, et al. COVID-19 associated cognitive impairment: A systematic review. Cortex. 2022;152:77-97.
36. Taşkıran Sağ A. COVID-19 Associated Brain Fog and Neurocognitive Assessment. Cyprus Journal of Medical Sciences. 2023;8[2]:115-20.
37. De Luca R, Bonanno M, Calabrò RS. Psychological and Cognitive Effects of Long COVID: A Narrative Review Focusing on the Assessment and Rehabilitative Approach. Journal of Clinical Medicine. 2022;11[21].
38. Cataldo SA, Micciulli A, Margulis L, Cibeyra M, Defeo S, Horovitz SG, et al. Cognitive impact and brain structural changes in long COVID patients: a cross-sectional MRI study two years post infection in a cohort from Argentina. BMC Neurology. 2024;24[1].
39. Serrano del Pueblo VM, Serrano-Heras G, Romero Sánchez CM, Landete PP, Rojas-Bartolome L, Feria I, et al. Brain and cognitive changes in patients with long COVID compared with infection-recovered control subjects. Brain. 2024;147[10]:3611-23.
40. Martini AL, Carli G, Kiferle L, Piersanti P, Palumbo P, Morbelli S, et al. Time-dependent recovery of brain hypometabolism in neuro-COVID-19 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Dec;50[1]:90-102.
41. Taquet M, Skorniewska Z, De Deyn T, Hampshire A, Trender WR, Hellyer PJ, et al. Cognitive and psychiatric symptom trajectories 2-3 years after hospital admission for COVID-19: a longitudinal, prospective cohort study in the UK. Lancet Psychiatry. 2024 Sep;11[9]:696-708.
42. Baranova A, Cao H, Zhang F. Causal effect of COVID-19 on Alzheimer's disease: A Mendelian randomization study. Journal of Medical Virology. 2022;95[1].
43. Li C, Liu J, Lin J, Shang H. COVID-19 and risk of neurodegenerative disorders: A Mendelian randomization study. Translational Psychiatry. 2022;12[1].
44. Sun D, Wang R, Shi Z, Chen H, Zhou H. Causal relationship of COVID-19 on Alzheimer's disease: an updated Mendelian randomization study. Neurological Sciences. 2023;44[8]:2643-4.
45. Shan D, Wang C, Crawford T, Holland C. Association between COVID-19 infection and new-onset dementia in older adults: a systematic review and meta-analysis. BMC Geriatrics. 2024;24[1].
46. Hoogman M, van de Beek D, Weisfelt M, de Gans J, Schmand B. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Oct;78[10]:1092-6.
47. Merkelbach S, Sittinger H, Schweizer I, Muller M. Cognitive outcome after bacterial meningitis. Acta Neurol Scand. 2000 Aug;102[2]:118-23.
48. Schmand B, de Bruin E, de Gans J, van de Beek D. Cognitive functioning and quality of life nine years after bacterial meningitis. J Infect. 2010 Oct;61[4]:330-4.
49. Weisfelt M, Hoogman M, van de Beek D, de Gans J, Dreschler WA, Schmand BA. Dexamethasone and long-term outcome in adults with bacterial meningitis. Ann Neurol. 2006 Oct;60[4]:456-68.
50. Ropper AH, Longo DL. Neurosyphilis. New England Journal of Medicine. 2019;381[14]:1358-63.
51. Jay CA, Ho EL, Halperin J. Infectious causes of dementia. Non-Alzheimer's and Atypical Dementia; 2016. p. 170-85.
52. Stokes JH BH, Ingraham NR. Modern Clinical Syphilology: Diagnosis, Treatment, Case Study, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1944.
53. Merritt HH AR, Solomon HC. Neurosyphilis. New York: Oxford University Press; 1946.
54. Ghanem KG, Campion EW, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis. New England Journal of Medicine. 2020;382[9]:845-54.
55. Corrêa DG, de Souza SR, Freddi TdAL, Fonseca APA, dos Santos RQ, Hygino da Cruz Jr LC. Imaging features of neurosyphilis. Journal of Neuroradiology. 2023;50[2]:241-52.
56. Gürses C, Bilgiç B, Topçular B, Tuncer ÖG, Akman-Demir G, Hanağası H, et al. Clinical and magnetic resonance imaging findings of HIV-Negative patients with neurosyphilis. Journal of Neurology. 2007;254[3]:368-74.
57. Centers for Disease C, Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep. 2006 Aug 4;55(RR-11):1-94.

58. Raoult D, Birg ML, La Scola B, Fournier PE, Enea M, Lepidi H, et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. N Engl J Med. 2000 Mar 2;342[9]:620-5.
59. El-Abassi R, Soliman MY, Williams F, England JD. Whipple's disease. Journal of the Neurological Sciences. 2017;377:197-206.
60. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's Disease. New England Journal of Medicine. 2007;356[1]:55-66.
61. Gerard A, Sarrot-Reynauld F, Liozon E, Cathebras P, Besson G, Robin C, et al. Neurologic Presentation of Whipple Disease. Medicine. 2002;81[6]:443-57.
62. Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, Fahn S, Odel J. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. Ann Neurol. 1996 Oct;40[4]:561-8.
63. Simpson DA, Wishnow R, Gargulinski RB, Pawlak AM. Oculofacial-skeletal myorhythmia in central nervous system Whipple's disease: Additional case and review of the literature. Movement Disorders. 2004;10[2]:195-200.
64. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. Lancet Infect Dis. 2008 Mar;8[3]:179-90.
65. Schneider T, Stallmach A, von Herbay A, Marth T, Strober W, Zeitz M. Treatment of refractory Whipple disease with interferon-gamma. Ann Intern Med. 1998 Dec 1;129[11]:875-7.
66. Nadelman RB. Erythema Migrans. Infectious Disease Clinics of North America. 2015;29[2]:211-39.
67. Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, Hutchinson GJ, Newman JH, Pachner AR, et al. Clinical manifestations of Lyme disease. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A. 1986 Dec;263[1-2]:201-5.
68. Pachner AR, Steere AC. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. Neurology. 1985 Jan;35[1]:47-53.
69. Schwenkenbecher P, Pul R, Wurster U, Conzen J, Pars K, Hartmann H, et al. Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization. BMC Infectious Diseases. 2017;17[1].
70. Reik L, Steere AC, Bartenhagen NH, Shope RE, Malawista SE. Neurologic abnormalities of Lyme disease. Medicine (Baltimore). 1979 Jul;58[4]:281-94.
71. Kaiser EA, George DK, Rubenstein MN, Berger JR. Lyme myelopathy: Case report and literature review of a rare but treatable disorder. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2019;29:1-6.
72. Piccolo I, Sterzi R, Defanti CA, Thiella G, Colombo N. Chorea as a symptom of neuroborreliosis: a case study. The Italian Journal of Neurological Sciences. 1998;19[4]:235-9.
73. Prevention USCfDCa. [cited 01 December 2024]; Available from: https://www.cdc.gov/lyme/hcp/clinical-care/neurologic-lyme-disease.html
74. Kristoferitsch W, Aboulenein-Djamshidian F, Jecel J, Rauschka H, Rainer M, Stanek G, et al. Secondary dementia due to Lyme neuroborreliosis. Wiener klinische Wochenschrift. 2018;130[15-16]:468-78.
75. Feder HM, Jr., Johnson BJ, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". N Engl J Med. 2007 Oct 4;357[14]:1422-30.
76. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. Infectious Disease Clinics of North America. 2006;20[3]:507-44.
77. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2010 Feb 1;50[3]:291-322.
78. Chen SC, Meyer W, Sorrell TC. Cryptococcus gattii infections. Clin Microbiol Rev. 2014 Oct;27[4]:980-1024.
79. Qu J, Lv X. Cryptococcal meningitis in apparently immunocompetent patients. Critical Reviews in Microbiology. 2022;50[1]:76-86.
80. Stack M, Hiles J, Valinetz E, Gupta SK, Butt S, Schneider JG. Cryptococcal Meningitis in Young, Immunocompetent Patients: A Single-Center Retrospective Case Series and Review of the Literature. Open Forum Infectious Diseases. 2023;10[8].
81. Carpio A. Neurocysticercosis: an update. Lancet Infect Dis. 2002 Dec;2[12]:751-62.
82. Garcia HH, Del Brutto OH, Cysticercosis Working Group in P. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. Lancet Neurol. 2005 Oct;4[10]:653-61.
83. Ciampi de Andrade D, Rodrigues CL, Abraham R, Castro LHM, Livramento JA, Machado LR, et al. Cognitive impairment and dementia in neurocysticercosis. Neurology. 2010;74[16]:1288-95.
84. Forlenza OV, Filho AH, Nobrega JP, dos Ramos Machado L, de Barros NG, de Camargo CH, et al. Psychiatric manifestations of neurocysticercosis: a study of 38 patients from a neurology clinic in Brazil. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997 Jun;62[6]:612-6.
85. Zhao J-L, Lerner A, Shu Z, Gao X-J, Zee C-S. Imaging spectrum of neurocysticercosis. Radiology of Infectious Diseases. 2015;1[2]:94-102.
86. García HH, Evans CAW, Nash TE, Takayanagui OM, White AC, Botero D, et al. Current Consensus Guidelines for Treatment of Neurocysticercosis. Clinical Microbiology Reviews. 2002;15[4]:747-56.
87. Ramirez-Bermudez J. Is dementia reversible in patients with neurocysticercosis? Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2005;76[8]:1164-6.

9

Demansa Neden Olan Nutrisyonel, Metabolik ve Toksik Durumlar

YILDIZ DEĞİRMENCİ[1], FİGEN GÜNEY[2]

[1]İstanbul Medicana Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ORCID: 0000-0002-8584-5488

[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı/Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

ORCID: 0000-0002-8572-8919

Giriş

Demans sendromu, günlük yatan aktivitelerinde bozulmaya yol açan çoklu bilişsel ve davranışsal değişiklikler ile kendini gösteren klinik tablolar bütünüdür. Primer, dejeneratif demansların ilerleyici ve nörodejenerasyon ile giden geri dönüşümsüz sürecinin yanı sıra, altta yatan çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çakan demanslar, sekonder demanslar olarak adlandırılırlar ve potansiyel geri dönüşümlü süreçler olmaları ve uygun tedaviler ile düzeltilebilir olmaları önemlidir *(Bakınız Bölüm 1. D)*.

Sekonder demanslar tüm demansların yaklaşık %10 ila 20 kadarını oluştururlar. Bu bölümde, sekonder demansların önemli nedenleri arasında yer alan nutrisyonel, metabolik ve toksik nedenler üzerinde durulacaktır (Tablo 1) [1].

Demansa Neden Olan Nutrisyonel Durumlar

Besinler, yüksek metabolik aktiviteye sahip beynin normal fizyolojik fonksiyonlarının devamı ve hücre hasarı ve oksidatif strese karşı nöronların korunması için gereklidir. Birçok vitamin ve mineral de novo sentezlenemediğinden, besinlerle alınmaları gereklidir ve eksikliklerinde bilişsel fonksiyonlarda azalma ve demansif süreçlere uzanan klinik tablolar bildirilmiştir [2].

Diyet ve beslenme alışkanlıklarının, çeşitli mekanizmalar ile demans gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu mekanizmalar arasında, doymuş ve trans yağlardan zengin diyet ile beslenmenin kardiyovasküler risk faktörlerini arttırarak, oksidatif stres ve inflamasyonu tetikleyici yolaklar üzerinde etki ederek bilişsel fonksiyonlarda azalma ve demans gelişimi riski oluşturduğu öne sürülmektedir. Ayrıca, doymuş yağlardan zengin beslenme ve diyet ile alınan aşır demir, bakır birikimi ve sentetik folat alımına bağlı yüksek folat düzeyleri ile vitamin B12 eksikliğinin olmasının da bilişsel fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [3-5].

Güncel bilgiler ışığında, birçok vitaminin, bilişsel fonksiyonlarda rol oynadığı bilinen yolaklarda kofaktör olarak rol oynadığı ve/veya bu yolaklarda etkili olduğu bildirilmiştir. Bu yolaklar Tablo-2' de özetlenmiştir (Tablo 2) [6].

Tablo 1. Demansa neden olan nutrisyonel, metabolik ve toksik durumlar [29]

1. Nutrisyonel nedenler
1. Vitamin B (B12-kobalamin, B1-tiamin, B3-niasin, B6-pridoksin, B9-folat) eksiklikleri
2. Vitamin C, D, E, K eksiklikleri
3. Diğer nutrientler (omega-3, çoklu doymamış yağ asitleri, flavinoidler)
2. Metabolik nedenler
1. Tiroid disfonksiyonu (hipotiroidizm, hipertiroidizm)
2. Paratiroid disfonksiyonuna bağlı hiperkalsemi
3. Karaciğer ve böbrek yetmezlikleri
4. Diğer (Serum sodyum düzeylerindeki hızlı değişiklikler, Tekrarlayan hipoglisemi atakları)
5. Hormonal değişiklikler (hiperkortizolizm)
3. Toksinler
1. Ağır metaller (Kurşun, Kadmiyum, Manganez, Alüminyum, Krom, Cıva, Arsenik)
2. Pestisitler
3. Endüstriyel kimyasallar (Poliklorlubifeniller, Bromlu alev geciktiriciler, Bisfenol A)
4. Antimikrobiyaller (Heksaklorofen, Triklorkarbon, Parabenler)
5. Hava kirliliği

Tablo 2. Vitaminlerin bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkili olduğu mekanizma ve yolaklar.

* DNA hasarı veya onarımı
* Mitokondriyal fonksiyon ve glukoz metabolizması
* Lipid ve fosfolipid metabolizması ve miyelinizasyon
* Nörotransmitter sentezi ve sinaptogenez
* Amiloidoz ve Tau protein fosforilasyonu

Bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkili olduğu en iyi gösterilmiş olan B vitaminlerinin, vitamin C ve E ile bu yolaklarda rol aldığı ve eksiklikleri durumunda bilişsel fonksiyonlarda azalma ve demans gelişiminde risk faktörü olarak rol oynadıkları düşünülmektedir [6].

Diğer vitaminlere ilişkin daha sınırlı sayıda bilgi olmasına karşın, vitamin B1 (tiamin), vitamin B3 (niasin), vitamin K ve inositol, kolin, karnitin gibi diğer esansiyel nütirentlerin eksikliğinde de bilişsel foksiyonlarda azalma ve demans gelişimi riskinde artış olabildiği gösterilmiştir (6- 9).

1. B vitaminleri ile demans ilişkisi

Vitamin B6 (pridoksin), B12 (kobalamin) ve B 9 (folat), in-vivo sentezlenemeyen, hücre metabolizmasında önemli rol oynayan ve yeterli miktarda alınmadığında bilişsel fonksiyonlarda azalma ile demans gelişiminde rol oynadığı öne sürülen B vitaminleridir. Bu nedenle bilişsel yaşlanma üzerinde koruyucu etkileri olduğu öne sürülür [10].

1.1. Vitamin B9 (folat) ve Vitamin B12 (kobalamin)

Vitamin B9 (folat) ve vitamin B12 (kobalamin), santral sinir sisteminin gelişimi; monoamin nörotransmitterlerin, fofolipidlerin ve nükleotidlerin sentezi için gerekli olan metilasyon reaksiyonlarında rol oynayan vitaminlerdir [11].

Vitamin B12, suda çözünen bir vitamindir ve yaşlı nüfusta vitamin B12 eksikliği prevalansı yaklaşık %5,8 - 15,3 oranlarında bildirilmiştir. DNA sentezinde kofaktör olarak görev alması nedeniyle vitamin B12, santral sinir sistemi dahil tüm vücut hücrelerinin metabolizması için esansiyeldir ve santral sinir sistemi miyelinizasyonunda rol alır ve kan-beyin bariyerinin stabilizasyonunda görevlidir. Eksikliğinde periferik nöropati, pernisyöz aneminin yanısıra bilişsel disfonksiyon izlenir [12].

Vitamin B9 (folat) eksikliğinde, vasküler hastalıklar, Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar için de risk faktörü olduğu bilinen serum homosistein düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir. Yüksek homosistein düzeyinin direkt nörotoksik etkisi de olabileceği öne sürülmektedir [11, 13].

Yapılan çalışmalarda, yaşla birlikte serum *vitamin B12 ve folat* düzeylerinde azalma olduğu, B12 vitamini veya folat kan düzeyleri düştüğünde artan homosistein düzeyinin, vasküler problemlere, kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığı arttırdığı ve amiloid ve tau-protein birikimi ile nöronal ölüm kaskatına katkıda bulunduğu öne sürülmektedir [14, 15]. Bu nedenlerle düşük vitamin B12, folat ve yüksek homosistein düzeylerinin bilişsel fonksiyonlarda gerileme ve demans gelişiminde önemli risk faktörleri olduğu bildirilmiştir [11].

Moore ve ark., düşük vitamin B12 düzeylerinin (<250 pmol/L) bilişsel disfonksiyonla yol açtığını, Alzheimer hastalığı ve vasküler demanslar ile de ilişkili olduğunu, oral veya yüksek doz parenteral (1 miligram/gün) vitamin B12 desteğinin biyokimyasal eksikliği düzelttiğini, ancak sadece düşük vitamin B12 (<150 pmol/L) düzeyi veya yüksek serum homosistein düzeyi (>19.9 micromol/L) olan kişilerde bilişsel fonksiyonları iyileştirdiğini öne sürmüşlerdir [16].

Whyte ve ark., Alzheimer demansı olan 643 hastada serum vitamin B12 düzeylerini incelemiş ve düşük vitamin B12 düzeyi olan Alzheimer demansı hastalarının minimental durum değerlendirme testi, demans değerlendirme ölçeklerinde daha kötü bilişsel fonksiyonlar sergilediklerini göstermişlerdir [17].

1.2. Vitamin B1 (Tiamin)

Vitamin B1 (Tiamin), suda çözünen bir vitamindir ve eksikliği genel nüfusta 65 yaş ve üzeri erkeklerde %50, kadınlarda ise %30 oranlarında bildirilmiştir. Sıklıkla beyaz unlu mamüller, tahıllı gıdalarda bulunan, ancak batı toplumlarında artan gluten intoleransı nedeniyle tüketimi terk edilen bu gıdalara bağlı olarak tiamin eksikliği görülme sıklığının arttığı bilinmektedir [18].

Tiaminin biyolojik aktif formu olan tiamin fosforilat, karbonhidrat metabolizması dahil birçok biyokimyasal yolakta rol alır. Tiamin bağımlı enzimler (transketolaz, pirüvat dehidrogenaz, alfa-ketoglutarat dehidrogenaz, dallı-zincirli alfa-keto asit dehidrogenaz) glikoliz ve Krebs siklusunda önemli rol oynarlar. Bu enzimatik sistem üzerinden, beynin temel besin kaynağı olan glukoz metabolizmasında esansiyel bir kofaktör olması nedeniyle beyin fizyolojisinde, özellikle de normal bilişsel fonksiyonları idamesinde çok önemlidir. Genetik yatkınlık ve edinsel tiamin eksikliğinde bilişsel fonksiyonlarda gerileme ve demans riskinde artış bildirilmiştir [19, 20].

Tiamin eksikliğinde ortaya çıkan ***Wernicke-Korsakoff sendromu***, ilk kez 1881 yılında Carl Wernicke tarafından 2 alkolik ve bir kadın hastada bildirilen oftalmopleji, ataksi ve mental konfüzyon şeklinde Wenicke ensefalopatisi olarak tanımlanan, 1891-1897 yılları arasında Sergei Korsakoff tarafından kronik alkol tüketimi kaynaklı "polinörotik psikoz" kliniğinin de bildirilmesiyle literatürdeki "Wernicke-korsakoff sendromu" adını alan, ilerleyen yıllarda alkol kullanımı olmaksızın da ortaya çıkabileceği bildirilen bir nöropsikiyatrik bozukluktur [21-23]. Avrupa Federasyonu kılavuzlarında, Wernicke ensefalopatisinin nadir bir hastalık olmadığı ancak nadir tanı aldığı öne sürülmüş ve otopsi çalışmalarında tahmini prevalansı 0,4 ile 2,8 arasında bildirilmiştir. Ancak takip eden çalışmalarda alkolik popülasyonda daha yüksek olmak üzere %15'lere varan oranlar görülmüştür [24-26].

Tiamin, tiamin difosfokinaz enzimi tarafından karaciğerde metabolize edilerek aktif formu olan timin pirofosforilata dünüştüğünden, sıklıkla kronik alkol kullanımında görülen siroz, karaciğer yetmezliği durumunda ve malnütrisyon, diyetle yetersiz tiamin alımı durumlarında Wernicke-Korsakoff sendromu gelişme riski olduğu bilinmektedir. Ek risk faktörleri arasında genetik faktörler (çözünmüş madde taşıyıcı ailesi genleri SLC19A2, SLCA3), diyaliz, mide veya bağırsak rezeksiyonları ve kilo kaybı (aylık kilo kaybı >7 kg) olan hastalar bildirilmiştir [26, 27].

Wernicke-Korsakoff sendromu kliniğinde okülomotor bulgular (nistagmus, dışa bakış parezisi, bilateral görsel bozukluklar) ile serebellar disfonksiyon (dizartri, ataksi) ve deliryum, mental durum değişiklikleri, amnezilerin belirgin olduğu bellek ve bilişsel bozukluklar izlenmektedir. Özellikle yeni bilgilerin hatırlanması problemlidir. Tedavi edilmemesi halinde bilinç bozuklukları, kalıcı beyin hasarı ve %20 oranında fatal sonuçlandığı bilinmektedir. Bu nedenle Wernicke ensefalopatisinden şüphelenilen hastalarda acil müdahale ile parenteral tiamin verilmesi gereklidir. Alkolik ve malnütrisyonu olan hastalarda tiaminin gastrointestinal absorpsiyonu düzensiz olduğundan, oral yoldan verilmesi yeterli olmayacaktır. Bu nedenle önerilen tedavi rejimi, diğer B vitaminleri ile kombine, iki gün boyunca günde üç kez 30 dakikada intravenöz 500 mg tiamin infüzyonu yapılması ve beş gün boyunca, günde bir kez intravenöz veya intramüsküler 250 mg tiamin uygulanmasıdır. Tiamin olmadan glukoz verilmesi halinde Wernicke ensefalopatisi kliniğinin kötüleşebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle tiaminin glukozdan önce uygulanması gereklidir [26, 28, 29].

1.3. Vitamin B3 (Niasin)

Niasin ve nikotinamik asit olarak da bilinen vitamin B3, DNA sentezi ve onarımı, miyelinizasyon ve dentritik büyüme, hücresel kalsiyum sinyalizasyonu görevi gören, santral sinir sistemi için önemli bir vitamindir. Ayrıca beyin mitokondrisinde etkin bir antioksidandır [30]. Diyetle yetersiz alımında bilişsel fonksiyonlarda azalma ve Alzheimer hastalığı riski bildirilmiştir [31].

Vitamin B3 ve triptofan eksikliğinde ortaya çıkan ***pellegra*** dermatit, diyare, demans ve eğer tedavi edilmezse ölüm ile sonuçlanan sistemik bir hastalıktır. Diyetle niasin veya triptofan alımında yetersizliğe bağlı olarak primer veya alkolizm, uzun süren diyare, karsinoid sendrom ve izoniyazid ve benzeri ilaçlara bağlı sekonder olarak ortaya çıkabildiği gösterilmiştir. Bilişsel fonksiyonlarda bozulma, mental konfüzyon ile demans gelişimi hastalıkta görülmektedir. Hastalarda

letarji, apati, depresyon, anksiyete, konsantrasyon bozuklukları, iritabilite, dezoryantasyon, deliryum bildirilmiştir. Tedavi edilmeyen durumlarda stupor, koma, kas güçsüzlükleri ve ölümle sonuçlanan bir klinik tablodur [32, 33].

Tedavide temel prensip, niasin eksikliğine neden olan durumun düzeltilmesi ve niasin replasmanı yapılmasıdır. Önerilen oral nikotinamid dozları 250 ila 500 mg/gün arasındadır. Pellegra varlığında güneşten korunma ve alkol kullanımının bırakılması önemlidir. İzoniyazid kullanımı varlığında koruma amaçlı vitamin B kompleksleri veya nikotinamid desteği sağlanmalıdır [32-34].

1.4.Vitamin B6 (Pridoksin)

Vitamin B6 (Pridoksin), serotonin, norepinefrin, epinefrin ve gama- aminobutirik asit (GABA) nörotransmitterlerinin sentezinde rol oynar ve sinir sisteminde hem eksitasyon hem de inhibisyon mekanizmaları üzerinde etkili bir vitamindir. Pridoksin eksikliğinin insomni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Uykunun normal bilişsel fonksiyonlarının devamlılığı ve Alzheimer hastalığından korunmak için önemli olduğu bilindiğinden, pridoksin eksikliğinde bilişsel fonksiyonların etkileneceği öne sürülmektedir [35-37].

Bilişsel fonksiyonlar ile vitamin B6 ilişkisi böbrek transplantasyonu geçiren hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda gösterilmiş ve bu hastaların %44' ünde vitamin B6 eksikliği bildirilmiştir [38].

2. Antioksidan nutrientler, vitamin D, Vitamin K, Flavinoidler, Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri

Antioksidan özellikli nutrientler arasında vitamin C, E ve flavonoidler yer almaktadır. Her ne kadar günümüzde antioksidanların bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştıran longitüdinal epidemiyolojik çalışmalar veya randomize kontrollü çalışmalar ile elde edilen kanıtlar yetersiz olsa da antioksidanların, serbest radikallerin yarattığı oksidatif stres ve hasarı azaltarak ve toksik maddelerin üretimini baskılamak suretiyle nörodejenerasyona karşı savaştıkları öne sürülmektedir [39].

Lakhan ve ark. tarafından 2021 yılında yayımlanan ve 22 çalışmanın sonuçlarının analizinde, E vitamininin nörotransmisyonu düzelterek birtakım nöroprotektif etkileri olabileceği, yüksek serum vitamin E düzeylerini yaşlı nüfusta, demans ve Alzheimer hastalarında daha iyi bilişsel fonksiyonlarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ancak hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda vitamin E desteğinin bilişsel fonksiyonlarda azalma veya demans insidansında yararlı olmadığını gösteren çalışmalar da olması nedeniyle, net sonuçlar için daha fazla randomize kontrollü çalışmaların gerekli olduğu kanaatine varılmıştır [40].

Vitamin C, beyin için en önemli antioksidanlardandır ve nöromodülasyon, anjiogenez ve reaktif oksijen türlerinin temizlenmesi gibi birçok fonksiyonda rol almasının yanı sıra, Vitamin E gibi diğer antioksidanların geri dönüşümünde de pivotal rol oynamaktadır. Vitamin C eksikliğinin yaşla ilişkili bilişsel fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. [41]. Bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini destekler şekilde, yaşlanan bireyde vitamin C eksikliğinin asetilkolin salınımını etkilediği, nöronal sinyal iletiminde azalmaya yol açtığı ve Alzheimer hastalarında amiloid-beta birikimi üzerinden nöronal yıkımı arttırdığı öne sürülmektedir [41, 42].

Vitamin D, diyetle alınan ve dermiste güneş ışınlarına maruz kaldığında 7-dehidrokolesterolden üretilen bir steroid hormonudur. İki aşamalı bir enzimatik aktivasyon ile böbrekte hidroksilaz enzimi ile aktive edilerek 25-hidroksivitamin D (25-OH-D) ve aktif formu olan 1,25 (OH) D dönüşür. Serum 25-OH-D düzeyleri vücuttaki vitamin D düzeyinin ölçüsü olarak kullanılır [43].

Özellikle yaşlı nüfusta eksikliği sık görülen ve son yıllarda düşük serum düzeylerinde bilişsel fonksiyonlarda azalma ile ilişkisi gösterilmiş nutrientlerdendir. Yu ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada, 65 yaş ve üzeri kişilerde düşük serum vitamin D düzeylerinin (serum 25-OH-D düzeyi <10 ng/mL) daha düşük bilişsel performansla ilişkili olduğu ve bu kişilerde mini-mental durum değerlendirme skorları ile Montreal bilişsel değerlendirme ölçek skorlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir [44].

Vitamin K yağda çözünen bir nutrienttir ve kan pıhtılaşması üzerindeki temel rolünün yanı sıra son yıllarda yapılan in vitro ve hayvan çalışmalarında beyin hücre gelişiminde de önemli olduğu, anti apopitotik, antienflamatuar etkilerinin olabileceği ve bu vitaminin sfingolipid metabolizmasında da etkin olabileceği öne sürülmüştür. Sfingolipid profilindeki değişikliklerin nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon ile ilişkisi bilindiğinden, son yıllarda vitamin K ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişki çalışılmaya başlanmıştır [45].

Ancak vitamin K eksikliğinde bilişsel fonksiyonlarda azalma, etkilenme olup olmadığı halen tartışmalıdır. Birkaç insan çalışmasında yaşlı bireylerde vitamin K serum düzeyi ile bilişsel fonksiyonlar arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüş olsa da [46-48], Van den Heuvel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise vitamin K düzeyleri ile bilişsel fonksiyonların ilişkilendirilemediği bildirilmiştir [49].

Flavinoidler polifenolik yapıya sahip olan, büyük oranda meyve ve sebzelerde, bitkisel gıdalarda bulunan doğal antioksidanlardır. Daha çok kırmızı sebze ve meyveler ile çay ve şarap gibi bazı içeceklerde oldukları bilinmektedir. Antioksidan, anti inflamatuar, anti-mutajenik ve anti-karsinojenik etkileri ve bazı hücresel enzim fonksiyonlarını modüle edici etkileri nedeniyle malignite, ateroskleroz ve Alzheimer hastalığı gibi hastalıklarda etkili olabilecekleri öne sürülmüş olmakla birlikte halen güncel literatürde bilişsel disfonksiyon üzerine etkilerine ilişkin çalışmaların devam ettiği bilinmektedir [50-52].

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri, vücutta sentezlenemezler ancak diyetle alınmaları özellikle beyin için esansiyeldir. Serebral korteks ve ak maddenin %22 oranında fosfolipitlerden yapılması ve nöronal hücre membran fonksiyonlarının yağ asitleri ile modüle edilmesi ve omega-3 çoklu yağ asitlerinin nöronal büyüme ve sinaps oluşumunu etkilemesi nedeniyle diyetle alınmaları gereklidir. Ayrıca vasküler inflamatuar süreçler ve amiloid yolakları üzerinde de etkili olabileceklerinin öne sürülmesi nedeniyle vasküler demans ve Alzheimer hastalığı süreçlerinde potansiyel olarak etkili olabilecekleri düşünülmektedir. Ancak bugüne kadar yapılan deneysel çalışmaların sınırlılıkları göz önüne alındığında, bilişsel fonksiyonlarda anlamlı değişikliklerin gözlenmesi için plasebo kontrollü, daha uzun takipli çalışmaların gerekli olduğu düşünülmektedir [53-55].

3. Demansa Neden Olan Metabolik Durumlar

1. Tiroid disfonksiyonu

Günümüzde hem hipotiroidinin hem de hipertiroidinin geri dönüşümlü bilişsel bozukluklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir [56, 57].

2008 yılında yapılan Framingham çalışmasında, 1864 bilişsel fonksiyonları normal olan klinik olarak ötiroid katılımcılarda gerek düşük gerekse yüksek TSH düzeylerinin kadınlarda artmış Alzheimer hastalığı gelişme riskiyle ilişkili olduğu ancak erkek katılımcılarda bu ilişkinin olmadığı bildirilmiştir [58].

2022 yılında Wieland ve arkadaşları tarafından yapılan geniş ölçekli vaka kontrollü çalışmada, hipotiroidizm öyküsü olan 65 yaş ve üzeri bireylerde demans gelişme riski %81 olarak bildirilmiştir [56]. Her ne kadar altta yatan mekanizma henüz net olmasa da düşük tiroid hormon düzeylerinin santral sinir sisteminde direkt olarak amiloid prekürsör protein ekspresyonunu arttırabileceği ve bu nedenle de amiloid beta protein üretimini arttırarak zaman içinde demans, Alzheimer hastalığı gelişimine yol açabileceği öne sürülmüştür. Öte yandan kronik olarak yüksek tiroid hormon düzeylerinin de ilerleyici asetilkolin deplesyonuna yol açarak kolinerjik defisitlere bağlı bilişsel disfonksiyon ve demans gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir. Yine de güncel bilgiler ışığında, tiroid hormon disfonksiyonunun geri dönüşümsüz bir demans türü olan Alzheimer hastalığı üzerindeki rolü tartışmalıdır ve halen araştırılmaktadır. Ancak geri dönüşümlü bilişsel disfonksiyon ve demans nedeni olabileceğinden bilişsel şikayetler ile gelen hastalarda tanısal değerlendirmeler sırasında tiroid fonksiyon testlerinin incelenmesi gereklidir [59].

2. Paratiroid bozuklukları

Paratiroid hormonu (PTH), intrasellüler ve dolaşan kalsiyum düzeylerini regüle etmesi nedeniyle önemlidir ve kalsiyum yüküne bağlı apopitozu tetikleyebilir. Kan-beyin bariyerin geçebilmesi ve beyinde PTH reseptörlerinin olması nedeniyle de bilişsel fonksiyonlarla ilişkilidir [60]. Yüksek PTH düzeylerinin bölgesel serebral kan akımında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Öte yandan, PTH-ilişkili proteinin kalsiyum kanal aktivitesini inhibe ederek eksitotoksik hasara direnç sağladığı ve normal nöronal fonksiyonların sürdürülmesi için önemli olabileceği düşünülmektedir [61].

Hipoparatiroidizme bağlı kronik hipokalsemi durumlarında bilişsel bozukluklar, demans ve psikoz bildirilmiştir [62]. 1999 yılında Kowdley ve arkadaşları, hipoparatiroidizm hastalarının %65' inde bilişsel fonksiyonlarda gerileme olduğunu ve bilişsel disfonksiyon ile serebral kalsifikasyonlar arasında bir

korelasyon olduğunu göstermişlerdir [63]. Öte yandan paratiroid disfonksiyon ve bilişsel disfonksiyon ve demans ilişkisini inceleyen 27 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, çalışmaların çoğunda, primer hiperparatirodizm ve paratiroid cerrahisinin bilişsel fonksiyonlarla ilişkisi ile ilgili farklı sonuçlar olduğu bildirilmiştir. Sekonder hiperparatiroidizm (yüksek PTH, düşük kalsiyum ve vitamin D düzeyleri) çalışmalarında ise bilişsel fonksiyonlarda azalmaya ilişkin bazı kanıtların olduğu öne sürülmüştür [60]. Bu savı destekle şekilde Björkman ve arkadaşları tarafından yayımlanan uzun süreli prospektif çalışma sonuçlarında, yüksek PTH düzeylerinin demans riskini arttırabileceğine ilişkin bir bağlantı olduğu bildirilmiştir [64].

3. Kortikosteroid metabolizma bozuklukları

Kortikosteroidlerin bilişsel fonksiyonlar üzerinde kompleks etkileri olduğu bilinmektedir. Glikokortikoidler nörotransmitter sistem, plastisite ve nöronal devreler üzerinde modüle edici etkiye sahiptirler. Ek olarak apopitoz, nöronların dentritik dallanması ve glial hücrelerde yapısal proteinlerin formasyonu üzerinde de etkili olabilecekleri düşünülmektedir [65]. Steroidlerin kronik endojen sekresyonu ve eksojen uygulamalarının hippokampal fonksiyonları üzerine etki ederek bilişsel bozukluğa yol açabileceği öne sürülmektedir. Kronik kortikosteroid tedavisi uygulanan hastalarda, bu görüşü destekler şekilde hippokampal hacimde azalma ve dekleratif bellek bozuklukları görüldüğü bildirilmiştir. Bu etkilerin yüksek dozlarda kortikosteroid kullanımında görülme eğiliminde olduğuna inanılmaktadır [66]. Starkman ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada, Cushing sendromunda artmış kortizol düzeyleri ile azalmış hippokampal hacim ve bellek disfonksiyonu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir [67].

4. Hipo/hipernatremi

Serum sodyum düzeylerinin düşük (<135 mmol/l) olduğu hiponatremi durumlarında daha belirgin olmak üzere, yüksek (>145 mmol/l) olduğu durumlarda da bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve azalma izlendiği bilinmektedir [68]. Akut hiponatreminin (48 saatten kısa sürede oluşan) ekstrasellüler osmolaritedeki ani düşüşe bağlı serebral ödeme yol açması nedeniyle bilişsel fonksiyonlarda bozulma, bilinç düzey değişiklikleri gibi birçok nörolojik tabloya yol açtığı bilinmekte ve bugün artık kronik hiponatreminin de psikomotor ve bilişsel defisitler için bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Hiponatremi varlığında bellek problemleri ve konsantrasyon bozuklukları sıklıkla bildirilmiştir [68, 69].

Deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlar hiponatreminin, Alzheimer hastalığının belirteci olan beta amiloidin hasarlayıcı etkilerine karşı astrositleri hassaslaştırabileceği ve hippokampal uzun dönem potansiasyonu etkileyerek bellek bozukluğuna yol açabileceğini desteklemektedir [70, 71]. Thvilum ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hipotiroidinin demans riskinde artış ile ilişkili olduğu, bu riskin komorbid hastalıklar ve yaş ile de ilişkili olduğu ve Tiroid Stimülan Hormon (TSH) düzeylerindeki her 6 aylık artış ile demans riskinin %12 arttığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar, uzamış hipotiroidi kliniğinin de demans riski üzerinde etkili olduğuna işaret etmektedir [72]. Benzer şekilde subklinik hipertiroidinin de demans riskini arttırdığı bildirilmiştir. Serum TSH düzeylerinin düşük ve serbest T4 seviyelerinin yüksek olduğu durumların demans riskinde artış ile ilişkili olduğu ve bu nedenle de subklinik ve klinik hipertiroidi tanısının erken konması ve tedaviye başlanmasının önemli olduğu kabul edilmektedir [73].

5. Hipoglisemi - Hiperglisemi

Deneysel çalışmalarda hipergliseminin reaktif oksijen metabolitlerini tetikleyerek nöroinflamasyona ve hippokampus gibi alanlarda belirgin nöron kaybına yol açtığı ve bu nedenle bilişsel yıkım ve demans gelişimine sebep oldukları gösterilmiştir. Güncel literatür bilgisi diyabetin bilişsel bozukluğun demansa ilerleme riskini de arttırdığını desteklemektedir [74, 75, 76].

Cao ve arkadaşları tarafından 2024 yılında yayımlanan bir meta-analizde diyabet ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişki araştırılmış ve 15 ulusal çalışmanın değerlendirimesi sonucunda diyabetik hastalarda demans gelişme riskinin diyabetik olmayanlara göre %59 oranında artmış olduğu bildirilmiştir [76].

Hipogliseminin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkileri 1980'li yıllardan beri çalışılmaktadır ve tekrarlayan hipoglisemi ataklarının bilişsel bozukluk ve demansa yol açabileceği bilinmektedir [77]. Diyabet hastalarında izlenen hipoglisemik epizotlarda dikkat, öğrenme ve bellek, lisan, spasyal ve konstrüksiyonel fonksiyonlarda azalma olduğu ve kompleks psikomotor fonksiyonlarda zorluk izlendiği ve bu nedenlerle hiperglisemik veya hipoglisemik düzeylerin uygun tedavi rejimleri ile düzeltilmesinin bilişsel fonksiyonların korunmasında ve demans gelişimi

riskinin azaltılmasında önemli olduğu bildirilmiştir [76-78].

6. Hepatik/renal yetmezlik

Hepatik ve renal yetmezlik tablolarında ortaya çıkan ensefalopatik süreçler bilişsel fonksiyonlarda bozulma ile ilişkilidir. Hepatik veya portal ensefalopati, hiperamonemi bilişsel fonsksiyonlarda bozukluğa yol açabilmektedir. Altta yatan hepatik yetmezliğin tedavisiyle sıklıkla geri dönüşümlü olan bu süreçlerin, karaciğer yetmezliği kliniğinin şiddetle tekrarlandığı durumlarda geri dönüşümsüz demansa ilerleyebileceği unutulmamalıdır. Bu tablolarda sıklıkla medikal tedavi yetersizdir ve karaciğer transplantasyonu düşünülür [79-81].

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda bilişsel bozukluk sıktır ve %80' e varan oranlarda izlenebilmektedir. Hastalık şiddeti arttıkça bilişsel bozukluk prevalansının arttığı ve demans gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir. Diyalize giren hastalarda serebral hipoperfüzyon ve elektrolit bozukluklarına bağlı olarak akut bilişsel bozukluk gelişebileceği unutulmamalıdır. Kronik böbrek hastalarında hiperparatiroidizm ve anemi varlığı da demans gelişimi için risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Bilişsel bozukluk kendini sıklıkla bellek ve yürütücü işlevlerde etkilenme şeklinde göstermektedir [82, 83]. Renal transplantasyon uygulanan hastalarda bilişsel fonksiyonlarda düzelme bildirilmiştir [84].

4. Demansa Neden Olan Toksik Durumlar

Çevresel faktörlerin insan sağlığına etkileri konusunda önemli çalışmalar yapılmakta özellikle kurşun (Pb), mangan (Mn), kadmiyum (Cd), cıva (Hg), arsenik (As), krom (Cr), aluminyum (Al) vb. ağır metaller başta olmak üzere pestisitler, endüstriyel kimyasallar, hava kirleticilerine maruz kalmanın kardiovasküler sistem, kanser ve gelişimsel anormallikler yanı sıra kognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkileri üzerinde durulmaktadır. Alzheimer Hastalığının oluşmasında çevresel faktörlerin önemli olduğu varsayılmaktadır [85]. Özellikle Pb ve Hg, Cd, As gibi ağır metaller pediatrik popülasyonda büyüme sürecinde de takip edilerek nörotoksik etkileri yönünden araştırılmış kognitif yaşlanma, demans riski yönünden değerlendirilmiştir. Bu ağır metallerin kan beyin bariyerini bozarak özellikle hafıza, öğrenme ve yürütücü işlevler için kritik öneme sahip beyinde özellikle hippokampüs, prefrontal kortekste biriktikleri gösterilmiştir[86]. Pb, Mn, Cd vb. ağır metaller beyinde oksidatif strese yol açarak nöron ve diğer beyin hücrelerinde oksidatif hasara neden olur. Bunun sonucunda da kogntif bozulma ortaya çıkar [87]. Ağır metal maruziyeti beyinde inflamatuar cevabı da tetiklemektedir. Santral sinir sisteminde mikrogliaların aktivasyonu immun hücrelerden proinflamatuar sitokin ve kemokinlerin salınımına yol açar. Kronik inflamasyon da kognitif kötüleşme ve nörodejeneratif hastalıklara neden olur [88]. Ağır metaller beyin nörotrofik faktörlerinin dengesinin bozulmasına sebep olarak nöronal büyüme ve plastisiteyi de etkileyerek kognitif disfonksiyona sebep olur [89]. Kognitif fonksiyonlar ve ağır metallerle ilgili yapılan çalışmaların büyük bir kısmında ağır metallar kan, idrar gibi vücut sıvılarında ya da saç, tırnak örneklerinde bakılmıştır. İdrarda ağır metallller 24 saatlik idrar toplanarak değerlendirilmektedir. Noninvaziv olması nedeniyle de ağır metallerle ilgili çalışmalar kandan ziyade idrarda yapılmaktadır. Saç ve tırnak örnekleri ise hem uzun dönem maruziyeti göstermesi açısından hem de non invaziv olması yönünden çalışmalarda tercih edilmektedir. Ancak saç ve tırnakta yoğun miktarda çevresel bir çok elemente maruziyet söz konusu olduğundan kan ve idrara göre o elementin seviyesini göstermesi açısından kısıtlı olduğu görülmektedir [90]. Ayrıca ağır metaller ve kognitif fonksiyonlarla ilgili çalışmalarda yaşanılan bölgedeki su, hava ve yiyeceklerdeki ağır metal ölçümlerinin yapılmadığı görülmüştür [91]. İdrarda Cd seviyeleri yükseldikçe Mini Mental Durum Skorlarının düştüğü bulunmuştur [92].

1.AĞIR METALLER

1.1.KURŞUN (Pb)

Kurşun doğada yaygın olarak bulunan ve kolay işlenebilir bir metal olması nedeniyle endüstride oldukça fazla kullanılan ve bu nedenle endüstrileşmiş toplumlarda insan sağlığını tehdit eden toksik, ağır metaldir. Yumuşak olması, işlenme kolaylığı, yüksek özgül ağırlığı, yüksek kaynama noktası, düşük erime noktası, aşınmaya karşı direnci, enerji absorbsiyonu ve kısa dalga ışınları geçirmeme özellikleri nedeniyle bir çok kullanım alanı mevcuttur. Kurşun otomobil sektöründe kurşun-asit depolama pilleri ve akü imalatında kullanılırken bir yandan da endüstriyel

kurşun eritme tesisleri ve çöp yakma tesisleri yan ürün olarak atmosfere kurşun salar. İnşaat ve karayollarında paslanma ve korozyona karşı dayanıklılığı nedeniyle kurşun boyaları temel malzeme olma özelliğini korumaktadır. Yer altı haberleşme kablolarının izolasyonu da kurşunla yapılmaktadır. Radyasyonu en az geçiren metal olması nedeniyle X ışınlarından korunmada, mühimmat imalatında kullanılır. Ayrıca akü, maden ve metal işyerleri gibi mesleki maruziyetlerde ciltten emiliminin oldukça yüksek olduğu görülmüştr. Kurşunla kirlenmiş ellerle sigara içme ve yemek yeme sırasında kurşun yutulması da kan kurşun düzeylerini yükseltirken yapılan çalışmalarda su ve sabunla el yıkama ile deriden kurşunun çıkmadığı gözlenmiştir. Ellerinde kurşun kirliliği olan pil geri dönüşüm çalışanlarının kan kurşun seviyelerinin önemlide ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur [93]. Kurşun tüm dünyada davranış sorunları ya da çocukluk dönemi dahil zeka problemlerini kapsayan hastalık yükünün yaklaşık %1'inden sorumludur [94]. Kurşun akciğer, gastrointestinal sistem ya da dermal yüzeylerden emilim yoluyla kan dolaşımına girer, kan beyin bariyerini geçerek koroid pleksus ve beynin diğer birçok bölümünde birikir. Beyinde oksidatif stres, nöroinflamasyon, epigenetik değişiklikler ve apopitoza neden olur. Fare ve sıçan çalışmalarında yaşamın erken dönemlerinden itibaren kurşuna maruz kalma sonucunda hafıza bozukluğu ve beyinde Alzheimer Hastalığı patolojilerinin bulunduğu gözlenmiştir [95,96]. Bir maymun çalışmasında ise dişi "Macca fascicularis", 1,5 mg/kg/gün kurşun asetata maruz bırakılmış ve patolojik incelmelerde erken yaştan itibaren Pb maruziyetinin ileri yaşlarda yükselmiş amiloid betanın aşırı ekspresyonu ve tau hiperfosforilazyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [97]. Alzheimer Hastalığı ile ilgili yapılan bir vaka kontrol çalışmasında mesleki kurşuna maruz kalma ile Alzheimer Hastalığı arasında istatiksel olarak anlamlı olmayan ancak biraz daha yüksek bir risk olduğu bulunmuştur [98]. Bir başka çalışmada kan kurşun seviyeleri ve tibia kurşun seviyeleri karşılaştırılmış, tibia kurşun düzeylerinin düşük bilişsel fonksiyonla ilişkili olduğu görülürken kan kurşun seviyesi ile bilişsel fonksiyon arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir [99]. Parkinson Hastalığı ve Amiyotrofik Lateral Skleroz ile kurşun arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalarda kanda, tibia ve patellada ölçülen Pb değerleri yüksek bulunmuş bu sonuçlar da kurşunun sadece Alzheimer Hastalığı ile ilgili olmayıp nörodejeneratif bir çok hastalıkla ilgili olabileceği tezini ortaya çıkartmıştır [100,101]. Alzheimer Hastalığı ve Pb arasındaki doğrudan ilginin değerlendirilebilmesi için uzun soluklu kan ve kemik Pb ölçümlerini içeren klinik çalışmalara gereksinim vardır.

1.2.KADMİYUM (Cd)

Kadmiyum doğada nadir olarak saf halde bulunmakta sıklıkla gümüş, bakır gibi cevherler ile bileşim yapmaktadır. Bu cevherlerin eritilmesi, rafine edilmesi, elektroliz ve damıtılması sonucu kadmiyum açığa çıkmaktadır. Kadmiyum korozyon direncinin iyi olması nedeni ile en çok kaplama endüstrisinde kullanılmaktadır. Ergime sıcaklığı düşük olduğu için lehim yapımı, akümülatör ve pil üretimi, bakırın mukavemetini artırma ve plastik endüstrisinde sertleştirme amacı ile kullanılmaktadır. Ayrıca nükleer santrallerde, uçak sanayisinde, insektisid formülasyonlarında ve boya sanayisinde kadmiyum sarısı ve kırmızısı üretiminde, fotosel, kadmiyum buharlı lambalar, donanma fişekleri, sis bombaları yapımında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kadmiyum vücuda ağızdan, solunumla veya ciltten alınır. Ortalama ağızdan emilim hızı %5'tir. Düşük molekül ağırlıklı metal bağlayan bir protein olan metallothioneine bağlanarak vücutta birikir. Birikimi başlıca karaciğer ve böbreklerde olur. Atılımı yavaştır, yarılanma ömrü 10 yılın üzerindedir [102]. Normal koşullar altında çok az miktarda kadmiyum kan beyin bariyerini geçebilir. Koroid pleksus, beyinde kadmiyum birikiminin ana bölgesidir [103]. Olfaktor sinir sistemi kan beyin bariyerini atlayarak kadmiyumun doğrudan beyne transportunu sağlayabilir. Kadmiyum dolaylı olarak oksidatif strese neden olan redoks-inaktif bir metaldir. Kadmiyum glutatyon ve metallothionin gibi tiyollerin sülfidril grubuna yüksek afiniteye sahiptir. Akut yüksek seviyeli maruziyet ya da uzun süreli düşük seviyeli maruziyet antioksidan savunma sistemini engeller. Kadmiyum beyin endotel hücrelerinde oksidatif strese neden olur. Oksidatif strese bağlı nöroinflamasyon meydana gelir ardından nöronal apopitoz tetiklenir [104]. Farelerde yapılan bir çalışmada intranazal kadmiyum damlatılması ile olfaktör mukoza ve olfaktör bulbusta kadmiyum konsantrasyonunun arttığı görülmüştür [105]. Kadmiyum olfaktör sistemle doğrudan santral sinir sistemine geçerek hippokampus ve olfaktör bulbusta geri dönüşümsüz hasara neden olur. Hayvan çalışmalarında kadmiyum maruziyeti ile Aβ agregasyonu ve tau nörofibriler yumak birikimi amiloid arasında bağlantılar bulunmuştur. Kadmiyum

verilen farelerde öğrenme ve hafıza yeteneklerinde bozulma görülmüş alfa sekretazın inhibisyonu ve amiloid beta protein 1-42 birikimi olduğu görülmüştür [106]. İnvitro kadmiyum verilmesinin tau mikrotübül bağlanma alanının üçüncü tekrar (R3) parçasının agregasyonuna ve bazal ön beyin kolinerjik nöronlarının dejenerasyonuna neden olduğu tespit edilmiştir [107]. İnsan popülasyonlarında kadmiyum maruziyeti ile Alzheimer Hastalığı arasındaki ilişkileri inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. 405 Alzheimer hastası ve 424 kontrol deneğini kapsayan 8 çalışmayı içeren bir meta-analizde Alzheimer hastalarında tam kan serum ya da plazmadaki kadmiyum konsantrasyonlarının önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur ancak aynı meta-analizde dolaşımdaki kurşun konsantrasyonlarının düşük olduğu da bildirilmiştir. Bu durumun çalışmaya alınan Alzheimer hastalarının yaş ortalamalarının kontrol grubuna göre düşük olması ile ilgili olabileceği de belirtilmiştir [108]. Alzheimer hastalarından ve demansı olmayan yaşlı kontrollerden beyin örnekleri kullanılarak yapılan bir çalışmada frontal korteksteki kadmiyum konsantrasyonlarının Alzheimer hastalarında (20 ng/g) kontrollerden daha düşük olduğu bulunmuştur [109]. Bu bulguya da ihtiyatla yaklaşılmalıdır. Sonuç olarak kadmiyum maruziyeti diyet, soluma ya da cilt yoluyla olabilir. Kadmiyum kan beyin bariyerini bozarak ya da doğrudan olfaktör sistem yolu ile beyni etkileyebilir. Oksidatif stres, nöroinflamasyon, nöronal apopitozise neden olabilir, amiloid beta agregasyonu ve tau nörofibiriler yumakların üretilmesine yol açabilir, ancak beyne kadmiyum taşınmasındaki belirsizlik göz önüne alındığında çevresel kadmiyum maruziyeti ile Alzheimer Hastalığı arasındaki patofizyolojik bağlantı sınırlıdır.

1.3. MANGANEZ (Mn)

Manganez çevrede en bol bulunan beşinci metal ve genel olarak dünyada en bol bulunan on ikinci elementtir [110]. Esansiyel mineraldir. Normal kemik yapılanması için gereklidir. Vücutta 12-20 mg arasında bulunur. Biyolojik yarı ömrü 36-41 gündür. Demir içeren alaşımları sertleştirmede en çok da çelik üretim sektöründe kullanılır. Boya, cam, seramik, tekstil endüstrisi, lityum pil üretimi, pestisid üretimi (Maneb), gübre katkısı, ahşap koruyucu, deri işleme alanlarında kullanılmasının yanında benzin ve jet yakıtlarında da bulunur. Potasyum permangana metal yüzey temizliğinde kullanılır. Diyet, genel nüfusta manganezin birincil kaynağıdır. Manganez tam tahıllar, pirinç, kuruyemişler ve yapraklı sebzeler dahil olmak üzere bitki bazlı gıdalarda bol miktarda bulunur. Et, balık, kümes hayvanları, yumurta ve süt ürünleri dahil olmak üzere hayvansal gıdalarda eksiktir. Günlük manganez alımı 2-6 mg arasında değişir ve bunun %1-5'i emilir. Manganezin hem temel bir besin maddesi hem de güçlü bir toksik madde olarak çifte rolü vardır. Bu nedenle tüm vücuttaki manganez seviyeleri homeostatik mekanizmalar aracılığıyla barsaktan emilimi ve atılımının sıkı bir şekilde düzenlenmesi ile kontrol edilir [111]. Manganeze aşırı maruziyet madencilik, kaynakçılık, cevher işleme, kuru pil imalatı, organokimyasal fungusit kullanımında sıklıkla görülür. Manganez toksistesi ayrıca total parenteral beslenme tedavisi görenler ve efadron kötüye kullananlarda olabilir [112,113]. Diyetle alınan manganez barsaktan emilir ve kan beyin bariyerini geçebilir. Kan-beyin bariyeri beyin manganezinin alımı için bir arayüz olabilir. Havadaki manganez pulmoner sistem yoluyla sistemik dolaşıma geçer ya da olfaktör sistem yoluyla beyne geçer. Burun-beyin yolu kan beyin bariyerini atlar ve beyinle doğrudan temas sağlar, bu nedenle havadaki manganez maruziyeti nörotoksisite için önemli bir endişe kaynağı olmuştur [114,115]. Manganezin beyinde emildiği ve dağıtıldığı mekanizmalar iyi anlaşılamamıştır. Genetik çalışmalarda SLC30A10 eksikliği olan farelerde kanda, karaciğerde ve beyinde manganezin aşırı biriktiği görülmüştür. SLC30A10 hücre yüzeyinde lokalize bir manganez dışarı akış taşıyıcısıdır ve parkinsonizme neden olan mutasyonlar hücre içi taşınmasını ve dışarı akış aktivitesini engeller [116]. Juvenil başlangıçlı distoni-parkinsonizmli hastalarda kanda yüksek manganez seviyeleri ve beyinde manganez birikimi mevcuttur ve bu hastalarda *SLC39A14* geninde mutasyon bildirilmiştir [117]. Manganez, normal hücre fonksiyonu için gerekli olan arginaz, pirüvat karboksilaz, glutamin sentetaz ve manganez süperoksit dismutaz (MnSOD) enzimleri için kofaktördür. MnSOD, mitokondrilerde bulunan güçlü bir antioksidan enzimdir. MnSOD aktivitesi yaşlanma süreci boyunca azalır. Aşırı manganez, MnSOD aktivitesini bozarak mitokondrial disfonksiyona yol açar [118]. Manganezin neden olduğu mitokondrial disfonksiyon ile Alzheimer hastalığı patofizyolojisindeki oksidatif stres arasında yakın ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Bir çalışmada yüksek manganez seviyelerine maruz kalmanın beyinde amiloid beta birikimini hızlandırdığı böylece amiloid beta nörotoksisitesini arttırdığı, tau hiperfosforilasyonuna neden olduğu gösterilmiştir

[119,120]. Çalışmalarda manganez saç, kan veya hem saç hem kanda ölçülmüş, artmış manganez seviyeleri ile bilişsel işlevlerde bozulmanın korele olduğu bulunmuştur. Brezilya'da bir ferromangan alaşımı fabrikasının ortamında annelerdeki artmış saç manganezinin non-verbal bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olduğu tespit edilmiştir [121]. ABD'nin Ohio eyaletine bağlı Marietta ve East Liverpool'da yaşayan ve endüstriyel kaynaklardan gelen yüksek düzeyde çevresel havadaki manganeze maruz kalan yetişkinler üzerinde yapılan bir kesitsel çalışmada, manganez maruziyetinin daha düşük çalışma belleği, görsel-uzaysal bellek ve sözel becerilerle ilgili olduğu bulunmuştur [122]. Bu çalışmalar yüksek düzeyde manganeze maruz kalmanın bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açtığını göstermektedir. 836 Alzheimer Hastası ve 1254 sağlıklı kontrol içeren 17 çalışmaya dayanan bir meta-analizde Alzheimer hastalarının ve hafif bilişsel bozukluğu olanların kontrol grubuna oranla daha düşük serum manganez seviyelerine sahip olduğu tespit edilmiştir [123]. Bu sonuç oldukça düşündürücü ve çelişkilidir. Retrospektif ekolojik bir çalışmada ise klinik Alzheimer hastalığı olanların doğum yerlerindeki toprak manganez seviyelerinin ortalamalara göre yüksek olduğu görülmüştür [124]. Bu bulgular manganezin Alzheimer Hastalığı için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmaların çoğunda örneklem büyüklüğünün küçük olması, farklı örnekleme yöntemleri ve metal analizlerinin olması, diyetle alınan manganez analizinin eksik olması nedeniyle bu bulgular ihtiyatla yorumlanmalıdır.

1.4. ALUMİNYUM (Al)

Aluminyum dünyada en çok bulunan üçüncü elementtir ve %13'ü silikatlar ve oksitlerin içinde doğal olarak bulunur. Yer kabuğunun %5 ila %8 kadarını oluşturur. 19. yüzyılın sonlarında metalik alüminyum üretimi mümkün hale gelmiş ve o zamandan beri de endüstride yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir. Yüksek dayanım/ağırlık oranı, mükemmel korozyon direnci, iyi elektrik ve ısı iletkenliği, şekillendirebilme ve işleme kolaylığı bu metalin özelliklerinden birkaçıdır. Alüminyum özellikle yapı, elektrik, karayolu, petrol ve diğer mühendislik uygulamalarının yanı sıra meşrubat, besin, ecza, kimya ve atom endüstrisilerinde, içten yanmalı motorlarda, motor dışı otomotiv uygulamalarında, demir yolu donatımlarında, denizcilikle ilgili uygulamalarda, uçak ve uzay çalışmalarında, askeri araç ve ekipmanlarda; ev, araç, mobilya, boya malzemeleri sanayisinde, metalurji ve kimyasal tepkimelerde kullanılmaktadır. Von Döllken 1897'deki bir makalesinde alüminyum tuzlarının hayvanlar üzerindeki potansiyel toksik etkilerini tartışan 1814'de Orfilla tarafından kaleme alınan ilk yayına atıfta bulunmuştur. Alüminyumun parenteral verilmesinin ardından davranış problemleri ve hiperirritabilite bulgularının gözlendiği belirtilmiştir. Alüminyum ile ilgili ilk medikal yayın 1913'de Lancet dergisinde yayınlanmıştır. Ancak bu makalede daha çok mutfakta oldukça başarılı kullanıldığından bahsedilmiş toksik potansiyeline değinilmemiştir [125]. Alüminyum toksisitesi ilk kez 1921'de Spofforth tarafından idrarında yüksek miktarda Al tespit edilen hafıza kaybı, tremor, koordinasyon bozukluğu olan 46 yaşındaki alüminyum metal işçisi olan bir erkekte tanımlandı [126]. 1962 yılında da alüminyum toksisitesi ile meydana gelmiş bir ölüm vakası yayınlanmıştır. Alüminyum fabrikasında çalışan 49 yaşındaki erkek hasta epileptik nöbetlerle kliniğe baş vurmuş olan hızlı progresif ensefalopati ve bronkopnömoni nedeniyle kaybedilmiştir. Bu hastanın beyninde Al miktarı kuru ağırlıkta 0,6 mikrogram/g olması gerekirken 480 mikrogram/g ölçülmüştür. Akciğerlerde de yoğun fibrozis bulunmuştur [127]. İnsanların Al'e maruz kalması esas olarak gıda, su, havadaki toz, ter önleyiciler, deodorantlar, aşılar ve antiasitlerden kaynaklanır. Normal bir diyetle günde yaklaşık 2-160 mg alüminyum alınabilir. Bunun sadece 1 mg'dan daha azı gastrointestinal sistemden emilebilmektedir. Ancak alüminyumun antiasitler halinde ağız yoluyla alındığı zaman emiliminin 20-30 misli daha fazla arttığı gözlenmiştir. Bunun dışında çay yaprağı topraktan aldığı alüminyumu depoladığı için günde 1 litre çay içen tiryakilerin yaklaşık 2-6 mg alüminyum aldıkları tespit edilmiştir. Yemek kapları olarak kullanılan alüminyum kapların iç yüzeyinin aşınması veya üzerinde toz olarak bulunması nedeniyle ya da alüminyum teneke kutularda muhafaza edilen yiyecekler ve portakal, mandalina, limon gibi asidik içeceklerin alüminyum kutunun iç yüzeyini aşındırmasıyla vücuda girer. Soyadan elde edilen mamalardaki alüminyum muhteviyatı da inek sütünden yapılmış olanlardan daha yüksek bulunmuştur [128]. Türkiye'de satılan bebek mamalarında yapılan bir çalışmada, Al düzeyinin 1,2-10,9 ng/g arasında olduğu ve Al-karton kutuda muhafaza edilen bebek mamasının en yüksek Al içeriğine sahip olduğu saptanmıştır [129]. Aluminyum gıdalarda doğal olarak veya gıda katkı maddesi olarak eklenmesiyle bulunur. İzin verilen Al katkı maddelerine örnek olarak pastörize işlem görmüş peynir, peynirli

gıda ve peynir ezmesinde emülgatör olarak bazik sodyum alüminyum fosfat (EC'de E554), tahıllı gıdalarda ve ilgili ürünlerde mayalama maddesi olarak asidik sodyum alüminyum fosfat (EC'de E541) ve topaklanmayı önleyici madde olarak sodyum alüminosilikat (SAS) (EC'de E554) verilebilir. Yapılan çalışmalarda gıdalardaki aluminyumun birincil kaynağının onaylı gıda katkı maddeleri olduğu belirlenmiştir. Kabartma tozları, tuz, kakao, hazır kremalar, krem şantiler, dondurulmuş pizza, hazır krep, waffle gibi ürünlerde alüminyum miktarının fazla olduğu bulunmuştur [130]. Gıdalardan alüminyum alımı içme suyundan 10 kat fazladır. İçme suyundan alınan alüminyumun oral biyoyararlanımı yaklaşık %0,2-0,3'tür. Yiyeceklerle alınan alüminyumun biyoyararlanımı içme suyundan daha çoktur. Vücuda alınan alüminyum miktarı belirgin olarak arttığı zaman böbrekler alüminyum atılımını 10 misli arttırabilir. Diyalize girmeyen üremili hastaların yaklaşık %80'inde alüminyum konsantrasyonlarının artmış olduğu bulunurken alüminyum içeren diyaliz sıvısıyla kronik diyaliz yapılan hastalarda alüminyumun çoğunun tutulduğu görülmüştür. Kronik böbrek yetmezliği süresince sık sık diyalize giren hastalarda konuşma güçlüğü, demans, sıklıkla fokal epileptik nöbetler, miyoklonus ve bazı fokal nörolojik belirtilerle karakterize serebral bozukluklar tanımlanmıştır. Alfrey ve arkadaşları tarafından 1976'da diyaliz ensefalopatisiyle ölmüş olan hastaların beyinlerinin gri maddesinde çok yüksek miktarlarda alüminyum olduğu tespit edilmiştir. Beyin gri maddesindeki yüksek miktarda alüminyumun kaynağının tedavide kullanılan fosfat bağlayıcı bir jel olan alüminyum hidroksit olduğu düşünülmüştür [131]. Ancak daha sonraları bu durumun 200 mikrogram/L üzerinde olan yüksek alüminyum konsantrasyonlarındaki diyaliz sıvısına bağlı olduğu tespit edilmiştir. İngiltere'de diyaliz merkezlerinde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada Al konsantrasyonunun 50 mikrogram/L'den az olan suyun diyaliz sıvısı hazırlanmasında kullanıldığında diyaliz ensefalopatisinin nerdeyse hiç görülmediği rapor edilmiştir [132]. 64 diyaliz hastası ile yapılan bir çalışmada 6 hastada demans bulunmuş bu 6 hastanın ortalama Al konsantrasyonu 409 mikrogram/l iken demans gözlenmeyen 58 hastanın 189 mikrogram/L olduğu ve bu hastaların diyaliz sürelerinin de benzer olduğu belirtilmiştir. Elektroensefalografi (EEG) bulguları Al konsantrasyonu yüksek olan hastalarda anormal bulunmuştur [133]. Benzer bir çalışmada diyaliz demansı gözlenen hastalarda serum Al düzeylerinin demans gözlenmeyen hemodiyaliz hastalarına göre 3 kat, sağlıklı kontrole göre 10 kat arttığı gözlenmiştir [134]. Diyaliz ensefalopatisi ile Alzheimer arasında benzerlikler tanımlanmıştır. Bu benzerlik klinikte "demans" kaynaklı olsa da diyaliz ensefalopatisi Alzheimer hastalığından çok farklıdır. Öncelikle Alzheimer hastalığı progresif seyirli iken diyaliz ensefalopatisine sekonder gelişen demans şelatör tedavisi ile geri dönüşümlüdür. Diyaliz ensefalopatisine sekonder gelişen demans akut gelişirken Alzheimer hastalığı yavaş ilerleyicidir. Alzheimer hastalığında kortikal gri cevherde olmak üzere atrofi, ventriküler genişleme yanısıra 10-12 nm çapındaki eşleşmiş helikal yapıda nörofilamentlerden oluşan nörofibriler yumaklar varken diyaliz ensefalopatisinde 10 nm boyutunda eşleşmemiş nörofilamentlerden oluşan nörofibriler yumaklar mevcuttur. Dolayısıyla alüminyuma aşırı maruz kalma demans sendromlu spesifik ensefalopatiye neden olabilir. Alüminyumdan kaynaklanan ensefalopati ayrı bir hastalıktır ve Alzheimer tipi demansla aynı değildir. Alümiyumun Alzheimer Hastalığına katkıda bulunma potansiyeli tartışmalıdır. İçme suyundaki yüksek alüminyum ve Alzheimer Hastalığı arasında bir bağlantı olup olmadığını değerlendirmek için birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan bazılarında içme suyunda Al konsantrasyonunun yüksek olduğu bölgelerde yaşayan insanlarda demansın istatiksel olarak anlamlı dercede yüksek olduğu bulunurken bazısında herhangi bir ilişki bulunmamıştır [135,136]. İnsan beyni endotel hücresi primer kültürünün aluminyuma oldukça yüksek afinite gösterdiği bulunmuş ve aluminyumun beynin farklı anatomik bölgelerine seçici bağlanma özelliği göstererek farklı etkiler oluşturabileceği ileri sürülmüştür [137]. Alzheimer, Lewy cisimcikli demans hastalarında ve kontrol grubundan alınan post-mortem hippokampus ve amigdala dokularında Fe, Zn, Cu, Mn, Al, Cr ve Cd düzeyleri ölçülmüş hem Lewy cisimcikli demans hastalarında hem Alzheimer hastalarında hippokampus ve amigdalada sadece Cu düzeylerinde anlamlı bir azalma görülürken Al, Fe, Zn, Mn, Cr ve Cd seviyelerinde kontrol grubu ile bir fark gözlenmemiştir [138]. Sonuç olarak alüminyum ve demans arasında doğrudan bir ilgi kurulmasına neden olacak veriler henüz mevcut değildir, daha çok randomize ve kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

1.5. KROM (Cr)

Krom, dünyada en fazla bulunan yedinci elementtir. Krom doğal olarak kayalarda, toprakta, suda,

hayvanlarda ve bitkilerde bulunur. Katı, sıvı ve gaz halinde olabilir. Metal sanayi ve kimya endüstrisi gibi alanlarda yaygın kullanımlarından dolayı Cr'un farklı bileşikleri çevreye hızla yayılmaktadır. Dünya krom üretiminin yaklaşık %95'i paslanmaz çelik kullanımında kullanılan ferrokrom üretiminde kullanılmaktadır. Kromun çeşitli alaşımları mermi, denizaltı, gemi, uçak, top ve silah yapımında, otobüslerde, tren vagonlarında, aydınlatma sistemlerinde, merdiven korkuluklarının yapımında ve petrol arama platformlarında kullanılmaktadır. Krom kimyasalları paslanmayı önleyici özellikleri nedeniyle uçak ve gemi sanayisinde, kimya endüstrisinde de sodyum bikromat, kromik asit ve boya hammaddesi yapımında, tarımsal gübre üretiminde kullanılmaktadır. Krom kimyasalları; metal kaplama, çimento, deri tabaklama, kağıt hamuru, ahşap koruma, seramikler, parlatıcı gereçler, katalizör, konserve kutulama, su işleme-temizleme, sondaj çamuru ve diğer bir çok alanda tüketilir. Bitki metabolizmasında herhangi bir rol oynamayan Cr bitkiler için toksik bir element olup toprak, su ve havada bulunur. Kromun hem hekzavalent Cr (VI) hem de trivalent Cr (III) formu fitotoksiktir. Hekzavalent formu trivalent formuna göre daha fitotoksiktir. Krom membran zarlarında ve organellerde yapısal değişimlere, metabolik aktivitelerde bozulmalara ve büyümede inhibisyona neden olmaktadır. Bitkiler havada gaz olarak bulunan ağır metalleri stomaları aracılığıyla, toprak çözeltisi içinde iyon halinde bulunan metalleri ise kökleri aracılığıyla almaktadır. Toprak sıcaklığı, organik madde miktarı ve diğer metallerin varlığı gibi toprak çözeltisindeki metal konsantrasyonunu değiştiren çevresel faktörler metal alınımını etkilemektedir. Krom fitotoksisitesinden kaynaklanan ortak özellikler kök büyümesinde azalma, yaprak klorozu, tohum çimlenmesinin inhibisyonudur. Ağır metallere karşı bitkiler tarafından geliştirilen korunma mekanizmaları familya, cins, tür seviyesinde farklılıklar gösterir. Ağır metal toksisitesinden korunmak için vakuolar kompartmanlaşma, sıcaklık şoku proteinleri, enzimatik ve non-enzimatik antioksidan sistemleri, metallotiyoninler gibi metal bağlayıcı ligandlar gösterilmektedir. Krom, insülin etkisini artıran esansiyel bir mineral olup bu nedenle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını etkiler. Yiyeceklerle alınan kromun çoğu Cr (III) trivalent formdadır. Trivalent krom Cr (III) normal miktarlarda alındığında güvenli olduğu düşünülür. Cr (VI) ise mutajenik özelliklerinden dolayı Uluslararası Kanser Araştırmaları Derneği tarafından 1. Grup insan kanserojeni olarak sınıflandırılmıştır. II. Dünya Savaşı sırasında Cr (VI)'ya maruz kalmanın akciğer kanseri ile ilgili olduğu bulunmuştur. Cr (VI) solunum yolları ve sindirim sistemi yoluyla alımı Cr (III)'e göre çok hızlıdır. Dünya çapında 110 milyondan fazla işçi her yıl sıklıkla Cr (VI) içeren kaynak dumanlarına ve 1 milyondan fazla inşaat işçisi çimento ve harca maruz kalmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde Cr(VI)'ya maruz kalan 973697 işçinin 11.564'ünün en az bir tür kansere sahip olduğunu ve genel yaygınlığın %1,17 olduğunu göstermiştir. Krom işçilerinde nazal septumdaki ülserler yaygındır. İnsanlarda yüksek miktarlarda krom bileşiklerine maruz kalma eritrosit glutatyon redüktazın inhibisyonuna yol açar bu da methemoglobinin hemoglobine indirgeme kapasitesini düşürür. Cr(III) 1950'lerden beri glikoz ve lipit metabolizmasındaki rolü nedeniyle diyete ilave olarak alınarak özellikle yağ kitlesinin azaltılmasında ve yağsız vücut kitlesine sahip olmada etkisi olduğu varsayılmaktadır. Bu nedenle halk arasında özellikle obez ya da aşırı kilolu kişilerde kilo vermek, vücut geliştirme ile uğraşan kişilerde daha iyi bir kas yapısı elde etmek için reçetesiz olarak raf üstü ürün olarak kullanımı artmıştır [139,140]. Glikoz- insülin hemostazı üzerine bir çok etkisi bulunduğundan dolayı hem Tip 2 diyabetli hastalarda kan şekerinin düşürülmesinde hem de hipoglisemiye bağlı semptomların iyileştirilmesinde kullanıldığına dair çalışmaların yanısıra LDL-kolesterol düşürülmesi ve osteoporozun engellenmesi ile ilgili çalışmalar da mevcut. Bu çalışmalarda kullanılan krom 200 mikrogram ila 1000 mikrogram arasında değişmektedir. Diyete ilave krom kullanımında doz kriteri ile ilgili ortak bir konsensus da bulunmamaktadır [141]. Vücut geliştirmekle uğraşan 24 yaşında genç bir kadında Cr'un 1200 mikrogram/gün dozunda 2 gün kullanımının ardından ciddi kas krampları ve rabdomiyoliz gelişen bir olgu rapor edilirken başka bir olguda 600 mikrogram/gün kullanımının ardından böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir [142]. Bütün bu verilere rağmen krom takviyeleri özellikle krom pikolinat ve krom klorür tüketiciler arasında popülerdir ve 2016'da en çok satan 4. Sırada vitamin ve mineral takviyesi iken 2021'de 2. Sırada en çok satan seviyeye çıkmıştır [143]. Merkezi sinir sisteminde Cr (VI) yaşam boyu birikir. Hayvan çalışmaları, oksidatif strese ek olarak asetilkolinesteraz disfonksiyonu ve nörodejenerasyon göstermiştir ve insan çalışmaları Cr'un koku alma disfonksiyonu, hafıza kaybı, depresyon, şizofreni, polinöropati ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır [144]. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada içme suyunda

Cr(VI)'ya 90 gün maruziyet sonrasında CR(VI)'nın yalnızca hippokampusta ve yalnızca yaşlı dişilerde biriktiği gözlenmiştir [145]. Krom toksistesinin kapsamını ve mekanizmalarını belirlemek için daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

1.6. CIVA (Hg)

Cıva gezegende yaygındır ve çoğunlukla su, toprak, bitki ve hayvan dokusunda bulunur. Cıva elementel cıva (Hg0), inorganik cıva (H2+) ve organik cıva olarak sınıflandırılır. Elementel cıva termometrelerde, amalgam diş dolgularında kullanılır. İnorganik cıva, cıva tuzları, cilt beyazlatıcı kozmetik kremleri, homeopatik ilaçlar ve pillerde kullanılır. 2018'deki küresel cıva değerlendirmesine göre madencilik havadaki cıva emisyonlarının yaklaşık %37,5'inden sorumludur, bunu sabit endüstriyel ve fosil yakıt yakan enerji santralleri (%19), konutlarda fosil yakıt tüketimi (%2,55) takip eder. Ayrıca çimento üretimi (%10,5), demir dışı metal üretimi (%10,3), büyük ölçekli altın üretimi (%3,8), vinil klorür monometri (%2,6), demir çelik üretimi (%1,3), klor alkali üretimi, petrol rafinasyonu, çelik üretimi ve atık yakılması da %10'dan daha az katkıda bulunan kaynaklardandır [146]. Organik cıva ise metil cıva ve etil cıva olarak ayrılır. Metil cıva çevrede yaygındır, suda çözünür ve su besin ağında özellikle derin su balıklarında yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Metil civa (MeHg) balık ve kabuklu deniz ürünlerinde birikir ve diğer formlara kıyasla en yüksek biyoyayrarlanıma sahiptir. İnsan kanındaki toplam cıvanın %70-80'inin MeHg formunda olduğu tahmin edilmektedir. MetilHg'nın inorganik Hg'dan daha toksik olduğu bulunmuştur. Gözlemler dünya çapındaki deniz ürünleri tüketicilerinin önemli bir kısmının, özellikle küçük ölçekli altın madenciliği yakınlarında yaşayan ve diyetleri yerel tatlı su balıklarına bağımlı olan popülasyonlarda tam kan cıva konsantrasyonlarının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir [147]. Etil cıva ise timerosal adı verilen koruyucu madde olarak aşılarda ve mantar ilaçlarında yer alır. Atmosferik fazda, cıva atmosferde öncelikle elementel cıva Hg0 buharı olarak bulunur ve bu da volkanik emisyonlar, orman yangınları ve kayaların aşınması gibi doğal kaynaklar yoluyla salınır. Kömür yakma ve endüstriyel süreçler gibi antropojenik faaliyetler atmosferik cıva seviyelerine katkıda bulunur. Atmosfere girdiği zaman cıva uzun mesafeler kat eder ve atmosferik taşıma yoluyla küresel ölçekte dağılır. Atmosferdeki cıva ıslak ve kuru birikim süreçlerine girer. Islak birikim, cıvanın atmosferden yağış (yağmur veya kar) yoluyla toplanması veya kara veya su yüzeylerine birikmesiyle meydana gelir. Kuru birikim ise gaz veya partikül cıvanın yağış olmadan doğrudan yüzeylere birikmesi yoluyla olur. Hem ıslak hem kuru birikim, cıvanın toprak ve su sistemlerine girmesine katkıda bulunur. Ayrıca topraklarda cıva çeşitli işlemlerden geçer. Biriken cıvanın bir kısmı mikrobiyal aktivite, güneş ışığı ve kimyasal işlemlerle ortaya çıkan oksidasyon yoluyla inorganik cıvaya Hg (II) ye dönüşür. HgII de toprak parçacıklarına bağlanır ve mikrobiyal metilasyon yoluyla metil cıvaya (MeHg) dönüşür. MeHg besin zincirinde biyolojik olarak birikebilen oldukça toksik bir cıva türü olup özellikle balıklarda bulunur. İnsanlar kontamine balık ve deniz ürünlerinin tüketimi yoluyla cıvaya maruz kalırlar. İnsanlar MeHg içeren balık tükettiğinde vücutlarında emilir ve beyin dahil olmak üzere çeşitli dokulara dağılır. Bir hayvan çalışmasında volkanik aktivite bölgesinin yakınında yakalanan vahşi farelerin lomber spinal bölgede Hg birikintileri ile birlikte aksonal dejenerasyon tespit edilmiştir. Ayrıca volkanik küle maruz kalan farelerin damarlarında ve beynin özellikle hippokampus bölgesinde Hg biriktiği gösterilmiştir. Bu bulgular aktif volkanik küle uzun süre maruz kalmanın beyinde Hg birikimine yol açtığı ve bunun nörodejeneratif hastalıklar için bir risk olduğunu düşündürmektedir. Cıva zehirlenmesi sıçanlarda mekânsal hafıza sorunlarına neden olan mitokondrial disfonksiyona neden olmuştur. Ek olarak bu sıçanlarda hippokampuslarda ADP/ATP oranı artmış ve sitokrom c oksidaz oranı azalmış; glutatyon oksidasyonu, lipid peroksidasyonu ile amiloid beta birikimi artmıştır [148]. Bir çalışmada ölen Alzheimer hastalarının beyinlerindeki Hg ve yaşayan Alzheimer hastalarının kanlarındaki Hg konsantrasyonları incelenmiş ve her iki grupta da Hg düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Toksik Hg konsantrasyonu 0,1-1 MikroM aralığındadır, dental amalgamı olan ölen Alman ve İtalyan hastaların beyinlerindeki ortalama Hg konsantrasyonları değerlendirildiğinde, Alman hastalarda 2,5 MikroM ve İtalyan hastalarda 1,5 mikroM olduğu görülmüştür [149]. Cıvanın az miktarlarına bile maruz kalmanın nöronlarda değişiklikler meydana getirebileceği ve Alzheimer hastalarının beyinlerinde bulunan tubulin yapılarında meydana gelebilecek biyokimyasal değişikliklere neden olabileceği belirtilmektedir [150]. Alzheimer hastalığı ve Hg arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan bir in vitro çalışmada SH-SY5Y hücre hattı kullanılmıştır. Hücre hattına HgCl2 uygulaması yapılması sonucunda amiliod beta (1-40), amiliod beta (1-42) salınımının ve fosforile tau düzeylerinin

arttığı gözlenmiştir. Amiloid beta salınımındaki artışın nedeninin Hg maruziyeti sonucunda Amiloid Prekürsör Protein (APP) metabolizmasında görev alan kinaz enzimlerinin yapısının hasar görmesinden kaynaklandığı ve Hg'nin oksidatif strese neden olduğu ve Amiloid beta salınımındaki artış ile dolaylı olarak tau proteinleri üzerinde etkilerini gösterdiği varsayılmıştır. Melatonin uygulanmasının Hg'nin neden olduğu toksik etkiyi önemli ölçüde azalttığı ve oksidatif hasara karşı koruduğu görülmüştür. İnorganik Hg'nin Alzheimer hastalığı patofizyolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir [151]. Metil cıva (MeHg) kaynaklı nörotoksisitenin altında yatan moleküler süreçler büyük ölçüde in vitro ve in vivo araştırmalarda aydınlatılmıştır. Metil cıva kan beyin bariyerini geçerek beyin hücrelerinde sitokin üretimi, oksidatif stres, mitokondrial disfonksiyon, kalsiyum ve glutamat dishomeostazisi ve apopitozise neden olur. Metil cıvaya uzun süreli maruziyet ile ekstrapiramidal bozukluklar, kranial nöropatiler, nörobilişsel bozukluklar arasında bir bağlantı olabileceği belirtilmiştir. Gün geçtikçe artan nörodejeneratif hastalık insidansları dikkate alındığında başta Hg olmak üzere ağır metallerin nörodejenerasyon üzerindeki etki mekanizmalarının ve maruziyet ile hastalık gelişme riski arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği çalışmalara gereksinim vardır.

1.7. ARSENİK (As)

Arsenik toprakta ve birçok kaya türünde özellikle bakır ve kurşun içeren mineraller ve cevherlerde inorganik arsenik olarak doğal olarak bulunur. Arsenik trioksit (As2O3) en yaygın ve toksik olan formu olup arsenik içeren cevherlerin eritilmesi sırasında ortaya çıkar. Organik formu toksik değildir. Arsenik trioksit camsı, şekilsiz topaklar veya şekere benzeyen kristal toz formunda beyaz şeffaf bir katıdır. Kokusu veya tadı yoktur. Arsenik trioksit yakıldığında zehirli dumanlar ve arsin gazı açığa çıkarır ve bu da oldukça zehirlidir. Bazı organik arsenik bileşikleri pestisit ya da hayvan yemine katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Bilgisayar donanımlarında ve elektronik çiplerde kullanılan temel yarı iletken alaşımlar arasında galyum arsenit, indiyum arsenit, alüminyum arsenit bulunur. Çevresel maruziyet daha çok içme suyunun arsenik ile kontamine olması sonucu oluşabilmekle birlikte kontamine sularda yetiştirilebilen bitkisel ürünlerin tüketilmesi ile de gerçekleşebilir. İçme suyunda arsenik inorganik formda olup hem trivalan hem pentavalan haldedir. Ortalama olarak yer altı suyundaki konsantrasyonu 1 mcg/L olarak kabul edilir. Çoğu ürün topraktan kolayca fazla arseniği emmez ancak pirinç arseniği diğer tahıllardan daha kolay topraktan ve sudan emer. Deniz ürünleri özellikle kabuklu deniz hayvanları, balıklar, deniz yosunu insanlarda arsenik maruziyetinin önemli sebepleri arasında bulunur. Gıdalara arsenik sulardan, yetiştirme ve üretim sırasında çevreden veya ambalajlama esnasında bulaşabilir. Yediklerimiz içinde inorganik ya da organik formda bulunabilir. Gıda ile alınan arsenik miktarı genellikle toksik düzeyin çok altındadır. Gıdalarda tespit edilebilen arsenik bileşikleri monomethilarsonik asit (MMAsV), dimetilarsonik asit (DMAsV), arsenobetain, arsenokolin, arseno-şekerler ve arsenolipidlerdir. Arsenobetain arsenik olarak su ürünlerinde en çok bulunan formdur olup arsenokolin de karideste en fazla bulunur, esansiyel olarak bulunduğu için non-toksik olarak kabul edilir. İn vitro çalışmalarda arseno-şekerlerin DMAsV'ye metabolize olarak toksik etki gösterdiği bulunmuştur [152]. Endüstriyel maruziyet ise seramik, cam, pestisit, boya, cila, emaye, vernik ve lastik endüstrisinde çalışanlarda görülür. Kromatlı bakır arsenat (CCA) ile işlenmiş ahşap güvertelerde, oyun alanı ekipmanlarında, dış mekan mobilyalarında, çitlerde, inşaat kerestelerinde, elektrik direklerinde, iskelelerde bulunur. Arsenik madenlerde, eritme ocaklarında, kimyasal fabrikalarda bu elementle temas halinde olan işçiler tarafından ayrıca yakınlarda yaşayan sakinler tarafından solunmaktadır. Havadaki arsenik inorganik bir bileşik olan arsenik trioksittir. Sigaralar az miktarda arsenik içerir ve sigara içenler bu arseniği solurlar. Her sigaranın 1,5 mikrogram arsenik içerdiği bilinmektedir. Arsenik ile kontamine materyal ile temas sonrasında gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve deri yoluyla vücuda alınmakta ve arseniğe bağlı olarak çeşitli sistemlerde akut ve kronik etkilenmeler meydana gelmektedir. Yutulduğunda %70-90'i gastrointestinal sistem tarafından emilir ve kan yoluyla farklı organlara birincil olarak karaciğere, böbreklere, akciğerlere, mesaneye ve ikincil olarak kas ve sinir dokusuna yayılır. Arsenik organlarda özellikle karaciğerde birikir. Atılımı çoğunlukla idrar yoluyla gerçekleşir. Akut arsenik maruziyeti olduğunda arsenik kana geçerek kısa sürede vücuttan feçes ve idrarla atılır. Vücuda alınan arseniğin çok az miktarı iç organlarda birikir. Kümülatif olarak arseniğe maruz kalındığında arseniğin iç organlarda birikimi daha fazla olur ve kronik etkileri ortaya çıkar. Endüstriyel kümülatif arsenik maruziyeti olduğunda kronik dönemde daha çok santral sinir sistemi ile ilgili bulgular ortaya çıkar. Halsizlik, yorgunluk, irritabilite,

başağrısı, uyku hali, ağrılı kas spazmları, ekstremitelerde paresteziler bulgulardan bazılarıdır. Vücuda alınan inorganik arseniğin nonenzimatik olarak pentavalan formdan trivalan forma indirgenmesinde glutatyonun elektron vericisi olarak kullanılması, inorganik arseniğin direkt olarak glutatyona bağlanması veya glutatyonun arseniğin oluşturduğu reaktif oksijen türleri ile okside olması gibi nedenlerden dolayı inorganik arsenik hücresel glutatyon seviyesini değiştirir [153]. Yapılan çalışmalarda arsenik maruziyetinin hiperürisemi ve yüksek gama glutamil transferaz (GGT) ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ürik asit insan pürin metabolizmasının son ürünüdür ve oksidatif strese karşı koruyucu bir antioksidan olarak kabul edilir. Organizmada oksidatif stres durumunda ürik asit düzeyleri artar. Normal düzeylerden 1/3 kat veya daha fazla artacak olursa pro-oksidan olarak rol oynar. Ürik asit yüksekliği ile diyabet, hipertansiyon, kardiovasküler hastalık, inme gibi birçok kronik hastalık arasında ilişki bilinmektedir. Serum GGT düzeyi karaciğer hastalıklarının sensitive bir indikatörüdür. Ekstraselüler glutatyonu metabolize eder. Oksidatif stres durumunda GGT'nin düşen glutatyonu kompanse etmek için arttığı bulunmuştur. Son zamanlarda oksidatif stres belirteci olarak kullanılması da önerilmektedir. İnorganik arsenik, olumsuz nörolojik ve bilişsel etkileri olan iyi bilinen bir nörotoksik metalloid olmasına rağmen sadece birkaç araştırmada arsenik maruziyetinin Alzheimer hastalığı gelişimi için bir risk faktörü olduğu incelenmiştir [154]. Teksas'ta kırsalda yaşlılar üzerinde yürütülen bir çalışmada suda 3-15 mikrogram/L Arseniğe maruz kalmanın zayıf bilişsel yetenek ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mesleki arsenik maruziyeti insanlarda hafıza kaybı ve bilişsel bozuklukla ilişkilendirilmiştir. Hindistan, Tayland, Bangladeş, Meksika, Tayvan, Çin'de içme sularında arsenik normalden yüksek bulunmuş ve bu ülkelerde kronik arsenik maruziyetinin ergen veya çocuklarda hafıza azalmasının yanısıra entellektüel yeteneklerde bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Arsenik kaynaklı DNA oksidasyonu, kemirgenlerin beyinlerinin antioksidan kapasitesinde ve hippokampus, striatum ve korteksteki protein tiyollerinde bir azalmaya yol açarak ATP sentazın azalmasına ve lipit peroksidasyonuna neden olur. Oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunda artış, süperoksit dismutaz ve glutatyon seviyelerinde azalma arsenik aracılı nörotoksisite için varsayılan en önemli mekanizmadır. Bu da BACE1 aktivitesinde artış ve amiloid beta birikimi ile sonuçlanır. Nöroinflamasyon Alzheimer hastalığı patobiyolojisinde önemli rol oynar. Kronik arsenik maruziyetinin sıçanlarda TNFalfa, IL-1Beta ve IFN gama gibi proinflamatuar sitokinleri artırdığı bulunmuştur. Mitokondriyal disfonksiyon Alzheimer hastalığı patolojisinde rol alır. Arsenik toksisitesi kaspaz yolunu aktive ederek sitokrom c'nin salınmasıyla apopitozis indüksiyonuna neden olarak Alzheimer hastalığı patobiyolojisinde rol oynar. Arseniğin yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi yoluyla endoplazmik retikulum stresi oluşturduğu ve hücre içi bölmelerde kalsiyum birikmesine yol açarak kalsiyum sinyallemesinde bozulmaya neden olduğu bunun nörotoksisite ile ilişkili olduğu bulunmuştur [155]. Bir çalışmada ise içme suyundaki arsenik ile meme, karaciğer, meninks ve beyin kanserleri, konjenital anomaliler, diyabet ve Alzheimer hastalığı nedeniyle ölüm arasında güçlü bir pozitif ilişki bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın kısıtlı yanlarından birisi insan sağlığını olumsuz yönde etkileyen arsenik türlerinin konsantrasyonlarının ayrı ayrı çalışılmaması ve hastalıklara katkıda bulunabilecek obezite, sigara içme, fiziksel aktivite gibi özelliklerin değerlendirmeye alınmamış olması olarak belirtilmiştir [156]. Tüm bu çalışmaların ışığında arsenik maruziyeti ile demans dışında kanser, gelişim anomalileri gibi bir çok hastalığın ilişkili olduğu göz önünde bulundurularak arsenikle kirlenmiş suyun öncelikle tespiti için içme sularındaki arsenik konsantrasyonunun ölçülmesi ve temiz su kaynaklarına erişim hayati öneme haizdir.

2. PESTİSİTLER

Pestisitler, tarım ürünlerinin üretim, depolama ve tüketimi sırasında tarım ürünlerine zarar veren veya besin değerini düşüren böcekler, hayvanlar, mikroorganizmalar, yabani otlar ve diğer zararlı canlıların ölmesini sağlayan ve bu canlıların tarım ürünlerine verdikleri zararları azaltan kimyasallar olarak tanımlanır. Önceki yüzyıllarda insanlar, böcekler ve mikroorganizmaların zararlı etkileri nedeniyle ciddi oranda besin kaybı yaşamış ve uzun süreli açlıklar gözlenmiştir. Bu durum ürün kaybını daha aza indirmek ve besinlerin daha uzun süre kullanılabilmesi için insanları pestisit kullanmaya yöneltmiştir. İnsanların pestistleri tanımaları yüz yıllar öncesine dayanmaktadır. Kutsal sayılan bazı tuzların, fethedilen yerlerin küllerinin "non-selektif" herbisit olarak M.Ö 1200 yılında kullanıldığı, kükürdün insektisid ve fungusit özelliğinin M.Ö. 1000 yılında keşfedildiği, "Hellebore" (Helleborus niger, Helleborus orientalis ve Veratrum album) adlı bitkilerin fare, sıçan ve

böceklerin kontrolü için M.Ö. 100 yılında kullanıldığı bilinmektedir. "Arsenik" M.S. 900 yılında Çinliler tarafından böceklere karşı, tütün ekstraktlarının M.S. 1690'da kontak inteksit olarak kullanıldığı bildirilmiştir [157]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) pestisitleri aktif oldukları etkene göre 9 ana grup altında sınıflandırmaktadır: insektisit (böcek öldürücüler), herbisit (zararlı ot öldürücüler), fungusit (mantar öldürücüler), akarisit (kene v.b akar öldürücüler), rodentisit (fare v.b kemirgen öldürücüler), pisisit (balık öldürücüler), avisit (kuş öldürücüler), mollususit (yumuşakça öldürücüler), nematosid (nematod öldürücüler). Dünyada pestisit olarak kullanılan ilk kimyasallar arsenik ve kükürt olup, bunu bitkisel kökenli olan nikotin izlemiştir. Tabii kaynaklı organik ve inorganik maddelerin bitki koruma alanında çeşitli zararlılara karşı kullanılmasına II. Dünya Savaşı öncesine kadar devam edilmiştir. Sentetik pestisitlerin devreye girişi ile bu maddeler yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kimyasal yapılarına göre organik klorlu pestisitler, organik fosforlu pestisitler, karbamatlı pestisitler, pretroit gurubu pestisitler olarak sınıflandırılır. İlk organik klorlu insektisit Diklorodifeniltrikloroetan (DDT) 1874 yılında sentezlenmiş ve Paul Miller tarafından 1939'da insektisit özelliği keşfedilmiştir. Bernard Shrader tarafından 1938 yılında ilk organik fosfatlı insektisit olan Tetraethikfosfat (TEPP) bulunmuştur [158]. 1942 yılında piyasaya çıkan DDT hızla yaygın kullanıma girmiş ve aynı yıl İtalya'da askeri birliklerdeki tifus salgınında DDT kullanmı salgını kısa sürede ortadan kaldırmıştır. Paul Müller'e 1948 yılında DDT'yi bulması dolayısıyla Nobel Ödülü verilmiştir. 1970'lerden sonra organofosfatlı pestisitler yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Organik klorlu insektisitler DDT dışında aldrin, dieldrin, heptachlor, endosulfan, lindane, endrin iken organik fosforlu pestisitler ise chlorpyrifos, coumaphos, diazinon, dichlorvos, malathion, trichlorfon, parathion, mevinphos adlı moleküllerdir. Karbamatlı pestisitlere örnek olarak aldicarb, carbaryl, carbofuran, methiocarb, methomyl, oxamyl, piricarb verilebilirken pretroit grubu pestisitlere alpha-cypermethrin, cyfluthrin, bifenthrin, lamdacyhalothrin, deltamethrin, permethrin, fenvalerate örnek olarak verilebilir. Pestisitler biyolojik olarak insan vücudunda birikmekte ve yoğunlaşmaktadır. Uygun olmayan giysi ve materyaller de pestisit maruziyetini artırmaktadır. Su ve toprağa doğrudan uygulanan pestisitler su ve toprakta uzun yıllar birikerek insan sağlığını olumsuz etkilemektedir. Pestisitlerle ilgili ilk ciddi eleştiri biyolog Rachel Carson'un 1962'de yayımladığı "Silent Spring" "Sessiz Bahar" adlı kitabıyla ortaya çıkmıştır. Bu kitapta DDT ve klorlu hidrokarbonların çevredeki dayanıklılığı, insan ve hayvanların yağ dokularında birikimi, hedef olmayan ya da olmaması gereken türler üzerinde toksik etkileri ile ekolojik ve insan sağlığına olan yıkıcı etkileri dile getirilmiştir. Carson tarafından yazılan bu kitapta sınırsız pestisit kullanımına ilk kez tüm boyutlarıyla dikkat çekilirken özellikle DDT, diedrin ve aldrinin etkileri vurgulanmıştır [159]. Craig Waddel'in "The reception of silent spring" adlı yazısında açıkladığı gibi 1970'de Amerika Birleşik Devletlerinde Environmental Protection Agency (EPA)'nın kurulması ve 1972'de DDT'nin yasaklanması "Silent Spring" sayesinde olmuştur [160]. Ancak kitabın basımından bu yana geçen süre içinde her ne kadar etkisi azaltılmış olsa da zararlı kimyasalların üretimi %400'den fazla artmış olup evlerde ve tarımsal alanlarda böcek ilacı ve pestisit olarak kullanılmaya devam etmekte olup yasaklanan pestisitlerin de kendi ülkelerinde kullanılmaları yasaklanmış olsa da üretimleri devam etmekte ve başka ülkelere pazarlanması sürdürülmektedir. Pestisitlere kronik maruziyetin özellikle tarımda mesleki maruziyet dahil olmak üzere bilişsel ve psikomotor bozukluğa ve muhtemelen Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı ve Amyotrofik Lateral Skleroz gibi pek çok nörodegeneratif hastalığın gelişimine yol açtığı gösterilmiştir [161]. Epidemiyolojik bir çalışmada organoklorokinlere ve organofosfatlara maruz kalmanın yaşamın ilerleyen dönemlerinde demans ve Alzheimer hastalığı riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [162]. Kuzey Hindistan'da yapılan bir pilot çalışmada yiyecek ve içme suyu yoluyla organoklorin pesitisitlerden hekzaklorosiklohekzan (HCH) ve aldrine maruz kalanlarda kandaki β-HCH ve oragnoklorin bileşiği dieldrin düzeyleri ölçülmüş ve genetik risk faktörlerinden bağımsız olarak kanda β-HCH ve dieldrin düzeyleri yüksek olanların Alzheimer hastalığı riskinde önemli artış olduğu tespit edilmiştir [163]. Paraquata maruz kalan farelerde serebral kortekste mitokondrial disfonksiyon ve Aβ protein seviyelerinde artışla birlikte bilişsel işlevlerde bozulma görülmüştür [164]. Rotenon mitokondrial işlev bozukluğuna neden olan bir başka pestisit olup mitokondrial kompleks I inhibisyonu yaparak Alzheimer hastalığı için nedensel bir faktör oluşturabilir [165]. Fipronil, fenilpirazol türevi olan böcek ilacı olup böcek gama-aminobutirik asit (GABA) reseptörlerini seçici olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Zebra balığı embriyolarında yapılan deneylerde de spinal lokomotor yolları bozduğu ve

nörodejenerasyona yol açtığı gözlenmiştir. Alzheimer hastalığında da GABAerjik nörotransmisyon bozulduğu için uzun süreli fipronil maruziyetinin Alzheimer hastalığına yatkınlık yapabileceğini düşündürdüğü belirtilmektedir [166,167]. Klorpirifosun kronik uygulanmasının öğrenmeyi, hafızayı ve motor koordinasyonu önemli ölçüde bozduğu bildirilmiştir [168]. Çalışmalar pestistlerin beyinde kolinerjik, serotoninerjik, dopaminerjik sinaptik işlevlerde değişikliklere neden olduğunu göstermiştir. Nörotransmitter sistemlerindeki değişiklilker hafızayla ilgili işlevleri değiştirir ve nörogelişimsel bozukluklara neden olur.

3.ENDÜSTRİYEL KİMYASALLAR

3.1. POLİKLORLUBİFENİLLER (PCB)

Poliklorlubifeniller (PCB), 1930'lu yıllarda endüstriyel kullanım amacıyla üretimeye başlanan organik klorlu bileşiklerdir. Kimyasal ve fiziksel yapı bakımından oldukça stabil maddeler olduklarından başlıca kapasitör, trafo, hidrolik pompa, PVC (Polivinilklorur), matbaa mürekkebi, boya, pestist ve elektrik izolasyon sıvılarının yapımında, yanmayı ve enerji kaybını önlemek amacıyla kullanılır. Lipofilik özellikleri ve kimyasal kararlılıkları nedeniyle besin zincirinde birikerek çevresel kontaminasyona neden oldukları ve insan sağlığını tehdit etmeye başladıkları anlaşılmıştır. PCB bileşenlerinin yarılanma ömürleri birbirinden çok farklı olabilmektedir, düşük klorlu bileşenler için günler ya da saatler söz konusu iken çok daha fazla klorlu bileşenler için bu zaman on yıl ya da daha fazla olabilmektedir [169]. PCB'ler atmosferde başlıca gaz halinde bulunur ve klorlanma derecesine bağlı olarak partiküllere adsorblanma eğilimi artar. PCB'lerin evrensel yayılımı başlıca hava ile taşınma yoluyla olur. PCB'lere %90 oral yolla maruz kalınırken geri kalan %10 maruziyet ise deri ya da solunum yoluyla olmaktadır. Sindirim yoluyla maruziyet kontamine olmuş olan balıkların ve kümes hayvanlarının tüketimiyle olmaktadır. Yüksek klorlanmış PCB bileşiklerine mesleki aktiviteler sırasında sürekli maruz kalınması dermal absorbsiyon riskini artırmaktadır. İlk kez 1968'de Japonya'da Kyushu adasında PCB'ye bağlı ortaya çıkan "Yusho salgını" olarak adlandırılan kitlesel zehirlenme ile PCB'nin zararları farkedilmiştir. Pirinç kepeği yağı üretimi sırasında ısıtma ortamı olarak PCB içeren borular kullanılması sonucu borulardaki delikler nedeniyle PCB pirinç kepeği yağına sızmış, kirlenmiş pirinç kepeği yağının kümes hayvanlarında yem olarak kullanılması ve insanlarda yemek pişirmede kullanılması sonucu insanlar ve kümes hayvanları arasında salgın meydana gelmiş kümes hayvanları nefes almada zorluk nedeniyle ölürken insanlarda da acneiform erupsiyonlar, deri, tırnaklar ve konjuktivada pigmentasyon, öksürük, balgam, eklem ağrısı ve ekstremitelerde parestezi meydana gelmiştir. Bu süreçte binlerce kümes hayvanı telef olurken 1800 kişi Yusho olarak kaydedilmiş ve 300 hasta da Yusho nedeniyle ölmüştür. PCB'ye maruz kalan annelerin bebeklerinde de düşük doğum ağırlığı, gelişim geriliği ve öğrenme zorlukları, davranış problemleri olduğu rapor edilmiştir. Doğumdan sonra da PCB'ye maruz kalan annelerin anne sütüyle beslenen çocuklarda da davranış problemleri görülmüştür [170]. Bu salgından 11 yıl sonra benzer bir trajedi 1979'da Taiwan'da yaşanmıştır. Japonya'da üretilen bir PCB karışımı orta Tayvan'daki bir pirinç yağı şirketi tarafından pirinç yağının koku giderme ve renk giderme sürecinde ısı transfer ortamı olarak kullanılması sonucu PCB pirinç yağına sızmış ve yağı tüketen 2000 kişi zehirlenmiştir. İlk klinik semptomlar akne, tırnak ve ciltte pigmentasyon olarak raporlanmış, hastalığın pirinç yağı tüketiminden kaynaklanması nedeniyle "Yu-Cheng olayı" olarak adlandırılmıştır [171]. Yu-Cheng kohort çalışmasında kadınlarda doza bağlı dikkat, görsel hafıza ve öğrenme yeteneği gibi nörobilişsel fonksiyonlarda bozulma görülmüştür [172]. İnsanlarda epidemiyolojik olarak, hayvanlarda da laboratuvar ortamında yapılan araştırmalar, PCB'ler ile kognitif fonksiyonların gelişimi arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Rafetti ve ark. 2020 yılında yayımlamış oldukları çalışmalarında demans ve PCB arasında bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışma İtalya'da PCB yönünden oldukça kirli olan Brescia kentinde yapılmıştır. İtalya'nın Brescia kenti 1930-1984 yılları arasında BCG üretimi yapılan kimya fabrikasının bulunduğu kent olup 2001 yılında tesisin güneyinde bulunan topraklarda yüksek seviyelerde PCB ölçülmüştür. PCB üretimi 1984 yılında sonlandırılmasına rağmen topraklardaki PCB yüksekliğinin sebebi tesisten geçen su akımındaki kirlenmiş tortuların sulama yoluyla dağılmış olmasıdır. Burada dört küçük çiftlik bulunuyor inekler ve buzağılar yetiştiriliyor ve kısmen ya da tamamen kirlenmiş yemle besleniyordu, çiftçiler ise aileleriyle birlikte çiftliklerinde üretilen et ve sütün çoğunu tüketiyordu. Bu bölgede yaşayanlarda PCB kan seviyesi genel nüfustan yaklaşık sekiz kat yüksek bulunmuştur. Bu kohort çalışmasında bölgede yaşayanlarda populasyona dayalı kohort çalışması ile demans ve Parkinson hastalığı riski araştırılmıştır.

2001-2013 yılları arasında başlangıçta nörolojik hastalığı olmayan 699 denek kaydedilmiş (%48,1 erkek, ortalama yaş 63,2) ve 2018'e kadar takip edilmiş ortalama 8,8 yıllık takip süresince 36 denekte demans 20 denekte Parkinson hastalığı geliştiği tespit edilmiştir. PCB serum düzeyleri ile demans gelişme riski arasında pozitif bir ilişki gözlenirken Parkinson hastalığı riski arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir [173]. PCB maruziyeti endotel hasarı veya nöronlar üzerine doğrudan toksik etki ile demansa neden olabilir.

3.2. BROMLU ALEV GECİKTİRİCİLER

Polibromlu difenil eter (PBDE) alevlenmeyi önleyici olarak kullanılan organobrom bileşiklerdir. PBDE 30 yılı aşkı bir süredir kullanılan bir kimyasal madde olarak mobilyalarda, halılarda, döşemecilikte kullanılan dolgu malzemelerinde, plastiklerde, inşaat malzemelerinde, bilgisayarlarda, televizyonlarda ve daha birçok elektrikli cihazlarda bulunmaktadır. PBDE'ler açık havada, tortullarda, çamur ve toprakta, kapalı mekanların havasında, ev tozunda, çeşitli gıda hammaddelerinde, kuşlar, balıklar ve diğer deniz canlılarında, karasal hayvanlarda tespit edilmiştir. İnsanlarda yağ dokusunda, serumda ve anne sütünde tespit edilmiştir. Balık, et ve süt ürünleri PBDE'lerin yüksek konsantrasyonlarda olduğu gıda maddeleri arasındadır [174]. PBDE'lerin bir başka önemli kaynağının ev tozları olduğu gözlenmiştir. PBDE'lere beslenme ve ev tozları nedeniyle maruz kalan ev kedilerinde serum PBDE düzeylerinin yetişkinlere göre 20-100 kat yüksek olduğu bulunmuştur [175]. PBDE'lerin en yüksek serum düzeyleri maternal süt ve ev tozu nedeniyle bu maddelere maruz kalan bebeklerde ve çocuklarda bulunmaktadır [176]. In vitro çalışmalar PBDE'lerin nörotoksik ve amiloidojenik olduğunu, özellikle Ca-ATPaz inhibisyonuna, amiloid β peptid salınımına ve Alzheimer hastalığında gözlenen önemli nörodejeneratif patoloji olan apopitoza neden olduğunu göstermiştir [177]. Bromlu alev geciktiricilerin Alzheimer hastalığı riskini potansiyel arttırdığı düşünülmekle birlikte daha çok sayıda çalışmaya gereksinim vardır.

3.3. BİSFENOL A (BPA)

Bisfenol A (BPA) iki hidroksifenil grubuna sahip difenilmetan türevleri ve bisfenoller grubuna ait organik kimyasal bir bileşiktir. İlk kez 1891 yılında sentezlenmiş ve son elli yıldır çeşitli endüstri alanlarında yaygın kullanım alanı bulmuştur. Plastik maddelere özellikle de polikarbonata dayanıklılık ve sağlamlık kazandırdığının anlaşılmasıyla birlikte polivinil karbonatta, kozmetiklerde, diş dolgu malzemelerinde, metal konserve kutularının iç yüzeyinde, nargilede, bebek biberonlarında, termal kağıtlarda ve oyuncaklarda oldukça sık kullanılmaktadır. Gıda maddeleri özellikle paketlenmiş/konserve gıdalar, sıklıkla insanlarda BPA maruziyetinin birincil kaynağı olarak göterilir. Gıda ve içeceklerin plastik ambalajları ve sıvının teneke ile doğrudan temasını önlemeye yardımcı olan ve böylece ambalajın paslanmasını ve korozyonunu önleyen epoksi reçinelerinden yapılmış içecek kutularının iç kaplamaları, genellikle gıdanın BPA ile kirlenmesine neden olur. Bu kaplamalar turşu gibi asitli yiyecekleri saklayan cam kavanozların metal kapaklarında da bulunur. Gıdaların paketlenmesi sırasında uygulanan ısıl işlemler, pH düşüşü ve gıdaların plastiklerde tutulma süreleri gıdaya geçen BPA konsantrasyonunu artırmaktadır. Özellikle sıcaklığın artmasıyla suya geçen BPA miktarı da anlamlı şekilde artış göstermektedir. Polikarbonat şişelerin kullanım sürelerinin uzamasıyla birlikte polimer yıkımıyla suya yoğun miktarda BPA'nın geçtiği belirlenmiştir [178]. In vitro çalışmalar BPA'nın kromozom sayısında değişiklikler, DNA'da radikal kaynaklı hasar ve mutajenik etkiye yol açtığını göstermiştir. BPA'nın DNA üzerinde neden olduğu bu hasar infertilite, düşükler ve doğumsal anomalilere neden olmaktadır [179]. Gebelikte BPA'ya maruz kalanların annelerin çocuklarında anksiete, depresyon ve hiperaktif davranış bozukluğu olduğu tespit edilmiştir [180]. Doğum öncesi, doğum sırası ve doğum sonrası BPA maruziyetinin nörogelişim üzerinde zararlı bir etkiye sahip olabileceği ve erken veya geç yetişkinlikte ortaya çıkan hafıza kaybı ve bilişsel bozukluğa neden olabileceğine dair artan kanıtlar vardır. BPA maruziyetinin serum östrojen seviyelerini azaltırken serum testosteron seviyelerini artırdığı bulunmuştur. Östrojenin endokrin süreçleri ve davranışları kontrol etmenin ötesinde önemli bir nöroprotektif işevi olduğu bulunmuştur [181]. BPA'nın östrojenik aktivitesinin birincil mekanizmasının östrojen ile rekabetçi bağlanma ve östrojenin mevcudiyetini engelleme olduğu belirlenmiştir, bu da östrojenle bağlantılı hafıza ve bilşsel süreçleri potansiyel olarak azaltabileceğini göstermiştir [182]. BPA'ya ergenlik döneminde maruz kalan farelerin serum tiroksin düzeyi düşmüş hippokampal histon asetilasyonu azalarak mekansal hafıza bozukluğunun geliştiği gözlenmiştir [183]. BPA'nın neden olduğu mitokondrial oksidatif stres nöronal apopitoza neden

olmasının yanısıra amiloid β sentezini indükleyerek sinaptik ve bilişsel işlev bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir [184]. Sonuç olarak BPA'ya maruziyetin öncelikle endokrin sistemi bozarak östrojen antagonizmasına ve hipotiroidiye yol açması nedeniyle hafızayı bozmakla birlikte oksidatif stres ve amiloid β sentezini indüklemesiyle demansa yol açtığı düşünülmektedir.

4. ANTİMİKROBİYALLER

Halojensiz ve poliklorlu organik bileşiklerden oluşan antimikrobiyaller koruyucu madde olarak ve kişisel bakım ürünlerinin aktif bileşeni olarak elli yıldan uzun süredir yaygın ve yüksek miktarlarda kullanılmaktadır.

4.1. Heksaklorofen (HCP)

Heksaklorofen antiseptik ve dezenfektan, kostik, germisid ve yüzey anestezik amaçlarla kullanılan klorlu fenol bileşiğidir. 1950 ve 1960'larda %3 heksaklorofen içeren emülsiyonlar cerrahi fırçalama olarak el yıkamada ve hastanedeki bebeklerin rutin banyolarında kullanılmaktaydı. Fenol grubu bileşikler hücre proteinlerini denature ve presipite ederek tüm hücrelere toksik etki gösterirler. Gram pozitif bakterilere gram negatiflerden daha etkilidir. Uzun süre el yıkama işlemlerinde kullanılırsa kontakt dermatit yapabilir. Toksik etkileri cilt yoluyla emilerek ya da oral yolla içilince ortaya çıkabilir. Cilt yoluyla veya oral alınan hekzaklorofen emildikten sonra kanda %92 oranında albumine bağlanır. Karaciğerde glukuronizasyon yoluyla metabolize olup dışkı ve idrarla atılrı. Serumda 7 saatte pik yapar ve maksimal ekskresyon ilk 72 saatte oluşur. 1970'lerin başlarında heksaklorofen ile yıkanan bazı bebeklerde vakuoler ensefalopati geliştiği görülmüştür. Bunun sonucunda 1972 yılında FDA, heksaklorofenin bebek banyosunda rutin kullanılmaması konusunda uyarıda bulunmuştur. Ancak bundan sonra hastane çocuk odalarında S. aureus enfeksiyon insidansının arttığı bildirilmiştir. Bebekler tekrar heksaklorofen ile yıkanmaya başladıktan sonra enfeksiyon sıklığının azaldığına dair pek çok örnek vardır. Mevcut kılavuzlar nörotoksik etkilerinden dolayı yenidoğanların banyolarında rutin olarak heksaklorofen kullanılmasını tavsiye etmemektedir [185]. İn vitro çalışmalarda HCP maruziyetinin fare beyninde süksinat dehidrogenazın aktivitesinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir [186]. Kısmen sınırlı epidemiyolojik çalışmalar ve veriler nedeniyle araştırmacılar HCP'nin demansın oluşumunda rol oynayıp oynamadığı belirlenememiştir.

4.2. Triklorkarban (TCC) ve Triklosan (TCS)

Triklorkarban (TCC) ve Triklosan (TCS), kişisel bakım ürünlerinde, özellikle sıvı ve katı sabunlarda, vücut şampuanlarında, diş macunlarında, deodorantlar, deterjanlar ve ıslak mendillerde kullanılan antimikrobiyal ajanlardır. Yapılan çalışmalarda transdermal emilimden sonra TCC'nin kan dolaşımına girebileceği, endokrin sistemi androjen, östrojen, tiroid hormonlarını etkilediği, kan-beyin bariyerini geçerek insan beyninin farklı bölümlerinde bulunduğu gösterilmiştir [187]. Bir çalışmada TCC'ye maruz kalan zebra balığında bilişssel ve davranış değişiklikleri olduğu bildirilmiştir [188]. TCC maruziyetinin in vitro hücre apopitozunu ve mitokondrial hasarı indüklediği gösterilmiştir [189]. Bu verilerin demans ile ilişkisi belirsiz olup daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

4.3 Parabenler (Metil, Benzil, Butil, Propil ve Etil)

Parabenler sabunlar, kozmetik ürünler, parfüm v.b kişisel bakım ürünlerinde yaygın olarak kullanılan antifungal ve bakterisidal kimyasallardır. Parabenler mitokondrial toksisiteye neden olan endokrin bozuculardır. Paraben maruziyeti üzerine yapılan hayvan çalışmaları balık beyninde biyolojik birikim olduğunu, bunun da nörotoksisite ve nörogelişimsel bozukluklar sonucu davranış değişikliklerine yol açtığını göstremektedir [190]. Parabenlere hamilelik döneminde maruz kalan annelerin çocuklarında kognitif performansta gerilik bulunmuştur [191]. Paraben ve fenole birlikte maruziyetin erişkinlerde de kognitif performansta gerilemeye neden olduğu bildirilmiştir [192]. Bu sonuçlar, küçük dozlarda dahi parabenlerin insanların metabolizmasında değişikliklere neden olabileceğini ve buna sekonder olarak kognitif fonksiyonlarda gerileme ve davranış değişikliklerine neden olabileceğini göstermekle birlikte demansa neden olabilmesi ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. HAVA KİRLİLİĞİ

Hava kirliliği, havanın doğal bileşiminin çeşitli nedenlerle değişmesi, havada katı, sıvı ve gaz şeklinde yabancı maddelerin insan sağlığına, canlı hayatına, ekolojik dengeye ve eşyalara zaralı olabilecek derişim ve sürede bulunmasıdır. Hava kirliliğine atmosfere yabancı maddelerin girişi sebep olmakla birlikte sıcaklık, basınç, yağış, rüzgar, nem ve güneş radyasyonu gibi meteorolojik faktörlerle, konum ve topografik yapı da etki etmektedir. Plansız kentleşme ve sanayileşme, yeşil alanların yeterli miktarda bulunmaması, kullanılan yakıtlar hava kirliliğine büyük

ölçüde etki etmektedir. Kirli havada bulunan nikel, vanadium, kurşun ve CO, NO ve SO2 gibi belirli gazlar da dahil olmak üzere toksik metallerin oksidatif stres, kronik nöroinflamasyon, amiloid β birikimi ve nöron hasarına neden olarak Alzheimer hastalığının patogenezine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Partikül madde olarak adlandırılan çapı 2,5 μm veya daha küçük olan PM2,5 olarak da isimlendirilen partiküllerin Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıklara neden olabileceği belirtilmiştir [193,194]. Mexico City'de ciddi şekilde kirli ortamlara maruz kalan çocuklarda hem Alzheimer hastalığı hem de Parkinson hastalığının erken evrelerinde görülen anatomiye benzer şekilde yanlış katlanmış proteinlerin nöronal birikimi olduğu görülmüştür [195]. Bir başka çalışmada ise Mexico City'deki bu çocukların %56'sında PM'nin santral sinir sistemine verdiği hasar nedeniyle prefrontal beyaz cevherde hiperintens lezyonların olduğu tespit edilmiş ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon için yatkınlık oluşturabileceği öne sürülmüştür [196]. Ozon fotokimyasal kirliliğin ana bileşeni olup ozona kronik olarak maruz kalan yetişkin sıçanlarda oksidatif stres, ilerleyici nörodejenerasyon görülmüştür [197]. Sonuç olarak epidemiyolojik, gözlemsel, klinik ve deneysel çalışmalar hava kirliliğinin Alzheimer hastalığı dahil olmak üzere santral sinir sistemi hastalıklarına neden olacağını desteklemektedir.

Kaynaklar

1. Bello VME, Schultz RR. Prevalence of reversible dementias. A study in a dementia outpatient clinic. Dement Neuropsychol 2011;5[1]:44-47.
2. Martha MC. Nutrition and risk of dementia: overview and methodological issues.Ann N Y Acad Sci. 2016 Mar;1367[1]:31-37. doi: 10.1111/nyas.13047.
3. Morrıs Mc, Tangney Cc. Dietary Fat Composition and Dementia Risk. Neurobiology of Aging. 2014 doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.038.
4. Morrıs Mc, Evans Da, Tangney Cc, Bıenıas Jl, Schneıder Ja, Wılson Rs, Scherr Pa. Dietary copper and high saturated and trans fat intakes associated with cognitive decline. Arch Neurol. 2006;63:1085-1088. doi: 10.1001/archneur.63.8.1085.
5. Morrıs Ms, Jacques Pf, Rosenberg Ih, Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. Am J Clin Nutr. 2007;85:193-200. doi: 10.1093/ajcn/85.1.193.
6. Fenech M. Vitamins Associated with Brain Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer Disease: Biomarkers, Epidemiological and Experimental Evidence, Plausible Mechanisms, and Knowledge Gaps. Advances in Nutrition Volume 8, Issue 6, November 2017, Pages 958-970. https://doi.org/10.3945/an.117.015610.
7. Gibson GE, Hirsch JA, Fonzetti P, Jordan BD, Cirio RT, Elder J. Vitamin B1 (thiamine) and dementia. Ann N Y Acad Sci, 1367 [2016], pp. 21-30.
8. P Xu, AA Sauve Vitamin B3, the nicotinamide adenine dinucleotides and aging Mech Ageing Dev, 131 [2010], pp. 287-298.
9. MC Morris, DA Evans, JL Bienias, PA Scherr, CC Tangney, LE Hebert, DA Bennett, RS Wilson, N Aggarwal. Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease and of cognitive decline J Neurol Neurosurg Psychiatry, 75 [2004], pp. 1093-1099.
10. Xu H, Wang S, Gao F, Li C. Vitamin B6, B9, and B12 Intakes and Cognitive Performance in Elders: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2014. Neuropsychiatr Dis Treat. 2022 Mar 9;18:537-553.
11. Kim JM, Stewart R, Kim SW, Shin IS, Yang SJ, Shin HY, Yoon JS. Changes in folate, vitamin B12 and homocysteine associated with incident dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:864-868. doi:10.1136/jnnp.2007.131482.
12. Langan RC, Zavistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. Am Fam Physician 2011;83:1425-30.
13. Malouf R, Grimley Evans J, Areosa Sastre A. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia (Review). Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2008, Issue 3. Copyright © 2008 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd http://www.thecochranelibrary.com.
14. Calvaresi E, Bryan J. B vitamins, Cognition and Aging: A Review. The Journals of Gerontology: Series B, Volume 56, Issue 6, 1 November 2001, Pages P327-P339.
15. Yunsoo S, Do Hun L, Chang Won W. Association between Vitamin B12 levels and cognitive function in the elderly Korean population. Medicine 99[30]:p e21371, July 24, 2020.
16. Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. International Psychogeriatrics [2012], 24:4, 541-556.
17. Whyte EM, Mulsant BH, Butters MA, et al. Cognitive and behavioral correlates of low vitamin B12 levels in elderly patients with progressive dementia. Am J Geriatr Psychiatry 2002;10:321-7.
18. ter Borg S, Verlaan S, Hemsworth J, et al. [2015] Micronutrient intakes and potential inadequacies of community-dwelling older adults: a systematic review. Br J Nutr 113, 1195-1206.
19. Hoffman R. Thiamine deficiency in the Western diet and dementia risk. British Journal of Nutrition [2016], 116, 188-189.
20. Gibson Ge, Hirsch JA, Fonsetti P, Jordan BD, Cirio RT, Elder J. Vitamin B1 (thiamine) and dementia. Ann N Y Acad Sci. 2016; 1367:21-30.
21. Thomson AD, Cook CC, Guerrini I, Sheedy D, Harper C, Marshall EJ. Wernicke's encephalopathy revisited. Translation of the case history section of the original manuscript by Carl Wernicke "Lehrbuch der Gehirnkrankheiten fur Aerzte and Studirende" [1881] with a commentary. Alcohol Alcohol 2008;43:174-9.
22. Freund G. Chronic central nervous system toxicity of alcohol. Annu Rev Pharmacol 1973;13:217-27.
23. Scalzo SJ, Bowden SC, Ambrose ML, Whelan G, Cook MJ. Wernicke-Korsakoff syndrome not related to alcohol use: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:1362-8.
24. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurol 2010;17:1408-18.
25. Isenberg-Grzeda E, Kutner HE, Nicolson SE. Wernicke-Korsakoffsyndrome: under-recognized and under-treated. Psychosomatics 2012;53:507-16.
26. Chandrakumar A, Bhardwaj A, 't Jong GW. Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2018; 30[2]:153-162.
27. Toth C, Voll C. Wernicke's encephalopathy following gastroplasty for morbid obesity. Can J Neurol Sci 2001;28:89-92.
28. Wijnia JW. A Clinician's View of Wernicke-Korsakoff Syndrome. J Clin Med. 2022 Nov 15;11[22]:6755. doi: 10.3390/jcm11226755.

29. Dingwall KM, Delima JF, Binks P, Batey R, Bowden SC. What is the optimum thiamine dose to treat or prevent Wernicke's encephalopathy or Wernicke-Korsakoff syndrome? Results of a randomized controlled trial. Alcohol Clin Exp Res. 2022 Jun;46[6]:1133-1147.
30. Parra M, Stahl S, Hellmann H. Vitamin B6 and Its Role in Cell Metabolism and Physiology. Cells. 2018 Jul 22;7[7]:84.
31. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Scherr PA, Tangney CC, Hebert LE, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N. Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease and of cognitive decline. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1093-1099.
32. Wuerch E, Urgoiti GR, Yong VW. The Promise of Niacin in Neurology. Neurotherapeutics 2023; 20 [4]: 1037-1054.
33. Prousky JE. Treating Dementia with Vitamin B3 and NADH. Journal of Orthomolecular Medicine 2011; 26 [4]: 163-174.
34. Hegyi J, Schwartz RA, Hegyi V. Pellagra: dermatitis, dementia, and diarrhea. Int J Dermatol. 2004;43[1]:1-5.
35. Ge L, Luo J, Zhang L, Kang X, Zhang D. Association of Pyridoxal 5'-Phosphate with sleep-related problems in a general population. Nutrients. 2022; 14[17]: 3516.
36. Kalani A, Chaturvedi P, Kalani K, Kamat PK, Chaturvedi P, Tyagi N. A high methionine, low folate and vitamin B6/B12 containing diet can be associated with memory loss by epigenetic silencing of netrin-1. Neural Regen Res. 2019; 14[7]: 1247.
37. Przybelski AG, Bendlin BB, Jones JE, Vogt NM, Przybelski RJ. Vitamin B6 and vitamin D deficiency co-occurrence in geriatric memory patients. Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring 2024; 16[1]: e12525.
38. Scott TM, Rogers G, Weiner DE, et al. B-vitamin therapy for kidney transplant recipients lowers homocysteine and improves selective cognitive outcomes in the randomized FAVORIT ancillary cognitive trial. J Prev Alzheimers Dis. 2017; 4[3]: 174-182.
39. Morén C, deSouza RM, Giraldo DM, Uff C. Antioxidant Therapeutic Strategies in Neurodegenerative Diseases. Int J Mol Sci. 2022 Aug 19;23[16]:9328.
40. Lakhan R, Sharma M, Batra K, Beatty FB. The Role of Vitamin E in Slowing Down Mild Cognitive Impairment: A Narrative Review. Healthcare (Basel). 2021; 9[11]:1573.
41. Hansen SN, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Does Vitamin C Deficiency Affect Cognitive Development and Function? Nutrients. 2014 Sep 19;6[9]:3818-3846.
42. Sharma Y, Popescu A, Horwood C, Hakendorf P, Thompson C. Relationship between Vitamin C Deficiency and Cognitive Impairment in Older Hospitalised Patients: A Cross-Sectional Study. Antioxidants (Basel). 2022 Feb 26;11[3]:463.
43. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, et al. New clues about vitamin D functions in the nevous system. Trends Endocrinol Metab 2002;13:100-5.
44. Lu Y, Li J, Hu T, Huang G. Serum 25-hydroxy vitamin D level is associated with cognitive impairment in people aged 65 years and older. d.Ann Palliat Med 2021;10[7]:7479-7485.
45. Alisi L, Cao R, De Angelis C, Cafolla A, Caramia F, Cartocci G, Librando A, Fiorelli M. The Relationships Between Vitamin K and Cognition: A Review of Current Evidence. Front Neurol. 2019 Mar 19;10:239.
46. Sato Y, Honda Y, Hayashida N, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Vitamin K deficiency and osteopenia in elderly women with Alzheimer's disease. Arch Phys Med Rehabil. [2005] 86:576-81.
47. Presse N, Shatenstein B, Kergoat MJ, Ferland G. Low vitamin K intakes in community-dwelling elders at an early stage of Alzheimer's disease. J Am Diet Assoc. [2008] 108:2095-9.
48. Presse N, Belleville S, Gaudreau P, Greenwood CE, Kergoat MJ, Morais JA, et al. Vitamin K status and cognitive function in healthy older adults. Neurobiol Aging. [2013] 34:2777-83.
49. Van den Heuvel EG, van Schoor NM, Vermeer C, Zwijsen RM, den Heijer M, Comijs HC. Vitamin K status is not associated with cognitive decline in middle aged adults. J Nutr Health Aging. [2015] 19:908-12. 10.1007/s12603-015-0579-8.
50. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. J Nutr Sci. 2016 Dec 29;5:e47. doi: 10.1017/jns.2016.41.
51. Macready AL, Kennedy OB, Ellis JA, Williams CM, Spencer JPE, Butler LT. Flavonoids and cognitive function: a review of human randomized controlled trial studies and recommendations for future studies. Genes Nutr. 2009 Aug 13;4[4]:227-242. doi: 10.1007/s12263-009-0135-4.
52. Calderaro A, Patanè GT, Tellone R, Barreca D, Ficarra S, Misiti F, Laganà G. The Neuroprotective Potentiality of Flavonoids on Alzheimer's Disease. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23[23], 14835.
53. Cole GM, Ma QL, Frautschy SA. Omega-3 fatty acids and dementia. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2009 Jun 12;81[0]:213-221.
54. Wei BZ, Li L, Dong CW, Tan CC. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Xu W. The Relationship of Omega-3 Fatty Acids with Dementia and Cognitive Decline: Evidence from Prospective Cohort Studies of Supplementation, Dietary Intake, and Blood Markers. Am J Clin Nutr. 2023;117[6]:1096-1109.
55. Suh SW, Lim E, Burm SY, Lee H, Bae JBB, Han JW, Kim KW. The influence of n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive function in individuals without dementia: a systematic review and dose-response meta-analysis. BMC Medicine 2024; 22[1]:109.
56. Wieland DR, Wieland JR,Wang H, Chen YH, Lin CH, Wang JJ, Weng CH. Thyroid Disorders and Dementia Risk A Nationwide Population-Based Case-Control Study. Neurology 2022; 99 [7]: e679-e687.

57. Sheng X, Gao J, Chen K, Zhu X, Wang Y. Hyperthyroidism, hypothyroidism, thyroid stimulating hormone, and dementia risk: results from the NHANES 2011-2012 and Mendelian randomization analysis. Front. Aging Neurosci. 16:1456525.
58. Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, Au R, Aurebach S, Kiel DP, et al. Thyroid function and the risk of alzheimer's disease: The framingham study. Arch Intern Med 2008;168:1514-20.
59. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MB. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam Study. Clin Endocrinol 2000;53:733-7.
60. Lourida I, Thompson-Coon J, Dickens CM, Soni M, Kuźma E, Kos K, Llewellyn DJ. Parathyroid Hormone, Cognitive Function and Dementia: A Systematic Review. PLoS One. 2015 May 26;10[5]:e0127574.
61. Brines ML, Ling Z, Broadus AE: Parathyroid hormone-related protein protects against kainic acid excitotoxicity in rat cerebellar granule cells by regulating L-type channel calcium flux. Neuroscience Letters. 1999; 274[1]:13-16.
62. Ghosh A. Endocrine, metabolic, nutritional, and toxic disorders leading to dementia. Ann Indian Acad Neurol 2010;13:S63-8.
63. Kowdley, KV, Coull BM, Orwoll ES. Cognitive impairment and intracraniaL calcification in chronic hypoparathyroidism. American Journal of the Medical Sciences 1999; 317:273-277.
64. Björkman MP, Sorva AJ, Tilvis RS. Does elevated parathyroid hormone concentration predict cognitive decline in older people? Aging-Clin Exp Res. 2010; 22[2]: 164-9. 10.3275/6626.
65. Flicker L, Ames D. Metabolic and endocrinological causes of dementia. International Psychogeriatrics [2005], 17:Supp., S79-S92.
66. Brown ES, Woolston J, Frol A, Bobadilla L, Khan DA, Hanczyc M, et al. Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy. Biol Psychiatry 2004;55:538-45.
67. Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Schteingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. Biol Psychiatry 1992;32:756-65.
68. Nowak KL, Yaffe K, Orwoll ES, Ix JH, You Z, Barrett-Connor E, Hoffman AR, Chonchol M. Serum Sodium and Cognition in Older Community-Dwelling Men. Clin J Am Soc Nephrol. 2018 Feb 8;13[3]:366-374.
69. van der Burgh AC, Pelouto A, Mooldijk SS, Zandbergen AAM, Ikram MA, Chaker L, Hoorn EJ. Serum sodium,cognition and incident dementia in the general population. Age and Ageing 2023; 52: 1-8.
70. GibbsME,GibbsCL.Deleterious effects of soluble beta amyloid on cognition, antagonism by saline and noradrenaline, a role for microglia. Neuroscience 2013; 230: 62-71.
71. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Mol Med 2016; 8: 595-608.
72. Thvilum M, Brandt F, Lillevang-Johansen M, Folkestad L, Brix TH, Hegedüs L. Increased risk of dementia in hypothyroidism: A Danish nationwide register-based study. Clin Endocrinol (Oxf) 2021;94[6]:1017-1024.
73. Mathew CJ, Jose MT, Elshaikh AO, Shah L, Lee R, Cancarevic I. Is Hyperthyroidism a Possible Etiology of Early Onset Dementia? Cureus. 2020 Sep 22;12[9]:e10603.
74. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Am J Psychiatry. 2015;172[4]:323-34.
75. Zhang WJ, Tan YF, Yue JT, Vranic M, Wojtowicz JM. Impairment of hippocampal neurogenesis in streptozotocin-treated diabetic rats. Acta Neurol Scand. 2008;117[3]:205-10.
76. Cao F, Yang F, Li J, Guo W, Zhang C, Gao F, Sun X, Zhou Y, Zhang W. The relationship between diabetes and the dementia risk: a meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2024 May 14;16[1]:101.
77. Holmes CS, Hayford JT, Gonzalez JL, Weydert JA. A survey of cognitive functioning at difference glucose levels in diabetic persons. Diabetes Care 1983;6:180-185.
78. Slouha E, Ibrahim F, Rezazadah A, Esposito S, Clunes LA, Kollias TF. Anti-diabetics and the Prevention of Dementia: A Systematic Review. Cureus. 2023 Nov 27;15[11]:e49515.
79. DH iman RK, Chawla YK. Minimal hepatic encephalopathy. Indian J Gastroenterol 2009;28:5-16.
80. Gilberstadt SJ, Gilberstadt H, Zieve L, Buegel B, Collier RO Jr, McClain CJ. Psychomotor performance defects in cirrhotic patients without overt encephalopathy. Arch Intern Med 1980;140:519-21
81. Powell EE, Pender MP, Chalk JB, Parkin PJ, Strong R, Lynch S, et al. Improvement in chronic hepatocerebral degeneration following liver transplantation. Gastroenterol 1990;98:1079-82.
82. Murray AM. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: An occult burden. Adv Chronic Kidney Dis 2008;15:123-32.
83. Krishnan AV, Kiernan MC. Neurological complications of chronic kidney disease. Nat Rev Neurol 2009;5:542-51.
84. Griva K, Thompson D, Jayasena D, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Cognitive functioning pre- to postkidney transplantation: A prospective study. Nephrol Dial Transplant 2006;21:3275-82.

85. Yegambaram M, Manivannan B, Beach TG, Halden RU. Role of environmental contaminanants in the etiology of Alzheimer's disease: a review. Curr Alzheimer's Res. 2015; 12 [2]: 116-46.
86. Lopes de Andrade V, Marreilha Dos Santos AP, Aschner M. Neurotoxicity of metal mixtures. Adv Neurotoxicol 2021; 5: 329-364.
87. Patra RC, Rautray AK, Swarup D. Oxidative stress in lead and cadmium toxicty and its amelioration. Vet Med Int 2011; 457327.
88. Tjalkens RB, Popichak KA, Kirkley KA. Inflammatory activation of microglia and astrocytes in manganese neurotoxicty. Adv Neurobiol 2017, 18:159-181.
89. Bathina S, Das UN. Brain derived neurotrophic factors and its clinical implications. Arch Med Sci 2015; 11[6]: 1164-1178
90. Niede R, benbi DK. Integrated review of the Nexus between toxic elements in the environment and human health. AIMS Public Health 2022; 9[4]: 758-789.
91. Van Wijingaarden E, Thurstone SW, Myers GJ, Strain JJ, Weiss B, Zarcone T, Davidson PW. Prenatal methyl mercury exposure in relation to neurodevelopment and behavior at 19 years of age in the seychelles child development study. Neurotoxicol Teratol 2013; 39: 19-25.
92. Peng Y, Li ZY, Yang XB, Yang L, He M, Zhang HY, Zou YF. Relation between cadmium body burden and cognitive function in older men: a cross sectional study in China. Chemosphere 2020;
93. Tong S, vonSchirnding YE, Prapamontol T. Environmetal lead exposure: A public health problem of global dimensions. Bull World Health Organ 2000; 78:1068-1077.
94. WHO Exposure to lead: A major public health concerne. World Health Organization, Preventing Disease Through Helathy Environments, 2010.
95. Li N, Liu F, Song L, Zhang P, Qiao M, Zhao Q, Li W. The effects of early life Pb exposure on the expression of IL1-beta, TNF -alpha and Abeta in cerebral cortex of Mouse pups. J Trace Elem Med Bio 2014; 28:100-104.
96. Gassowska M, Baranowska-Bosiacka I, Moczydlowska J, Tarnowski M, Pilutin A, Gutowska I, Struzynska L, Chlubek D, Adamczyk A. Perinatal exposure to lead (Pb) promotes Tau phosphorylation in the rat brain in a GSK-3B and CDK5 dependent manner: Relevance to neurological disorders. Toxicology 2016; 347-349, 17-28.
97. Bihaqi SW, Zawia NH. Enhanced taupathy and AD-like pathology in age primate brains decades after infantile exposure to lead (Pb) Neurotoxicology 2013; 39: 95-101.
98. Gun RT, Korten AE, Jorn AF, Henderson AS, Broe GA, Creasey H, McCusker E, Mylvaganam a. Occupational risk factors for Alzheimer disease: A case-control study. Alzheimer Dis Assoc Disord 1997; 11: 21-27.
99. Shih RA, Glass TA, Bandeen-Roche K, Carlson MC, Bolla KI, Todd AC, Schwartz BS. Environmental lead exposure and cognitive fuction in community-dwelling older adults. Neurology 2006; 67: 1556-1562.
100. Weisskopf MG, Weuve J, Nie H, Saint-Hilaire MH, Sudarsky L, Simon DK, Hersh B, Schwartz J, Wright RO, Hu H. Association of cumulative lead exposure with Parkinson's disease. Envron Health Perspect 2010; 118: 1609-1613.
101. Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, Shefner JM, Hu H, Sandler DP. Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis. Epidemiology 2002; 13: 311-319.
102. Satarug S, Garrett SH, Sens MA, Sens DA. Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. Environ Health Perspect 2010; 118: 182-190.
103. Zheng W. Toxicology of choroid plexus. Special reference to metal induced neurotoxicities. Microsc Res Tech 2001; 52:89-103.
104. Cuypers A, Plusquin M, Remans T, Jozefczak M, Keunen E, Gielen H, opdenakker K, Nair AR, Munters E, Artois TJ, Nawrot T, Vangronsveld J, Smeets K. Cadmium stress: An oxidative challenge. Biometals 2010; 23: 927-940.
105. Bondier JR, Michel G, Propper A, Badot PM. Harmful effects of cadmium on olfactory system in mice. Inhal Toxicol 2008; 20: 1169-1177.
106. Notarachille G, Arnesano F, Calo V, Meleleo D. Heavy metals toxicity: Effect of cadmium ions on amyloid beta protein 1-42. Possible implications for Alzheimer's disease. Biometals 2014; 27: 371-388.
107. Del Pino J, Zeballos G, Anadon MJ, Moyano P, Diaz MJ, Garcia JM, Frejo MT. Cadmium induced cell death of basal forebrain cholinergic neurons mediated by muscarinic M1 receptor blockade, increase in GSK-3beta enzyme, beta amyloid and tau protein levels. Arch Toxicol 2016; 90: 1081-1092.
108. Xu L, Zhang W, Liu X, Zhang C, Wang P, Zhao X. Circulatory levels of toxic metals (aluminium, cadmium, mercury, lead) in patients with Alzheimer's disease: Aquantative meta-analysis mad systematic review. J Alzheimer Dis 2018; 62: 361-372.
109. Szabo ST, Harry GJ, Hayden KM, Szabo DT, Birnbaum L,. Comparison of metal levels between postmortem brain and ventricular fluid in Alzheimer's disease and non-demented elderly controls. Toxicol Sci 2016; 150: 292-300.
110. O'Neal SL, Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure: A decade review. Curr Environ Health Rep 2015; 2: 315-328.
111. Freeland-Graves JH, Mousa TY, Kim S. International variability in diet and requirements of manganese: Causes and consequences. J Trace Elem Med Biol 2016; 38: 24-32.
112. Aschner JL, Anderson A, Slaughter JC, Aschner M, Steele S, Beller A, Mouvery A, Furlong HM, Maitre NL. Neuroimaging identifies increasd manganese deposition in infants receiving parenteral nutrition. Am J Clin Nutr 2015; 102: 1482-1489.
113. Janocha-Litwin J, Marianska K, Serafinska S, Simon K. Manganese encephalopathy among ephedron abusers. J Neuroimaging 2015; 25: 832-835.

114. Bornhorst J, Wehe CA, Huwel S, Karst U, Galla HJ, Schwerdtle T. Impact of manganese on and transfer across blood-brain and blood- cerebrospinal fluid barrier in vitro. J Biol Chem 2012; 287: 17140-17151.
115. Avila DS, Puntel RL, Aschner M. Manganese in health and disease. Meth Ions Life Sci 2013; 13: 199-227.
116. Leyva-Illades D, Chen P, Zogzas CE, Hutchens S, Mercado JM, Swaim CD, Morrisett RA, Bowman AB, Aschner M, Mukhopadhyay S. SLCA10 is a cell surface-localized trafficking and efflux activity. J Neurosci 2014; 14079-14095.
117. Tuschl K, Meyer E, Valdivia LE, Zhao N, Dadswell C. Et al, Mutations in SLC39A14 distrupt manganese homeostasis and cause childhood-onset parkinsonism-dystonia. Nat Commun 2016; 7: 11601.
118. Gunter TE, Gavin CE, Aschner M, Gunter KK. Speciation of manganese in cells and mitochondria: A search fort the proximal cause of manganese neurotoxicity. Neurotoxicology 2006; 27: 765-776.
119. Tong Y, Yang H, Tian X, Wang H, Zhou T; Zhang S, Yu J, Zhang T, Fan D, Guo X, Tabira T, Kong F, Chen Z, Xiao W, Chui D. High manganese, a risk for Alzheimer's disease: High manganese induces amyloid-beta related cognitive impairment. J Alzheimers Dis 2014; 42: 865-878
120. Cai T, Che H, Yao T, Chen Y, Huang C, Zhang W, Du K, Zhang J, Cao Y, Chen J, Luo W. Manganese induces tau hyperphosphorylation through the activation of ERK MAPK pathway in PC12 cells. Toxicol Sci 2011; 119: 169-177.
121. Menezes-Filho JA, Novaes Cde O, Moreira JC, Sarcinelli PN, Mergler D. Elevated manganese and cognitive performance in schoo-aged children and their mothers. Environ Res 2011; 111: 156-163.
122. Bowler RM, Kornblith ES, Gocheva VV, Colledge MA, Bollweg G, Kim Y, Beseler CL, Wright CW, Adams SW, Lobdell DT. Environmental exposure to manganese in air: Associations with cognitive functions. Neurotoxicology 2015; 49: 139-148.
123. Du K, Liu M, Pan Y, Zhong X, Wei M. Association of serum manganese levels with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Nutrients 2017; 9: 231.
124. Emard JF, Andre P, Thouez JP, Mathieu J, Boily C, Beaudry M, Cholette A, Robitaille Y, Bouchard R, Daoud N, Veilleux F, Gauvreau D. Geographical distribution of Alzheimer's disease cases at birth and the geochemical profile of Saguenay-Lac-Saint-Jean/Quebec, Canada (image Project). Water Air Soil Pollut 1994; 72: 251-264.
125. Anonymous. Culinary and chemical experiments with aluminium cooking vessels. Lancet 1913; 181,4673: 843.
126. Spofforth J. Case of aluminium poisoning. Lancet, 1921.
127. McLaughlin AIG, Kazantzis G, King E, Teare D, Porter RJ, Owen R. Pulmonary fibrozis and encephalopathy associated with the inhalation of aluminium dust. British Journal of Industrial Medicine 1962; 19: 253-263.
128. Finberg L, Dweck HS, Holmes F et al. Aluminium toxicity in infants and children. Pediatrics 1986; 78: 1150-1154.
129. Sahin G, Aydin A, Işimer A, Ozalp I, Duru S. Aluminium content of infant formulas used in Turkey. Biol Trace Elem Res 1995; 50[1]: 87-96.
130. Müller M, Anke M, Illing-Günther H. Aluminium in foodstuffs. Food Chemistry; 1998; 61: 419-428.
131. Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehney WD. The dialysis encephalopathy syndrome possible alumium intoxication. The New England Journal of Medicine; 1976; 294: 184-188.
132. Soni MG, White SM, Flamm WG, Burdock GA. Safety evaluation of dietary aluminium. Regul Toxicol Pharmacol 2001; 33[1]: 66-79.
133. Ladurner G, Wawschinek O, pogglitsch H, Petek W, Urlesberger H, Holzer H. Neurophysiological findings and serum aluminium in dialysis encephalopathy. Eur Neurol 1982; 21[5]: 335-9.
134. McKinney TD, Basinger M, Dawson E, Jones MM. Serum aluminium levels in dialysis dementia. Nephron 1982; 32[1]: 53-6.
135. Wang Z, Wei X,Yang et al. Chronic exposure to aluminium and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. Neurosci Lett 2016; 610: 200-6.
136. Rondeau V, Commenges D. The epidemiology of aluminium and Alzheimer's disease In: Exley. C editör. Aluminium and Alzheimer's Disease; 2001, Amsterdam Elsevier Science BV pp 59-73.
137. Bhattacharjee S, Zhao Y, Hill JM, Culicchia F, Kruck TP, Percy ME et al. Selective accumulation of aluminum in cerebral arteries in Alzheimer's disease (AD). J Inorg Biochem 2013; 126: 35-7.
138. Akatsu H, Hori A, Yamamoto T, Yoshida M, Mimuro M, Hashizume Y et al. Transition metal abnormalities in progressive dementias. Biometals 2012; 25[2]: 337-50
139. Jeejeebhoy KN. The role of chromium in nutrition and therapeutics and as a potential toxin. Nutr Rev 1999; 57[11]: 329-335.
140. Ghosh D, Bhattacharya B, Mukherje B et al. Role of chromium supplementation in Indians with type 2 diabetes mellitus. Nutr Biochem 2002; 13 [11]: 690-97.
141. Lamson DS, Steven MP. The safety and efficacy of high dose chromium. Altern Med Rev 2002; 7[3]: 218-235.
142. Bagchi D, Stohs SJ, Downs BW, Bagchi M, Preuss HG. Cytotoxicity and oxidative mechanisms of different forms of chromium. Toxicology 2002; 180 [1]: 5-22.
143. Sawicka E, Jurkowska K, Piwowar A. Chromium (III) and chromium (VI) as important players in the induction of genotoxicity-currentview. An Agric Environ Med 2021; 28[1]: 1-10.

144. Wise JP, Young JL, Cai J, Cai L. Current understanding of hexavalent chromium Cr (VI) neurotoxicity and new perspectives. Environ Int 2022; 158: 106877.
145. Vielee ST, Buchanan WJ, Roof SH, Kahloon R, Evans E, Isibor J, Patel M, Meaza I, Lu H, Williams AR, Kouokam JC, Wise SS, Guo L, Wise RM, Wise JL, Cai L, Cai J, Wise JP. Chromium selectively accumulates in the rat hippocampus after 90 days of exposure to Cr (VI) in drinking water and induced age-and sex-dependent metal dyshomeostasis. Toxics 2024; 12[10]:722.
146. Kang B, Wang J, Guo S, Yang L. Mechanisms, molecular pathways, and gene regulation. Sci Total Environ 2024; 943:173577.
147. Parck JD, Zheng W. Human exposure and helath effects of inorganic and elemental mercury. J Prev Med Public Health 2012; 45[6]:344-352.
148. Behzadfar L, Hassani S, Feizpour H, Abbasian N, Salek MA, Taghizadeh G, Pourahmad J,Shariffzadeh M. Effects of mercuric chloride on spatial memory deficit induced by beta-amyloid and evaluation of mitochondrial function markers in the hippocampus of rats. Metallomics 2020; 12[1]: 144-153.
149. Guzzi G, Grandi M, Cattaneo C, Calza S, Minoia C, Ronchi A, et al. Dental amalgam and mercury levels in autopsy tissues: food for thought. Am J Forensic Med Pathol 2006; 27[1]: 42-5.
150. Mutter J, Naumann J, Sadaghiani C, Schneider R, Walach H. Alzheimer disease: mercury as pathogenetic factor and apolipoprotein E as a moderator. Neuroendocrinology Letters 2004; 25[5]: 331-9.
151. Olivieri G, Brack C, Muller-Spahn F, Stahelin HB, Herrmann M, Renard P et al. Mercury induced cell cytotoxicity and oxidative stress and increases beta-amyloid secretion and tau phosphorilation in SHSY5Y neuroblastoma cells. J Neurolchem 2000; 74[1]: 231-6.
152. Rahman MM, Ng JC, Naidu R. Chronic exposure of arsenic via drinking water and its adverse health impacts on humans. Environ Geochem Health 2009; 31: 189-200.
153. Flora SJ. Arsenic -induced oxidative stress and its reversibility. Free Radic Biol Med 2011; 15: 257-281.
154. Ramos-Chavez LA, rendon-Lopez CR, Zepeda A, Silva-Aday-D, Del Razo LM, Gonsebatt ME. Neurological effects of inorganic arsenic exposure: Altered cysteine/glutamate transport, NMDA expression and spatial memory impairment. Front Cell Neurosci 2015; 9: 21.
155. Rahman A, Hannan A, Uddin J, Rahman S, Rashid M, Kim B. Exposure to environmental arsenic and emerging risk of Alzheimer's disease: perspective mechanisms, management strategy, and future directions. Toxics 2021; 14;9[8]:188.
156. Rahmani A, Khamutian S, Doosti-Irani A, Shokoohizadeh MJ, Shirmohammadi-Khorram N, Sahraeei F, Khodabakhshi M, Ahangaran N. The association of arsenic exposure with mortalitiy due to cancer, diabetes, Alzheimer's and congenital anomalies using Poisson regression. Scientific Reports 2023; 13: 15456.
157. Ware GW. Pecticides:Chemical Tools. In Pecticides Theory and Application 1980; New York, 3-15.
158. Ağar S, Aydınoğlu H, Temel O, İkizünal K, Ece H. Pestisit kullanımının tarihçesi, bugünü ve geleceği. Türk Entomol Derg 1991; 15[4]:247-256.
159. Özdağ U. Sessiz Bahar'dan sonra ses getiren elli yıl: Kadın, Çevre, Sağlık. Edebiyat Fakültesi Dergisi 2011; 28[2]:179-199.
160. Waddel C. The Reception of Silent Spring:An Introduction . In book: And No Birds Sings:Rhetorical Analyses of Rachel Carson's Slient Spring, pp. 1-16. Publisher Southern Illinois University Press.
161. Baldi I, Lebalilly P, Mohammed-Brahim B, Lettenneur L, Dartigues J-F, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. Am J Epidemiol 2003; 157[5]: 409-14
162. Hayden KM, Norton MC, Darcey D, Ostbye T, Zandi PP, Breitner JSC, et al. Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: The Cache Country Study. Neurology 2010; 74[19]: 1524-30.
163. Chhillar N, Singh NK, Banerjee BD, Bala K, Sharma D, Mustafa M, et al. β-hexachorocyclohexane as a risk for Alzheimer's disease: A pilot study in North Indian Population. Am J Alzheimer's Dis 2013; 1:60-71.
164. Chen L, Yoo S-E, Liu Y, Ran Q. Cognitive impairment and increase Aβ levels induced by paraquat exposure are attenuated by enhanced removal of mitochondrial H2O2. Neurobiol Aging 2012; 33[2]:432.e15-e26.
165. Zhu X, Perry G, Moreira PI, Aliev G, Cash AD, Hirai K, et al. Mitochondrial abnormalities and oxidative imbalance in Alzheimer disease. J Alzheimer Dis 2006; 9[2]: 147-53.
166. Stehr CM, Linbo TL, Incardona JP, Scholz NL. The developmental neurotoxicity of fipronil:Notochord degeneration and locomotor defects in zebrafish embryos and larvae. Toxicol Sci 2006; 92[1]: 270-8.
167. Limon A, Reyes-Ruiz JM, Miledi R. Loss of functional GABA A receptors in the Alzheimer diseased brain. Proc Nat Acad Sci 2012; 109[25]: 10071-6.
168. Singh S, Prakash A, Kaur S, Ming LC, Mani V, Majeed ABA. The role of multifunctional drug therapy as an antidote to combat experimental subacute neurotoxicity induced by organophosphate pesticides. Environ Toxicol 2016; 31: 1017-1026.
169. Brown JF. Determination of PCB metabolic, excretion and accumulation rates for use as indicators of biological response and relative risk. Environ Sci Technol 1994; 28: 2294-2305.
170. Yoshimura T. Yusho in Japan. Ind Helath 2003; 41[3]:139-48.
171. Hsu ST, Ma CI, Hsu SKH, Wu SS, Hsu NHM, Yeh CC. Discovery and epidemiology of PCB poisoning in Taiwan. Am J Ind Med 1984; 5: 71-79.

172. Lin KC, Guo NW,Tsai PC, Yang CY, Guo YL. Neurocognitive changes among elderly exposed to PCBs/PCDFs in Taiwan. Environ Health Perspect 2008; 116:184.
173. Raffetti E, Donato F, Palma GD, Leonardi L, Sileo C, Magoni M. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and risk of dementia and Parkinson disease: A population-based cohort study in a North Italy highly polluted area. Chemosphere 2020; 261: 127522.
174. Darnerud PO, Eriksen GS, Johannesson T, Larsen PB, Viluksela M. Polybrominated diphenyl ethers. Occurrence,dietary exposure, and toxicology. Environ Helath Perspect 2001; 109 (Suppl 1): 49-68.
175. Dye JA, Venier M, Zhu L, et al. Elevated PBDE levels in pet cats:Sentinels for humans? Environ Sci Technol 2007; 41: 6350-6356.
176. Fischer D, Hooper K, Athanasiadou M, Athanassiadis I, Bergman A. Children show highest levels of polybrominated diphenyl ethers in a California family of four: A case study. Environ Helath Perspect 2006; 114: 1581-1584.
177. Al-Mousa F, Michelangeli F. Some commonly used brominated flame retardants cause Ca2+-ATPase inhibition, Beta amyloid peptid release and apoptosis in SH-SY5Y neuronal cells. PLos ONE 2012; 7[4]:e33059
178. Michalowicz J. Bisphenol A. Sources, toxicity and biotransformation. Environ Toxical Pharmacol 2014; 37: 738-58.
179. Izzotti A, Kanitz Z, D'Agostini F, Camoirano A, De Flora S. Formation of adducts by bisphenol A, an endocrine disruptor, in DNA in vitro and in liver and mammary tissue of mice. Mutat Res /Genet Toxicol Environ Mutagen 2009; 679: 28-32.
180. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye X, Dietrich KN et al. Impact of early bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. Pediatrics 2011; 128[5]: 873-82.
181. Kumar A, Foster TC. G protein-coupled estrogen receptor: rapid effects on hippocampal-dependent spatial memory and synaptic plasticity. Front Endocrinol 2020; 11: 385.
182. Liu Y, Qu K, Hai Y, Zhao C. Bisphenol A (BPA) binding on full-length architecture of estrogen receptor. J Cell Biochem 2018; 119: 6784-6794.
183. Jiang W, Cao L, Wang F, Ge H, Wu PC, Li XW, Chen GH. Accelerated reduction of serum thyroxine and hippocampal histone acetylation links to exacerbation of spatial memory impairment in aged CD-1 mice pubertally exposed to bisphenol-a. Age 2016; 38: 405-418.
184. Suresh S, Sing A, Vellapandian C. Bisphenol A exposure links to exacerbation of memory and cognitive impairment: A systematic review of the literature. Neurosci Biobehav Reviews 2022; 143: 104939.
185. Shuman RM et al. Neurotoxicity of hexachlorophene in humans. A clinicopathological study of 46 premature infants. Archives of Neurology 1975; 51: 413-416.
186. Lokanatha V, Sailaja P, Rajendra W. In vitro kinetics of the rat brain succinate dehydrogenase inhibition by hexachlorophene. J Biochem Mol Toxicol 1999; 13[6]:303-306.
187. Zhang H, Liang Y, Wu P, Shi X, Zhang G, Cai Z. Continuous dermal exposure to triclocarban pertubes the homeostasis of liver-gut axis in mice:Insights from metabolic interactions and microbiome shifts. Environ Sci Tech 2021; 55:5117-5127.
188. Lucon-Xiccato T, Savasci BB, Merola C, Benedetti E, Caioni G, Aliko V, Bertolucci C, Perugni M. Envronmentally relevant concentration of triclocarban affect behaviour, learning, and brain gene expression in fish. Sci Total Environ 2023; 903: 166717.
189. Song Q, Hu C, Zhang X, Ji P, Li Y, Peng H, Zheng Y, Zhang H. Integrated multi-omics approaches reveal the neurotoxicity of triclocarbon in mouse brain. Environ Intern 2024; 19: 108987.
190. Barse AV, Chakrabarti T, Ghosh TK, Pal AK, Kumar N, Raman RP et al. Vitellogenin induction and histo-metabolic changes following exposure of Cyprinus carpio to methyl paraben. Asian Australasian J Animal Sci 2010; 23[12]: 1557-65.
191. Kalloo G, wellenius GA, McCandless L, Calafat AM, Sjodin A, Sullivan AJ, Romano ME, Karagas MR, Chen A, Yolton K, Lanphear BP, Braun JM. Chemical mixture exposures during pregnancy and cognitive abilities in school-aged children. Environ Res 2021; 197:111027.
192. Shi Y, Wang H, Zhu Z, Ye Q, Lin F, Cai G. Association between exposure to phenols and parabens and cognitive function in older adults in the Unites States: A cross-sectional study. Science of The Total Environment 2023; 858[3]:160129
193. Moulton PV, Yang W. Air pollution ,oxidative stress, and Alzheimer's disease. J Environ Pub Health 2012; 9: 2012.
194. Kim S, Knight E, Saunders E, Cuevas A, Popovech M, Chen LC, et al. Rapid doubling of Alzheimer's amyloid-β40 and 42 levels in brains of mice exposed to a nickel nanoparticle model of air pollution. F1000 Research 2012; 1:70.
195. Calderon-Garciduenas L, Reed W, Maronpot RR, Henriquez-Roldan C, Delgado-Chavez R, Calderon-Garcidduenas A, et al. Brain inflammation and Alzheimer's like pathology in individuals exposed to severe air pollution. Toxicologic Pathol 2004; 32[6]: 650-8.
196. Calderon-Garciduenas L, Franco-Lira M, Mora-Tiscareno A, Medina-Cortina H, Torres-Jardon R, Kavanaugh M. Early Alzheimer's and Parkinson's disease pathology in Urban children: Friend versus foe responses-It is time to face the evidence. BioMed Res Interna 2013; 16: 2013.
197. Rivas-Arancibia S, Guevara-Guzman R, Lopez-Vidal Y, Rodriguez-Martinez E, Zanardo-Gomes M, Angoa-Perez M, et al. Oxidative stress caused by ozone exposure induces loss of brain repair in the hippocampus of adult rats. Toxicol Sci 2010; 113[1]: 187-97.

7

Travmatik Beyin Hasarı ve Kronik Travmatik Ensefalopati

MURAT GÜLTEKİN[1], YAKUP TÜRKEL[2]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye
ORCID: 0000-0002-0609-4269

[2]VM Medical Park Hastanesi, Nöroloji, Samsun, Türkiye
ORCID: 0000-0002-6612-7675

TRAVMATİK BEYİN HASARI

Tanım ve Epidemiyoloji

Travmatik beyin hasarı (TBH) dünya çapında yaygın ölüm ve sakatlık nedenidir. Sağ kalan kişilerde ise uzun vadede kalıcı sonuçlara neden olmaktadır. Lancet Nöroloji'nin 2017 yılındaki ilk komisyonunda; TBH'nin 2030 yılına kadar yaralanmayla ilişkili ölüm ve sakatlığın ilk üç nedeninden biri olmaya devam edeceğinin tahmin edildiği belgelenmiştir. Genel olarak, her yıl 50-60 milyon kişi TBH'ye maruz kalmaktadır. Bu durum küresel ekonomiye yıllık yaklaşık 400 milyar ABD dolarına mal olmaktadır [1].

Düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yüksek morbidite ve mortalite oranları görülmektedir. Avrupa'da her yıl 2 milyondan fazla kişi TBH nedeniyle hastaneye kaldırılıyor ve yaklaşık 82.000 kişi ölmektedir. Tüm yaygın nörolojik bozukluklar arasında TBI en yüksek insidansa sahiptir ve önemli bir küresel halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. TBH nörodejeneratif hastalıklar için potansiyel olarak değiştirilebilir bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [2].

Travmatik Beyin Hasarı ve Demans

Sporlarda tekrarlayan hafif TBH'nın zararlı etkileri 1920'lerden beri bilinmesine rağmen sadece TBH ile demans arasındaki ilişki hala aktif bir araştırma konusudur. TBH sonrası ortaya çıkan nörolojik hasar sadece etki anında (birincil yaralanma) değil, aynı zamanda hastaların yaşamı boyunca da (ikincil yaralanma) meydana gelebilir. İkincil hasar genellikle TBH'nı takiben oluşan moleküler mekanizmalarla bağlantılıdır. Nörotransmitter salınımı, kalsiyum aracılı hasar, gen aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, eksitotoksisite, nöroinflamasyon, sitokin hasarı, oksidatif hasar ve hücre ölümüyle sonuçlanır [3].

En yaygın nörodejeneratif bozukluk olan Alzheimer hastalığı (AH), yaşlılıkta demansın en yaygın nedenidir. TBH ile ilişkili beyin hasarının AH dışı demansların gelişimine de yol açtığı gösterilmiştir. Tüm nedenlere bağlı demans riskini yaklaşık 1,5 kat artırdığı ve dünya çapındaki tüm demans vakalarının yaklaşık %5'inin TBH'na atfedilebileceği bildirilmiştir. II. Dünya Savaşı donanma ve deniz piyade gazileri üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalar TBH'dan 50 yıl sonra AH ve diğer demanslar açısından değerlendirmiştir. Hem orta, hem de şiddetli TBH'nın geç başlangıçlı AH veya AH dışı demans geliştirme riskini önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada yaşamın erken dönemlerinde orta/şiddetli TBH'nın sadece AH'yi değil, birden fazla geç

başlangıçlı demans riskini artırabileceği de saptanmıştır. TBH'nın birden fazla demans türü için bir risk faktörü olduğu görüşü, başka bir retrospektif kohort çalışmasında da desteklenmektedir. Gardner ve ark. 55 yaş üstü ve son 5-7 yılda TBH geçmişi olan 164.661 hastada TBH ile demans gelişimi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yazarlar orta ila şiddetli TBH'nın 55 yaş ve üzeri tüm hastalarda minimum 1,3 kat artan bir oranla demans riskini artırabileceğini göstermişlerdir. Sistematik incelemeler, herhangi bir şiddetteki TBH'nın her türlü demans riskini % 63-96 oranında artırdığını bulmuştur [4].

TBH ile nörodejeneratif patolojiler arasındaki ilişkinin altında yatan spesifik epidemiyolojik faktörler ve patofizyolojik mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. TBH'nı takiben, nöroprotektif ve onarıcı süreçleri içeren yaralanmaya karşı akut, karmaşık bir patofizyolojik yanıt vardır. Ancak bu süreçlerin uzun süreli aktivasyonu, nörodejeneratif süreçlerin patogenezine ve ilerlemesine yol açabilir.

TBH sonrası dönemde beyni etkileyen başlıca 4 faktör tanımlanmaktadır. Kısaca BPSE (Biyo-psiko-sosyo-ekolojik) olarak adlandırılmaktadır.

1:B=Biyolojik (örneğin, beyin hasarı şiddeti, hasta-beyin tepkisi ve genetik);

2:P=Psikolojik (örneğin, başa çıkma becerileri ve ruh sağlığı);

3:S=Sosyal (örneğin, sosyal destek ve istihdam);

4:E=Ekolojik (örneğin, sağlık bakım sistemleri).

BPSE faktörlerinin travmatik beyin hasarından sonra sonuç yörüngesini-insan beynini önemli ölçüde etkileyebilecek bireysel farklılıkları nasıl yakaladığını, bazı durumlarda daha iyi bir sonuca, diğerlerinde ise beklenenden daha kötü bir sonuca yol açtığını göstermektedir.

TBH'dan Sonra Demans Riskini Etkileyen Potansiyel Faktörler

TBH'nı takiben demans riski, yaralanma şiddeti, sağ kalım süresi, yaralanma anındaki hasta yaşı, genotip ve bilişsel rezervdahil olmak üzere çeşitli dış ve iç faktörler tarafından etkilenir. Yaralanmadan 50 yıl önce hafif TBH'nın meydana gelmesiyle ilgili bir risk bulunmamakla birlikte, orta düzeyde TBH, AH veya diğer demansların riskini 2 kat, şiddetli TBH ise riski 4 kat artırmıştır [5]. Graves ve ark. yaptığı çalışmada, AH riskinin, beyin hasarı ile hastalık semptomlarının başlangıcı arasındaki süre azaldıkça arttığı gösterilmiştir. Bu durum TBH'nın hastalığın başlangıcından 10 yıldan daha önce meydana gelmesi durumunda AH göreceli riskinin 1,63 olduğunu, ancak TBH'nın hastalığın başlangıcından itibaren 10 yıl içinde meydana gelmesi durumunda göreceli riskin 5,33'e çıktığını gösteren bir meta-analizde doğrulanmıştır. Yaşın etkisi ise hafif TBH'da da belirgindir, çünkü Gardner ve ark. hafif TBH'nın 65 yaşın altındaki hastalarda demans riskini artırmadığını, ancak 65 yaş ve üzeri hafif TBH'nın demans riskinde %20'lik bir artışa neden olduğunu bildirmektedir [6].

Nörodejeneratif hastalık için bağımsız dahili risk faktörleri, TBH ile birleşerek demans gelişme riskini artırabilir. APOE4 geni tek başına AH risk faktörüdür. TBH ile APOE4'ün sinerjik etkileşimi tahmin edilen seviyelerin üzerinde AH geliştirme riskine sahiptir. TBH'dan sonra demans riskinin ikinci bir dahili nedeni, bilişsel rezerv kavramını içerir. Düşük eğitim seviyesine sahip olanlarda AH riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Yaralanma öncesi daha düşük kognitif seviye, travmadan sonra 30 yıllık takipte kronik bilişsel gerilemeyi öngördüğü bilinmektedir. Bilişsel rezerv TBH'dan sonra uzun vadeli sonucu da tahmin edebilir.

2022 yılında yayınlanan sistematik derleme ve meta-analiz makalesinde (Gu ve ark.) 25 çalışma incelenmiştir [2]. Bu meta-analiz, TBH'nın artmış demans riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (birleştirilmiş olasılık oranı [OR] = 1,81, %95 güven aralığı = 1,53-2,14). Ancak, TBH ile AH arasında bir ilişki gözlenmemiştir (birleştirilmiş OR = 1,02, %95 GA = 0,91-1,15). Alt grup analizinde, bilinç kaybı olan TBH demans riskiyle ilişkili bulunmamıştır (birleştirilmiş OR = 0,96, %95 GA = 0,84- 1,09). Ayrıca, Asyalı etnik köken, erkek cinsiyet ve katılımcıların ortalama yaşının 65 yaşından küçük olması daha yüksek demans riskiyle ilişkiliydi. Sonuç olarak; TBH'lı bireylerde demans riskinin arttığını öne sürerek TBH'lı bireylerde daha yoğun tıbbi izleme ve sağlık eğitimine ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır. Gelecekteki çalışmalarda TBH ile demans gelişimini birbirine bağlayan biyolojik mekanizmaların aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

Aksonal Yaralanma, Beyaz Cevher Değişiklikleri Ve Potansiyel Dejenerasyon

Akson hasarı TBH'da oldukça yaygındır. Zamanla nöronların ciddi kaybı ve glial hücrelerde değişikliklerle beyaz cevher dejenerasyonu ortaya çıkar. TBH'nı takiben beyaz cevherin kronik, ilerleyici

değişiklikleri çok sayıda çalışmada desteklenmektedir. Graham ve ark., difüzyon tensör görüntüleme kullanarak beyaz cevher mikro yapısındaki değişikliklerin orta ila şiddetli TBH'nın kronik fazındaki hastalarda beyaz cevher atrofisini öngördüğünü bildirmiştir. Benzer mikroyapısal değişiklikler makroskobik patolojinin yokluğunda da meydana gelir ve bilişsel-işlevsel sonuçlarla ters orantılıdır. Daha düşük yaralanma şiddetine sahip hastalarda da ilerleyici beyaz cevher değişiklikleri bildirilmiştir [7].

TBH'nın Nöropatolojik Sonuçları

Farklı nörodejeneratif bozukluklar arasındaki ortak bir faktör, beyindeki proteinlerin anormal agregasyonu, yanlış katlanması ve/veya birikmesidir. TBH veya tekrarlayan hafif TBH'dan sonra akut ve kronik patolojinin ortak özelliği, nörodejeneratif hastalıkla ilişkili patolojik proteinlerin anormal birikimidir. Akut TBH, Aβ, p-tau ve α-sinüklein; kronik TBH ise Aβ, p-tau, TDP-43 ve α-sinüklein patolojisiyle ortaya çıkabilir [8].

TBH'dan sonra Aβ birikimi hem insan hem de hayvan modelleri üzerinde kapsamlı bir şekilde incelenmiş olup, TBH'dan sonra tetiklenebilen nörodejeneratif yollara ilişkin fikir vermektedir. Şiddetli TBH'dan sonra beyinde akut olarak Aβ plaklarının varlığı ilk olarak 1991'de Roberts ve arkadaşları tarafından yapılan küçük bir post-mortem çalışmada bildirilmiştir.

Post-mortem çalışmalar TBH'nı takiben amiloid plak oluşumunun sıklığını gösterirken, yaşayan hastalardan cerrahi olarak çıkarılan dokular üzerinde yapılan küçük bir çalışmada ise bu plak birikiminin ne kadar hızlı gerçekleştiği gösterilmiştir. Şiddetli TBH geçiren 18 hastanın incelendiği bir çalışmada 6 hastanın kortikal dokusunda Aβ plak birikimi bulunmuştur. Bu 6 hastanın üçü 30'lu yaşlardaymış. Bu da TBH'da amiloid birikiminin normalde görüldüğü yaştan daha erken olabileceğini göstermektedir. Ayrıca bu çalışma, yaralanma ile ameliyat arasındaki sürenin TBH'dan sonra yalnızca 2 ila 12 saat arasında değişmesiyle Aβ'nın TBH'dan sonra ne kadar hızlı birikebileceğini ve kümeleşebileceğini göstermektedir [9].

Mikrotübül ilişkili protein tau'nun hiperfosforilasyonu, deneysel modellerde ve post-mortem örneklerde akut olarak ve TBH sonrası 7 güne kadar gözlemlenmiştir. Aksonal yaralanma ve TBH ile ilişkili mekanizmalardan mikrotübül-ayrışmış tau'nun serbest bırakılması, hiperfosforilasyonu ve patojenik tau protein formlarının birikimini teşvik edebilir.

TBH Sonrası İnflamatuar Ve İmmün Yanıt

Akut yaralanmanın ardından pro ve anti-inflamatuar sitokinlerin salınımı, nörotrofik faktör modülasyonu, hücre göçü, fagositoz ve diğer süreçleri içeren nöroinflamatuar bir yanıt oluşur. Ardından ölü dokular temizlenir, hasarlı hücreler ve dokular iyileşme sürecine girer. Nöroinflamatuar yanıtlar iyi bir şekilde düzenlenir ve hızla gelişir. Bununla birlikte, insan beyni önemli yapısal yaralanmaları iyileştirme kapasitesinde sınırlıdır ve bazı TBH sonrası nöroinflamatuar süreçler devam edebilir. Bu pro-inflamatuar durum öncelikle mikroglia/makrofajlar ve astrositler tarafından yönetilir. Bunların sitokin ve hücre yüzeyi belirteçleri aracılığıyla iletişim sağlanır [10].

Mikroglia, bağışıklık sistemi koordinasyonu ve rejenerasyonu için önemlidir. Kronik mikroglia değişiklikleri TBH'dan uzun süre sonra yapısal beyin değişiklikleriyle ilişkilidir. Astrositler, kan-beyin bariyerinin onarımı ve sinaptogenez dahil olmak üzere nöronal iyileşme ve nörotransmitter metabolizması gibi süreçler yoluyla TBH sonrası nöronları korumak için işlev görebilir. Akut glia aktivasyonunun yaralanma etkileri ve ilk onarımı azaltmada yararlı etkileri varken; bu süreçlerin uzun süreli ve kronik aktivasyonu yaşlanmanın ve nörodejenerasyonun zararlı etkilerine yol açar. Örneğin, yaralanmanın sınırlandırılması sırasında reaktif astrositler, sinaptik oluşumun inhibisyonu, yeni nöronların entegrasyonu ve aksonal büyüme dahil olmak üzere bir dizi büyümeyle ilgili işlevi engelledikleri için uzun vadeli olumsuz sonuçlara neden olurlar [11,12].

Hayvan çalışmalarında farklı deneysel yaralanma modelleri kullanılarak TBH sonrası 1 yıla kadar kalıcı nöroinflamasyon gözlemlenmiştir. Reaktif mikroglia post-mortem ve in vivo TBH'dan 18 yıla kadar bildirilmiştir. Son çalışmalarda akut olarak ortaya çıkan sitokin ve kemokinlerin artan ekspresyonu ile güçlü bir proinflamatuar yanıt gösterilmektedir. Kalıcı nöroinflamasyona geçiş, hippokampal hücre ölümü ve nörodejenerasyon, lezyon bölgesi genişlemesi, kortikal atrofi ve miyelin kaybı dahil olmak üzere kapsamlı beyin hasarıyla ilişkilidir [13].

TBH'dan bağımsız olarak, kronik glial aktivasyon çeşitli nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde ve ilerlemesinde rol oynamıştır. Örneğin, reaktif astrositler proinflamatuar süreçler, kan beyin bariyeri bütünlüğünün bozulması ve glinfatik sistem disfonksiyonu yoluyla çeşitli nörodejeneratif hastalık riskini artırabilir. Bunların hepsi TBH'dan sonra da

gözlemlenmiştir. Nörodejeneratif hastalık patolojik peptitleri ve bunlarla ilişkili toksisiteler ayrıca travmaya karşı glial yanıtı sürdürebilir, sekonder yaralanmayı şiddetlendirebilir, patolojik birikimleri arttırabilir ve nörodejenerasyonu devam ettirebilir. Tüm bunlar bir arada değerlendirildiğinde nöroinflamasyonun Wallerian dejenerasyonunun bir parçası olduğu, nöropatolojik birikintileri şiddetlendirebileceği ve nörodejeneratif hastalık riskine katkıda bulunabileceği fikrini desteklemektedir [14].

TBH'nı takiben akut yanıtın kronik yanıta dönüşmesinin ardından oluşan beyin hasarı, potansiyel olaraknörodejeneratif hastalık yollarını da içerir [15]:

1. Astrositlerin başlangıçtaki koruyucu aktivasyonu kronik morfolojiye doğru devam eder ve uzun süreli proinflamatuar sitokin salınımı, Kan Beyin Bariyeri (KBB) bütünlüğünün bozulması ve glinfatik sistem bozukluğudahil olmak üzere ileri yaşlanma ve nörodejenerasyonun zararlı etkilerine katkıda bulunur.
2. Yerleşik mikroglialar tepki verir ve uzun süreli aktivasyon yoluyla nörotoksisiteyi potansiyel olarak şiddetlendirir, bunun sonucunda lokal ve yaygın proinflamatuar sitokin salınımı meydana gelir ve daha uzun süreli ikincil yaralanmaya katkıda bulunur.
3. Yaralanma nedeniyle oluşan hasar, aksonda yapısal ve miyelin hasarına neden olur. İlerleyen Wallerian dejenerasyonu, aksonal transport bozulması ve ikincil bağlantı kesilmesi yoluyla meydana gelir.
4. Kırpma kuvvetleri, (muhtemelen delta-sekretaz, glikojen sentaz kinaz 3b ve c-Jun N-terminal kinaz gibi tau hiperfosforilasyonunu düzenleyen çoklu protein kinaz ve fosfatazların birikimi yoluyla) mikrotübül ayrışmış tau ve anormal fosforilasyona neden olur. Fosforla kaplı tau'nun ilerleyici birikimi, mitokondriyal transport bozulmasını ve hücre apopitozunu şiddetlendirir.
5. APP akut olarak artar ve potansiyel olarak yaralanmadan sonra zamanla beyaz ve gri cevher aksonlarında amiloid beta (Ab) peptidi, beta sekretaz 1(BACE1) ve presenilin 1(PS1)'in beraber birikimine yol açar.

TBH'nın Gelecek Yönleri, Nörogörüntüleme ve Biyobelirteçler

Tekrarlayan kafa travmalarına maruz kalan birçok kişi demans konusunda endişe duymaktadır. Ancak bu şu anda doğrulanmış tanı kriterleri veya güvenilir in-vivo biyobelirteçlerden yoksun, zorlu bir tanıdır. Hassas ve spesifik testler, uzunlamasına nörolojik değerlendirmeyi içeren tekrarlanan nöropsikolojik testler ve ilerleyici beyin atrofisini değerlendirmek için volumetrik beyin MRG gibi yöntemlerle tamamlanan dikkatli ve sistematik bir tanı yaklaşımına ihtiyaç duyulmaktadır.

Beyin sağlığını etkileme olasılığı olan kafa travmalarının türlerini ve şiddetini açıklığa kavuşturmak, yaralanma riski ve önleyici halk sağlığı önlemleri hakkında bireysel ve toplumsal bilgilendirmeye yardımcı olmak için mümkün olduğunca geniş ölçekli uzun vadeli araştırma çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Terapötik Hedefler ve Beklentiler

Son yıllarda yeni klinik değişkenleri, kan biyobelirteçlerini ve nörogörüntülemeyi hasta karakterizasyonuna dahil etmede önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte, TBH yönetimine yönelik hassas tıp yaklaşımlarına ulaşma açısından ek ilerlemeye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yaklaşımlar, veri analizine yönelik yeni yaklaşımlarla desteklenen moleküler ve genomik bilgilerin klinik uygulamaya dahil edilmesini içerebilir. Yalnızca AH için yüzlerce klinik deneme ile nörodejeneratif hastalıklar için müdahalelerin bugüne kadar büyük ölçüde başarısız olduğu kanıtlanmıştır. Anti-amiloid tedavisinin klinik denemeleri, akut yaralanmada amiloid öncü proteininin düzenlenmesi ile TBH'nın etkisini azaltmada potansiyel fayda sağlayabilir. Tau hedefli yaklaşımlar, AH ve diğer tauopatiler için başka bir tedavi olarak umut vaat etmekte ve geliştirilme aşamasındadır. TBH sonrasında çoklu patolojinin yaygınlığı göz önüne alındığında, gelecekteki tedavi yaklaşımları muhtemelen kombinasyon tedavisini içerecek şekilde geliştirilecektir.

Son olarak, fon sağlayıcılar, politika yapıcılar ve düzenleyicilerle etkileşim ve hasta temsilcisi gruplarıyla daha yakın ortaklık, TBH araştırmalarında ve bakım sunumunda önemli stratejik konuları ele alabilir.

KRONİK TRAVMATİK ENSEFALOPATİ

Kronik travmatik ensefalopati (KTE) başa alınan tekrarlayan darbelerle ilişkili ilerleyici ve ölümcül seyreden bir hastalıktır. Erken ve orta yaşta kafa travması yaşayan kişilerin ileri yaşlarda demans geliştirme riskinin iki ila dört kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu risk, tekrarlayan kafa travmalarında daha yüksektir. KTE'li bireylerde sersemlik, davranışsal ve duygudurum değişikliği, zihinsel karışıklık, bilişsel işlevlerde bozukluk ve parkinsonizm gibi klinik bulgular görülebilir. KTE kesin tanısı nöropatolojik inceleme ile konulur [16].

Tarihçe

KTE ilk kez 1928'de Martland tarafından profesyonel boksörler arasında bilişsel bozulma, duygusal dengesizlik ve parkinsonizm ile ortaya çıkan "punch-drunk" olarak tanımlandı [17].

Daha sonraki yıllarda tıp literatüründe bu durum "dementia pugilista", "boksçuların travmatik ensefalopatisi" ve "kronik boksör ensefalopatisi" vb. şeklinde tanımlanmıştır [18].

Yaklaşık 30 yıl sonra, Macdonald Critchley, punch-drunk durumuyla ilişkili çok sayıda klinik fenotipi daha ayrıntılı bir şekilde incelemiş ve ilk kez nörolojik belirtiler geliştiren boksörlere özgü olarak KTE terimini kullanmıştır [19,20].

1960'larda, Anthony Roberts, motor anormalliklere odaklanarak 224 emekli İngiliz boksör üzerinde yaptığı çalışmada, bu bireyler arasında dizartri, asimetrik piramidal lezyonlar ve dengesizlik gibi hafif formlardan ataksi, rijidite, titreme ve bunama gibi ciddi sakatlıklara kadar uzanan geniş bir yelpazede klinik değişiklikler olduğunu bildirmiştir [21].

Son yıllarda, araştırmacıların KTE'ye olan ilgisinin artması, özellikle nöropatolojik gözlemler ve sınıflandırma, ayrıca semptomatolojiyi ve patofizyolojiyi tanımlama konusundaki gelişmeler hastalığı anlamamızda ilerlemeye yol açmıştır. Ancak, KTE'nin ortaya konan belirti ve bulguları özgül değildir ve KTE'nin tanımlanan nöropatolojik özellikleri henüz bu klinik özelliklerle yeterince ilişkilendirilmemiştir.

Patoloji

KTE'de diğer taupati'lere benzer şekilde, nöronlarda ve astrositlerde anormal p-tau birikimi (nörofibriler yumaklar veya NFY) gösterilmiştir. Endojen tau proteini normalde aksonların içinde bulunur ve hücrenin hayatta kalması ve işlevi için gerekli olan temel bileşenlerin taşınmasına yardımcı olmak için nöronal mikrotübülleri stabilize eder. Nörodejeneratif hastalıkta, tau proteini fosfat grupları kazanır, mikrotübüllerden ayrılır, yapısal değişime uğrar ve çözünmeyen formda kümelenir.

KTE ile ilişkili taupatiyi diğer tpatilerden ayırmak tanı için önemlidir. Bu nedenle KTE'yi diğer tauopatilerden ayrmak için nöropatoloji uzmanları konsensüs paneli yakın zamanda KTE için patognomonik bir lezyon üzerinde anlaşmışlardır: nöronlarda (NFY'ler), astrositlerde (astrositik düğümler) ve hücre süreçlerinde (p-tau immünoreaktif nöritler) p-tau birikimleri, düzensiz kortikal mekansal örüntülerde sulkal derinliklerde küçük kan damarlarının etrafına dağılmıştır. Bu patognomonik lezyon KTE tanısı için gereklidir. Destekleyici tanı özellikleri de tanımlanmıştır ve büyük ölçüde diğer tauopatilerdeki p-tau birikimi örüntüleriyle çelişen diğer p-tau ile ilgili bulguları içermektedir. Araştırmacılar üçüncü ventrikülün orantısız genişlemesi ve septum pellusidum anormallikleri gibi yaygın makroskobik bulguları destekleyici tanı özellikleri olarak nitelendirdiler [22].

McKee ve meslektaşları, çoğunlukla eski kolej ve profesyonel Amerikan futbolu oyuncularından alınan ve ilişkili klinik öykülere sahip KTE postmortem beyinlerini kapsamlı bir şekilde incelemişlerdir. Klinik araştırmacılar, öncelikle hemisferik, 50 mm kalınlığındaki dondurulmuş koronal doku kesitlerini inceleyerek, p-tau'nun yoğunluğuna ve bölgesel birikimine dayalı olarak evre I'den (hafif) evre IV'e (şiddetli) kadar KTE için bir nöropatolojik evreleme sistemi önerdiler. Araştırmacılar, ikinci bir makalede evreleme sistemini daha da geliştirdiler ve p-tau düzeyi, ileri yaş, bunama ve Amerikan futbolu oynama yılları arasında pozitif ilişkileri destekleyen veriler sağladılar. 4 evre, p-tau birikiminin düzeyine ve dağılımına dayanmaktadır (Tablo 1) [23,24].

Aynı zamanda tekrarlayan yaralanmalar kan-beyin bariyerinin bozulmasına, glinfatik klirensin azalmasına, nöroinflamasyona ve nörovasküler bozukluğa yol açarak hastalığın başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunur [16]. National Institute of

Neurological Disorders and Stroke (NINDS) - National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB), McKee kriterlerini başlangıç noktası olarak kullanılarak KTE tanısı için nöropatolojik kriterleri belirlemişlerdir (Tablo 2) [25].

Tablo 1. McKee Kriterleri

Tanı kriterleri:
(1) p-tau NFY'lerin ve astrositik düğümlerin perivasküler varlığı; (2) serebral sulkusların derinliğinde belirgin p-tau NFY'lerin ve astrositik düğümlerin düzensiz kortikal dağılımı; (3) serebral korteks , diensefalon, bazal ganglionlar ve beyin sapında subpial kümeleri ve periventriküler astrositik düğümler ; ve (4) tercihen yüzeysel katmanlarda bulunan serebral korteksteki NFY'ler
Artan hastalık şiddetinin dört aşaması:
Evre I- Frontal, temporal veya parietal kortekslerdeki sulkusların derinlerindeki küçük kan damarlarının etrafında NFY'lerin ve nokta benzeri nöritlerin bir veya iki izole kümelenmesi
Evre II- Çoklu kortikal bölgelerde üç veya daha fazla büyük KTE lezyonu, sulkal duvar boyunca ve bitişik kortekslerin girus tepelerinde yüzeysel NFY'ler ve Meynert'in bazal nuklesu ve lokus sereleusta daha fazla nörofibriler patoloji
Evre III- Sulkal derinliklerdeki p-tau immünoreaktif NFY'lerin, nokta benzeri ve iplik benzeri nöritlerin birleşik perivasküler yamaları, yüzeysel kortikal laminalardaki NFY'ler ve medial temporal lob yapılarında dağınık olarak bulunan NFY'ler. Hippokampusun CA1, CA4 ve CA2'sinin nörofibriler dejenerasyonu
Evre IV- KTE lezyonları ve NFY'ler serebral korteks, diensefalon, beyin sapı, serebellar dentat çekirdek ve omurilik boyunca frontal ve temporal kortekslerde nöronal kayıp ve gliozis ve astrositik p-tau patolojisi ile yoğun bir şekilde dağılmıştır
KTE: Kronik travmatik ensefalopati; NFY: Nörofibriler yumak

Tablo 2. KTE'nin patolojik tanısı için NINDS-NIBIB kriterleri

KTE tanısı için minimum eşik
Kortekste tek bir patognomonik lezyonun varlığı (KTE lezyonu). Patognomonik KTE lezyonu glial p-tau olsun veya olmasın, küçük bir kan damarı çevresindeki kortikal sulkusun derinliğinde nöronlardaki p-tau agregatlarından oluşur. KTE lezyonu daha derin kortikal katmanlarda bulunur ve sulkus ve subpial ve yüzeysel bölgelerle sınırlı değildir.
KTE'nin p-tau ile ilgili destekleyici özellikleri
1. Temel olarak yüzeysel katmanları (katman II-III) etkileyen, genellikle temporal lobda belirgin olan nörofibriler yumaklar (NFY)
2. Hippokampusta CA2'de öncül yumaklar ve NFY; CA4'te öncül yumaklar ve belirgin proksimal dendritik şişlikler
3. Talamus, hipotalamus (mamiller cisimcikler dahil), amigdala, Meynertin bazal çekirdeği, substantia nigra raphe çekirdekleri ve lokus sereleusta NFY ve astrositik p-tau agregatları
4. Bazı ipliksi nöritlere ek olarak nokta benzeri nöritler
Subpial bölgede diken şeklindeki astrositleri (DŞA) içeren yaşlanmayla ilişkili tau astrogliopatisi (YİTAG) mevcut olabilir ancak tanısal değildir
KTE: Kronik travmatik ensefalopati; NFY: Nörofibriler yumak

Klinik

KTE genellikle temaslı sporlardan kaynaklanan tekrarlayan hafif travmatik beyin hasarı (TBH) öyküsü olan bireylerde tanımlanmakla birlikte aile içi şiddet, başı çarpma veya kötü kontrol edilen epilepsi gibi tekrarlayan travmatik durumlarda da tanımlanmıştır. [26].

KTE semptomlarının ortaya çıkması için travmadan sonra uzun bir süre geçer ve semptomlar tipik olarak ikinci ila yedinci dekatlar arasında ortaya çıkar. Ancak, KTE'nin bildirilen semptomları spesifik değildir ve semptomlar diğer nörodejeneratif hastalıklardakine benzer. Öfke, depresyon, anksiyete, sinirlilik, dürtüsellik, ilgisizlik ve paranoya gibi davranışsal semptomlar görülebilir. Diğer yaygın şikayetler arasında baş ağrısı, uyku güçlüğü, hafıza bozukluğu, konsantrasyon eksikliği, karar verme kapasitesinin azalması, görsel-uzamsal sorunlar ve dil zorlukları sayılabilir. Demans (bilişsel gerileme, özellikle epizodik bellek ve yönetici işlevde gerileme) ve parkinsonizm de gelişebilir. Muhtemelen bilişsel ve davranışsal işlev bozukluklarıyla uyumlu olarak, KTE patolojisi olduğu tespit edilen hastaların kişiler arası ilişkilerinde bozulma (örneğin eş istismarı, boşanma) yaşadıkları, suç ve şiddet içeren davranışlarda bulundukları, iflasa yol açan kötü para yönetimi

sergiledikleri, sosyal statülerinin düştüğü ve madde bağımlılığı geliştirdikleri belirtilmiştir [23,27].

Tanı

KTE kesin tanısı halen beynin postmortem muayenesiyle konulabilir. Bu nedenle, klinik olarak altta yatan KTE nöropatolojisini gösterebilecek nöropsikiyatrik semptomların varlığı ile birlikte TBH'nin hasta geçmişi tanıyı düşündürmektedir [20].

KTE için kabul görmüş tanı ve klinik kriterlerini belirlemek için 2014 yılında, araştırma amaçlı yaşam boyunca KTE belirtilerinin tanısını tanımlamak için kullanılan bir terim olan Travmatik Ensefalopati Sendromu (TES) için kriterler önerildi. Bu 2014 TES kriterleri özgüllük eksikliği ve KTE nöropatolojisini olası klinik özelliklerden ayırma yetrsizliği nedeniyle kabul görmedi.

Daha sonra, Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü (NINDS) 2019'da TES için yeni kriterler önerdi. Bu kriterler: (1) TBH'ye önemli ölçüde maruz kalma, (2) bilişsel bozukluğun (epizodik bellekte ve/veya yönetici işlevlerde) ve/veya nörodavranışsal düzensizliğin temel klinik özellikleri, (3) ilerleyici seyir ve (4) diğer bozukluklar tarafından tam olarak açıklanmayan sunumdur. Bu güncellenen NINDS kriterleri, depresyon, anksiyete ve baş ağrısı gibi TES'nin bazı spesifik olmayan özelliklerini hariç tutarak önceki kriterlerin özgüllüğünü iyileştirmeye çalışmıştır. Ancak, "önemli tekrarlayan kafa travması" tanımında sınırlamaları devam etmektedir ve "nöro-davranışsal düzensizlik" için nesnel tanı kriterlerinden yoksundur. Güncellenen klinik ve patolojik bilgiler ve in-vivo biyobelirteçler bulundukça, bu kriterler revize edilecektir [16].

Tedavi

KTE için günümüzde kesin bir tedavi yoktur.

Asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantin, diğer demanslardaki standart tedavilerdir. Ancak KTE'deki kullanımı spesifik kanıtların eksikliği nedeniyle olası yan etkilerde dikkate alınarak denebilir.

SSRI ve diğer antidepresanlar ve anksiyolitikler psikiyatrik semptomlarını yönetmek için yararlı olabilir; psikoz veya davranışsal semptomlar durumunda antipsikotikler düşünülebilir.

Dopaminerjik ilaçlar parkinsonizm semptomlarını tedavi etmek için için yararlı olabilir [28].

Kaynaklar

1. Maas, A. I. R., Menon, D. K., Manley, G. T., Abrams, M., Åkerlund, C., Andelic, N., et.al. InTBIR Participants and Investigators (2022). Traumatic braininjury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. The Lancet. Neurology, 21(11), 1004-1060.https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00309-X
2. Gu, D., Ou, S., & Liu, G. (2022). Traumatic Brain Injury and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.Neuroepidemiology, 56(1), 4-16. https://doi.org/10.1159/000520966
3. Brett, BL., Gardner, RC., Godbout, J., Dams-O'Connor, K., & Keene, C. D. (2022). Traumatic Brain Injury and Risk of Neurodegenerative Disorder.Biological psychiatry, 91(5), 498-507. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.025
4. Washington, P. M., Villapol, S., & Burns, M. P. (2016). Polypathology and dementia after brain trauma: Does brain injury trigger distinctneurodegenerative diseases, or should they be classified together as traumatic encephalopathy?. Experimental neurology, 275 Pt 3(0 3), 381-388.https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.06.015
5. Wu, Z., Wang, Z. H., Liu, X., Zhang, Z., Gu, X., Yu, S. P., et al. (2020). Traumatic brain injury triggers APP and Tau cleavage by delta-secretase,mediating Alzheimer's disease pathology. Progress in neurobiology, 185, 101730. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101730
6. Peterson, K., Veazie, S., Bourne, D., & Anderson, J. (2019). Evidence Brief: Traumatic Brain Injury and Dementia. Department of Veterans Affairs(US).
7. Graham, N. S., & Sharp, D. J. (2023). Dementia after traumatic brain injury. BMJ (Clinical research ed.), 383, 2065.https://doi.org/10.1136/bmj.p2065
8. Kennedy, E., Panahi, S., Stewart, I. J., Tate, D. F., Wilde, E. A., Kenney, K., et al. (2022). Traumatic Brain Injury and Early Onset Dementia in Post 9-11Veterans. Brain injury, 36(5), 620-627. https://doi.org/10.1080/02699052.2022.2033846
9. LoBue, C., Munro, C., Schaffert, J., Didehbani, N., Hart, J., Batjer, H., et al (2019). Traumatic Brain Injury and Risk of Long-Term Brain Changes,Accumulation of Pathological Markers, and Developing Dementia: A Review. Journal of Alzheimer's disease : JAD, 70(3), 629-654.https://doi.org/10.3233/JAD-190028
10. Graham N. S. N. (2022). Progress towards predicting neurodegeneration and dementia after traumatic brain injury. Brain : a journal of neurology,145(6), 1874-1876. https://doi.org/10.1093/brain/awac179
11. Wang, K., Cui, D., & Gao, L. (2016). Traumatic brain injury: a review of characteristics, molecular basis and management. Frontiers in bioscience(Landmark edition), 21(5), 890-899. https://doi.org/10.2741/4426
12. Khellaf, A., Khan, D. Z., & Helmy, A. (2019). Recent advances in traumatic brain injury. Journal of neurology, 266(11), 2878-2889.https://doi.org/10.1007/s00415-019-09541-4
13. Pupillo, E., Poloni, M., Bianchi, E., Giussani, G., Logroscino, G., Zoccolella, S., et al. EURALS Consortium† (2018). Trauma and amyotrophic lateralsclerosis: a european population-based case-control study from the EURALS consortium. Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporaldegeneration, 19(1-2), 118-125. https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1386687
14. Huang, C. H., Lin, C. W., Lee, Y. C., Huang, C. Y., Huang, R. Y., Tai, Y. C., et al. (2018). Is traumatic brain injury a risk factor for neurodegeneration? Ameta-analysis of population-based studies. BMC neurology, 18(1), 184.https://doi.org/10.1186/s12883-018-1187-0
15. Graham, N. S., & Sharp, D. J. (2019). Understanding neurodegeneration after traumatic brain injury: from mechanisms to clinical trials in dementia.Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 90(11), 1221-1233. https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317557
16. Wallingford A, Junn C. Chronic Traumatic Encephalopathy. Phys Med Rehabil Clin N Am 2024;35(3):607-618.
17. Martland HS. Punch drunk. J Am Med Assoc 1928;91(15):1103.
18. Montenigro PH, Corp DT, Stein TD, Cantu RC, Stern RA. Chronic traumatic encephalopathy: historical origins and current perspective. Annu Rev Clin Psychol. 2015;11:309-330.
19. Critchley M. Medical aspects of boxing, particularly from a neurological standpoint. Br Med J 1957;1(5015):357-362.
20. Shively SB, Priemer DS, Stein MB, Perl DP. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury, Chronic Traumatic Encephalopathy, and Neuropsychiatric Clinical Expression. Psychiatr Clin North Am. 2021 Sep;44(3):443-458.
21. Roberts AH. Brain damage in boxers: a study of the prevalence of traumatic encephalopathy among ex-professional boxers. London: Pitman Medical and Scientific Publishing; 1969.
22. Hof PR, Bouras C, Buée L, Delacourte A, Perl DP, Morrison JH. Differential distribution of neurofibrillary tangles in the cerebral cortex of dementia pugilistica and Alzheimer's disease cases. Acta Neuropathol. 1992;85(1):23-30.
23. McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, Stein TD, Alvarez VE, Daneshvar DH, ve ark. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. Brain. 2013;136(Pt 1):43-64.

24. McKee AC, Stein TD, Huber BR, Crary JF, Bieniek K, Dickson D, ve ark. Chronic traumatic encephalopathy (CTE): criteria for neuropathological diagnosis and relationship to repetitive head impacts. Acta Neuropathol. 2023 Apr;145(4):371-394.
25. Bieniek KF, Cairns NJ, Crary JF, Dickson DW, Folkerth RD, Keene CD,ve ark; TBI/CTE Research Group. The Second NINDS/NIBIB Consensus Meeting to Define Neuropathological Criteria for the Diagnosis of Chronic Traumatic Encephalopathy. J Neuropathol Exp Neurol 2021;80(3):210-219.
26. Shively S, Scher AI, Perl DP, Diaz-Arrastia R. Dementia resulting from traumatic brain injury: what is the pathology? Arch Neurol. 2012;69(10):1245-51.
27. Montenigro PH, Baugh CM, Daneshvar DH, Mez J, Budson AE, Au R ve ark. Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. Alzheimers Res Ther. 2014 24;6(5):68.
28. Rossi C, Campese N, Colosimo C. Emerging Symptomatic Treatment of Chronic Traumatic Encephalopathy (CTE): a narrative review. Expert Opin Pharmacother. 2023;24(13):1415-1425

V

Tanı Araçları

BU BÖLÜMDE

Bilişsel Bozukluğun Klinik Değerlendirilmesi

Hatice Mavioğlu, Melike Batum

Bilişsel Bozukluğun Nöropsikolojik Testlerle Değerlendirilmesi

Şükriye Akça Kalem, Öget Öktem Tanör

Bilişsel Bozuklukta Beyin Görüntüleme

Aslıhan Taşkıran Sağ, Esra Erkoç Ataoğlu, Esen Saka

Kognitif Bozuklukta Elektrofizyoloji

Görsev Yener

Vücut Sıvıları Biyoişaretleyicileri

Duygu Gezen Ak, Merve Alaylıoğlu, Erdinç Dursun

Demans Genetiği ve Klinik Yaklaşımda Yeri

Ebru Erzurumluoğlu Gökalp, Sevilhan Artan

1 Bilişsel Bozukluğun Klinik Değerlendirilmesi

HATİCE MAVİOĞLU[1], MELİKE BATUM[2]

[1]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Türkiye
ORCID: 0000-0003-2909-1607

[2]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Türkiye
ORCID: 0000-0002-0627-8914

BİLİŞSEL BOZUKLUĞA GENEL KLİNİK YAKLAŞIM

Herhangi bir bilişsel bozuklukla başvuran bir hastayı teşhis ve tedavi etmek için klinisyen, bozukluğun varlığını ve ciddiyetini, ilgili bilişsel alanları, olası altta yatan nedenleri ve en uygun tedavi seçeneklerini sunabilecek sistematik bir yaklaşıma sahip olmalıdır. İlk olarak hastadan ve birlikte yaşadığı bir kişiden detaylı öykü almak gerekir. İkinci adımda tam bir fizik muayene ve nörolojik bakı yapmak gerekir. Üçüncü adımda bilişsel bozulmayı değerlendirmek için hastanın yaşadığı toplum için standartlaştırılmış ve geçerlik güvenilirliği gösterilmiş bilişsel testler uygulanmalıdır. Dördüncü adımda ön tanılara göre planlanmış kan tetkikleri ve nörogörüntüleme yapılmalıdır (Şekil 1). Beşinci adım bilişsel bozukluğun tipine ve altta yatan hastalığa yönelik farmakolojik ve non-farmakolojik yönetim planıdır.



Şekil 1. Bilişsel bozukluk yakınmasıyla gelen hastaya yaklaşım basamakları

ÖYKÜ

Tam bir bilişsel değerlendirme için hastaya yeterli zaman ayrılmalıdır. İlk olarak hastadan öykü alınmalıdır. Bu sırada hastanın içgörüsü, konuşması, farkındalığı, muhakemesi, dikkatini klinik olarak değerlendirme fırsatı doğar. Daha sonra hasta ile en çok vakit geçiren ya da bakım veren yakınından öykü dinlenmelidir. Çünkü çok erken dönem dışında hasta kayıplarının farkında değildir ve çoğunlukla yadsımaktadır. Hasta yakını ile görüşme tercihan hastanın olmadığı bir ortamda yapılmalıdır. Çoğu zaman hasta yakınları hastanın üzüleceği ya da kızacağı kaygısı ile hasta yanında doğru ve detaylı

öykü verememektedir. İyi alınmış bir öykü tanının en önemli adımını oluşturur. Hekim önce müdahale etmeden spontan öyküyü almalı daha sonra açık uçlu ve amaçlı sorular sormalıdır. Çünkü hasta yakınları, özellikle erken dönemde ortaya çıkan belirtileri yaşlanmaya atfederek hekime aktarmayabilirler. Hastadan veya hasta yakınından bilişsel bozukluklar için günlük yaşamdan örnekler vermesi istenerek hem daha somut bilgiler elde edilebilir hem de bilişsel bozukluğun ciddiyeti hakkında fikir sahibi olunur. Tüm bilişsel alanlar tek tek sorgulanmalıdır. Tablo-1'de klinik pratikte başlıca bilişsel alanlarla ilgili sorulabilecek sorular yer almaktadır (Tablo-1).

Klinik pratikte başlıca bilişsel alanlarla ilgili sorulabilecek sorular

Bellek bozukluğu sıklıkla en erken ortaya çıkan ve en yaygın görülen belirtidir. Ancak Alzheimer dışındaki demanslarda tablo 1'de sıralanan diğer bilişsel alanların etkilenmesine bağlı belirtiler veya davranış bozuklukları başlangıç belirtisi olabilir ve bellek bozukluğu daha geç ortaya çıkabilir. Demansların hepsinde eninde sonunda tüm bilişsel alan bozuklukları ve davranış değişiklikleri tabloya eklenir. Bu nedenle ilerlemiş evrede klinik olarak demansın tiplerinin ayırıcı tanısını yapmak olanaksız hale gelir. İyi öykü almak sadece demans tanısı için değil demansın tipinin ayırıcı tanısı için de çok önemlidir. Belirtilerin zamansal profili, başlangıç şekli, seyir paterni de detaylı sorgulanmalıdır. Genellikle hasta yakınları belirtilerin belirgin hale geldiği zamanı hastalık başlangıcı olarak bildirmektedir. Hafif bile olsa ilk belirtilerin ne zaman ve nasıl başladığı sorulmalıdır. Akut ya da sinsi başlangıç, belirtilerin ortaya çıkma zamanları ve sıraları, progresyon hızı, basamaklı, sinsi ya da dalgalı seyir gibi klinik özelliklerin detayı ayırıcı tanıda çok kıymetlidir. Ayrıca günlük yaşam aktivitelerinin (GYA) etkilenme düzeyi mutlaka sorgulanmalıdır. Demans tanısı ve evrenin belirlenmesi açısından GYA'nin bozulma düzeyi önemlidir.

Hastanın bilişsel kayıpları ile ilgili içgörüsü demans tanısı açısından anahtar özelliğe sahiptir. Subjektif bilişsel bozukluk, hafif bilişsel bozukluk, depresyona sekonder bilişsel bozukluk ve demansın çok erken dönemi dışında içgörü kaybolmuştur. Hasta semptomları rasyonalize etmeye çalışır veya inkâr eder hatta söylendiğinde kızabilir.

Öz geçmişte vasküler risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, kalp hastalığı, sigara ve alkol kullanımı, vs), çocukluk ve erişkinlik dönemindeki önemli hastalıkları, geçirmiş olduğu enfeksiyon, travmalar ve cerrahi operasyonlar, mesleği ve çevresel maruziyetler, yaşam biçimi mutlaka sorgulanmalıdır.

Soy geçmişte ailede demans varlığı ve demansların başlama yaşı, varsa anne-baba akrabalığı öğrenilmelidir. Ailede psikiyatrik hastalık, motor nöron hastalığı ve parkinsonizm öyküsü de özellikle sorgulanmalıdır.

MUAYENE

Anemnez, özgeçmiş ve soy geçmiş özellikleri kaydedildikten sonra hastaya fizik muayene ve tam bir nörolojik muayene yapılmalıdır (Tablo-2). Fizik muayenede özellikle görme ve işitme olmak üzere diğer sistemler değerlendirilmelidir. Tam bir nörolojik muayene tercih edilmekle birlikte özellikle tablo 2'de sıralanan odaklanmış nörolojik muayeneyi mutlaka yapmak gerekir.

Tablo 1. Öyküde sorulması gereken hedef sorular

Bellek

- Hasta neleri unutuyor? (İsim, randevular, yapılacaklar vs)
- Hasta tekrar tekrar aynı soruları soruyor ya da özellikle eskiler olmak üzere aynı şeyleri anlatıyor mu?
- Yakın zamanda olan olayları veya yapılan konuşmaları unutuyor mu?
- Sık sık eşyalarını koyduğu yeri unutuyor mu?
- Sık sık alışveriş listesini unutuyor mu?
- Pazardan ya da marketten aldığı şeyleri sık sık unutup geliyor mu?
- Yılı, ayı, günü veya saatleri takip etmekte zorlanıyor mu?
- Kişileri tanımakta zorlanıyor mu?

Dikkat

- Hastanın dikkati kolayca dağılıyor mu?
- Hasta konsantre olmakta zorlanıyor mu?

Dil

- Hastanın konuşmasında bozulma var mı?
- Konuşma miktarında azalma veya artış var mı?
- Kelimeleri, özellikle sık kullanılanları, bulmakta zorlanıyor mu?
- Konuşması içerik olarak sığlaştı mı?
- Konuşması anlaşılır mı?
- Hasta düşüncelerini ifade etmekte veya kendisine söylenenleri anlamakta zorlanıyor mu?

Görsel-Uzamsal İşlevler

- Hasta bildiği adresleri bulmakta zorlanıyor ya da kayboluyor mu?
- Bulunduğu mekanları yorumlamakta zorluk çekiyor mu?
- Evin odalarını karıştırıyor mu?
- Eşyaları görmekte problemi var mı?

Yürütücü işlev

- Hasta çoklu adım gerektiren görevleri başarıyla tamamlayabiliyor mu?
- Aletleri ve cihazları önceki kadar iyi kullanabiliyor mu?

Beceri

- Hasta yemek yapma, tamir, evi çekip çevirme, cihazları kullanma, faturaları ödeme, para yönetimi gibi önceden yaptığı işleri yapmakta zorlanıyor mu?
- Tıraş olma, banyo yapma, giyinme, yemeğini yeme vs. gibi temel günlük yaşam aktivitelerini yapmakta zorlanıyor mu?

Davranış

- Hasta sosyal ortamlara uygun şekilde davranıyor mu?
- Sinirlilik, saldırganlık, vurdumduymazlık, içe kapanma gibi kişilik değişiklikleri var mı?
- İlgilerinde kayıp var mı?
- Akşamları davranışlarda değişiklik oluyor mu?
- Amaçsız, tekrarlayıcı davranış ve hareketleri var mı?
- Aşırı hareket, aşırı yeme, ya da yiyecek tercihlerinde değişiklik var mı?
- Şüphecilik var mı?
- Halüsinasyon var mı?

Uyku

- Hastanın uyku düzeninde bozulma var mı? Nasıl?
- Uykuda davranış bozuklukları, kâbus görme, uyku apnesi var mı?

Tablo 2. Bilişsel Bozuklukla Başvuran Hastada Odaklanmış Nörolojik Muayene

- Kraniyal sinirler
  - Maske yüzü ve azalmış göz kırpma frekansı
  - Dizartri
  - Nazolabial oluk silikliği ve yüz mimiklerindeki asimetri
  - Göz hareketleri ve görme alanı
- Motor, duyu ve refleksler
  - Fokal motor güçsüzlük, fasikülasyonlar ve hiperrefleksi (FTD'nin ALS ile birlikte bulunabileceği ya da inme/tümör gibi fokal lezyonların demansa neden olabileceği göz önüne alınarak)
- Tonus
  - Ekstremiteler ve boyunda rijidite ve dişli çark bulgusu
- Koordinasyon ve ekstrapiramidal fonksiyon
  - Hızlı ardışık hareketler
  - İstirahat tremoru
- Yürüyüş ve postüral instabilite
  - Destek almadan ayakta duruş
  - Yürüyüş; kol salınımı, postür, adım uzunluğu ve dönüşler
  - Tandem yürüyüş
  - Postüral instabilite

Bilişsel bozukluk ayırıcı tanısını yaparken hekimin dikkat etmesi gereken nörolojik muayene. FTD: Frontotemporal demans, ALS: Amyotrofik lateral skleroz [1].

Yatak Başı Bilişsel Değerlendirme

Bilişsel testler ve değerlendirme başka bir bölümde anlatıldığı için burada poliklinikte ve yatak başında yapılabilecek kısa, pratik bilişsel değerlendirmeden bahsedilecektir (Tablo 3).

Tablo 3. Bilişsel Alanlara Göre Gruplanmış Yatak Başı Bilişsel Değerlendirme [1].

- Oryantasyon
  - Yer, kişi, zaman
- Dikkat
  - Dünya kelimesinin harflerini ileri ve geriye doğru sayma
  - Ayları geriye doğru sayma
  - 100'den 7 çıkarma
- Bellek
  - 3 kelimeyi tekrarlama ve 5 dk sonra hatırlama
  - Son günlerde olan önemli olayların tanımlanması
- Lisan
  - Üç nesneyi isimlendirme
  - Bir cümleyi tekrarlama
  - Bir olayı anlatarak ya da bir resmi tanımlayarak konuşmanın değerlendirilmesi
- Görsel-mekânsal İşlev
  - Saat çizimi (Yürütücü fonksiyonları da değerlendirir)
  - Çizgi bölme
- Yürütücü Fonksiyonlar
  - Bir dakika içinde K ile başlayan kelimelerin sayılması
  - Harflerin sayı eklenerek sayılması (Örn:A1B2.. gibi)

BİLİŞSEL BOZUKLUKLARIN KLİNİK TEMELDE DEĞERLENDİRİLMESİ

Subjektif Bilişsel Gerileme (SBG)

Subjektif Bilişsel Gerileme, akut bir olay ile ilişkili olmaksızın, önceki normal bilişsel duruma kıyasla kişinin bilişsel kapasitesinde fark ettiği düşme olarak tanımlanmıştır [2]. Genelde başkaları tarafından fark edilmemektedir. Ek olarak standardize edilmiş uygun nöropsikometrik ölçeklerden aldığı puanların yaş, cinsiyet ve eğitimine göre normal olması ve GYA'nin etkilenmemesi gerekmektedir. Yaşa bağlı bilişsel gerileme terminolojisi de kullanılmaktadır. Unutkanlık günümüzde en çok yaş alanlarda olmak üzere tüm yaş gruplarında en sık dile getirilen bilişsel yakınmadır. Her bellek bozukluğuna potansiyel demans belirtisi olarak yaklaşmamak gerekir. Özellikle genç yaş grubunda bellek sorunlarının en sık nedeni mental yoğunluk, stres, depresyon gibi dikkati bozarak belleği etkileyen faktörlerdir. SBG'de bellek dışında bilgi işleme hızı, öğrenme, yürütücü fonksiyonlar gibi diğer bilişsel alanlarda da gerileme bildirilebilir. Popülasyon temelli çalışmalarda 70 yaş ve üstü kişilerin %50-80'ninin testlerden normal puanlar aldıkları halde bilişsel fonksiyonlarında bir gerileme algıladıkları bildirilmiştir [3, 4]. Bir çalışmada yaşları 62 ile100 arasında değişen, 161 farklı toplumda yaşayan bilişsel olarak normal bireylerin, öğrenme performansının

artan yaşla paralel şekilde azaldığı saptanmıştır [5]. SBG düşündüren yakınması olan kişiler hekime başvurursa bilişsel bozukluklara genel yaklaşımda anlatılan sorgulamalar yapılmalıdır. Tetkik olarak karaciğer, böbrek, tiroid fonksiyon testleri, elektrolitler, açlık kan şekeri, hemogram ve B12 düzeyini tetkik etmek yeterli olacaktır. Kişinin aşırı endişesi yoksa bu aşamada nörogörüntüleme yapılması gerekli değildir. Ancak hastayı bilişsel kayıpların progresyonu açısından takip etmek gerekir. Çünkü SBG olan kişilerin büyük bir kısmı stabil kalsa da bir grupta Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) ve demansa ilerleme olduğu bildirilmiştir. Bir metaanalizde en az 4 yıl takip edilen SBG tanılı kişilerin %27'sinde HBB, %14'ünde demans geliştiği bildirilmiştir [6]. SBG demansın preklinik evresi olarak da tanımlanmaktadır. Uzun süreli takip çalışmalarında demans gelişen SBG'li kişilerde ortalama demans gelişme süresi 10 yıl olarak saptanmıştır [7,8]. Bilişsel gerilemenin 60 yaşından sonra başlaması, bellekte olması, başkası tarafından da gözlenmesi, sebat etmesi, kişinin bilişsel gerileme için endişe duyması ve tıbbi yardım istemesi demans gelişimi açısından risk faktörü olarak bulunmuştur [2].

***Hafif Bilişsel Bozukluk* (HBB)**

Hafif bilişsel bozukluk, bilişsel fonksiyonlardan en sık bellek olmak üzere herhangi birinde veya birden fazla alanda kişinin ve yakınlarının fark ettiği ve uygun psikometrik testlerle de düşmenin saptandığı ancak GYA'nin etkilenmediği ya da çok hafif etkilendiği durumdur. Demans kriterlerinin karşılanmadığı bir ara kategoridir. Varlığı, demansa ilerleme riskinin daha yüksek olduğunu gösterir, ancak stabil kalabilir. Nöropsikometrik testlerde SBG ile HBB'u ayırt edecek kabul edilmiş bir kesme değeri yoktur. Ama HBB tanısında genel yaklaşım, özgül bir bilişsel alanı değerlendiren 1 ölçekte kesme değeri normal ortalamanın 1.5 SD altında veya özgül bir bilişsel alanı değerlendiren en az 2 ölçekte 1 SD'nun altında veya en az 3 bilişsel alanı değerlendiren ölçekte 1 SD'nun altında skor elde edilmesidir [9]. Testlerin yapılamadığı klinik pratikte bilişsel gerilemenin etraf tarafından da fark edilmesi HBB'u SBG'den ayırt etmede anahtar özelliktir. Fakat tanıyı teyit etmek için mutlaka testler yapılmalı ve hasta demans gelişimi açısından takip edilmelidir.

Demans

Klinik olarak, genellikle birden fazla bilişsel alanda, ilerleyici, GYA'ni bozan bilişsel bozukluğa demans tanısı konulur. Nadiren geçirilmiş bir beyin hasarının sekeli olarak ilerleyici olmadan da seyredebilir. Demanslar GYA'ne göre sıklıkla erken, orta, ileri evre olarak evrelendirilir. Erken evrede Enstrümental GYA'de bozulma ve yardım ihtiyacı vardır fakat temel GYA normaldir. Orta evrede enstrümental GYA'da bağımlı olma, temel GYA'de yardım alma vardır. İleri evrede ise temel GYA'de de tam bağımlılık gelişir.

DEMANS TİPLERİNE GÖRE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Alzheimer Hastalığı (AH)

Klinik pratikte AH tanısı koymada yardımcı olan özelliklerden en önemlisi klinik görüntünün tipik AH profiline uymasıdır. Tipik AH, 65 yaşından sonra, yakın bellek bozukluğu ile başlar. Daha sonra kelime bulma güçlüğü şeklinde konuşma ve yürütücü işlev bozukluğu, hastalık ilerledikçe uzaysal-mekânsal becerilerde bozulma, beceri kaybı, muhakeme bozukluğu, davranışsal ve psikolojik semptomlar ve idrar inkontinansı tabloya eklenir. Bu süreçte önce enstrümental olmak üzere GYA gittikçe bozulur. İleri evrede ise motor bozukluklar, nihayetinde yutma-yeme bozuklukları, yatağa bağımlı hale gelme gelişerek hasta komplikasyonlarla kaybedilir. Tanıda yardımcı olacak bir diğer özellik bellek kaybının tipidir. Hasta yakınları sıklıkla hastanın yakın zamanda olan olayları, konuşmaları unuttuğunu eskileri çok iyi hatırladığını ifade ederler. AH'da başlangıçta yakın zamanla ilişkili epizodik bellek kaybı vardır [10]. Buna bağlı olarak cüzdan, gözlük, anahtar gibi eşyalarını sık sık bulamazlar. Alışverişe gittiklerinde zihinde tutulan kısa listeden bile unuttukları olur. Yine alışverişlerde aldıklarını markette ve pazarda unutabilirler. Bunlar dikkat bozukluğuna sekonder unutkanlıklarda da olabilir. Ancak unutkanlığı olan bir kişi pazardan aldığı bir yiyeceği aynı pazar seansında ikinci kez alıp eve getiriyorsa bu hekimi bellek bozukluğunun ciddiyeti konusunda uyarmalıdır. Yakın zamanda konuşulanları, yapılan programları, alınan randevuları unutma ve hatırlatıldığında da hiç hatırlayamama da hekime AH'na bağlı bellek bozukluğu konusunda önemli ipuçları verir. Bu özellikler bize kayıtlama bozukluğu yani primer bellek bozukluğunu gösterir. Bu nedenledir ki hasta sürekli aynı şeyleri anlatıp, aynı soruları sorar. Poliklinikte ve yatak başında bunu ölçmek için kişiye 3 kelime verilip akılda tutması istenebilir. Hasta hemen arkanızdan kelimeleri tekrarlayabilir (anlık bellek) ama araya başka bir işlev ya da konuşma koyup dakikalar sonra tekrar saymasını istediğinizde eksikleri olacaktır ve zamanla ipucu verdiğinizde veya çoklu kelimeler içinden seçmesini istediğinizde de hatırlamayacaktır.

Hastalık ilerledikçe bellek bozukluğu da geçmişe doğru genişleyecektir. Daha seyrek olarak AH nonamnestik tipte ortaya çıkabilir. Örneğin posterior kortikal atrofide erken dönemde görsel mekânsal becerilerde kayıplar, apraksi, agnozi, agrafi, akalkuli, görsel agnozi gibi belirti ve bulgular ön plandadır. Bellek ve konuşma görece korunmuştur. AH bazen frontal demanslarda olduğu gibi yürütücü fonksiyon bozuklukları veya davranış bozuklukları ile de başlayabilir.

Vasküler Bilişsel Bozukluk (VBB)

Vasküler Bilişsel Bozukluğun klinik ve bilişsel bozukluk profili etyolojiye, lezyonların yerleşim yerine ve yaygınlığına göre değişmektedir. Vasküler hafif bilişsel bozukluktan demansa kadar değişen bir yelpaze şeklinde ortaya çıkabilir. Bilişsel bozukluklarda akut bozulma, zaman içinde kısmen düzelme ve stabilizasyon en sık karşılaşılan klinik tablodur. Tekrarlayan vasküler olaylar sonucu genellikle basamaklı progresyon vardır. Stratejik infarkt ve kanamalarda ise eklenen yeni vasküler patolojiler olmadıkça progresyon olmayabilir. VBB sekel bulgudur. Subkortikal iskemik VBB'de ise klinik seyir, sürekli progresyon veya kronik progresyonla birlikte ara ara akut bozulmalarla gidebilir. VBB'da bilişsel bozuklukla yakın zaman ilişkili motor, duysal, lisan, görsel-uzaysal bozukluklar gibi nörolojik belirti ve bulguların ortaya çıkması tanıyı destekleyen en önemli özelliktir. VBB'da lezyon lokalizasyonu ve büyüklüğüne göre farklı bilişsel alanlar etkilenmekle birlikte, yürütücü fonksiyonlar, dikkat, bilgi işlemleme, lisan, görsel-uzaysal becerilerde bozulma en sık görülenlerdir [11]. VBB olan hastalarda en sık apati ve irritabilite olmak üzere, depresyon, anksiyete, ajitasyon, disinhibisyon gibi nöropsikiyatrik bozukluklar bildirilmektedir [12]. Tanıda önemli özelliklerden diğeri nörogörüntülemede (özellikle MRG'de) vasküler patolojilerin varlığıdır. Vasküler risk faktörlerinin varlığı da destekleyicidir.

Frontotemporal Demans (FTD)

Bir şemsiye tanı olan FTD başlığı altında var olan davranışsal varyant FTD (dvFTD), primer progressif afaziler (PPA) ve motor baskın FTD (mbFTD)'lerin klinik profilleri birbirinden farklıdır. Genel olarak FTD'ler de diğer dejeneratif hastalıklar gibi sinsi başlar yavaş ilerler. Başlangıç yaşının daha erken olması (sıklıkla 6. dekadda), ailevi geçişin daha fazla olması ve bilişsel profilde davranış ve kişilik değişikliklerinin baskın olması genel tipik özellikleridir. Sosyal kognisyonda bozulma en sık dvFTD'de olmak üzere FTD'ların çekirdek bozukluğudur [13]. Sosyal çekilme, duyarlılıklarda ve ilgilerde azalma, empati kaybı, disinhibe, stereotipik, kompülsif davranışlar gibi kişilik ve davranış değişiklikleri ile başlar. Genellikle erken dönemde bellek ve diğer bilişsel fonksiyonlar iyidir. Bu nedenle hastalar erken evrede sıklıkla depresyon veya bipolar hastalık tanısı alırlar. Ayırımda bazı ipuçlarından yararlanılabilir. Örneğin bipolar bozukluklar genelde genç yaşlarda başlarlar ve depresyon ve mani atakları ile seyrederler. Atakların mevsimsel özellikleri sıktır. Halbuki FTD hastalarında genelde daha önce böyle bir atak öyküsü yoktur ve düzelme dönemleri beklenmez. Depresyonda da ilgilerde azalma, sosyal izolasyon olabilir. Ama depresyonda özellikle aile ile ilgili duyarlılıklarda azalma beklenmez. Tam tersine kaygılarda artış vardır. FTD olan hastalar aile bireylerinin ciddi hastalık, sosyal problem, evlilik, doğum gibi olaylarını adeta bir yabancı gibi izlerler, ilgilenmezler. Empati ve sempati kaybolmuştur. Manide de FTD'de olduğu gibi aşırı enerjik olma, dürtüsellik, çok para harcama, aşırı yeme gibi abartılı davranışlar vardır. Aşırı yemenin yanında özellikle tatlı düşkünlüğü şeklinde yiyecek tercihlerinde değişiklikler, kompulsif olarak hep aynı şeyleri yeme, hatta bazen yenmeyecek şeyleri yeme ve nesneleri sürekli ağza alma gibi hiperoralite FTD'den şüphelendirmelidir. Nesneleri amaçsız ve aşırı kullanma şeklinde davranış değişiklikleri, çocuk gibi etraftaki nesneleri sürekli alma, elleme de FTD'de görülebilir. Alışverişte özellikle ihtiyaç olmayan şeylerin aşırı alınması FTD açısından kuşku oluşturmalıdır. Örneğin bir hastamız sigara içmediği halde paket paket sigara alıp eve getirmekteydi. Motor hiperaktivite bazen o kadar büyük boyutlarda olur ki ikincil problemlere neden olur. Bir hastamız günde 40 km kadar yol yürüyordu ve bu nedenle ayak tabanlarında yaralar oluşmuştu. Hiperseksüalite olabilir. FTD'de yargılama, soyut düşünme, yürütücü fonksiyonlarda bozulma da görece erken ortaya çıkan bulgulardır. Davranış ve kişilik değişiklikleri ile getirilen bir hastada bu bozukluklar gözden kaçabilir. Ata sözü yorumlatma, saat çizimi, gibi basit testlerle yatak başı ya da poliklinikte ön değerlendirme yapılması uygun olur. Hastalık ilerledikçe bellek, konuşma ve diğer bilişsel fonksiyonlarla ilişkili bozuklukların tabloya eklenmesi FTD tanısını kolaylaştırır. Daha sonra idrar-gayta inkontinansı gibi otonomik bulgular ve özellikle ekstrapiramidal bulgular olmak üzere motor bulgular da tabloya eklenecektir.

Primer progresif afazide klinik tanı daha kolaydır. En temel özelliği ilerleyici lisan bozukluğu ile başlaması, uzun süre (en az 2 yıl) diğer bilişsel bozuklukların olmamasıdır [14]. Üç alt tipi tanımlanmıştır [15]. Nonfluent varyantı Broca afazisine benzer. Tutuk konuşma, agramatik ve telegrafik yazma ve konuşma vardır. Semantik varyantta, sol temporal ağırlıklı olanda akıcı konuşma ile birlikte isimlendirme ve tek kelime anlamada bozukluk temel bulgulardır. Wernicke afazisine benzer. Sağ temporal ağırlıklı olanda ise prosopagnozi, davranış değişiklikleri ve bellek bozukluğu vardır [16].

Motor baskın FTD, FTD ile birlikte motor nöron hastalığı (MNH), Progressif Supranukleer palsi (PSP), Kortikobazal dejenerasyon (KBD) şeklinde ortaya çıkabilir. FTD+MNH, genellikle önce frontal tipte demansın gelişip daha sonra motor nöron hastalığı belirtilerinin eklendiği FTLD türüdür. Yaşam süresinin en kısa olduğu varyanttır. PSP, demans ve parkinsonizmi içeren nadir bir hastalıktır. Dengesizlik, yürüme bozukluğu ve sık düşme ile başlar. Bu bozukluğun ayırt edici erken özellikleri arasında vertikal supranükleer bakış felci, özellikle aşağı bakış kısıtlılığı ve düşmelerle birlikte belirgin postüral instabilite yer alır. Muayenede aksiyel tipte rijidite, vertikal bakış bozukluğu, psödobulber tutuluş vardır. Zamanla frontal tipte demans ve lisan bozuklukları tabloya eklenir. KBD'nin, asimetrik ekstrapiramidal bulgularla başlaması en tipik özelliğidir. Tek taraflı yabancı el sendromu, distoni, miyokloni, ideomotor apraksi diğer tipik bulgularıdır. Tremor olmaması da KBD için tipiktir. Daha sonra lisan bozuklukları ve frontal tipte demans bulguları eklenir.

Demans ve Parkinsonizmin Birlikte Olduğu Diğer Hastalıklar

İlk olarak Lewy Cisimcikli Hastalık (LCH) ve Parkinson Hastalığı demansı (PHD) akla gelmelidir. Bu hastalıklarda parkinsonizm ile birlikte bilişsel yeteneklerde kademeli, ilerleyici bir düşüş görülmektedir.

Lewy cisimcikli hastalıkta parkinsonizm ve demans belirtilerinin genellikle birlikte ya da aynı yıl içinde başlaması en önemli ayırt edici özelliğidir. LCH'ın bilişsel profili esas olarak dikkat, yürütücü işlevler, görsel-algısal yetenekler ve epizodik belleği etkileyen bozukluklarla karakterizedir. Kelime ve cümle anlama, kelime üretimi, kendiliğinden konuşma ve okumayı etkileyen dil bozuklukları da bildirilmiştir. Dil bozuklukları semantik bellek, görsel-algısal yetenekler ve yürütücü işlevlerdeki eksikliklerden kaynaklanır [17]. Bilişsel dalgalanma, REM uykusu davranış bozukluğu ve erken dönemde forme görsel halüsinasyonlar, apati, anksiyete, depresyon ve sistemik sanrılar gibi psikiyatrik bulguların ortaya çıkması tipik özellikleridir. Atipik antipsikotiklere aşırı duyarlılık, ağır otonomik bozukluklar diğer destekleyici bulgulardır [18]. Parkinsonizmin ağırlıklı rijid tipte ve simetrik olması, postüral instabilite ve düşmelerin daha erken başlaması da PH'dan ayırt etmede yardımcıdır.

Parkinson hastalığı demansında bilişsel bozukluklar, hareket bozukluğunun başlamasından 5-8 yıl sonra ortaya çıkar. Parkinson bulgularının asimetrik başlaması, hem tremor hem rijidite ile gitmesi, postüral instabilite, düşmenin daha geç ortaya çıkması, antiparkinsonyen ilaçlara erken dönemde çok iyi yanıt vermesi diğer ayırt edici özellikleridir. Erken dönemde bilişsel dalgalanma ve halüsinasyon dışında bilişsel bozukluk profili LCH'a benzer [19].

Multi sistem atrofi (MSA), sıklıkla parkinsonizme eşlik eden disotonomi, serebellar ataksi ve kortikospinal sistem bulgularının yer aldığı nörodejeneratif bir hastalıktır.

Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJH)'nın**,** en önemli ayırt edici özelliği çok hızlı seyretmesidir. Sıklıkla 6-12 ay içinde ölümle sonuçlanır. Demans, ekstrapiramidal bulgular, serebellar bulgular, psikiyatrik bulguların farklı kombinasyonları ile ortaya çıkabilir. Erken dönemde ortaya çıkan miyoklonus da ayırt edici tanıda yararlıdır.

Geri Dönüşlü Demanslar

Altta yatan neden tedavi edildiğinde kognitif bozukluğun tam ya da kısmi olarak düzeldiği ve progresyonun engellendiği demanslar bu gruba girmektedir. Metabolik-endokrin, enfeksiyöz, enflamatuvar, toksik, kafa içi yer kaplayan oluşumlar, Normal Basınçlı Hidrosefali (NBH) geri dönüşlü demans grubuna girmektedir [20]. Her demans ön tanılı hastaya tüm etyolojilere yönelik geniş tetkik panelinin yapılması maliyet etkin ve rasyonel değildir. Ama geri dönüşlü demansları ayırt etmek de prognoz açısından çok önemlidir. Bu nedenle bu alt grubu öngörmeye yönelik bazı özellikler belirlenmiştir. Bunlar; öykü, muayene ve tetkiklerdeki atipik bulgulardır ve "kırmızı bayrak" olarak ifade edilmektedir [21]. Bunlar;

- Bilişsel fonksiyonlarda hızlı ve açıklanamayan bozulma
- Beklenenden daha genç yaşta başlangıç
- Belirgin dalgalanmalar
- Akut veya kronik yüksek riskli maruziyetler (ilaç, alkol vb.)
- Geçmişte veya halihazırda yüksek riskli davranışlar (madde kullanımı, cinsel eğilim, vb) öyküsü
- Nörolojik muayenede açıklanamayan veya beklenmeyen bulgular
- Klinik öykü ile uyumsuz olan nörokognitif test performansı

Normal Basınçlı Hidrosefali (NBH), sıklıkla yürüme bozukluğu ve düşmeler ile başlar. Daha sonra idrar inkontinansı ve bilişsel bozulma tabloya eklenir. NBH'daki klasik yürüyüş, apraksik, geniş tabanlı bir "manyetik" yürüyüştür. Bilişsel bozulma daha çok frontal ve kortikal tiptedir. Dikkat bozukluğu, bellek bozukluğu ve psikomotor yavaşlama şeklinde bir bilişsel profil baskındır [22]. Kesin tanı nörogörüntüleme, boşaltıcı LP sonrası genellikle gözlenen klinik düzelme ile konur.

Otoimmun ensefalitler'in en önemli ayırt edici özelliği akut-subakut başlangıcı ve hızlı progresyon göstermesidir. Paraneoplastik olanlar daha çok ileri yaşlarda, nonparaneoplastik olanlar her yaş grubunda ortaya çıkabilirler. Santral sinir siteminin her yerini tutabildiği için klinik yelpaze geniştir. En sık limbik ensefalit kliniği ile başlar. Dolayısı ile en sık bellek bozukluğu, psikiyatrik bulgular ve epileptik nöbet ile başlangıç bulgularıdır. Bunun dışında otonomik bozukluklar, hareket bozuklukları, ataksi, meningoensefalomiyelit tablosu, hiponatremi olabilir. Sıklıkla viral enfeksiyon benzeri prodromal belirtiler vardır. Kilo kaybı olabilir [23]. Bu klinik özellikler ve bazı hastalarda malignite varlığı veya malignite riski klinik temelde otoimmün ensefalitten şüphelenmeyi ve araştırmayı sağlar. Tanıda bu klinik özelliklerin yanında BOS tetkiki, otoimmün antikorlar, nörogörüntüleme, malignite taraması önemlidir.

Psödodemans

En sık depresyon olmak üzere psikiyatrik hastalıklar ile ilişkili bilişsel bozulmalar özellikle yaşlılarda demansı taklit edebilir. Bu durum "psödodemans" olarak adlandırılmıştır. Ayrıca demansın erken evrelerinde hasta kayıplarının farkına vardığı için depresyon eklenebilir. Depresyon, demans ya da hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda bilişsel bozukluğu daha da arttırabilir. Bunların dışında demans depresyon belirtileri ile ortaya çıkabilir. Demans ve depresyon arasındaki bu çok yönlü ilişki nedeniyle ayırıcı tanı önemlidir. Çünkü psödodemans tedavi ile düzeltilebilen bir durumdur. Bilişsel bozukluk yakınmaları ile gelen, özellikle yaşlılar olmak üzere tüm hastalar depresyon açısından taranmalıdır. Orta ila şiddetli depresif bozuklukları olan bireylerde dikkat ve bellek bozukluğu, psikomotor yavaşlama, reaksiyon zamanında uzama gibi bilişsel bozukluklar sıktır [24]. Klinik bazda demans ile psödodemansı birbirinden ayırt etmeye yarayan bazı ipuçları vardır. Demans hastaları sıklıkla aileleri veya bakıcıları tarafından klinisyenlere getirilirken, depresif hastalar kendileri başvururlar. Yani içgörüleri vardır ve kayıpları için endişelilerdir. Depresyonu olan hastalar bilişsel nöropsikometrik testleri yapmada isteksizlerdir ve yeterince çaba göstermezler. Ama yaptıklarında da bilişsel performans kendi bildirdiklerinden daha iyi bulunur. Demans hastaları, özellikle erken evredeki hastalar, genellikle testlerde oldukça fazla çaba gösterirler ancak sıklıkla performansları bildirdiklerinden daha düşüktür. Fakat bilişsel kayıplarını ısrarla reddeden, ajite hastaların ölçekleri yapmayı reddedebileceklerini de akılda tutmak gerekir. İleri evre demanslı hastalar zaten yönergeleri anlamazlar, iş birliği ve çoğunlukla testleri yapamazlar. Psödodemansta bilişsel bozukluklar yanında neşesizlik, isteksizlik, iştah ve uyku değişiklikleri, negatif duygu durum, intihar düşünceleri gibi depresyona ait belirtiler de vardır. Saptanan depresyon varlığı ya da şüphesinde ister depresyona HBB veya demansa eklenmiş depresyona bağlı bilişsel kayıp olsun hastaya bir antidepresan tedavi başlanmasında fayda vardır. Tedaviye yanıt da tanıyı destekler. Depresyona bağlı olanlarda belirgin bilişsel düzelme varken diğer grupta kısmi düzelme veya hiç yararlanmama gözlenir. Ama bu değerlendirmeyi yapmak için tedaviye yeterince süre tanımak gerekir. Minumum 1 ay sonra değerlendirme önerilmektedir.

Yukarıda bahsedilen bilişsel bozukluklar ve hastalıklara ait klinik özelliklerin özeti tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Bilişsel bozuklukların Tipik Klinik Özellikleri ve Erken Dönem Bilişsel Profilleri

Bilişsel Bozukluk	Tipik Klinik Özellikler	Erken Bilişsel Profil
Subjektif Bilişsel Gerileme	- Kişinin farkettiği bilişsel gerileme - Çevre farkında değil - Stabil, nadiren ilerleyici	- Sıklıkla bellek bozukluğu - Bilişsel testlerde bozukluk yok - GYA normal
Hafif Bilişsel bozukluk	- Kişinin ve yakın çevresinin fark ettiği bilişsel gerileme - Stabil veya HBB, demansa ilerleme	- Sıklıkla bellek bozukluğu - Özgül bilişsel testte objektif bozukluk - GYA normal veya hafif bozulma
Demans	- Daha çok çevrenin fark ettiği çoklu bilişsel bozulma - İlerleyici - İçgörü kaybı var	- Bilişsel testlerde bozukluk - Davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar - GYA'de bozulma
Alzheimer Hastalığı	- Sıklıkla >65 yaşta başlangıç - Bellek bozukluğu ile başlangıç - Sinsi ilerleyici seyir	- Epizodik yakın bellek bozukluğu - Kelime bulma güçlüğü - Yürütücü işlevlerde bozulma
Vasküler Demans	- Sıklıkla basamaklı ilerleme - Erken dönemde nörolojik bulgu - Vasküler risk faktörleri - Görüntülemede vasküler lezyon	- Yürütücü işlevlerde bozulma - Dikkat bozukluğu - Bilgi işlemleme bozukluğu - Görsel-uzaysal becerilerde bozulma
Davranışsal Varyant Frontotemporal Demans	- <65 yaşta başlangıç - Sıklıkla kişilik değişikliği ve davranış bozuklukları ile başlama - Sinsi ilerleyici seyir - Sıklıkla aile öyküsü	- Yürütücü işlevlerde bozulma - Sosyal kognisyonda bozulma - Çalışma belleğinde bozulma - Stereotipik, kompülsif davranışlar
Lewy Cisimcikli Hastalık	- Sıklıkla >65 yaşta başlama - Demans +1 yıl içinde eklenen ekstrapiramidal bulgular - REM uykusu davranış bozukluğu - Atipik antipsikotiklere duyarlılık - Ağır otonomik bozukluklar - Rijid tipte ve simetrik parkinsonizm - Erken postüral instabilite ve düşmeler	- Bilişsel dalgalanma - Görsel-uzaysal bozukluk - Dikkat bozukluğu - Yönetici işlev bozukluğu - Epizodik bellek bozukluğu - Forme görsel halüsinasyonlar - Apati, anksiyete, depresyon - Sistemik sanrılar
Parkinson Hastalığı Demansı	- Parkinsonizm ile başlangıç - Motor bulgulardan en az bir yıl sonra demans gelişimi - Asimetrik, tremor-rijit tipte parkinsonizm	- Dikkat bozukluğu - Yürütücü işlevlerde bozukluk - Görsel-uzaysal işlevlerde bozukluk
Normal Basınçlı Hidrosefali	- Yürüme bozukluğu ve düşmeler ile başlangıç - Daha sonra demans ve idrar inkontinansı - Manyetik yürüyüş - Görüntülemede hidrosefali - Boşaltıcı LP ile belirgin düzelme	- Frontal ve subkortikal patternde bilişsel bozukluk - Dikkat bozukluğu - Bellek bozukluğu - Psikomotor yavaşlama
Otoimmun Ensefalitler	- Akut-Subakut gelişim - Dalgalı veya hızlı seyir - Viral enfeksiyon benzeri prodrom - Psikiyatrik belirtiler - Bilişsel bozukluklar (en sık limbik ensefalit) - Epileptik Nöbetler - Hareket bozuklukları - Otonomik bozukluklar - Malignite öyküsü olabilir - Tanıda otoimmun antikorlar	- Sıklıkla bellek bozukluğu - Psikiyatrik bulgular

Psödodemans	- Depresyon belirtileri var - İçgörüleri var - Nöropsikometrik testleri yapmada isteksizler - Bilişsel performans kendi bildirdiklerinden daha iyi	- Dikkat ve bellek bozukluğu - Psikomotor yavaşlama - Reaksiyon zamanında uzama
GYA: Günlük yaşam aktiviteleri, HBB: Hafif bilişsel bozukluk, REM: Hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku evresi		

SONUÇ

Yaş aldıkça ortaya çıkan bilişsel gerileme ve demans polikliniklere başvuruların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Tüm nörolojik hastalıklarda olduğu gibi bu durumlarda tanı koymada en önemli adım klinik değerlendirmedir. Günlük yaşamda her zaman geniş bilişsel değerlendirme yapmak ve tetkik etmek hem pratik değildir hem de maliyet-yarar açısından sıkıntılıdır. Bu nedenle klinik temelde değerlendirme ve bir filtreden geçirme daha da önem kazanmaktadır. Bu bölümde bilişsel bozuklukların klinik değerlendirmesinde temel ve tipik özellikler vurgulanarak bir yol haritası çizilmesi hedeflenmiştir.

Kaynaklar

1. McCollum L, Karlawish J. Cognitive Impairment Evaluation and Management. Med Clin North Am. 2020 Sep;104[5]:807-825. doi: 10.1016/j.mcna.2020.06.007.
2. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2014 Nov;10[6]:844-52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.
3. Jessen F, Wiese B, Bachmann C, Eifflaender-Gorfer S, Haller F, Kölsch H et al. German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients Study Group. Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. Arch Gen Psychiatry. 2010 Apr;67[4]:414-22. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.30.
4. van Harten AC, Mielke MM, Swenson-Dravis DM, Hagen CE, Edwards KK, Roberts RO et al. Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging. Neurology. 2018 Jul 24;91[4]:e300-e312. doi: 10.1212/WNL.0000000000005863. Epub 2018 Jun 29. PMID: 29959257; PMCID:
5. Petersen RC, Smith G, Kokmen E, Ivnik RJ, Tangalos EG. Memory function in normal aging. Neurology. 1992 Feb;42[2]:396-401. doi: 10.1212/wnl.42.2.396. PMID: 1736173.
6. Mitchell A, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2014; 130: 439-51. [PubMed: 25219393]
7. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. Ann Neurol. 2008 Nov;64[5]:492-8. doi: 10.1002/ana.21509.
8. Verlinden VJA, Van Der Geest JN, De Bruijn RFAG, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Trajectories of decline in cognition and daily functioning in preclinical dementia. Alzheimers Dement 2016; 12: 144-53.
9. Bondi MW, Edmonds EC, Jak AJ, Clark LR, Delano-Wood L, McDonald CR, et al. Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates. J Alzheimers Dis 2014; 42: 275-89.
10. Weintraub S, Wicklund AH , Salmon DP. The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012, 2[4] a006171.
11. Skrobot OA, Black SE, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, Ford GA, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. Alzheimers Dement 2018;14:280-292.
12. Sep YCP, Leeuwis AE, Exalto LG, Boomsma JM, Prins ND, Verwer JH, et al. Neuropsychiatric Symptoms as Predictor of Poor Clinical Outcome in Patients With Vascular Cognitive Impairment. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2022;30:813-824
13. Matthew A. Rouse, Richard J. Binney, Karalyn Patterson, James B. Rowe, Matthew A. Lambon Ralph1. A neuroanatomical and cognitive model of impaired social behaviour in frontotemporal dementia. Brain 2024: 147; 1953-1966
14. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. Annals of Neurology 1982;11:592-8
15. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primaryprogressive aphasia and its variants, Neurology 2011;76:1006-14.
16. Ulugut H, Dijkstra AA, Scarioni M; Netherlands Brain Bank; Barkhof F, Scheltens P, et al. Right temporal variant frontotemporal dementia is pathologically heterogeneous: a caseseries and a systematic review. Acta neuropathol commun 2021; 9:131 https://doi.org/10.1186/s40478-021-01229-z
17. Macoir J. The Cognitive and Language Profile of Dementia with Lewy Bodies. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias® . 2022, Volume 37: 1-7
18. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology. 2017;89:88-100.
19. Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, Walker L, Kurzawa Akanbi M, Burn D et al. Dementia with Lewy bodies: an update and Outlook. Molecular Neurodegeneration [2019] 14:5 https://doi.org/10.1186/s13024-019-0306-
20. Batum M, Mavioğlu H. Geri dönüşlü demanslar ve immün ensefalopatiler. Yener GG, Yılmaz Küsbeci Ö, editörler. Alzheimer Hastalığı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.134-46.
21. Day GS. Reversible Dementias. Continuum (Minneap Minn). 2019;25[1]:234-53.
22. Picascia M, Zangaglia R, Bernini S, Minafra B, Sinforiani E, Pacchetti C, et al. Review of cognitive impairment and differential diagnosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Funct Neurol.* [2015] 30:217-28. doi: 10.11138/FNeur/2015.30.4.217
23. Sechi E, Flanagan EP. Diagnosis and Management of Autoimmune Dementia. Curr Treat Options Neurol [2019] 21: 11 DOI 10.1007/s11940-019-0550-9
24. Yüksel N. Demans ve Depresyon: Klinik ve Nöropsikolojik Özellikler. Turkish Journal of Neurology. 2002, 8[3]: 71-84

2

Bilişsel Bozukluğun Nöropsikolojik Testlerle Değerlendirilmesi

ŞÜKRİYE AKÇA KALEM[1], ÖGET ÖKTEM TANÖR[2]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0001-5597-3684

[2]İstanbul Üniversitesi, Çapa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı (Emekli Öğretim Üyesi), İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0002-2880-0929

Giriş

Nöropsikolojik Ölçme ve Değerlendirme, tıpkı beyin görüntüleme yöntemleri gibi, Nörolojik muayeneye yardımcı bir yöntemdir. Bilişsel işlevlerimiz, belli beyin bölgeleri, beyin yapıları ve bunlar arasında karşılıklı bilgi taşıyan yollardan oluşan şebekeler şeklinde organize olmuştur. Nöropsikolojik değerlendirmede kullanılan testler bu bilişsel işlevleri ölçüp değerlendirdikleri için, dolaylı olarak, bilişsel işlev şebekelerinin alt yapısını oluşturan beyin bölgelerinin muayenesine katılmış olurlar. Nöropsikolojik değerlendirme, beynin o andaki işleyişini değerlendirir. Bu açıdan, tıpkı Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) gibi, Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (Single Photon Emission Computerized Tomography - SPECT) gibi, fonksiyonel bir yardımcı yöntem diye düşünülebilir.

Nöropsikolojik değerlendirmenin araçları, nöropsikolojik testlerdir. Bütün bilişsel alanları ayrı ayrı değerlendiren testler kullanılır. Ama çok hızlı bir değerlendirme yapmak gerektiğinde kullanılan, bütün bilişsel alanları gözden geçirmek için oluşturulmuş Tarama Testleri de vardır. Fakat tarama testlerinin vereceği bilgi daha sınırlı olduğu için, her bir bilişsel alanı, normatif verileri toplanmış, o alanı değerlendirmek üzere geliştirilmiş özel testlerle değerlendirmek daha doğru olur; bunu da klinik nöropsikologlar yapar. Schroeder ve ark, beynin glukoz kullanımını gösteren PET'e kıyasla, nöropsikolojik değerlendirmenin, beynin çeşitli bölgelerinin çalışması konusunda çok daha hassas bilgi verdiğini vurgularlar [1].

Beynin çeşitli bölgelerini tutan beyin-damar olaylarında hangi bilişsel işlevlerde normalden sapmalar olduğunu; zaman içinde demansa dönüşmesi olası olan "Hafif Bilişsel Bozukluk (Mild Cognitive Impairment - MCI)"ta, belli bir bilişsel işlevde hafif bir bozulmanın başlayıp başlamadığını; Epilepsi, nöroBehçet, Multiple Skleroz (MS) gibi beyni tutan kronik hastalıklarda hangi bilişsel işlevlerin tutulduğunu nöropsikolojik değerlendirme ortaya koyar.

Biz bu bölümde, nöropsikolojik değerlendirmenin ne olduğu; hangi amaçlarla istendiği/yapıldığı; nöropsikolojik değerlendirme yaparken nelere dikkat etmek gerektiği; bilişsel işlevlerimizin ve bunların değerlendirilmesinde kullanılan nöropsikolojik testlerin neler olduğu konularını ve tarama testlerinin neler olduğunu ele alacağız.

NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME NEDİR? HANGİ AMAÇLARLA YAPILIR?

Nöropsikolojik değerlendirme, yukarıda da belirtildiği gibi, bilişsel işlevlerimizi ölçüp değerlendirme yoluyla beynin muayenesine katılan, dolayısıyla da nörolojik muayeneye yardımcı olan bir yöntemdir. Sadece hastanın şikayetçi olduğu bilişsel işlevi değil, hastanın bütün bilişsel işlevlerini değerlendirmek şeklinde yapılması gerekir. Örnek olarak, unutkanlık şikâyeti ile gelen hastanın sadece belleğine değil, gene örnek olarak her zaman gittiği yolda bu sefer kaybolma, yolu bulamama şikâyeti ile gelen hastanın yalnızca vizüo-spasyal (görsel mekânsal) işlevlerine değil, bütün bilişsel işlevlerine bakılarak değerlendirme yapılır. Kişinin bilişsel işlevlerinin bütününü gözden geçirmek ve değerlendirmek, bizi doğru sonuca götürür.

Nöropsikolojik değerlendirme başlıca şu amaçlarla yapılır:

a. Ayırt Edici Tanıya Yardımcı Olma Amacıyla

Nöropsikolojik değerlendirmelerin en büyük bölümünün ayırt edici tanı için yapıldığı söylenebilir. Örneğin nörologlar, önlerindeki hastanın subjektif yakınma evresinde mi, hafif bilişsel bozulma evresinde mi olduğunu öğrenmek amacıyla veya erken evre demans kuşkusu duydukları hastanın amnestik demans mı, non-amnestik demanslardan birini mi geliştirmekte olduğunu aydınlatmak amacıyla nöropsikolojik değerlendirme isteyebilirler. Örneğin psikiyatristler, depresyon tanısı ile tedavi etmekte oldukları bir hastada, depresyonun yanı sıra demansiyel bir sürecin başlayıp başlamadığını belirlemek amacıyla nöropsikolojik değerlendirme isteyebilirler.

b. Hastalığın ve Tedavinin Gidişini İzlemek Amacıyla

Hastalığın ne hızda ilerlediğini, hekim de hasta yakınları da hatta hastanın kendisi de bilmek isteyebilir. Hekim, uyguladığı tedavinin işe yarayıp yaramadığını bilmek isteyebilir. O zaman aynı hastanın, duruma göre 6-8 ay veya 1-2 yıl arayla nöropsikolojik değerlendirilmesinin yapılarak karşılaştırılması, bu açıdan aydınlatıcı olacaktır.

c. Rehabilitasyonun Planlanması Amacıyla

Eğer kişinin belli bir bilişsel işlevinde bozulma varsa ve bu konuda hasta rehabilitasyona alınacaksa, bu amaçla önce nöropsikolojik değerlendirmesi yapılıp, elde edilen bulgulara bakılarak o hasta için uygun rehabilitasyon stratejileri planlanır.

d. Araştırma Amacıyla

Yukarda sözü edilen klinik amaçlı değerlendirmeler dışında, araştırma amacı ile (bir hipotezi sınamak gibi; belli bir hastalığın nörobilişsel profilini ortaya koymak gibi vb.) de nöropsikolojik değerlendirme yöntemi kullanılabilir.

NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRMEDE DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN NOKTALAR

Nöropsikoloğun nöropsikolojik değerlendirme yaparken ve yaptığı değerlendirmenin sonuçlarını yorumlarken dikkat etmesi gereken şeyler nelerdir? Bunları birkaç alt başlık halinde düşünebiliriz.

a. Başlarken Hastanın Uyanıklık Durumundan Emin Olmalıyız

Nöropsikolojik değerlendirmeye başlarken, hastanın uyanıklık ve dikkat düzeyini, hatta motivasyonunu ele alarak işe başlamalı ve hastanın konfüzyonda olmadığından emin olmalıyız. Çünkü dikkatini hiç veremeyen hasta, bütün bilişsel alanları değerlendiren testlerin hepsinde, bu durumundan kaynaklanan, bu durumuna sekonder başarısızlıklar gösterecektir. Bu da bizim yanıltıcı sonuçlara varmamıza neden olabilir.

b. Değerlendirici, Hastanın Yeteneklerine ve Kültür Düzeyine Göre, Farklı Güçlük Derecelerinde Testler Seçmelidir

Dağarcığımızda, aynı bilişsel işlevi değerlendiren çeşitli testler bulundurursak, karşımızdaki hastanın geçmiş yaşamına, bilgi ve beceri düzeyine göre farklı zorluk derecelerindeki testlerden kendisine en uygun olanını (veya olanları) seçebiliriz.

Lezak [2], hiçbir "geri sayım" testini yapmayı beceremeyeceği belli olan bir hastaya, hiçbir şey yaptırmamaktansa, kendisine 10'dan birer çıkararak sıfıra kadar saydırmayı, bunu yanlışsız mı - ya da kaç yanlışla ve kaç saniyede yaptığını kaydetmeyi önerir; böylece eğer hasta, izlenmekte olan bir hasta ise, örneğin 10 ay sonra geldiğinde, kendisinde bir

bozulma olup olmadığını görme fırsatını sağlamış olacağımızı belirtir.

c. Hastanın Premorbid Düzeyini Mümkün Olduğu Kadar Doğru Saptamak Gerekir

Nöropsikolojik değerlendirmeyi yapacak olan kişi, karşısındaki hastanın premorbid düzeyini, kendisinden ve yakınlarından soruşturarak, nerede okuduğunu, ne işler yaptığını vb öğrenerek, elinden gelen bütün yolları kullanarak, mümkün olduğu kadar doğru saptamaya çalışmalıdır. Karşımızdaki kişinin bir bilişsel kayıp yaşayıp yaşamadığına karar verirken, bu bilgi bizim için yol gösterici olacaktır. Hastanın belli bir bilişsel alanda gerilediği şikâyeti ile geldiğini, o alanı değerlendiren testlerden ise, Türkiye standardizasyonlarına göre normal bir puan aldığını düşünelim. Hastanın yakınması, bir "subjektif yakınma" mıdır, yoksa kendisi o bilişsel alanda gerçekten bir kayıp yaşamakta mıdır? Örneğin, hasta akıl yürütme ve muhakeme alanında gerilemekten yakınıyordur ama bu alanı değerlendiren testlerden kendi eğitim ve yaş grubuna göre "normal" puan almaktadır. Karşımızdaki hasta, çok üst düzey okullarda okumuş, birden çok şirketten oluşan bir şirketler grubunu yıllarca başarıyla yönetmiş, bilişsel düzeyi Türkiye ortalamasının çok üstünde bir kişi olabilir ve premorbid düzeyine göre bir gerileme yaşadığı halde hala Türkiye normlarına göre normal sayılan bir puan almakta olabilir. Kendisinin premorbid düzeyinin çok yüksek olabileceğini, bu alanda bir gerileme yaşadığı halde hala Türkiye ortalamalarına göre normal sayılacak bir puan aldığını ama kendi premorbid düzeyinin altına düşmüş olabileceğini gözden kaçırmamamız gerekir.

Tersine, köyünden hiç dışarı çıkmamış, okula gitmemiş, kadın olduğu için askerlik deneyimi de yaşamamış olan bir kişinin zaman oryantasyonuna bakarken içinde bulunduğumuz ayı ve yılı bilmediğini gördüğümüzde, mutlaka yakınlarına "Eskiden bilir miydi?" diye sormalıyız; yakınları "Hayır, eskiden de bilmezdi; hiç ilgilenmezdi." diyorlarsa, kendisinin zaman oryantasyonunu kaybettiği gibi yanlış sonucuna varmaktan korunmuş oluruz.

d. Hastanın Performansını "Kendi Maksimumuna" Çıkarmak İçin Hastanın Karşısında Destekleyici Bir Tavır İçinde Olmak Gerekir

Nöropsikolojik değerlendirmenin amacı, hastanın neyi yapabildiğini görmektir. Onun için de hasta "neyi yapabilir" ile, şu anda karşımızda "neyi yapıyor"u eşit düzeye getirmemiz gerekir. Böyle bir değerlendirmeden geçtiği için zaten endişeli olan hastayı sindirmek ve yapabileceğini yapamaz hale getirmek çok kolaydır. Lezak'ın anlatışıyla [2], hastayla göz teması kurmaktan kaçınmak, somurtuk bir yüz ifadesi takınmak, hasta "Nasıl gidiyor?" diye sorduğunda onu cevapsız bırakmak, hastayı sindirmeye ve kendisini yapabileceği şeyi yapamaz hale getirmeye yeter. Onu desteklemek ve yapabileceği düzeyi karşımızda da yapar hale getirmek için: güler yüzlü olmalıyız, göz kontağı kurmalıyız, arada bir "evet", "hı hım!", "güzel" gibi olumlu geribildirim sesleri çıkarmalıyız; bize "Nasıl gidiyor?" diye sorduğunda, "Gayet güzel gidiyor." gibi genel bir cevap vermeliyiz. Böylece hastayı, yapabileceğinin en iyisi ne ise, onu yapabilir hale getirebiliriz.

e. Hastayı, Yalnızca Aldığı Test Puanı İle Değerlendirmek Çok Yanıltıcı Olabilir

Hastayı gözlemlemek, o puanı almak üzere hangi stratejileri kullandığına dikkat edip not etmek, en az o testten aldığı puan kadar, hatta ondan daha değerlidir. Çünkü, bilişsel işlevler çok faktörlü işlevlerdir. Bu nedenle de birincisi; belli bir nöropsikolojik testi başarı ile tamamlamanın, doğrudan o testin ölçtüğü bilişsel işlevi kullanmak dışında yolları da vardır. İkincisi; belli bir testte başarısızlığın, testin ölçmeye yöneldiği bilişsel işlev sağlam olduğu halde, başka bir bilişsel işlevdeki bozukluktan kaynaklanması mümkündür. Hastanın testte o puanı (o iyi ya da kötü puanı) neden ve nasıl aldığını ise, ancak hastanın testle başa çıkma stratejilerini gözlemleyerek anlayabiliriz.

Birinci duruma örnek olarak şunu düşünelim: Diyelim ki bir epilepsi cerrahisi öncesi bir hasta bize, sağ hemisfer işlevlerinin mi sol hemisfer işlevlerinin mi daha iyi olduğunu ayırt etmemiz için gönderildi. Yapmamız gereken testler arasında hastanın sözel belleği ile görsel belleğini karşılaştırıp hangisinin daha iyi olduğuna bakmak da vardır. Diyelim ki bu hastanın sağ hemisfer işlevleri etkilenmiş ve görsel belleği bozuk olsun. Biz de kendisine Wechsler Memory Scale (WMS)'in Görsel Bellek alt testini uyguluyoruz. Kendisine kartlardan birini 10 saniye gösterdiğimiz sırada (görsel olarak bunu aklında tutamayacağını bilen, ama sözel belleğine güvenen) hasta konuşmaya başladı: "Evet, kapatılmış bir zarfa benziyor; zarfın ortası sağa kaymış." 10 saniye sonra biz şekli ortadan kaldırıp çizmesini beklediğimizde, bu sözlerinin ışığında şekli tam olarak çizdi ve biz de tam puan

verdik. 40 dakika aradan sonra, kendisine bir kâğıt kalem vererek, "Hani size 10 saniye kadar bir şekil göstermiştim, siz de daha sonra bu şekli çizmiştiniz. Hatırlıyor musunuz? Tekrar çizebilir misiniz?" dedik ve geciktirilmiş görsel belleğine bakmak istedik. Hasta, "Haa, evet. Kapatılmış bir zarf demiştik." diyerek bu sözel yardım aracılığı ile şekli tam olarak çizdi, biz de tam puanı verdik. Eğer hastanın böyle sözel bir strateji kullanarak bu başarılı puanı aldığını göz ardı edersek, görsel belleğe aracılık eden sağ hemisferin bu işlevinin sağlam olduğunu söyleme yanlışına düşeriz. Evet hasta görsel bellek testinden tam puan aldı, ama sözel stratejiler kullanarak bunu yapabildi; sadece test puanına bakarsak, bunu gözden kaçırmış oluruz.

Bir testte başarısız olmanın, o testin ölçtüğü bilişsel alanda bozulma olması dışında, başka sebepleri de olabileceği konusuna gelelim. Yukarda, "Dikkati bozuk" bir hastanın, diğer bütün bilişsel alanları değerlendiren testlerde de bu dikkat bozulmasına sekonder olarak düşük puan alacağından söz etmiştik. Hafif bir dil kusuru olan, verdiğimiz testin yönergesini "anlamada zorluk yaşayan" hasta için de aynı durum söz konusudur. Bunun dışında, belli bir testte başarısız puan alan bir hastanın bu başarısızlığında, farklı bilişsel işlevlerinden birindeki bozulma rol oynayabilir ve biz hastanın testle nasıl başa çıkmaya çalıştığını, neyi yapamadığı için başarılı olamadığını gözlemlememişsek, sadece aldığı puana bakarak bunu anlamamız mümkün olmaz. Örnek olarak, aynı aritmetik testinde aynı başarısız puanı almış iki hasta düşünelim. Bunlardan bir tanesi testle baş edememiştir, çünkü sol inferior parietal bölgesindeki bir hasar yüzünden akalkülisi vardır, dört işlemi yapmakta zorlandığı için yanlış sonuca varmıştır. İkinci hastanın ise akalkülisi yoktur, dört işlemi mükemmel yapabilmektedir; ama prefrontal şebekesindeki bir hasar nedeniyle çalışma belleği bozulmuştur ve problemin birden çok basamağını aynı anda aklında tutmakta zorlandığı için doğru sonuca ulaşamamış ve o kötü puanı almıştır. Hastanın problemle başa çıkmak için hangi yolları izlediğini, nerede nasıl yanlışlar yaptığını gözlememişsek, sadece puana bakarak hastanın hangi bilişsel işlevini kullanmakta zorlandığını anlayamayız. Verdiğim örnekte olduğu gibi, beynin birbirinden uzak ayrı bölgelerindeki yetersizliklerden herhangi birinden kaynaklanabilecek olan bozulmaya doğru tanıyı koyamayacağımız için de, hastayı bize aydınlanmak için göndermiş olan hekimi yanıltmış oluruz.

BİLİŞSEL İŞLEVLERİMİZ VE BUNLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN NÖROPSİKOLOJİK TESTLER

1. DİKKAT VE YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER

1.1.Basit/Global Dikkat ve Karmaşık Dikkat İşlevleri: Nöropsikolojik değerlendirmeye dikkat ve motivasyonun değerlendirilmesi ile başlamak uygundur. Aslında değerlendirme hastanın öyküsünü alma sırasında başlar. Hastanın öyküsünü önce hasta yakını ile yalnızken, sonra hasta ve hasta yakını ile birlikte iken ve en sonunda hasta yalnızken alınmalıdır. Bunu yapmamızın sebebi hasta yakınının, hastanın yanında söyleyemeyeceği şeyler olabileceği ve benzer şekilde hastanın ailesinin bilmesinden hoşlanmayacağı şeyler olabileceğini düşünerek ve resmin bütününü görebilmek içindir. Mental durum muayenesinde değerlendirilmesi gereken temel ve ilgili beyin fonksiyonu bilinç düzeyi ve dikkattir. Tıbbi olarak kullandığımızda bilinç, uyanıklık ve hastanın dış çevreye tepki verme kapasitesine işaret etmektedir. Dikkat kavramı nöropsikolojinin en eski kavramlarından biridir. Teorisyenler ve klinisyenler arasında dikkatin tanımına ilişkin tam bir uzlaşı olmasa da dikkat klinik olarak nöropsikolojik değerlendirmenin ayrılmaz bir bileşenidir. Dikkat ve çalışma belleği, diğer bilişsel yeteneklerin temelini oluşturdukları için değerlendirilmesi gereken önemli alanlardır. Bozulmuş bir bilinç ve dikkat diğer bilişsel işlevleri ölçmek için kullandığımız test performanslarını bozacaktır ve dikkat alanındaki bozulmalar diğer bilişsel işlevleri etkileyerek günlük yaşam aktivitelerini olumsuzlaştırır. Unutkanlığı olduğunu, yeni şeyleri öğrenmekte zorlandığını ve bazı şeyleri hatırlayamadığını söyleyen bir hastanın aslında bellek bozukluğu olmayabilir ve bu şikayetlerin kaynağı dikkat bozukluğu olabilir.

Dikkatin bölünmez, üniter bir süreç olmadığı araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur [3]. Yönelim, araştırma, konsantrasyon ve vijilans dikkatin pozitif yönleriyken, çelinebilirlik, sebatsızlık, konfüzyon ve ihmal ise dikkat bozukluklarını yansıtır.

Bilişsel işlevlerin bozulması ile karakterize tüm nörolojik hastalıkların ilk bozulan bilişsel işlevi dikkat

alanındadır. Bu anlamda dayanıklılığı en az olan bilişsel işlevlerden biridir. Dikkatin salimliği pek çok kognitif süreç, özellikle de bellek için önemli bir koşuldur.

Aşağıda bahsedeceğimiz testler ülkemizde yaygın bir şekilde kullanılan geçerliliği ve güvenirliği olan testlerdir:

1.1.1. Basit/Global Dikkat Testleri: Basit dikkat testleri içinde en yaygın olarak kullanılanlar arasında Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) Sayı Menzili Alt Testi ve Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) Sayı Menzili Alt Testi sayılabilir. WAIS-R ve WMS-R testlerinin sayı menzili alt testleri basit/global dikkatin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu testlerin uygulamalarında, düz/ileri sayı menzilinde, hastanın kendisine söylenen sayıları aynı sırayla tekrarlaması beklenmektedir. Ters/geriye sayı menzilinde ise, hasta söylenen sayıları söylenen son rakamdan başlayarak sırayla geriye doğru tekrarlamak zorundadır. Sayılar hastaya saniyede bir sayı gelecek şekilde söylenmelidir. Hasta, aynı sayı uzamından iki tanesini peş peşe yapamadığında testin uygulanmasına son verilir. Düz sayı menzili bazı kaynaklarda "anlık bellek" olarak da ifade edilir. Ters sayı menzili mental iz sürme gerektirdiğinden "karmaşık dikkat" çerçevesinde çalışma belleği olarak ele alınabilir [4]. Olağan koşullarda, düz ve ters sayı menzili arasındaki farkın en fazla 1 ya da 2 sayı olması beklenir [5]. Erken evre demanslarda kişi normal düz sayı menziline sahiptir. Genel literatürde, sağlıklı yetişkin bir bireyin ileri 7 sayı sayabilmesi beklenmekte olduğu 5 birimin altındaki sayı menzili ise bozulmuş dikkati gösterdiği belirtilmektedir [6]. Türkiye normları için ileri 6 sayı, geriye 4 sayı söyleyebilmek normal olarak kabul edilmektedir. Tabii ki ileri 8 sayı, geriye 7 sayı yapan bir sürü basit dikkati normal hasta olabilmektedir. Eğitimsiz ya da düşük eğitimliler için ileri 5 sayı, geri 4 sayı söyleyebilmek normal kabul edilmektedir. Yüksek eğitimli biri ileri 5 sayı sayabilmişse, bu dikkatte daralma şeklinde rapora yazılmaktadır. Eğitimsiz ya da düşük eğitimliler için ileri 4 sayı, geriye 3 sayı söyleyebilme dikkatteki daralmayı göstermektedir. Geri sayı menzili, karmaşık dikkat, çalışma belleği ve dikkati sürdürme becerisini ölçmektedir. İleri 8 sayabilen biri geri en az 6 yerine 4 sayabilmişse bu bize çalışma belleği, dikkati sürdürme zorluğunu göstermektedir. Frontal disfonksiyonun ön planda olduğu ve demans tanısı almış hastalarda karşımıza çıkan bir bulgudur. Sadece hastanın sayı menziline bakılarak dikkate bozulma var demek yeterli olmayacaktır. Bu durumu diğer dikkatle ilgili testlerle destekleyerek karmaşık dikkat sorunu var diyebiliriz. Depresyonda, post travmatik stres bozukluğu ve anksiyete bozukluklarında hasta ileri 5 sayı sayabilmişken, geriye 6 sayıya çıktığı görülebilir. Böyle bir durumda tüm testlerimizi bitirdikten sonra geri dönüp farklı sayılarla ileri menzile, hastanın bu konuya dikkatini çekip yeniden bakmakta fayda olabilir, çünkü hastaların çoğu tekrar yapıldığında çok daha iyi sayabilir. Bu da bize dikkatte bir dalgalanma olduğunu gösterir. WAIS-R Sayı Menzili Alt Testi normatif verileri bir yüksek lisans projesi çerçevesinde toplanmıştır [7]. WMS-R testi normatif verileri Bilişsel Potansiyeller için Nöropsikolojik Test Bataryası (BİLNOT) kapsamında toplanmıştır [8].

1.1.2. Karmaşık Dikkat Testleri: Karmaşık dikkat testleri içinde en yaygın olarak kullanılanlar arasında WMS-R Mental Kontrol Alt Testi, Sözel Akıcılık Testi, Stroop Test Çapa Formu, İz Sürme Testi ve Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) vardır.

1.1.2.1. WMS-R Mental Kontrol Alt Testi (WMS-R Mental Control Subtest): WMS-R Mental Kontrol Alt Testi seriler halinde saymayı içerir. Çalışma belleği zorluklarına, dikkatin sürdürülmesindeki bozulmalara duyarlıdır. Testler hastanın eğitim düzeyine göre, 20'den geriye birer birer sayma, alfabeyi sayma (A, B, C, Ç…), 1' den başlayarak üçer üçer 40'a kadar sayma görevlerini içerir [9]. Eğitim düzeyi yüksek ve bunları kolayca yapabilen bireylerin işini zorlaştırmak için 100'den geriye yedişer yedişer sayma serileri uygulanmaktadır. Ayrıca haftanın günlerini tersten ve ayları tersten sayma dizileri yapılır. Önce düzden sayma süreleri kaydedilir. Düzden sayıp sayamadığı tespit edilir. Düzden sayabiliyorsa tersten sayması istenir. Düzden sayma süresinin iki katına kadar süre normal olarak kabul edilmektedir. Hastaların kognitif bozulmalarının ilerleyip ilerlemediğini görmek için basit bir ölçüm aracıdır; örneğin demanslı hastalarda ilk muayenede 20'den geri eksiksiz ve hızlı sayabilmiş bir hastanın bir sonraki test bulgusunda bu basit işlemi yapamaması bize hastanın gerilediğini göstermektedir.

1.1.2.2. Sözel Akıcılık Testi (Verbal Fluency Test): Sözel akıcılığı ölçen çeşitli görev türleri vardır. Tarihsel kökleri, Thurstone'un Birincil Zihinsel Yetenekler Testleri'nin bir bileşeni olan Thurston Kelime Akıcılığı Testine dayanır [10]. Bu test, sözel değil yazılı formattaydı. Benton ise bu testi geliştirerek sözlü bir

versiyonu olan Kontrollü Sözlü Akıcılık Görevini geliştirdi [11]. Sözel Akıcılık Testi'nin daha sonraları başka versiyonları da geliştirilmiştir. Örneğin: Hayvanlar; bir adet meyve, bir adet isim sayma; süpermarkette satılabilecek şeyler saymak. Benton ve arkadaşları [12] hastalardan 1 dakika içinde F, A ve S harfleriyle başlayan, özel isim, sayı, aynı kelime kökünden eklerle üretilmiş olmayan kelimeler söylemesini istemişlerdir. Testin, ayrıca, C, F, L, P, R, W harfleriyle yapılan versiyonları da geliştirilmiştir [2]. Sözel Akıcılık Testi'nin uygulanması esnasında, hastanın belli bir sayıda kelime üretememesi, aynı kelimeyi tekrar söylemesi (perseverasyon), 5 saniyenin üzerinde duraklamalar yapması, ilk 15 saniyede çok sayıda kelime üretip sonraki 45 saniyede çok daha az sayıda kelime üretmesi, hastada dikkati sürdürme zorluğunu gösterir. Semantik akıcılık testi için yönerge şöyle verilebilir: "Şimdi size 1 dakika süre vereceğim. Bana 1 dakika içinde aklınıza gelen tüm hayvan isimlerini söyleyeceksiniz. Her türlü hayvan ismi olabilir. Uçanlar, yüzenler, sürünenler, evcil hayvanlar, vahşi hayvanlar en büyüğünden en küçüğüne kadar her türlü hayvan ismi olur. Anladınız mı? Başlayın!". Süre hastanın ağzından çıkan ilk hayvan kelimesi ile başlatılır. Ancak bazı hastalarda "başlatma güçlüğü" olabilir. Bu durumda ilk kelimeyi biz söyleriz ve süreyi başlatırız. Sözel akıcılık testlerinden bir diğeri de harf akıcılığı testidir. Türkçe'de K, A, S harfleriyle uygulanmaktadır. Testin Türkçe formunun normları bir psikoloji yüksek lisans çalışmasında toplanılmıştır [13]. Yönerge şöyle verilir. "Size 1 dakika süre vereceğim. Bana bu 1 dakika içinde K harfiyle başlayan kelimeler söyleyeceksiniz. Bunu yaparken uymanız gereken bazı kurallar var. Özel isim söylemenizi istemiyorum. Yani Kemal, Kastamonu gibi kelimeler söyleyemezsiniz. Ama özel isim dışında aklınıza gelen soyut, somut her türlü kelimeyi söyleyebilirsiniz. Örn: Y harfi ile söyleyecek olsaydınız: yazmak, yakalamak, yosun, yardım, yastık vb. kelimeler söyleyebilirdiniz. Anladınız mı? Evet başlayın!". Hasta ilk kelimeyi söylediğinde süre başlatılır. Hastada başlatma güçlüğü varsa ilk kelimeyi biz söyleriz. Aynı yönergeyi ya da hastanın anladığından emin olursak daha kısa halini A ve S harfleri için söylemeliyiz. Normal sınırların altında sözel akıcılık dikkati sürdürme zorluğuna ve zihinden adlandırma becerisindeki bozulmaya işaret etmektedir. Bazı hastaların toplam puanı normal sınırlarda olabilir, diğer taraftan ilk 30 ve son 30 saniyedeki söylediği hayvan sayısının dağılımı önemlidir. Eğer bir dengesizlik var ise toplam puan normal olmasına rağmen dikkati sürdürmede güçlük olduğunu ve planlama yapamadığını göstermektedir. Bu tip tablolar frontal patolojilerde görülmektedir. Depresyon hastalarında ise genellikle toplam miktarda azalma vardır, 1 dakikalık süreyi dengesiz kullanma sorununa pek rastlanmamaktadır. Değerlendirme yaparken bir diğer önemli olan kriter perseverasyonların varlığıdır. Frontotemporal Demansın (FTD), NöroBehçet'in disinhibisyonun ön planda olan vakalarında da sıklıkla görülür. Alzheimer demansında (AD) da perseverasyon olur ama hasta o kelimeyi söyleyip söylemediğini unuttuğu için söyler, disinhibisyonlu patolojilerde ise kendini tutamadığı için tekrar aynı kelimeyi söyleyerek perseverasyonlar yapabilir. Perseverasyonlar, ilk 30 ve son 30 saniye arasındaki büyük farklar, kategori dışı kelimelerin söylenmesi bize prefrontal patolojileri düşündürtmektedir.

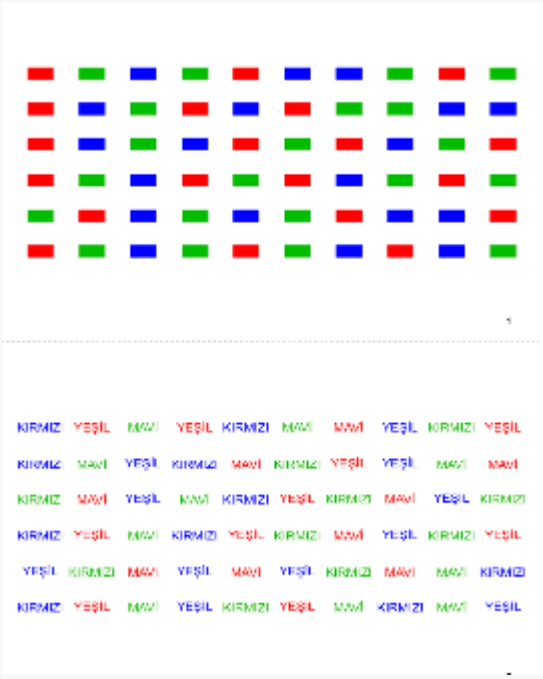
Alzheimer demansında semantik akıcılığın daha düşük olduğunu, leksikal akıcılığın görece daha iyi olduğunu klinik uygulamalarımızda sıkça gözlemlemekteyiz. Özellikle demansın erken evrelerinde leksikal akıcılık normal sınırlardadır. Çünkü, Alzheimer patolojisi hippokampal enthorinal korteks düzeyinden başlayıp, temporal korteksi hemen tuttuğu için yani semantik bilginin yerleştiği bölümler erken bir evrede tutulduğu için, hastalar semantik kategori sorunu yaşamaktadır. Yani, dikkati sürdürme becerisi erken evrede bozulduğu için değil, semantik bilgi işleme becerisinde bozulma başlamış olduğu için semantik akıcılığı bozuktur, buna karşın hastalar, dikkati sürdürebildiği için leksikal (fonolojik) akıcılık (K, A, S) daha iyidir. Frontotemporal patolojilerde bunun tam tersi bir şekilde, semantik akıcılığa nazaran fonolojik akıcılık görece daha düşüktür. Bunun nedeni olarak hayvan kategorisi daha yapılandırılmış, somut örnekleri olan bir kategori, ama K ile başlayan kelimeleri saymak istediğinde insanın içsel bir strateji oluşturması gerekir ki bu da bir yönetici/yürütücü işlevdir. İçsel strateji oluşturma, planlama bozukluğundan dolayı muhtemelen FTD demanslarda leksikal akıcılık (K, A, S) daha düşüktür.

1.1.2.3. Stroop Testi Çapa Formu: Stroop testi enterferansa direnç gösterebilme, tepki ketleme, seçici dikkat, bilgi işleme hızı ve bilişsel esnekliği değerlendirmede yaygın olarak kullanılan bir yürütücü işlev testidir. Stroop test 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiştir [14] ve bugün çok çeşitli versiyonları mevcuttur. Hepsinin amacı Stroop etkisi olarak tanımlanan bir fenomeni ortaya çıkarmaktır.

Stroop etkisi, genel olarak bireye renk-kelime uyumsuzluğu içeren görevler verildiğinde ortaya çıkmaktadır. Örneğin; "yeşil" mürekkep ile basılmış "mavi" kelimesini okuma görevi ya da okuma yerine mürekkep rengini söyleme görevi gibi. Böyle bir görev esnasında, bireyin daha otomatik olan okuma davranışını baskılayarak renk söyleme görevini yerine getirmesi gerekmektedir. Daha otomatik olan davranışın baskılanıp daha az otomatik olan renk söyleme çabası, tepki süresinde uzamaya sebep olur ve bu durum, Stroop etkisi olarak adlandırılır [14]. Stroop Testi Çapa Formu, Weintraub [15] tarafından geliştirilen bir Stroop formunun, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi (Çapa) Nöropsikoloji Laboratuvarı uyarlamasıdır. Stroop Testi Çapa Formu'nda üç bölüm ve her bir bölümde 60'ar madde yer almaktadır (Resim 1). Hastadan, önce renk isimlerini okuması; daha sonra, renkli karelerin renklerini söylemesi istenir. Hastada, okuma ve renk söyleme eğilimi oluşturulduktan sonra, enterferans durumunda, renkli kalemlerle yazılmış renk isimlerinin yazıldığı karttaki kelimeyi okumayıp, kelimenin hangi renkte basılmış olduğunu söylemesi istenir; yani, hastadan, kırmızı mürekkeple yazılmış mavi yazısını okumayıp, mürekkebin rengini söylemesi beklenir. Enterferansa direnci düşük, çeldiricilerle baş edemeyen hastalar rengi söylemek yerine yazıyı okurlar. Testi puanlarken spontan düzeltmeler, yanlışlar ve süre kaydedilir. Hastanın, "kelimeleri okumayıp rengini söylediği" bölümün süresinden, "renkli harflerle basılmış kelimeleri okuma" bölümünün süresi çıkarılır. Bu süre farkının yüksek olması, hataların ve spontan düzeltmelerin sayısının fazla olması, kişinin dikkatinin kolay çelinebilir durumda olduğunu ve kişinin uygun olmayan cevap eğilimlerini bastırmada güçlük yaşadığını gösterir. Okuma becerisi henüz otomatikleşmemiş ya da renk adlandırma güçlüğü yaşan kişilerde Stroop testi uygulanmamalıdır. Böyle durumlarda okuma bastırılması gereken çeldirici olmaktan çıkar, kişi için okumaktansa rengini söylemek çok daha kolay olur. Ayrıca renkleri karıştıran birinin kendini tutamayıp yazıyı okuduğu için mi yoksa rengin adını karıştırdığı için mi yanlış renk söylediğini bilemeyiz, dolayısıyla bu durumdaki kişilere uygulanan Stroop testi geçersizdir, değerlendirilmeye katılmamalıdır.

Ülkemizde kullanılan bir diğer Stroop Testi, orijinal Stroop Testi ile Stroop Testi'nin Victoria formunun bileşimiyle hazırlanmıştır. Bu forma Stroop Testi TBAG Formu adı verilmiştir ve BİLNOT bataryası kapsamında güvenirlilik ve geçerlilik analizleri yapılmış ve normatif verileri toplanmıştır [8].

Stroop Testi frontal lob hasarına duyarlı bir test olarak bilinmektedir; ancak Stroop Testi gibi karmaşık görevler sırasında beyin aktivitesinin frontal loblar ile sınırlı kalmayarak daha geniş bir nöral ağa yayıldığı bildirilmiştir [16]. Perret, sol frontal hasarlı hastaların Stroop görevlerinde başarısız olduğunu tespit etmiştir [17]. Stroop Testi performansının frontal lob lezyonları dışında; Alzheimer hastalığı [18], FTD ve Parkinson hastalığı [19] gibi nörolojik hastalıklar ile dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu [20-21], majör depresyon [22] ve şizofreni [23] gibi birtakım psikiyatrik bozukluklarda etkilendiği bildirilmiştir.



Resim 1. Stroop Test Çapa Formu

1.1.2.4. İz Sürme Testi (Trail Making Test): İz Sürme Testi Halstead-Reitan Bataryasına dahildir ve Amerika Birleşik Devletler Ordusu'nda görevli psikologlar tarafından geliştirilmiş olup [24], tüm dünyada yaygın olarak kullanılan nöropsikolojik testlerden birisidir. Çalışma belleği, görsel tarama, mental iz sürme, set değiştirme ve psikomotor hız gibi yürütücü işlevleri ölçen İz Sürme Testi ayrıca görsel-mekânsal beceri ve motor yetenekleri gerektiren bir testtir. İz Sürme Testi, A ve B olmak üzere iki formdan oluşmaktadır. Bir yürütücü işlev testi olan İz Sürme Testi'nin A ve B formu görsel tarama, el göz koordinasyonu ve bilgi

işleme hızını ölçer, B formu ayrıca bir yürütücü işlev olan uyaran kümeleri arasında geçiş yapma yani set değiştirme ve sıralamayı takip edebilmeyi değerlendirmektedir [25]. A formu, 1'den 25'e kadar sayıların dairelerin içine dağıldığı sayfadır. Sayıları sırayla mümkün olduğunca hızlı birbirine bağlayan çizgiler çizmesi yönünde yönerge verilir. B formu, 1'den 13'e kadar sayıların ve A'dan L'ye kadar harflerin dairelerin içine yerleştirildiği bir sayfadır. Hastaya sayıları ve harfleri sırayla sayılar ve harfler arasında dönüşümlü olarak (1-A-2-B, vb.) birbirine bağlayan çizgiler çizmesi yönergesi verilir. Hastaya her görevin uygulanmasından önce kısa örnek öğeler sunulur.

Sınırlı görsel veya motor becerilerine sahip olan hastalarda kullanılmak üzere İz Sürme Testi'nin sözlü versiyonu geliştirilmiştir [26]. Benzer sebeplerle Öktem Sessel İz Sürme Testi, Prof. Dr. Öget Öktem Tanör tarafından geliştirilmiştir. Test, geçerlilik, güvenirlik ve normatif verileri toplama aşamasındadır ve süreç devam etmektedir. Hastaya şöyle yönerge verilir. "Bugün ayın 20'si ve günlerden Pazartesi diye düşüneceğiz. Ayın 20'si Pazartesi'den başlayacağız ve geriye doğru ineceğiz: '20 Pazartesi, 19 Pazar, 18 Cumartesi' diyerek, ayın tarihini ve günü geriye doğru söyleyeceğiz. Ayın 1'ine kadar ineceğiz. Tamam mı?". Deneğin iyice anladığına emin olunca, yönergenin devamı olarak "Şimdi başlıyoruz. '20 Pazartesi' diyerek başlayın". Denek 20 dediği anda saniye tuşuna basıyoruz. "20 Pazartesi, 19 Pazar, 18 Pazartesi, ayy Cumartesi" şeklinde hata yapıp kendi düzelttiyse, yanlış olan Pazartesi ve düzelttiği Cumartesi'nin yanına (k) harfi koyup, hata yaptığını ama kendisinin spontan düzelttiğini belirtmiş oluyoruz. "17 Cuma, 16 Perşembe, 17..." der ve düzeltmezse biz "16 Perşembe, demiştiniz?" diye hatırlatıyoruz, hala düzeltmezse "15...?" diye düzeltiyoruz ve her durumda oraya (b) harfi koyup, deneğin düzeltemediği bir hata yaptığını, bizim düzelttiğimizi belirtmiş oluyoruz. Tabii hasta testin son kelimesi olan Çarşamba'yı söyleyince, anında yine kronometreye basıp süreyi durduruyoruz.

Bir diğer İz Sürme Testi versiyonu Renkli İz Sürme Testidir. Renkli İz Sürme Testi, Dünya Sağlık Örgütünün (World Health Organization - WHO) 1989'da orijinal iz sürme testinin duyarlılığı ve özgüllüğü bakımından benzer ancak kültürler arası bağlamlarda daha geniş bir uygulama alanı sağlayacak bir test geliştirme talebine yönelik olarak geliştirilmiştir [27]. 1'den 25'e kadar rakamlar sarı ve pembe renklerle basılmıştır. Form 1'de renklere dikkat etmesi beklenmemektedir. Sadece 1'den 25'e kadar sırasıyla sayıları çizgilerle birleştirecektir. Form 2'de ise renkler arasında set değiştirmesi beklenmektedir. Uyaranların dönüşümlü ve sıralı olmasına dikkat gerektiren bölünmüş bir dikkat bileşeni sunar.

1.1.2.5. Wisconsin Kart Eşleme Testi [Wisconsin Cart Sorting Test (WCST)]: WCST, ilk olarak 1948 yılında Berg tarafından geliştirilmiştir [28]. İlk geliştirme amacı soyutlamanın korunup korunmadığını anlamak olmakla birlikte kavramsallaştırma, mental esneklik, problem çözme, kategori oluşturma ve kategori değiştirebilme ve aynı zamanda karmaşık dikkat becerisini de ölçmektedir. Bu testte, hastanın önünde sırasıyla dizilmiş bir kırmızı üçgen, iki yeşil yıldız, üç sarı artı işareti, dört mavi daire vardır. Bu kartlar kırmızı, yeşil, sarı ve mavi renklerde ve üçgen, yıldız, artı ve daire şeklinde ve birli, ikili, üçlü ve dörtlü olacak biçimde düzenlenmiştir. WCST'de (Resim 2) iki tane 64 karttan oluşan deste vardır. Hastanın yapması gereken ilk destenin üstünden bir kart alıp, bu kartın uyaran kartlarından hangisi ile eşleştiğini bulmaktır. Yönerge verirken hastaya neye göre nasıl eşleyeceğine dair ipucu verilmemelidir. Hastanın yaptığı her eşlemeden sonra 'doğru' ya da 'yanlış' olduğuna dair geri bildirimde bulunulur. Hastadan, geri bildirimlerden yararlanarak eşleme kuralını tespit etmesi beklenmektedir. Eşleme kuralı kısaca şöyledir: Önce renk kuralına göre eşleme yapılmalıdır. Hasta renk ile eşleşen üst üste 10 tane doğru eşleme yaptığında kural değişmektedir. Artık hastanın şekil kuralına göre eşleme yapması beklenmektedir. Hastanın şekil dışındaki tüm eşlemeleri için "yanlış" geri bildiriminde bulunulur. Hasta üst üste 10 tane doğru eşleme yaptığında bu sefer miktar kuralına göre eşleme yapması beklenir. Artık miktar dışındaki eşlemelerin hepsine "yanlış" geri bildiriminde bulunulur. Miktar kategorisi tamamlandığında hastanın bir kez daha sırasıyla renk, şekil ve miktar kategorilerine göre eşleme yapması gerekmektedir. Hasta 6 kategoriyi oluşturduğunda ya da 128 kartın tamamını kullandığında teste son verilir. Hastanın, renk, şekil ve miktara göre eşleme yapılabileceği fikrine ulaşması için soyutlama becerisinin korunuyor olması gerekmektedir. Frontal karmaşık dikkat sisteminde bir bozukluk olduğuna ilişkin bir hata tipi perseverasyonlardır. Hastalar iki tip perseverasyon hatası yapabilir: Birincisi, ilk eşleme kategorisi renk olduğu halde hasta ısrarla şekil veya miktar kategorisine koymaya devam eder, geri bildirimlerden yararlanmaz. İkincisi, bir önceki kategoriye takılıp kalma. Örneğin: Renk kategorisi ile başlamıştır ve üst

üste 10 kere doğru eşleyerek renk kategorisini tamamlamıştır. Artık şekil kategorisine göre eşleme yapması beklenmektedir. Geri bildirimlere rağmen hasta bir önceki kategoriye göre eşleme yapmaya devam eder. Perseverasyon tipi hataların dışında, frontal karmaşık dikkat bozukluğunun varlığına işaret eden diğer hata tipi "kurulumu sürdürememe" şeklindedir [2]. Hasta belli bir eşleme ilkesine göre eşleme yapmaktayken ve klinisyen "doğru" diye geri bildirim veriyorken hastanın eşlemek üzere eline aldığı kartı o sırada "doğru" geri bildirimini alan özelliğe göre değil de, kartın başka özelliğinin hastanın dikkatini çeldirmesi sonucunda, o başka özelliğe göre yanlış bir eşleme yapmasıdır. Genellikle hastalar kartı eşledikten hemen sonra yanlış yaptıklarını fark eder ve "oraya değil buraya koyacaktım" derler. Bunu söylemesi, hastanın, sonraki kartları doğru eşleyeceğinin garantisi değildir. Hasta sonraki eşlemelerde de neredeyse bile bile, ama elinde olmadan yanlış eşleme yapabilir. Bu durumda hasta eşleme kuralını bulabilmesine rağmen kartın diğer özellikleri onun için çeldirici olduğundan yanlış eşleme yapmakta ve kurulumu sürdürememektedir. Örneğin, şekil kategorisine göre eşleme yaparken üst üste 5-6 kere doğru eşleme yapabilen hasta elindeki kartın miktarına aldanıp, uyaran kartlarından şekil kategorisine uyan ile değil, miktar kategorisine uyan ile eşleştirme yapabilir. Bu durum dikkatini sürdürememe ve çeldiricilerle baş edemediği için olabildiği gibi kendini tutamama, disinhibisyon sebebiyle de olabilmektedir. Frontal lezyonlu hastalarda, genellikle, perseverasyon miktarı ve kurulumu sürdürme hataları fazla iken, Alzheimer hastaları, kuralı soyutlayamadıkları için 3 tip kategoriyi bulamaz ve kategori oluşturamazlar [29]. Bu testin bilgisayar aracılığıyla uygulanan versiyonları da kullanılmaktadır. Daha genç hastalarda bilgisayar aracılığıyla uygulanan versiyonu tercih edebilmekle birlikte, yaşlı hastalarda klasik versiyonunu uygulamak daha uygun olur. WCST'nin normatif verileri BİLNOT bataryası kapsamında toplanmıştır [8].

1.2. Akıl Yürütme, Soyutlama, Plânlama, Sıralama:

Yürütücü işlev testleri, yürütücü işlevler başlığı altında ele alınan akıl yürütme, soyutlama, plânlama, sıralama gibi bir dizi zihinsel işlevi değerlendirirler. Bu testler içinde akıl yürütme ve soyutlama becerilerini değerlendirmek için en sık kullanılan testler Atasözü Yorumlama Testi ve WAIS-R İkili Benzerlikler Alt Testi'dir. Afazik hastalarda akıl yürütmeyi Standart Progresif Matrisler Testi ile ölçebiliriz. Daha önce bahsettiğimiz WCST karmaşık dikkat işlevini değerlendiren bir test olmasının yanında soyutlama, hipotez test etme, zihinsel esneklik becerilerini de ölçmektedir. Plânlama ve sıralama becerisini ölçen testler arasında Londra Kulesi Testi, Saat Çizimi, Luria Ardışık Çizimler Testi sayılabilir.



Resim 2. Wisconsin Kart Eşleme Testi

1.2.1. Atasözü Yorumlama ve WAIS-R İkili Benzerlikler Alt Testi: Genellikle yüksek bilişsel işlevler arasında anılan soyut görevler standart klinik araçlar kullanılarak kolayca değerlendirilebilirler. Öğrenilen bilginin manipülasyonu, soyut muhakeme, planlama ve problem çözme ve karmaşık aritmetik hesaplamalar bu işlevlere örnektir. Entelektüel gelişimin en yüksek düzeylerini temsil ettikleri için sıklıkla herhangi bir etyolojiye sahip beyin işlev bozukluğu tarafından bozulabilir. Ayrıca iyi eğitim, zekâ düzeyi ve sosyal deneyimle yakından ilişkili bir beceridir. Bu alanı ölçmek için Atasözü Yorumlama ve WAIS-R yetişkinler için zekâ testi İkili Benzerlikler Alt Testi kullanılmaktadır. Atasözünü uygun bir şekilde yorumlama yeteneği genel bilginin varlığı yanı sıra bu bilgiyi bellek deposundan geri çağırma, yeni durumlara uygulama ve soyut olarak akıl yürütme yeteneği ile de ilgilidir. Örneğin, 'Ağaç yaşken eğilir' atasözünün yorumlanması sonrası değerlendirme şu şekilde yapılabilir: Kişi somut bir yorumda bulunabilir. Ağaç çok yaşlı ise eğilmez kırılır, gençse bükülebilir, kırılmaz diye somutlaştırma yaparak cevaplandırabilir. Bu tip yorumlar zihinsel olarak engelli, düşük eğitimli

kişiler ve psikoz tanısı olan hastalarda görülebilmektedir. Erken evre demansta hastalar hala 'genç yaşta eğitimin önemi vurgulanmaktadır', diye soyut cevaplar verebilmektedir.

İkili benzerlikler testinin uygulanmasında hastaya birbirine benzemeyen iki nesne adı söylenir; hastanın görevi, bu birbirine benzemeyen iki nesnenin temel ortak yönünü tespit edip belirtmektir [30]. Soyutlama becerisi bozulmuş hastalar soyut bir ortak yön bulup söyleyemezler; bunun yerine nesneler arasındaki farkları söylerler veya somut bir cevap verirler. Örneğin, "Portakal ve muz hangi bakımdan birbirlerine benzer?" dediğimizde hasta farklı iki nesnenin arasındaki temel benzerliği açıklamasını gerektiren algısal muhakeme ve semantik ilişki kurma girişiminde bulunur. Hasta bu soruya "İkisi de meyvedir" şeklinde soyut benzerlik kurarak cevap verdiğinde 2 puan alır. Çiftteki her iki öğenin de belirli özelliklerini vurgulayan (mesela ikisinin de kabuğu soyulur) somut cevap verdiğinde 1 puan alır. Hasta, "Biri uzun biri yuvarlak" diyerek farkları belirtir veya "İkisinin benzer bir tarafı yok" diye ısrar ederse puan alamaz. Hastanın soruyu anlayıp anlamadığından emin olmak için ilk iki itemde doğru cevap hastaya söylenir ve sonraki itemleri hastanın yapması beklenir. WAIS-R İkili Benzerlikler Alt Testi eğitim düzeyinden büyük oranda etkilenir. Ayrıca, afazik hastalarda soyutlama becerisini değerlendirmek için kullanılamaz. Atasözü yorumlama becerisi erken evre Alzheimer hastalığında görece korunurken ikili benzerlikler kurma becerisinde soyut cevaplardan ziyade somutlaştırma eğilimi gözlenir.

1.2.2. Londra Kulesi Testi: Londra Kulesi testi 1982 yılında Tim Shallice tarafından geliştirilmiş olan bir yönetici işlev testidir [31]. Bu test özellikle plânlama ve problem çözme becerilerine duyarlı bir testtir. Londra Kulesi Testi, klinisyenin önünde bulunan en büyüğü üç, ortancası iki, en küçüğü bir tane boncuk alabilen farklı uzunluktaki üç çubuktan oluşan kule ile hastanın önünde bulunan her bir kule tahtası için bir yeşil, bir mavi ve bir kırmızı olmak üzere toplam üç boncuktan oluşmaktadır (Resim 3). Testte hastanın görevi testörün kule tahtasında gösterdiği desenin aynısını en az hamlede kendi kule tahtası üzerinde yapmaktır.

Frontal lob hasarlı hastalar plânlama ve sıralama becerisinde bozukluk gösterirler. Dürtüsel davranış, deneme yanılma tarzı bir yaklaşıma ve oluşturulan stratejilerin bir bilmecenin çözümünden diğerine taşınmasının engellenmesine neden olabilir [32]. Londra Kulesi yerine kullanılabilecek daha kısa ve uygulaması kolay olan ve kliniklerde sıkça kullanılan iki test Saat Çizimi Testi ve Luria Alternan Diziler Testi'dir. Londra Kulesi Testi normatif verileri bir yüksek lisans projesi kapsamında toplanılmıştır ve normları yayınlanmıştır [33].



Resim 3. Londra Kulesi Testi

2. SOSYAL BİLİŞE DAİR DEĞERLENDİRME

Sosyal biliş, bilişsel işlevlerimizin sosyal etkileşimlerde oynadığı role odaklanır. *Sosyal biliş* terimi, bozulan çeşitli sosyal yeteneklere atıfta bulunmak için kullanılmıştır (34]. Beyin fonksiyonu ve sosyal biliş arasındaki ilişkiye ilişkin önemli ilk vaka, bir kaza sonucu frontal lobu hasarlandıktan sonra davranışının değiştiği bildirilen Phineas Gage vakasıdır. Nöropsikolojik çalışmalar, beyin hasarının sosyal bilişsel süreçleri bozduğunu göstermiştir. Frontal lobların hasar görmesi, sosyal uyaranlara duygusal tepkileri ve zihin teorisi görevlerindeki performansı etkileyebilir. Sosyal biliş, bireylerin sosyal dünyayı nasıl algıladığını, yorumladığını ve tepki verdiğini inceler.

Aşağıda zihin kuramı, duygu algılama ve empatiyi içeren sosyal bilişsel işlevleri ölçmek için kullanılan testlerden bazılarından bahsedilecektir:

2.1. Zihin Kuramı: Zihin kuramı, sosyal biliş alanında önemli bir rol oynar. Bireyin kendi ve diğerlerinin zihinsel durumlarını yani inançlar, arzular, niyetler, duygular ve bilgi durumlarını anlama ve bu bilgiyi sosyal etkileşimlerde kullanma kapasitesidir. Bu kuram, insanların başkalarının bakış açılarını ve zihinsel durumlarını tahmin edebilme yeteneği üzerine

odaklanır. Bu yetenek genellikle 4-5 yaşlarında gelişmeye başlar. Çocuklar bu dönemde, diğerlerinin farklı bilgi ve inançlara sahip olabileceğini anlamaya başlarlar. Bu süreç, oyunlar, hikâye anlatımı ve sosyal etkileşimler aracılığıyla desteklenir. Zihin kuramı, beyin yapılarının ve işlevlerinin bir sonucudur. Yapılan çalışmalarda, zihin kuramının medial prefrontal korteks ve bilateral posterior tempora-parietal yolak ile ilişkili beyin bölgelerinin aktivasyonuna dayandığı gösterilmiştir [35]. Diğer bir taraftan, zihin kuramının bilişsel ve afektif olmak üzere farklı iki bileşeninin olduğu ve bu iki bileşenin farklı yetenekleri, psikolojik mekanizmaları ve nöral döngüleri içerdiği ve dolayısıyla bu bileşenlerin ayrı prefrontal devrelerin aktivitesine dayandığı belirtilmektedir. Shamay-Tsoory ve Aharon-Peretz [36], bilişsel ve afektif zihin kuramının becerisinin kısmen birbiri ile bağlantılı olmasına rağmen, ayrılabilir olduğunu ve farklı nöroanatomik bağlantılara sahip olduğunu öne sürmüştür. Genel olarak, bilişsel zihin kuramının diğer kişilerin düşünce, inanç ve niyetlerine atıf yapma becerisini içerirken; afektif zihin kuramı kavramı içinde diğerlerinin duygu, his ve afektif durumlarını anlama becerisi yer alır. Zihin kuramı, kültürel ve bireysel farklılıklardan etkilenir. Farklı kültürler, sosyal biliş ve zihinsel durumların anlaşılmasında farklı yollar geliştirebilir. Ayrıca, bireysel deneyimler ve sosyal çevre zihin kuramının gelişiminde önemli rol oynar. Zihin Kuramı, insanların sosyal dünyada başarılı bir şekilde etkileşimde bulunmalarına ve başkalarını anlamalarına olanak tanıyan kritik bir bilişsel beceridir.

2.1.1. Tuhaf Hikayeler Testi (Strange Stories Test): Sosyal duygusal agnozinin duygusal yönü genellikle Tuhaf Hikayeler testi ile değerlendirilir. Happé [37] tarafından geliştirilmiştir. Hikayeler ve senaryolar üzerinden zihin kuramı becerileri değerlendirilir. Katılımcılara, karakterlerin belirli duygusal ve zihinsel durumları sergilediği 24 kısa hikâye ve fiziksel durumu anlamayı değerlendirmek için 6 kontrol hikayesi anlatılır. Hastaya iki grup hikâye sunulur: insanların duygusal durumlarına atıfta bulunan sosyal hikayeler ve fiziksel davranışlara atıfta bulunan fiziksel hikayelerden oluşur. Başkalarının duygusal durumlarını belirlemede eksiklikleri olanlar, duygusal hikayelerle ilgili soruları yanlış cevaplayacaklar, ancak fiziksel hikayelerle ilgili soruları doğru cevaplayacaklardır. Bu durum hikayeleri anlamalarının bozulmadığını, bunun yerine başkalarının duygusal durumlarını anlamalarının bozulduğunu gösterir. Test hikayelerinde, beyaz yalan, yalan, espri, yanlış anlama, mış gibi yapma, hile, çifte blöf, zıt duygular ve iğneleme ile ilgili hikayeler yer almaktadır. Örneğin iğneleme içeren bir hikâyede, karakter annesi en sevdiği yemeği getirdiğinde umursamaz görünür. Bunun üzerine karakterin annesi "Bu çok güzel. Değil mi? İşte ben buna kibarlık derim" der. Hikayelerde anlamayı ve yargılamayı değerlendiren iki test sorusu mevcuttur. Sırası ile bu sorular: "X'in söylediği doğru mudur?" ve "X neden böyle bir şey söylemiştir?" Hastanın, karakterlerin neden belirli bir şekilde davrandığını veya ne hissettiğini açıklamaları hakkında fikir yürütmesi gerekir. Bu nedenle, zihinsel durum hikayelerinin hem bilişsel hem de afektif zihin kuramını değerlendirdiği belirtilmektedir. İlk soruya doğru verilen yanıtlar 1 olarak puanlanırken; yanlış cevap 0 olarak puanlanmaktadır. İkinci soruda ise katılımcı 0-2 puan arasında (0 = yanlış, 1= kısmen doğru, 2 = doğru) puan alabilmektedir. 24 hikâyenin uygulanması yaklaşık olarak 15-20 dakika sürmektedir. Fletcher ve arkadaşları [37], 24 hikâye içinden 8 hikâye seçmiş ve bu hikayeler ile benzer zorlukta olan 8 kontrol hikayesi geliştirerek Tuhaf Hikayeler görevini geliştirerek kullanmıştır. Bu versiyona ek olarak, 12 hikâyeden oluşan kısa bir versiyon da çalışmalarda kullanılmaktadır [38]. Otizm spektrumuna ek olarak, epilepsi, bipolar bozukluk, şizofreni ve Alzheimer hastalığında da Tuhaf Hikayeler performansının bozulduğu öne sürülmektedir [39].

2.1.2. Gözlerden Zihin Okuma Testi (Reading Mind in the Eyes Test - Revised): Test, afektif zihin kuramı becerilerinin değerlendirilmesi için Baron-Cohen ve arkadaşları [40] tarafından geliştirilmiştir. Testin ilk versiyonunda [41] dergilerden kesilmiş göz ifadelerini içeren 24 fotoğraf yer almaktadır. Hastanın resimdeki kişinin zihinsel ve duygusal durumunu 2 seçenek arasından seçmesi istenmektedir. Gözden geçirilmiş versiyonda ise [40], aktörlere ait toplamda 37 siyah beyaz göz ifadesi fotoğrafı yer almaktadır (36 test maddesi - 1 alıştırma maddesi). Testte, katılımcıdan fotoğraftaki kişinin zihinsel ve duygusal durumunu fotoğrafın 4 köşesinde yer alan 4 ifade (1 hedef - 3 çeldirici) içinden en iyi tanımlayan ifadeyi seçerek tahmin etmesi istenir. Bu ifadeler sıkılmış, düşünceli, neşeli gibi kelimeleri içermektedir. Testin Türkiye standardizasyon çalışmaları mevcuttur [42]. Yıldırım ve ark. [42], tarafından yapılan çalışmada 32 resim üzerinden değerlendirme yapılmaktadır. Testin uygulanma süresi yaklaşık olarak 5-6 dakikadır. Psikoz ve şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, FTD, madde

bağımlılığı, epilepsi, Huntington hastalığı gibi birçok hastalıktaki bozulmaları test başarılı bir şekilde saptayabilmektedir [39]. Test performansı sözcük dağarcığı ve görsel mekânsal işlevler tarafından olumsuz etkilenmekle birlikte zihin kuramını değerlendirmek için en sık kullanılan ölçüm araçlarından biridir.

2.1.3. Faux Pas Testi (Pot Kırmayı Tanıma Testi): Pot kırmayı tanıma testi, ilk olarak çocukların zihin kuramı becerilerini değerlendirmek için geliştirilmiştir [43], sonrasında testin yetişkinler için kullanılan versiyonu da oluşturulmuştur [44] ve 2002 yılında Gregory ve diğerleri tarafından [45] gözden geçirilen bu test, yirmi hikaye içerir. Pot kırmayı tanıma testi, kişinin belirli durumlarda sosyal olarak ne kadar becerikli olduğunu ölçer. Bu test için, bir pot kırma, yanlışlıkla başka bir kişiyi rahatsız eden bir ifade veya eylem olarak kabul edilir, yani karakterlerden biri uygunsuz, kaba veya yanlış bir şey söyler. Test sırasında, hastaya çeşitli sosyal durumlar anlatılır ve daha sonra hikayedeki kişilerden birinin bu durumdan rahatsız olup olmayacağı sorulur. Sosyal becerileri bozulmuş bir kişi, hikayelerdeki karakterlerin yaptığı hataları tespit etmekte zorluk çekecektir. Hem bilişsel hem de afektif zihin kuramını değerlendiren testte, 10 pot kırma (faux pas) ve 10 kontrol hikayesi yer almaktadır. Pot kırma hikayelerinde, bir kişi farkında olmadan başka bir kişiyi kıracak şekilde davranmaktadır. Kontrol hikayelerinde ise herhangi bir pot kırma durumu bulunmamaktadır. Hikayeler okunduktan sonra, hastaya sorular sorulur: Birisi yanlış bir şey mi söyledi? Eğer evetse, kim? Neden böyle söyledi? Sizce diğer kişi nasıl hissetti? gibi 7 tane soru sorulur. Bu sorular hastanın cevabını doğrulamak içindir. Faux-pas'ın ne olduğunu ve bunun kasıtsız olduğunu anlayıp anlamadığını görmek için kullanılır. Bu sorulardan 5 tanesi doğrudan pot kırma durumu ile ilişkilidir (pot kırmayı saptama, uygunsuz durumu anlama, niyet, inanç ve empati). Son 2 soru ise hikâyeyi anlama ve hatırlamayı kontrol eden sorulardır. Pot kırma ile ilgili hikayelerde sorulardan alınan puanlar 0-2 arasında değişmekle birlikte, kontrol hikayelerinden 0 ya da 1 puan alınmaktadır. Toplamda maksimum alınabilecek puan 60 puandır. 10 hikâyeden oluşan testin 5 pot kırma hikayesi - 5 kontrol hikayesi şeklinde uygulanan kısa versiyonunun geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır [46].

2.2. Empati: Empati genellikle başkalarının bakış açısını üstlenme, deneyimlerini anlama, hissetme ve bunlara yanıt verme yeteneği olarak tanımlanabilir. Empati, diğer insanların duygusal durumlarını anlamayı içerdiğinden, karakterize edilme şekli, duyguların karakterize edilme biçiminden kaynaklanır. Örneğin, duygular bedensel duygularla karakterize ediliyorsa, bir başkasının bedensel duygularını anlamak empatinin merkezi olarak kabul edilecektir. Öte yandan, duygular inanç ve arzuların bir kombinasyonu ile karakterize ediliyorsa, o zaman bu inançları ve arzuları anlamak empati için daha önemli olacaktır. Bilişsel empati, duygusal empati diye kabaca iki kavrama ayrılır. Duygusal empati, bir başkasının zihinsel durumlarına uygun bir duygu ile yanıt verme yeteneğidir. Duygusal olarak empati kurma yeteneğimiz bir başkasının duygusal veya uyarılma durumundan etkilenmeye, yani duygusal bulaşmaya dayanır [47]. Bilişsel empati bir başkasının bakış açısını veya zihinsel durumunu anlama yeteneğidir. Bilişsel empati ölçümleri arasında öz bildirim anketleri ve davranışsal ölçümler yer alsa da 2019 meta-analizi [48] öz bildirim ile davranışsal ölçümler arasında yalnızca çok düşük bir ilişki buldu ve bu da insanların genellikle kendi bilişsel empati yeteneklerini doğru bir şekilde değerlendiremediklerini gösteriyor. Duygusal ve bilişsel empati birbirinden bağımsızdır. Yani duygusal olarak güçlü bir şekilde empati kuran biri, bir başkasının bakış açısını anlamada mutlaka iyi değildir. Empati ölçümleri sıklıkla hastalarının, basılı bir ankete Likert tarzı sayısal yanıtlar kullanarak kendi yetenekleri veya empati kapasiteleri hakkında kendi kendilerine rapor vermelerini gerektirir. 2019 tarihli bir meta analiz, bilişsel empatinin öz bildirim ölçümlerinin geçerliliğini sorgulamaktadır ve bu tür öz bildirim önlemlere karşılık gelen davranışsal ölçümlerle ihmal edilebilir derecede küçük korelasyonlara sahip olduğunu bulmuştur [48]. Öznel benlik algılarını gözlemlenebilir davranışlarla dengelemek, empatinin daha güvenilir bir şekilde değerlendirilmesine katkıda bulunmaya yardımcı olabilir.

2.2.1. Kişilerarası Tepkisellik İndeksi [Interpersonal Reactivity Index (IRI)]: Empatinin çok boyutlu bir değerlendirmesini sağlayan, ilk olarak 1983'te yayınlanan ve hala sık kullanımda olan en eski yayınlanmış ölçüm araçları arasındadır. Duygusal ve bilişsel empatinin alt bölümlerini kapsayan yedi maddelik dört ölçeğe bölünmüş 28 maddelik bir öz bildirim anketinden oluşur [49] . Bu ölçek bilişsel ve afektif empatiyi ölçmektedir. Ölçeğin içinde dört alt ölçek bulunmaktadır. Perspektif alma alt ölçeği, diğer kişilerin bakış açılarını zihinsel olarak canlandırabilme

becerisini değerlendirirken; fantezi alt ölçeği kitap ve filmlerdeki kurgusal karakterler ile empati yapma eğilimini değerlendirmektedir. Ölçeğin diğer alt ölçekleri olan kişisel rahatsızlık alt ölçeği, diğer kişilerin yaşadığı rahatsızlıkların gözlenmesi durumunda katılımcıların nasıl tepki verdiğini ölçerken; empatik ilgi alt ölçeği katılımcıların diğer kişilerin duygu ve deneyimlerine karşı ilgisini ölçmektedir. Her bir alt ölçek 5'li likert sistemde puanlanan 7 madde ile değerlendirilmektedir (1 = beni hiç tanımlamıyor, 5 = beni çok iyi tanımlıyor) ve bazı maddeler ters puanlanmaktadır. Ölçeğin uygulama süresi yaklaşık 15 dakikadır. Ölçeğin, otizm, şizofreni, epilepsi, Alzheimer hastalığı, hafif bilişsel bozukluk, Huntington hastalığı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, post travmatik stres bozukluğu, frontotemporal demans, depresyon, Multipl skleroz ve travmatik beyin hasarı gibi hastalıklardaki empati bozulmalarını saptamada başarılı olduğu gösterilmiştir [39]. Türkçe güvenirlik ve geçerlilik çalışması Engeler ve Yargıç [50] tarafından yapılmıştır.

2.2.2. Empati Ölçeği (Empathy Quotient): Daha yeni öz bildirim araçları arasında Baron-Cohen ve Wheelwright [51] tarafından geliştirilen Empati Ölçeği, 60 maddelik bir ölçektir. Maddelerden 40'ı empatiyi değerlendirirken; 20 madde çeldirici özelliktedir. Maddeler 4 seçenek üzerinden yanıtlanmaktadır (1 = kesinlikle katılmıyorum, 4 = kesinlikle katılıyorum). Empatiyi değerlendiren 40 madde puanlamada kullanılmaktadır ve bu puanlar 0-2 arasında değişmektedir. En az empatik 2 yanıta 0 puan, en empatik yanıta 2, ikinci empatik yanıta 1 puan verilmektedir. Dolayısıyla, ölçekten alınabilen toplam puan 0 ile 80 arasında değişmektedir. Ölçeğin empatiyi değerlendiren 22 madde ve 18 çeldirici maddeden oluşan 40 maddelik kısa versiyonu [52] bulunmaktadır. Birçok dilde kullanılan ölçeğin Türkiye çalışması da mevcuttur [53].

2.3. Duygu Algılama: Sosyal algılama ile ilişkili olan duygu algılama, yüz ifadelerinin, prozodinin (ton, vurgu ve ritim gibi konuşmanın özellikleri), mimik ve duruşların ya da tüm bu uyaranların farklı kombinasyonlarının algılanması, tanınması ve kategorize edilmesi süreçlerini içermektedir [54]. Duygu algılama süreçleri içinde en çok yüz ifadeleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Gözler, en dinamik ve sosyal uyaran hakkında en fazla bilgiyi veren kaynaklardan biridir. Bakışların yönü de açık dikkat geçişlerini açığa vurur ve dolayısıyla diğer kişilerin zihinsel durumları hakkında bilgi taşır. Bu nedenle, göz ifadeleri ve bakışlar duygu tanıma alanı için önem taşımaktadır. Yüzdeki duyguyu tanımaya ek olarak, ses, dokunma, vücut hareketleri ve duruş ile ilgili bilgiler de duygu içerikli iletişim için kaynaklık yapmaktadır. Sosyal duygusal agnozi, yüz ifadelerini, beden dilini ve ses tonlamasını algılayamamaktadır. Bu bozukluğu olan bir kişi, sosyal durumlarda başkalarının duygularını sözsüz olarak algılayamaz ve normal sosyal etkileşimleri sınırlar. Bu durum, ses, jest ve yüz ifadesindeki sözel olmayan sosyal duygusal ipuçlarına karşı işlevsel bir körlüğe neden olur. Bu tür agnoziye sahip kişiler, dış sosyal olayların motivasyonel ve duygusal önemini belirleme ve tanımlamada zorluk çekerler ve dışarıdan duygusuz görünebilirler.

2.3.1. Penn Duygu Tanıma Testi [Penn Emotion Recognition Test (ER-40)]: Duygu tanıma ölçümü için kullanılan bu testte, hastalara 40 yüz sırasıyla gösterilir ve her bir denemede yüzün hangi duyguyu gösterdiğini belirlemeleri istenir. Beş cevap seçeneği vardır: Mutlu, Üzgün, Kızgın, Korkmuş ve Nötr [55]. Testin uygulaması yaklaşık 4 dakika sürmektedir. Her bir duygu kategorisi için 8 resim sunulmaktadır ve bu resimlerin 4 tanesi yüksek yoğunlukta, 4 tanesi ise düşük yoğunlukta duygu ifadesine aittir. Her bir duygu kategorisini canlandıran aktörler cinsiyet, yaş ve etnisite açısından dengelenmiştir. Her duygu için 4 kadın yüzü (4 x 5 = 20) ve her duygu için 4 erkek yüzü (4 x 5 = 20) kullanılır. Testten alınabilecek puan 0 ile 40 arasında değişmekle birlikte, tepki hızı da hesaplanabilmektedir. Görevin sıklıkla şizofreni hastalarındaki duygu tanıma bozukluklarını saptamada kullanılan bir ölçüm aracı [56] olduğu görülse de ve Parkinson hastalığı [57] gibi hastalıklarda da ayırt edici güce sahip olduğu belirtilmektedir.

3. BELLEK TESTLERİ:

Nöropsikoloji laboratuvarına "unutkanlık" şikâyeti ile başvuran her hastaya mutlaka bellek testleri uygulanmalıdır. Rutin uygulamalarımızda genel olarak kelime listelerini öğrenmeyi gerektiren sözel bellek testleri ve sözel olmayan bellek testleri kullanmaktayız.

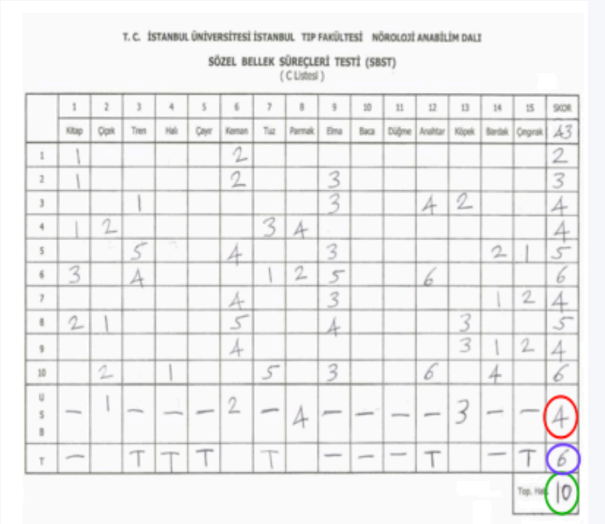
3.1. Sözel Bellek Testleri: Sözel belleği ölçmek için genellikle kelime listeleri kullanılır. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (Ö-SBST) ve California Sözel Öğrenme Testi (CVLT) ülkemizde en yaygın olarak kullanılan sözel bellek testleridir.

3.1.1. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (Ö-SBST): Öktem [58] tarafından geliştirilmiş ve Türk örneklemde normatif çalışmaları tamamlanmış bir sözel bellek testidir. Bazı yayınlanmamış lisans üstü tezlerde ve bazı yayınlarda bu testin Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test - RAVLT)'nin uyarlaması olduğundan bahsedilmektedir. Oysa Ö-SBST'nin bu test ile kelime listelerinin aynı kelimeler olmasının dışında bir benzerliği yoktur [59]. Uygulaması, puanlaması ve ölçtüğü kavramlar açısından büyük farklar bulunmaktadır. Örnek verecek olursak; RAVLT'de kelime listesi 5 kez okunur ve her seferinde akılda kalan kelimelerin söylenmesi istenmektedir. Beşinci öğrenme denemesinden sonra başka kelimelerden oluşan ikinci bir liste bir kez okunur ve gene akılda kalan kelimelerin tekrarlanması istenmektedir. En sonunda da ilk listedeki kelimeler testör tarafından okunmadan akılda kalanların hatırlanması istenir. Böylelikle ilk listenin sonraki liste üzerinde yapacağı proaktif enterferans, sonuncu hatırlamada, ikinci listenin ilk liste üzerinde yapacağı retroaktif enterferans ölçülür. Ö-SBST testinde ise, 15 kelime hastaya 10 defa okunur. Her okumadan sonra hastadan hatırlayabildiklerini hatırlaması istenir. Hastanın söylediği kelimelerin söyleniş sırası, her söylediği kelimenin altına sırasıyla 1, 2, 3,… diye kaydedilir. Böyle bir kayıt sistemi bize hastanın kelimeleri hatırlarken kullandığı bir öğrenme stratejisi olup olmadığını göstermek için önemlidir. Örneğin, Alzheimer hastaları anlamsal bağlantı pek kuramazlar; daha çok sonrasallık etkisi (Recency effect) görülür; bu hastalar listenin son işittikleri kelimelerini söylerler. Dikkati çok bozuk hastalar ise rastgele yakalayabildikleri kelimeleri söylerler. 10. denemenin sonunda eksik kelimeler için semantik ipucu verilir ve tüm kelimeler son kez pekiştirilir (son denemede çiftçi kelimesini söylemediyse tarımla uğraşan kişi diye tanımlarız ve söylemediği kelimeyi söylemesini sağlarız. İpucuna rağmen söylemedi ise çiftçiydi diye tekrar ederiz). Hastada 10 deneme yapıldıktan sonra hastaya en erken 30, en geç 40 dakika sonra kelimeleri tekrar soracağımız konusunda uyarmadan, bu süre içinde sözel olmayan başka testler yaparak zihnini meşgul ederiz. Bu sürenin ardından geciktirilmiş hatırlama denemesine geçilir. Denekten öğrenmiş olduğu kelimeleri hatırlaması istenir. Bu sürece "geri getirip hatırlama-recall" süreci denir. Deneğin hatırlayamadığı kelimeler için "tanıyarak hatırlama-recognition" denemesi yapılır. Hastaya fonemik ve semantik çeldiricilerin olduğu çoktan seçmeli tanıma listesi tek tek okunur ve hastanın doğru kelimeyi bulması beklenir. Testin uygulaması şöyledir: Hastanın yaşı, eğitim düzeyi, sosyo-kültürel özgeçmişi ve el tercihi kaydedildikten sonra, ilk test olarak hastanın oryantasyonunu ve Sayı Menzili Testi'ndeki düzeyini belirlemek iyi olur. Hastanın ileri doğru sayı menzili (digit forward) 4'ün altındaysa, bu hastanın 15 kelimeyle başa çıkması güç olacağı için, hastanın belleğine 10 kelime ya da 5 kelime ile bakmak doğru olur. Ama hastanın sayı uzamı en az ileri doğru 4, geriye doğru 3 ise Ö-SBST'nin verilmesine geçilir. Bütün test boyunca, resmi, uzak ve soğuk bir duruştan kaçınmak, güler yüzlü, onaylayıcı ve destekleyici olmaya özen göstermek gerekir. Ancak bu ortamı sağlayabilirsek hastanın gerçek performansını gösterebilme şansını ona vermiş oluruz. Birinci denemeye başlarken hastaya şu yönerge verilir: "Şimdi size 15 tane kelime okuyacağım. Beni dikkatle dinleyin, aklınızda tutabildiklerinizi tutmaya çalışın. Ben bitirdikten sonra hatırlayabildiğiniz kelimeleri siz bana söyleyeceksiniz. Tabii 15 kelime çok fazla. Az sayıda aklınızda kalacak. Ama aynı kelimelerle 10 kere çalışacağız. Çalıştıkça çalıştıkça giderek daha fazla hatırlamaya başlayacaksınız. Şimdi okuyorum, dikkatle dinleyin, benim okuduğum sıranın önemi yok, aklınızda kalan kelimeleri bana söyleyeceksiniz". Yukarıdaki yönerge verildikten sonra, testin kelimeleri hastaya her kelime arasında bir saniye bırakacak şekilde okunur. Listeyi okuyup bitirdikten sonra hastaya, "Evet, bakalım hangileri aklınızda kaldı?" diye sorulur. Ö-SBST'nin el kitabında perseverasyonlar, yanlış öğrenme, anlık bellek, öğrenme puanı, uzun süreli serbest hatırlama ve toplam hatırlama puanları oldukça detaylı bir şekilde anlatılmaktadır.

Ö-SBST testinde normal sınırlarda dediğimiz performanstan anlaşılması gereken şey şudur: Öğretilmeye çalışılan 15 kelimenin 15'ini kendi yaşı ve eğitim normları ile uyumlu deneme sayısında iken öğrenmiş olabilmektir. Ayrıca, daha sonra (30-40 dk sonra) uzun süreli bellek denemesinde (gecikmeli hatırlama) serbest hatırlama ve toplam hatırlama puanlarının gene yaş ve eğitim normları içinde olmasıdır. Örnek verilecek olursa 40 yaşında ve yüksek eğitimli birinin gecikmeli hatırlama ile 15 kelimenin tamamını hatırlaması beklenirken, 60 yaş üstünde birinin 12 kelimeyi geri getirebilmiş kalan üçünü de tanıma ile bulmuş olması normal sınırlarda bir performansa işaret edebilmektedir.

İki tip bellek bozukluğu karşımıza çıkmaktadır:

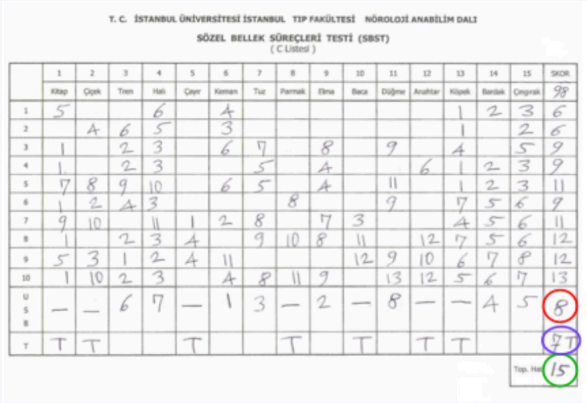
1) Primer tipte bozulma, hippokampusları ya da talamusu tutan inmelerde, Alzheimer gibi durumlarda karşımıza çıkabilir. Primer tipte bellek bozukluğu denildiğinde kastedilen şey uzun süreli bellekte "kayıt" yapma güçlüğüdür. Bunu şu şekilde anlayabilmekteyiz. Öğrenme denemeleri yapılıp araya başka testler koyarak zihin meşgul edildikten yaklaşık 30-40 dakika sonra gecikmeli serbest hatırlama yapılır. Bu aşamadan sonra hastaya hedef kelimelerin arasına semantik ya da fonemik benzerlikler içeren çeldirici kelimeler konulur ve çoktan seçmeli tanıma yaptırılır. False pozitif ya da false negatif şeklinde yanlış tanımalar varsa yani gecikmeli serbest hatırlama puanı ne olursa olsun tanıma puanı eklendiğinde toplam hatırlama 15 kelime olmuyorsa (yaş arttıkça ve eğitim farklılıklarında toplam hatırlama 14 ya da 13 kelime olabilir; norm tablosuna bakılarak karar verilmelidir) primer tipte bellek bozukluğu var denilebilir (Resim 4).



Resim 4. Primer/limbik tipte bellek bozukluğu

Resim 4'te görüldüğü gibi hasta sözel malzemeyi öğrenirken zorlanmaktadır (en yüksek öğrenme puanı: 6, öğrenme toplam puanı: 43). Gecikmeli serbest hatırlama puanı 4 kelime, çoktan seçmeli tanıma ile toplam hatırlama puanı 10 kelimeye ulaşabilmiştir. Bu durumda 5 kelime kaydedilememiş gibi görünmektedir.

2) Bir diğer bellek bozukluğu tipi ise dikkate sekonder tipte bozulma dediğimiz tarzdadır. Sekonder/Frontal tipte bellek bozukluğu ya da diseksekütif tipte bozulma kavramları da aynı duruma işaret etmektedir (Resim 5). Hastanın zorluğu uzun süreli bellekte kayıt yapma zorluğu değildir; kendiliğinden geri getirme sürecindedir. Hasta kayıt yapabildiği halde dikkatini toplayıp hedef kelimeyi bulup geri getiremediği için hatırlayamaz, çoktan seçmeli ile tanıma yaptırıldığında tüm hedef kelimeleri doğru hatırlar. Bu tip bellek bozukluğu FTD, Hidrosefali, Nörobehçet, Multipl skleroz gibi Alzheimer Demansı dışındaki demanslarda gözlenmektedir.



Resim 5. Sekonder/frontal tipte bellek bozukluğu

Resim 5'te görüldüğü gibi hasta sözel malzemeyi öğrenirken hafif düzeyde zorlanmaktadır (en yüksek öğrenme puanı: 13, öğrenme toplam puanı: 98). Gecikmeli serbest hatırlama puanı 8 kelime, çoktan seçmeli tanıma ile toplam hatırlama sayısı 15 kelimeye ulaşabilmiştir. Bu durumda hasta tüm kelimeleri kaydedebilmiş gibi görünmektedir. Sorun kaydedememek değil, dikkatini odaklayıp öğrendiklerini kendiliğinden geri getirememektedir.

3.1.2. California Sözlü Öğrenme Testi [California Verbal Learning Test (CVLT)]: CVLT, Delis ve arkadaşları tarafından sözel öğrenme ve belleğin kapsamlı değerlendirilmesine duyulan ihtiyaç için geliştirilmiştir. CVLT [60], Amerika'da en yaygın kullanılan nöropsikolojik testlerden biridir. Epizodik sözel öğrenmeyi ve belleği ölçer, işitsel-sözel kodlamayı, hatırlamayı ve tanımayı değerlendirir. CVLT'nin diğer sözel öğrenme testlerine göre epizodik belleğin daha hassas bir ölçüsü olduğu düşünülmektedir. Sadece kişinin ne kadar öğrendiğini ölçmek için değil, aynı zamanda kullanılan stratejileri ve yapılan hata türlerini de ortaya çıkarmak için tasarlanmıştır. CVLT, serbest ve ipucuyla hatırlamayı, sıra konum etkilerini (öncelik ve sonralık dahil),

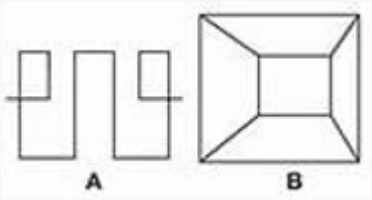
anlamsal kümelemeyi, karışmalar, perseverasyonlar, enterferansı ve tanımayı değerlendirir. Klinisyen, beş öğrenme denemesi boyunca (liste A) sabit bir sırayla, bir saniyelik aralıklarla 16 isimden oluşan bir listeyi yüksek sesle okur. Her denemeden sonra, denekten herhangi bir sırayla (yani, serbest hatırlama) olabildiğince çok kelimeyi hatırlaması istenir. Diğer sözel öğrenme testleriyle karşılaştırıldığında ayırt edici bir özellik, kelimelerin dört anlamsal kategoriden (aletler, meyveler, giysiler, baharatlar) oluşması ve kelimeleri okuma sırasında önemli olan aynı kategoriden ardışık kelime olmamasıdır. Bir denek bir kategoriden kelimeleri bir araya 'kümelerse', anlamsal organizasyon kullanıyor olması muhtemeldir. Liste A'dan iki kategoriyi (örneğin, meyve ve aletler) paylaşan ve iki paylaşılmamış kategoriye (örneğin, balık ve mutfak gereçleri) sahip bir çeldirici listesi (liste B) sunulur. Ancak, hiçbir liste belirli bir kategori için ortak kelimeler kullanmaz. Liste A'nın serbest ve ipucuyla hatırlanması hemen (kısa gecikmeli) ve 20 dakika sonra tekrar (uzun gecikmeli) test edilir. İpucuyla hatırlamada, testör denekleri kelime kategorisiyle tekrar sorar. CVLT, testörün deneklere 44 kelimelik bir liste sunduğu ve deneklerin bunun hedef kelime mi yoksa dikkat dağıtıcı mı olduğunu belirtmesi gereken bir tanıma göreviyle sona erer. Bazı dikkat dağıtıcılar hedef kelimelerle anlamsal kategorileri paylaşırken diğerleri fonemik olarak benzer kelimelerdir. 44 kelimelik liste, insanların günlük aktivitelerinde karşılaştıkları bir aktivite olduğu öne sürüldüğü için alışveriş listesi gibi sunulur. California Sözlü Öğrenme Testi-II [61], orijinal California Sözlü Öğrenme Testi'nin güncellenmiş bir versiyonudur. California Sözlü Öğrenme Testi-I'in Türkçe norm çalışması yapılmıştır [62].

3.1.3. Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlatma Testi [Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)]: Bushke (Buschke, 1984), FCRST ile bilişsel işlevlerdeki normal yaşa bağlı değişikliklerle karıştırılmayan bir bellek değerlendirmesi elde etmek için dikkat ve bilişsel işlemeyi kontrol eden koşullar altında belleğin bir ölçüsünü sağlamayı amaçlamaktadır [63]. Öğrenme koşullarını kontrol ederek belleği test etmek, Alzheimer hastalarının kodlama ve depolama eksikliklerini, muhtemelen bozulmuş dikkat, verimsiz bilgi işleme veya etkisiz geri çağırma işlemlerine ikincil olan normal yaşlanmayla ilişkili bellek eksikliklerinden ayırt etmek için önerilmiştir. Sağlıklı yaşlı deneklerde oluşan geri çağırma eksikliklerinin, kontrollü öğrenme prosedürleriyle iyileştiği bilinmektedir. Sonuç olarak, kontrollü öğrenme prosedürleri normal yaşlanma ve demans tarafından üretilen farklılıkları genişleterek ayırt edici geçerliliği iyileştirmelidir. Bu nedenle, Uluslararası Çalışma Grubu (International Workplace Group - IWG) Alzheimer hastalığının erken teşhisi için, belleği FCSRT ile ölçmeyi önermiştir [64-65]. Hastalığın en erken evrelerini yakalayabilen bir tanı seti araç sağlayarak, yeni kriterler bazı amnestik hafif kognitif bozukluk (aMCI) vakalarını semptomatik prodromal Alzheimer hastalığı olarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

3.2. Sözel Olmayan Bellek Testleri: Sözel olmayan bellek için geliştirilmiş testler içinde Camden Görsel Tanıma Belleği Testi [66], WMS-R Görsel Üretim Alt Testi ve Rey Karmaşık Şekil Testi en yaygın olarak kullanılanlar arasında yer alır. Eğitim düzeyi düşük, eline kalem almamış hastalara çizim gerektiren testleri uygulamak uygun değildir. Düşük eğitimli hastaların görsel belleğindeki bozulmanın çoğu kere düşük eğitimli olup kalem ile arasının iyi olmamasından mı, dikkat bozukluğundan mı olduğunu ayırt etmek güç olabilir. Bu durumda çizim gerektirmeyen testler tercih edilmelidir. Camden Görsel Tanıma Belleği bunun için iyi bir seçenek olabilir. Dilin ön planda olduğu demanslarda ve epilepsi cerrahisi öncesi sadece sözel belleği değerlendirmek yeterli olmayabilir. Böyle bir durumda da bellek işlevlerinin korunup korunmadığını anlamak için sözel olmayan bellek testleri önemli olmaktadır.

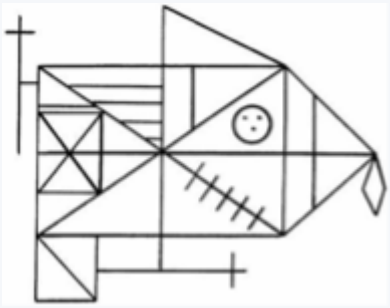
3.2.1. WMS (Wechsler Memory Scale) Görsel Üretim Alt Testi: Belleğin klinik ölçümlerinde kullanılan WMS'nin Görsel Üretim Alt Testi A, B ve C kartları olmak üzere üç karttan oluşmaktadır (Resim 6). İlk kart hastaya sadece 10 saniye gösterilir, hastanın kart önünde olmadan karttaki şekli çizmesi istenir. İkinci kart da hastaya aynı şekilde uygulanır. Üçüncü kart yan yana iki şekil içerdiği için hastaya 13 saniye kadar gösterilir ve bu sürenin ortasında hasta karttaki iki şekle de dikkat etmesi için uyarılır ve kart kaldırıldıktan sonra hastanın gördüğü şekilleri çizmesi istenir. Birinci, ikinci ve üçüncü kartları içeren bu ilk uygulama anlık hatırlama uygulamasıdır. Bu uygulama bittikten sonra, hastanın hiç çizemediği veya eksik çizdiği şekiller için, gerekirse bakarak kopyalama yaptırılır. Bu aşamanın ardından hastaya sözel materyali olan başka testler uygulanır ve 30 dakika geçtikten sonra, en başta gösterilen üç kartta yer alan şekilleri tekrar çizmesi istenerek uzun süreli hatırlama ve tanıma denemesi yapılır. WMS'nin Görsel Üretim Alt

Testi'nin normal örneklem için normatif verileri bir psikoloji yüksek lisans projesi çerçevesinde toplanmıştır [67].



Resim 6. WMS'nin Görsel Üretim Alt Testi C Kartı

3.2.2. Rey Karmaşık Şekil Testi (Rey Complex Figure Test): Bu test, 1941 yılında Rey tarafından geliştirilmiştir ve hastanın yapılandırma yetisini, görsel algısal yetilerini ve görsel bellek işlevini değerlendirir. Bu testin çeşitli versiyonları vardır ve bunlar puanlama sistemi, uygulanan bölümler ve uygulamalar arası süre bakımından farklılık gösterirler. Örneğin, bazı araştırmacılar anlık hatırlama bölümünü kullanmazken [68], bazıları da [2] kopyalama, anlık hatırlama ve geciktirilmiş hatırlama kullanmaktadır. Bazı versiyonlara tanıma uygulaması ve eşleştirme uygulaması bölümleri de eklenmiştir. Kopyalama uygulaması, yapılandırma yetisinin seviyesini değerlendirmek için kullanılır. Araya giren zaman zarfında ne kadar bilginin akılda tutulduğunu belirlemek için, anlık hatırlama uygulaması ile gecikmeli hatırlama uygulaması karşılaştırılabilir. Bu testin içerdiği şekil karmaşık bir şekil olduğu için okuma yazma bilmeyen ve ilkokul mezunu hastalarda uygulanmasında zorluklar yaşanabilmektedir. Yüksek eğitim düzeyindeki kişilerde demansın erken evresindeki hafif düzey bulguları tespit etmekte yararlı bir testtir. Ayrıca çocuk ve ergen nüfus için de uygun bir testtir. Rey Karmaşık Şekil Testi (Resim 7) dört aşamada uygulanmaktadır. Öncelikle, uyaran kart hastanın önüne konulur ve bakarak kopyalaması istenir. Kopyalamanın kaç dakika sürdüğü ve kopyalamanın bitiş saati tam olarak kaydedilmelidir. Çünkü uzun süreli hatırlama denemesi, kopyalama işleminin bitiminden 30 dakika sonra yapılacaktır. Kopyalama sonrası uyaran kartı ve kopyalama yapılan kâğıt hastanın görüş alanından kaldırılır. Hastaya bunun bir bellek testi olduğu ve sonra hatırlaması gerektiği söylenmemelidir. İkinci aşama, anlık hatırlama uygulamasıdır. Anlık hatırlama uygulaması için hastayla ya 3 dakika boyunca sohbet edilir ya da araya bu süreyi dolduracak görsel uyaran içermeyen bir test konulabilir. Leksikal akıcılık testi bunun için uygun olabilir. Üç dakika sonra hastaya boş bir sayfa verilir ve az önce kopyaladığı şekli aklından çizmesi beklenir. Hastaların ilk tepkisi "çok zor aklımda hiçbir şey kalmadı" olabilir. Böyle bir durumda hastayı cesaretlendirmek iyi olur ve şeklin tek bir parçası, ufak bir detay, eksik ya da yanlış olduğunu düşünse de çizmesinin değerli olduğu söylenir. Anlık hatırlama denemesi bittikten sonra araya görsel uyaran içermeyen başka testler konulmalıdır. Kopyalamadan 30 dakika sonra üçüncü aşamaya yani uzun süreli hatırlama (geciktirilmiş serbest hatırlama) denemesine geçilmelidir. Dördüncü aşama tanıma denemesidir. Uzun süreli serbest hatırlamanın hemen peşinden 4 sayfadan oluşan şeklin parçaları gösterilir ve doğru olanları işaretlemesi beklenir. Tanıma denemesi 24 geometrik şekilden oluşur. On ikisi uyaran şeklin puanlama elementleri, diğer 12'si ise çeldiricilerdir. Kişi 24 unsurdan hangilerinin uyaran şekle ait olduğunu göstererek tanımalıdır.



Resim 7. Rey Karmaşık Şekil Testi

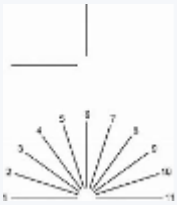
Rey Karmaşık Şekil Testi'nin uygulaması sırasında örgütsel ve sıralı performansları takip edebilmek için bazı profesyoneller renkli kalemler ya da tükenmez kalem kullanır. Birçoğu her bir çizim bölümü tamamlandığında kalemin renginin değiştirilmesini önerir. Diğer taraftan, dikkat bozukluğu ön planda olan bireylerin performansı kalem değiştirirken dikkatleri kolayca dağılabileceğinden oldukça düşebilir. Ayrıca kalemlerin ne zaman değiştirildiği değerlendirmede zorluklara sebep olacaktır. Tüm bu durumlar göz önüne alındığında bizim uygulamalarımızda renkli kalemlerin yeri yoktur. Daha çok, sivri uçlu bir kurşun kalem kullanılır. Kişinin çizimlerinin örgütsel ve sırasal durumunu takip etmek isteyen klinisyenler kişiyle beraber, eş zamanlı olarak test kitapçığında ayrılmış

olan sayfaya şekli çizebilirler. Rey Karmaşık Şekil Testi'nin normal örneklem için normatif verileri bir psikoloji yüksek lisans projesi çerçevesinde toplanmıştır [69].

4. GÖRSEL MEKÂNSAL İŞLEV TESTLERİ

Görsel mekânsal işlev testleri içinde en yaygın olarak kullanılanlar arasında Hooper Görsel Organizasyon Testi, Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testi, Benton Yüz Tanıma Testi, WAIS-R Küplerle Desen Alt Testi ve Şekil Kopyalama Testi yer alır. Görsel mekânsal algılama ve yapılandırma işlevlerinde sağ hemisfer baskındır. Görsel asosiyasyon korteksinde özelleşmiş iki yol vardır. Bunlardan birincisine, ne (what) yolu denilmektedir ve striat korteksten temporal loba oradan da frontal loba ilerleyen, şeklin durağan özelliklerini taşıyan alt yoldur. Bu yolun hasarlanmasıyla görsel agnozi, prosopagnozi gibi bozulmalar ortaya çıkabilir. Diğer yol ise nerede (where) yolu diye adlandırılmaktadır ve striat korteksten parietal loba oradan da yine frontal loba ilerleyen, şeklin hareket özelliklerini taşıyan yoldur [29]. Bu yolun hasar görmesi durumunda yön bulma ve mekânsal yönelim sorunları ve Balint sendromu görülebilir.

4.1. Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testi [Benton Judgment of Line Orientation Test (BLO)]: Bu test, Benton, Hanay ve Varney tarafından ilk olarak 1975 yılında geliştirilmiş [70-71] ve daha sonra Benton, Varney ve Hamster tarafından 1983 yılında teste son şekli verilmiştir [72]. Testin harekete duyarlı karmaşık görsel algı işlevini ölçtüğü düşünülür. BLO, nerede yolunun, yani, hareket bilgisinin işlenmesi ile ilgilidir ve özellikle sağ oksipitopariyetal bölge hasarlarına duyarlıdır. Test uygulamasında hastanın görevi test kitapçık sayfasının üst yarısında bulunan iki çizginin, kitapçık sayfasının alt yarısında bulunan 11 çizgiden hangisi ile aynı yönde olduğunu, hangi ikisiyle tam açısal özellik taşıdığını tespit etmektir (Resim 8). Test uygulamasının başlangıcında hastanın öncelikle yapması gereken alıştırma denemeleri vardır. Hasta bu alıştırma denemelerinden en az ikisini hatasız yaparsa 30 sayfadan oluşan asıl teste devam edebilir. Alıştırma itemleri için şöyle yönerge verilir: "Bu iki çizgi (kitapçığın üst yarısındaki çizgileri elinizle gösterin) aşağıdaki çizgilerden hangi ikisiyle tam aynı pozisyonda, yani aynı konumda bulunmakta ve aynı konumda ve aynı yöne doğru olan çizgilerin numaralarını söyleyiniz. Eğer hastamız bu alıştırma itemlerinden en az ikisini ilk seferde ve yardımsız bir şekilde doğru eşleştirebilirse teste devam edilir. Şayet en az iki itemi ilk seferde doğru eşleştiremezse, teste devam edilemeyecek kadar bozuk olduğu düşünülür. Eğer teste devam etme kriterine ulaştıysa sonraki itemler için şöyle yönerge verilebilir: "Şimdi daha önce yaptığımız uygulamalardan bir miktar daha yapacağız. Ama bu kez yukarıdaki çizgiler daha kısa olacaktır. Bu çizgilerin bir kısmı silinmiştir. Bana aşağıdaki çizgilerden hangi ikisinin bunlarla tam aynı konumda ve tam aynı yöne doğru olduğunu söyleyin." Bazen hastalar bu aşamada tam olarak ne yapacaklarını anlayamayabilirler. Bu durumda "eksik olan kısmı zihninizde tamamlayın ve bu şekilde aşağıdakilerle eşleştirmeye çalışın" demek işe yaramaktadır. Hasta eşleştirme yaparken cetvel, kalem ya da parmağın yardımıyla ölçmeye çalışma vb. şekilde davranmamalıdır. Eşleştirmeyi sadece gözleriyle elini kullanmadan yapması gerekmektedir. Çizgi Yönünü Belirleme Testi'nin Türk örneklemlerde norm çalışması BİLNOT bataryası projesi kapsamında gerçekleştirilmiştir [8].



Resim 8. Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testi

4.2. Benton Yüz Tanıma Testi [Benton Face Recognition Test (BFR)]: Yüz Tanıma Testi ilk olarak 1968 yılında Benton tarafından geliştirilmiştir [73]. Levin, Hamser ve Benton [74], 1975 yılında 54 cevap maddesi içeren uzun formun yanı sıra 27 maddeden oluşan kısa bir form da oluşturmuşlardır [72]. Bu test oksipitotemporal hasarlara duyarlıdır. Görsel asosiyasyon korteksindeki "ne (what)" yolunun hasarları bu testteki performansı bozabilir.

Test uygulamasında hastaya gösterilen test sayfasının üst yarısında siyah beyaz çekilmiş bir insan yüzü fotoğrafı bulunur. Test sayfanın alt yarısında da gene siyah beyaz çekilmiş 6 tane insan yüzü fotoğrafları bulunmaktadır (Resim 9). Bunlardan sadece bir tanesi sayfanın üst yarısındaki fotoğrafla aynıdır. Hastanın başarması gereken görev, bu 6 fotoğraftan hangisinin yukarıdaki fotoğrafla aynı

olduğunu tespit etmektir. Testin ilk 6 itemi kolaydır; ancak sonraki 13 item giderek zorlaşır. Çünkü artık denek, yukarıdaki fotoğrafla, aşağıdaki sayfada bulunan aynı kişinin farklı pozisyonlarda çekilmiş üç fotoğrafını eşlemek durumundadır; ne var ki, deneğin bulması gereken bu üç fotoğraf yukarıdaki fotoğrafın tıpa tıp aynısı değildir. Yukarıdaki fotoğraftan farklı olarak, aşağıdaki fotoğraflarda profiller ve gölgelendirmeler farklıdır. Hasta aşağıdaki fotoğrafların her birini tek tek iyice inceleyip yukarıdaki fotoğrafla aralarındaki benzerliği aramak durumundadır. İlk 6 item için yönerge şöyle verilebilir: (Birinci sayfadaki tek fotoğraf gösterilerek) "Bu genç kadını görüyor musunuz?". (Alt taraftaki altı fotoğraf işaret edilerek) "Şimdi, bu alttaki fotoğraflardan hangisi yukarıdaki kişiye ait gösterir misiniz?" ya da "Bana fotoğrafın altında bulunan numarayı söyler misiniz?" denir. Yönergenin tam olarak anlaşıldığından emin olunduktan sonra teste başlanır. Deneğin cevabı, kayıt formuna işaretlendikten sonra, ikinci sayfa açılır. (Tek fotoğraf işaret edilerek) Deneğe: "Şimdi de bu kadına ait fotoğraf hangisi? Bana gösterir misiniz?" denir ve deneğin cevabı kaydedilir. 7-13. sayfalar (kısa ve uzun form) için ise (tek fotoğraf bulunan sayfa işaret edilerek) "Bu genç kadını görüyorsunuz (alt tarafta bulunan altı resim işaret edilerek), "Burada da yukarıdaki kişiye ait üç tane fotoğraf var, onları bulup bana gösterir misiniz? Bundan sonraki her sayfada bana üçer tane fotoğraf göstermeniz gerekiyor." denir ve deneğin cevapları kaydedilir. Denek iki cevap verip üçüncüyü bulmakta zorlandığında "En çok benzettiğini göster" denir. Cevaplar kaydedilirken, "doğru" veya "yanlış" tarzında geri bildirimler verilmez. Hastanın, performans anksiyetesi yaşadığı durumlarda motivasyonu artıracak cümleler kullanılabilir. Verilen doğru cevaplar kayıt formunun sol tarafında, yanlış cevaplar ise kayıt formunun sağ tarafında bulunan numaralar kontrol edildikten sonra, daire içine alınarak kaydedilir. Verilen her doğru cevap, 1 puan olarak kabul edilir. Toplam puan, deneğin test performansının göstergesidir. Testin maksimum puanı kısa formda 27, uzun formda 54'tur. Testin minimum puanı ise 0'dır. Benton Yüz Tanıma Testi'nin normatif verileri Keskinkılıç tarafından toplanmıştır [75].

4.3. Şekil Kopyalama Testi ve WAIS-R Küplerle Desen Alt Testi: Şekil Kopyalama Testi (küp, papatya, yıldız, iç içe geçmiş beşgen) ve WAIS-R yetişkinler için zekâ testinin performans ölçeğini oluşturan Küplerle Desen alt testi [30] sağ hemisfer işlevi olan görsel mekânsal yapılandırma becerisini ölçmektedir. Lezak'a göre [2] küplerle desen alt testindeki performans kusurları sağ hemisferin posterior, özellikle, parietal bölgelerinde hasar bulunduğunu göstermektedir. Sağ hemisfer lezyonu olan hastalar, desenin ana hatlarını kaçırır, bütünü algılamak yerine desenin parçalarına takılır ve bütünden kopuk şekilde yapmaya çalışırlar. Ayrıca, planlama becerisi bozuk olan frontal hastalar posterior bölgelerinde hasar olmamasına rağmen bu testte başarısız olabilirler.



Resim 9. Benton Yüz Tanıma Testi

WAIS-R Küplerle Desen alt testi süreli bir testtir. Bu testte hasta motor yavaşlığından dolayı çok yavaş hareket edebilir. Psikomotor hızı yavaş olan hastaların süresi bittikten sonra hemen testi bırakması istenmez. Hastaya testi bitirmesi için ek bir süre daha verilir (eğer hasta ek süre içinde deseni oluşturursa puan verilmez). Böylece hastanın yapılandırma becerisinin gerçekten bozuk olup olmadığını anlarız. Testi uygularken, birinci ve ikinci desenleri önce uygulayıcı oluşturur ve sonra hastadan deseni kendisinin oluşturması istenir. Bu iki desenden sonraki desenleri ise hasta kartlara bakarak kendisi oluşturur. Hasta, bir itemi yaparken, desenin bir kısmında ya da bütününde hata yapmışsa veya zaman sınırı içinde deseni tamamlayamamışsa o itemde başarısız sayılır. Ayrıca, hasta, desende 30 derece veya daha fazla rotasyon

yapmışsa da o itemde başarısız sayılır. WAIS-R Küplerle Desen Alt Testi'nin normal örneklem için normatif verileri bir psikoloji yüksek lisans projesi çerçevesinde toplanmıştır [76].

5. DİL TESTLERİ

Dil muayenesi nöropsikolojik değerlendirmenin olmazsa olmazıdır. Dil muayenesinde spontan konuşma, söyleneni anlama, tekrarlama, adlandırma, okuma ve yazma becerileri değerlendirilir. Demanslarda en çok kelime bulma güçlükleri ve parafaziler şeklinde bozulmalar görülmektedir. Alzheimer hastalığında pariyetal bölgelere yayılan tutulumlarda dil bozukluklarıyla sıklıkla karşılaşılır. Hemen hemen tüm afazi çeşitlerinde de adlandırma bozulur. Dil testleri içinde en yaygın olarak kullanılanlar arasında Gülhane Afazi Testi (GAT-2), ve Boston Adlandırma Testi (Boston Naming Test - BNT) yer almaktadır.

5.1. Gülhane Afazi Testi (GAT-2): Gülhane Afazi Testi, Tanrıdağ tarafından geliştirilmiştir ve 1986 yılında standardize edilmiştir [77]. Testin bu ilk versiyonu bugüne kadar orijinal haliyle ya da bazı değişikliklerle kullanılagelmiştir. Yakın dönemde, Tanrıdağ ve Dil ve Konuşma Bozuklukları-Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi (DİLKOM) iş birliği ile GAT yeniden düzenlenmiş ve GAT-2 adı verilen bu yeni versiyonunun güvenirlik ve geçerlik çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda GAT-2'nin etkili bir afazi tarama testi olduğu ortaya konmuştur. Testin sağlıklı denekler üzerinden standardizasyon çalışması da yapılmıştır [78]. GAT-2 toplam 7 bölümden oluşmaktadır: Spontan konuşma, konuşmayı anlama, okuduğunu anlama, oral motor değerlendirme, otomatik konuşma, tekrarlama ve adlandırma. Testten bu yedi bölüm çerçevesinde iki ayrı genel puan alınmaktadır: Dil puanı ve motor puan. Dil puanı, spontan konuşma, konuşmayı anlama, otomatik konuşma, tekrarlama ve adlandırma alt testlerinin toplam puanlarından oluşur. Motor puanı ise, oral-motor değerlendirme alt testinin puanları oluşturmaktadır [78].

5.2. Boston Adlandırma Testi [Boston Naming Test (BNT)]: Bu test, Kaplan ve arkadaşları tarafından 1978 yılında 85 maddelik bir form halinde yayınlanmıştır; 1983 yılında bu form 60 maddeye indirilmiştir [79]. Testin amacı resimlenmiş nesneleri adlandırma yeteneğini değerlendirmektir [80]. Testin maddeleri zorluk derecesine göre sıralanmış 60 nesne resminden oluşmaktadır. BNT'de hastanın yaptığı hatalar, resmin adını bulamama, algısal olarak yanlış tanıma, sirkumlokusyon, semantik parafazi veya fonemik parafazi şeklinde olabilir [32]. Bazen adlandırma bozuklukları seçici nitelikte olabilir. Örneğin, lateral anterior temporal bölge lezyonları âlet ve hayvanları adlandırmada bir bozukluğa sebep olabilir [81]. Testin uygulanması sırasında hastalara iki tip ipucu verilir. Eğer hasta nesneyi algısal olarak bir şeye benzetemezse semantik ipucu verilir. Örneğin, nesne pergel ise, nesneyi daire çizmek için kullandığımız belirtilir. Eğer hasta nesneyi tanır, ama nesnenin ismini hatırlayamazsa fonemik ipucu verilir. Örneğin, pergel kelimesinin ilk hecesi (per...) söylenir. Fonemik ipuçlarının çokluğu adlandırma, semantik ipuçlarının çokluğu görsel algılama güçlüğüne işarettir. BNT'nin kısa versiyonu normatif çalışmaları halen devam etmektedir (Resim 10). Orijinal versiyonun Türkçe normları iki ayrı çalışmada toplanmıştır [82-83].



Resim 10. Boston Adlandırma Testi itemlerine bir örnek

6. HESAPLAMA/ARİTMETİK TESTLERİ

Sol inferior pariyetal lobül lezyonları hastada hesaplama becerilerini engelleyebilir. Çarpım tablosu, dört işlem bilgisi, sayısal bilgiler, hesaplama işlemleri bileşenlerden birkaçıdır. Bu bileşenlerden bir veya daha fazlasının bozulmasına "akalküli" denir. Hesaplama becerilerini değerlendirmeye yönelik bu testlerden elde edilen sonuçları yorumlarken şu noktaya dikkat etmek gereklidir: Sorun primer bir bozulma mıdır? Yoksa hastadaki konsantrasyon zayıflığı sonucu zihinden hesaplama güçlüğü mü yaşanmakta veya yazılı hesaplamada dikkatsizliğe bağlı yanlışlar mı yapılmaktadır? Afazi ve aleksi sayı okuma ve yazmayı engelleyebilir. Yarı mekân ihmali en son pozisyondaki rakamları algılamayı veya

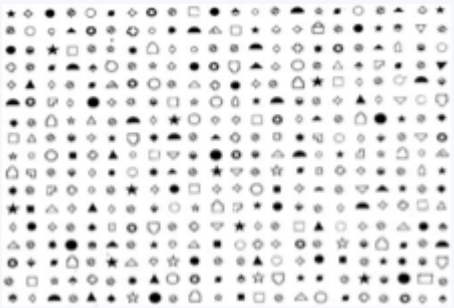
hesaplama sırasında sayıların doğru sıralanmasını engelleyebilir. Sıralama aktivitesini önleyen frontal lezyonlar hesaplama becerilerini bozabilir. Eğer hesaplama bozukluğu bu faktörlerden herhangi birine sekonder ise primer akalküli tanısı konulmamalıdır [32]. Hesaplama/aritmetik testleri içinde en yayın olarak kullanılan testler arasında Boston Tanısal Afazi Muayenesi (BDAE) Aritmetik Alt Testi ve WAIS-R Aritmetik Alt Testi yer alır [30].

6.1. WAIS-R Aritmetik Alt Testi: WAIS-R Aritmetik Alt Testi 14 sorudan oluşmaktadır. Sorular sınırlı zaman içinde çözülen problemlere dayanır. Testte üst üste 4 yanlış cevap verildiğinde uygulama sonlandırılır. Hasta verilen problemleri zihinden çözmek zorundadır, bu problemleri çözmek için kâğıt kalem kullanmasına izin verilmez [30].

7. DİKKATİN MEKÂNSAL DAĞILIMI TESTLERİ

7.1. İşaretleme Testi (Cancellation Test): Bu test Weintraub ve Mesulam tarafından 1988'de tek yanlı mekân ihmalinin motor özelliklerini ortaya çıkarmak amacıyla geliştirilmiştir [84]. Sağ hemisfer hasarında dikkatin mekânsal dağılımı becerisi bozulur. Sağ hemisferin her iki mekân yarısındaki dikkati kontrol edebilmesinden dolayı sol hemisfer hasarında mekânsal dikkat bozulmaz. Sağ hemisfer lezyonunda, sağ mekân yarısındaki dikkat sol hemisfer tarafından sağlanırken, sol mekân yarısındaki dikkat bozulur ve ortaya mekân ihmali çıkar. İşaretleme Testi bu mekân ihmalini tespit amacıyla kullanılabilir [5]. İşaretleme Testi uygulamasında (Resim 11), bir sayfaya sıralı ya da gelişigüzel yayılmış harfler ya da şekiller arasından hedef harfin ya da hedef şeklin üzeri ya da çevresi çizdirilir. Hastanın izlediği yolu sonradan bilebilmek için renkli kalemler kullanılır. Hastaya her 10 hedefi işaretledikten sonra kendisine başka renkte bir kalem verilir. İşaretlemeye ilk başladığı harften/şekilden sonra deneğin işaretlemeyi sağa doğru mu yoksa sola doğru mu devam ettiğini belirlemek de önemlidir. Sağlıklı bireyler işaretlemeye soldan sağa doğru başlar ve sürdürürler. Yukarıdan aşağıya ya da aşağıdan yukarı doğru işaretlemeyi seçseler de, ortadan da başlasalar sonuçta soldan sağa doğru ilerlerler. Hastanın sağdan sola doğru ilerlemesi, sol mekân yarısı ihmaline işaret eder. Sağ hemisfer hasarlı hastalar ya kâğıdın en sağından ya da biraz daha içeriden başlayarak sola doğru devam ederler [29]. Kâğıdın sol yarısındaki hedef harf/şekilleri gözden kaçırırlar.

İşaretleme Testi'nin Türk örneklemdeki normatif verileri BİLNOT bataryası kapsamında toplanılmıştır [8].



Resim 11. İşaretleme Testi Düzenli Şekiller Formu

8. TARAMA TESTLERİ

8.1. Mini Mental Durum Muayenesi Testi [Mini-Mental State Examination (MMSE)]: MMSE, 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından kognitif bozuklukları derecelendirmek amacıyla geliştirilmiştir [85]. Molloy ve Standish 1997 yılında testin standardize uygulama kılavuzunu hazırlamışlardır [86]. Klinik çalışmalarda gerek tanı koyma aşamasında gerekse tedavi sürecinin izlenmesinde hastaların kognitif yıkım derecelerinin ölçülmesine yönelik yardımcı bir test olarak kullanılmaktadır. Epidemiyolojik araştırmalarda bir tarama testi olarak kullanılabilir. MMSE uygulaması sonucunda toplam olarak 30 puan alınabilir. Testin farklı kısımlarından alınabilen toplam puanlar şöyledir: Oryantasyon 10 puan, kayıt hafızası ve hatırlama 6 puan, dikkat ve hesap yapma 5 puan, isimlendirme 2 puan, tekrarlama 1 puan, komutlar 3 puan, okuma 1 puan, yazı yazma 1 puan, yapılandırma becerisi 1 puan. MMSE'nin uygulama süresi 5-10 dakika kadardır. Testin uygulanması ve puanlaması oldukça kolaydır. Uygulamaya geçmeden önce hastayla en son güncel olaylar hakkında konuşmak, kendisiyle ilgili otobiyografik ayrıntıları sormak, test öncesi hastanın rahatlamasına yardımcı olduğu gibi hastanın dil becerisini informal olarak değerlendirmeye yardımcı olur. MMSE'nin Türkçe'ye çevirisi yapılmış ve Türk örneklemlerle de geçerliliği tespit edilmiştir [87-88].

8.2. Blessed Kısa Oryantasyon-Bellek-Konsantrasyon Testi [Blessed Short Orientation-Memory-Concentration Test (BOMC)]: BOMC, Blessed ve arkadaşları [1968] tarafından, ilk olarak, demansta nöropatolojik değişimlerle kognitif değişimler arasındaki ilişkileri inceledikleri araştırmalarda kognitif ve fonksiyonel durumu ölçmek için geliştirilmiştir [89]. Daha sonraları, birçok klinik araştırmalarla modifiye edilmiş olan BOMC bugün kliniklerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Blessed'in kısa versiyonu MMSE için iyi bir alternatiftir [86].

BOMC, 6 maddeden oluşmaktadır ve testin uygulanması sonucunda toplam 28 puan alınabilmektedir (Resim 12). Uygulamada her yanlışa 1 puan verilir. Uygulama süresi aşağı yukarı 5 dakikadır. BOMC'nin 3 tane oryantasyon sorusu vardır. Test uygulanırken, kaydetme ve hatırlama görevi için hastaya bir adres öğretilir. Bu adresi hasta doğru ve eksiksiz tekrar ettikten sonra, hastaya 20'den geriye doğru sayma ve ayları tersten sayma şeklinde iki görev verilir. Bu görevleri yerine getirdikten sonra hastanın az önce söylediğimiz adresi tekrar etmesi istenir. BOMC kısa, uygulanması ve puanlanması kolay bir testtir. Ancak, sınırlı sayıda kognitif alanı değerlendirdiği için demans teşhisi ve takibinde tek başına kullanılması uygun değildir; demans hastalarında BOMC'un yanında diğer nöropsikolojik testlerin de kullanılması gerekir. BOMC'un Türkçe'ye çevirisi yapılmış ve Türk örneklemlerle de geçerliliği tespit edilmiştir [87].

8.3. Montreal Bilişsel Değerlendirilmesi [Montreal Cognitive Asssessment (MOCA)]: Demansı tespit etmek için çok yaygın bir şekilde kullanılan MMSE testinin erken evre demansı tespit etmede zorlukları olduğu bilinmektedir. Bu sorunu ele almak için, sağlıklı bireyleri hafif kognitif bozukluk olan kişilerden ayırt etmek, diğer bir deyişle kognitif bozulmaları erken evrede tespit edebilmek amacıyla Nasreddine ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir [90]. On dakikada uygulanan bir sayfalık 30 puanlık bir testtir. Belirli maddelerle ilgili ayrıntılar aşağıdaki gibidir (Resim 13). Kısa süreli bellek hatırlama görevi (5 puan), beş kelimenin iki defa yapılan öğrenme denemesini ve yaklaşık 5 dakika sonra gecikmeli hatırlamasını içerir. Görsel-mekansal beceriler, bir saat çizme görevi (3 puan) ve bir 3 boyutlu küp kopyalama (1 puan) kullanılarak değerlendirilir. Yönetici işlevlerin çeşitli yönleri, İz sürme B formundan uyarlanan bir görev (1 puan), bir fonemik akıcılık görevi (1 puan) ve iki maddelik sözel soyutlama görevi (2 puan) kullanılarak değerlendirilir. Dikkat, konsantrasyon ve çalışma belleği, sürekli dikkat görevi (1 puan), bir seri çıkarma görevi (3 puan) ve rakamları ileri ve geri sayma (her biri 1 puan) kullanılarak değerlendirilir. Dil, düşük aşinalıklı hayvanlarla üç maddeli bir konfrontasyon adlandırma görevi (3 puan), dilbilgisi açısından karmaşık iki cümlenin tekrarı (2 puan) ve yukarıda belirtilen akıcılık görevi kullanılarak değerlendirilir. Zaman ve mekâna oryantasyon değerlendirilir (6 puan) (Resim 13). MOCA'nın bilişsel bozukluk yelpazesinin özellikle hafif evrelerinde kullanılması önerilmektedir [90]. Bir doğrulama çalışmasında, MOCA, hafif kognitif bozukluğu tespit etmede yüksek duyarlılık ve özgüllük, mükemmel test-tekrar test güvenilirliği ve hafif kognitif bozukluk ile Alzheimer hastalığı için pozitif ve negatif öngörü değerleri göstermiştir. MOCA'nın Türkçe uyarlaması Selekles [91] ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

Kısa Blessed Oryantasyon-Bellek-Konsantrasyon Testi

Tarih: …./…./…….

Adı, Soyadı :
Yaş :
Eğitim :
Meslek :
(Her yanlışa bir puan verin.)

Maddeler

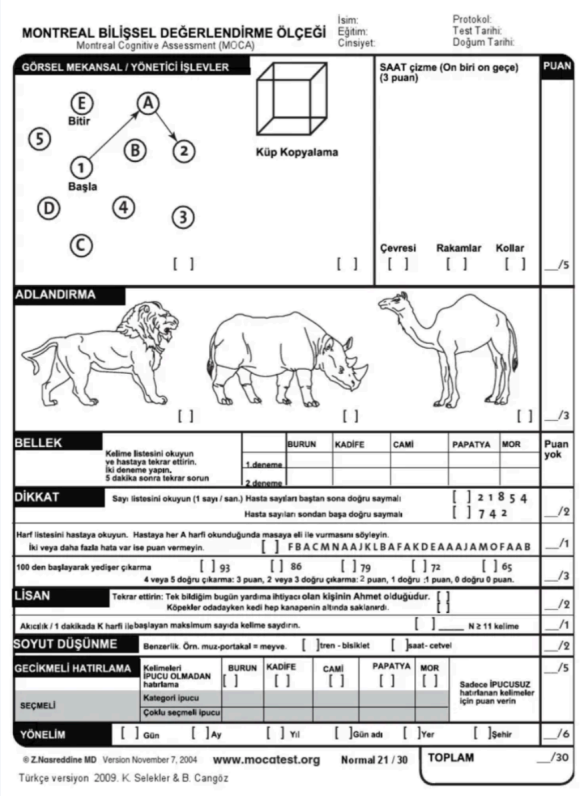
	Hata	Puan	Ağırlık	
1) Hangi yıldayız?	1	---- x	4	= -------
2) Hangi aydayız?	1	---- x	3	= -------

Söyleyeceğim adresi aklınızda tutun:

Emine Keskin
Fırın Sok. No: 42
Bartın

3) Şu anda saat yaklaşık kaçtır? (bir saat içinde)	1	---- x	3 = -------
4) Yirmiden geriye doğru birer birer sayın.	2	---- x	2 = -------
5) Ayları geriye doğru sayın.	2	---- x	2 = -------
6) Daha önce söylediğim adresi tekrarlayın.	5	---- x	2 = -------
	Toplam		= -------

Resim 12. Kısa Blessed Oryantasyon-Bellek-Konsantrasyon Testi Örnek Formu



Resim 13. Montreal Bilişsel Değerlendirilmesi Örnek Formu

8.4. Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası-III [Addenbroke Cognitive Assessment Battery - III (ACE-III)]: Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası-Revize edilmiş (ACE-R) formu kapsamlı olarak kullanılan bir test iken 2012 yılında Hodges tarafından testin bazı maddelerinin ölçme gücünün düşük olması, başka bir dile çevrilmesinde yaşanan güçlükler, test içinde birbirine alternatif olarak verilen bazı görevlerin zorluk derecelerinin dengeli olmaması gibi sebeplerle yeniden düzenlenmiş ve son versiyonu olan Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryası - III testi oluşturulmuştur [92]. Testin en son versiyonu olan ACE-III, ACE-R'a benzer şekilde dikkat, akıcılık, bellek, dil ve görsel mekansal alanlar olmak üzere beş kognitif fonksiyonu içeren alt bölümlerden oluşmaktadır. Dikkat alt boyutuna bakıldığında ACE-R'da bulunan 100'den geriye yedişerli çıkarma görevi yerine verilebilen 'DÜNYA' kelimesinin harflerini tersten söyleme görevinin, iki görevin zorluk derecesinin birbirine uyumlu olmaması gerekçesi ile testten çıkarılmıştır. Dil alt boyutunda ardışık komutlar görevinin yerine sözdizimi daha karmaşık olan 3 farklı komutun eklendiği ve ölçüm hassasiyetini arttırmak amacı ile yazma ve cümle tekrarı görevi genişletilmiştir. Ayrıca yine dil alt boyutuna ait konfrontasyon nesne adlandırma becerisi ile ilişkili olan ve MMSE'de de kullanılan iki nesne değiştirilmiştir. Görsel mekansal alt boyutunda yapılandırma becerisi ile ilişkili olan şekil kopyalama görevi için verilen iç içe geçmiş beşgenlerin yerini iç içe geçmiş olan sonsuzluk döngüleri almıştır. Bellek ve akıcılık alt boyutları ise ACE-III'te korunmuştur. Sonuç olarak ACE-III, dikkat bölümünden 18 puan, akıcılık bölümünden 14 puan, bellek bölümünden 26 puan, dil bölümünden 26 puan ve görsel mekânsal alan bölümünden 16 puan olmak üzere toplam 100 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Türkçe formu geliştirilmiş ve geçerlilik güvenirlik çalışması yapılmıştır [93].

8.5. Alzheimer Hastalığını Değerlendirme Skalası Kognitif Alt Testi [Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog)]: Alzheimer hastalığındaki temel kognitif ve kognitif olmayan nitelikleri değerlendirmek amacıyla, Rosen ve arkadaşları tarafından 1984 yılında geliştirilmiştir [94]. ADAS-Noncog ve ADAS-Cog olmak üzere iki bölümü vardır. ADAS'ın 12 maddesi kognitif nitelikleri değerlendirmektedir ve ADAS-Cog skalası olarak bilinmektedir: Kelime Hatırlama, Adlandırma, Komutlar, Yapılandırma, Tasarımsal Beceri, Oryantasyon, Kelime Tanıma, Test Yönergesi Hatırlama, Konuşma Dili Yeteneği, Spontan Konuşmada Kelime Bulma Güçlüğü, Anlama, Konsantrasyon ve Dikkatin Dağılabilirliği.

ADAS-Cog'un Türkçe uyarlaması üç ayrı ekip tarafından yapılmıştır. Bu çalışmaların ilki Akça Kalem ve ark. [95] tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, ADAS-Cog'un güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmış ve normal erişkin Türk örnekleminde yaş ve eğitim gruplarına göre normatif değerleri tespit edilmiştir. Mavioğlu ve ark. [96] tarafından yapılan çalışmada, hasta ve normal örnekleme yapılan uygulamalarla ADAS-Cog'un güvenirlilik ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır.

9. DAVRANIŞ VE DUYGUDURUM ENVANTERLERİ:

Muayene boyunca belirli davranış değişikliklerin olup olmadığı gözlenmelidir. Hastanın davranışlarının hedefe yönelik olup olmadığı, dürtüsel olup olmadığı, eylemlerinin sonucunu tahmin etme yeteneği, mental esnekliği olup olmadığı gözlenmelidir. Frontal davranış değişikliklerini anlamak için yapılacak en iyi şey hastanın birincil yakınına hastayı muayene odasına almadan davranış değişikliklerini sormaktır. Hasta size göre ilgisiz, öforik, dürtüsel, sinirli mi veya

uygunsuz ve karakterine uygun olmayan şeyler yapıyor mu diye sorulabilir. Davranıştaki belirgin değişiklik önemlidir [6]. Davranış envanterleri içinde Nöropsikiyatrik Envanter (Neuropsychiatric Inventory - NPI), Frontal Davranış Envanteri (Frontal Behavioral Inventory - FBI) ve Frontal Sistem Davranış Envanteri (Frontal Systems Behavioral Scale - FrSBe) en yaygın olarak kullanılanlar arasındadır. Duygudurum envanterleri arasında ise Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) en yaygın olarak kullanılan envanterdir.

9.1. Nöropsikiyatrik Envanter [Neuropsychiatric Inventory (NPI)]: NPI, demanslı hastalarda davranışsal bozuklukları değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir [97]. On ayrı davranışsal alanı ve iki nörodejeneratif alanı tetkik etmektedir: Hezeyanlar, Halüsinasyonlar, Disfori, Anksiyete, Ajitasyon/Agresyon, Öfori, Disinhibisyon, İrritabilite/Labilite, Apati, Anormal Motor Davranış ve Uyku/Gece Davranışları, İştah ve Yeme Değişmeleri. NPI'ın uygulanması klinisyen tarafından hasta yakını ile yapılmaktadır. Her bir alan bir tarama maddesi ve 7 veya 8 alt maddeyi içermektedir. Örneğin, bir denek, halüsinasyonlarla ilgili tarama maddesine 'evet' diye cevap verirse, deneğe, bu olağan dışı duyusal yaşantıları betimleyen 7 alt madde sorulur. Eğer denek tarama maddesine 'hayır' diye cevap verirse alt maddeler sorulmaz ve ölçeğin bir sonraki alt maddesi sorgulanmaya devam edilir (Resim 14). Her bir alan sıklık ve şiddet açısından da puanlanır ve ilgili alan için en bozuk veya problemli davranışlara dayalı bir puan elde edilir. Toplam maksimum puan 120'dir. NPI, Türkçe'ye çevrilmiş ve güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları tamamlanmıştır [98].

9.2. Frontal Davranış Envanteri [Frontal Behavioral Inventory (FBI)]: FBI, frontal lob demanslı hastalarda davranışsal bozuklukların teşhisinde operasyonel kriterler sağlamak amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir [99-100]. FBI (Resim 15), davranış ve kişilik özelliklerini içeren 24 maddeden oluşmaktadır ve maddeler iki genel kategoride toplanmaktadır:

1. Negatif davranış veya belli normal davranış eksikliği maddeleri: Apati, Aspontanite, Aldırışsızlık/Emosyonel Küntlük, Esnek Olamama, Kişisel İhmal, Dezorganizasyon, Dikkatsizlik, İçgörü Kaybı, Verbal Apraksi, Logopeni.

2. Disinhibe, aşırı veya anormal davranış maddeleri: Perseverasyonlar/Obsesyonlar, İrritabilite, Aşırı Şakacılık, Muhakeme Kusuru, İstifleme, Uygunsuzluk, Dürtüsellik, Huzursuzluk, Saldırganlık, Hiperoralite, Hiperseksüalite, Kullanma Davranışı, Yabancı El Sendromu, Enkontinans.

FBI, klinisyen tarafından hasta yakınına uygulanmaktadır. FBI maddelerinde, yaşam boyu var olan kişilik özelliklerinden ziyade davranış/kişilik özelliği değişimlerinin olup olmadığı ve değişim varsa bunun derecesi sorulmaktadır. Ölçeğin puanlamasında, 0=yok, 1=hafif/seyrek, 2=orta derecede, 3=ağır/çoğu zaman şeklinde puan verilmektedir ve ölçekten alınan toplam puan 0 ile 72 arasında değişmektedir. Kertezs, frontal lob demansı için FBI'ın kesme puanını 27 olarak önermektedir. FBI, Türkçe'ye çevrilmiş ve güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları tamamlanmıştır [101].

9.3. Frontal Sistem Davranış Envanteri [Frontal Systems Behavioral Inventory (FrSBe)]: FrSBe ('frisbi' diye okunur), Janet Grace ve Paul F. Malloy tarafından 1999 yılında geliştirilmiştir ve beynin frontal lob ve frontal sistemlerin hasarını takiben ortaya çıkan apati/akinezi, disinhibisyon/emosyonel disregulasyon ve yürütücü disfonksiyon niteliğindeki davranışsal sendromları değerlendiren bir envanterdir [102]. Frontal hasarlı olan birçok hasta günlük yaşamlarında davranış bozuklukları gösterirken, ofis ortamında geleneksel nöropsikolojik ölçümlerle normal bir performans sergilerler. FrSBe bu tip davranış problemlerini belirlemek, nöropsikolojik ölçeklerin bu alandaki eksikliğini gidermek amacıyla geliştirilmiştir. FrSBe'nin hastanın kendisinin cevapladığı Bireysel Değerlendirme Formu ve hastanın ailesinin hasta için cevapladığı Ailesel Değerlendirme Formu vardır. Envanter iki ayrı yanıt kategorisi içerir: İlki, bireyin hastalık-öncesi veya hasar-öncesi (önceki) davranışlarını; ikincisi, bireyin hastalık-sonrası veya hasar-sonrası (şu andaki) davranışlarını derecelendirmek için kullanılmaktadır. Her bir yanıt kategorisindeki yanıt ölçekleri 5 puanlı Likert-tipi frekans derecelendirme ölçekleridir (Resim 16). FrSBe'nin iki ayrı soru formu da üç ayrı alt-ölçekten oluşmaktadır: Apati, Disinhibisyon ve Yürütücü Disfonksiyon. FrSBe, hem bu üç alt-ölçek için tek tek puan vermektedir hem de bu üç ölçeğin toplamından oluşan bir toplam puan vermektedir. FrSBe uygulamaları adli vakalarda durum tespitinde, tedavi/rehabilitasyon sürecindeki klinik örneklemlerle kullanılabilir. FrSBe, Türkçe'ye çevrilmiş ve güvenilirlik-geçerlilik çalışmaları tamamlanmıştır [103].

NPI' ın ilk itemine örnek:

1. Hezeyanlar

Hastanın sizin yanlış olduğunu bildiğiniz düşünceleri var mı? Bazı kimselerin kendisine zarar vermek istediklerini veya eşyasının çalındığını söylüyor mu? Hiç aile üyelerinin söyledikleri kişiler olmadıklarını veya evinin kendi evi olmadığını söylediği oldu mu? Beni ilgilendiren sadece kuşkulanması değil, ama bunların gerçekten de olduğu konusunda emin olması.

..... Uygun değil ..... Hayır ..... Evet

Tarama sorusuna cevap "Uygun değil" veya "Hayır" ise bir sonraki tarama sorusuna geçin, "Evet" ise aşağıdaki soruları sorun ve soru numarasının solunda "Evet" için E, "Hayır" için H harfini işaretleyin.

E	H	1. Hasta tehlikede olduğunu, başkalarının kendisine zarar vermeyi tasarladıklarını düşünüyor mu?
E	H	2. Hasta eşyasının çalındığını düşünüyor mu?
E	H	3. Hasta eşinin kendisini aldattığını düşünüyor mu?
E	H	4. Hasta evinde davetsiz misafirlerin yaşamakta olduklarına inanıyor mu?
E	H	5. Hasta eşinin veya başkalarının iddia ettikleri kişiler olmadıklarına inanıyor mu?
E	H	6. Hasta evinin kendi evi olmadığına inanıyor mu?
E	H	7. Hasta aile üyelerinin kendisini terketmeyi tasarladıklarına inanıyor mu?
E	H	8. Hasta televizyon ya da dergilerdeki kişilerin gerçekte ev içinde olduklarını düşünüyor mu? (Onlarla konuşmaya ya da ilişki kurmaya çalışıyor mu?)
E	H	9. Sormadığım başka alışılmadık şeylere inanıyor mu?

Tarama sorusu doğrulanmışsa, hezeyanların sıklık ve şiddetini belirleyin:

Sıklık

1. Nadiren - haftada birden daha az
2. Bazen - haftada bir kadar
3. Sık - hergün değil ama haftada birkaç kez
4. Çok sık - hergün

Şiddet

1. Hafif - hezeyanlar var fakat zararsız görünüyor ve hastada fazlaca sıkıntı yaratmıyorlar
2. Orta - hezeyanlar rahatsız edici ve zarar verici
3. Ağır - hezeyanlar çok yıpratıcı ve davranışsal bozukluğun başlıca nedeni (antipsikotik ilaçlar kullanılıyorsa bu durum hezeyanların ağır şiddette olduğunu gösterir)

Sıkıntı

Bu davranışı duygusal açıdan ne kadar sıkıntı verici buluyorsunuz?

0. Hiç
1. Çok az
2. Az
3. Orta
4. Ağır
5. Çok ağır veya aşırı derecede

Resim 14. Nöropsikiyatrik Envanter'in ilk itemine bir örnek

FBI' ın ilk maddeleri için örnek:

Hasta yakınına davranış ve kişilikte bir değişiklik olup olmadığını aradığınızı izah edin. Bu soruları hasta yakınına hastanın olmadığı bir ortamda sorun. Gerektiğinde sorularınızı ayrıntılandırın. Her sorunun sonunda davranışsal değişikliğin boyutlarını sorun ve şöyle puanlayın: 0 = yok; 1 = hafif, seyrek; 2 = orta derecede; 3 = ağır, çoğu zaman.

1. **Apati:** Günlük aktivitelerine ve arkadaşlarına olan ilgisini kayıp mı etti, yoksa başkalarıyla görüşme ya da bir şeyler yapmayla ilgileniyor mu?
   _____
2. **Aspontanite:** Bir şeyler yapmaya kendiliğinden başlıyor mu, yoksa istenmesi mi gerekiyor?
   _____
3. **Aldırışsızlık, Emosyonel Küntlük:** Neşe ve üzüntü vesilelerine eskisi gibi tepki veriyor mu, yoksa duygusal tepki verme yeteneğini kaybetti mi?
   _____

Resim 15. Frontal Davranış Envanteri'nin ilk maddeleri için bir örnek

	1	2	3	4	5	Hastalık ya da Hasarlanmadan Önce	Şimdi
	Hemen hemen hiç bir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Hemen hemen her zaman		
1.	Sadece benimle konuşulduğunda konuşuyorum.					1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
2.	Kolayca öfkeleniyor ya da huysuzlanıyorum; yeterli bir sebep yokken duygusal patlamalarım oluyor.					1 2 3 4 5	1 2 3 4 5
3.	Belirli hareketleri tekrarlıyor ya da belirli düşünceler üzerinde takılıp kalıyorum.					1 2 3 4 5	1 2 3 4 5

Resim 16. Frontal sistem davranış envanteri maddelerine bir örnek

9.4. Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ): GDÖ, Yesavage ve arkadaşları [1983] tarafından geriatrik örneklemde depresyonun varlığını tespit etmek amacıyla geliştirilmiştir [104]. GDÖ soruları duygu durum değişimi, huzursuzluk, aktivite düşüklüğü, rahatsız edici düşünceler, yaşamdan geri çekilme, geçmişe yönelik, şimdi yaşananlar ve gelecekte olacaklara ilişkin olumsuz yargı alanlarını sorgular. GDÖ'nun sorularının içeriği yaşlıların durumlarına uygun bir şekilde hazırlanmıştır ve yanıtlanması kolay bir ölçektir. Hastanın kendisinin cevapladığı 30 sorudan oluşmaktadır. Puanlamada, depresyon lehine verilen cevaplara 1 puan, diğerlerine 0 puan verilir. Elde edilen toplam puan hastanın depresyon puanıdır. GDÖ'nün depresyon tanısı için kesme değeri 13-14 puan olarak tespit edilmiştir. GDÖ, Türkçe' ye çevrilmiş ve güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır [105].

Kaynaklar

1. Schroeder RW, Martin PK, Walling A. Neuropsychological evaluations in adults. *Am Fam Physician*2019;99[2]:101-8.
2. Lezak MD. Neuropsychological Assessment. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1995.
3. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990;13:25-42. doi: 10.1146/annurev.ne.13.030190.000325. PMID: 2183676.
4. Öktem Ö. Nöropsikolojik testler ve nöropsikolojik değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi* 1994;9[33]:33-44.
5. Weintraub S. Mental durumun nöropsikolojik değerlendirmesi. In: Mesulam M, editor. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. Çeviri editörü: İ. Hakan Gürvit. İstanbul: Yelkovan Yayıncılık; 2004.
6. Feinberg TE, Farah MJ. Behavioral Neurology and Neuropsychology. New York: McGraw-Hill; 1997.
7. Özdeniz E. Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi (yüksek lisans tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2001.
8. Karakaş S. Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. 2. baskı. Ankara: Eryılmaz Ofset Matbaacılık; 2006.
9. Wechsler D. WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised. New York: Harcourt Brace Jovanovich, The Psychological Corporation; 1987.
10. Thurstone LL, Thurstone TG. Primary Mental Abilities (Rev). Chicago: Science Research Associates; 1962.
11. Benton A. Problems of test construction in the field of aphasia. *Cortex* 1967;3[1]:32-58. doi: 10.1016/S0010-9452[67]80005-4.
12. Benton AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia* 1968;6:53-60.
13. Tumaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi (yüksek lisans tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 1997.
14. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reaction. *J Exp Psychol* 1935;18:643-62.
15. Weintraub S. Neuropsychological assessment of mental state. In: Mesulam MM, editor. Principles of Cognitive and Behavioral Neurology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2000.
16. Cohen JD, Dunbar K, McClelland JL. A parallel distributed processing model of the Stroop effect. *Psychol Rev* 1990;97:332-61.
17. Perret E. The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia* 1974;12[3]:323-30.
18. Bondi MW, Serody AB, Chan AS et al. Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2002;16:335-43.
19. Hsieh YH, Chen KJ, Wang CC et al. Cognitive and motor components of response speed in the Stroop test in Parkinson's disease patients. *Kaohsiung J Med Sci* 2008;24:197-203.
20. Bálint S, Czobor P, Komlósi S et al. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): gender- and age-related differences in neurocognition. *Psychol Med* 2009;39:1337-45.
21. Rapport LJ, Van Voorhis A, Tzelepis A et al. Executive functioning in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Clin Neuropsychol* 2001;15:479-91.
22. Kravariti E, Schulze K, Kane F et al. Stroop-test interference in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*2009;194:285-6.
23. Camozzato A, Chaves ML. Schizophrenia in males of cognitive performance: discriminative and diagnostic values. *Rev Saude Publica* 2002;36:743-8.
24. Reitan RM. The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *J Consult Psychol*1955;19[5]:393.
25. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*1958;8:271-6.
26. Abraham E, Axelrod BN, Ricker JH. Application of the Oral Trail Making Test to a mixed clinical sample. *Arch Clin Neuropsychol* 1996;11[8]:697-701. doi: 10.1016/S0887-6177[96]80005-9.
27. D'Elia LF, Satz P, Uchiyama CL, White T. Color Trail Making Test. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources; 1999.
28. Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol* 1948;39:15-22. doi: 10.1080/00221309.1948.9918159.
29. Öktem Ö. Klinik nöropsikoloji bakış açısıyla. In: Karakaş S, editor. Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları. Ankara: Eryılmaz Ofset Matbaacılık; 2006.
30. Wechsler D. WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. San Antonio: The Psychological Corporation; 1981.
31. Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1982;298[1089]:199-209. doi: 10.1098/rstb.1982.0082. PMID: 6125971.
32. Weintraub S. Mental durumun nöropsikolojik değerlendirmesi. In: Mesulam M, editor. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. Çeviri editörü: İ. Hakan Gürvit. İstanbul: Yelkovan Yayıncılık; 2004.

33. Atalay D, Cinan S. Yetişkinlerde planlama becerisi: Londra Kulesi Testinin standardizasyon ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikoloji Dergisi* 2007;22[60]:25-38.
34. Striano T, Reid V, editors. Social Cognition: Development, Neuroscience and Autism. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009. ISBN: 978-1-4051-6217-3.
35. Schurz M, Radua J, Aichhorn M, Richlan F, Perner J. Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2014.
36. Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J. Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia* 2007;45:3054-67.
37. Fletcher PC, Happé F, Frith U, Baker SC, Dolan RJ, Frackowiak RS, Frith CD. Other minds in the brain: a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition*1995;57[2]:109-28.
38. O'Hare AE, Bremner L, Nash M, Happé F, Pettigrew LM. A clinical assessment tool for advanced theory of mind performance in 5 to 12 year olds. *J Autism Dev Disord* 2009;39[6]:916-28.
39. Eddy CM. What do you have in mind? Measures to assess mental state reasoning in neuropsychiatric populations. *Front Psychiatry* 2019;10:425.
40. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults and adults with Asperger's Syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42:241-51.
41. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Jolliffe T. Is there a "language of the eyes"? Evidence from normal adults, and adults with autism or Asperger syndrome. *Vis Cogn* 1997;4[3]:311-31.
42. Yıldırım EA, Kaşar M, Güdük M, Ateş E, Küçükparlak I, Ozalmete EO. Investigation of the reliability of the "Reading the Mind in the Eyes Test" in a Turkish population. *Turk Psikiyatri Derg*2011;22[3]:177-86.
43. Baron-Cohen S, O'Riordan M, Stone V, Jones R, Plaisted K. Recognition of faux pas by normally developing children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism Dev Disord*1999;29[5]:407-18.
44. Stone V, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci*1998;10[5]:640-56.
45. Gregory C, Lough S, Stone V, Baron-Cohen S, Hodges J. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain*2002;125:752-74.
46. Şandor S, İşcen P. Faux-Pas Recognition Test: a Turkish adaptation study and a proposal of a standardized short version. *Appl Neuropsychol Adult* 2021;[Advance online publication]:1-9.
47. Waal FB. Putting the altruism back into altruism: the evolution of empathy. *Annu Rev Psychol*2008;59[1]:279-300. doi: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093625. PMID: 17550343.
48. Murphy BA, Lilienfeld SO. Are self-report cognitive empathy ratings valid proxies for cognitive empathy ability? Negligible meta-analytic relations with behavioral task performance. *Psychol Assess*2019;31[8]:1062-72. doi: 10.1037/pas0000732. PMID: 31120296.
49. Davis MH. Measuring individual differences in empathy: evidence for a multidimensional approach. *J Pers Soc Psychol* 1983;44[1]:113-26.
50. Engeler A, Yargıç İ. Kişiler Arası Tepkisellik İndeksi: Empatinin çok boyutlu ölçümü. *Yeni Sempozyum*2007;45[3]:119-27.
51. Baron-Cohen S, Wheelwright S. The Empathy Quotient: an investigation of adults with Asperger Syndrome or high-functioning autism, and normal sex differences. *J Autism Dev Disord* 2004;34[2]:163-75.
52. Wakabayashi A, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Goldenfeld N, Delaney J, Fine D, Weil L.Development of short forms of the Empathy Quotient (EQ-short) and the Systemizing Quotient (SQ-short). *Pers Individ Dif* 2006;41:929-40.
53. Bora E, Baysan L. Psychometric features of Turkish version of empathy quotient in university students. *Bull Clin Psychopharmacol* 2009;19:39-43.
54. Schirmer A. Is the voice an auditory face? An ALE meta-analysis comparing vocal and facial emotion processing. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2018;13[1]:1-13.
55. Gur RC, Sara R, Hagendoorn M, Marom O, Hughett P, Macy L, Gur RE. A method for obtaining 3-dimensional facial expressions and its standardization for use in neurocognitive studies. *J Neurosci Methods* 2002;115[2]:137-43.
56. Yıldırım E, Yalınçetin B, Sevilmiş Ş, Kutay Ö, Alptekin K. Is there any relation between impaired emotion perception and thought disorder in schizophrenia? *Noropsikiyatri Arsivi* 2018;55[2]:118-22.
57. Pontieri FE, Assogna F, Stefani A, Pierantozzi M, Meco G, Benincasa D, Spalletta G. Sad and happy facial emotion recognition impairment in progressive supranuclear palsy in comparison with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18[7]:871-5.
58. Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)-bir ön çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1992;29[4]:196-206.
59. Öktem Ö. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖKTEM-SBST) El Kitabı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları; 2011.
60. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. CVLT, California Verbal Learning Test: Adult Version: Manual. San Antonio: Psychological Corporation; 1987.
61. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. Manual for the California Verbal Learning Test (CVLT-II). San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 2000.
62. Feyzioğlu A. California Verbal Learning Test: The normative study of Turkish adult sample. *Haydarpaşa Numune Medical Journal* 2020;60[4]:383.

63. Buschke H. Cued recall in amnesia. *J Clin Neuropsychol* 1984;6[4]:433-40.
64. Dubois B, Feldman HH, Jacova C ve ark. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734-46.
65. Dubois B, Feldman HH, Jacova C ve ark. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010;9:1118-27.
66. Warrington KE. The Camden Memory Test Manual. London: Psychology Press; 1986.
67. Mollahasanoğlu A. Normal deneklerde bir grup görsel ve sözel bellek testleri performansına yaş ve eğitimin etkisi (yüksek lisans tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2002.
68. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. New York: Oxford University Press; 1991.
69. Varan E, Tanör Ö, Gürvit H. Rey Complex Figure Test and Recognition Trial (RCFT): norm determination study on Turkish adult sample. *Turkish Journal of Neurology* 2007;13[6]:387-94.
70. Benton AL, Varney NR, Hamsher KD. Judgment of Line Orientation [database record]. *APA PsycTests* 1975. doi: 10.1037/t11036-000.
71. Benton A, Hannay HJ, Varney NR. Visual perception of line direction in patients with unilateral brain disease. *Neurology* 1975;25[10]:907.
72. Benton AL, Hamsher K, Varney NR, Spreen O. Contributions to Neuropsychological Assessment: A Clinical Manual. Oxford: Oxford University Press; 1983.
73. Benton AL, Van Allen MW. Impairment in facial recognition in patients with cerebral disease. *Cortex*1968;4[4]:344-IN1.
74. Levin HS, Hamsher KD, Benton AL. A short form of the Test of Facial Recognition for clinical use. *J Psychol* 1975;91[2]:223-8. doi: 10.1080/00223980.1975.9923946.
75. Keskinkılıç C. Benton Yüz Tanıma Testi'nin "Türkiye toplumu normal yetişkin denekler üzerindeki standardizasyonu". *Türk Nörol Derg* 2008;14[3]:179-90.
76. Özdeniz E. Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi (yüksek lisans tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2001.
77. Tanrıdağ O. Teoride ve Pratikte Davranış Nörolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1995.
78. Maviş İ, Colay K, Topbaş S, Tanrıdağ O. Gülhane Afazi Testi-2 (GAT-2)'nin standardizasyon ve geçerlik güvenirlik çalışması. *Türk Nörol Derg* 2007;13[2]:89-98.
79. Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. The Boston Naming Test. Experimental edition. Boston, MA: Kaplan & Goodglass; 1978. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1983.
80. Spreen O, Strauss EA. Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary. New York: Oxford University Press; 1991.
81. Tranel D, Logan CG, Frank RJ, Damasio AR. Explaining category-related effects in the retrieval of conceptual and lexical knowledge for concrete entities: operationalization and analysis of factors. *Neuropsychologia* 1997;35[10]:1329-39. doi: 10.1016/s0028-3932[97]00086-9.
82. Soylu AE, Cangöz B. Boston Adlandırma Testi'nin Türk yaşlı örneklemi için uyarlama ve norm belirleme çalışması. *Türk Nörol Derg* 2016;.
83. Kurt M, Can H, Karakaş S. Boston Adlandırma Testi Türk Formu için araştırma-geliştirme çalışması. *Yeni Symposium* 2016;54[1].
84. Weintraub S, Mesulam MM. Visual hemispatial inattention: stimulus parameters and exploratory strategies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51[12]:1481-8.
85. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12[3]:189-98. doi: 10.1016/0022-3956[75]90026-6.
86. Herndon R. Handbook of Neurologic Rating Scales. New York: Demos Vermande; 1997.
87. Akça Kalem Ş, Öktem Ö, Emre M. Kısa Blessed oryantasyon-bellek-konsantrasyon testi (BOMC) ve standardize mini mental test (SMMT) betimsel istatistik değerlerini bir normal erişkin Türk örnekleminde saptanması. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2002;39[2-3-4]:95-102.
88. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. *Turk J Psychiatry*2002;13[4]:273-81.
89. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968;114:797-811.
90. Nasreddine Z. Montreal Cognitive Assessment (MOCA) administration and scoring instruction [Internet]. 2004. Available from: http://www.mocatest.org/pdf_files/MoCA-Instructions-English.pdf.
91. Selekler K, Cangöz B, Uluç S. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeğinin (MOCA) hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalarını ayırt edebilme gücünün incelenmesi. *Türk Geriatri Dergisi*2010;13[3]:166-71.
92. Hodges JR, Larner AJ. Addenbrooke's Cognitive Examinations: ACE, ACE-R, ACE-III, ACEapp, and M-ACE. In: Larner AJ, editor. Cognitive Screening Instruments: A Practical Approach. 2nd ed. New York: Springer; 2017. p. 109-37.

93. Yörük Öner SS. İstanbul örneğinde normal grup, hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer demansında addenbrooke kognitif değerlendirme bataryası-III ile bir değerlendirme (yüksek lisans tezi). İstanbul: İstanbul Hamidiye Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimler, Enstitüsü; 2022.
94. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). *Am J Psychiatry*1984;141:1356-64.
95. Akca Kalem S, Oktem O, Hanagasi HA, Emre M. Determination of the descriptive statistics for Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscore (ADAS-cog) in a normal adult Turkish sample. *Arch Neuropsychiatry* 2003;40:13-25.
96. Mavioğlu H, Gedizoğlu M, Akyel S, Aslaner T, Eser E. The validity and reliability of ADAS-Cog in Turkish population. *Türk Nörol Derg* 2004;10[4]:272-83.
97. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gronbein J. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*1994;44:2308-14.
98. Akça Kalem Ş, Hanağası H, Cummings JL, Gürvit H. Validation study of the Turkish translation of the neuropsychiatric inventory (NPI). In: 21st International Conference of Alzheimer's Disease International; 2005 Sep 28-Oct 1; İstanbul, Turkey. Abstract Book Poster 47, p. 58.
99. Kertesz A, Davidson W, Fox H. Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci* 1997;24:29-36.
100. Kertesz A, Nadkarni N, Davidson W, Thomas AW. The frontal behavioral inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2000;6[4]:460-8.
101. Akça-Kalem Ş, Hanağası H, Kertesz A, Gürvit H. Validation study of the Turkish translation of the Frontal Behavioral Inventory (FBI). In: 21st International Conference of Alzheimer's Disease International; 2005 Sep 28-Oct 1; İstanbul, Turkey. Abstract Book P48, p. 58-59.
102. Grace J, Malloy PF. FrSBe: Frontal Systems Behavior Scale™ Professional Manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 2001.
103. Akça Kalem Ş, Gürvit H, Hanağası H, Çoban A, Akman Demir G. Frontal Sistem Davranış Skalası'nın (FrSBe) güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Kognitif Nörobilim Forumu* 2007;2[2].
104. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Adey M. The Geriatric Depression Rating Scale: comparison with other self-report and psychiatric rating scales. *Assessment in Geriatric Psychopharmacology* 1983;25[12]:153-67.
105. Ertan T, Eker E, Şar V. Geriatric Depression Scale: validity and reliability of the Turkish elderly population. *Arch Neuropsychiatry* 1997;34[1]:62-71.

3

Bilişsel Bozuklukta Beyin Görüntüleme

ASLIHAN TAŞKIRAN SAĞ[1], ESRA ERKOÇ ATAOĞLU[2], ESEN SAKA[3]

[1]TOBB ETÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID: 0000-0001-7542-106X

[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID: 0000-0001-5465-6089

[2]Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı (Emekli Öğretim Üyesi), Ankara, Türkiye
ORCID: 0000-0002-6291-0312

Giriş

Demans ya da öncülü bilişsel yıkım tabloları ile giden hastalıkların tanısında, prognozun ön görülmesinde, ve kimi zaman tedaviye cevabın takibinde sıvı biyobelirteçler ve görüntüleme yöntemleri değerli araçlardır. Nörogörüntüleme araçlarından yapısal görüntüleme bilişsel bozuklukla giden durumların tanısında olmazsa olmaz tetkiklerdir. Çoğu nükleer tıp görüntüleme teknikleri olan fonksiyonel ve moleküler görüntüleme yöntemleri ise dejeneratif demansların ayırıcı tanısında, hafif kognitif bozukluk tablolarının tanı ve prognozunu belirlemede, preklinik bireyleri saptamada ve anti-amiloid tedaviler gibi patogeneze yönelik tedavilerin cevabını takipte kullanılan ve kullanım alanları gittikçe genişleyen inceleme yöntemleridir.

I. Yapısal Görüntüleme

Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme

Demans tablosundaki bir hastanın değerlendirilmesinde yapısal görüntüleme önemli bir yer tutar [1]. Bu hastalarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bilgisayarlı tomografi incelemesine pek çok açıdan üstündür ve tercih edilmelidir. Yer kaplayan lezyonların, normal basınçlı hidrosefalinin, serebrovasküler bir olayın ve pek çok diğer santral patolojinin dışlanması yapısal MRG ile mümkün olmaktadır. Beyaz cevherin değerlendirilmesi, hastanın beynindeki vasküler yükün anlaşılması, atrofi derecesi ve tarzının ortaya konması demans ayırıcı tanısı için önemlidir.

Alzheimer hastalığı (AH)'nda hem kortikal hem subkortikal yapıları içine alan yaygın atrofi görülür [2] (Şekil 1). Kortikal atrofi ilk ve en belirgin olarak medyal ve lateral temporal loblarda ortaya çıkar. Atrofinin hippokampüsün subikulum, presubikulum, CA1, CA2/3, ve CA4/dentat girus alt bölgelerinde önemli derecede bulunduğu haritalandırma çalışmalarında gösterilmiştir [3]. Amigdala, bazal ganglionlar, bazal ön beyin atrofinin belirgin olduğu diğer anatomik alanlardır.

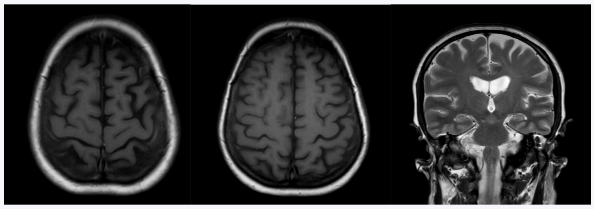


Şekil 1. 68 yaşında Alzheimer hastalığı tanısı olan bir hastada yaygın kortikal atrofi ve sulkal genişleme. Sağdaki koronal kesitte yaygın atrofinin yanı sıra sağda daha belirgin medial temporal lob atrofisi görülmektedir.

Posterior kortikal atrofi (PKA) yüksek dereceli görsel işlemenin bozulduğu nörodejeneratif bir hastalıktır [4]. Altta yatan nöropatoloji sıklıkla AH'dir ve AH'nin erken başlangıçlı atipik bir varyantı olarak kabul edilir. Görsel algılamada progresif bir bozukluk ile kendini gösterir [5]. Ventral ve dorsal varyantları bulunmaktadır. Buna paralel olarak yapısal görüntülemede pariyeto-oksipital ya da temporo-oksipital bölgede belirgin atrofi görülür. Atrofi bilateral olmakla birlikte sağda daha baskın olarak karşımıza çıkar [6-9]. Otopsi çalışmalarında AH patolojisinin beynin posterior yapılarına kaydığı ve nörofibriler yumakların primer görme korteksiyle görsel asosiasyon merkezlerinde yoğunlaştığı gösterilmiştir [10, 11].

Amnestik hafif bilişsel bozukluk (HBB) hastalarının yapısal MRG'leri Alzheimer hastalarınınkine benzerlik gösterir. Entorinal korteks ve hippokampüste belirgin olan medyal temporal lob atrofisi mevcuttur. Atrofi derecesi Alzheimer hastaları kadar ileri seviyede değildir. Uzunlamasına çalışmalarda hippokampüs ve korteksteki hacim kaybının sağlıklı kontrollerden daha hızlı, klinik Alzheimer hastalarından daha yavaş olduğu gösterilmiştir [12].

Frontotemporal demans (FTD)'ta, anterior temporal polde ve frontal lobda atrofi görülür. Subkortikal yapılar da bu sürece dahil olur [13]. Primer tutuk afazi alt tipinde sol inferior frontal lob (özellikle frontal operküler bölge) ve anterior insula en çok etkilenen bölgelerdir. Semantik demans alt tipinde asimetrik (genelde sol) temporal atrofi tipiktir. C9orf72 mutasyonu taşıyan grupta atrofi daha az belirgindir [14]. C9orf72 varyantı başta olmak üzere TDP-43 patolojisi bulunan frontotemporal demans alt tiplerinde talamus atrofisi bildirilmiştir [15, 16] (Şekil 2).

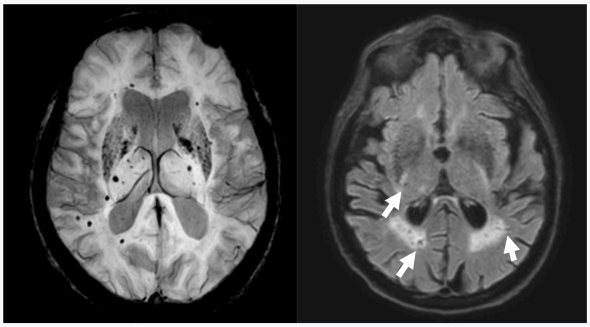


Şekil 2. 58 yaşında frontotemporal demans tanısı olan bir hastada sol dorsolateral frontal kortekste belirgin olan atrofi, sol lateral ventrikülde rölatif genişleme. Medyal temporal yapıların korunduğu dikkat çekmektedir.

Lewy cisimcikli demans (LCD)'ta beyinde global atrofi görülebilir. Ancak Alzheimer hastalığına kıyasla daha azdır. Dorsal mezensefalon, hippotalamus ve substantia innominata'da (Meynert'in bazal çekirdeği buradadır) fokal atrofi bildirilmiştir [17]. Kortikal yapılar, medyal temporal ve hippokampüs görece korunmuş olup bu bulgu LCD tanısı için destekleyici önemli bir özellik olarak kabul edilmektedir [18]. 3-Tesla MRG'nin SWI sekanslarında substantia nigranın kırlangıç kuyruğu (*swallow tail*) benzeri görünümünün kaybolmasıyla, LCD'nin Alzheimer hastalığı ve amnestik HBB'den DAT-SPECT'e benzer duyarlılık ve özgünlükte ayrılabileceği öne sürülmüştür [19]. Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) çalışmaları LCD'de yaygın yapısal bağlantısallık bozukluklarına işaret eder. Görsel asosiasyon merkezleri DTG değişiklikleri açısından öne çıkmaktadır, ancak LCD'ye özgü tutarlı bir örüntü şu an için mevcut değildir. LCD'de SPECT ve PET ile fonksiyonel incelemelerinin yapısal MRG çalışmalarına kıyasla daha faydalı olduğu söylenebilir [20-24].

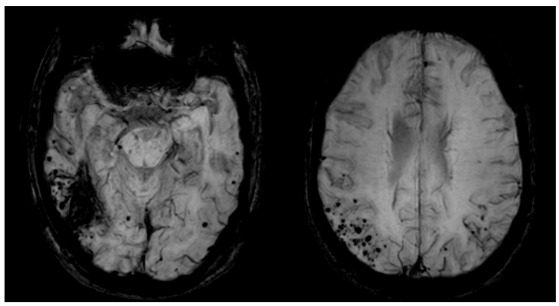
Vasküler kognitif bozuklukta MRG'de kortikal ve subkortikal vasküler değişiklikler mevcuttur. Subkortikal değişiklikler beyaz cevherde hiperintensiteler, lakünler, genişlemiş perivasküler boşluklar ve mikrokanamaları içermektedir [25] (Şekil 3). Beyaz cevher hiperintensitelerinin Alzheimer hastalığında ve FTD'de sık görülebilen bir bulgu olduğu unutulmamalıdır. Beyaz cevherde hiperintens lezyon yükü arttıkça AH ve FTD'de gri cevher atrofisi ve bilişsel yıkım artmaktadır [26-29]. Garnier-Crussard ve ark. vasküler risk faktörleri yönünden eşleştirilmiş bir grupta amiloid beta (+) erken evre Alzheimer

hastalarını amiloid beta (-) bilişsel sorunu olmayan kontroller ile karşılaştırmışlar ve beyaz cevherde hiperintens lezyon hacminin hasta grubunda tüm anatomik alanlarda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. En belirgin değişikliğin korpus kallozumun spleniumunda olduğu vurgulanmıştır. Hem toplamdaki hem de korpus kallozum bölgesindeki beyaz cevher lezyon hacmi Alzheimer hastalığındaki genel bilişsel performans ve yürütücü işlev bozukluk derecesiyle korele görünmektedir [30].



Şekil 3. Vasküler bilişsel bozukluk tanılı bir hastada çoğunlukla derin yerleşimli mikrokanamalar (solda), laküner enfarktlar ve beyaz cevher iskemisiyle (beyaz oklar) karakterize beyin MR görüntüleri.

Serebral mikrokanamalara rutin beyin MRG incelemelerinde sıklıkla rastlanmaktadır. Küçük damar bütünlüğünün bozulması sonucu beyin dokusunda hemosiderin birikimi ile oluşur. Gradiyent echo (GRE) veya duyarlılık-ağırlıklı görüntülerde (*susceptibility weighted image* - SWI) 2-10 mm çapta yuvarlak hipointens lezyonlar şeklinde görülür [31]. Sadece yaşlanmayla ortaya çıkabileceği gibi serebral amiloid anjiopati, küçük damar hastalığının diğer nedenleri ve travma durumlarında gözlenebilir [32, 33]. Lober yerleşimli mikrokanamalar amiloid patolojisi ile ilişkiliyken bazal ganglia ve talamus gibi derin yerleşimli olanlar hipertansif küçük damar hastalığı ile ilişkilidir [34] (Şekil 4). APOE4 taşıyıcılarında lober mikrokanamalar görülür [34]. LCD hastalarında da Alzheimer'dakine benzer sıklıkta mikrokanamalar görülebildiği bildirilmiştir [35]. Toplum tabanlı bir çalışma olan Rotterdam Çalışmasında mikrokanama prevalansı % 15,3 olarak bulunmuş, MRG'de dörtten fazla mikrokanama bulunmasının bilişsel bozuklukla ilişkili olduğu görülmüştür [36]. Ortalama 4,8 yıllık takip sonunda Alzheimer demansı gelişiminin mikrokanama varlığında 2,1 kat arttığı ortaya konmuştur [36]. Bir başka toplum tabanlı uzunlamasına çalışmada ≥3 mikrokanama varlığının genel bilişsel performansta, bellek ve işlem hızında daha hızlı bir düşüşle ilişkili olduğu gösterilmiştir [37]. Mikrokanamaların demans sendromlarının patofizyolojisi ve ayırıcı tanısındaki yeri iyi bilinmemektedir [38].



Şekil 4. 69 yaşında serebral amyloid anjiopati tanısıyla izlenen hastanın beyin MR görüntülerinde sağ temporo-oksipitalde geçirilmiş kanama sekeli, bilateral lober mikrokanama odakları.

Demansın geri dönüşlü nedenleri arasında yer alan normal basınçlı hidrosefalide ve hızlı ilerleyici demans nedenlerinden olan prion hastalıklarında beyin görüntüleme önemli bir yer tutar. Bu hastalıklarla ilişkili radyolojik bilgilere ayrı başlıklar altında yer verilmiştir (bknz blm 4B-C).

İleri yaştaki ve geç evredeki hastalarda yapısal MRG bulgularının daha az ayırt ettirici olabileceği ve birden fazla patolojinin bir arada bulunabileceği akılda tutulmalıdır.

Volumetrik MR

Yapısal görüntülemede rutin MRG'nin dışında kortikal kalınlığın ölçüldüğü ya da hacim tabanlı morfometri (*volume based morphometry* VBM) gibi tekniklerle kantitatif verinin sunulduğu daha detaylı incelemeler yapılabilir. Otomatize volumetrik analizlerle atrofi haritaları hazırlamak ve tipik atrofi tarzlarını tanımak mümkündür. Bu haritaların AH için % 90 duyarlı, % 84 özgün olduğu gösterilmiştir [39]. Bu oranlar LCD için % 78,7 ve % 98,8; FTD için % 84,4 ve % 93,8'dir [39]. Erken prodromal evredeki demanslarda ise volumetrik MRG'nin duyarlılığı düşüktür. Araştırmalarda genellikle iyi karakterize edilmiş ve tanısı kesin olguların çalışmalara dahil edildiği ve gerçek yaşam koşullarına göre duyarlılık ve özgünlük değerlerinin abartılı olabileceği unutulmamalıdır [38].

Görsel Değerlendirme Ölçekleri

Atrofinin ve MRG değişikliklerinin görsel olarak değerlendirilmesi ve yorumlanmasında birtakım ölçeklerin yardımına başvurulmaktadır. Bu ölçekler güvenilir, maliyet-etkin, demans ayırıcı tanısında yüksek bir tanısal kesinlik sunan teşhise yardımcı araçlar olarak geliştirilmişlerdir [40,41]. Demans sendromunda değişiklik göstermesi beklenen beyin bölgelerine ait bulguların yapılandırılmış bir şekilde raporlanmasını sağlar. Böylece, radyolojik görüntü yorumlamanın duyarlılığını, güvenilirliğini ve teşhis değerini artırır.

Global Kortikal Atrofinin Değerlendirilmesi

Pasquier ölçeği: Frontal, pariyetooksipital, temporal sulkus genişlemesi, ventriküler genişlemenin de dahil olduğu 13 beyin bölgesindeki atrofiyi değerlendiren bir ölçektir. İki hemisfer ayrı ayrı puanlanır ve sonuç değeri 13 bölgedeki tüm puanların toplamıdır [42].

O'Donovan ölçeği: Bu ölçek ventriküler genişlemeyi genel kortikal atrofinin bir işareti olarak kullanır [43]. İki hemisfer ayrı ayrı değerlendirilir. Ölçek AH ve LCD hastalarını kontrollerden yüksek bir duyarlılıkla kontrollerden ayırabilmekteyken Alzheimer ve Lewy cisimcikli demanslar arasında ölçek puanlarının benzer olduğu bildirilmiştir.

Global atrofinin değerlendirilmesinde en faydalı kesitler beyin MRG'nin aksiyel kesitleridir. Ventriküler değişiklikler global atrofiye dair iyi bir bilgi verse de normal popülasyonda ventrikül boyutlarının çok değişken olması bu bulgunun demans ayırıcı tanısındaki değerini düşürmektedir [40]. Pasquier ölçeğinin basitleştirilmiş formu demans araştırmacıları arasında daha çok benimsenmiştir [40]. Global atrofinin yaş ile yakın ilişki içinde olması nedeniyle yaşa özgü eşikler kullanılması daha iyi sonuçlar verebilir.

Frontotemporal atrofinin değerlendirilmesi

Davies/Kipps ve ark. FTD beyinlerinin postmortem evrelemesini MR görüntülerine uyarlayarak lober atrofiyi değerlendiren bir ölçek önermişlerdir [44, 45]. Kipps'in önerdiği şekliyle frontal korteks, anterior temporal ve posterior temporal bilateral olarak puanlanır. MRG'nin T1 koronal kesitleri kullanılmaktadır. Bu ölçek semantik demansı % 100, progresif akıcı olmayan afaziyi % 73, davranış varyant FTD (dvFTD)'yi % 53 duyarlılıkla tespit edebilmektedir [45].

Ambikairajah ve ark. Davies/Kipps ölçeğini değiştirerek Amyotrofik Lateral Skleroz-FTD (ALS-FTD) spektrum hastalarına uyarlamışlardır [46]. Orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, motor korteks, anterior temporal pol her iki hemisferde puanlanarak ortalanır. dvFTD, ALS ve ALS-FTD hastalarının bu ölçek yardımıyla ayrılabileceği belirtilmiştir [46].

Bu ölçeklerde hangi kesitlerin seçileceğinin iyi tarif edilmiş olması ve referans görüntülerin sunulması ölçeklerin kullanımını kolaylaştırmakta ve güvenilirliğini artırmaktadır [40].

Medyal temporal lob atrofisinin değerlendirilmesi

Medyal temporal lob (MTL) atrofisini değerlendirmeye yönelik pek çok ölçek önerilmiştir [47-54]. Bunların bir kısmı ek yazılım gerektirmektedir ve yüksek güvenilirlik değerlerine karşın rutin kullanıma elverişli bulunmamaktadır [50,52]. Burada, klinikte en çok benimsenen ve 100'den fazla araştırmada kullanılarak geliştirilen Scheltens ölçeğine yer verilecektir [48].

Scheltens ölçeği: MTL atrofisinin temel işaretleri olarak koroid fissür genişliği, temporal boynuzun genişliği ve hippokampusun yüksekliğini inceler [48]. İki hemisfer ayrı ayrı değerlendirilir ve asimetri durumunda en yüksek skoru olan taraf kullanılır. Derecelendirme 0-4 arası yapılır. Bu ölçek AH tanısında araştırma kriteri olarak önerilmektedir [55].

Posterior atrofinin değerlendirilmesi

Koedam ölçeği: Posterior singulat sulkus, prekuneus, pariyeto-oksipital sulkus ve pariyetal kortekse odaklanır. İki hemisfer ayrı ayrı değerlendirilir. Her görüntü planına ayrı bir puan verilir. Farklı olması durumunda en yüksek olan alınır. T1-sagital, T1-koronal ve T2/FLAIR aksiyel görüntüler kullanılır [56].

Yapısal beyin görüntüleme, demans ile ilgili tanısal tüm kılavuzlarda tavsiye edilmiştir ve son kılavuzlar medyal temporal lob atrofisinin mutlaka değerlendirilmesini önermektedir. Bu önerilere ve kolay uygulanabilecek olmasına rağmen, rutin klinik değerlendirmelerde ölçeklerin hala düşük bir benimsenme oranı bulunmaktadır. Farklı beyin bölgelerindeki görsel değerlendirme puanlarının birlikte kullanılması bu araçların teşhisteki değerini arttırabilir. Klinisyenlere yönelik eğitim setleri ile ve ölçeklerin gerçek yaşam performansları paylaşıldıkça atrofi değerlendirme ölçeklerinin demans polikliniklerinde daha verimli kullanımı sağlanabilir.

Difüzyon Ağırlıklı MR Görüntüleme

Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) çalışmaları hafif bilişsel bozuklukta ve AH'de fraksiyonel anizotropi (FA) değerlerinde düşme ve *mean diffusivity* (MD) değerlerinde artma olduğunu ortaya koymaktadır [57, 58]. Bu bulgular, aksonal bütünlükteki kaybın bir göstergesi olarak yorumlanabilir. DTG ile tipik AH ve PKA varyantının birbirinden ayrılabileceği, iki varyant arasında pariyetal ve temporal lob bölgelerinde farklılıklar olduğu bildirilmiştir [59]. FTD'de, AH'ye kıyasla frontal bölgelerde FA değerleri daha düşük bulunmuştur [60]. Yapılan bir traktografi incelemesi FTD hastalarındaki semantik semptomların kısa lif demetlerinin tutulumuyla, yürütücü işlev bozukluğunun ise uzun lif demetlerinin tutulumuyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [61]. LCD hastalarında amigdala'daki MD değerleri yüksek, inferior longitudinal fasikulus'taki FA değerleri düşüktür [23]. Bu hasta grubunda, amigdala MD değeri UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği) skorlarıyla, inferior longitudinal fasikulus FA değeri görsel halüsinasyonlarla ilişkili bulunmuştur [23]. Spotorno ve ark. fraksiyonel anizotropi skorlarını kullanarak 34 LCD hastasını, 16 progresif supranükleer palsi (PSP) hastasını ve 44 sağlıklı kontrolü karşılaştırmışlardır. PSP'yi LCD'den AUC değeri 0,97 olacak şekilde, 0,94 duyarlılık ve 0,91 özgünlükle ayırabilmişlerdir [62].

Schumacher ve ark. yaptığı bir çalışmada 46 AH, 48 LCD, 35 Alzheimer tipi hafif bilişsel bozukluk, 38 LCD tipi hafif bilişsel bozukluk hastası ve 71 kontrol bireyde kolinerjik beyaz cevher yolaklarına ait difüzyon tensör görüntüleme verisini incelemişlerdir. Hafif bilişsel bozukluk ve demans gruplarında lateral yolaklardaki MD değerinin yüksek olduğunu, özellikle hafif bilişsel bozukluktaki yüksekliğin demansa ilerleyişle ilişkili olduğunu göstermişlerdir [63].

Kortikal MD değerini ve serbest su fraksiyonunu (FW) ölçerek kortikal mikroyapıyı değerlendiren yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Bu yöntemin makro ölçekteki nörodejeneratif değişikliklerden daha duyarlı olduğu düşünülmektedir. Kortikal MD ve FW incelemeleri AH sürekliliğinde mikroyapısal değişikliklerin bifazik olduğuna işaret etmektedir. Presemptomatik dönemde kortikal kalınlık yüksekken MD ve FW değerleri düşüktür. Semptomatik evrede ise kortikal kalınlık azalmakta, MD ve FW değerleri artmaktadır [64]. Kortikal MD değeri tau-PET ile, hippokampus atrofi hızı ve kognitif bozulma ile ilişkilidir [65]. Benzer şekilde frontal ve pariyetal bölgedeki kortikal mikroyapısal değişiklikler FTD alt tipleri için duyarlı görünmektedir [66, 67].

Görüldüğü gibi difüzyon tensör görüntüleme demans araştırmalarında başarıyla kullanılmakta ve demans alt tiplerinde belirgin farklılıklar ortaya koymaktadır. Ancak bu tekniğin klinik uygulamada rutin kullanımı için belirlenmiş eşik değerler ya da doğrulanmış geniş ölçekli çalışmalar henüz bulunmamaktadır [38].

Difüzyon tabanlı bir başka MR tekniği de difüzyon kurtozis görüntüleme tekniğidir. Biyolojik sistemlerdeki su molekülünün doku heterojenitesi nedeniyle non-gaussian difüzyon özelliği göstermesi prensibine dayanır ve bu yönüyle konvansiyonel difüzyon tensor görüntüleme yöntemine üstündür [68]. Mikroyapının bozulduğu durumlarda daha düşük difüzyon kurtozis değerleri elde edilir [69]. Hafif bilişsel bozukluk, erken evre AH, hatta subjektif kognitif bozuklukta kurtozis değerlerinde bölgesel anlamlı farklılıklar gösterilmiştir [70-72].

Fonksiyonel MR tabanlı incelemeler

Fonksiyonel MR bir ödev sırasında ya da istirahatte lokal kan akımı değişikliklerini ölçerek hangi beyin bölgelerinin aktif olduğunu tespit eder. Böylece işlevsel olarak birbiriyle bağlantılı çekirdekleri gösterir ve fonksiyonel bağlantısallık ağlarını ortaya çıkarır [73]. İstirahat durumu ağları içinde olağan durum ağı (*default mode network* - DMN) Alzheimer araştırmaları içinde en çok çalışılanlardan biri olmuştur ve DMN aktivitesinde anormallikler bildirilmiştir [74-79]. AH ile dvFTD'yi karşılaştıran bir çalışmada dvFTD hastalarında lateral görsel kortikal ağda, lateral oksipital ve cuneal kortekste, aynı zamanda işitsel ağda ve anguler girusta konnektivite azalması tespit edilmiştir. Öte yandan AH'de dorsal görsel ağda, lateral oksipital ve pariyetal kortekste konnektivite azalması görülmektedir [80]. AH'de görülen konnektivite değişiklikleri in vivo PET çalışmalarıyla ortaya konan tau yükü ve nöroinflamasyon ile ilişkili bulunmuştur [81, 82].

LCD hastalarının yaşadığı bilişsel dalgalanmalar fonksiyonel konnektivite üzerinden araştırılmıştır. Peraza ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kontrollerle kıyaslandığında DMN'de etkilenme olmadığı, sol frontopariyetal, temporal ve duyusal-motor ağda farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Bu bulguların dikkat-yürütücü ağa işaret ettiği ve LCD'de görülen bilişsel

dalgalanmaların etiyolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür [83].

Fiziksel aktivitenin konnektivite ağları üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada, yüksek fiziksel aktivitenin DMN ve dikkat çekerlik (*salience network*) ağlarında artmış konnektiviteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Egzersizin nörodejenerasyona karşı koruyuculuğunda bu etkilerin de katkısı olabileceği öne sürülmüştür [84].

İleri MRG Yöntemleri (NODDI)

Son yıllarda demans ayırıcı tanısında ve erken evre demansın tanınmasında kullanılabilecek yeni MR teknikleri ortaya çıkmıştır. Bunlardan biri nörit oryantasyon dispersiyon ve yoğunluk görüntülemesidir (*neurite orientation dispersion and density imaging* - NODDI). NODDI, yönelim dağılım indeksi ve nörit yoğunluk indeksi olarak tanımlanan ölçümlerle beynin farklı mikroyapısal özelliklerini tespit edebilen bir DTG tekniğidir [85]. NODDI değişikliklerinin beyin yaşlanmasının bir parçası olduğu gösterilmiştir [86]. Beyin dokusunun hücre mimarisini karakterize eder, bu yönüyle geleneksel DTG yöntemlerini tamamlayıcı bir özellik göstermektedir [87]. Demansta, NODDI erken başlangıçlı AH'de incelenmiştir [88, 89]. Erken atrofi beklenen bölgelerde NODDI parametrelerinin etkilendiği görülmüştür. Hayvanlardaki NODDI ölçümleri tau yükü ile ilişkilidir [90]. NODDI ölçümleri, kontrollerle karşılaştırıldığında hafif bilişsel bozuklukta temporal ve parietal kortikal bölgelerde daha düşük görünürken, AH'de pariyetal, temporal ve frontal bölgelerde daha düşük görünmektedir [91]. Demansın presemptomatik evresinde yapılmış yeterli çalışması bulunmamaktadır [92, 93]. Hala geliştirilmesi gereken yönleri olmakla birlikte NODDI umut vaat eden yeni bir MR metodu olarak literatürde yerini almıştır.

II. Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

Nükleer görüntüleme yöntemleriyle ilgili gelişen teknolojiler ve artan bilgi birikimi, bu yöntemleri nörodejeneratif hastalıklarla uğraşan klinisyenler için giderek daha önemli yardımcılar haline getirmiştir. Bu bölümde, demans klinik pratiğinde ve araştırmalarda kullanılan nükleer tıp yöntemleri üzerinde durulacaktır.

1. Florodeoksi glukoz (FDG) PET:

Nörodejenerasyona bağlı olarak gelişen bölgesel nöronal aktivite değişiklikleri, beynin temel enerji kaynağı olan glukozun tüketiminin ölçümüyle değerlendirilebilir. 1970'lerde, bu amaçla, glukozun yapısal anoloğu olan, 14C,11C, 18F gibi taşıyıcılarla işaretli 2-deoksi-D-glukoz kullanılarak, PET ile beyindeki enerji metabolizması görüntülenmeye başlamıştır. Günümüzde, 18F-FDG-PET, klinik uygulamada beynin bölgesel metabolizmasının araştırılmasında en yaygın kullanılan in vivo yöntem haline gelmiştir [94, 95]. Beyindeki azalmış ve nispeten korunmuş 18F-FDG tutulum paternleri, dejeneratif demansların tanı ve ayırıcı tanısında yol göstericidir [96-98].

FDG-PET'in nörodejeneratif hastalıklarda klinik kullanımına yönelik öneriler sunmak amacıyla, 2018'de Avrupa Nöroloji ve Nükleer Tıp akademileri (EAN ve EANM) ortaklığında kurulan konsensusa göre, FDG-PET, nörodejeneratif etyolojilerin tümü için, nöronal hasarın bir belirteci olarak kabul edilmiştir [97]. Buradan hareketle; yapılan çeşitli kılavuz çalışmalarında da beyin 18F-FDG-PET'in Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) ve dejeneratif demans (AH, LCD, FTD ve atipik parkinsonizmler) olgularının tanı ve ayırıcı tanısında klinik kullanımı önerilmiştir [96, 99-101]. HBB olgularında, hangi nörodejeneratif demansın prodromal evresine işaret ettiğini belirlemenin yanısıra depresyon, diğer psikiyatrik durumlar, vasküler etyolojiler, ilaç etkisi veya kötüye kullanımı ve diğer sistemik durumlar gibi nörodejeneratif olmayan etyolojilerin dışlanmasında da FDG-PET kullanımı faydalı bulunmuştur [96, 101, 102]. Dejeneratif demans olgularında ise, bu tabloların birbirinden ayrımının yanısıra, evrelemeleri için de FDG-PET'in yol gösterici olabileceği ortaya konmuştur [96, 97, 102]. Bununla birlikte, dejeneratif demansların preklinik evrelerinde, araştırma amaçlı kullanımı dışında FDG-PET kullanımı, klinik pratikte faydalı bulunmamış, bunun yerine moleküler görüntüleme yöntemleri önerilmiştir [97] .

Aşağıda, belirtilen endikasyonlarda FDG-PET klinik kullanımıyla ilgili bilgiler derlenmiştir.

1.1.Nörodejeneratif Demansların Tanısında FDG-PET

Nörodejeneratif hastalıklarda, FDG-PET, beyinde makro yapısal değişikliklerin henüz gösterilemediği

erken dönemlerden itibaren, sinaptik aktivite değişikliklerini saptayarak, erken tanıya olanak sağlar. Bu bağlamda 18F-FDG PET'in en yaygın kullanım alanı AH, FTD, LCD gibi major nörodejeneratif hastalıkların erken tanı ve ayırıcı tanısıdır [101,102]. AH, FTD ve LCD ile ilişkili 18F-FDG PET görüntüleme özellikleri son 40 yıldır çok sayıda araştırmacı tarafından karakterize edilmiştir [96, 97, 101, 103-106]. Yakın zamanda yayınlanan bir metaanalizde, 18F-FDG PET'in, AH ve FTD'yi ayırt etmede 0,96 duyarlılık ve 0,84 özgüllük, AH ve LCD'yi ayırt etmede 0,93 duyarlılık ve 0,92 özgüllük gibi yüksek tanısal doğruluk oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir [107]. Sonuç olarak, FDG-PET, demans alt tiplerini teşhis etmek için kapsamlı bir klinik değerlendirmenin yerini tek başına alamasa da, tanısal doğruluğu artırmak için tamamlayıcı bir yöntem olarak önerilmiştir [107].

1.1.1.AH Demansı ve Prodromal AH tanısında FDG-PET:

AH'nin erken, hatta preklinik evreden itibaren tanısının konması, özellikle anti-amiloid temelli ilaçların kullanıma girmesiyle, tedaviye aday hasta grubunun belirlenmesi ve klinik çalışmaların hedef grubunun saptanması için önemli hale gelmiştir. FDG-PET, bu amaçla geliştirilen biyobelirteç temelli tanı kriterlerinde de yer alan biyobelirteçlerden biridir. İlk olarak 2007'de Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group- IWG-) tarafından yayınlanan araştırma kriterlerinde FDG-PET, AH belirteci olarak tanımlanmış, ardından 2011'de National Institute on Aging and the Alzheimer Association (NIA-AA) kriterlerinde de nöronal hasar belirteci olarak yer almıştır [108-110]. 2014'te yayınlanan IWG-2 kriterlerinde FDG-PET, nörodejenerasyonun topografik biyobelirteci olarak adlandırılmıştır [111]. Benzer şekilde 2018'de yayınlanan ve 2024'te revize edilen ATN sınıflandırmasında da, FDG-PET nörodejenerasyon belirteci olarak kabul görmüştür [112].

FDG-PET, AH demansı tanısı için, amiloid PET, BOS belirteçleri ve beyin MR gibi diğer biyobelirteçlerin tamamlayıcısı olduğu gibi, HBB varlığında da, prodromal evre AH tanısını desteklemek için biyobelirteç olarak kullanılmaktadır [110]. Hastalık semptomları ve klinik ciddiyet ile sıkı ilişkisi nedeniyle FDG-PET, hastalık evrelemesi ve takibi için de ideal bir araç olarak önerilmiştir [102, 103, 106, 113]. Ayrıca, FDG-PET'in, amiloid-PET'i pozitif sonuçlanan ve prodromal AH kabul edilen bireylerde de, demansa dönüşümün hızını tahmin etmede yararlı olduğu kanıtlanmıştır [99, 105, 114]. Bu vakalarda, normal bir FDG-PET taraması, birkaç yıllık takip sırasında klinik stabiliteyi öngörürken, anormal FDG-PET varlığı, ilerleyici bilişsel bozulma riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir [113,115].

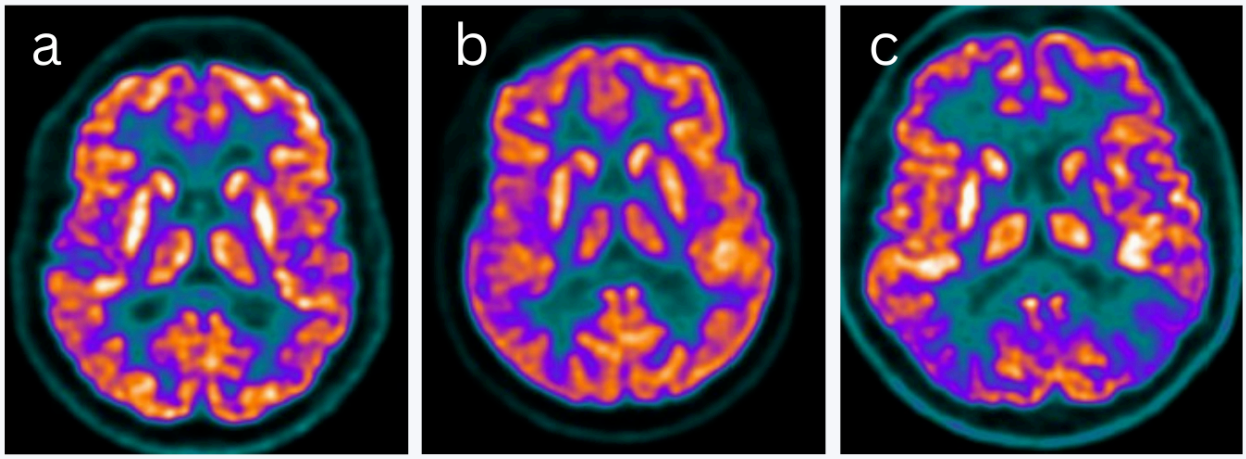
FDG-PET'in AH tanısı için sensitivite ve spesifitesinin değerlendirildiği bir meta-analizde, %90 sensitivite, %89 spesifite ile AH'li kişileri, sağlıklı kontrollerden ayırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, AH'yi demanslı kontrollerden ayırt etmede de %92 sensitivite ve %78 spesifiteye sahip bulunmuştur [116]. En son yayınlanan bir meta-analizde de, FDG-PET, AH ile AH dışı demansları ayırt etmede %86 sensitivite ve spesifiteye sahip bulunmuştur [107].

AH'de, tipik FDG-PET bulgusu posterior singulat girus, precuneus ve temporoparyetal asosiasyon korteksinde hipometabolizma şeklindedir. Primer duyusal, motor, vizuel korteksler ile bazal ganglionlar, talamus, pons ve serebellumun metabolik aktivitesi ise nispeten korunmuştur. Hastalık ilerledikçe, frontal asosiasyon korteksi de etkilenebilir (Şekil 5).

Son yıllarda AH subtipleri için de karakteristik FDG-PET paternleri tanımlanmış, hastalığın ilerleyen evrelerinde farklı subtiplerin ortak bir hastalık topografisine yaklaştığı da çalışmalarda gösterilmiştir [102, 103].

Frontal-yürütücü varyant AH'de FDG-PET'te frontal kortikal hipometabolizma hastalığın daha erken döneminde beklenir. Bu görüntüyü, FTD'nin davranışsal varyantından (dvFTD) ayırt etmek zor olabilmektedir [117, 118]. Klinik olarak logopenik afazi (lvPPA) ile uyumlu, amiloid patolojisine sahip, logopenik AH olarak tanımlanan alt tipinde ise FDG-PET'te, dominant hemisfer perisilviyan alanda hipometabolizma görülmektedir [119]. AH'nin PKA varyantında ise FDG-PET'te bilateral oksipitoparietal hipometabolizma tanımlanmıştır [120, 121]. PKA için tanımlanan FDG-PET paterni, LCD için tanımlanan paterne benzer olsa da, PKA'da oksipital ve pariyetal alanlarda daha asimetrik bir tutulum söz konusudur [121, 122]. FDG-PET ile PKA'nın LCD'den %83 duyarlılık, %85 özgüllükle ayrılabileceği çalışmalarda gösterilmiştir [101].

AH'nin, klinik pratikte sıklıkla karıştığı ve bir arada bulunabildiği vasküler demans tablosuyla ayırıcı tanısında da, FDG-PET kullanımı önerilmektedir [123, 124]. Vasküler demansta FDG-PET'te tipik bir hipometabolizma paterni görülmez. Klinik ve yapısal görüntüleme ile vasküler demans ve mikst tip (AH+vasküler) demans ayırıcı tanısı yapılamayan olgularda, FDG-PET yol göstericidir [96, 123].



Şekil 5. a. Normal metabolizma gösteren beyin FDG-PET görüntüleme; b. Hafif parietotemporal hipometabolizma gösteren FDG-PET görüntüleme; Prodromal AH ile uyumlu; c. Posterior singulat korteks ve parietotemporal kortekste hipometabolizma gösteren FDG-PET görüntüleme; AH ile uyumlu
(Gazi Ü. Tıp F. Nükleer Tıp AD; Prof Dr. L.Ö. Atay ve Prof. Dr. Ü.Ö. Akdemir'in arşivinden)

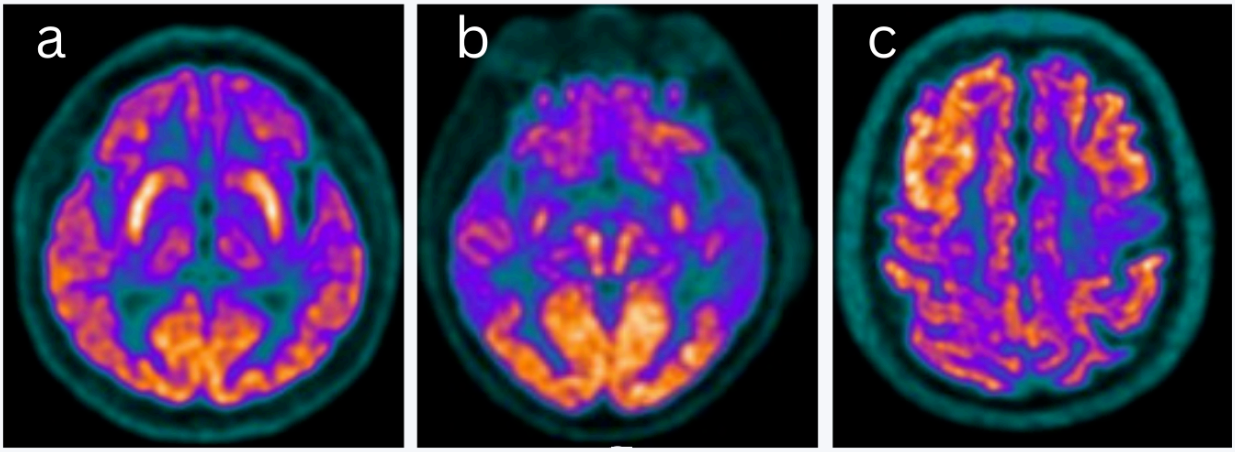
1.1.2.Diğer Dejeneratif Demanslarda FDG-PET:

FDG-PET, LCD ve FTD'ın erken (prodromal/HBB evresinden itibaren) tanısında olduğu kadar, AH'den ayırıcı tanılarında da yol gösterici kabul edilmektedir [96, 102, 103, 125, 126]. Ayrıca demansla ilişkili nörodejeneratif parkinsonizm sendromları için de ayırıcı tanıda FDG-PET kullanımı önerilmektedir [102,103, 121]. Yakın zamanda yapılan bir uzman konsensüsü, AH dışı demanslardan şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde birinci basamak PET incelemesi olarak FDG-PET'i önermektedir [102, 103].

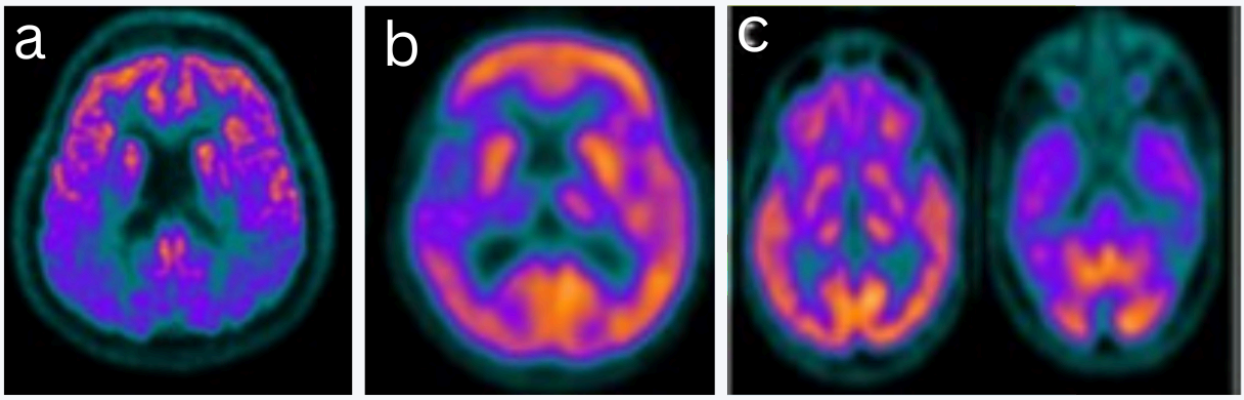
FTD'de, FDG-PET hipometabolik aktivitesi hastalığın farklı alt tiplerinde farklı paternlerde izlenmektedir. Davranışsal varyant FTD'de simetrik prefrontal korteks ve anterior singulat korteks hipometabolizması tipiktir. Ek olarak, bazal ganglionlar (kaudat çekirdek), insula ve talamusta hipometabolizma görülebilir [102, 123, 127, 128] (Şekil 6). Semantik PPA ile giden FTD'de anterior temporal korteks (özellikle sol), progresif tutuk afazi ile seyreden FTD varyantında ise insula ve anguler girus (özellikle sol) hipometabolizması tipiktir. Ek olarak, her iki PPA varyantında da, dvFTD varyantına kıyasla daha az belirgin olmakla birlikte, frontal hipometabolizma da tanımlanmıştır [102, 123, 128] (Şekil 6).

LCD için tipik FDG paterni, bilateral paryetooksipital hipometabolizma olarak tanımlanmıştır. LCD ve AH için FDG-PET bulguları benzer olabilmekle birlikte, medial oksipital lob primer görsel kortekste hipometabolizma AH'de beklenmezken, LCD için önemli bir belirteçtir [126]. Posterior singulat korteksteki metabolik aktivite, LCD'de AH'de olduğundan daha az etkilenmiş gibi görünmektedir ("singulat ada işareti") [121, 122] (Şekil 7) . Hem oksipital hipometabolizma, hem de 18F-FDG-PET'teki singulat ada işareti, LCD için konsensüs tanı kriterlerinde destekleyici özellikler olarak kriterlere dahil edilmiştir [129]. FDG-PET, AH ve LCD'yi ayırt etmede % 93 sensitivite ve %92 spesifiteye sahip bulunmuştur [107].

Parkinsonizmle birlikte giden diğer dejeneratif demans tablolarında da tipik FDG-PET paternleri tanımlanmıştır. KBD'de, FDG-PET çalışmaları, posterior frontal, parasantral lobül, sensörimotor korteks, talamus, bazal ganglionlar, orta singulat girus, parietal lob ve substantia nigra'da asimetrik hipometabolizma göstermiştir [123, 130] (Şekil 7). PSP'de ise, prefrontal korteks, kaudat, pallidum, talamus, mezensefalon ve subtalamik çekirdekte belirgin hipometabolizma tanımlanmıştır [123, 130] (Şekil 7).



Şekil 6. a. Simetrik prefrontal korteks ve anterior singulat korteks hipometabolizması gösteren FDG-PET bulguları; Davranışsal varyant FTD uyumlu; b. Solda belirgin bilateral anterior temporal hipometabolizması; semantik PPA ile uyumlu; c. Sol insula ve anguler girus hipometabolizması; Progresif Tutuk Afazi ile uyumlu *(Gazi Ü. Tıp F. Nükleer Tıp AD; Prof Dr. L.Ö. Atay ve Prof. Dr. Ü.Ö. Akdemir'in arşivinden)*



Şekil 7. a. Bilateral paryetooksipital hipometabolizma, korunmuş posterior singulat girus metabolizması ('singulat ada' belirtisi); LCD ile uyumlu; b. Santral sulkus çevresinde asimetrik kortikal hipometabolizma, bazal ganglia ve sağ talamik hipometabolizma; KBD ile uyumlu; c. Frontal korteks, striatum, talamus, subtalamik çekirdek ve mezensefalonda simetrik hipometabolizma; PSP ile uyumlu
(Gazi Ü. Tıp F. Nükleer Tıp AD; Prof Dr. L.Ö. Atay ve Prof. Dr. Ü.Ö. Akdemir'in arşivinden)

1.2.Dejeneratif dışı demanslarda FDG-PET:

FDG-PET, dejeneratif hastalıkların bilişsel bozukluğunu, vasküler demans, travmatik beyin hasarı, Normal Basınçlı Hidrosefali (NBH) veya depresyon gibi dejeneratif olmayan demanslardan ayırt etmeye yardımcı olmaktadır [96, 97, 123]. Dejeneratif olmayan demans tablolarında FDG-PET'te normal metabolizma ya da dejeneratif demanslara özgü metabolizma bozukluklarına uymayan değişiklikler beklenir.

1.3.Hafif Bilişsel Bozukluk'ta FDG-PET

Klinik olarak HBB tanısı alan hastaların etyolojisinin aydınlatılmasında FDG-PET önemli fayda sağlamaktadır. Çalışmalarda, HBB hastalarında, yalnız kraniyal MR veya yalnızca BOS incelemesi ile yanlış sınıflandırma oranlarının %32, her iki incelemenin birlikte kullanımıyla %20 olduğu, FDG-PET'in de incelemelere dahil edilmesi halinde ise oranın %9'lara düştüğü gösterilmiştir [116, 131]. Özellikle, posterior singulat korteksteki hipometabolizmanın, HBB hastalarında yaklaşan Alzheimer tipi demans için yüksek öngörü değerine sahip olduğu (%88,8

sensitivite ve %84,9 spesifite) gösterilmiştir [99]. FDG-PET'in amiloid PET görüntülemesine kıyasla ek öngörü değerinin de yüksek olduğu öne sürülmüştür. FDG-PET'te hipometabolik anormallikleri saptanmayan amiloid pozitif HBB hastalarının yıllar boyunca klinik stabilitesini koruduğu gösterilmiştir [113].

HBB hastalarında, prodromal AH, FTD ve LCD tanılarını desteklemede FDG-PET'in klinik faydasına ilişkin mevcut kanıtların değerlendirildiği bir çalışmada, AH tanısını desteklemek için bir faydaya ilişkin kanıtlar yeterli düzeydeyken, FTD ve LCD için kanıtların eksik olduğu öne sürülmüşse de, EAN ve EANM ortak paneli ve diğer uzman görüşleri, HBB'nin etyolojisinin nörodejeneratif bir bozukluk olduğundan şüphelenildiğinde FDG-PET kullanımını önermektedir [96, 97, 99].

1.4.İstatistiksel Haritalama ve Multimodal Görüntüleme

Demans ayırıcı tanısı için, 18F-FDG tutulumunda izlenen değişikliklerin mekansal dağılımının ve yoğunluğunun tanımlanması çok önemlidir. Ancak PET'ten elde edilen anatomik bilginin, MRI gibi yapısal görüntülemeyle karşılaştırıldığında sınırlı olması, kullanılan radyoaktif işaretleyiciden renk skalasına kadar teknik farklılıkların varlığı, nörodejenerasyon ilişkili değişikliklerin ancak rekonstrüksiyonla ortaya konabilmesi gibi sınırlılıklar değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Bu zorlukların üstesinden gelmek amacıyla 'niceliksel istatistiksel haritalama' (spm) yaklaşımı geliştirilmiştir [102, 132]. Bu yöntemle, orijinal yeniden yapılandırılmış görüntüler stereotaktik koordinat sisteminde yeniden hizalanarak anatomik farklılıkların standardizasyonla en aza indirilmesi amaçlanır. Böylece hem genel tanı doğruluğu oranları artar, hem de tespit edilen anormalliklerin önem düzeyi hakkında sunulan niceliksel bilgi sayesinde yorumlamada bir standardizasyon sağlanmış olur. İstatistiksel haritalama yöntemleri ile tanısal doğruluk oranlarında artış olduğu metaanalizlerle ortaya konmuştur [95]. Farklı istatistiksel haritalama yöntemleri bu amaçla kullanılabilmektedir.

Çalışmalarda, görüntüleme protokolleri konusunda güçlü bir fikir birliğinin olmaması ve 18F-FDG'nin amiloid biyobelirteçlerine kıyasla daha fazla değişkenliğe sahip olması nedeniyle klinisyenlere, Uluslararası Çalışma Grubu'nun standart tanı kriterlerini ve FreeSurfer gibi iyi doğrulanmış veri analiz araçlarını kullanmaları önerilmiştir [133].

Hibrit PET-MRI sistemleri, MR dizilerinin ve PET radyoizleyici tespitinin eş zamanlı olarak alınmasını sağlayan sistemlerdir. Bu teknikle, yapısal ve işlevsel görüntülerin hassas bir şekilde hizalanarak, kortikal incelme, metabolik değişim veya amiloid/tau birikimi eşleştirilebilir. PET/MR hibrid yöntemin kullanımı, PET/BT ile karşılaştırıldığında artmış yumuşak doku kontrastı ve görüntü kalitesine ek olarak, azaltılmış radyasyon dozu ile de daha avantajlı bir yöntem olarak sunulmuştur [134]. Ayrıca, PET/MRI'nin yapısal ve fonksiyonel görüntüleme imkanını tek seansta tanıması, bilişsel olarak bozulmuş hastalarda çekime uyumu arttırması yönüyle de avantajlıdır. Mukku ve ark. demans teşhisinde 18FDG-PET/MRI'nin tanısal faydasını inceledikleri çalışmalarında, hipometabolizma ve yapısal atrofi biyobelirteçlerinin klinik teşhislerle %90,5 oranında uyum gösterdiğini ve ayrıca tanısal alt tiplendirmeye yardımcı olduğunu bulmuşlardır [135]. Farklı çalışmalarda da demans alt tiplerini ayırt etmek için multimodal görüntülemenin faydalı olduğu, 18FDG-PET/MRI kullanarak, demans alt tipleri için sınıflandırma doğruluklarının %77,5-%97,5 gibi oranlarla, unimodal yaklaşımlara göre önemli ölçüde yüksek düzeylerde olduğu bildirilmiştir [136]. Ek olarak, PET/MR'ın, vasküler patolojileri daha iyi tespit ettiği, %17 oranında tanı değişikliği sağladığı ve PET/MR kullanılarak hastaların yeniden sınıflandırılmasının, %22 olguda hastalığın klinik yönetiminde değişikliklere imkan sağladığı öne sürülmüştür [133, 134, 136, 137, 138].

2. Perfüzyon SPECT/PET

Bölgesel kan akışı, bölgesel glukoz metabolizmasıyla paralel seyrettiği için demans değerlendirmesinde 18F-FDG-PET'e bir alternatif olarak, serebral kan akışı perfüzyon SPECT (veya PET) ile de ölçülebilir. Ancak, perfüzyon SPECT'in düşük uzaysal çözünürlük, düşük duyarlılık ve görüntü kalitesi ile kantitesinin standardizasyonunda yaşanan zorluklar gibi teknik sınırlamaları vardır. Bu nedenle, perfüzyon SPECT/PET yöntemleri yerine, Arteriyel Spin Labeling MR (ASL MR) gibi MR tabanlı perfüzyon ölçümlerinin kullanılması önerilmektedir. Ek olarak, amiloid veya tau PET'in erken faz dinamik PET görüntülemesinden de perfüzyonla ilgili bilgiler elde edilebilir [102].

3. Amiloid PET

AH erken tanısı ve ayırıcı tanısı için geliştirilen ilk moleküler görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemle AH hastalığının ana nöropatolojik belirteçlerinden biri

olan amiloid plakların non-invaziv, in vivo tespiti mümkün hale gelmektedir.

AH'nin preklinik evreden itibaren tanınmasına olanak sağlayan biyobelirteç temelli tanı kriterlerinden ilk olarak 2007'de IWG tarafından yayınlanan araştırma kriterlerinde, ardından 2011'de NIA-AA kriterlerinde ve 2014'te yayınlanan IWG-2 kriterlerinde amiloid PET, AH belirteci olarak tanımlanmıştır [108-111]. 2018'de yayınlanan ve 2024'te revize edilen A/T/N klasifikasyonunda da, amiloid PET, yine amiloid belirteci olarak yer almıştır [112]. Bu kriterlerin kullanımının yaygınlaşmasıyla, amiloid PET kullanımı da giderek yaygınlaşmaktadır.

Amiloid PET inceleme için geliştirilen ilk ajanlar [18F] FDDNP ve and [11C] PiB'dır. [18F] FDDNP'in, amiloid beta spesifik olmaması, [11C] PiB'in ise 20 dk gibi kısa yarılanma ömrüne sahip olması, yaygın kullanımlarını sınırlamıştır [95]. İkinci jenerasyon ajanlar olarak bilinen, [18F] florbetaben, [18F] flutemetamol ve [18F] florbetapir ise, AH tanısında kullanım için US Food and Drug Administration (FDA) ve European Medicines Agency (EMA) onayı almış, yaygın kullanılan ajanlardır [115]. Üçü de benzer görsel yorumlama standartlarına sahip olan bu ajanların, amiloid birikimini tespit etmede %87,2 ile %91,7 arasında değişen duyarlılıkları gösterilmiştir [139]. Tüm bu ajanlarla yapılan amiloid incelemelerin karşılaştırılabilmesi ve merkezler arası standardizasyonun sağlanabilmesi amacıyla sentiloid skalası geliştirilmiştir.

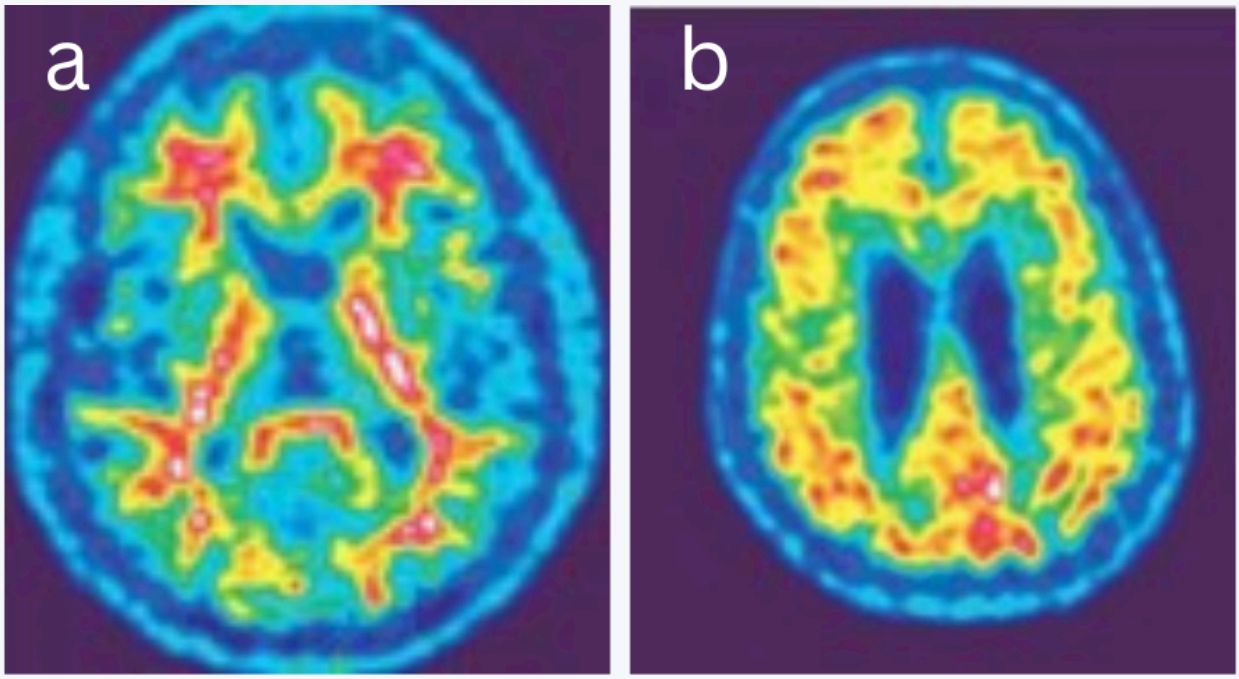
Amiloide daha spesifik bağlanmayı hedefleyen 3. nesil ajanlar da geliştirilmekte olup, bunlardan sık çalışılanları [18F] NAV4694 (AZD4694), [18F] FPYBF-2, [18F] FIBT, [18F] FC119S, [18F] FACT ve [11C] AZD2184 olarak sayılabilir [140].

Otopsi ile patolojik tanısı doğrulanmış AH'li hastalarda yapılan çalışmalarda, amiloid PET, çok yüksek sensitivite (%96) ve spesifiteye (%100) sahip bulunmuştur [141]. Kognitif olarak normal olan yaşlılarda ise, Amiloid PET ile %10-44 arası değişen oranlarda kortikal amiloid birikimi görülebileceği bildirilmiştir [142]. A/T/N sınıflandırmasına göre preklinik AH olarak sınıflandırılan bu olguların, klinik demansa progresyonunu öngörme açısından amiloid PET'in faydası sınırlıdır. Amiloid PET'in HBB hastalarının AH demansına dönüşümünü tahmin etme yeteneğini değerlendiren çalışmalara bakıldığında ise, bir meta-analizde, %93'lük bir sensitivite ve %56'lık bir spesifite bildirmiştir. Bu oranlar, amiloid PET'in FDG-PET'e kıyasla, daha sensitif, fakat daha az spesifik olduğunu ortaya koymuştur [142]. HBB'li bireylerde klinik demansa progresyonu öngörme konusunda, FDG-PET, amiloid PET'e göre daha üstün bulunmuştur [113, 131]. Yapılan bir başka çalışmada, klinikte AH demansı tanısıyla takip ve tedavi edilen hastaların %20-30'unun, HBB ile takipli hastaların %30-50'sinin amiloid PET incelemesinin negatif olduğu gösterilmiş, buradan yola çıkarak, amiloid PET'in kinikte rutin kullanımının, hastaların tedavi ve izlemini %60'a varan oranda değiştirebileceği öne sürülmüştür [115].

Amiloid PET görüntülemede, normal bireylerde anlamlı kortikal tutulum izlenmezken, AH varlığında, posterior singulat korteks, prefrontal korteks ve striatumda tipik olarak amiloid bağlayıcı ajanların artan tutulumu izlenmektedir [144] (Şekil 8). AH preklinik evresinde, prodromal evresinde ve demans evresinde amiloid PET bağlanma özellikleri benzer olup, tutulum yoğunluğu farklılık gösterebilir. Amiloid PET tutulumu, preklinik evreden demans evresine ilerledikçe artmakla birlikte, demans gelişimi sonrası bu artışın devam etmeyip, plato yaptığı ve semptom şiddetiyle de korele olmadığı bilinmektedir [103,115]. Amiloid PET'te saptanan değişiklikler AH'nin tipik ve atipik varyantları için benzerdir. Ayrıca, farklı klinik gösterilerin, AH'ye bağlı olup olmadığının ayırt edilmesi, tedavi yöntemine karar verilmesi ve prognozun belirlenmesi için önemlidir. Örneğin, PKA klinik sunumu, AH ile ilişkili olabileceği gibi, KBD, LCD veya prion hastalığıyla ilişkili de olabilir. Yapısal beyin görüntüleme veya FDG-PET görüntüleme, altta yatan patolojiye bakılmaksızın benzer bulgular gösterse de, altta yatan hastalığın tespiti ancak moleküler görüntüleme ile, yani amiloid PET inceleme veya tau veya alfa-sinüklein birikiminin tanınmasıyla sağlanabilir.

Amiloid Görüntüleme Çalışma Grubu tarafından 2013'te, amiloid görüntüleme için uygun kullanım önerileri yayınlanmış olup, buna göre, açıklanamayan kalıcı ya da ilerleyici HBB, erken yaş başlangıçlı (<65 yaş) progresif demans olguları ya da atipik klinik sunumlu AH demansı şüphesi varlığında amiloid görüntüleme kullanılması önerilmiştir [145]. Yakın dönemde yapılan çalışmalarla, amiloid PET'in AH tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmasının yanısıra, amiloid ko-patolojilerin tanısı için de fikir verebileceği gösterilmiştir. Ayrıca amiloid PET'in anti-amiloid tedaviye uygun grubu belirlemede faydalı olacağından, klinik pratikte kullanımının yaygınlaştırılması, her yaş grubu ve tipik ya da atipik

tüm klinik gösterilerde uygulanması gibi yeni kullanım önerileri üzerinde durulmaktadır [146, 147]. Son çalışmalar, ek olarak, izlemde amiloid yükündeki artışın ve anti-amiloid tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amaçlı, sentiloid ölçeği gibi kantitatif amiloid PET ölçümlerinin potansiyel değerini vurgulamaktadır [148, 149]. Kantitatif ölçümlerin sağladığı bu avantaj, amiloid PET'i, diğer amiloid biyobelirteci olan BOS amiloid ölçümüne göre avantajlı kılmaktadır.



Şekil 8. a. Normal amiloid PET görüntüleme; b. Posterior singulat girus, prefrontal korteks ve posterior asosiasyon alanlarında diffüz kortikal amiloid radyoizleyici tutulumu; AH ile uyumlu
(Gazi Ü. Tıp F. Nükleer Tıp AD; Prof Dr. L.Ö. Atay ve Prof. Dr. Ü.Ö. Akdemir'in arşivinden)

4. Tau PET

Tau PET, tau proteinine bağlanan ajanların görüntülenmesi prensibine dayanmaktadır. Tau proteininin farklı izoformlarının varlığı ve hücre içinde düşük miktarda birikmesi nedeniyle tau görüntüleme, amiloid görüntülemeye göre daha zordur [150]. [18F]FDDNP, [11C]PBB3, [18F]THK5317, [18F]THK5351 ve [18F]AV1451 in vivo ve in vitro, en yaygın çalışılan birinci jenerasyon ajanlar olup, bunlardan [18F]AV1451 ([18F]-Flortaucipir), FDA onayına sahip, en yaygın kullanılan tau PET ajanı olmuştur [140, 147, 150]. Bu ajanların, tau dışı proteinlere, vasküler yapılara, nöromelanin ve monoaminoksidazlara, alfa sinüklein ve TDP-43 gibi hedef dışı yapılara da bağlandığı bilinmektedir. Bu da tau PET ile ilgili tanısal zorluklar doğurmaktadır. Yeni jenerasyon bağlayıcılar, tau'ya spesifik bağlanmayı hedeflemektedir. AH'de tau patolojisinin görüldüğü medial temporal lob, prekuneus/posterior singulat korteks, lateral parietal ve prefrontal korteks gibi bölgelerde daha özgül bağlandığı gösterilen yeni radyo-işaretleyiciler tanımlanmıştır. Bunlardan en iyi bilinenleri, [18F] PM-PBB3, [18F] MK-6240, [18F] PI-2620, [18F] RO-948, [18F]JNJ311 ve [18F] GTP-1'dir [140, 151]. Bu ajanlardan [18F]RO948, AH ile ilişkili tau için daha yüksek özgüllük göstermiş olup, AH'nin diğer taupatilerden ayırıcı tanısı için ideal bir biyobelirteç olarak öne sürülmüştür [151]. Ayrıca, [18F]PI-2620, MK-6240 ve [18F]GTP1 ile de AH tanısında kullanımlarına ilişkin olumlu sonuçlar bildirilmiştir [151-154].

En yaygın çalışılan tau PET ajanı olan [18F]-Flortaucipir ile yapılan çalışmalar, Tau PET'in, AH için çok erken evreler dışında, Braak Evreleme sistemi ile uyumlu sonuç verdiğini saptamışlardır. Ayrıca AH'deki klinik hastalık evreleriyle uyumlu olarak, preklinik amiloid pozitif evreden, prodromal AH ve AH demansı evresine ilerledikçe, tau PET'te bağlanmanın arttığı ve bu bağlanmanın, Braak tarafından açıklanan tau birikimi paternine benzer olduğu gösterilmiştir [150,

151, 155]. Bu yayılım ve birikimdeki artışın Amiloid PET'te olduğu gibi plato çizmediği, hastalık evresi ilerledikçe artışın devam ettiği de ortaya konmuştur. Dolayısıyla, Tau PET görüntülemenin, hastalık klinik progresyonu ve evresiyle ilgili güvenilir bilgi verdiği kabul edilmiştir [156].

Tau PET görüntüleme, HBB veya AH'li hastalar ile sağlıklı kontrollerin ayırıcı tanısında güvenilir olup, AH ile diğer nörodejeneratif hastalıkların ayırıcı tanısında da (özellikle de AH alt tipleri gibi atipik klinik sunumların varlığında) faydalı bulunmuştur. Örneğin, PKA olgularında, Tau PET görüntülemesi, Lewy cisimcikli demanstan kaynaklanan benzer klinik özelliklere sahip hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bağlanma göstermiştir [150, 157].

AH alt tipleri için farklı tau bağlanma kalıpları tanımlandığından, Tau PET, alt tiplerin ayırıcı tanısı için yol gösterici olabilir. Buna göre klasik amnestik tipte medial temporal ve lateral temporoparietal bölgelerde en yüksek bağlanma görülürken, logopenik primer progresif afazi varyantı olan hastalarda hemisferler arasında asimetrik tutulum, PKA'da ise oksipital ve parietal beyin bölgelerde daha yüksek tutulum beklenmektedir [150, 158].

Tau PET'in, özellikle de yeni nesil, tau spesifik bağlanan ajanlar kullanıldığında, tau hedefli AH tedavi çalışmalarında, evreye göre hasta seçiminde ve tedavi etkinliğinin monitorizasyonunda da faydalı bilgiler verebileceği düşünülmektedir [150].

Altta yatan patoloji tau dışında, TDP-43 veya başka bir proteinopati ile de ilişkili olabileceğinden, FTD'de Tau PET'in tanısal değeri daha sınırlıdır.

KBD ve PSP'li hastalarda, ikinci jenerasyon Tau PET ajanlarından [18F] PM-PBB3'ün subkortikal artmış bağlanması gösterilmiştir [150, 151]. Yine ikinci jenerasyon tau radyo-işaretleyicilerden [18F] PI-2620, PSP hastalığında bazal gangliada ve hastalığın hedeflediği diğer subkortikal bölgelerde özgül bir tau bağlama özelliği gösterirken, KBD'de de kortikal bölgede bağlanma göstermektedir [151]. Farklı radyoaktif işaretleyici çalışmaları da devam etmektedir.

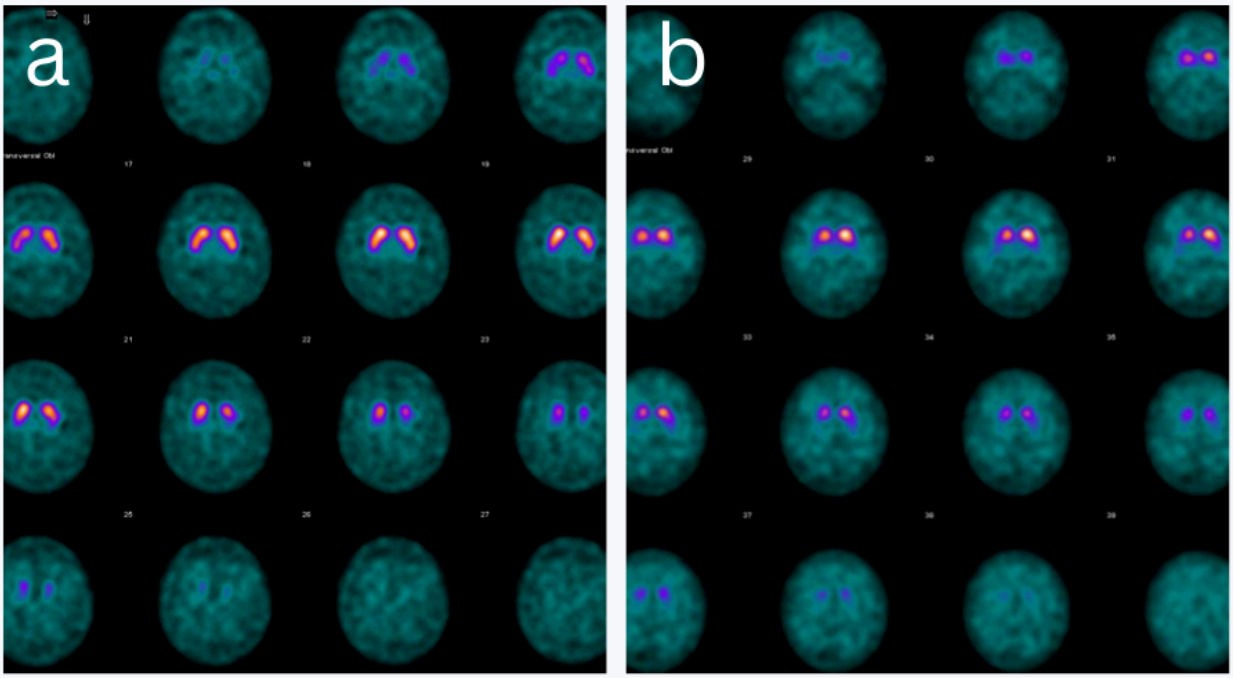
[18F]-Flortaucipir-PET kullanımıyla ilgili yakın zamanda yayınlanan bir uluslararası konsensüs bildirisinde, Tau PET görüntülemenin klinik uygulaması için endikasyonlar/kontrendikasyonlar konusunda fikir birliği veya öneri olmamakla birlikte, taupatilerle ilgili araştırmalara ek olarak, klinik kullanım önerileri şu şekilde sıralanmıştır: kapsamlı klinik değerlendirmeye rağmen bilişsel bozukluğun etyolojisinin saptanamadığı durumlar; AH'nin kesin tanısı ve diğer nörodejeneratif demanslardan ayrımı, AH'de tau birikim şiddetini belirleme ihtiyacının olduğu durumlar [159]. Aynı konsensüs, 18F-flortaucipir PET'in AH dışındaki tauopatileri değerlendirmek için klinik kullanımını önermemiş, yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada da Tau PET'in non-AH taupatilerde endikasyonu olmadığı üzerinde durulmuştur [147, 159]. Ayrıca, 18F-flortaucipir PET'in erken evre tau patolojisini tespit etmedeki duyarlılığının sınırlı olduğu belirtilmiş, 18F-flortaucipir PET görüntülemenin hastalık progresyonunu izlemde kullanımı için de kanıtlar yetersiz bulunmuştur [159].

5. Dopaminerjik Görüntüleme

Dopaminerjik görüntüleme yöntemleri, Parkinson hastalığı demansı (PHD), LCD, KBD ve PSP gibi dopaminerjik sistemin etkilendiği nörodejeneratif demans tablolarında önemli tanısal araçlardandır. Nigrostriatal dopaminerjik sistemin bütünlüğünü değerlendirmek için, dopamin taşıyıcıları (DAT) SPECT ve dihidroksifenilalanin (DOPA) aktivitesini hedefleyen PET görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır [154, 160, 161, 164]. DAT'ı hedefleyen en yaygın ajanlardan biri 123I-FP-CIT, FDA ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından parkinsonizm sendromlarının değerlendirilmesi için onaylanmıştır. Genel olarak, DAT görüntüleme ile, nigrostriatal dopaminerjik sistem bütünlüğünü bozan nörodejeneratif hastalıkları yüksek doğrulukla saptamak mümkündür. DAT görüntülemenin normal olması, dejeneratif parkinsonizm tablolarını dışlar. Normal bir DAT görüntülemede, kaudat başı ve putamende virgül görünümü beklenir [154, 164] (Şekil 9). Parkinson hastalığı varlığında, DAT tutulum azalması putamende başlar ve ilerleyen evrelerde tutulumun tamamen kaybı sözkonusu olabilir. Ayrıca klinik olarak etkilenen tarafın kontrlateralinde azalma daha belirgindir. LCD'de, dopaminerjik görüntülemenin tanısal doğruluğa katkısı yüksek olup, mevcut tanı kriterlerinde biyobelirteç olarak kabul edilmektedir [162, 129]. Ancak, LCD hastalarının yaklaşık %10'u tanı sırasında normal DAT sonuçları gösterebilir [162]. PSP'de (özellikle Richardson sendromunda) DAT görüntüleme tipik olarak ağır derecede ve simetrik şekilde bozulmuştur [138, 154, 160]. KBD'de de DAT görüntülemenin bozuk olması beklenir [163]. PHD ve LCD'de dopaminerjik değişikliklerin bazı anatomik yatkınlıkları da tanımlanmıştır. Örneğin, kaudattaki azalmış DAT bağlanması bilişsel semptomlarla

ilişkilendirilirken, putamen'deki DAT azalmaları motor semptomlarla ilişkilendirilmiştir [123].

Dopaminerjik nörotransmisyonun görüntüleme ölçümlerinden hiçbiri farklı dejeneratif parkinsonizm sendromları (PHD, LCD, MSA, KBD, PSP) arasında ayrım yapamaz [163, 164]. DatSPECT, demansla seyreden bu dejeneratif parkinsonizm tablolarının tümünde bozuk olup, hastalıklar arasında ayırıcı tanı için kullanılması uygun değildir (Şekil 9). Ancak, özellikle LCD'nin AH'den ayırıcı tanısında önemli bir yol göstericidir [123, 129].



Şekil 9. a. Kaudat başı ve putamende aktivite tutulumu simetrik ve beklenen düzeyde olup, virgül görünümü korunmuş; Normal DAT SPECT görüntüleme; b. Bilateral putamende belirgin, sağ kaudat başında da sola oranla belirgin şekilde aktivite tutulumu azalmış; presinaptik dopaminerjik yetmezlikle uyumlu DAT SPECT görüntüleme
(Gazi Ü. Tıp F. Nükleer Tıp AD; Prof Dr. L.Ö. Atay ve Prof. Dr. Ü.Ö. Akdemir'in arşivinden)

18F-DOPA, dopamin nörotransmitterinin moleküler öncüsüdür ve sağlıklı presinaptik dopaminerjik nöronlarda tutulur. Normal kişilerde, kaudat çekirdek ve putamende yoğun radyofarmasötik tutulum göstermelidir. Bu aktivite, nigrostriatal yolun dejenerasyonu ve DAT azalması ile paralel olarak azalır [123, 160]. Ancak hastalığın erken dönemlerinde DOPA'nın dopamine dönüşümünde kompansatuvar artış olabileceği için, DAT SPECT kadar belirgin bir azalma gözlenmeyebilir. Daha iyi çözünürlük ve daha kısa çekim süresi, DAT SPECT'e göre üstün özellikleri olarak kabul edilebilir. Genel olarak, 18F-DOPA PET ve DAT (123I-ioflupane) SPECT tanısal olarak benzer performansa sahip kabul edilmekle birlikte, DAT SPECT daha yaygın olarak kullanılmaktadır [123, 160, 164].

Kaynaklar

1. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. Neurology. 2016;87[5]:539-47.
2. Risacher S, Saykin A, Wes J, Shen L, Firpi H, McDonald B. Baseline MRI Predictors of Conversion from MCI to Probable AD in the ADNI Cohort. Current Alzheimer Research. 2009;6[4]:347-61.
3. Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, Hayashi KM, Toga AW, Cummings JL, et al. Conversion of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease Predicted by Hippocampal Atrophy Maps. Archives of Neurology. 2006;63[5].
4. Best J, Chapleau M, Rabinovici GD. Posterior cortical atrophy: clinical, neuroimaging, and neuropathological features. Expert Review of Neurotherapeutics. 2023;23[3]:227-36.
5. Tang-Wai DF, Graff-Radford NR. Looking into posterior cortical atrophy. Neurology. 2011;76[21]:1778-9.
6. Migliaccio R, Agosta F, Rascovsky K, Karydas A, Bonasera S, Rabinovici GD, et al. Clinical syndromes associated with posterior atrophy. Neurology. 2009;73[19]:1571-8.
7. Ridgway GR, Lehmann M, Barnes J, Rohrer JD, Warren JD, Crutch SJ, et al. Early-onset Alzheimer disease clinical variants. Neurology. 2012;79[1]:80-4.
8. Lehmann M, Crutch SJ, Ridgway GR, Ridha BH, Barnes J, Warrington EK, et al. Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging. 2011;32[8]:1466-76.
9. Whitwell JL, Jack CR, Kantarci K, Weigand SD, Boeve BF, Knopman DS, et al. Imaging correlates of posterior cortical atrophy. Neurobiology of Aging. 2007;28[7]:1051-61.
10. Hof PR, Vogt BA, Bouras C, Morrison JH. Atypical form of Alzheimer's disease with prominent posterior cortical atrophy: A review of lesion distribution and circuit disconnection in cortical visual pathways. Vision Research. 1997;37[24]:3609-25.
11. Renner JA, Burns JM, Hou CE, McKeel DW, Storandt M, Morris JC. Progressive posterior cortical dysfunction. Neurology. 2004;63[7]:1175-80.
12. Barnes J, Bartlett JW, van de Pol LA, Loy CT, Scahill RI, Frost C, et al. A meta-analysis of hippocampal atrophy rates in Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging. 2009;30[11]:1711-23.
13. Rohrer JD, Ridgway GR, Modat M, Ourselin S, Mead S, Fox NC, et al. Distinct profiles of brain atrophy in frontotemporal lobar degeneration caused by progranulin and tau mutations. NeuroImage. 2010;53[3]:1070-6.
14. Devenney E, Hornberger M, Irish M, Mioshi E, Burrell J, Tan R, et al. Frontotemporal Dementia Associated With theC9ORF72Mutation. JAMA Neurology. 2014;71[3].
15. Rohrer JD, Geser F, Zhou J, Gennatas ED, Sidhu M, Trojanowski JQ, et al. TDP-43 subtypes are associated with distinct atrophy patterns in frontotemporal dementia. Neurology. 2010;75[24]:2204-11.
16. Whitwell JL, Weigand SD, Boeve BF, Senjem ML, Gunter JL, DeJesus-Hernandez M, et al. Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. Brain. 2012;135[3]:794-806.
17. Whitwell JL, Weigand SD, Shiung MM, Boeve BF, Ferman TJ, Smith GE, et al. Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. Brain. 2007;130[3]:708-19.
18. Mak E, Su L, Williams GB, O'Brien JT. Neuroimaging characteristics of dementia with Lewy bodies. Alzheimer's Research & Therapy. 2014;6[2].
19. Shams S, Fällmar D, Schwarz S, Wahlund LO, van Westen D, Hansson O, et al. MRI of the Swallow Tail Sign: A Useful Marker in the Diagnosis of Lewy Body Dementia? American Journal of Neuroradiology. 2017;38[9]:1737-41.
20. Bozzali M, Falini A, Cercignani M, Baglio F, Farina E, Alberoni M, et al. Brain tissue damage in dementia with Lewy bodies: an in vivo diffusion tensor MRI study. Brain. 2005;128[7]:1595-604.
21. Firbank MJ, Blamire AM, Krishnan MS, Teodorczuk A, English P, Gholkar A, et al. Diffusion tensor imaging in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Psychiatry Research: Neuroimaging. 2007;155[2]:135-45.
22. Ota M, Sato N, Ogawa M, Murata M, Kuno S, Kida J, et al. Degeneration of dementia with Lewy bodies measured by diffusion tensor imaging. NMR in Biomedicine. 2008;22[3]:280-4.
23. Kantarci K, Avula R, Senjem ML, Samikoglu AR, Zhang B, Weigand SD, et al. Dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. Neurology. 2010;74[22]:1814-21.
24. Delli Pizzi S, Franciotti R, Taylor J-P, Esposito R, Tartaro A, Thomas A, et al. Structural Connectivity is Differently Altered in Dementia with Lewy Body and Alzheimer's Disease. Frontiers in Aging Neuroscience. 2015;7.
25. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. The Lancet Neurology. 2013;12[8]:822-38.

26. Wang Y-L, Chen W, Cai W-J, Hu H, Xu W, Wang Z-T, et al. Associations of White Matter Hyperintensities with Cognitive Decline: A Longitudinal Study. Journal of Alzheimer's Disease. 2020;73[2]:759-68.
27. Yoshita M, Fletcher E, Harvey D, Ortega M, Martinez O, Mungas DM, et al. Extent and distribution of white matter hyperintensities in normal aging, MCI, and AD. Neurology. 2006 Dec 26;67[12]:2192-8.
28. Dadar M, Manera AL, Ducharme S, Collins DL. White matter hyperintensities are associated with grey matter atrophy and cognitive decline in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Neurobiology of Aging. 2022;111:54-63.
29. McAleese KE, Firbank M, Dey M, Colloby SJ, Walker L, Johnson M, et al. Cortical tau load is associated with white matter hyperintensities. Acta Neuropathologica Communications. 2015;3[1].
30. Garnier-Crussard A, Bougacha S, Wirth M, Dautricourt S, Sherif S, Landeau B, et al. White matter hyperintensity topography in Alzheimer's disease and links to cognition. Alzheimer's & Dementia. 2021;18[3]:422-33.
31. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. The Lancet Neurology. 2009;8[2]:165-74.
32. Cordonnier C, van der Flier WM. Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? Brain. 2011;134[2]:335-44.
33. Lee J, Sohn EH, Oh E, Lee AY. Characteristics of Cerebral Microbleeds. Dementia and Neurocognitive Disorders. 2018;17[3].
34. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, Wielopolski PA, Niessen WJ, Hofman A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds. Neurology. 2008;70[14]:1208-14.
35. Gungor I, Sarro L, Graff-Radford J, Zuk SM, Tosakulwong N, Przybelski SA, et al. Frequency and topography of cerebral microbleeds in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease. Parkinsonism & Related Disorders. 2015;21[9]:1101-4.
36. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A, et al. Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. JAMA Neurology. 2016;73[8].
37. Ding J, Sigurðsson S, Jónsson PV, Eiriksdottir G, Meirelles O, Kjartansson O, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community. Neurology. 2017;88[22]:2089-97.
38. Chouliaras L, O'Brien JT. The use of neuroimaging techniques in the early and differential diagnosis of dementia. Molecular Psychiatry. 2023;28[10]:4084-97.
39. Vemuri P, Simon G, Kantarci K, Whitwell JL, Senjem ML, Przybelski SA, et al. Antemortem differential diagnosis of dementia pathology using structural MRI: Differential-STAND. NeuroImage. 2011;55[2]:522-31.
40. Harper L, Barkhof F, Fox NC, Schott JM. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2015;86[11]:1225-33.
41. Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, Scheltens P, O'Brien JT, Bouwman F, et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. Brain. 2016;139[4]:1211-25.
42. Henneman WJP, Sluimer JD, Cordonnier C, Baak MME, Scheltens P, Barkhof F, et al. MRI Biomarkers of Vascular Damage and Atrophy Predicting Mortality in a Memory Clinic Population. Stroke. 2009;40[2]:492-8.
43. O'Donovan J, Watson R, Colloby SJ, Firbank MJ, Burton EJ, Barber R, et al. Does posterior cortical atrophy on MRI discriminate between Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and normal aging? International Psychogeriatrics. 2012;25[1]:111-9.
44. Davies RR, Kipps CM, Mitchell J, Kril JJ, Halliday GM, Hodges JR. Progression in frontotemporal dementia: identifying a benign behavioral variant by magnetic resonance imaging. Arch Neurol. 2006 Nov;63[11]:1627-31.
45. Kipps CM, Davies RR, Mitchell J, Kril JJ, Halliday GM, Hodges JR. Clinical Significance of Lobar Atrophy in Frontotemporal Dementia: Application of an MRI Visual Rating Scale. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2007;23[5]:334-42.
46. Ambikairajah A, Devenney E, Flanagan E, Yew B, Mioshi E, Kiernan MC, et al. A visual MRI atrophy rating scale for the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration. 2014;15[3-4]:226-34.
47. De Leon M, George A, Stylopoulos L, Smith G, Miller D. Early Marker for Alzheimer's Disease: The Atrophic Hippocampus. The Lancet. 1989;334[8664]:672-3.
48. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1992;55[10]:967-72.
49. Galton CJ. Temporal lobe rating scale: application to Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2001;70[2]:165-73.
50. Urs R, Potter E, Barker W, Appel J, Loewenstein DA, Zhao W, et al. Visual Rating System for Assessing Magnetic Resonance Images. Journal of Computer Assisted Tomography. 2009;33[1]:73-8.
51. Duara R, Loewenstein DA, Potter E, Appel J, Greig MT, Urs R, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. Neurology. 2008;71[24]:1986-92.

52. Kaneko T, Kaneko K, Matsushita M, Kadoya M, Ihara N, Ryokawa A, et al. New visual rating system for medial temporal lobe atrophy: a simple diagnostic tool for routine examinations. Psychogeriatrics. 2012;12[2]:88-92.
53. Kim GH, Kim J-E, Choi K-G, Lim SM, Lee J-M, Na DL, et al. T1-weighted Axial Visual Rating Scale for an Assessment of Medial Temporal Atrophy in Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2014;41[1]:169-78.
54. Lye TC. Hippocampal size and memory function in the ninth and tenth decades of life: the Sydney Older Persons Study. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2004;75[4]:548-54.
55. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. The Lancet Neurology. 2007;6[8]:734-46.
56. Koedam ELGE, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YAL, Fox N, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. European Radiology. 2011;21[12]:2618-25.
57. Canu E, Agosta F, Spinelli EG, Magnani G, Marcone A, Scola E, et al. White matter microstructural damage in Alzheimer's disease at different ages of onset. Neurobiology of Aging. 2013;34[10]:2331-40.
58. Sexton CE, Kalu UG, Filippini N, Mackay CE, Ebmeier KP. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging. 2011;32[12]:2322.e5-.e18.
59. Torso M, Ahmed S, Butler C, Zamboni G, Jenkinson M, Chance S. Cortical diffusivity investigation in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. Journal of Neurology. 2020;268[1]:227-39.
60. Zhang Y, Schuff N, Du AT, Rosen HJ, Kramer JH, Gorno-Tempini ML, et al. White matter damage in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease measured by diffusion MRI. Brain. 2009;132[9]:2579-92.
61. Savard M, Pascoal TA, Servaes S, Dhollander T, Iturria-Medina Y, Kang MS, et al. Impact of long- and short-range fibre depletion on the cognitive deficits of fronto-temporal dementia. eLife. 2022;11.
62. Spotorno N, Hall S, Irwin DJ, Rumetshofer T, Acosta-Cabronero J, Deik AF, et al. Diffusion Tensor MRI to Distinguish Progressive Supranuclear Palsy from α-Synucleinopathies. Radiology. 2019;293[3]:646-53.
63. Schumacher J, Ray NJ, Hamilton CA, Donaghy PC, Firbank M, Roberts G, et al. Cholinergic white matter pathways in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Brain. 2022 Jun 3;145[5]:1773-84.
64. Montal V, Vilaplana E, Alcolea D, Pegueroles J, Pasternak O, Gonzalez-Ortiz S, et al. Cortical microstructural changes along the Alzheimer's disease continuum. Alzheimers Dement. 2018 Mar;14[3]:340-51.
65. Rodriguez-Vieitez E, Montal V, Sepulcre J, Lois C, Hanseeuw B, Vilaplana E, et al. Association of cortical microstructure with amyloid-β and tau: impact on cognitive decline, neurodegeneration, and clinical progression in older adults. Molecular Psychiatry. 2021;26[12]:7813-22.
66. Ding W, Ren P, Yi L, Si Y, Yang F, Li Z, et al. Association of cortical and subcortical microstructure with disease severity: impact on cognitive decline and language impairments in frontotemporal lobar degeneration. Alzheimer's Research & Therapy. 2023;15[1].
67. Illán-Gala I, Montal V, Borrego-Écija S, Mandelli ML, Falgàs N, Welch AE, et al. Cortical microstructure in primary progressive aphasia: a multicenter study. Alzheimer's Research & Therapy. 2022;14[1].
68. Jensen JH, Helpern JA, Ramani A, Lu H, Kaczynski K. Diffusional kurtosis imaging: The quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. Magnetic Resonance in Medicine. 2005;53[6]:1432-40.
69. Arab A, Wojna-Pelczar A, Khairnar A, Szabó N, Ruda-Kucerova J. Principles of diffusion kurtosis imaging and its role in early diagnosis of neurodegenerative disorders. Brain Research Bulletin. 2018;139:91-8.
70. Nelson MR, Keeling EG, Stokes AM, Bergamino M. Exploring white matter microstructural alterations in mild cognitive impairment: a multimodal diffusion MRI investigation utilizing diffusion kurtosis and free-water imaging. Frontiers in Neuroscience. 2024;18.
71. Yuan L, Sun M, Chen Y, Long M, Zhao X, Yin J, et al. Non-Gaussian diffusion alterations on diffusion kurtosis imaging in patients with early Alzheimer's disease. Neuroscience Letters. 2016;616:11-8.
72. Zhang H, Wang Z, Chan K-H, Shea Y-F, Lee C-Y, Chiu PK-C, et al. The Use of Diffusion Kurtosis Imaging for the Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease Spectrum. Brain Sciences. 2023;13[4].
73. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. Nat Rev Neurosci. 2007 Sep;8[9]:700-11.
74. Simic G, Babic M, Borovecki F, Hof PR. Early Failure of the Default-Mode Network and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. CNS Neuroscience & Therapeutics. 2014;20[7]:692-8.
75. Malotaux V, Dricot L, Quenon L, Lhommel R, Ivanoiu A, Hanseeuw B. Default-Mode Network Connectivity Changes During the Progression Toward Alzheimer's Dementia: A Longitudinal Functional Magnetic Resonance Imaging Study. Brain Connectivity. 2023;13[5]:287-96.
76. Lim HK, Nebes R, Snitz B, Cohen A, Mathis C, Price J, et al. Regional amyloid burden and intrinsic connectivity networks in cognitively normal elderly subjects. Brain. 2014;137[12]:3327-38.

77. Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ, Morris JC, Head D, Wang S, et al. Amyloid Plaques Disrupt Resting State Default Mode Network Connectivity in Cognitively Normal Elderly. Biological Psychiatry. 2010;67[6]:584-7.
78. Schultz AP, Chhatwal JP, Hedden T, Mormino EC, Hanseeuw BJ, Sepulcre J, et al. Phases of Hyperconnectivity and Hypoconnectivity in the Default Mode and Salience Networks Track with Amyloid and Tau in Clinically Normal Individuals. The Journal of Neuroscience. 2017;37[16]:4323-31.
79. Celebi O, Uzdogan A, Oguz KK, Has AC, Dolgun A, Cakmakli GY, et al. Default mode network connectivity is linked to cognitive functioning and CSF Aβ1-42 levels in Alzheimer's disease. Arch Gerontol Geriatr. 2016 Jan-Feb;62:125-32.
80. Hafkemeijer A, Möller C, Dopper EGP, Jiskoot LC, Schouten TM, van Swieten JC, et al. Resting state functional connectivity differences between behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Frontiers in Human Neuroscience. 2015;9.
81. Cope TE, Rittman T, Borchert RJ, Jones PS, Vatansever D, Allinson K, et al. Tau burden and the functional connectome in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. Brain. 2018;141[2]:550-67.
82. Passamonti L, Tsvetanov KA, Jones PS, Bevan-Jones WR, Arnold R, Borchert RJ, et al. Neuroinflammation and Functional Connectivity in Alzheimer's Disease: Interactive Influences on Cognitive Performance. The Journal of Neuroscience. 2019;39[36]:7218-26.
83. Peraza LR, Kaiser M, Firbank M, Graziadio S, Bonanni L, Onofrj M, et al. fMRI resting state networks and their association with cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies. NeuroImage: Clinical. 2014;4:558-65.
84. Pruzin JJ, Klein H, Rabin JS, Schultz AP, Kirn DR, Yang HS, et al. Physical activity is associated with increased resting-state functional connectivity in networks predictive of cognitive decline in clinically unimpaired older adults. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring. 2022;14[1].
85. Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, Alexander DC. NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. NeuroImage. 2012;61[4]:1000-16.
86. Motovylyak A, Vogt NM, Adluru N, Ma Y, Wang R, Oh JM, et al. Age-related differences in white matter microstructure measured by advanced diffusion MRI in healthy older adults at risk for Alzheimer's disease. Aging Brain. 2022;2.
87. Venkatesh A, Stark SM, Stark CEL, Bennett IJ. Age- and memory- related differences in hippocampal gray matter integrity are better captured by NODDI compared to single-tensor diffusion imaging. Neurobiology of Aging. 2020;96:12-21.
88. Parker TD, Slattery CF, Zhang J, Nicholas JM, Paterson RW, Foulkes AJM, et al. Cortical microstructure in young onset Alzheimer's disease using neurite orientation dispersion and density imaging. Human Brain Mapping. 2018;39[7]:3005-17.
89. Veale T, Malone IB, Poole T, Parker TD, Slattery CF, Paterson RW, et al. Loss and dispersion of superficial white matter in Alzheimer's disease: a diffusion MRI study. Brain Communications. 2021;3[4].
90. Colgan N, Siow B, O'Callaghan JM, Harrison IF, Wells JA, Holmes HE, et al. Application of neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) to a tau pathology model of Alzheimer's disease. NeuroImage. 2016;125:739-44.
91. Bendlin BB, Alexander AL, Yu J-PJ, Asthana S, Johnson SC, Dean DC, et al. Cortical Microstructural Alterations in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Dementia. Cerebral Cortex. 2020;30[5]:2948-60.
92. Wen J, Zhang H, Alexander DC, Durrleman S, Routier A, Rinaldi D, et al. Neurite density is reduced in the presymptomatic phase ofC9orf72disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2019;90[4]:387-94.
93. Vogt NM, Hunt JFV, Adluru N, Ma Y, Van Hulle CA, Iii DCD, et al. Interaction of amyloid and tau on cortical microstructure in cognitively unimpaired adults. Alzheimer's & Dementia. 2021;18[1]:65-76.
94. Portnow LH, Vaillancourt DE, Okun MS. The history of cerebral PET scanning: from physiology to cutting-edge technology. Neurology. 2013 Mar 5;80[10]:952-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e318285c135. Erratum in: Neurology. 2013 Oct 1;81[14]:1275.
95. Acuff SN, Mathotaarachchi S, Zukotynski K, Osborne D, Subramaniam R, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Clinical and Technical Considerations for Brain PET Imaging for Dementia. J Nucl Med Technol. 2020;48[1]:5-8.
96. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, Albert NL, Barthel H, van Berckel B, et al. EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [[18]F]FDG, version 3. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022;49[2]:632-51.
97. Nobili F, Arbizu J, Bouwman F, Drzezga A, Agosta F, Nestor P, et al. European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain [18] F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. Eur J Neurol. 2018;25[10]:1201-17.
98. Ortner MM. The Use of [18]F-FDG PET in the Diagnostic Workup of Alzheimer's Dementia. Methods Mol Biol. 2018;1750:213-9.
99. Arbizu J, Festari C, Altomare D, Walker Z, Bouwman F, Rivolta J, et al. Clinical utility of FDG-PET for the clinical diagnosis in MCI. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45[9]:1497-508.
100. Bouwman F, Orini S, Gandolfo F, Altomare D, Festari C, Agosta F, et al. Diagnostic utility of FDG-PET in the differential diagnosis between different forms of primary progressive aphasia. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45[9]:1526-33.
101. Nestor PJ, Altomare D, Festari C, Drzezga A, Rivolta J, Walker Z, et al. Clinical utility of FDG-PET for the differential diagnosis among the main forms of dementia. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2018;45[9]:1509-25.

102. Minoshima S, Cross D, Thientunyakit T, Foster NL, Drzezga A. [18]F-FDG PET Imaging in Neurodegenerative Dementing Disorders: Insights into Subtype Classification, Emerging Disease Categories, and Mixed Dementia with Copathologies. J Nucl Med. 2022;63(Suppl 1):2S-12S.
103. Chetelat G, Arbizu J, Barthel H, Garibotto V, Law I, Morbelli S, et al. Amyloid-PET and [18]F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. Lancet Neurol. 2020;19[11]:951-62.
104. Smailagic N, Vacante M, Hyde C, Martin S, Ukoumunne O, Sachpekidis C. [1][8]F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database Syst Rev. 2015;1[1]:CD010632.
105. Ou YN, Xu W, Li JQ, Guo Y, Cui M, Chen KL, et al. FDG-PET as an independent biomarker for Alzheimer's biological diagnosis: a longitudinal study. Alzheimers Res Ther. 2019;11[1]:57.
106. Herholz K. Use of FDG PET as an imaging biomarker in clinical trials of Alzheimer's disease. Biomark Med. 2012 Aug;6[4]:431-9.
107. Na S, Kang DW, Kim GH, Kim KW, Kim Y, Kim H-J, et al. The Usefulness of 18F-FDG PET to Differentiate Subtypes of Dementia: The Systematic Review and Meta-Analysis. Dementia and Neurocognitive Disorders. 2024;23[1].
108. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. The Lancet Neurology. 2007;6[8]:734-46.
109. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. 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. Alzheimers Dement. 2011;7[3]:263-9.
110. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7[3]:270-9.
111. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol. 2014;13[6]:614-29.
112. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018;14[4]:535-62.
113. Iaccarino L, Sala A, Perani D, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Predicting long-term clinical stability in amyloid-positive subjects by FDG-PET. Ann Clin Transl Neurol. 2019;6[6]:1113-20.
114. Topcuoglu ES, Akdemir UO, Atay LO. What is New in Nuclear Medicine Imaging for Dementia. Noro Psikiyatr Ars. 2022;59(Suppl 1):S17-S23
115. Chételat G, Arbizu J, Barthel H, Garibotto V, Law I, Morbelli S et.al. Amyloid-PET and 18F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. The Lancet Neurology. 2020; 19 [11]:951-962
116. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and Meta-Analysis of Biomarkers and Diagnostic Imaging in Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2011;26[4]:627-45.
117. Jeong Y, Cho SS, Park JM, Kang SJ, Lee JS, Kang E, et.al. 18F-FDG PET findings in frontotemporal dementia: an SPM analysis of 29 patients. J Nucl Med. 2005 Feb;46[2]:233-9
118. Ossenkoppele R, Singleton EH, Groot C, Dijkstra AA, Eikelboom WS, Seeley WW, et al. Research Criteria for the Behavioral Variant of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2022;79[1]:48-60.
119. Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, Ogar JM, Racine CA, Mormino EC, et al. Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. Ann Neurol. 2008;64[4]:388-401.
120. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. Lancet Neurol. 2012;11[2]:170-8.
121. Whitwell JL, Graff-Radford J, Singh TD, Drubach DA, Senjem ML, Spychalla AJ, et al. [18]F-FDG PET in Posterior Cortical Atrophy and Dementia with Lewy Bodies. J Nucl Med. 2017;58[4]:632-8.
122. Lim SM, Katsifis A, Villemagne VL, Best R, Jones G, Saling M, et al. The 18F-FDG PET cingulate island sign and comparison to 123I-beta-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies. J Nucl Med. 2009;50[10]:1638-45.
123. Risacher SL, Apostolova LG. Neuroimaging in Dementia. Continuum (Minneap Minn). 2023 Feb 1;29[1]:219-254.
124. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, Joutel A, Pendlebury ST, Schneider JA, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 2019;73[25]:3326-44.
125. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Brain. 2007;130(Pt 10):2616-35.
126. Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. Ann Neurol. 2001;50[3]:358-65.
127. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraubi et.al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology. 2017 Jul 4;89[1]:88-100.

128. Grimmer T, Diehl J, Drzezga A, Forstl H, Kurz A. Region-specific decline of cerebral glucose metabolism in patients with frontotemporal dementia: a prospective 18F-FDG-PET study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2004;18[1]:32-6.
129. Ward J, Ly M, Raji CA. Brain PET Imaging: Frontotemporal Dementia. PET Clin. 2023;18[1]:123-33.
130. Meyer PT, Frings L, Rucker G, Hellwig S. [18]F-FDG PET in Parkinsonism: Differential Diagnosis and Evaluation of Cognitive Impairment. J Nucl Med. 2017;58[12]:1888-98.
131. Shaffer JL, Petrella JR, Sheldon FC, Choudhury KR, Calhoun VD, Coleman RE, et.al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Predicting cognitive decline in subjects at risk for Alzheimer disease by using combined cerebrospinal fluid, MR imaging, and PET biomarkers. Radiology. 2013 Feb;266[2]:583-91.
132. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med. 1995 Jul;36[7]:1238-48.
133. Lee J, Renslo J, Wong K, Clifford TG, Beutler BD, Kim PE, et al. Current Trends and Applications of PET/MRI Hybrid Imaging in Neurodegenerative Diseases and Normal Aging. Diagnostics. 2024;14[6].
134. Lorking N, Murray AD, O'Brien JT. The use of positron emission tomography/magnetic resonance imaging in dementia: A literature review. Int J Geriatr Psychiatry. 2021 Oct;36[10]:1501-1513.
135. Mukku SSR, Sivakumar PT, Nagaraj C, Mangalore S, Harbishettar V, Varghese M. Clinical utility of 18F-FDG-PET/MRI brain in dementia: Preliminary experience from a geriatric clinic in South India. Asian J Psychiatr. 2019;44:99-105.
136. Kaltoft NS, Marner L, Larsen VA, Hasselbalch SG, Law I, Henriksen OM. Hybrid FDG PET/MRI vs. FDG PET and CT in patients with suspected dementia - A comparison of diagnostic yield and propagated influence on clinical diagnosis and patient management. PLoS One. 2019;14[5]:e0216409.
137. Atay LO, Saka E, Akdemir UO, Yetim E, Balcı E, Arsava EM, Topcuoglu MA. Hybrid PET/MRI with Flutemetamol and FDG in Alzheimer's Disease Clinical Continuum. Curr Alzheimer Res. 2023;20[7]:481-495.
138. Saka E, Atay LO, Akdemir UO, Yetim E, Balci E, Arsava EM, Topcuoglu MA. Cerebral vasomotor reactivity across the continuum of subjective cognitive impairment, amnestic mild cognitive impairment and probable Alzheimer's dementia: A transcranial Doppler and PET/MRI study. J Cereb Blood Flow Metab. 2023 Jan;43[1]:129-137.
139. Raji CA, Benzinger TLS. The Value of Neuroimaging in Dementia Diagnosis. Continuum (Minneap Minn). 2022;28[3]:800-21.
140. van Waarde A, Marcolini S, de Deyn PP, Dierckx RA. PET agents in dementia:
141. an overview. Semin Nucl Med. 2021;51[3]:196-229.
142. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. Lancet Neurol. 2012;11[8]:669-78.
143. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FRJ, et al. Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia. Jama. 2015;313[19].
144. Zhang S, Han D, Tan X, Feng J, Guo Y, Ding Y. Diagnostic accuracy of 18 F-FDG and 11 C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. Int J Clin Pract. 2012;66[2]:185-98.
145. Ruan D, Sun L. Amyloid-beta PET in Alzheimer's disease: A systematic review and Bayesian meta-analysis. Brain Behav. 2023;13[1]:e2850.
146. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Appropriate Use Criteria for Amyloid PET: A Report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. Journal of Nuclear Medicine. 2013;54[3]:476-90.
147. Chapleau M, Iaccarino L, Soleimani-Meigooni D, Rabinovici GD. The Role of Amyloid PET in Imaging Neurodegenerative Disorders: A Review. J Nucl Med. 2022;63(Suppl 1):13S-9S.
148. Burkett BJ, Johnson DR, Lowe VJ. Evaluation of Neurodegenerative Disorders with Amyloid-beta, Tau, and Dopaminergic PET Imaging: Interpretation Pitfalls. J Nucl Med. 2024;65[6]:829-37.
149. Pemberton HG, Collij LE, Heeman F, Bollack A, Shekari M, Salvado G, et al. Quantification of amyloid PET for future clinical use: a state-of-the-art review. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022;49[10]:3508-28.
150. Jagust WJ, Mattay VS, Krainak DM, Wang SJ, Weidner LD, Hofling AA, et al. Quantitative Brain Amyloid PET. J Nucl Med. 2024;65[5]:670-8.
151. Beyer L, Brendel M. Imaging of Tau Pathology in Neurodegenerative Diseases: An Update. Semin Nucl Med. 2021;51[3]:253-63.
152. Maschio C, Ni R. Amyloid and Tau Positron Emission Tomography Imaging in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. Front Aging Neurosci. 2022;14:838034.
153. Kroth H, Oden F, Molette J, Schieferstein H, Capotosti F, Mueller A, et al. Discovery and preclinical characterization of [[18]F]PI-2620, a next-generation tau PET tracer for the assessment of tau pathology in Alzheimer's disease and other tauopathies. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46[10]:2178-89.

154. Teng E, Ward M, Manser PT, Sanabria-Bohorquez S, Ray RD, Wildsmith KR, et al. Cross-sectional associations between [[18]F]GTP1 tau PET and cognition in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2019;81:138-45.
155. Brooks DJ. Future Imaging in Dementia. Semin Nucl Med. 2021;51[3]:303-8.
156. Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, Becker JA, Sepulcre J, Rentz D, et al. Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. Annals of Neurology. 2015;79[1]:110-9.
157. Wang L, Benzinger TL, Su Y, Christensen J, Friedrichsen K, Aldea P, et al. Evaluation of Tau Imaging in Staging Alzheimer Disease and Revealing Interactions Between beta-Amyloid and Tauopathy. JAMA Neurol. 2016;73[9]:1070-7.
158. Nedelska Z, Josephs KA, Graff-Radford J, Przybelski SA, Lesnick TG, Boeve BF, et al. [18] F-AV-1451 uptake differs between dementia with lewy bodies and posterior cortical atrophy. Mov Disord. 2019;34[3]:344-52.
159. Phillips JS, Das SR, McMillan CT, Irwin DJ, Roll EE, Da Re F, et al. Tau PET imaging predicts cognition in atypical variants of Alzheimer's disease. Hum Brain Mapp. 2018;39[2]:691-708.
160. Tian M, Civelek AC, Carrio I, Watanabe Y, Kang KW, Murakami K, et al. International consensus on the use of tau PET imaging agent [18]F-flortaucipir in Alzheimer's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022;49[3]:895-904.
161. Patel KP, Wymer DT, Bhatia VK, Duara R, Rajadhyaksha CD. Multimodality Imaging of Dementia: Clinical Importance and Role of Integrated Anatomic and Molecular Imaging. Radiographics. 2020;40[1]:200-22.
162. Chouliaras L, O'Brien JT. The use of neuroimaging techniques in the early and differential diagnosis of dementia. Mol Psychiatry. 2023;28[10]:4084-97.
163. Jreige M, Kurian GK, Perriraz J, Potheegadoo J, Bernasconi F, Stampacchia S, et al. The diagnostic performance of functional dopaminergic scintigraphic imaging in the diagnosis of dementia with Lewy bodies: an updated systematic review. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023;50[7]:1988-2035.
164. Akdemir ÜÖ, Bora Tokçaer A, Atay LÖ. Dopamine transporter SPECT imaging in Parkinson's disease and parkinsonian disorders. Turk J Med Sci.2021;51[2]:400-410.
165. Villemagne VL, Barkhof F, Garibotto V, Landau SM, Nordberg A, van Berckel BNM. Molecular Imaging Approaches in Dementia. Radiology. 2021 Mar;298[3]:517-530.

4

Kognitif Bozuklukta Elektrofizyoloji

GÖRSEV YENER

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ORCID: 0000-0002-7756-4387

Giriş

Elektrofizyolojik incelemeler, sinir sisteminin işlevsel durumunu nöronal aktiviteleri doğrudan ölçerek yansıtır. Bu yöntemler, yalnızca normal beyin işlevlerinin anlaşılmasında değil, aynı zamanda nörolojik ve kognitif bozuklukların tanı ve takibinde kritik bir role sahiptir. Elektrofizyolojik tekniklerin sürekli gelişimi, sinir sistemine ilişkin daha derin bir anlama imkanı ve daha etkili tedavi yaklaşımları sağlamaktadır.

Bundan 100 yıl önce bir psikiyatrist olan Hans Berger tarafından ilk kez insanda saçlı deri üzerinden elektriksel aktivite kaydedilmiş, daha sonraki yıllarda Elektroensefalografi (EEG) olarak adlandırılmıştır. İleriki yıllarda EEG'nin kaynağının aksiyon potansiyelleri üreten ve elektriksel sinyaller oluşturan nöronlar olduğu anlaşılmıştır [1]. Elektrofizyolojik yöntemler bu sinyalleri ölçerek sinir sisteminin işlevi hakkında bilgi sağlayan bir yöntemdir [2].

EEG aracılığıyla korteksteki piramidal nöronların postsinaptik potansiyellerindeki değişimlerden kaynaklanan elektrik akımının farklı frekanslarda üst üste gelmesinden oluşan karmaşık osilasyonlar elde edilir [1]. İstirahat EEGsi, beynin spontan elektriksel aktivitelerini ölçer. İstirahatte bile farklı dalga tipleri (alfa, beta, teta, delta) bilinç durumu ve bilişsel süreçlerle ilişkili bulunmuştur [3,4]. Örneğin, alfa dalgaları gevşeme durumunu, beta dalgaları ise uyanıklık ve dikkat durumunu yansıtır [5]. Sağlıklı bir bireyin gözler kapalı dinlenme durumunda (rsEEG), alfa bandı (8-15 Hz) genellikle posterior bölgelerde baskındır. Berger'in deneylerinde, mental çaba ve seçici dikkati gerektiren durumlarda alfa dalgalarının genliğinin azaldığı ve yerini beta dalgalarının aldığı gözlemlenmiştir. Bu durum alfa blokajı olarak adlandırılmıştır. Dinlenme durumunda delta (0,5-3,5 Hz) ve theta (4-7 Hz) osilasyonlarının baskılandığı, buna karşın alfa (8-15 Hz) ve beta (15-30 Hz) frekansındaki dalgaların güçlerinin arttığı fark edilmiştir. EEG çalışmaları, Hans Berger'in öncülüğünde, uzun yıllar boyunca hastanın herhangi bir işlev ya da aktivite göstermediği durumda epileptik aktiviteyi değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır [6]. İstirahat EEG'sinde kognitif durumun ilk yansıması olarak Alzheimer hastalarında EEG'nin yavaşlaması bilişsel bozulmanın göstergeleri olarak bildirilmiş [7, 8]. Parkinson hastalığı olan kişilerde ise motor ve kognitif işlevlerle ilişkili bozulmaları yansıttığı rapor edilmiştir [9].

Daha sonraki yıllarda tanımlanan Olayla ilişkili potansiyel (Event Related Potential-ERP), belirli uyaranlara yanıt olarak ortaya çıkan elektriksel aktivite değişimlerini gösteren bir yöntem olarak daha çok kognitif yanıtlarla ilişkili bulunmuştur. Örneğin, P300 bileşeni dikkat ve bilgi işlemeyle ilişkilidir [10] ve Alzheimer hastalığı olan bireylerde P300 dalgasındaki gecikme, kognitif işlevlerdeki bozulmayı yansıtan bir bulgudur [11]. ERP, bir uyarana bağlı olarak kayıtlanan EEG'lerin zamana kilitli biçimde üst üste averajlanması ile oluşan toplam aktiviteyi ifade ederken [12, 13, 14, 15], ERP'nin matematiksel yöntemlerle frekans bantlarına ayrıştırılması ise olayla ilişkili osilasyonlar (ERO) adını alır [16,17, 18]. Tek bir

aktivite gibi görünen bu dalganın içerdiği osilatuar yanıtların hangi frekans bandında daha güçlü olduğunu belirlemek ve zaman düzleminde bu farklı frekanslardaki değişiklikleri incelemek, kognitif yanıtları incelemek açısından daha ayrıntılı sonuçlar sunar [17, 18, 19]. Örneğin, delta ve teta osilasyonlarının bellek görevleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [20, 21].

Bu bağlamda, elektrofizyolojik yöntemler, birçok nörolojik ve psikiyatrik bozuklukta tanısal ve izleme aracı olarak kullanılır. Elektrofizyolojik incelemeler, beyin bölgelerinin zaman içindeki işlevsel bağlantılarını analiz eder. Bu analizler, nörolojik hastalıkların dinamik yapısının anlaşılmasında önemlidir [22]. Örneğin, EEG koherans analizleri, beyin ağlarının işleyişini değerlendirir ve farklı bozukluklarda özel modeller sunar [23].

EEG ve ilişkili yöntemlerin diğer nörogörüntüleme tekniklerine göre avantajları arasında zamansal çözünürlüklerinin yüksek olması [24], kolay erişim sağlanması, taşınabilir ve daha ekonomik (3; 25) olması sayılabilir. Dezavantajları arasında ise düşük uzaysal çözünürlük ve henüz kullanıcı-dostu olmayan analiz yöntemleri sayılabilir.

EEG'nin nörodejeneratif hastalıklarda hem normal beyin dinamiklerini anlamak hem de tanı, progresyon veya tedaviyi takip amaçlı kullanımı ancak son 20 yılda mümkün olabilmiştir. Nörodejeneratif hastalıklar üzerine yürütülen EEG çalışmalarının çoğu, en yaygın iki nörodejeneratif hastalığa, yani Alzheimer hastalığına (AD) ve ardından Parkinson hastalığına (PD) odaklanmaktadır. EEG'nin diğer işlevsel nörogörüntüleme yöntemlerine kıyasla daha yüksek zamansal çözünürlüğü, beyin dinamiklerini anlamaya yardımcı olur. Ayrıca, EEG invaziv olmayan, uygun maliyetli ve kolay erişilebilir bir yöntemdir. Bu nedenle, EEG tarafından üretilen veriler potansiyel olarak bir "bilişsel biyobelirteç" olarak kullanılabilir.

Klinik uygulama dışında EEG kullanımının değerlendirilmesini konu alan yazı, dinlenim hali EEG'si (resting state EEG, rsEEG) ve olaya ilişkin potansiyel/osilasyonları (ERP/ERO) olmak üzere iki EEG kayıt yöntemine odaklanmaktadır. RsEEG adından da anlaşılacağı gibi, kişinin dinlenme halindeki, herhangi bir görev verilmemişken EEG aktivitesinin kaydedilmesine dayanır. Gözler açık veya kapalı olarak gerçekleştirilebilir. Göz açık ve kapalı olduğu durumda EEG'nin birbiriyle karşılaştırıldığı çalışmalar, "vijilans"ı, yani beynin uyarılabilirlik durumu hakkında bilgi verir [26]. Olaya ilişkin potansiyel/osilasyonlar (ERP/ERO) ise temel olarak EEG kaydı sırasında kişiye bir uyaran verilmesi ve/veya bir görev atanmasını içerir. Bu iki yöntem kapsamında gerçekleşen elektrofizyolojik aktivasyonlar oldukça farklı dinamiklere sahiptir ve bu nedenle farklı yöntemler kullanılarak analiz edilir. Bu doğrultuda, nöropsikiyatrik hastalıklar bağlamında rsEEG ve ERP/ERO çalışmaları hakkında güncel bilgiler bu yazının sonraki bölümlerinde sunulacaktır.

Kognitif Bozukluklar, Tanım ve Risk Faktörleri

Dejeneratif Doğada

Alzheimer Hastalığı Sürekliliği (Spektrumu)

Son yüzyılda ortalama yaşam süresinin 1990 yılında 64,2 yıl iken 2019 yılında 72,6 yıla yükselmesine bağlı olarak yaşlı nüfus sayısı artmıştır. Dünyada 80 yaş ve üstü bireylerin sayısının 2030'lu yılların ortalarında 1 yaş ve daha altındaki populasyon sayısının üstünde olacağı ve toplam 265 milyona çıkacağı beklenmektedir [27]. Bu artış, hafif bilişsel bozukluk ve demans gibi yaşa bağlı hastalıkların riskini de önemli ölçüde artırmaktadır.

Demansın genel prevalansı, 60-69 yaş grubundaki bireylerde yaklaşık %2'dir ve her 5 yaş artışıyla bu oran neredeyse iki katına çıkarak, 100 yaşın üzerindeki bireylerde %66'ya ulaşmaktadır [28]. Demansın altında yatan birçok etiyoloji bulunmakla birlikte, en yaygın neden Alzheimer Hastalığı (AH) olup, tüm vakaların %60-80'ini oluşturmaktadır [29].

Alzheimer hastalığı tüm dünyada büyük bir sosyoekonomik yüke neden olmaktadır. Tedavisinde hastalığı modifiye edici ajanlar son birkaç yılda ruhsat almaya başlamıştır [29, 30, 31]. Bu nedenle, AH'nin erken tanısı ve etkin tedavisi yoğun olarak araştırılmaya devam etmektedir. Amiloid β (Aβ) peptidine bağlı amiloid plak oluşumu [32] ve anormal hiper-fosforile tau [33] sonucu gelişen ile nörofibriler yumaklar, mikroglia ve astrosit aracılı inflamasyon [34], bozulmuş kan-beyin bariyeri [35], son olarak nöron ve sinaps kaybı [36], hastalığın ilerlemesi ile geliştiği gösterilen patojenezde rol oynayan mekanizmalardır. Spesifik olarak, amiloid ve tau

birikimi klinik öncesi aşamalarda ve erken klinik bir evre olan hafif bilişsel bozukluk (HBB) evresinde başlar [37, 38, 39]. Nörodejenerasyon ise hastalığın ilerlemesinde daha sonra ortaya çıkar ve hafıza bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur [40]. Aβ40, Aβ42 ve fosforile tau dahil olmak üzere kan temelli belirteçler şimdi AH için biyobelirteçler olarak araştırılmıştır [41]. Bellek süreçleri sırasında elektroensefalografi (EEG) aktivitesindeki değişiklikler iyi belgelendiğinden [42], HBB ve AH demansa özgü EEG biyobelirteçleri son zamanlarda giderek artan ilgi görmüştür.

Alzheimer hastalığı sürekliliği, biyobelirteçlerin geliştirilmesiyle öne sürülen bir klinik tanımdır [43, 44]. Bu süreklilik tanımına göre, biyobelirteçlerle altta yatan patolojinin AH olduğu saptanan bireylerin klinik tanısı arasında a) hiç bilişsel yakınması/bulgusu olmayan işlevselliği tam olan sağlıklı bireyler, b) sadece sübjektif yakınması olan, ama bilişsel testlerle klinik bulgu saptanmayan, işlevselliği korunmuş sübjektif bilişsel gerileme (AH-SBG) olguları, c) işlevselliği korunmuş, ama bilişsel testlerde normların altında performans gösteren hafif bilişsel bozukluk (AH-HBB) olguları, d) işlevselliği ve bilişsel testleri bozulmuş demanslı bireyler yer alır. Hastalığın gelişimiyle ilgili başlatıcı etmenler hakkında tartışmalar sürerken risk faktörlerinin belirlenmesi ve bunlar arasından değiştirilebilir nedenlere karşı önlem alınmasının %40 olguda demans gelişimini erteleyebileceği ortaya konmuştur [45]. Ülkemizden verilerin yer aldığı çalışmalarda, değiştirilemeyen risk faktörleri arasında yaş, kadın cinsiyeti [46] bulunmaktadır. Diğer nedenler arasında sıralanan sosyoekonomik eşitsizlik ve hava kirliliği yaş'tan daha yüksek oranlarda demans riskini arttıran etmenler arasındadır [47]. Ayrıca sosyoekonomik eşitsizlik EEG'deki karmaşıklığı da azaltmaktadır [48].

Sağlıklı bireylerde ve Alzheimer hastalığına bağlı-hafif bilişsel bozukluğu (AH-HBB) olan hastalarda yapılan elektrofizyolojik çalışmalar, duyusal ağlarda fark ortaya konamazken bilişsel ağlar arasında farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur [49, 50, 51, 52, 53, 54, 55]. Elektrofizyolojik çalışmaların karmaşık nöral ağların dinamiğini anlamayı sağlaması yanısıra klinik kullanımlarda hastalık progresyonunda biyobelirteç olarak kullanımı gibi iki farklı amacı olabilir [56]. Elektrofizyolojik incelemelerin tanısal amaçlı kullanımı günümüzde sıvı biyobelirteçlerdeki başdöndürücü gelişmelere göre daha geride kalmıştır. Yine de, sıvı biyobelirteçlerle tanısı saptanmış boylamsal olarak takip edilen bireylerde EEG'deki değişimin klinik süreklilik boyunca izlenmesi, kolay ulaşılabilir, düşük maliyetli bir inceleme olması, zamansal çözünürlüğünün fazlalığı, yapay zeka kullanımı ile kullanıcı-dostu algoritmaların olasılığı nedeniyle uzun vadede tanısal amaçlı kullanılma potansiyeline işaret etmektedir.

Biyobelirteçlerin geliştirilmesi ve klinikte tanı amaçlı artan kullanımı AH'nin altta yatan patolojik mekanizması hakkındaki bilgiyi genişletmiştir. Beyinde baskın olarak entorinal korteks, hippokampus, bazal ön beyin ve klaustrumda birikerek sinerjik bir etkiyle nörodejenerasyonun yayılmasından sorumlu olan patolojik peptitlerin nöroinflamasyon varlığında nöronların elektriksel deşarjlarını etkilediği düşünülmektedir [57]. AH'ye özgül patolojik proteinler olan amiloid ve tau, sinerjik olarak ilerleyici nörodejenerasyonu tetikler. Bu nedenle, AH'deki klinik tablo özellikle tau yayılımı ile korele olarak yansıtan histopatolojik değişikliklerle paralel olarak ilerler [58, 59]. Uzun süredir nörodejenerasyon, AH ile ilişkili elektrofizyolojik değişikliklerden ve klinik tablodan sorumlu tutulmuştur. Ancak, son zamanlarda hastalığın ilerlemesini araştıran çalışmalarda, peptitlerin patolojik birikimine neden olan başlatıcı faktörün beyindeki eksitabilitenin (uyarılabilirliğin) artması olduğu hipotezi ortaya atılmıştır [60]. Uzun yıllardır yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları AH hastalarında oksipital metabolizmanın korunduğunu, ancak ön bölgelerde aktivitesinin azaldığını göstermiştir [61, 62]. Sağlıklı bireylerde istirahat durumunda olağan durum ağı (default mode network, DMN) aktivitesi artmaktadır. DMN işleyişinin AH durumunda bozulmasının EEG'de hipersenkronizasyona yol açtığı, hatta, amiloid birikiminin EEG'deki hiperaktivite sonrası geliştiğini belirten çalışmalar mevcuttur [63]. AH sürekliliğindeki hastalıklarla ilişkili olarak demans gelişmeden önce EEG'de sessiz epileptik nöbetlerin ortaya çıkması hastalığın seyri ile uyarılabilirlik arasındaki ilişkiyi kanıtlamaktadır [64]. Bu bağlamda hippokampus ve çevresindeki yapıların neokortekste pacemaker aktivitesi gösterdiği de ileri sürülmüştür. Elektrofizyolojik incelemelerde hippokampusa aynı anda giren farklı frekanslardaki aktivitelerin kaydedilmesi bu hipotezi desteklemektedir [61, 65]. AH'de nörodejenerasyonun ilerleyici örüntüsü sonucu kortikal yapılar ile talamus arasındaki bağlantısallığın azalması, izole talamik davranışa neden olur. Bu

hipotezle uyumlu olarak, EEG'de dinlenim halindeki uyanıklık durumunda artmış sinaptik aktivite gözlenir [61]. Özetle, insan ve hayvan AH modellerinde kortikal hipereksitabilite, kortikal yapılar ile talamus arasındaki bağlantının azalmasına bağlanmıştır [56, 66, 67, 68, 69].

Bilişsel bir uyaran verildiğinde EEG'de gözlenen hızlı dalgalarda bağlantısallık artışı, nörodejenerasyonla ilişkili bilişsel bozulmanın erken bir göstergesi olarak düşünülebilir [70]. Karşılaştırmalı çok sayıda analiz kullanan bir çalışmada, iki bağımsız kohortta tutarlı olan bulgular arasında AHD'de EEG modellerinde yüksek teta gücü saptanmışken, AH-HBB grubu için özellikle gama frekans bandında daha belirgin olmak üzere teta frekans bantlarında bağlantısallık artışı sağlıklı kontrol bireylerden temel farklılaştırıcı özellik olarak bildirilmiştir [71]. Erken dönemde bağlantısallık artış hipotezi hayvan modelleri tarafından da desteklenmiştir [72]. AH'de yapılan klinik çalışmalarda epilepsi insidansının 7-8 kat daha fazla olduğu belirlendiğinden, hipereksitabilite kavramı son yıllarda rağbet görmüştür [57]. Benzer çalışmalarda AH'li bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla hipersenkroni ve hızlı frekanslarda artış gözlenmiştir. Bu bulgular, amiloid beta birikiminin glutamat reseptörleri olan NMDA (N metil-D-aspartat) ve AMPA (α-amino-3-hidroksil-5-metil-4-izoksazol-propionat) reseptörlerinin ekspresyonunu, uyarıcı postsinaptik aktiviteyi ve dolayısıyla nöron hipereksitabilitesini artırdığını düşündürmektedir [56, 73, 74]. AH'de hipereksitabilitenin, beyin omurilik sıvısı (BOS) amiloid düzeyleri ile gösterildiği gibi, ilgili klinik semptomların ortaya çıkmasından yaklaşık 20 yıl önce amiloid birikiminin başlamasıyla geliştiği belirtilmiştir [64, 75]. Nörodejenerasyonun başladığı anatomik bölgelerdeki nörotransmitter düzeyindeki değişimin, senkronizasyon yoluyla bu bölgelerden kortekstekı piramidal nöronlara sinyal aktarımına neden olduğu tahmin edilmektedir [76, 77]. Ayrıca AH'de, diğer demanslarda olduğu gibi, gözler kapalı dinlenim durumunda yavaş dalga (1-7 Hz) aktivitesinde artış, alfa ve beta frekanslarında ise hızlı dalga aktivitesinde azalma bildirilmiştir [78]. Sağlıklı bireylerde ise bilişsel uyaranların varlığında olay-ilişkili (ERO) delta yanıtlarının artması beklenir. Bu nedenle diğer bilişsel bozukluklarda da görülen ERO delta yanıtlarındaki azalma, bilişsel bozulmanın altta yatan nedenden bağımsız olarak elektrofizyolojik bir göstergesi olarak kabul edilir [56, 62, 79]. Yine AH-HBB olgularında ERP çalışmasında uyaranın bilişsel yükü arttıkça P300 latansının arttığı bildirilmiştir [80].

AH bağlamında gama koherans aktivitesindeki beklenmedik artışın GABAerjik sistem işlev bozukluğuyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. AHD olgularında ERO gama osilasyonlarının gecikmiş olarak çıkması ise beklenir bir bulgudur [81]. Deneysel çalışmalar, GABAerjik sistemin glutamaterjik ve kolinerjik sistemlere kıyasla nispeten daha az etkilendiğini düşündürmektedir. AH'de GABAerjik sistemin, GABA tip A (GABA-A) reseptör alt birimlerindeki değişikliklere rağmen kompansatuvar değişikliklerle nispeten sağlam kaldığı düşünülmektedir [82]. Bu telafi mekanizması, inhibitör hippokampal devreyi korumak için sağ kalan hippokampal nöronlar tarafından GABA-A reseptör sentezinin artmasıyla sağlanabilir [56, 83].

Bellek ve gama yanıtları arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir [84]. İnhibitör GABAerjik internöronların gama salınımları üzerinde doğrudan modülatör bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir [85]. Bazı nörotransmitter kombinasyonları basit bilişsel tepkilerde rol oynar. GABA, GABA/glutamat ve dopamin, gama frekansı üzerinde etkisi olan nörotransmitterler olarak tanımlanmıştır [86, 87]. ERP/ERO çalışmaları beynin uyarılabilir ağları hakkında bilgi sağlar. Basit duyusal uyaranlara alınan ERO yanıtı, sağlıklı bireylerle AH-HBB'li bireyler karşılaştırıldığında birbirinden farksız bulunurken, bilişsel uyaran verilerek elde edilen delta ERO yanıtı AH-HBB'li bireylerde fronto-santral bölgelerde daha düşük bulunur [69]. Ayrıca, duygusal uyaranlar oksipital bölgede P100 yanıtında artışa neden olurken, fronto - santral bölgedeki N170 yanıtında eş zamanlı azalma, birincil görsel alanda hipereksitabilitenin ortaya çıkmasından çok önce, heteromodal ilişki alanları adı verilen duygusal ve bilişsel ağlarda hastalığın erken evrelerinde aktivitede azalma olduğunu göstermektedir [62, 63, 65]. Klinik süreklilikte HBB'den demans evresine ilerlemeyle birlikte, sağlıklı bir bilişsel profille paralel olarak işitsel P300'de latansın uzaması ve genliğin azalması gösterilmiştir [88, 89, 90]. Boylamsal bir çalışmada, işitsel P300 latans değerlerinin bilişsel bozukluğun şiddetiyle ilişkili olduğu ve bu ilişkinin AH'de nörodejeneratif süreçlerin izlenmesinde maliyet etkin bir yöntem olarak kullanılabileceği bildirilmiştir [62]. Çok sayıda rsEEG analiz yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, teta gücünün sağlıklı bireylerden AHD'yi ayırt etmede, gama ve teta bağlantısallığı artışının ise

AH-HBB'yi ayırt etmede önem taşıdığı gösterilmiştir [71]. Son yıllarda nonlineer EEG analiz yöntemlerinin, derin öğrenme yöntemlerinin analizlere eklenmesi EEG'nin daha yüksek oranlarda tanı ve progresyon tahminlemesini sağlamaktadır [71, 91, 92, 93, 94, 95]. Günümüzde hastalık modifiye edici tedavi yöntemlerinin gündeme gelmesiyle, uygulanan tedavi yöntemlerinin etkinliğinin izlenmesinde de EEG yöntemleri büyük potansiyel taşımaktadır [96]. Bu öncü çalışmalardan birinde, EEG kaynak düzeyinde metabağlantısallık, anatomik öncüller ve pertürbasyonel bir yaklaşımı birleştiren bir modelleme geliştirilmiş ve elde edilen bu biyofiziksel model başka bir kohortta valide edilmiştir. EEG'ye dayanan bu modellemenin, beyin stimülasyonu için kritik bölgeleri belirlemede de yararlı olabileceği gösterilmiştir [97].

Lewy Cisimcikli Demans ve Parkinson Hastalıkları

Parkinson Hastalığı (PH), beynin dopamin üreten merkezi olan substantia nigra'daki nöronları hedef alan nörodejeneratif bir bozukluktur. Bilişsel bozukluğun seyri ve ilgili semptomların ortaya çıkışı, patojen peptidin ilerleme örüntüsüne ve nörodejenerasyona bağlı olarak farklılık gösterebilir [98]. PH'de, AH demansında olduğu gibi, bilişsel uyaran sırasında oluşan olayla ilişkili delta ve teta güç spektrumunun ve faz kilitlenmesinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, hem AH hem de PH'de bilişsel bozukluğun evresi, klinik süreklilik boyunca arttıkça beyinde bağlantısallığın bir göstergesi olan ERO delta ve teta koheranslarının azaldığı bulunmuştur. Bunun aksine, delta-teta ERO yanıtının sağlıklı bireylerde bilişsel uyaranla birlikte arttığı bildirilmiştir [62, 65, 74, 99]. PH'de, göz kapalı rsEEG karakteristik olarak alfa ve beta bant gücünde azalma ve delta ve teta bant gücünde artış şeklinde bir yavaşlama gösterir. Buna paralel olarak, kortikal alfa yavaşlaması ile klinik evre arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, bellek, akıcılık ve yürütücü işlevler açısından anlamlı korelasyonlar saptanmıştır [100, 101]. AH demansında posterior alfa ritmi PH demansına göre çok daha düşük olmasına rağmen delta ritminde bozulma daha az görülmektedir [62, 102]. En sık çalışılan ERP'lerden biri olan P300 potansiyelinin PH seyri sırasında azaldığı bilinmektedir. Bilişsel olarak etkilenmesi olmayan PH'li bireylerde (PH-BN) ve hafif bilişsel bozukluğu olan PH (PH-HBB) hastalarını sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştıran bir çalışmada, PH-BN hastalarında frontal alanlarda, PH-HBB hastalarında ise frontal, santral ve parietal alanlarda görsel P300 genlik değerlerinin azaldığı gösterilmiştir [103]. Olay ilişkili potansiyeller ve salınımlar da nörodejenerasyonun göstergeleridir. Nitekim nörodejenerasyonun bir diğer göstergesi olan ERP/ERO ile manyetik rezonans volumetrik analiz bulguları arasında doğru ilişki bulunmuştur. AH-HBB'de frontal delta ERO gücünün frontal bölgenin hacmiyle doğru orantılı olduğu bulunurken, PH hastalarında P300 genliğindeki azalma putamen hacmindeki azalmayla ilişkilendirilmiştir [103]. PH-HBB ve AH-HBB hastalarının karşılaştırıldığı bir başka çalışma, teta ERO'nun HBB'de altta yatan etiyolojiden bağımsız olarak azaldığını ve beklendiği üzere PH-HBB grubunda görsel sistemin işitsel sistemden daha fazla etkilendiğini ortaya koymuştur [101, 103]. Öte yandan, denemeler arası faz kilitlemesinin AH-HBB hastalarında korunduğu, ancak PH-HBB hastalarında azaldığı bildirilmiştir. İki grup arasında fark olarak, oksipital bölgedeki azalmanın PH-HBB'de, artışın ise AH-HBB'de belirgin olduğu bildirilmiştir [55]. Diğer yapısal ve fonksiyonel çalışmaların bulgularıyla desteklendiği gibi, bu elektrofizyolojik farklılıklar AH-HBB'de oksipital bölgenin korunmasına karşın PH-HBB'de oksipital lobun erken dönemde tutulumuna bağlanabilir [56, 62, 104].

Frontotemporal Demanslar

Erken başlangıçlı demans vakalarının %20'sini oluşturan frontotemporal demans (FTD), frontotemporal lobar dejenerasyonun görüldüğü bölgeye bağlı olarak motor, dil ve davranışsal varyantlar olmak üzere üç farklı semptom grubunda değişikliklerle kendini gösteren nörodejeneratif bir hastalıktır. Ancak semptomların aynı anda görülebilmesi ve davranışsal-dil semptomlarının klinik tabloya yavaş yavaş dahil olması nedeniyle FTD varyantlarını belirlemek ve ayırıcı tanı koymak çok zor olabilir [105]. Grubumuzun ilk çalışmalardan birinde, FTD hastaları ve sağlıklı bireyler, kantitatif EEG'de (QEEG) frekans spektrum analizi ile %85'in üzerinde duyarlılık ve özgüllükle ayırt edilmiştir [106]. Daha sonraki çalışmalardan birinde Rascovsky kriterlerine göre FTD'nin davranışsal varyantı (bvFTD) tanı kriterlerini karşılayan 21 hasta [107] ve AH, PH ve Lewy cisimcikli demans (LCD) tanısı almış 40 hasta incelenmiş ve QEEG ile yapılan ayırıcı tanı doğruluğu, LCD/PH ve FTD arasındaki ayırıcı tanı için %93, AH-FTD arasındaki ayırıcı tanı için ise %88 olarak hesaplanmıştır [105]. FTD hastalarının QEEG örüntüleri, Alzheimer hastalarının QEEG örüntülerinden belirgin olarak farklıdır. Başka bir

çalışmada 19 FTD, 19 AH ve demografik olarak eşleştirilmiş sağlıklı kontrol bireylerde QEEG'nin global gücü özellikle altı frekans bandı için hesaplanmıştır; delta, teta, alfa, beta-1, beta-2 ve beta-3. FTD hastaları ile sağlıklı kontrol bireyler karşılaştırıldığında yavaş dalga QEEG aktivitelerinde artış, hızlı dalga aktivitelerinde ise azalma olmadığı görülmüştür. Öte yandan AH hastaları ile sağlıklı kontrol bireyler karşılaştırıldığında yavaş dalga EEG aktivitelerinde artış, hızlı dalga aktivitesinde ise daha az azalma olduğu görülmüştür. Lojistik regresyon analizi FTD ve AH açısından en yüksek öngörü değerine sahip delta ve teta aktivitelerini içermektedir [56, 105, 106]. Patolojik serilerde %86'ya varan yanlış tanı oranı göz önüne alındığında, FTD hastalarının tanısında QEEG'nin ek kullanımı önem taşıyabilir. Dejenerasyona ait klinik tablo, bilişsel bozukluğun geç evrelerinde benzerdir, ancak özellikle erken evrelerde tutulan anatomik yapılar açıkça ayırt edilir. Örneğin, AH'de görülen hippokampal ve posterior temporal ve parietal neokortikal tutulum, FTD'de frontal ve anterior temporal bölgelerde görülür [108]. Elektrofizyolojik bulguların muhtemelen bu patolojiyi desteklediği genel olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda FTD ve AH ayrımında en önemli QEEG değişkenlerinin temporal bölgeden kaynaklanan beta-2 bantları ile parietal bölgeden kaynaklanan teta, alfa ve beta-2 bantları olduğu gösterilmiştir [109, 110]. FTD'nin dil varyantı olan primer progresif afazi (PPA)'yi tanımak ve doğru şekilde teşhis etmek oldukça zordur. Nitekim PPA alt tipleri olan akıcı olmayan varyant PPA (nfvPPA), semantik varyant PPA (svPPA) ve logopenik PPA (lvPPA) olan 40 hasta ile yapılan kesitsel bir çalışmada rsEEG, sağlıklı kontrol bireyleri PPA'lı hastalardan başarıyla ayırt etmiş ancak farklı varyantlara sahip PPA hastalarını ayırt edememiştir. Bu tip EEG analizlerinde yapay zeka ve makine öğrenmesinin kullanılması, büyük verilerin analizini mümkün kılmaktadır [111]. EEG'nin FTD varyantlarını ayırt etmedeki etkinliğini araştıran başka bir çalışmada, beyin dinamiklerinin FTD varyantları arasında oldukça farklılık gösterdiği gözlenmiştir. rsEEG'de azalmış teta gücünün svFTD tanısını desteklediği , artmış diffüz teta gücünün ise nfvPPA tanısını desteklediği bilinmektedir [112]. Özellikle erken evrelerinde, FTD'nin davranışsal varyantı, geç başlangıçlı bipolar bozukluğun davranışsal semptomlarına benzer semptomlar gösterebilir. Aslında, FTD hastalarının önemli bir oranına bipolar bozukluk tanısı konulduğu bildirilmektedir. Elektrofizyolojik bulguların nörogörüntüleme yöntemleriyle birlikte kullanılmasının FTD'nin ayırıcı tanısını desteklediği gösterilmiştir [113]. Son yıllarda artan oranlarda derin öğrenme yöntemlerinin EEG incelemelerinde kullanılması, FTD için de tanı doğruluğunu arttırmaktadır [114].

Vasküler Kognitif Bozukluk

Serebrovasküler hastalıklar (SVH) da yaşlanan nüfusta bilişsel gerilemenin önemli bir sebebidir [115, 116, 117, 118, 119]. AH'den sonra en sık görülen demans tipi olan Vasküler Demans'ın (VaD) ise dünya genelindeki olguların %15'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir [118, 120, 121, 122].

Ayrıca, SVH diğer nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesine katkıda bulunan önemli bir komorbid faktördür. AH hastalarının %50-90'ında vasküler değişiklikler gözlenirken [123], dünya genelindeki diğer demans vakalarının yaklaşık %50'sinde de bu tür değişiklikler tespit edilmiştir [124]. Dahası, serebrovasküler nöropatolojinin varlığı, AH nöropatolojisine sahip bireylerde demans gelişme riskini artırmaktadır. Ancak aynı anda birden fazla patoloji bulunması, beyin yapılarında hiçbir değişiklik olmayan veya yalnızca Alzheimer ya da serebrovasküler tip lezyonlara sahip bireylere kıyasla bu riski çok daha fazla yükseltmektedir [125]. Vasküler kognitif bozuklukta izlenen dinlenim EEG'si değişiklikleri, Alzheimer hastalığı sürekliliğinde izlenenlere benzer olarak alfa dalgalarında azalma ile teta ve delta dalgalarının gücünde artma şeklinde nonspesifik değişiklikleri içerir. Sadece EEG dalgalarına dayanarak kognitif bozukluk etiyolojisini saptamak mümkün değildir. Bu konuda oluşturulan bir uzman panelin önerileri arasında yukarıdakilere ek olarak EEG ölçümlerinin vasküler kognitif bozukluk ile ilişkili serebrovasküler lezyonların özellikleri ile nörofizyolojik beyin mekanizmalarındaki anormallikler arasındaki ilişkileri aydınlatmak için "nöral senkronizasyon" biyobelirteçleri olarak kullanılabileceği yer almaktadır [126]. Vasküler kognitif bozukluk ile ilişkili gelecekte yürütülecek klinik çalışmalarda, EEG yöntemlerinin arka plandaki beyin uyarılabilirliğini ve uyanıklıkta, uyanıklığı normalleştirmeyi amaçlayan girişimlerde prognostik biyobelirteçler olarak işe yarayabileceği söylenebilir.

Teşekkür: Metnin referanslarının düzenlenmesi ile ilgili yardımlarından dolayı Uzm. Psikolog İlayda Kıyı'ya teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Berger H. Über das elektroenkephalogramm des menschen. Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten. 1929;87[1]:527-70.
2. Adrian ED, Matthews BH. The interpretation of potential waves in the cortex. The Journal of physiology. 1934 Jul 7;81[4]:440.
3. Lopes da Silva FH, Niedermeyer E. Electroencephalography, basic principles, clinical applications and related fields [2005].
4. Babiloni C, Lopez S, Noce G, Ferri R, Panerai S, Catania V, Soricelli A, Salvatore M, Nobili F, Arnaldi D, Famà F. Relationship between default mode network and resting-state electroencephalographic alpha rhythms in cognitively unimpaired seniors and patients with dementia due to Alzheimer's disease. Cerebral Cortex. 2023 Oct 15;33[20]:10514-27.
5. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. Brain research reviews. 1999 Apr 1;29[2-3]:169-95.
6. Gibbs FA, Gibbs EL. Atlas of Electroencephalography, Addison [1951].
7. Leuchter AF, Spar JE, Walter DO, Weiner H. Electroencephalographic spectra and coherence in the diagnosis of Alzheimer's-type and multi-infarct dementia: a pilot study. Archives of General Psychiatry. 1987 Nov 1;44[11]:993-8.
8. Babiloni C, Lizio R, Marzano N, Capotosto P, Soricelli A, Triggiani AI, Cordone S, Gesualdo L, Del Percio C. Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. International Journal of Psychophysiology. 2016 May 1;103:88-102.
9. Silberstein P, Pogosyan A, Kühn AA, Hotton G, Tisch S, Kupsch A, Dowsey-Limousin P, Hariz MI, Brown P. Cortico-cortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy. Brain. 2005 Jun 1;128[6]:1277-91.
10. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. Clinical neurophysiology. 2007 Oct 1;118[10]:2128-48.
11. Goodin DS, Squires KC, Starr A. Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. Brain. 1978 Dec 1;101[4]:635-48.
12. Kirschstein T, Köhling R. What is the source of the EEG?. Clinical EEG and neuroscience. 2009 Jul;40[3]:146-9.
13. Karakaş S, Karakaş HM. Yönetici işlevlerin ayrıştırılmasında multidisipliner yaklaşım: Bilişsel psikolojiden nöroradyolojiye. Klinik psikiyatri. 2000;3[4]:215-7.
14. Basar E, Basar-Eroglu C, Karakas S, Schurmann M. Oscillatory brain theory: a new trend in neuroscience. IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine. 1999 May;18[3]:56-66.
15. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. Science. 1965 Nov 26;150[3700]:1187-8.
16. Freeman WJ. Spatial properties of an EEG event in the olfactory bulb and cortex. Electroencephalography and clinical neurophysiology. 1978 May 1;44[5]:586-605.
17. Basar E. Electroencephalography/Brain Dynamics: Relations Between EEG and Brain Evoked Potentials.
18. Başar-Eroglu C, Başar E, Demiralp T, Schürmann M. P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review. International journal of psychophysiology. 1992 Sep 1;13[2]:161-79.
19. Demiralp T, Ademoglu A, Istefanopulos Y, Başar-Eroglu C, Başar E. Wavelet analysis of oddball P300. International journal of psychophysiology. 2001 Jan 1;39[2-3]:221-7.
20. Başar E, Başar-Eroğlu C, Karakaş S, Schürmann M. Brain oscillations in perception and memory. International journal of psychophysiology. 2000 Mar 1;35[2-3]:95-124.
21. Başar E. A review of alpha activity in integrative brain function: fundamental physiology, sensory coding, cognition and pathology. International Journal of Psychophysiology. 2012 Oct 1;86[1]:1-24.
22. Michel CM, Murray MM. Towards the utilization of EEG as a brain imaging tool. Neuroimage. 2012 Jun 1;61[2]:371-85.
23. Luck SJ. An introduction to the event-related potential technique. MIT press; 2014.
24. Cohen MX. Analyzing neural time series data: theory and practice. MIT press; 2014.
25. Smailovic U, Jelic V. Neurophysiological markers of Alzheimer's disease: quantitative EEG approach. Neurology and therapy. 2019 Dec;8(Suppl 2):37-55.
26. Babiloni C, Güntekin B, Yener G, Del Percio C. qEEG methods to probe abnormal brain rhythms related to quiet vigilance in patients with dementia due to Alzheimer's, Parkinson's, and lewy body diseases. InPsychophysiology Methods 2023 Nov 17 (pp. 67-89). New York, NY: Springer US.
27. UNPD. 2024. World population prospects: The 2024 revision. United Nations. https://population.un.org/wpp/
28. Cao Q, Tan CC, Xu W, Hu H, Cao XP, Dong Q, Tan L, Yu JT. The prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. Journal of Alzheimer's Disease. 2020 Jan 1;73[3]:1157-66.
29. Better MA. Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2023;19[4]:1598-695.

30. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, Wessels AM, Shcherbinin S, Wang H, Nery ES, Collins EC. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. Jama. 2023 Aug 8;330[6]:512-27.
31. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L. Lecanemab in early Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine. 2023 Jan 5;388[1]:9-21.
32. Rowley PA, Samsonov AA, Betthauser TJ, Pirasteh A, Johnson SC, Eisenmenger LB. Amyloid and tau PET imaging of Alzheimer disease and other neurodegenerative conditions. InSeminars in Ultrasound, CT and MRI 2020 Dec 1 (Vol. 41, No. 6, pp. 572-583). WB Saunders.
33. Frontzkowski L, Ewers M, Brendel M, Biel D, Ossenkoppele R, Hager P, Steward A, Dewenter A, Römer S, Rubinski A, Buerger K. Earlier Alzheimer's disease onset is associated with tau pathology in brain hub regions and facilitated tau spreading. Nature communications. 2022 Aug 20;13[1]:4899.
34. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, Bennett ML, Münch AE, Chung WS, Peterson TC, Wilton DK. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. Nature. 2017 Jan 26;541[7638]:481-7.
35. Van De Haar HJ, Burgmans S, Jansen JF, Van Osch MJ, Van Buchem MA, Muller M, Hofman PA, Verhey FR, Backes WH. Blood-brain barrier leakage in patients with early Alzheimer disease. Radiology. 2016 Nov;281[2]:527-35.
36. Bastin C, Bahri MA, Meyer F, Manard M, Delhaye E, Plenevaux A, Becker G, Seret A, Mella C, Giacomelli F, Degueldre C. In vivo imaging of synaptic loss in Alzheimer's disease with [18F] UCB-H positron emission tomography. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2020 Feb;47:390-402.
37. Wharton W, Zhao L, Steenland K, Goldstein FC, Schneider JA, Barnes LL, Gearing M, Yasar S. Neurofibrillary tangles and conversion to mild cognitive impairment with certain antihypertensives. Journal of Alzheimer's Disease. 2019 Jan 1;70[1]:153-61.
38. Hatashita S, Wakebe D. Amyloid-β deposition and long-term progression in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease defined with amyloid PET imaging. Journal of Alzheimer's Disease. 2017 Jan 1;57[3]:765-73.
39. Cho H, Choi JY, Hwang MS, Lee JH, Kim YJ, Lee HM, Lyoo CH, Ryu YH, Lee MS. Tau PET in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. Neurology. 2016 Jul 26;87[4]:375-83.
40. Bejanin A, Schonhaut DR, La Joie R, Kramer JH, Baker SL, Sosa N, Ayakta N, Cantwell A, Janabi M, Lauriola M, O'Neil JP. Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. Brain. 2017 Dec 1;140[12]:3286-300.
41. Gonzalez-Ortiz F, Turton M, Kac PR, Smirnov D, Premi E, Ghidoni R, Benussi L, Cantoni V, Saraceno C, Rivolta J, Ashton NJ. Brain-derived tau: a novel blood-based biomarker for Alzheimer's disease-type neurodegeneration. Brain. 2023 Mar 1;146[3]:1152-65.
42. Hwang G, Jacobs J, Geller A, Danker J, Sekuler R, Kahana MJ. EEG correlates of verbal and nonverbal working memory. Behavioral and brain functions. 2005 Dec;1:1-3.
43. Jack Jr CR, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, Hansson O, Ho C, Jagust W, McDade E, Molinuevo JL. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. Alzheimer's & Dementia. 2024 Aug;20[8]:5143-69.
44. Dubois B, Villain N, Schneider L, Fox N, Campbell N, Galasko D, Kivipelto M, Jessen F, Hanseeuw B, Boada M, Barkhof F. Alzheimer disease as a clinical-biological construct-an International Working Group recommendation. JAMA neurology. 2024 Nov 1.
45. Rosenberg A, Mangialasche F, Ngandu T, Solomon A, Kivipelto M. Multidomain interventions to prevent cognitive impairment, Alzheimer's disease, and dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS. The journal of prevention of Alzheimer's disease. 2020 Jan;7:29-36.
46. Yener G, Kıyı İ, Düzenli-Öztürk S, Yerlikaya D. Age-Related Aspects of Sex Differences in Event-Related Brain Oscillatory Responses: A Turkish Study. Brain Sciences. 2024 Jun 3;14[6]:567.
47. Moguilner S, Baez S, Hernandez H, Migeot J, Legaz A, Gonzalez-Gomez R, Farina FR, Prado P, Cuadros J, Tagliazucchi E, Altschuler F. Brain clocks capture diversity and disparities in aging and dementia across geographically diverse populations. Nature medicine. 2024 Aug 26:1-2.
48. Baez S, Hernandez H, Moguilner S, Cuadros J, Santamaria-Garcia H, Medel V, Migeot J, Cruzat J, Valdes-Sosa PA, Lopera F, González-Hernández A. Structural inequality and temporal brain dynamics across diverse samples. Clinical and translational medicine. 2024 Oct;14[10]:e70032.
49. Yener GG, Güntekin B, Öniz A, Başar E. Increased frontal phase-locking of event-related theta oscillations in Alzheimer patients treated with cholinesterase inhibitors. International Journal of Psychophysiology. 2007 Apr 1;64[1]:46-52.
50. Yener GG, Güntekin B, Öniz A, Başar E. Increased frontal phase-locking of event-related theta oscillations in Alzheimer patients treated with cholinesterase inhibitors. International Journal of Psychophysiology. 2007 Apr 1;64[1]:46-52.
51. Yener G, Güntekin B, Başar E. Event-related delta oscillatory responses of Alzheimer patients. European Journal of Neurology. 2008 Jun;15[6]:540-7.
52. Yener GG, Güntekin B, Tülay E, Başar E. A comparative analysis of sensory visual evoked oscillations with visual cognitive event related oscillations in Alzheimer's disease. Neuroscience Letters. 2009 Sep 25;462[3]:193-7.
53. Yener GG, Güntekin B, Örken DN, Tülay E, Forta H, Başar EJ. Auditory delta event-related oscillatory responses are decreased in Alzheimer's disease. Behavioural Neurology. 2012 Jan 1;25[1]:3-11.

54. Yener GG, Başar E. Biomarkers in Alzheimer's disease with a special emphasis on event-related oscillatory responses. Supplements to Clinical neurophysiology. 2013 Jan 1;62:237-73.
55. Yener GG, Fide E, Özbek Y, Emek-Savaş DD, Aktürk T, Çakmur R, Güntekin B. The difference of mild cognitive impairment in Parkinson's disease from amnestic mild cognitive impairment: Deeper power decrement and no phase-locking in visual event-related responses. International Journal of Psychophysiology. 2019 May 1;139:48-58.
56. Başar E, Rahn E, Demiralp T, Schürmann M. Spontaneous EEG theta activity controls frontal visual evoked potential amplitudes. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section. 1998 Mar 1;108[2]:101-9.
57. Başar E, Schmiedt-Fehr C, Mathes B, Femir B, Emek-Savaş DD, Tülay E, Tan D, Düzgün A, Güntekin B, Özerdem A, Yener G. What does the broken brain say to the neuroscientist? Oscillations and connectivity in schizophrenia, Alzheimer's disease, and bipolar disorder. International Journal of Psychophysiology. 2016 May 1;103:135-48.
58. Toniolo S, Sen A, Husain M. Modulation of brain hyperexcitability: potential new therapeutic approaches in Alzheimer's disease. International journal of molecular sciences. 2020 Dec 7;21[23]:9318.
59. Mesulam M. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show?. Learning & memory. 2004 Jan 1;11[1]:43-9.
60. Llinás RR. Intrinsic electrical properties of mammalian neurons and CNS function: a historical perspective. Frontiers in cellular neuroscience. 2014 Nov 4;8:320.
61. Goutagny R, Gu N, Cavanagh C, Jackson J, Chabot JG, Quirion R, Krantic S, Williams S. Alterations in hippocampal network oscillations and theta-gamma coupling arise before Aβ overproduction in a mouse model of A lzheimer's disease. European Journal of Neuroscience. 2013 Jun;37[12]:1896-902.
62. Yener GG, Güntekin B. Demans Türlerinde EEG-Beyin Osilasyonları: Alzheimer ve Parkinson Hastalıkları Özelinde. Türkiye Klinikleri Psychology-Special Topics. 2021;6[2]:30-8.
63. Babiloni C, Blinowska K, Bonanni L, Cichocki A, De Haan W, Del Percio C, Dubois B, Escudero J, Fernández A, Frisoni G, Guntekin B. What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: a window into the synchronization and connectivity of brain neurons. Neurobiology of aging. 2020 Jan 1;85:58-73.
64. Palop JJ, Mucke L. Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer disease. Nature Reviews Neuroscience. 2016 Dec;17[12]:777-92.
65. Vossel KA, Beagle AJ, Rabinovici GD, Shu H, Lee SE, Naasan G, Hegde M, Cornes SB, Henry ML, Nelson AB, Seeley WW. Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. JAMA neurology. 2013 Sep 1;70[9]:1158-66.
66. Kleen JK, Chung JE, Sellers KK, Zhou J, Triplett M, Lee K, Tooker A, Haque R, Chang EF. Bidirectional propagation of low frequency oscillations over the human hippocampal surface. Nature communications. 2021 May 12;12[1]:2764.
67. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Marra C, Daniele A, Ghirlanda S, Gainotti G, Tonali PA. Motor cortex hyperexcitability to transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2004 Apr 1;75[4]:555-9.
68. Ferreri F, Pasqualetti P, Määttä S, Ponzo D, Ferrarelli F, Tononi G, Mervaala E, Miniussi C, Rossini PM. Human brain connectivity during single and paired pulse transcranial magnetic stimulation. Neuroimage. 2011 Jan 1;54[1]:90-102.
69. Pennisi G, Ferri R, Lanza G, Cantone M, Pennisi M, Puglisi V, Malaguarnera G, Bella R. Transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease: a neurophysiological marker of cortical hyperexcitability. Journal of Neural Transmission. 2011 Apr;118:587-98.
70. Yener GG, Başar E. Sensory evoked and event related oscillations in Alzheimer's disease: a short review. Cognitive neurodynamics. 2010 Dec;4:263-74.
71. Chetty CA, Bhardwaj H, Kumar GP, Devanand T, Sekhar CA, Aktürk T, Kiyi I, Yener G, Güntekin B, Joseph J, Adaikkan C. EEG biomarkers in Alzheimer's and prodromal Alzheimer's: a comprehensive analysis of spectral and connectivity features. Alzheimer's Research & Therapy. 2024 Oct 24;16[1]:236.
72. Rossini PM, Di Iorio R, Vecchio F, Anfossi M, Babiloni C, Bozzali M, Bruni AC, Cappa SF, Escudero J, Fraga FJ, Giannakopoulos P. Early diagnosis of Alzheimer's disease: the role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. Report from the IFCN-sponsored panel of experts. Clinical Neurophysiology. 2020 Jun 1;131[6]:1287-310.
73. Scala F, Fusco S, Ripoli C, Piacentini R, Puma DD, Spinelli M, Laezza F, Grassi C, D'Ascenzo M. Intraneuronal Aβ accumulation induces hippocampal neuron hyperexcitability through A-type K+ current inhibition mediated by activation of caspases and GSK-3. Neurobiology of aging. 2015 Feb 1;36[2]:886-900.
74. Šišková Z, Justus D, Kaneko H, Friedrichs D, Henneberg N, Beutel T, Pitsch J, Schoch S, Becker A, von der Kammer H, Remy S. Dendritic structural degeneration is functionally linked to cellular hyperexcitability in a mouse model of Alzheimer's disease. Neuron. 2014 Dec 3;84[5]:1023-33.
75. Insel PS, Donohue MC, Berron D, Hansson O, Mattsson-Carlgren N. Time between milestone events in the Alzheimer's disease amyloid cascade. Neuroimage. 2021 Feb 15;227:117676.

76. Jack Jr CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 14 [4]: 535-562 [Internet]. 2018
77. Narikiyo K, Mizuguchi R, Ajima A, Shiozaki M, Hamanaka H, Johansen JP, Mori K, Yoshihara Y. The claustrum coordinates cortical slow-wave activity. Nature neuroscience. 2020 Jun;23[6]:741-53.
78. Buzsaki G. Rhythms of the Brain. Oxford university press; 2006 Aug 3.
79. Güntekin B, Aktürk T, Yıldırım E, Yılmaz NH, Hanoğlu L, Yener G. Abnormalities in auditory and visual cognitive processes are differentiated with theta responses in patients with Parkinson's disease with and without dementia. International Journal of Psychophysiology. 2020 Jul 1;153:65-79.
80. Demirayak P, Kıyı İ, İşbitiren YÖ, Yener G. Cognitive load associates prolonged P300 latency during target stimulus processing in individuals with mild cognitive impairment. Scientific Reports. 2023 Sep 24;13[1]:15956.
81. Başar E, Emek-Savaş DD, Güntekin B, Yener GG. Delay of cognitive gamma responses in Alzheimer's disease. NeuroImage: Clinical. 2016 Jan 1;11:106-15.
82. Babiloni C, Carducci F, Lizio R, Vecchio F, Baglieri A, Bernardini S, Cavedo E, Bozzao A, Buttinelli C, Esposito F, Giubilei F. Resting state cortical electroencephalographic rhythms are related to gray matter volume in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Human brain mapping. 2013 Jun;34[6]:1427-46.
83. Rissman RA, De Blas AL, Armstrong DM. GABAA receptors in aging and Alzheimer's disease. Journal of neurochemistry. 2007 Nov;103[4]:1285-92.
84. Frisardi V, Panza F, Farooqui AA. Late-life depression and Alzheimer's disease: the glutamatergic system inside of this mirror relationship. Brain research reviews. 2011 Jun 24;67[1-2]:344-55.
85. Başar E, Başar-Eroğlu C, Güntekin B, Yener GG. Brain's alpha, beta, gamma, delta, and theta oscillations in neuropsychiatric diseases: proposal for biomarker strategies. Supplements to Clinical neurophysiology. 2013 Jan 1;62:19-54.
86. Herrmann CS, Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. Clinical neurophysiology. 2005 Dec 1;116[12]:2719-33.
87. Kömek K, Bard Ermentrout G, Walker CP, Cho RY. Dopamine and gamma band synchrony in schizophrenia-insights from computational and empirical studies. European Journal of Neuroscience. 2012 Jul;36[2]:2146-55.
88. Muthukumaraswamy SD, Edden RA, Jones DK, Swettenham JB, Singh KD. Resting GABA concentration predicts peak gamma frequency and fMRI amplitude in response to visual stimulation in humans. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2009 May 19;106[20]:8356-61.
89. Yener G, Hünerli-Gündüz D, Yıldırım E, Aktürk T, Başar-Eroğlu C, Bonanni L, Del Percio C, Farina F, Ferri R, Güntekin B, Hajós M. Treatment effects on event-related EEG potentials and oscillations in Alzheimer's disease. International Journal of Psychophysiology. 2022 Jul 1;177:179-201.
90. Paitel ER, Nielson KA. Temporal dynamics of event-related potentials during inhibitory control characterize age-related neural compensation. Symmetry. 2021 Dec 4;13[12]:2323.
91. Acharya M, Deo RC, Tao X, Barua PD, Devi A, Atmakuru A, Tan RS. Deep learning techniques for automated Alzheimer's and mild cognitive impairment disease using EEG signals: A comprehensive review of the last decade [2013-2024]. Computer Methods and Programs in Biomedicine. 2024 Nov 12:108506.
92. Fide E, Yerlikaya D, Güntekin B, Babiloni C, Yener GG. Coherence in event-related EEG oscillations in patients with Alzheimer's disease dementia and amnestic mild cognitive impairment. Cognitive Neurodynamics. 2023 Dec;17[6]:1621-35.
93. Şeker M, Özbek Y, Yener G, Özerdem MS. Complexity of EEG dynamics for early diagnosis of Alzheimer's disease using permutation entropy neuromarker. Computer Methods and Programs in Biomedicine. 2021 Jul 1;206:106116.
94. Zanin M, Aktürk T, Yıldırım E, Yerlikaya D, Yener G, Güntekin B. Reconstructing brain functional networks through identifiability and deep learning. Network Neuroscience. 2024 Apr 1;8[1]:241-59.
95. Zanin M, Güntekin B, Aktürk T, Yıldırım E, Yener G, Kiyi I, Hünerli-Gündüz D, Sequeira H, Papo D. Telling functional networks apart using ranked network features stability. Scientific Reports. 2022 Feb 15;12[1]:2562.
96. Sabbagh MN, Hendrix S, Harrison JE. FDA position statement "Early Alzheimer's disease: Developing drugs for treatment, Guidance for Industry". Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions. 2019 Jan 1;5:13-9.
97. Coronel-Oliveros C, Gómez RG, Ranasinghe K, Sainz-Ballesteros A, Legaz A, Fittipaldi S, Cruzat J, Herzog R, Yener G, Parra M, Aguillon D. Viscous dynamics associated with hypoexcitation and structural disintegration in neurodegeneration via generative whole-brain modeling. Alzheimer's & Dementia. 2024 Mar 19.
98. Yıldırım E, Aktürk T, Hanoğlu L, Yener G, Babiloni C, Güntekin B. Lower oddball event-related EEG delta and theta responses in patients with dementia due to Parkinson's and Lewy body than Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging. 2024 May 1;137:78-93.
99. Tsolaki AC, Kosmidou V, Kompatsiaris IY, Papadaniil C, Hadjileontiadis L, Adam A, Tsolaki M. Brain source localization of MMN and P300 ERPs in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a high-density EEG approach. Neurobiology of aging. 2017 Jul 1;55:190-201.
100. Güntekin B, Aktürk T, Yıldırım E, Yılmaz NH, Hanoğlu L, Yener G. Abnormalities in auditory and visual cognitive processes are differentiated with theta responses in patients with Parkinson's disease with and without dementia. International Journal of Psychophysiology. 2020 Jul 1;153:65-79.

101. Babiloni C, Ferri R, Noce G, Lizio R, Lopez S, Soricelli A, Nobili F, Arnaldi D, Fama F, Orzi F, Buttinelli C. Resting-state electroencephalographic delta rhythms may reflect global cortical arousal in healthy old seniors and patients with Alzheimer's disease dementia. International Journal of Psychophysiology. 2020 Dec 1;158:259-70.
102. Yılmaz NH, Çalışoğlu P, Güntekin B, Hanoğlu L. Correlation between alpha activity and neuropsychometric tests in Parkinson's disease. Neuroscience Letters. 2020 Nov 1;738:135346.
103. Babiloni C, Del Percio C, Lizio R, Noce G, Cordone S, Lopez S, Soricelli A, Ferri R, Pascarelli MT, Nobili F, Arnaldi D. Abnormalities of cortical neural synchronization mechanisms in patients with dementia due to Alzheimer's and Lewy body diseases: an EEG study. Neurobiology of aging. 2017 Jul 1;55:143-58.
104. Güntekin B, Hanoğlu L, Güner D, Yılmaz NH, Çadırcı F, Mantar N, Aktürk T, Emek-Savaş DD, Özer FF, Yener G, Başar E. Cognitive impairment in Parkinson's disease is reflected with gradual decrease of EEG delta responses during auditory discrimination. Frontiers in psychology. 2018 Feb 21;9:170.
105. Garn H, Coronel C, Waser M, Caravias G, Ransmayr G. Differential diagnosis between patients with probable Alzheimer's disease, Parkinson's disease dementia, or dementia with Lewy bodies and frontotemporal dementia, behavioral variant, using quantitative electroencephalographic features. Journal of Neural Transmission. 2017 May;124:569-81.
106. Yener GG, Leuchter AF, Jenden D, Read SL, Cummings JL, Miller BL. Quantitative EEG in frontotemporal dementia. Clinical Electroencephalography. 1996 Apr;27[2]:61-8.
107. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, Van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain. 2011 Sep 1;134[9]:2456-77.
108. Lindau M, Jelic V, Johansson SE, Andersen C, Wahlund LO, Almkvist O. Quantitative EEG abnormalities and cognitive dysfunctions in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2003 Jan 20;15[2]:106-14.
109. Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, Ogar JM, Racine CA, Mormino EC, O'Neil JP, Lal RA, Dronkers NF, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Aβ amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. Annals of neurology. 2008 Oct;64[4]:388-401.
110. Miltiadous A, Tzimourta KD, Giannakeas N, Tsipouras MG, Afrantou T, Ioannidis P, Tzallas AT. Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: A robust classification method of EEG signals and a comparison of validation methods. Diagnostics. 2021 Aug 9;11[8]:1437.
111. Moral-Rubio C, Balugo P, Fraile-Pereda A, Pytel V, Fernández-Romero L, Delgado-Alonso C, Delgado-Álvarez A, Matias-Guiu J, Matias-Guiu JA, Ayala JL. Application of machine learning to electroencephalography for the diagnosis of primary progressive aphasia: A pilot study. Brain Sciences. 2021 Sep 24;11[10]:1262.
112. Salcini C, Cebi M, Sari AB, Tanridag O, Tarhan N. Quantitative EEG differences in subtypes of frontotemporal dementia. Psychiatry Clin Psychopharmacol. 2020 Jan 1;30[2]:182-5.
113. Metin SZ, Erguzel TT, Ertan G, Salcini C, Kocarslan B, Cebi M, Metin B, Tanridag O, Tarhan N. The use of quantitative EEG for differentiating frontotemporal dementia from late-onset bipolar disorder. Clinical EEG and neuroscience. 2018 May;49[3]:171-6.
114. Kachare PH, Sangle SB, Puri DV, Khubrani MM, Al-Shourbaji I. STEADYNet: Spatiotemporal EEG analysis for dementia detection using convolutional neural network. Cognitive Neurodynamics. 2024 Jul 19:1-4.
115. Torres-Simón L, Doval S, Nebreda A, Llinas SJ, Marsh EB, Maestú F. Understanding brain function in vascular cognitive impairment and dementia with EEG and MEG: A systematic review. NeuroImage: Clinical. 2022 Jan 1;35:103040.
116. Bos D, Wolters FJ, Darweesh SK, Vernooij MW, de Wolf F, Ikram MA, Hofman A. Cerebral small vessel disease and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of population-based evidence. Alzheimer's & Dementia. 2018 Nov 1;14[11]:1482-92.
117. Dey AK, Stamenova V, Turner G, Black SE, Levine B. Pathoconnectomics of cognitive impairment in small vessel disease: A systematic review. Alzheimer's & Dementia. 2016 Jul 1;12[7]:831-45.
118. Kalaria RN. The pathology and pathophysiology of vascular dementia. Neuropharmacology. 2018 May 15;134:226-39.
119. Moretti R, Caruso P, Dal Ben M, Conti C, Gazzin S, Tiribelli C. Vitamin D, homocysteine, and folate in subcortical vascular dementia and Alzheimer dementia. Frontiers in aging neuroscience. 2017 May 30;9:169.
120. Catindig JA, Venketasubramanian N, Ikram MK, Chen C. Epidemiology of dementia in Asia: insights on prevalence, trends and novel risk factors. Journal of the neurological sciences. 2012 Oct 15;321[1-2]:11-6.
121. O'Brien J, Thomas A. Vascular dementia. The Lancet. 2015 Oct 24;386[10004]:1698-706.
122. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. BioMed research international. 2014;2014[1]:908915.
123. Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, Zhang M, Echeverria A, Alber J. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: a review and synthesis. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring. 2017 Jan 1;7:69-87.

124. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, T O'Brien J, Barkhof F, Benavente OR, Black SE. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. The Lancet Neurology. 2013 Aug 1;12[8]:822-38.
125. Azarpazhooh MR, Avan A, Cipriano LE, Munoz DG, Sposato LA, Hachinski V. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. Alzheimer's & Dementia. 2018 Feb 1;14[2]:148-56.
126. Babiloni C, Arakaki X, Bonanni L, Bujan A, Carrillo MC, Del Percio C, Edelmayer RM, Egan G, Elahh FM, Evans A, Ferri R, Frisoni GB, Güntekin B, Hainsworth A, Hampel H, Jelic V, Jeong J, Kim DK, Kramberger M, Kumar S, Lizio R, Nobili F, Noce G, Puce A, Ritter P, Smit DJA, Soricelli A, Teipel S, Tucci F, Sachdev P, Valdes-Sosa M, Valdes-Sosa P, Vergallo A, Yener G. EEG measures for clinical research in major vascular cognitive impairment: recommendations by an expert panel. Neurobiol Aging. 2021 Jul;103:78-97. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.03.003. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33845399.

5

Demans Tanısında Sıvı Biyobelirteçleri

DUYGU GEZEN AK[1], MERVE ALAYLIOĞLU[2], ERDİNÇ DURSUN[3]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Beyin ve Nörodejeneratif Hastalıklar Araştırma Laboratuvarı, Türkiye
ORCID: 0000-0001-7611-2111

[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Beyin ve Nörodejeneratif Hastalıklar Araştırma Laboratuvarı, Türkiye
ORCID: 0000-0002-3396-5437

[3]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Beyin ve Nörodejeneratif Hastalıklar Araştırma Laboratuvarı, Türkiye
ORCID: 000-0003-3701-6674

Biyobelirteç Nedir?

Biyobelirteç terimi, tıbbi bir durumu dışarıdan gözlemlenen objektif belirtiler (yani, hastanın içsel durumuyla doğrudan ilişkili olmayan ve dışarıdan ölçülebilen belirtiler) olarak tanımlanan geniş bir alt kategoriye işaret eder. 1998 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) Biyobelirteç Tanımları Çalışma Grubu, biyobelirteci "normal biyolojik süreçlerin, patolojik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye karşı farmakolojik yanıtların objektif olarak ölçülen ve değerlendirilen bir göstergesi" olarak tanımlamıştır [1]. Biyobelirteçlerin doğru ve tekrarlanabilir bir şekilde ölçülmesi, biyobelirteçlerden elde edilen bilgiyi hastanın ifadelerinden veya semptomlarından elde edilen bilgilerden ayıran önemli bir özelliktir. Diğer yandan, biyobelirteç kavramının açık doğası ve bilimsel yöntemlerin esnekliği nedeniyle, biyobelirteçlerden elde edilen bilgilerin genellikle klinik bilgilerle birlikte kullanılması gerekmektedir; böylece objektif olduğu düşünülen bilgiler, gözleme dayalı bilgilerle harmanlanarak en doğru sonuca ulaşılabilir [2].

Demans Tanısında Sıvı Biyobelirteçler

İlk kez 2011 yılında Amerikan Ulusal Yaşlanma Enstitüsü (NIA) ve Alzheimer Derneği (AA) tarafından tanımlanan yeni kriterlerde, Alzheimer hastalığının (AH) tanısında biyobelirteçler iki ana kategoriye ayrılmıştır [3]: 1) Amiloid beta (Aβ) birikimi biyobelirteçleri - amiloid pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesi ve beyin omurilik sıvısındaki (BOS) düşük Aβ 1-42 seviyeleri, 2) Nöronal dejenerasyon biyobelirteçleri - BOS'ta yüksek tau seviyeleri, PET'te azalmış florodeoksi glukoz (FDG) kullanımı ve manyetik rezonansta (MR) belirli bir topografik atrofi.

2018 NIA-AA araştırma grubu, mevcut bilimsel bilgiyi dikkate alarak, araştırma ihtiyaçlarını ve daha ayrıntılı incelenmesi gereken hipotezleri belirlemek için bir yol

haritası sunmuştur. Kriterlerin 2024 versiyonu ise, AH'nin tanı ve evreleme kriterlerini daha kapsamlı bir şekilde tanımlamak için en son bilimsel gelişmeleri içermektedir [4]. Bu kriterlerde sunulan biyobelirteçler ve sınıflandırma yöntemleri hala geliştirilmekte olup, revizyona açıktır.

Tanıda kullanılması önerilen sıvı biyobelirteçlerin en başında BOS çekirdek biyobelirteçleri gelmektedir. BOS biyobelirteçleri 25 seneyi aşkın bir süredir ölçülebilmektedir ve bu süreç boyunca yapılan çalışmalar güvenilir platformların ve eşik değerlerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. BOS'ta en sık takip edilen çekirdek biyobelirteçler Aβ izoformları ve tau proteininin özellikle fosforile formlarıdır. Total tau tüm nörodejeneratif süreçlerde arttığı için AH'ye spesifik bir belirteç olarak kabul edilmese de artışı özellikle miyelinsiz aksonların ölümünü gösterir. Bunun yanı sıra inflamasyon demansta takibi önerilen diğer bir yolaktır. En öne çıkan belirteçler nörofilament hafif zincir (NfL) ve glial fibriler asidik proteindir (GFAP). NfL özellikle miyelinli aksonlara sahip nöronlardaki hasarın takibinde öne çıkarken, GFAP astrosit cevabının bir belirteci olarak değerlendirilir. Bu iki inflamasyon belirteci herhangi bir nörodejeneratif hastalığa spesifik olmamakla birlikte özellikle hastalık şiddetinin takibinde kullanılabileceklerine dair veriler mevcuttur.

Gelişen teknoloji ile birlikte kana geçişi oldukça sınırlı olan bu belirteçlerin serum ve plazmada tespitleri mümkün olmaya başlamıştır. Ancak biyobelirteçlerin serum ve plazma takipleri için gerekli olan eşik değerleri henüz net olarak belirlenmemiştir.

Aβ İzoformları

AH biyobelirteçleri genellikle beyin biyokimyasını büyük ölçüde yansıtan BOS'ta tespit edilebilir [5]. Sinir hücrelerinin plazma membranında yer alan Amiloid-beta Öncül Proteini (APP), bir dizi kesim ile işlenerek Aβ alloformlarının üretimini sağlar. APP'nin işlenmesini sağlayan ve amiloidojenik yolak olarak adlandırılan bu mekanizma ile, proteinin β- ve γ-sekretazlar tarafından sıralı kesilmesi Aβ'nin hücre dışı alana salınmasına neden olur. Her iki sekretazın da APP'yi kestiği bölgelerde bazı farklılıklar vardır, bu da genellikle 37 ila 43 aminoasit uzunluğunda olan farklı Aβ varyantlarının veya alloformların oluşmasına yol açar. Bu yolakta, β-sekretaz enzimi, APP üzerindeki Aβ bölgesinden kesim yaparak, sAPP-β (çözünür APP-β) adlı çözünür bir fragmanın ekstrasellüler alana salınmasına ve C99 fragmanının hücre zarında kalmasına neden olur. C99 fragmanı daha sonra, γ-sekretaz enzimi tarafından kesilerek, AICD (APP içsel domaini) adlı bir fragmanın sitoplazmaya salınmasına ve Aβ fragmanlarının çeşitli boyutlarda ekstraselüler alana salınmasına yol açar. Amiloidojenik yolda, iki farklı Aβ üretim hattı olduğu bilinmektedir (Aβ 1-40 hattı ve Aβ 1-42 hattı). Başlangıçtaki amino asit sayısına bağlı olarak, γ-sekretazın 3-amino asitlik bağlanma cebi aracılığıyla farklı fragmanlar üretilir: 1) Aβ 1-40 üretim hattı: Aβ49→46→43→40→37 ve 2) Aβ 1-42 üretim hattı: Aβ48→45→42→39, 38 veya 37. Aβ38 ve Aβ39'un, sırasıyla Aβ42'nin dört amino asitlik (tetra-peptid) veya üç amino asitlik (tripeptid) bir parçasının kesilmesiyle oluştuğu bulunmuştur. Aβ37'nin ise, ya Aβ42'nin ya da Aβ40'ın kesilmesinden türediği, her iki durumda da sırasıyla beş amino asitlik (penta-peptid) veya üç amino asitlik (tripeptid) bir parçasının kesilmesiyle oluştuğu belirtilmiştir [6, 7]. Son araştırmalar, Aβ1-37, Aβ1-38 ve Aβ1-43 gibi fragmanların AH'yi izlemek için biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmektedir. Özellikle Aβ1-37 ve Aβ1-38'in Aβ1-42 negatif düzenleyicileri olarak işlev görebileceği belirtilmiştir. Bu daha kısa Aβ fragmanlarının, daha toksik olan Aβ1-42 peptidinin agregasyonunu veya birikimini engelleyebileceği ileri sürülmektedir. Bu düzenleyici ilişki, amiloid peptid işlenmesinin karmaşık dinamiklerini ve Aβ üretimi ile agregasyonuna yönelik terapötik stratejiler için potansiyel etkilerini vurgulamaktadır [7-10]. Özellikle substrat kesme işlevini engellemeden insan beynindeki amiloidojenik peptitleri azaltacak yeni nesil γ-sekretaz modülatörlerinin rasyonel tasarımları öne çıkmaktadır [11].

Aβ monomerleri ve oligomerleri, hücre dışı alana salındıktan sonra perivasküler ve glimfatik yollarla subaraknoid alana taşınır ve BOS'ta serbestçe dolaşır [12]. BOS'ta birçok farklı Aβ izoformu bulunur. Bunlardan Aβ1-40, Aβ1-42'den yaklaşık on kat daha yoğundur [13]. Çalışmalar, özellikle Aβ1-42'nin Alzheimer hastalarında zamanla önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. Düşük BOS Aβ1-42 seviyelerinin, beyin içinde artmış Aβ birikimini yansıttığı ve bunun da BOS Aβ1-42

konsantrasyonlarının azalmasına neden olduğu hipotez edilmektedir [14]. Düşük BOS Aβ1-42 seviyeleri, erken AH tanısı koymaya ve Aβ agregatlarının yayılmasını izlemeye yardımcı olabilir. Ayrıca, bu seviyeler yalnızca AH'nin klinik evrelerinde değil, bilişsel olarak sağlıklı bireylerde gelecekteki bilişsel bozulmayı tahmin edebilir ve bu nedenle AH'nin preklinik evresinde de faydalı olabilir [15]. AH'de BOS Aβ1-42 seviyeleri net bir düşüş gösterir. Ayrıca Aβ1-42/Aβ1-40 oranındaki azalmanın, yalnızca Aβ1-42'nin azalmasından daha belirgin olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, BOS Aβ1-42/Aβ1-40 oranının kullanılmasının, tanısal doğruluğu artırdığı ve amiloid PET pozitifliğiyle daha iyi bir korelasyon gösterdiği ileri sürülmektedir [16].

Beyin omurilik sıvısındaki Aβ peptidinin yaklaşık %30-50'sinin kan yoluyla temizlendiği tahmin edilmektedir. Bu durum, araştırmacıları Aβ'nin BOS yerine kan yoluyla tespit edilmesi konusunda teşvik etmiştir [17]. Son birkaç yılda, plazma Aβ'nin AH için biyobelirteç olarak kullanımına dair umut verici sonuçlar bildirilmiştir. Üç farklı kohort üzerinde yapılan bir çalışmada, dijital enzim bağlantılı immünosorbent assay (ELISA) yöntemi olan tek molekül analiz (SIMOA) platformu kullanılarak yapılan testlerde, plazma ve BOS Aβ1-42, Aβ1-40 seviyeleri ve Aβ1-42/Aβ1-40 oranı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur [18]. Plazma Aβ1-42/Aβ1-40 oranının, beyin Aβ yükü ile daha güçlü bir ilişkiye sahip olduğu ve yalnızca Aβ1-42 veya Aβ1-40'a kıyasla daha iyi tanısal ve prediktif doğruluğa sahip olduğu bildirilmiştir [19]. Ancak literatürde farklı sonuçlar da mevcuttur. Yine de, mevcut yüksek hassasiyete sahip teknolojilerle belirlenebilen plazma Aβ seviyelerinin AH patolojisinin tanısında rutin kullanım için hazır olup olmadığı hala tartışmalıdır [20, 21].

Tau

Sitoiskelet, hücrelerin şekillerini ve iç organizasyonlarını korurken, aynı zamanda hücrelerin temel fonksiyonlarını yerine getirmelerini sağlayacak mekanik desteği sağlar; bu fonksiyonlar arasında bölünme ve hareket gibi işlemler bulunur. Ökaryotik hücrelerin sitoiskeleti, filamentöz proteinlerden oluşur. Tüm sitoiskeletler, boyutları ve protein bileşimleri açısından farklılık gösteren üç ana yapıya sahiptir. Bunlardan biri mikrotübüllerdir (diğerleri aktin filamentleri ve ara çaplı filamentlerdir). Bir nöronun morfolojisi ve fonksiyonu, büyük ölçüde mikrotübüllere bağlıdır; bu yapı, nöronun aksonlarını ve dendritlerini şekillendirir ve sinyal alımı ve iletimi gibi farklı fonksiyonları yerine getirir [21, 22].

Tau, ağırlıklı olarak insan merkezi sinir sistemindeki (MSS) nöronlarda eksprese edilen, mikrotübüllerle ilişkili bir proteindir. Tau'nun temel işlevi, mikrotübüllerin yapısal stabilitesini sağlamak ve mikrotübüllerin tübülin adı verilen yapı taşlarının polimerizasyonunu düzenlemektir. Fizyolojik olarak, tau proteini sadece mikrotübülleri stabilize etmekle kalmaz, aynı zamanda genetik yapıyı düzenlemek, miyelinizasyon sürecini desteklemek, sinaptik plastisiteyi modüle etmek, demir dengesini sağlamak ve nörogenezde (yeni nöronların oluşumu) rol oynamaktadır. Bu nedenle tau, hem nöronal hem de genel beyin sağlığı için kritik bir proteindir [23, 24].

Patolojik olmayan koşullarda, tau, mikrotübülleri birleştirip organize eden çözünür, katlanmamış bir proteindir. Ancak AH gibi patolojik durumlarda tau, nörofibriler yumak (NFY) bileşenlerini oluşturan eşleşmiş helikal filamentler ve düz filamentler gibi çözünmeyen agregatlar oluşturur [25].

Tau İzoformları

Tau'nun ekspresyonu gelişimsel olarak düzenlenir; yani, tau proteininin üretimi belirli evrelerde ve belirli koşullarda değişir. Bu düzenleme, beyin gelişimi ve işlevselliği için kritik bir rol oynamaktadır. Yetişkin insan beyninde tau'nun fonksiyonu, belirli ekzonların (2, 3 ve 10), N terminalinin varlığı (0, 1 veya 2 N terminusu) ve 3 veya 4 tekrar eden mikrotübül bağlanma bölgesinin (3R veya 4R) varlığına bağlıdır. 6 farklı izoformu vardır. Her tau izoformu, mikrotübüller arasındaki mesafeyi düzenlemede önemli bir rol oynayan N terminal projeksiyon alanı, hücre sinyalleşmesine ve protein kinazlarla etkileşime yardımcı olan ve bol miktarda fosforilasyon bölgesi içeren prolin açısından zengin alan (PRR), prolin

açısından zengin alana bağlanan üç veya dört dahili tekrar içeren mikrotübül bağlanma bölgesi (MTBR) ve mikrotübül polimerizasyonunda rol oynayan C terminal alanından oluşur. Her bir izoform, beyin gelişimi sırasında farklı şekilde ifade edilen spesifik fizyolojik özelliklere sahiptir [26-28].

Normal insan beyninde 3R ve 4R tau izoformları genellikle 1:1 oranında bulunur. 2N tau izoformu ise insan beyninde zayıf bir şekilde ekspresyon gösterir ve mikrotübül bağlama bölgesinde 3R ve 4R içerme potansiyeline sahiptir. Bazı tauopatiler, 3R:4R tau oranındaki değişikliklerle karakterize edilir. Özellikle, ekzon 10'un kırpılması sonucu oluşan 3R ve 4R izoformları nörodejenerasyon ile ilişkilendirilmiştir. Altı tau izoformu da tauopatilerde mevcuttur: AH, Down sendromu, Niemann-Pick hastalığı tip C gibi hastalıklar 3R + 4R tauopatileri; Pick hastalığı 3R tauopatileri; Kortikobazal dejenerasyon (KBD), Huntington hastalığı (HH), progresif supranükleer palsi (PSP) gibi hastalıklar ise 4R tauopatileri olarak sınıflandırılır [29].

İlgili izoformları temsil eden BOS total tau (t-tau) seviyelerinin kognitif olarak sağlıklı bireylere göre artması, AH'de önemli bir bulgu olup, bu artışın nörodejenerasyona bağlı olduğu kabul edilmektedir [30]. Yüksek BOS t-tau seviyeleri, hafif kognitif bozukluktan (HKB) AH'ye hızlı geçiş, Alzheimer hastalarında hızlı kognitif gerileme ve artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir [31]. Ancak, Alzheimer hastalarının BOS t-tau konsantrasyonu, frontotemporal demans (FTD) veya vasküler demans (VaD) gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarla karşılaştırıldığında özgüllük oranı %50-60'a düşmektedir. Ayrıca BOS t-tau seviyeleri, akut hastalıklar (örneğin inme ve beyin travması) ve kronik nörodejeneratif hastalıklar (örneğin Creutzfeldt-Jakob hastalığı - CJD) gibi durumlarda da bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır [32]. Bu da, t-tau'nun AH'yi diğer demans türlerinden ayırt etmek için tanısal bir belirteç olarak kullanımını sınırlamaktadır [33]. Tau proteinleri, AH'ye özgü biyobelirteçler olmasa da, hastalığa özgü ve spesifik biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesinin, etkili bir teşhis aracı olabileceği gösterilmiştir [21, 34, 35]. Bu yüzden, nörodejenerasyonu veya akut nöronal hasarın şiddetini yansıtan bir "durum biyobelirteci" olarak önerilmektedir [36].

Tau Post-translasyonel Modifikasyonları

Tau da dahil olmak üzere herhangi bir proteinin post-translasyonel modifikasyonu, protein yapısını değiştirmeye ve fonksiyonel çeşitliliği düzenlemeye yardımcı olur. Ancak, bu durum patolojik bir durum değildir; patolojik koşullarda bu modifikasyonların oranları ve düzenleri değişir. İnsan tau proteini, fosforilasyon, kesilme, nitrasyon, glikasyon, glikozilasyon, ubikitinlenme ve poliaminasyon gibi çeşitli post-translasyonel modifikasyonlara uğrar [37].

Tau'nun birçok amino asidi, potansiyel fosforilasyon bölgeleri olarak işlev görür. Tau, serin, treonin ve tirozin üzerinde bulunan 85 potansiyel fosforilasyon noktasına sahiptir [38]. Tau'nun fosforilasyonu, protein kinazları ve fosfatazların aktiviteleriyle düzenlenir. Birçok çalışma, AH olan bireylerin beyinlerinde birden fazla protein kinazının aktivitesinin arttığını, fosfataz aktivitesinin ise azaldığını göstermiştir [37, 39]. Fizyolojik koşullarda, kinazlar ve fosfatazlar kontrollü ve dengeli bir şekilde çalışır [40]. Tipik olarak, tau proteininde 2 ila 3 mol fosfat bulunur; bu oran, tau'nun tübülinle etkileşime girmesini ve mikrotübül birleşmesini teşvik etmesini sağlar [35]. Ancak, ekspresyon, aktivasyon veya inhibisyon süreçlerindeki değişiklikler, kinaz/fosfataz dengesinin bozulmasına ve tau proteininin hiperfosforilasyonuna yol açar. Hiperfosforilasyon, tau proteinini mikrotübüllerden ayırarak mikrotübüllerin dağılmasına neden olur. Ancak, fosforilasyonun tau oluşumunu tetikleyen ana faktör olup olmadığı hala net değildir. Hiperfosforile olmuş tau proteinleri, NFY'ler oluşturmak üzere bir araya gelir [40]. AH'de görülen fosforile olmuş taunun (p-tau), fizyolojik koşullarda normalde bulunan fosfat miktarının yaklaşık iki veya üç katı kadar fosfat içerdiği bildirilmiştir [21, 35].

Tau fosforilasyon bölgelerinden en az 19 tanesinin Alzheimer hastalarının BOS'unda arttığı bildirilmiştir. Bunlar Ser46, Ser61, Thr111, Ser113, Thr153, Thr175, Thr181, Ser199, Ser202, Thr205, Ser208, Ser214, Thr217, Thr231, Ser235, Ser238, Ser258, Ser262 ve Ser396'dır [41]. AH'ye dair yapılan BOS çalışmaları, p-tau 181'in en çok incelenen form olduğunu ve Alzheimer hastalarında, sağlıklı bireylere göre, bu formun BOS seviyelerinin arttığını göstermektedir. Birçok araştırma, p-tau 181 seviyeleri ile beyindeki

nörofibriler inklüzyonların (NFT) oluşumu arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bugün, tau ile ilgili biyobelirteçler arasında BOS p-tau 181, altın standart kabul edilen bir parametre olarak yer almaktadır.

Plazma p-tau 181, AH'deki nöropatolojik değişikliklerle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Aβ-PET ve BOS p-tau 181 ölçümleriyle yüksek korelasyon gösterir. Ayrıca, AH'yi diğer tauopatilerden ayırt etmekte yüksek özgüllüğe sahip olup, Aβ-PET pozitif hastaları Aβ-PET negatif bireylerden ayırt edebilir ve demansta ilerlemeyi tahmin edebilir. Beyindeki tau yükü ve atrofi ile de güçlü bir korelasyonu vardır [19].

Ancak son çalışmalar, BOS p-tau 217'nin, amiloid ve tau PET ile daha güçlü bir korelasyon gösterdiğini ve AH demansını non-AH nörodejeneratif hastalıklardan ayırt etmede p-tau 181'den daha etkili olduğunu bildirmiştir [34]. Alzheimer hastalarında, BOS p-tau 217'nin konsantrasyonlarının p-tau 181'den birkaç kat daha yüksek olduğu ve yıllık artışlarının daha belirgin olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, plazma p-tau 217, Aβ-PET pozitif hastaları Aβ-PET negatif ve sağlıklı bireylerden ayırt etmede daha yüksek doğruluk gösterir ve AH riski taşıyan bireyleri tanımlamada da daha başarılıdır [19]. Bazı veriler, plazma p-tau 231 ve p-tau 181'in AH'nin ileri evrelerinde benzer performans gösterdiğini, ancak p-tau 231'in daha erken arttığını ve Aβ ile tau'nun PET ölçümleriyle daha güçlü bir korelasyon sergilediğini öne sürmektedir [42].

Biyobelirteç Potansiyeli Taşıyan Yeni Tau İzoformları

Yüksek BOS tau seviyelerinin, ölmekte olan nöronlar nedeniyle pasif tau salınımının artmasından mı, aktif tau aşırı üretiminden mi (sentez ve salınım), yoksa tau temizlenmesinin azalmasından mı kaynaklandığı henüz net değildir [25].

Tau'nun en yaygın kullanılan sıvı biyobelirteçleri, N-terminal veya orta-domaini (t-tau) veya 224. aa'ten kesilmiş ve 181, 217 ve 231 gibi fosforilasyon alanlarını içeren tau varyantlarını tanıyan antikorlarla takip edilir ve bu saptanan tau, total tau'dur. Protein dizileme ve kütle spektrometrik analizler, tau'nun karboksil terminal bölgesinin (243-406 kalıntıları) tau agregatlarının proteaza dirençli çekirdek birimlerini içerdiğini ve belirli bölgelerin hastalıklar arasında farklı olduğunu ortaya çıkarmıştır [43].

2018 yılında tau izoformlarının kinetiği üzerine yapılan çalışmada, tau'nun yarı ömrü, sağlıklı insanlardan elde edilen indüklenebilir pluripotent kök hücre (iPSC)-kökenli nöronlarda 6,74 ± 0,45 gün, sağlıklı insan MSS'sinde ise 23 ± 6,4 gün olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, 4R tau izoformları ve fosforile tau türlerinin, 3R izoformlarından ve fosforile edilmemiş tau'dan daha hızlı bir yıkılma ve yapılma hızına ve dolayısıyla daha kısa yarı ömürlere sahip olduğu bildirilmiştir. Bu durum, hücrelerin agregasyona eğilimli tau türlerini diğer tau formlarından farklı şekilde metabolize ettiğini düşündürmektedir. Ayrıca, fibrilizasyona daha yatkın tau türlerinin kinetik olarak daha hızlı olabileceği hipotezi de ileri sürülmektedir. Çalışmada Alzheimer hastalarında tau üretim hızının, amiloid plaklarının miktarıyla pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuş ve bu durum, amiloid plaklar ile tau fizyolojisi arasında biyolojik bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Tau'nun MTBR-N (243-254; 260-267) bölgesini içeren izoformlarının daha uzun, MTBR-C (348-357; 354-369) içerenlerinin ise daha kısa ekstraselüler yarı ömre sahip olduğu rapor edilmiştir [25]. Bu çalışma ile başlayan diğer araştırmalarda özellikle tau-MTBR bölgesi öne çıkmaya başlamıştır.

4R izoformuna özgü tau türleri olan MTBR-tau275 ve MTBR-tau282'nin, KBD, PSP, FTLD-MAPT ve AH beyinlerinde arttığı, ancak KBD, FTLD-MAPT ve AH bireylerinin BOS'larında kontrol grubu ve diğer FTLD-tau (örneğin Pick hastalığı) ile karşılaştırıldığında azaldığı gösterilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, BOS'taki MTBR-tau275 ve MTBR-tau282, KBD'yi kontrol grubundan ve diğer FTLD-tau hastalıklarından ayırt etmek için yüksek bir ayırıcı güce sahiptir (AUC = 0,886 ve ROC AUC = 0,889). Bu bulgular, BOS'taki MTBR-tau275 ve MTBR-tau282'nin, birincil tauopatilerin tanısına yardımcı olabilecek potansiyel biyobelirteçler olduğunu göstermektedir [44].

Yakın zamanda, 243 bölgesini içeren tau'nun mikrotübül bağlama bölgesinin (MTBR-tau243), çözünmeyen tau agregatlarının izlenmesini sağlayabilecek yeni bir BOS biyobelirteci olabileceği bildirilmiştir [43]. MTBR-tau243 seviyelerinin, BOS p-tau türlerinin aksine, çözünmeyen tau agregatlarıyla birlikte arttığı rapor edilmiştir.

BOS pT217/T217, pT181/T181 ve pT231/T231, A+T− grubunda en yüksek artış oranına sahipken, A+T+ grubunda daha düşük bir artış oranı göstermiştir. Bu durum, bu biyobelirteçlerin artış oranlarının, tau patolojisinin en belirgin şekilde arttığı hastalığın ileri evrelerinde platoya ulaştığını göstermektedir. Buna karşın, BOS pT205/T205 ve MTBR-tau243, A+T+ grubunda en yüksek artış oranına sahip olup, bu durum tau patolojisindeki artışlarla uyum göstermektedir. Özellikle, BOS MTBR-tau243, A+T+ grubunda A+T− grubuna kıyasla daha hızlı bir artış göstermiştir. Ancak, pT205/T205'in artış oranı, A+T+ ve A+T− grupları arasında tek başına önemli bir fark göstermemiştir. Bu bulgular, BOS MTBR-tau243'ün tau-PET pozitif bireylerde AH'nin ilerleyişini en iyi şekilde yansıttığını göstermektedir. Ek olarak, MTBR-tau243 ve pT205/T205'in tek bir modelde kombinasyonu, diğer tek sıvı biyobelirteçlere kıyasla tau-PET yükünü en iyi şekilde gösteren belirteçler olarak öne çıkmaktadır [45].

Farklı bir çalışmada, 27 farklı tau varyantı saptanmıştır. Tau'nun N-terminalini içeren N-123 tau'nun, MSS ve periferik sinir sistemi (PSS) tarafından üretilen genel tau metabolizması için bir belirteç olabileceği önerilmektedir. N-224 tau izoformunun ise nöron spesifik olduğu, yumaklar içinde bulunduğu, BOS'a salındığı ve AH'de artış gösterdiği rapor edilmiştir. Ancak, N-224 tau'nun, p-tau ve t-tau ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir. Araştırmacılar, N-224 tau ve tau yayılması, yumak patolojisi ve bilişsel gerileme arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmektedir [46].

Altı ana tau izoformunun yanı sıra, "büyük tau" olarak adlandırılan ve daha az çalışılmış bir tau izoformu da bulunmaktadır. Bu izoform, MAPT ekzon 4a ("büyük ekzon"-753 nt) ve 6'nın dahil edilmesiyle üretilir. "Büyük tau" isminin de belirttiği gibi, bu atipik izoform, N-terminal projeksiyon bölgesinin önemli ölçüde uzamış olması nedeniyle, altı ana tau izoformundan (352 ile 441 amino asit arasında değişen) çok daha büyüktür (758 amino asit). 1990'ların başında ilk kez tanımlandığından beri, büyük tau'nun PSS'de baskın tau izoformu olduğu düşünülmekte ve bu nedenle alternatif bir ad olarak "PNS-tau" olarak da anılmaktadır [47]. Çok yeni olarak yapılan bir çalışmada büyük tau ile ilgili ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Büyük tau'nun ekspresyon seviyesinin, tau patolojisinden korunmuş olan serebellum ve beyin sapında önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Büyük tau, tipik AH ile ilişkili hiperfosforilasyonu göstermez ve daha etkin bir şekilde ubikitinlenerek hızlı bir şekilde parçalanır. Ayrıca, büyük tau'nun mikrotübül bağlanma kapasitesi belirgin şekilde yüksektir ve agregasyon eğilimi çok daha düşüktür. Bilişsel olarak normal kontrol bireyleri ile karşılaştırıldığında, Alzheimer hastalarının patolojiye dirençli serebellumlarında daha yüksek seviyede büyük tau saptanırken, patolojiye duyarlı kortekste ise üretiminin azaldığı bildirilmiştir. Bu bulgular, tau kırpılmasının düzenlenmesi yoluyla büyük tau izoformunun arttırılmasını sağlayacak terapötik müdahalelerin potansiyel bir yol olabileceğini düşündürmektedir [48].

Nörofilament Hafif Zincir (NfL)

Nörofilamentler, 10 nm çapında olan ve nöronlar ile aksonlarda bol miktarda bulunan, tip IV ara filamentleridir. Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'inde, dört farklı polipeptit alt biriminden oluşan kompleks yapılar (heteropolimerler) oluştururlar: hafif (NfL, 68 kD), orta (NfM, 95 kD) ve ağır (NfH, 115 kD) nörofilamentler ve α-interneksin. Periferik Sinir Sistemi (PSS)'nde ise NfL, NfM, NfH ve periferin alt birimleri bulunur [49]. Bu nörofilamentler, nöronların şeklinin korunmasında kritik bir rol oynar, çünkü elastik lifli yapıları ve uzun yarı ömürleri sayesinde hücre iskeletinin stabilitesini sağlarlar. Ayrıca, elektriksel impulsların iletimi, sinaptik plastisite, sinaptik veziküllerin hareketi ve genel sinaptik fonksiyonların düzenlenmesinde de önemli işlevler üstlenirler. Bu fonksiyonlar, nörofilamentlerin sinir hücreleri ve iletişiminin düzgün işleyişi için ne kadar kritik olduğunu gösterir [50, 51].

Nörodejenerasyonun sıvı biyobelirteçleri arasında NfL, özellikle umut verici bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır [52]. NfL, nöronlar öldüğünde BOS'a salınır ve kan dolaşımına geçebilir. Ancak, NfL'nin AH gibi hastalıklar için özgül bir biyobelirteç olmadığını belirtmek önemlidir [53]. NfL, farklı nörolojik hastalıklarda, özellikle aksonal hasar ile orantılı olarak artmaktadır [54]. Bu nedenle, NfL, sadece bir nöronal hasar (özellikle aksonal hasar) belirteci olarak kabul edilir, ancak spesifik bir hastalığa özgü değildir [51, 52].

NfL seviyeleri, çoğu nörolojik hastalıkta, özellikle inflamatuar, nörodejeneratif, travmatik ve serebrovasküler hastalıklarla ilişkilidir. Bu hastalıklarda NfL, sinir hücrelerinin ve aksonlarının zarar gördüğünü gösteren önemli bir işaretçi olabilir. İlginç bir şekilde, NfL seviyeleri, hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Daha yüksek NfL seviyeleri, çoğu nörodejeneratif hastalıkta hızlı hastalık ilerlemesi ve beyin atrofisi ile ilişkilidir. Dolayısıyla, NfL'nin seviyeleri, bir hastalığın ne kadar ilerlediğini ve nörodejenerasyonun şiddetini yansıtabilir [54].

BOS'taki NfL konsantrasyonu, oldukça yüksek olduğu için birçok ölçüm teknolojisiyle kolayca tespit edilebilir. Ancak, kan örneklerinde NfL ölçümü yapmak daha zordur, çünkü ELISA gibi geleneksel yöntemlerin duyarlılığı, düşük NfL konsantrasyonlarını tespit etmek için yeterli değildir. Bunun yerine, daha hassas yöntemler geliştirilmiştir ve özellikle dijital ELISA platformları, kan örneklerinde NfL'yi ölçmek için yaygın olarak kullanılır [20].

Serumdaki NfL seviyeleri, plazmadakilerden genellikle daha yüksektir [20]. Bununla birlikte, serum ve plazmadaki NfL konsantrasyonları ile BOS'taki NfL seviyeleri arasında oldukça güçlü bir korelasyon vardır [55]. NfL'nin kan dolaşımındaki değişim oranları, zihinsel fonksiyonlardaki azalma, BOS'taki Aβ1-42 ve p-tau biyobelirteçlerinde değişiklikler, hippokampal hacim kaybı ve FDG-PET hipometabolizması ile de ilişkilidir. Yani, NfL'nin kan seviyeleri hem nörolojik bozulmanın derecesiyle hem de beyin fonksiyonlarının ne kadar etkilendiğiyle paralel bir şekilde değişir [20, 51].

Glial Fibriler Asidik Proteini (GFAP)

GFAP, tip III ara filament proteinlerinden biridir ve astroglial hücrelerin ana sitoiskelet yapısından sorumludur [56]. GFAP, astroglial hücrelerin mekanik gücünü korumak ve çevresindeki nöronları desteklemek için kritik bir rol oynar [57]. Ayrıca, astroglial hücrelerin hareketliliği ve mitozu, kan-beyin bariyerinin (BBB) ve miyelin bütünlüğünün korunması gibi işlevlere sahiptir [58]. GFAP, nöronları aşırı nörotransmitterler ve yaralanmalardan koruma, vezikül trafiği ve otofajiyi düzenleme, ayrıca sinaptik plastisiteyi destekleme işlevleri de üstlenir [59].

MSS'de bulunmasının yanı sıra, GFAP, PSS'deki miyelinlenmemiş Schwann hücrelerinde ve enterik sinir sistemini oluşturan enterik glial hücrelerde de bulunur [60]. Özellikle AH, Down sendromu ve kronik epilepsi gibi nörolojik hastalıklarla ilişkilendirilen patolojik durumlarda GFAP seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir [61]. Patolojik durumlarda astroglial hücreler, "reaktif astroglial hücreler" olarak adlandırılır ve bu hücreler GFAP gibi proteinleri aşırı üretir. Reaktif astroglial hücreler, AH gibi hastalıklarda nöroinflamasyon süreçlerine katkıda bulunarak, sitokinler, inflamatuar mediatörler, nitrik oksit (NO) ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi maddeleri salarak nöronal hasara neden olabilirler [62]. GFAP, astroglial hücrelerin yapısal bir çerçevesi olduğundan, hasar gören astroglial hücreler çevrelerine GFAP salarlar. Salınan GFAP, bozulmuş bir KBB veya glimfatik akış yoluyla kana geçebilir [63, 64]. Alzheimer hastalarında, GFAP ekspresyonu, Aβ plaklarının çevresindeki bölgelerde daha yüksek seviyelerde bulunur ve tau birikimiyle paralel olarak artar [51, 65].

Sağlıklı bireylerde GFAP seviyeleri genellikle düşük seviyelerdedir. Ancak AH'de GFAP seviyeleri artar ve bu artış, Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) gibi nörolojik test skorları ile korelasyon gösterir. Bu durum, GFAP'nin reaktif astrogliozis ve Aβ patolojisini izlemek ve tespit etmek için duyarlı bir kan biyobelirteci olabileceğini gösterir. GFAP'nin, AH'nin ilerleyişi hakkında bilgi verdiği ve nörolojik hasarın şiddetini yansıttığı düşünülebilir. Bu biyobelirteç, klinik pratiğe, özellikle hastalık ilerlemesinin izlenmesinde önemli katkı sağlayabilir [51, 66].

BOS GFAP konsantrasyonları, ELISA gibi geleneksel immünolojik testler ile ölçülebilir [67, 68]. Ancak ELISA, özellikle kan örneklerinde GFAP'ı güvenilir şekilde ölçmekte yetersiz kalabilir [69], çünkü nörolojik hastalıkların çoğunda GFAP seviyeleri genellikle düşük seviyelerde (10^{-14} M ile 10^{-10} M arasında) bulunur [70]. Bu nedenle, son yıllarda dijital ELISA platformu gibi ileri teknolojiler, kan örneklerinde GFAP seviyelerinin daha hassas bir şekilde ölçülmesini sağlamıştır [71]. Ayrıca, elektrokemilüminesans (ECL) tabanlı immünolojik testler ve kütle spektrometrisi (MS) gibi diğer yöntemler de GFAP ölçümü için kullanılabilir [57]. Ancak, SIMOA'nın özellikle düşük seviyelerde bile hassas ölçümler yapabilmesi, bu teknolojiyi daha avantajlı kılmaktadır [51, 72].

Amiloidojenik Proteinlerin Agregasyon Kinetiğini Ölçen Biyobelirteç Testleri

Amiloid fibril yapısına sahip proteinlerin, prion benzeri enfeksiyon parçacıkları gibi hücreden hücreye geçip yayıldığı gösterilmiştir. Bu özelliği taşıyan ilk tanımlanan protein prion proteinidir ve günümüzde bu özelliklere sahip proteinler, "alternatif konformasyonlar kazanan ve kendiliğinden çoğalabilen proteinler" olarak tanımlanmaktadır [73]. Bu proteinler, yalnızca protein konformasyonundaki değişiklikler aracılığıyla, DNA dizisi fark etmeksizin kendilerini çoğaltabilir ve yayılabilirler.

Amiloid proteinlerinin kendiliğinden çoğalma özelliği, tanı testlerinin geliştirilmesinde kullanılmıştır. 2001 yılında, bu temele dayalı olarak ilk kez Protein Misfolding Cyclic Amplification Assay (PMCA) [74] ve daha sonra real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) testi geliştirilmiştir [75]. RT-QuIC testi, ante-mortem ilk test olup, sporadik CJD tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu teknik, peptitlerin agregasyon kinetiğini izler ve hastaları agregasyon hızlarına göre ayırt eder [76, 77].

Bu teknikte, doğrudan biyoaktif protein tohumlarını ölçen bir yöntem kullanılır; hastalıkla özgül "protein tohumları", doğal rekombinant protein monomerleri kullanılarak amiloid fibrillerini uzatmak için kendini çoğaltır [76, 78]. Prion hastalıklarının ante-mortem tanısı için kullanılan bu teknik, şimdi tüm sinükleopatilerin tanısı için büyük ilgi görmekte olup, aSyn seed amplification assay (SAA) (aSyn tohum çoğaltma testi) olarak da anılmaktadır [79, 80]. Aβ, tau ve ayrıca htt, SOD1 ve TDP-43 proteinlerinin prion benzeri bir mekanizma ile yayılabildiği ve agregasyon kinetiklerinin takip edilebilme potansiyelleri gösterilmiştir [73, 81-83]. Ancak söz konusu proteinler için çalışmalar henüz başlangıç aşamasındadır.

Biyobelirteç Potansiyeli Taşıyan Diğer Proteinler

Kognitif bozuklukların heterojen yapısı ve özellikle demans türlerinin birbirine benzeyen semptomlar ve klinik bulgular sergilemesi, ayırıcı tanının klinik açıdan zorlu hale gelmesine neden olmaktadır. BOS Aβ1-42 ve tau, özellikle AH tanısında geçerli ve güvenilir biyobelirteçler olarak kabul edilmekle birlikte farklı nörolojik bozukluklar ve demans türleri arasında düşük spesifiklik gösterdikleri bilinmektedir. Kognitif bozuklukların geniş yelpazesi göz önüne alındığında, bu hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılabilecek yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, nörodejeneratif hastalıklarda biriken proteinlerle doğrudan ilişkili olmayan ancak nörodejenerasyon sürecinin farklı yönlerini yansıtan sinaptik ve nöroinflamatuar proteinler, ayırıcı ve erken tanıda destekleyici olabileceği düşünülen aday biyobelirteçler olarak son zamanlarda gündeme gelmiştir [84-86].

Sinaptik Proteinler

Sinaps kaybı ve işlev bozukluğunun altında yatan mekanizmalar halen tam olarak anlaşılmamış olsa da, çoğu MSS hastalığında görülen en erken süreçlerden birinin sinaptik aktivite ve sinaps yoğunluğundaki azalma olduğuna ve hatta bunun nöron kaybından önce meydana geldiğine dair önemli kanıtlar bulunmaktadır [87, 88]. Bu nedenden dolayı, sinaptik proteinlerin araştırılması, hastalıkların erken tanısına ve patolojik mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlama potansiyeline sahiptir [89, 90]. Sinaptik işlev bozukluğunu değerlendirmeye yönelik biyobelirteçler, proteinin lokalizasyonuna bağlı olarak presinaptik ve postsinaptik biyobelirteçler olarak sınıflandırılabilir. Presinaptik biyobelirteçler arasında büyüme ilişkili protein-43 (GAP-43), sinaptozom ilişkili protein-25 (SNAP-25) ve nöronal pentraksinler (NPTX) bulunurken, postsinaptik biyobelirteç olarak nörogranin (Ng) öne çıkmaktadır [88].

Büyüme İlişkili Protein-43 (GAP-43)

Nöromodulin olarak da bilinen GAP-43, nöronal bağlantıların oluşumu, nöronal rejenerasyon ve bellek oluşumunda önemli rol oynayan presinaptik bir proteindir [91, 92]. GAP-43 ekspresyonu ve fosforilasyonundaki değişiklikler çeşitli nörodejeneratif hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Alzheimer hastalarının beyinlerinde, özellikle hippokampus gibi hafızayla ilişkili bölgelerde GAP-43 seviyelerinin azaldığı ve bu azalmanın sinaptik kayıp ve kognitif gerilemeyle korele olduğu gösterilmiştir. Beyinde azalan GAP-43 seviyesinin sinaptik plastisite ve nörogenezde görülen bozulmalarla ilişkili olabileceğini ve AH'de görülen hafıza bozukluklarına yol açabileceğini ileri sürülmektedir. Çalışmalar, Alzheimer hastalarının BOS GAP-43 seviyesinin, sağlıklı kontroller ve FTD hastalarıyla

karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermiştir [50, 93]. Yakın zamanda yayınlanan retrospektif bir çalışmada, BOS GAP-43'ün hafif kognitif bozukluğu olan hastalarda ve Alzheimer hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksek olduğu ve demans hastaları arasında iyi bir ayrım gücü sergilediği görülmüştür [94]. Benzer şekilde, Lewy cisimcikli demans (LCD) ve Parkinson hastalarının BOS GAP-43 seviyesinde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli bir artış olduğu bildirilmiştir [95].

Sinaptozom İlişkili Protein-25 (SNAP-25)

Çözünür N-etilmaleimid-duyarlı faktör bağlanma protein reseptör (SNARE) kompleksinin bir bileşeni olan SNAP-25, sinaptik vezikül ekzositozunun düzenlenmesine rol alan presinaptik bir proteindir. Veziküle ilişkili membran proteini (VAMP) ve sintaksinlerle birlikte sinaptik veziküllerin presinaptik membrana birleşmesine aracılık eder. SNAP-25 seviyesinin Alzheimer hastalarının kortikal beyin bölgelerinde azaldığı gösterilmiş ve bunun sinaptik işlev bozukluğunu veya dejenerasyonu yansıttığı ileri sürülmüştür [96, 97]. Kontrollerle karşılaştırıldığında BOS SNAP-25 seviyesinin, prodromal Alzheimer ve Alzheimer hastalarında BOS çekirdek biyobelirteçleri ile benzer şekilde önemli ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir [90]. Yapılan çalışmalar, SNAP-25 düzeylerinin preklinik AH'de daha yüksek olduğunu ve SNAP-25'in sinaps dejenerasyonunu yansıtan yararlı ve erken bir AH biyobelirteci olabileceğini öne sürmektedir [98-100]. BOS SNAP-25 seviyesinin kognitif işlevlerle negatif korelasyon gösterdiği [90, 101], hippokampal atrofi ile ilişkili olduğu ve HKB'den AH'ye dönüşümü tahmin edebildiği bildirilmiştir [98]. Ayrıca, beyin SNAP-25 ekspresyonunun, FTD, LCD ve VaD dahil olmak üzere AH dışı çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda da azaldığı görülmektedir [102, 103].

Nöronal Pentraksinler (NPTX)

NPTX'ler, pentraksin ailesinin bir parçası olan üç proteinden (NPTX1, NPTX2 ve NPTXR) oluşan bir ailedir [104]. NPTX'ler sinaptogenez, sinaptik plastisite, homeostaz, sinaps eleminasyonu, toksinlerin nöronlardan temizlenmesi ve nörit büyümesinde rol oynar [105]. NPTX2, üç NPTX arasında en yaygın şekilde eksprese edilendir [52]. NPTX2 ekspresyonu ve işlevindeki değişiklikler çeşitli nörodejeneratif hastalıkla ilişkilendirilmiştir. NPTX'lerin, AH'deki sinaptik fonksiyon bozukluğu ve sinaptik kayıptan büyük ölçüde etkilenen bölgeler olan neokorteks ve hippokampustaki ekspresyonları nedeniyle AH'de potansiyel biyobelirteç adayları olabilecekleri düşünülmektedir [106]. Alzheimer hastalarının BOS NPTX2 seviyesinin azaldığı ve kognitif gerilemenin şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. NPTX2 seviyesinin azalmasının uyarıcı/inhibe edici dengeyi bozabileceği ve AH'de gözlemlenen sinaptik fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği düşünülmektedir. Özellikle, düşük NPTX2 seviyesinin AH'nin erken tanısı için bir biyobelirteç olabileceği önerilmiştir. [88]. NPTX2 seviyesinin HKB ve Alzheimer hastalarının BOS'unda azaldığı ve hem hafif AH hem de HKB'de kognitif azalmayı tahmin edebildiği bildirilmiştir. Özellikle, BOS NPTX2 seviyeleri Aβ1-42 ve Tau'yu içeren modellerle birleştirildiğinde, tüm kognitif ölçümlerdeki düşüş oranını tahmin etmek için modele önemli bir değer katmış ve AH'de umut vadeden bir prognostik biyobelirteç olarak öne çıkmıştır [100].

Nörogranin (Ng)

Ng, sinaptik plastisite ve bellek oluşumunda önemli rol oynayan, kalmodulin kullanılabilirliğini düzenleyerek sinaptik gücü artıran postsinaptik bir proteindir [107, 108]. Postmortem çalışmalar, Alzheimer hastalarında pariyetal ve temporal korteks ile hippokampusta Ng seviyelerinin azaldığını ortaya koymuştur [109, 110]. Meta-analiz çalışmaları, BOS Ng seviyesinin HKB'de sağlıklı bireylere kıyasla, AH'de ise hem sağlıklı bireylere hem de HKB'ye kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiş ve BOS Ng seviyesinin bir tanı aracı olarak kullanılabileceğinin altını çizmiştir [111, 112]. Parkinson hastalığı (PH), FTD, DLB, PSP ve multipl sistem atrofisi (MSA) gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda BOS Ng seviyesinin değişmediğine dair bulgular, Ng'nin AH'ye özgü bir biyobelirteç olabileceğine işaret etmektedir [113-115]. Ayrıca, Ng düzeylerinin amiloid patolojisi olan bireylerde bilişsel gerilemeyi öngörebildiği ve AH'nin klinik öncesi aşamalarında meydana gelen patolojik değişiklikleri yansıtabilen bir biyobelirteç olarak rol oynayabileceği öne sürülmektedir [116].

Nöroinflamatuar Proteinler

Kitinaz-3 Benzeri Protein 1 (CHI3L1/YKL-40)

Kitinaz-3 benzeri protein 1 (CHI3L1/YKL-40), esas olarak astrositler tarafından eksprese edilen bir proteindir. Mikroglia tarafından başlatılan ve astrositler tarafından koordine edilen nöroinflamasyon süreci de dahil olmak üzere, çok

çeşitli yaralanma ve onarım yanıtlarında ana düzenleyici rolü üstlendiği bildirilmiştir [117]. Beyinde CHI3L1/YKL-40 seviyesinin, inme, lentiviral ensefalit, travmatik beyin hasarı, Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS), multipl skleroz (MS) ve AH gibi çeşitli nörolojik bozukluklarda artış gösterdiği bildirilmiştir [118, 119]. BOS CHI3L1/YKL-40 seviyesinin, birçok akut ve kronik nöroinflamatuar durumun yanı sıra HKB, AH ve FTD gibi nörodejeneratif hastalıklarda da yükseldiği rapor edilmiştir [120, 121]. Ancak VaD, LCD ve Parkinson hastalığı demansında (PHD) böyle bir artış gözlemlenmemiştir [122]. Ayrıca yapılan çalışmalar, AH'nin en erken evrelerinde, hatta kognitif semptomların gelişmesinden bile önce BOS CHI3L1/YKL-40 seviyesinin yüksek olduğunu göstermiştir [123]. Bu bulgular CHI3L1/YKL-40'ın hem nörodejeneratif hastalıkların ayırıcı tanısında hem de özellikle AH için erken tanıda potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir.

Miyeloid Hücrelerde Eksprese Edilen Tetikleyici Reseptör 2 (sTREM2)

Miyeloid Hücrelerde Eksprese Edilen Tetikleyici Reseptör 2 (TREM2), bir transmembran protein olarak mikroglial fagositoz ve inflamatuar uyaranlara verilen yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenmektedir [124]. TREM2, ektodomaininin proteazlar tarafından kırpılması sonucu çözünebilen bir varyant (sTREM2) olarak ekstraselüler alana salınır [125]. Yapılan çalışmalar, TREM2 genindeki mutasyonların AH riski ile güçlü bir ilişkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur [126, 127]. Çok sayıda araştırma, BOS sTREM2 seviyelerinin AH'nin izlenmesi ve prognozu için önemli bir biyobelirteç olduğunu vurgulamaktadır [128]. BOS sTREM2 seviyelerinin, AH'nin erken semptomatik evrelerinde ve ALS patolojisinin başlangıç evrelerinde anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir [129]. Özellikle geç başlangıçlı AH'nin erken semptomatik döneminde belirgin şekilde yükselen BOS sTREM2 seviyelerinin, hastalık evresine bağlı olarak değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. Bu durum, sTREM2'nin AH'nin izlenmesi ve prognozu için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir [130]. Ayrıca, VaD hastalarında serum sTREM2 seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin şekilde daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu, serum sTREM2 seviyelerinin, VaD'ı diğer kognitif bozukluklardan ayırt etmede kullanılabilecek değerli bir biyobelirteç olabileceğine işaret etmektedir [131].

Kaynaklar

1. Strimbu, K. and J.A. Tavel, What are biomarkers? Curr Opin HIV AIDS, 2010. 5[6]: p. 463-6.
2. Dursun, E., D. Gezen-Ak, and B. Bilgic, Demans Tanısında Sıvı Biyobelirteçler. 1 ed. 2024, Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitapevleri.
3. Jack, C.R., Jr., et al., Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement, 2011. 7[3]: p. 257-62.
4. Jack, C.R., Jr., et al., Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. Alzheimers Dement, 2024. 20[8]: p. 5143-5169.
5. Veerabhadrappa, B., et al., Detection of amyloid beta peptides in body fluids for the diagnosis of alzheimer's disease: Where do we stand? Crit Rev Clin Lab Sci, 2020. 57[2]: p. 99-113.
6. Takami, M., et al., gamma-Secretase: successive tripeptide and tetrapeptide release from the transmembrane domain of beta-carboxyl terminal fragment. J Neurosci, 2009. 29[41]: p. 13042-52.
7. Liu, L., et al., Identification of the Abeta37/42 peptide ratio in CSF as an improved Abeta biomarker for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement, 2023. 19[1]: p. 79-96.
8. Braun, G.A., et al., Amyloid-beta peptide 37, 38 and 40 individually and cooperatively inhibit amyloid-beta 42 aggregation. Chem Sci, 2022. 13[8]: p. 2423-2439.
9. Cullen, N., et al., Association of CSF Abeta[38] Levels With Risk of Alzheimer Disease-Related Decline. Neurology, 2022. 98[9]: p. e958-e967.
10. Quartey, M.O., et al., The Abeta[1-38] peptide is a negative regulator of the Abeta[1-42] peptide implicated in Alzheimer disease progression. Sci Rep, 2021. 11[1]: p. 431.
11. Schultz, S.A., et al., gamma-Secretase activity, clinical features, and biomarkers of autosomal dominant Alzheimer's disease: cross-sectional and longitudinal analysis of the Dominantly Inherited Alzheimer Network observational study (DIAN-OBS). Lancet Neurol, 2024. 23[9]: p. 913-924.
12. Tarasoff-Conway, J.M., et al., Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. Nat Rev Neurol, 2015. 11[8]: p. 457-70.
13. Blennow, K., et al., Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. Trends Pharmacol Sci, 2015. 36[5]: p. 297-309.
14. Randall, C., et al., Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease in healthy elderly. Front Biosci (Landmark Ed), 2013. 18[3]: p. 1150-73.
15. Leuzy, A., et al., Current advances in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease. Curr Opin Neurol, 2021. 34[2]: p. 266-274.
16. Molinuevo, J.L., et al., Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. Acta Neuropathol, 2018. 136[6]: p. 821-853.
17. Roberts, K.F., et al., Amyloid-beta efflux from the central nervous system into the plasma. Ann Neurol, 2014. 76[6]: p. 837-44.
18. Janelidze, S., et al., Plasma beta-amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease. Sci Rep, 2016. 6: p. 26801.
19. Pais, M.V., O.V. Forlenza, and B.S. Diniz, Plasma Biomarkers of Alzheimer's Disease: A Review of Available Assays, Recent Developments, and Implications for Clinical Practice. J Alzheimers Dis Rep, 2023. 7[1]: p. 355-380.
20. Li, D. and M.M. Mielke, An Update on Blood-Based Markers of Alzheimer's Disease Using the SiMoA Platform. Neurol Ther, 2019. 8(Suppl 2): p. 73-82.
21. Alaylioglu, M., E. Dursun, and D. Gezen Ak, Ana biyobelirteclerin molekuler ozellikleri ve biyolojik sivilardaki (beyin omurilik sivisi ve kan) varliklari, in Demans Tanisinda Sivi Biyobelirtecler, D. Gezen Ak, E. Dursun, and B. Bilgic, Editors. 2024, Ankara Nobel Tip Kitabevleri: Ankara. p. 1-8, in press.
22. Kelliher, M.T., H.A. Saunders, and J. Wildonger, Microtubule control of functional architecture in neurons. Curr Opin Neurobiol, 2019. 57: p. 39-45.
23. Sotiropoulos, I., et al., Atypical, non-standard functions of the microtubule associated Tau protein. Acta Neuropathol Commun, 2017. 5[1]: p. 91.
24. Sexton, C.E., et al., Novel avenues of tau research. Alzheimers Dement, 2024. 20[3]: p. 2240-2261.
25. Sato, C., et al., Tau Kinetics in Neurons and the Human Central Nervous System. Neuron, 2018. 97[6]: p. 1284-1298 e7.
26. Wang, Y. and E. Mandelkow, Tau in physiology and pathology. Nat Rev Neurosci, 2016. 17[1]: p. 5-21.
27. Chong, F.P., et al., Tau Proteins and Tauopathies in Alzheimer's Disease. Cell Mol Neurobiol, 2018. 38[5]: p. 965-980.
28. Paterno, G., et al., Reassessment of Neuronal Tau Distribution in Adult Human Brain and Implications for Tau Pathobiology. Acta Neuropathol Commun, 2022. 10[1]: p. 94.
29. Goedert, M. and M.G. Spillantini, Ordered Assembly of Tau Protein and Neurodegeneration. Adv Exp Med Biol, 2019. 1184: p. 3-21.
30. Visser, P.J., et al., Cerebrospinal fluid tau levels are associated with abnormal neuronal plasticity markers in Alzheimer's disease. Mol Neurodegener, 2022. 17[1]: p. 27.
31. Hawksworth, J., E. Fernandez, and K. Gevaert, A new generation of AD biomarkers: 2019 to 2021.Ageing Res Rev, 2022. 79: p. 101654.
32. Lee, J.C., et al., Diagnosis of Alzheimer's disease utilizing amyloid and tau as fluid biomarkers. Exp Mol Med, 2019. 51[5]: p. 1-10.
33. Hampel, H., et al., Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer's disease.Exp Gerontol, 2010. 45[1]: p. 30-40.
34. Janelidze, S., et al., Cerebrospinal fluid p-tau217 performs better than p-tau181 as a biomarker of Alzheimer's disease. Nat Commun, 2020. 11[1]: p. 1683.

35. Holper, S., R. Watson, and N. Yassi, Tau as a Biomarker of Neurodegeneration. Int J Mol Sci, 2022. 23[13].
36. Blennow, K. and H. Hampel, CSF markers for incipient Alzheimer's disease. Lancet Neurol, 2003. 2[10]: p. 605-13.
37. Yang, J., et al., Complicated Role of Post-translational Modification and Protease-Cleaved Fragments of Tau in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. Mol Neurobiol, 2024. 61[7]: p. 4712-4731.
38. Noble, W., et al., The importance of tau phosphorylation for neurodegenerative diseases. Front Neurol, 2013. 4: p. 83.
39. Jouanne, M., S. Rault, and A.S. Voisin-Chiret, Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents. Eur J Med Chem, 2017. 139: p. 153-167.
40. Tiwari, S., et al., Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. Int J Nanomedicine, 2019. 14: p. 5541-5554.
41. Xia, Y., S. Prokop, and B.I. Giasson, "Don't Phos Over Tau": recent developments in clinical biomarkers and therapies targeting tau phosphorylation in Alzheimer's disease and other tauopathies. Mol Neurodegener, 2021. 16[1]: p. 37.
42. Janelidze, S., et al., Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease. Brain, 2023. 146[4]: p. 1592-1601.
43. Horie, K., et al., CSF tau microtubule binding region identifies tau tangle and clinical stages of Alzheimer's disease. Brain, 2021. 144[2]: p. 515-527.
44. Horie, K., et al., CSF tau microtubule-binding region identifies pathological changes in primary tauopathies. Nat Med, 2022. 28[12]: p. 2547-2554.
45. Horie, K., et al., CSF MTBR-tau243 is a specific biomarker of tau tangle pathology in Alzheimer's disease. Nat Med, 2023. 29[8]: p. 1954-1963.
46. Cicognola, C., et al., Novel tau fragments in cerebrospinal fluid: relation to tangle pathology and cognitive decline in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol, 2019. 137[2]: p. 279-296.
47. Goedert, M., M.G. Spillantini, and R.A. Crowther, Cloning of a big tau microtubule-associated protein characteristic of the peripheral nervous system. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992. 89[5]: p. 1983-7.
48. Chung, D.C., et al., The big tau splice isoform resists Alzheimer's-related pathological changes.bioRxiv, 2024.
49. Yuan, A., et al., Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017. 9[4].
50. McGrowder, D.A., et al., Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease: Current Evidence and Future Perspectives. Brain Sci, 2021. 11[2].
51. Şengül-Yediel, B., P. Sordu, and D. Gezen Ak, Alzheimer patogenezine spesifik olmayan diger sivi biyobelirtecleri, in Demans Tanisinda Sivi Biyobelirtecler, D. Gezen Ak, E. Dursun, and B. Bilgic, Editors. 2024, Ankara Nobel Tip Kitabevleri: Ankara. p. 9-11, in press.
52. Leuzy, A., et al., Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. EMBO Mol Med, 2022. 14[1]: p. e14408.
53. Rabbito, A., et al., Biochemical Markers in Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci, 2020. 21[6].
54. Gabelli, C., Blood and cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease. Journal of Laboratory and Precision Medicine, 2020. 5.
55. Zetterberg, H., Applying fluid biomarkers to Alzheimer's disease. Am J Physiol Cell Physiol, 2017. 313[1]: p. C3-C10.
56. Eng, L.F., R.S. Ghirnikar, and Y.L. Lee, Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years [1969-2000]. Neurochem Res, 2000. 25[9-10]: p. 1439-51.
57. Yang, Z. and K.K. Wang, Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. Trends Neurosci, 2015. 38[6]: p. 364-74.
58. McCall, M.A., et al., Targeted deletion in astrocyte intermediate filament (Gfap) alters neuronal physiology. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. 93[13]: p. 6361-6.
59. Shibuki, K., et al., Deficient cerebellar long-term depression, impaired eyeblink conditioning, and normal motor coordination in GFAP mutant mice. Neuron, 1996. 16[3]: p. 587-99.
60. Laranjeira, C., et al., Glial cells in the mouse enteric nervous system can undergo neurogenesis in response to injury. J Clin Invest, 2011. 121[9]: p. 3412-24.
61. Kamphuis, W., et al., Glial fibrillary acidic protein isoform expression in plaque related astrogliosis in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging, 2014. 35[3]: p. 492-510.
62. Wilhelmsson, U., et al., Redefining the concept of reactive astrocytes as cells that remain within their unique domains upon reaction to injury. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. 103[46]: p. 17513-8.
63. Chodobski, A., B.J. Zink, and J. Szmydynger-Chodobska, Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury. Transl Stroke Res, 2011. 2[4]: p. 492-516.
64. Mestre, H., Y. Mori, and M. Nedergaard, The Brain's Glymphatic System: Current Controversies.Trends Neurosci, 2020. 43[7]: p. 458-466.
65. Teunissen, C.E., et al., Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. Lancet Neurol, 2022. 21[1]: p. 66-77.
66. Oeckl, P., et al., Glial Fibrillary Acidic Protein in Serum is Increased in Alzheimer's Disease and Correlates with Cognitive Impairment. J Alzheimers Dis, 2019. 67[2]: p. 481-488.
67. Petzold, A., et al., An ELISA for glial fibrillary acidic protein. J Immunol Methods, 2004. 287[1-2]: p. 169-77.
68. Rosengren, L.E., C. Wikkelso, and L. Hagberg, A sensitive ELISA for glial fibrillary acidic protein: application in CSF of adults. J Neurosci Methods, 1994. 51[2]: p. 197-204.

69. Czeiter, E., et al., Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study. EBioMedicine, 2020. 56: p. 102785.
70. Abdelhak, A., et al., Serum GFAP as a biomarker for disease severity in multiple sclerosis. Sci Rep, 2018. 8[1]: p. 14798.
71. Rissin, D.M., et al., Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations. Nat Biotechnol, 2010. 28[6]: p. 595-9.
72. Hogel, H., et al., Serum glial fibrillary acidic protein correlates with multiple sclerosis disease severity.Mult Scler, 2020. 26[2]: p. 210-219.
73. Jucker, M. and L.C. Walker, Propagation and spread of pathogenic protein assemblies in neurodegenerative diseases. Nat Neurosci, 2018. 21[10]: p. 1341-1349.
74. Saborio, G.P., B. Permanne, and C. Soto, Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. Nature, 2001. 411[6839]: p. 810-3.
75. Atarashi, R., et al., Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. Nat Med, 2011. 17[2]: p. 175-8.
76. Dong, T.T. and K. Satoh, The Latest Research on RT-QuIC Assays-A Literature Review. Pathogens, 2021. 10[3].
77. Fiorini, M., et al., High Diagnostic Accuracy of RT-QuIC Assay in a Prospective Study of Patients with Suspected sCJD. Int J Mol Sci, 2020. 21[3].
78. Standke, H.G. and A. Kraus, Seed amplification and RT-QuIC assays to investigate protein seed structures and strains. Cell Tissue Res, 2023. 392[1]: p. 323-335.
79. Bargar, C., et al., Streamlined alpha-synuclein RT-QuIC assay for various biospecimens in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Acta Neuropathol Commun, 2021. 9[1]: p. 62.
80. Concha-Marambio, L., et al., Seed amplification assay for the detection of pathologic alpha-synuclein aggregates in cerebrospinal fluid. Nat Protoc, 2023. 18[4]: p. 1179-1196.
81. Pan, K.M., et al., Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. 90[23]: p. 10962-6.
82. Olanow, C.W. and S.B. Prusiner, Is Parkinson's disease a prion disorder? Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. 106[31]: p. 12571-2.
83. Bassil, F., et al., Amyloid-Beta (Abeta) Plaques Promote Seeding and Spreading of Alpha-Synuclein and Tau in a Mouse Model of Lewy Body Disorders with Abeta Pathology. Neuron, 2020. 105[2]: p. 260-275 e6.
84. Sabbagh, M.N., et al., Increasing Precision of Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease Using a Combined Algorithm Incorporating Clinical and Novel Biomarker Data. Neurol Ther, 2017. 6(Suppl 1): p. 83-95.
85. Solje, E., et al., State-of-the-Art Methods and Emerging Fluid Biomarkers in the Diagnostics of Dementia-A Short Review and Diagnostic Algorithm. Diagnostics (Basel), 2021. 11[5].
86. Klyucherev, T.O., et al., Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease.Transl Neurodegener, 2022. 11[1]: p. 25.
87. Masliah, E., et al., Altered expression of synaptic proteins occurs early during progression of Alzheimer's disease. Neurology, 2001. 56[1]: p. 127-9.
88. Camporesi, E., et al., Fluid Biomarkers for Synaptic Dysfunction and Loss. Biomark Insights, 2020. 15: p. 1177271920950319.
89. Heurling, K., et al., Synaptic vesicle protein 2A as a potential biomarker in synaptopathies. Mol Cell Neurosci, 2019. 97: p. 34-42.
90. Brinkmalm, A., et al., SNAP-25 is a promising novel cerebrospinal fluid biomarker for synapse degeneration in Alzheimer's disease. Mol Neurodegener, 2014. 9: p. 53.
91. Benowitz, L.I. and A. Routtenberg, GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. Trends Neurosci, 1997. 20[2]: p. 84-91.
92. Sjogren, M., et al., CSF levels of tau, beta-amyloid[1-42] and GAP-43 in frontotemporal dementia, other types of dementia and normal aging. J Neural Transm (Vienna), 2000. 107[5]: p. 563-79.
93. Sjogren, M., et al., The cerebrospinal fluid levels of tau, growth-associated protein-43 and soluble amyloid precursor protein correlate in Alzheimer's disease, reflecting a common pathophysiological process. Dement Geriatr Cogn Disord, 2001. 12[4]: p. 257-64.
94. Tible, M., et al., Dissection of synaptic pathways through the CSF biomarkers for predicting Alzheimer disease. Neurology, 2020. 95[8]: p. e953-e961.
95. Remnestal, J., et al., CSF profiling of the human brain enriched proteome reveals associations of neuromodulin and neurogranin to Alzheimer's disease. Proteomics Clin Appl, 2016. 10[12]: p. 1242-1253.
96. Shimohama, S., et al., Differential involvement of synaptic vesicle and presynaptic plasma membrane proteins in Alzheimer's disease. Biochem Biophys Res Commun, 1997. 236[2]: p. 239-42.
97. Brinkmalm, A., et al., Targeting synaptic pathology with a novel affinity mass spectrometry approach.Mol Cell Proteomics, 2014. 13[10]: p. 2584-92.
98. Zhang, H., et al., Cerebrospinal fluid synaptosomal-associated protein 25 is a key player in synaptic degeneration in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther, 2018. 10[1]: p. 80.

99. Sutphen, C.L., et al., Longitudinal decreases in multiple cerebrospinal fluid biomarkers of neuronal injury in symptomatic late onset Alzheimer's disease. Alzheimers Dement, 2018. 14[7]: p. 869-879.
100. Galasko, D., et al., Synaptic biomarkers in CSF aid in diagnosis, correlate with cognition and predict progression in MCI and Alzheimer's disease. Alzheimers Dement (N Y), 2019. 5: p. 871-882.
101. Wang, S., et al., APOE epsilon4 is associated with higher levels of CSF SNAP-25 in prodromal Alzheimer's disease. Neurosci Lett, 2018. 685: p. 109-113.
102. Bereczki, E., et al., Synaptic proteins predict cognitive decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. Alzheimers Dement, 2016. 12[11]: p. 1149-1158.
103. Sinclair, L.I., H.M. Tayler, and S. Love, Synaptic protein levels altered in vascular dementia.Neuropathol Appl Neurobiol, 2015. 41[4]: p. 533-43.
104. Garlanda, C., et al., Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. Annu Rev Immunol, 2005. 23: p. 337-66.
105. Clayton, K.B., et al., NP1 regulates neuronal activity-dependent accumulation of BAX in mitochondria and mitochondrial dynamics. J Neurosci, 2012. 32[4]: p. 1453-66.
106. Uhlen, M., et al., Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. Science, 2015. 347[6220]: p. 1260419.
107. Zhong, L., et al., Neurogranin enhances synaptic strength through its interaction with calmodulin.EMBO J, 2009. 28[19]: p. 3027-39.
108. Zhong, L. and N.Z. Gerges, Neurogranin and synaptic plasticity balance. Commun Integr Biol, 2010. 3[4]: p. 340-2.
109. Kvartsberg, H., et al., The intact postsynaptic protein neurogranin is reduced in brain tissue from patients with familial and sporadic Alzheimer's disease. Acta Neuropathol, 2019. 137[1]: p. 89-102.
110. Saunders, T., et al., Neurogranin in Alzheimer's disease and ageing: A human post-mortem study.Neurobiol Dis, 2023. 177: p. 105991.
111. Mavroudis, I.A., et al., A meta-analysis on CSF neurogranin levels for the diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Aging Clin Exp Res, 2020. 32[9]: p. 1639-1646.
112. Liu, W., et al., Neurogranin as a cognitive biomarker in cerebrospinal fluid and blood exosomes for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Transl Psychiatry, 2020. 10[1]: p. 125.
113. Wellington, H., et al., Increased CSF neurogranin concentration is specific to Alzheimer disease.Neurology, 2016. 86[9]: p. 829-35.
114. Piccoli, T., et al., Biomarkers Related to Synaptic Dysfunction to Discriminate Alzheimer's Disease from Other Neurological Disorders. Int J Mol Sci, 2022. 23[18].
115. Portelius, E., et al., Cerebrospinal fluid neurogranin concentration in neurodegeneration: relation to clinical phenotypes and neuropathology. Acta Neuropathol, 2018. 136[3]: p. 363-376.
116. Kester, M.I., et al., Neurogranin as a Cerebrospinal Fluid Biomarker for Synaptic Loss in Symptomatic Alzheimer Disease. JAMA Neurol, 2015. 72[11]: p. 1275-80.
117. Connolly, K., et al., Potential role of chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1/YKL-40) in neurodegeneration and Alzheimer's disease. Alzheimers Dement, 2023. 19[1]: p. 9-24.
118. Bonneh-Barkay, D., et al., YKL-40 expression in traumatic brain injury: an initial analysis. J Neurotrauma, 2010. 27[7]: p. 1215-23.
119. Llorens, F., et al., YKL-40 in the brain and cerebrospinal fluid of neurodegenerative dementias. Mol Neurodegener, 2017. 12[1]: p. 83.
120. Craig-Schapiro, R., et al., YKL-40: a novel prognostic fluid biomarker for preclinical Alzheimer's disease. Biol Psychiatry, 2010. 68[10]: p. 903-12.
121. Alcolea, D., et al., Relationship between beta-Secretase, inflammation and core cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis, 2014. 42[1]: p. 157-67.
122. Janelidze, S., et al., Cerebrospinal fluid neurogranin and YKL-40 as biomarkers of Alzheimer's disease.Ann Clin Transl Neurol, 2016. 3[1]: p. 12-20.
123. Muszynski, P., et al., YKL-40 as a Potential Biomarker and a Possible Target in Therapeutic Strategies of Alzheimer's Disease. Curr Neuropharmacol, 2017. 15[6]: p. 906-917.
124. Zhao, Y., et al., TREM2 Is a Receptor for beta-Amyloid that Mediates Microglial Function. Neuron, 2018. 97[5]: p. 1023-1031 e7.
125. Piccio, L., et al., Identification of soluble TREM-2 in the cerebrospinal fluid and its association with multiple sclerosis and CNS inflammation. Brain, 2008. 131(Pt 11): p. 3081-91.
126. Rodriguez-Vieitez, E. and N.J. Ashton, Plasma sTREM2: a potential marker of cerebrovascular injury in neurodegenerative disorders. Brain, 2021. 144[11]: p. 3283-3285.
127. Guerreiro, R., et al., Novel compound heterozygous mutation in TREM2 found in a Turkish frontotemporal dementia-like family. Neurobiol Aging, 2013. 34[12]: p. 2890 e1-5.
128. Hu, S., et al., Age Matching Is Essential for the Study of Cerebrospinal Fluid sTREM2 Levels and Alzheimer's Disease Risk: A Meta-Analysis. Front Aging Neurosci, 2021. 13: p. 775432.
129. Jay, T.R., V.E. von Saucken, and G.E. Landreth, TREM2 in Neurodegenerative Diseases. Mol Neurodegener, 2017. 12[1]: p. 56.

130. Suarez-Calvet, M., et al., Early increase of CSF sTREM2 in Alzheimer's disease is associated with tau related-neurodegeneration but not with amyloid-beta pathology. Mol Neurodegener, 2019. 14[1]: p. 1.
131. Wang, Q., et al., Association study of serum soluble TREM2 with vascular dementia in Chinese Han population. Int J Neurosci, 2020. 130[7]: p. 708-712.

9

Demans Genetiği ve Klinik Yaklaşımda Yeri

EBRU ERZURUMLUOĞLU GÖKALP[1], SEVİLHAN ARTAN[2]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakütesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
ORCID: 0000-0002-1275-5174

[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakütesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
ORCID: 0000-0001-7658-6309

Demans, bellek, dil, yürütücü işlevler ve diğer kognitif işlevlerde bozulma ile seyreden, genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan ve bireyin günlük yaşam aktivitelerini ciddi şekilde etkileyen klinik bir sendromdur. Dünya genelinde artan yaşam süresiyle birlikte demans vakalarının sayısı giderek artmakta; bu durum sadece hasta ve ailesi için değil, sağlık sistemleri ve toplumlar açısından da önemli bir yük oluşturmaktadır. Demans etiyolojisi oldukça heterojendir ve bu durum tanı, tedavi ve izlem süreçlerini karmaşık hale getirmektedir. Alzheimer hastalığı, demansın en yaygın nedeni olmakla birlikte; Frontotemporal demans (FTD), Lewy cisimcikli demans ve daha nadir görülen genetik sendromlara bağlı demans türleri de klinik pratikte önemli yer tutmaktadır.

Son yıllarda genetik alanındaki ilerlemeler, demans etiyopatogenezine ilişkin bilgimizi önemli ölçüde genişletmiştir. Özellikle yüksek penetranslı monogenik mutasyonların saptanması, hastalığın erken başlangıçlı ve ailesel formlarının anlaşılmasında çığır açıcı olmuştur. *APP* (Amyloid Precursor Protein), *PSEN1* (Presenilin 1) ve *PSEN2* (Presenilin 2) genlerindeki mutasyonlar erken başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığının temel nedenleri arasında yer alırken; *MAPT, GRN* ve *C9orf72* gibi genlerdeki mutasyonlar Frontotemporal demansın genetik temelini oluşturmaktadır. Bu genetik bozukluklar yalnızca hastalığın gelişiminde rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda hastalığın fenotipik çeşitliliğini ve klinik seyrini de belirleyen önemli etmenlerdir.

Buna ek olarak, demansın geç başlangıçlı sporadik formlarında da genetik yatkınlığın önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle *APOE* ε4 aleli, geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı için bilinen en güçlü genetik risk faktörüdür. Bununla birlikte, son dönem genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), hastalığa katkıda bulunabilecek çok sayıda düşük etkili varyant tanımlamıştır. Bu bulgular, demansın genetik temelinin poligenik yapısını da ortaya koymaktadır.

Genetik bilginin klinik uygulamalara entegrasyonu, yalnızca tanı süreçlerini desteklemekle sınırlı kalmamakta; aynı zamanda hastalık riskinin belirlenmesi, genetik danışmanlık, tedavi hedeflerinin belirlenmesi ve hastalık modifiye edici tedavilere uygun hasta alt gruplarının tanımlanması gibi alanlarda da büyük önem taşımaktadır. Bu kitap bölümünde, klinik pratikte sık karşılaşılan demans tiplerinin genetik temelleri ele alınacak bu bilgilerin klinik uygulamalardaki yeri değerlendirilecektir.

I. Alzheimer Hastalığı

Demans vakalarının yaklaşık %50-75'ini oluşturan Alzheimer hastalığı (AH), ilk olarak 1906'da Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. AH, hafıza, düşünme, öğrenme ve davranışı etkileyen bozulmuş bilişsel işlevlerle karakterize progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Şu anda dünya çapında yaklaşık 50 milyon kişi AH'den etkilenmiştir [1,2]. Yaş, hastalık için en önemli risk faktörlerinden biri olduğundan, yaşlı bireylerin artan nüfusu nedeniyle bu sayının önümüzdeki yıllarda önemli ölçüde artması beklenmektedir. Hastalığın hala kesin bir tedavisi olmadığı göz önüne alındığında, büyük bir halk sağlığı endişesi oluşturmaktadır. Genel olarak AH, birincil semptomların ortaya çıkış yaşına göre erken başlangıçlı AH (EBAH) ve geç başlangıçlı AH (GBAH) olarak ikiye ayrılmaktadır. EBAH yaklaşık %1-6 vaka ile nadir görülen bir formken GBAH başlangıç yaşı 65'in üzerinde olanlarda daha yaygındır. EBAH hastalarının otozomal dominant kalıtım kalıbı özelliğinden dolayı kalıtsallığı %92-100 dolaylarındadır. Bunun aksine, GBAH vakalarında dominant nitelikli gen etkisi bulunmamaktadır. Tahmini kalıtsallık oranı %60-80 olup AH pozitif aile öyküsü sıklıkla gözlenir [3].

Olguların nöropatolojik ayırt edici özellikleri, amiloid-β (Aβ) peptidinden oluşan ve sıklıkla distrofik nöritlerle çevrili diffüz ve nöritik amiloid plakların hücre dışı birikimi ve hiperfosforile protein tau (p-tau)'dan oluşan nörofibriler yumakların (NFT'ler) intranöronal birikimidir. Bu patolojik özelliklere gliozis ile nöronal ve sinaptik kayıp eşlik eder. Bazı çalışmalar daha büyük bir nöropatolojik yük veya daha genç hastalarda medial temporal lobun dışına uzanan daha yaygın bir patoloji bildirmiş olsa da genel olarak EBAH ve GBAH hastalarının patolojik özellikleri büyük ölçüde benzerdir ve hastalığın son evresinde iki AH grubunu başlangıç yaşı dışında herhangi bir kriterle ayırt etmek oldukça zordur [4].

Monogenik Alzheimer Hastalığı: *APP, PSEN1, PSEN2*

EBAH vakalarının %35 ila %60'ında en az bir etkilenmiş birinci derece akraba bulunmaktadır ve bu familyal EBAH vakalarının %10 ila %15 kadarında otozomal dominant kalıtım kalıbı gözlenmektedir. AH ile ilgili araştırmaların çoğu, familyal Alzheimer hastalığı olan bireyler üzerinde yapılan incelemeler yoluyla yürütülmüştür. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı ailelerine odaklanan bağlantı analizlerinde otozomal dominant kalıtım kalıbı gösteren Amiloid Prekürsör Protein (*APP*), Presenilin 1 (*PSEN1*) ve Presenilin 2 (*PSEN2*) olmak üzere üç gen tanımlanmıştır.

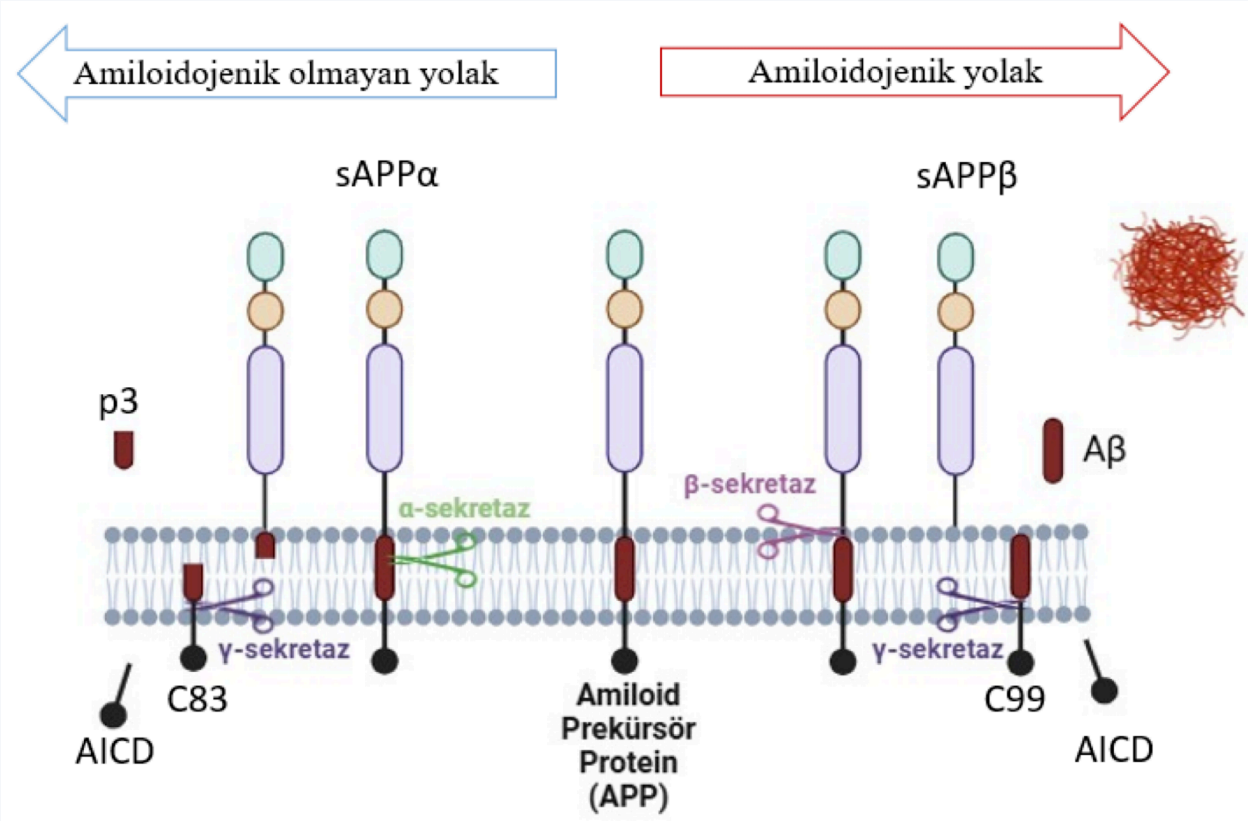
- Amiloid-Beta Prekürsör Protein (*APP*; OMIM: 104760)

Amiloid prekürsör protein, kromozom 21q21.3'te lokalize *APP* geni tarafından kodlanan bir tip I membran proteinidir. *APP* geni vücutta farklı dokularda yaygın olarak eksprese edilmesine rağmen en yüksek ekspresyon düzeyi beyindeki nöronal dokularda bulunmaktadır. Alternatif splicing (tek bir genden birden fazla mRNA ve proteinin oluşumuna olanak sağlayan mekanizma) ile dokuya özgü farklı mRNA izoformları üretilir ve bunlardan üçü APP695, APP751 ve APP770'tir. Bu üç izoformun hepsi amiloid beta üretme kapasitesine sahiplerdir. APP751 ve APP770 izoformları çoğunlukla nöronal olmayan dokularda bulunurken, APP695 baskın olarak nöronlarda bulunur. *APP*'nin nörogenez ve farklılaşma, sinaptik mekanizmalar, hücre döngüsü ve kalsiyum metabolizması ile ilişkili çeşitli işlevleri bulunmaktadır [5].

Aβ peptidinin üretimi APP'nin enzimatik işlenmesinden kaynaklanır. APP, küçük bir hücre içi C-terminal alanı, bir Aβ peptid bölgesi ve büyük bir hücre dışı N-terminal alanı ile karakterize edilen bir tip I integral transmembran glikoprotein olarak tanımlanır. Membran yerleşimli APP'nin klevajı iki ayrı yoldan proteolitik işlemle gerçekleşmektedir: amiloidojenik yolak ve amiloidojenik olmayan yolak. Şekil 1'de özetlendiği gibi α-, β- ve γ-sekretazlar APP'nin kesiminde merkezi bir rol oynamaktadır. Amiloidojenik olmayan yolak, α-sekretazın N-terminal ekstraselüler çözünür APP alanını (sAPPα) ve membrana bağlı C83 parçasını serbest bırakmasıyla başlar. α-sekretaz APP'yi Aβ domaininden keser ve bunun sonucunda çözünür bir alfa-APP fraksiyonu (sAPPα) ve bir karboksi-terminal parçası (CTF-α) oluşur. Bu bölünme Aβ'nin daha fazla üretimini önlemektedir. C83, daha sonra γ-sekretaz tarafından kesilerek patojenik olmayan bir ekstraselüler P3 peptidini ve AICD (APP intracellular domain) oluşturmaktadır [6,7]. P3, Aβ'nin

aksine kümeleşme eğiliminden yoksun çözünür bir peptiddir.

Amiloidojenik yolakta ise, APP β-sekretaz ve γ-sekretaz kompleksi tarafından ardışık olarak proteolitik klevaja uğrar. β-sekretaz kesiminin ardından, çözünür bir beta-amiloid öncü proteini (sAPPβ) ve 99 amino asitlik bir APP karboksi-terminal parçası (C99) oluşmaktadır. Daha sonra γ-sekretaz tarafından ikinci kesim gerçekleşerek, Aβ37, Aβ38, Aβ39, Aβ40, Aβ42 ve Aβ43 dahil olmak üzere çeşitli zincir uzunluklarında amiloid peptitler üretebilir. Bunlar arasında, Aβ42 ve Aβ40 beyindeki iki ana Aβ türünü oluşturmaktadır. Çözünür Aβ40, çözünür Aβ42'den çok daha bol olmasına rağmen, Aβ42, daha yüksek bir kümeleşme eğilimi gösterir [6]. Genel olarak APP'nin işlenmesindeki bozukluklar, senil plaklar halinde yüksek oranda oligomerize olan ve kümeleşen Aβ40 ve Aβ42 monomerlerinin üretimine yol açmaktadır.



Şekil 1. APP'nin proteolitik işlenmesinin şematik gösterimi.
(APP: Amiloid Prekürsör Protein; AICD: APP intracellular domain)

Otozomal dominant AH için tanımlanan ilk genetik neden *APP* mutasyonlarıdır. Erken başlangıçlı familyal AH'de *PSEN1*'den sonra gözlenen en yaygın genetik nedendir ve tahmini mutasyon sıklığı %1'dir [8]. *APP* V717I, kalıtsal AH ile bağlantılı olduğu bulunan ilk gen mutasyonudur. Bu mutasyon Aβ birikiminin stabilitesini etkileyebilmekte, proteinin mRNA düzeyindeki translasyonel düzenlemesini değiştirebilmekte veya amiloid birikimini teşvik etmek için uzun Aβ salgılanmasını arttırabilmektedir. Bugüne kadar *APP*'de 50'den fazla yüksek penetrans gösteren patojenik varyant tanımlanmıştır. Bu varyantların çoğu 16 ve 17. ekzonlarda, α-sekretaz kesim bölgesinin yakınında, Aβ peptidinin merkezi kısmında veya γ-sekretaz bölgesinin yakınında yer almaktadır [9]. Mutasyonun etkisi genellikle bulunduğu lokasyona bağlı olarak değişiklik göstermektedir. *APP*'deki mutasyonlarının çoğu, Aβ40/42 oranlarını değiştirebilen ve daha uzun, agrege olmaya daha yatkın Aβ peptitleri üretilmesine neden olabilen, γ-sekretaz kesim bölgesinin yakınında kümelenmiş olan varyantlardır. Ancak İsveç mutasyonu

(K670N/M671L) gibi β-sekretaz kesim bölgesinin yakınında meydana gelen mutasyonlar, toplam Aβ üretiminin artmasıyla sonuçlanıyor gibi görünmektedir. Aβ alanındaki mutasyonlar ise Aβ peptitlerinin hidrofobisitesini ve agregasyon eğilimini değiştirerek plak yükünde artışa yol açmaktadır [10,11].

Şimdiye kadar çalışmaların çoğu *APP* patojenik varyantlarının hastalık mekanizmasına etkisi üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak mutasyon taşıyan vakaların fenotipik özelliklerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Son yıllarda yayınlanan en geniş hasta serisiyle yapılan bir çalışmada *APP* varyant taşıyıcılarının hastalık başlangıç yaş ortalaması 50,7 [31-65] olarak saptanmıştır. Ancak başlangıç yaşının, aynı aile içinde bile etkilenen bireyler arasında önemli ölçüde farklı olabileceği belirtilmiştir. Amnezi vakaların çok yüksek bir kısmında ilk semptom olarak gözlenmektedir. Hastalar nadiren saf progresif amnezi gösterirler ve genellikle birden fazla bilişsel alanda bozulma gözlenir. Davranışsal ve psikolojik bozukluklar sıklıkla demansın ilerleyen safhalarında ortaya çıkar. Bunların arasında depresyon ve anksiyete gibi duygusal belirtiler en sık görülenleridir ancak halüsinasyon ve hezeyanlar da bildirilmiştir. Aynı zamanda A673V, A692G ve E693del *gibi APP* mutasyonları olan bazı hastalarda ekstrapiramidal semptomlar, miyoklonus, nöbetler, spastik parapleji ve ataksi gibi nörolojik semptomlar da tanımlanmıştır [8].

Alzheimer hastalığı ve Down sendromu arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. *APP* geninin lokalize olduğu 21. Krozomun trizomisi bu genin dozajındaki artış sebebiyle Down sendromlu vakalarda erken yaşlarda demans patolojisine neden olmaktadır. *APP* lokus duplikasyonları otozomal dominant EBAH serilerinde farklı sıklıklarda tanımlanmıştır. 21. kromozomda bulunan bu kopya sayısı varyantı (CNV), komşu bölgelerde lokalize genlerle birlikte gözlenebileceği gibi sadece *APP* genini de içerebilir. Ancak *APP* duplikasyon taşıyıcılarının fenotipi ile duplike lokusun boyutu veya dahil edilen genler arasında bir korelasyon tanımlanmamıştır. Bu lokus içindeki temel genin *APP* olduğu düşünülmektedir. *APP*'in yüksek düzeydeki ekspresyonunun EBAH ve/veya serebral amiloid anjiyopati (Cerebral Amyloid Angiopathy - CAA)'ye neden olduğu gösterilmiştir [12]. Bununla birlikte son yıllarda *APP* triplikasyonları ve duplikasyonu arasında klinik olarak bir farklılık gözlenmediği bildirilmiştir [13]. Son yıllarda farklı *APP* duplikasyon boyutuna sahip hastaların incelendiği bir çalışmada vakaların %90,2'sinde majör nörobilişsel bozukluklar, %41,4'ünde amnestik AH klinik tanısı ve belirgin epizodik bellek bozukluğu, %9,7'sinde ise belirgin davranış bozukluğu gözlenmiştir. Semptomatik intraserebral kanamalar hastaların %29,2'sinde ve nöbetler %51,2'sinde bildirilmiştir [14]. Sonuç olarak, klinik görünüm ne olursa olsun EBAH veya CAA'da nöbet görülmesi *APP* duplikasyonlarının incelenmesi açısından önemli bir bulgudur. Bu vakalarda ilave olarak kopya sayısı varyantlarının incelenmesi önerilmektedir.

- Presenilin 1 (*PSEN1*; OMIM: 104311)

Presenilin-1'i kodlayan ve kromozom 14q24.2 'de lokalize *PSEN1* genindeki mutasyonlar, familyal Alzheimer hastalığının en sık görülen nedenir. Bu gendeki patojenik varyantlar otozomal dominant EBAH vakalarının yaklaşık %70-80'ini oluşturmaktadır [15]. PSEN1 proteini, sitozol ve lümen içinde yer alan halkalarla bağlantılı dokuz transmembran (TM) domaininden oluşur. PSEN1'de TM6 ve TM7 bölgelerinde yer alan ve γ-sekretaz aktivitesi için önemli olan iki katalitik aspartat rezidüsü (Asp275 ve Asp385) tanımlanmıştır. PSEN1, γ-sekretaz kompleksinin bir parçası olarak amiloid prekürsör proteini (APP) ile Notch, nicastrin ve hücresel adezyon modifikörü (MOCA) gibi çeşitli proteinlerle etkileşime girmektedir. Bunun yanı sıra apopitoz, kalsiyum metabolizması veya hücre adezyonunda rol oynayan proteinlerin de etkileşime girdiği gösterilmiştir. Bu bulgular, PSEN1'in çok işlevli bir protein olabileceğini göstermektedir [16].

PSEN1 mutasyonlarının çoğunun Aβ üretimini doğrudan etkilediği doğrulanmıştır. APP'den Aβ'nin proteolitik kesimini sağlayan γ-sekretaz kompleksinin katalitik bir alt birimi olarak görev yapan *PSEN1* genindeki mutasyonlar Aβ40 üretiminin azalması veya uzun amiloid-beta (Aβ42) üretiminin artmasına neden olarak Aβ42/40 oranında değişikliğe yol açmaktadır [17]. Ayrıca, PSEN'lerin alternatif yollar aracılığıyla nörodejenerasyona da katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Örneğin, Notch sinyal yolunda önemli rolleri bulunmaktadır. PSEN1, Notch bileşenlerini (örneğin Notch1) keserek bu bileşenlerin Golgi sistemi aracılığıyla hücre zarına taşınmasını kolaylaştırabilir. Normal koşullarda *PSEN1*, hücre sağkalımını destekleyebilir çünkü *PSEN1* mutasyonları (örneğin Leu286Val veya Met146Val), mitokondriyal bozukluklar veya kalsiyum dengesizliği gibi amiloid-

bağımsız yollarla apopitoz oranında artışa neden olabilir [16].

Bugüne kadar *PSEN1*'de 300'den fazla patojenik mutasyon tanımlanmıştır ve bunların %70'i genin 5., 6., 7. ve 8. eksonlarda meydana gelir. Klasik erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı fenotiplerine ek olarak, Frontotemporal demans, Parkinson hastalığı, Lewy cisimcikli demans veya spastik paraparezi gibi birkaç atipik AH veya AH dışı fenotipte *PSEN1* mutasyonları tanımlanmıştır. Hastaların çoğu 40'lı veya 50'li yaşlarda fenotipik özellikleri gösterir, ancak hastalığın daha genç yaşta (20'li ve 30'lu yaşlarda) başladığı vakalarda tanımlanmıştır [18,19]. *PSEN1* mutasyonlarının çoğu missense mutasyonlar olmakla birlikte küçük delesyonlar ve insersiyonlar da tanımlanmıştır [20].

PSEN1 mutasyonları klinik fenotipte belirgin heterojenlik, davranışsal ve psikiyatrik özellikler, parkinsonizm, miyoklonus, epileptik nöbetler, spastik paraparezi, frontal davranış değişiklikleri, afazi, serebellar ataksi ve bilişsel gerileme ile ilişkilidir. Başlangıç yaşı mutasyona göre farklılık göstermektedir ve *PSEN1* mutasyonu olan bireylerde *APP* mutasyonu olanlara göre daha genç yaşta başlangıç göstermektedir. Miyoklonus ve nöbetler en yaygın ek nörolojik özelliklerdir. Miyoklonus, *PSEN1* mutasyonu olan hastaların %47'sinde ve *APP* mutasyonu olan hastaların %33'ünde görülür. *PSEN1* mutasyonu olan bir dizi hastada piramidal (%25), ekstrapiramidal (%14) veya serebellar (%4) belirtiler gözlenmiştir [21].

Mutasyonlar *PSEN1* geni boyunca her yerde meydana gelir; ancak, kodon 200'den önce veya sonra konumlarına göre, farklı nöropatolojik özelliklerle ilişkilidirler. Genin N-terminal bölgesinde, yani kodon 200'den önce mutasyonu olan hastaların klinik seyir boyunca nöbet ve miyoklonus geliştirme olasılığı daha yüksektir. Oysa vizyospasyal bozukluk ve spastik paraparezi için bunun tersi geçerlidir. Genin C-terminal bölgesinde, yani kodon 200'den sonraki *PSEN1* mutasyonları, N-terminal bölge (200. kodondan önceki) mutasyonlarına kıyasla daha geç başlangıçlı, daha şiddetli amiloid anjiyopati ve nörogörüntelmede daha fazla beyaz cevher hiperintensitesi ile ilişkilendirilmiştir [22].

- Presenilin 2 (*PSEN2*; OMIM: 600759)

Kromozom 1q42.13'de lokalize olan *PSEN2* geni tarafından kodlanan Presenilin 2 proteini, γ-sekretaz kompleksinin katalitik çekirdeğini oluşturmakta ve *PSEN1* gibi Aβ oluşumundan sorumludur. Bunun yanı sıra proinflamatuar yanıt, mitokondriyal işlev, ubikuitin ve otofaji gibi çeşitli hücresel süreçlerin modülasyonunda yer alan çok işlevli bir proteindir [9]. Primer olarak nöronlarda eksprese edilir ve *PSEN1* gibi, *PSEN2*'deki mutasyonlar da Aβ42 ile Aβ40 oranını arttırarak AH'nin patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır [22]. AH ile ilişkili 30'dan fazla *PSEN2* mutasyonu tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar γ-sekretaz klevaj bölgesindeki APP prosesini etkilemektedir. Örneğin, L166P mutasyonları Aβ üretimini azaltırken G384A mutasyonu Aβ42 üretimini arttırır [23].

PSEN1 mutasyon taşıyıcılarıyla karşılaştırıldığında, *PSEN2* mutasyon taşıyıcıların hastalık başlangıç yaşı daha geç (45-85 yaş arası), hastalık süresi nispeten daha uzun ve hastalık ifadesi daha değişkendir. Penetrans yüksektir ancak tam değildir. Klinik olarak, *PSEN2* mutasyonları taşıyan hastalar sporadik AH'yi taklit edebilir ancak sıklıkla frontotemporal demans benzeri bir klinik sunumla da ilişkilidirler [22].

PSEN2 mutasyonlarının nadir görülmesi sebebiyle genotip-fenotip korelasyonu konusunda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu vakalarda hafıza ve yürütücü işlevlerde erken ve ilerleyici kusurlar yaygındır ve adlandırmada nispeten azalma görülür. Aynı zamanda nöbetler, halüsinasyonlar, psikotik özelliklerle ve bazı nadir vakalarda şiddetli amiloid anjiyopati ve hemorajik inmeyle de ilişkili olduğu tespit edilmiştir [24]. Ancak klinik aynı mutasyonu taşıyan aile üyeleri arasında bile oldukça değişkendir. Örneğin A85V mutasyonu taşıyan bir ailede proband Lewy cisimcikli demansa işaret eden bir klinik fenotip sergilerken, etkilenen diğer aile üyeleri AH'ye özgü bir klinik fenotip göstermişlerdir [25]. Tablo 1'de erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı ile ilişkili *PSEN1, APP* ve *PSEN2* genlerinin kalıtım şekli, penetransı, mutasyon sıklığı, hastalık başlangıç yaşı ve klinik özellikleri özetlenmiştir [20].

Tablo 1.*PSEN1, APP* ve *PSEN2* Genlerinin Klinik, Genetik ve Epidemiyolojik Özellikleri

Gen	Kalıtım	Penetrans	Mutasyon Sıklığı	Başlangıç Yaşı (Ortalama)	Klinik Özellikler
PSEN1	OD	60 yaşında ~%90, 65 yaşında >%95	OD-EBAH: %18-36 Ailesel EBAH: %10-25 Sporadik EBAH: %0-5	35-60 yaş	Progresif bilişsel gerileme, bazı olgularda fokal nörolojik semptomlar; FTD-benzeri fenotip
APP	OD	> %95	OD-EBAH: %6-26 Sporadik EBAH: ~%0	40-60 yaş	EBAH ve/veya şiddetli serebral amiloid anjiyopati (CAA)
PSEN2	OD	75 yaşında >%95	Nadir	45-65 yaş	Erken veya geç başlangıçlı AH; bazı olgularda epileptik nöbetler eşlik edebilir
OD; Otozomal dominant, EBAH: Erken başlangıçlı Alzheimer Hastalığı, GBAH: Geç başlangıçlı Alzheimer Hastalığı, FTD: Frontotemporal Demans; AH: Alzheimer Hastalığı					

APOE ve Diğer Risk Genleri

Erken başlangıçlı familyal AH'nin aksine GBAH multifaktöriyel bir etiyolojiye sahiptir. İkiz çalışmaları GBAH'da genetik bir bileşenin varlığını desteklese de, henüz nedensel bir gen tanımlanmamış ve bu hastalarda net bir Mendel kalıtımı belirlenememiştir. Kompleks genetik etkileşimlerin veya gen-çevre etkileşimlerinin hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu varsayılmaktadır. Genom çapında ilişki çalışmaları (GWAS)'nda 130'dan fazla AH ile ilişkili yatkınlık lokusu tanımlanırken, tüm ekzom ve tüm genom çalışmaları AH ile ilişkili nadir varyantları tanımlamaya devam etmektedir. Bu varyantlar, Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells 2 (*TREM2*), ATP-Binding Cassette Subfamily A Member 7 (*ABCA7*), Sortilin Related Receptor 1 *(SORL1),* Complement receptor 1 (*CR1*), Cluster of Differentiation 33 (*CD33*), Clusterin (*CLU*), Bridging Integrator 1 (*BIN1*) ve Death-Associated Protein Kinase 1 (*DAPK1*) genlerinde bildirilmiştir. Tanımlanan genlerin çoğunun glia ve nöronlarda yer alan biyolojik süreçlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında Aβ'nin üretimi, agregasyonu, degredasyonu ve temizlenmesi ile lipit metabolizması ve bağışıklık tepkisi yer almaktadır. Bu genlerin bazıları sinaptogenezi, sinaptik işlevleri ve sinaptik plastisiteyi düzenlemede de kritik roller oynamaktadırlar [9,26].

- Apolipoprotein E (*APOE*; OMIM:107741)

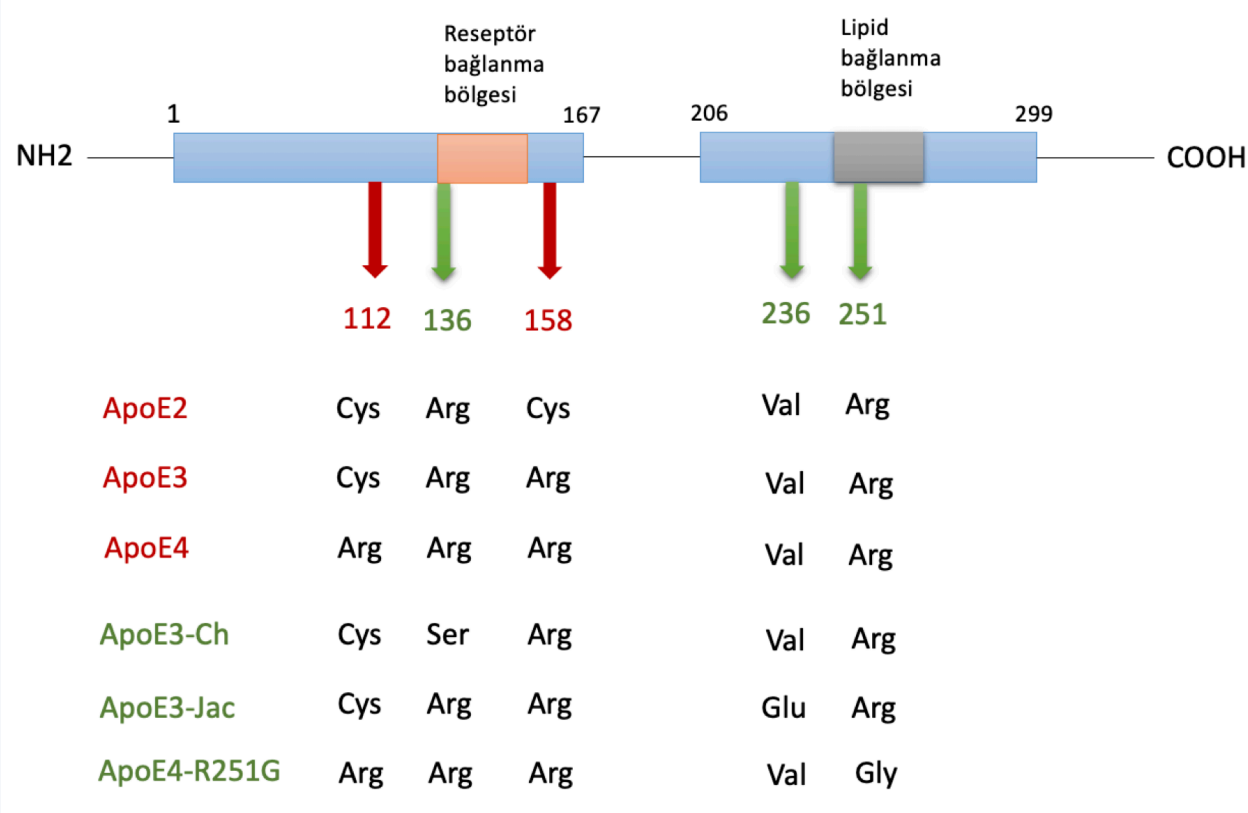
Her ne kadar GBAH patogenezinde birden fazla genetik ve çevresel risk faktörü rol oynasa da, Aβ klirensindeki genel bozulma muhtemelen hastalığın gelişimine katkıda bulunan bir faktördür. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda kromozom 19'da lokalize Apolipoprotein E (*APOE*) geni GBAH için en güçlü risk faktörü olarak tanımlanmış ve çok sayıda replikasyon çalışmasıyla da doğrulanmıştır.

ApoE, beyin, karaciğer ve miyeloid hücrelerde yüksek düzeyde eksprese edilen, ifade edildiği hücre ve doku tipine bağlı olarak çeşitli biyolojik işlevlere sahip bir lipoproteindir. Kolesterol ve lipid taşınmasında, nöronal büyümede ve bağışıklık düzenlemesinde rol oynar. Genel olarak APOE, lipidin bir hücre veya dokudan diğerine taşınmasını sağlayarak lipid homeostazının korunmasından sorumludur. Merkezi sinir sisteminde ApoE, normal koşullar altında öncelikle astrositler tarafından üretilir ve kolesterolü, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LDLR) ailesinin üyeleri olan ApoE reseptörleri aracılığıyla nöronlara taşır. Stres durumunda ApoE hem nöronlar hem de mikroglia tarafından üretilebilir [11]. Bunun yanı sıra nöroplastisite ve inflamasyon süreçlerinde önemli rolleri de bulunmaktadır.

APOE geninin 112 ve 158 amino asit pozisyonlarında sistein (Cys) ve arjinin (Arg) amino asit değişimlerinden kaynaklanan üç ana izoformu bulunmaktadır. Şekil 2'de gösterildiği gibi bu izoformlar *APOE*ε2 (Cys112, Cys158), *APOE*ε3 (Cys112, Arg158) ve *APOE*ε4 (Arg112, Arg158) olarak adlandırılır. Bunlar arasındaki tek bir amino asit değişimi, ApoE'nin işlevselliğini önemli ölçüde değiştirmekte; bu durum, izoformlara özgü yapısal farklılıklara yol açarak lipid bağlanması, reseptör bağlanması, oligomerleşme eğilimi ve stabilite gibi

özellikleri modüle etmektedir [27]. Üç allelden *APOE*ε3, tüm popülasyonlarda en yaygın gözlenen formudur (frekans yaklaşık %78), *APOE*ε2 alleli koruyucu olarak değerlendirilmekte olup en nadir görülen alleldir (frekans yaklaşık %8,5), *APOE*ε4 alleli ise genel popülasyonda daha az sıklıkta gözlenmektedir [28]. *APOE*ε4 alleli, Alzheimer hastalığı için en güçlü genetik risk faktörüdür. Heterozigot ε4 taşıyıcılarınında AH riskini iki ila altı kat artarken homozigot taşıyıcılarda bu riski 7,2 ila 21,8 katına kadar yükselmektedir. Ayrıca *APOE*ε4 allelinin taşıyıcılarında başlangıç yaşının yaklaşık 12 yıl kadar daha erken olduğu tespit edilmiştir [9].

APOE, aynı zamanda Aβ metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. APOE2, APOE3 ve APOE4 proteinleri Aβ ile doğrudan bağlanarak Aβ'nin temizlenmesini, agregasyonunu ve senil plak oluşumunu etkileyen APOE/Aβ komplekslerini oluşturabilmektedir. APOE/Aβ bağlanma etkinliği izoformlara özgüdür ve her bir izoformun Aβ'ye olan bağlanma afinitesi farklılık göstermektedir. APOE4 izoformunun Aβ ile diğer izoformlara kıyasla daha güçlü ve agresif bir şekilde bağlandığı bildirilmiştir [29].



Şekil 2. *APOE* geninin E2, E3, E4 ve diğer nadir izoformları

*APOE*ε4 alleli, insanlarda AH ile ilişkili çok sayıda biyolojik süreci olumsuz yönde etkilemektedir. Özellikle, *APOE*ε4; nörodejenerasyon ve bilişsel bozuklukları hızlandırmakta; hem Aβ üretimini ve fibrilleşmesini arttırarak, hem de yıkım ve temizlenme mekanizmalarını bozarak Aβ birikimine neden olmaktadır. Ayrıca, tau proteinlerinin fosforilasyonunu ve fibrilleşmesini teşvik ederek ve yayılımını hızlandırarak tau patolojisini etkilediği bilinmektedir. Bunun yanısıra, nöroenflamatuar yanıtı şiddetlendirerek gliyozis ve inflamasyonu güçlendirmekte; astrositlerin sinaptik bütünlüğü koruma yetisini bozmakta; nöronların fagositozunu arttırmakta ve toksik proteinlerin uzaklaştırılmasını azaltmaktadır. *APOE*ε4 aynı zamanda beyin bölgeleri arasındaki veya içindeki ağ aktivitesini ve fonksiyonel bağlantıyı bozmakta ve merkezi sinir sisteminin glukoz metabolizmasını azaltmaktadır [30]. Diğer patojenik mekanizmalar arasında lipid metabolizması, nöronal sinyal iletimi, mitokondriyal fonksiyon ve kan-

beyin bariyeri yer almaktadır. *APOE*ε4 kaynaklı zararlı etkilerin birbirinden bağımsız olarak ya da birlikte etki gösterebileceği öne sürülmektedir. Ancak, *APOE*ε4'ün AH riskini nasıl arttırdığına dair kesin mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle, *APOE* genine yönelik ileri düzeyde araştırmalar, tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda CRISPR/Cas9 genom düzenleme sistemi ile homozigot APOEε4 allelinin etkisini azaltmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir [31].

Nispeten yaygın olan varyantlara ek olarak, AH karşı belirli düzeyde koruyucu etkisi olduğu düşünülen bazı nadir APOE varyantları da tanımlanmıştır. Bu varyantlar arasında *APOE*ε3-R136S (*APOE*ε3-Christchurch; APOEε3-Ch), *APOE*ε3-V236E (*APOE*ε3-Jacksonville; *APOE*ε3-Jac) ve *APOE*ε4-R251G yer almaktadır [27] (Şekil 2). Söz konusu nadir varyantlar, hastalık riskini azaltma potansiyelleri ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilecek moleküler mekanizmaların aydınlatılması amacıyla araştırılmaya devam edilmektedir.

*APOE*ε3-Ch varyantının koruyucu etkisini gösteren en dikkat çekici örneklerden biri, son yıllarda literatüre geçen bir vakadır. Bu vakada, *PSEN1* mutasyonu taşımasına rağmen, beklenen klinik başlangıç yaşından yaklaşık otuz yıl sonra, yetmişli yaşlarına kadar bilişsel bozukluk göstermemiş bir vaka tanımlanmıştır. Beyin görüntülemelerinde oldukça yüksek düzeyde amiloid birikimi saptanmış; buna karşın, tau patolojisi ve nörodejenerasyonun yaşına kıyasla oldukça düşük seviyelerde olduğu gözlenmiştir. Bu bireyde, *PSEN1* mutasyonuna ek olarak homozigot *APOE*ε3-Ch varyantı tespit edilmiştir. Aynı ailede yer alan ve *PSEN1* mutasyonu taşımasına rağmen *APOE*ε3-Ch varyantını yalnızca heterozigot olarak taşıyan bireylerde ise hastalığın beklendiği şekilde kırklı yaşlarda başladığı gösterilmiştir [32].

- Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells 2 (*TREM2;* OMIM: 605086)

Kromozom 6p21.1'de lokalize *TREM2*, immünoglobulin süper ailesine ait tek geçişli bir transmembran reseptör olup, ilk olarak monosit kökenli dendritik hücrelerde ve fare makrofajlarında tanımlanmıştır. *TREM2*, fagositozun uyarılması, inflamasyonun baskılanması, mikrogliyal proliferasyon, hayatta kalma ve hastalıklı dokulara göç gibi çeşitli mikroglial işlevleri modüle eder. Alzheimer hastalığı bağlamında, TREM2'nin bu fonksiyonları Aβ birikimine karşı mikroglial yanıtların şekillenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır [33]. *TREM2,* ilk olarak nadir görülen resesif kalıtımlı Nasu-Hakola hastalığında tanımlanmıştır. Bu hastalıkta, *TREM2* geninde meydana gelen homozigot fonksiyon kaybı mutasyonları, şiddetli demans ile birlikte kemiklerde kistik lezyonlarin gelişimine yol açmaktadır [34]. Bu bulgu, *TREM2*'nin hem merkezi sinir sistemi hem de iskelet sistemi üzerinde kritik işlevlere sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Geniş kapsamlı nadir varyant ilişkilendirme analizlerinde, *TREM2* genindeki bazı nadir yanlış anlamlı heterozigot varyantların, AH yatkınlığı arttırdığı ortaya konmuştur. Özellikle R47H (rs75932628) olarak tanımlanan risk varyantı taşıyıcılarda hastalık riskini yaklaşık 2-5 kat arttırdığı belirlenmiştir [35]. R47H varyantının *TREM2*'in lipoproteinleri ve apolipoproteinleri bağlama yeteneğini değiştirerek etki ettiğini ve bunun da mikroglianın amiloid-β-lipoprotein komplekslerini etkili bir şekilde absorbe etmesini engelleyebileceğini göstermektedir [36]. *TREM2* mutasyonları, Alzheimer hastalığı olan vakalarda yaygın beyin atrofisi ile ilişkilendirilmiş olup, aynı zamanda Alzheimer hastalığına özgü diğer nöropatolojik fenotiplerle de bağlantılı bulunmuştur [37].

- ATP-Binding Cassette Subfamily A Member 7 (*ABCA7;* OMIM: 605414)

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, kromozom 19p13.3'de lokalize *ABCA7* genini Alzheimer hastalığı (AH) için yeni bir risk geni olarak tanımlamıştır. Bu ilk bulgunun ardından, *in vitro, in vivo* ve insan temelli çalışmalardan elde edilen giderek artan sayıda kanıt, *ABCA7* ile AH arasındaki ilişkiyi desteklemiştir. *ABCA7*, hem erken başlangıçlı hem de geç başlangıçlı AH için en önemli genetik risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu gen, hastalık riskini anlamlı düzeyde etkileyebilecek hem yaygın hem de nadir varyantları içermektedir [38]. *ABCA7* fonksiyon kaybı mutasyonları, hastalık riskini anlamlı düzeyde arttırmaktadır. Bu varyantların, lipid metabolizması ve fagositozda görevli hücre tiplerinde, özellikle mikrogliyalarda normal *ABCA7* aktivitesini bozarak amiloid-beta (Aβ) klirensini engellediği düşünülmektedir [38,39].

- Sortilin Related Receptor 1 (*SORL;* OMIM: 602005)

Kromozom 11q24.1'de lokalize *SORL1* geni, insan nöronlarında endozomal trafik ve geri dönüşüm

süreçlerinin düzenlenmesinden sorumludur. Bu gende yer alan çerçeve kayması mutasyonları sonucu oluşan erken sonlanma kodonları, *SORL1*'in AH'ye neden olan bir gen olarak tanımlanmasına yol açmıştır. İlginç bir şekilde, *SORL1* sadece nadir görülen ailesel formlar değil, aynı zamanda geç başlangıçlı ve daha yaygın olan Alzheimer hastalığı ile de ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, sporadik Alzheimer hastalarının beyinlerinde *SORL1* ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir[40]. *SORL1* geninde meydana gelen trunkasyon mutasyonları, *SORL1* haployetersizliği sonucu insan nöronlarında mitokondriyal disfonksiyona ve büyümüş endozomlara yol açmaktadır. SORL1'in tamamen kaybı ise bu etkilerin ötesinde, lizozomal fonksiyonlarda bozulmalara ve otofoji süreçlerinde ek kusurlara neden olmaktadır. Bu bulgular, *SORL1*'in nöronal hücre içi taşınım, enerji metabolizması ve hücresel atık uzaklaştırma mekanizmalarında kritik bir rol oynadığını ortaya koymaktadır [9]. Geç başlangıçlı AH olgularında, *SORL1* geninde nadir görülen A528T, T947M ve A674S gibi varyantlar da tanımlanmıştır. Fonksiyonel açıdan değerlendirildiğinde, bu varyantlar *SORL1* proteininin işlevini bozmakta ve tam uzunluktaki amiloid prekürsör proteini ile olan etkileşimini zayıflatmaktadır. Bu etkileşimdeki bozulma, Aβ düzeylerinde değişikliklere neden olmakta ve APP'nin hücre içi taşınım sürecini aksatarak AH patogenezine katkıda bulunmaktadır [41,42].

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), Alzheimer hastalığı ile ilişkili 40 farklı lokus tanımlamış olup, bunlardan 24'ü genom çapında anlamlılık düzeyine yakın şekilde tekrarlanmıştır. Fonksiyonel genomik çalışmalar, bu lokuslarda yer alan *APOE, CR1, BIN1, TREM2, CLU, SORL1, ADAM10, ABCA7, CD33, SPI1 ve PILRA* genlerini olası neden-sonuç ilişkisi bulunan genler olarak önermektedir. Her ne kadar GWAS çalışmaları Alzheimer hastalığının genetik yapısının karakterizasyonunda önemli gelişmeler sağlamış olsa da, bu ilişkili bölgelerde yer alan fonksiyonel varyantların ve biyolojik mekanizmaların belirlenmesine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu amaçla, özellikle AH patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen mikroglia gibi hücre tiplerine ait çok katmanlı omik (multi-omik) veri setlerine gereksinim duyulmaktadır [43].

Diğer faktörler bünyesinde kodlamayan RNA'ların AH patogenezindeki etkileri de son yıllarda yoğun olarak değerlendirilmektedir. MikroRNA (miRNA, miR)'ların ve uzun kodlamayan RNA (lncRNA)'ların AH patogenezinde rol oynadığı, hastalık tanısı ve progresyonuna ilişkin potansiyel biyobelirteçler olarak umut sunduğu bildirilmektedir. MiR-455-3p ilginç bir örnektir, çünkü bu miRNAnın aşırı ekspresyonunun tam uzunluktaki APP ekspresyonunun anlamlı düzeyde azalmasını, mitokondriyal biyogenez, füzyon ve sinaptik genlerin normal işlevlerini geliştirerek hücrenin sağkalımını ve çoğalmasını uyardığı bildirilmiştir. Bu bulguların, miR-455-3p'nin anormal APP işlenmesini, mitokondriyal dinamikleri ve sinaptik plastisiteyi düzenlemedeki hayati rolünü vurguladığı, AH tedavisine yönelik araştırmalar için umut vadeden bir molekül olduğu düşünülmektedir. Uzun kodlamayan RNA (LncRNA)'ların ve bir lncRNA olan NEAT1'in aşağı regülasyonunun p-tau üretimini arttırdığı, Aβ seviyelerini yükselttiği ve nöronal hasara yol açarak AH'nın ilerlemesini hızlandırdığı bildirilmiştir.

AH gelişimindeki diğer önemli unsurlar arasında, DNA metilasyonunu, histon modifikasyonlarını ve kodlamayan RNA'ları inceleyen çok sayıda çalışma verileri AH'de epigenetik modifikasyonların değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Örneğin, AH tanılı bireylerin farklı beyin bölgelerinde *ANK1* geninin hipermetilasyonu ortaya konmuştur. Ek olarak, *ABCA7* ve *BIN1* gibi AH nöropatolojisiyle ilişkili genlerde farklı metilasyon paternleri bildirilmiştir. Ayrıca, asetilasyon ve metilasyon dahil olmak üzere histon modifikasyonlarının sinaptik işlevle ilişkili gen ifadelerini düzenlediği gözlenmiştir. Bu bulgular epigenetik mekanizmalar ve AH patolojisi arasındaki karmaşık ilişkiye dair anlamlı içgörüler sağlamaktadır [44].

Alzheimer Hastalığında Koruyucu Genetik Faktörler

Son yıllarda, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ve özgül ailevi mutasyon taşıyan kohortlar üzerinden yapılan analizler, bazı koruyucu genetik varyantların da tanımlanmasını mümkün kılmıştır. Bu varyantlar, özellikle Aβ metabolizması, immün yanıt, yaşlanma süreci ve lipid metabolizması ile ilişkili genlerde bulunmuştur.

Daha homojen bir genetik yapıya sahip olan İzlanda popülasyonuna ait verilerden yararlanılarak, *APP* geninde yer alan ve Aβ üretimini in vitro ortamda azaltan bir missens varyant (A673T) tespit edilmiştir. A673T mutasyonunun β-bölgesine yakınlığı nedeniyle, APP proteininin β-sekretaz tarafından proteolitik klevajı bozduğu düşünülmektedir. Bu varyantın APP'de β-amiloid peptidlerinin oluşumunu in vitro ortamda yaklaşık %40 oranında azalttığı gösterilmiştir [45,46].

Benzer şekilde, Alzheimer hastalığı ile ilişkili olup hem risk hem de koruyucu etki gösterebilen bir diğer gen örneği *ABCA7*'dir. Bu gende, yaklaşık %4'lük allel frekansına sahip olan nadir bir missens varyant, Britanya ve Kuzey Amerika kökenli bireylerden oluşan bir sporadik AH ve kontrol grubunda koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir [47].

*APOE*ε4 alelinin etkisini modifiye eden en iyi çalışılmış genetik faktörlerden biri, yaşlanma ile ilişkili bir protein olan Klotho'dur. Klotho geninde tanımlanan "VS" varyantı, *APOE*ε4 taşıyıcılarında Aβ birikimini azaltmakta ve Alzheimer hastalığı riskini göreceli olarak düşürmektedir [48]. Aynı zamanda yukarıda bahsedilen *APOE*Ch varyantının da koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir.

II. Frontotemporal Demans

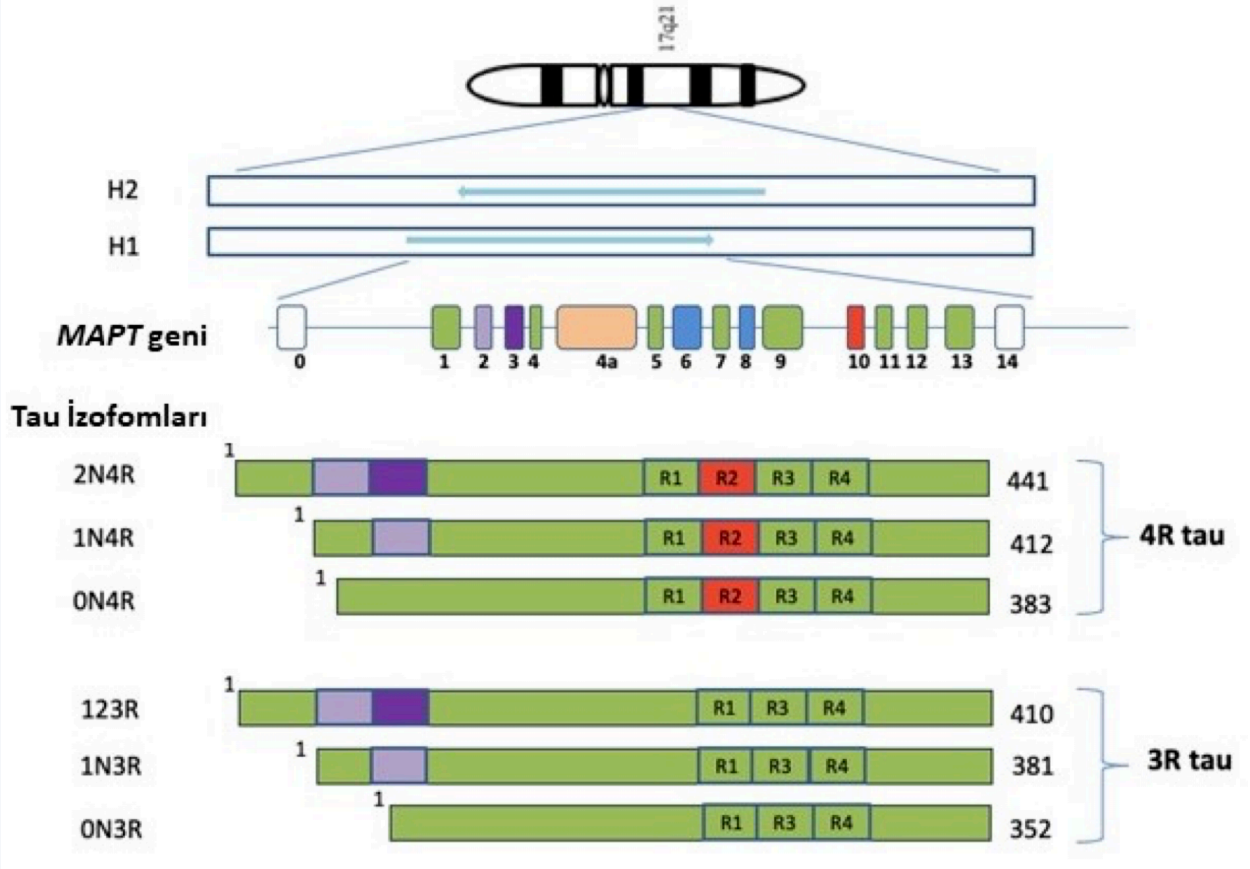
Frontotemporal demans (FTD), klinik, patolojik ve genetik olarak heterojen bir grup nörodejeneratif bozukluktur [49]. FTD'nin prevelansı farklı popülasyonlarda değişmekte olup, Türkiye'de frontotemporal demans prevalans epidemiyolojisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır ve tahmini prevalans %1,1 olarak saptanmıştır [50,51]. FTD, davranışsal varyant (dvFTD), semantik varyant primer progresif afazi (svPPA), agramatik/nonfluent varyant primer progresif afazi (avPPA), amiyotrofik lateral sklerozla ilerleyen FTD (FTD-ALS) ve atipik parkinsonizm sendromları ile ilerleyen FTD gibi çeşitli klinik sendromlarla ortaya çıkabilir.

FTD'nin klinik ve patolojik özellikleri gibi genetik etkide oldukça heterojendir. Özellikle son yıllardaki teknolojik gelişmeler sayesinde, FTD ve diğer birçok kompleks hastalığın moleküler patofizyolojisi aydınlatılmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, FTD tanısı konulan vakaların %30-40'ının birinci derece akrabalarında demans veya diğer nörodejeneratif hastalıklar gözlenmekte ve vakaların yaklaşık %10'unda otozomal dominant kalıtım paterni izlenmektedir. Çok sayıda genin doğrudan hastalığa neden olduğu veya hastalığa yatkınlığı arttırdığı tespit edilmiştir. Bağlantı analizi, tüm ekzom dizilemesi (WES) ve genom çapında ilişki çalışmaları (GWAS), familyal/sporadik FTD ve FTD-ALS ile ilişkili birçok genetik faktörü belirlemiştir. Şimdiye kadar, yirmiden fazla gen FTD ile ilişkilendirilmiştir [52,53]. Familyal FTD vakalarının %80'inden fazlasını *MAPT* ve *GRN* genlerindeki patojenik varyantlar ile *C9orf72* genindeki tekrar artışları oluşturmaktadır. Bununla birlikte vakaların %5'inden daha azından sorumlu olduğu bilinen nadir genler de bulunmaktadır.

Microtubule-associated protein tau (*MAPT*; OMIM: 157140)

MAPT, kromozom 17q21.2 lokusu ile FTD-parkinsonizm arasındaki bağlantının belirlendiği ilk gen olarak ortaya çıkmıştır [54]. *MAPT,* 16 ekzondan oluşan, mikrotübüllerin düzenlenmesi ve stabilizasyonu ile nöronal hücre iskeletinin organizasyonunda rol alan Tau proteinini kodlayan bir gendir. Nöronlarda yüksek, glial hücrelerde ise düşük ekspresyona sahiptir.

MAPT geninin 2., 3. ve 10. ekzonlarının alternatif uç birleştirme (alternative splicing) mekanizması aracılığıyla , 352 ile 441 amino asit arasında değişen 3 amino asit tekrarı (3R) ve 4 amino asit tekrarı (4R) içeren altı ana protein izoformu oluşmaktadır. Bunların her biri mikrotübül yapısının korunmasında rol oynamaktadır (Şekil 3). 3R ve 4R Tau seviyeleri sağlıklı yetişkin beyninde benzerdir. *MAPT* mutasyonları, mutasyon lokasyonuna göre farklı yollarla nörotoksik etki göstermektedir. Alternatif uç birleştirme sürecini etkileyen patojenik varyantların beyindeki izoform oranını değiştirerek patolojik etki gösterdiği bilinmektedir. Bazı *MAPT* mutasyonları ayrıca Tau'nun anormal fosforilasyonuna yol açarak mikrotübül stabilizasyonunun bozulmasına neden olmaktadır. *MAPT* mutasyon taşıyıcılarında patolojik olarak Tau pozitif inklüzyonlar gözlenmektedir [55].



Şekil 3. İnsan beynindeki Tau protein izoformları

MAPT geninde FTD ile bağlantılı 50'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonların çoğu özellikle ekzon 9-13 arasında, mikrotübül bağlanma tekrarlarının içinde ve çevresinde kümelenmiştir. FTD ile ilişkili *MAPT* yanlış anlamlı mutasyonlarının (örn. G272V, P301L, P301S, V337M, R406W) Tau'nun mikrotübüllere bağlanma yeteneğini azaltarak ve Tau agregasyonunu arttırarak nörodejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir [56]. Birçok mutasyon, esas olarak ekzon 10 ve çevreleyen intronlarda yoğunlaşmıştır. *MAPT* geninin intron 10'unda bulunan mutasyonlar (10 + 3, 10 + 11, 10 + 12, 10 + 13, 10 + 14 ve 10 + 16) ekzon 10'un daha fazla dahil edilmesine ve 4R:3R tau oranında artışa sebep olmaktadır. Ayrıca, ekzon 10'da, 279. kodonda uç birleştirmeyi (splicing) uyarıcıyı (N279K) veya baskılayıcıları (L284L ve N296H) değiştirerek 4R:3R Tau oranını bozan bir dizi mutasyon da mevcuttur.

Sporadik FTD vakalarında mutasyon sıklığı %1-2 arasında değişirken familyal vakalarda bu oranın %5-20 olduğu tahmin edilmektedir [57]. Başlangıç yaşı ortalama 50'li yaşların ortası ve tanıdan sonra ortalama yaşam beklentisi 8 yıldır [58]. Hastalık progresyonu gen varyantına bağlı olarak oldukça değişkendir. Örneğin Val337Met varyantında (rs63750570) yavaş seyirli, p.Gly389Arg varyantında (rs63750512) ise hızlı progrese FTD vakaları bildirilmiştir [59,60]. Olgularda heterojen klinik dikkati çekmektedir. Hastalığa özgü semptomların başlaması, tanı ve başlangıç yaşı aile bireyleri arasında bile büyük farklılıklar göstermektedir.

MAPT mutasyonları primer progresif afazi, kortikobazal dejenerasyon (KBD) ve progresif supranükleer palside (PSP) de tanımlanmış olsa da en yaygın fenotipi dvFTD'dir [61]. *MAPT* ilişkili FTD olgularının %5'inden azında primer progresif afazi veya Alzheimer hastalığı klinik gösterisi gözlenmiştir [62]. Başlangıçta ağırlıklı olarak amnestik sendromun görüldüğü ve klinik olarak yanlış teşhis edilen Alzheimer hastalığına yol açabilecek vakalar

tanımlanmıştır. Davranışsal disinhibisyon diğer gruplara oranla daha sık gözlenmektedir. Stereotipik davranışlar ve semantik bozukluklar yaygındır, ancak apati diğer genlerin patojenik varyant taşıyıcılarına oranla daha nadir gözlenmektedir [58]. *MAPT* mutasyonları, davranışsal semptomlarla birlikte veya sonrasında gelişme eğiliminde olan parkinsonizm de dahil olmak üzere diğer klinik özelliklerle ilişkilendirilmiştir.

Mutasyon türü ile klinik sunum arasında net bir korelasyon bulunmamaktadır. Ancak ekzon 10'un uç birleştirme (splicing) sürecini etkilemeyen ekzonik mutasyonların genellikle demans baskın bir fenotip ile ilişkili olduğu, buna karşılık ekzon 10 splicingini etkileyen ve 4R tau'nun aşırı üretimine yol açan intronik ve ekzonik mutasyonların ise parkinsonizmin de gözlendiği bir fenotip ile ilişkili olma eğiliminde olduğu düşünülmektedir [63]. Örnegin vakalarda en sık gözlenen varyantlardan biri olan N279K varyantını taşıyan hastalarda parkinsonizm erken bir özelliktir, bu vakalarda asimetrik istirahat tremoru ve levodopa yanıtı gözlenmiştir [64]. Distoni, üst ve alt motor nöron disfonksiyonu, miyoklonus, postural ve aksiyon tremoru gibi diğer motor bulgular da semptomatik *MAPT* mutasyonu taşıyıcılarında tanımlanmıştır [63]. Semptomatik *MAPT* mutasyonu olan hastalarda yapısal nörogörüntüleme çalışmaları, atrofinin anteromedial temporal bölgelerde daha belirgin olduğunu göstermiştir [65]. Kortikal ve subkortikal gri ve beyaz maddede hiperfosforile tau inklüzyonları gözlenmektedir.

MAPT geni polimorfizmleri: MAPT geninin şekil 3'de görüldüğü gibi inversiyon polimorfizmi sonucu ortaya çıkan H1 veya H2 olmak üzere iki korunmuş haplotipi bulunmaktadır. H1 homozigotluğu (H1/H1), insan popülasyonunda daha yaygındır ve AH, KBD ve PSP gibi tauopatiler için risk artışıyla ilişkilidir. Bunun aksine, H2 homozigotluğunun (H2/H2) tauopatilere ve PH'ye karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir [66].

Granulin precursor (*GRN*; OMIM: 138945)

2006 yılında otopside ubikuitin pozitif nöronal intranükleer inklüzyonları olan, ancak tau patolojisi ve *MAPT* gen mutasyonu olmayan ailelerde *GRN* geni keşfedilmiştir. Granulin proteinini kodlayan *GRN* geni, *MAPT* geni ile aynı kromozomal lokalizasyonda (17q21) yer almaktadır. Bu gen, mikroglialar ve merkezi sinir sistemindeki astrositler dahil olmak üzere nöronlarda eksprese edilmektedir [67]. Nöronal büyüme, stres yanıtı, lizozomal fonksiyon ve inflamasyonla ilişkili olan bu gen 13 ekzondan oluşmaktadir [68]. Heterozigot *GRN* mutasyonları FTD'ye, homozigot mutasyonlar ise bir lizozomal depolama bozukluğu olan nöronal seroid lipofüksinoza neden olmaktadır. Bu durum *GRN*'nin lizozomal biyogenez ve homeostazdaki rolünü de ortaya koymaktadır [69].

Bugüne kadar 200'den fazla ailede 70'ten fazla *GRN* patojenik varyantı tanımlanmıştır. Bu varyantlar ailesel FTD vakaların %5-20'sini, sporadik vakaların ise %1-5'ini oluşturmaktadır [49].

GRN patojenik varyantlarının işlevsel olarak 'null' alleller oluşturarak işlev kaybı/haplo yetmezlik mekanizması yoluyla hastalığa neden olduğu düşünülmektedir. En iyi bilinen patojenik varyantlar (kırpılma bölgesi (splice-site), anlamsız ve çerçeve kayması mutasyonlar) erken "dur" kodonu oluşumuna, işlevi olmayan veya istenmeyen işlevi olan kesilmiş (truncated) proteinlerin sentezlenmesine neden olur. mRNA kalite kontrol mekanizması olan mRNA 'nonsense-mediated mRNA decay' mekanizması yoluyla hatalı proteinlerin üretimi önlenir. [53]. Sonuç olarak beyin omurilik sıvısı, plazma ve serumdaki progranulin seviyesi azalmaktadır.

rs5848 (c.*78C > T) gibi bazı polimorfik varyantların da *GRN*'nin translasyonel baskılanmasını arttırarak ifade seviyelerinin azalmasına neden olduğu bilinmektedir. GRN'nin nörotrofik, anti-inflamatuar rolleri, lizozomal fonksiyondaki rolleriyle birlikte, GRN artışının birden fazla nörodejeneratif hastalığın seyrini değiştirmek için umut verici bir tedavi yaklaşımı olabileceğini düşündürmektedir. *GRN* mutasyonunun penetransı yaşa bağlı olarak değişmektedir. 60 yaşında mutasyon taşıyıcılarından sadece %50 kadarında hastalığın semptomları gözlenirken 70 yaşına gelindiğinde oran %90'a kadar çıkar [70].

FTD ilişkili diğer genlerde patojenik varyant taşıyan bireylerle karşılaştırıldığında; beyaz cevher hiperintensiteleri sadece semptomatik *GRN* mutasyonu olan hastalarda tespit edilmiştir [71]. GRN-FTD ile MAPT-FTD arasındaki beyin atrofisi oranını

karşılaştıran volümetrik çalışmalar, GRN-FTD'li bireylerin MAPT ile ilişkili FTD'li bireylere kıyasla daha yüksek oranda tüm beyin atrofisine (yılda %3,5) sahip olduğunu göstermiştir [72]. Mutasyon taşıyıcılarının nörogörüntüleme bulgularında genellikle asimetrik frontal, temporal ve paryetal atrofi dikkati çekmektedir.

FTD olgularındaki *GRN* mutasyonları, nöropatolojik olarak tau negatif, ubikuitin pozitif inklüzyonlara neden olmaktadır. Yanlış katlanmış ve hiperfosforile TAR-DNA binding proteini (TDP-43), *GRN* mutasyonları saptanan bireylerde gözlenen bu ubikitin pozitif inklüzyonların temel komponenti olarak tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra idiopatik FTD ve ALS olgularında da bu inklüzyon içeriği gözlenmektedir [55].

GRN genindeki mutasyonlar klinik olarak çeşitli fenotiplerle ilişkilidir, en yaygın klinik sunum dvFTD'dir. Bellek bozukluğu erken semptomlardan biridir. Dil bozukluğu, hastalığın erken döneminde hastaların %20-25'inde belirgindir [70]. Parkinsonizm, hastaların %20-50'sinde görülür. Görsel halüsinasyonlar *GRN* mutasyon taşıyıcılarında en sık görülen psikotik özelliktir [73]. Olgularda yürütücü işlev bozukluğu belirtilerine ek olarak, disgrafi, diskalkuli, apraksi ve/veya vizyospasyal bozukluklar gibi parietal lob işlev bozukluğu belirtileri de görülebilir [74].

Chromosome 9 Open Reading Frame 72 (*C9orf72*; OMIM: 614260)

Kromozom 9p21.2'de lokalize *C9orf72* geninin ilk intronunda bulunan "GGGGCC" hekzanükleotid tekrarlarının artışı ALS ve FTD'nin en yaygın genetik nedeni olarak bilinmektedir [75,76]. Sağlıklı bireylerde bu tekrar sayısı 2-30 arasında iken, *C9orf72* ilişkili hastalıklarda tekrar sayıları genellikle birkaç yüz ila binlerce tekrara kadar ulaşabilmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrollerde tekrar sayısının 2-12 arasında değiştiği bildirilmiştir [77].

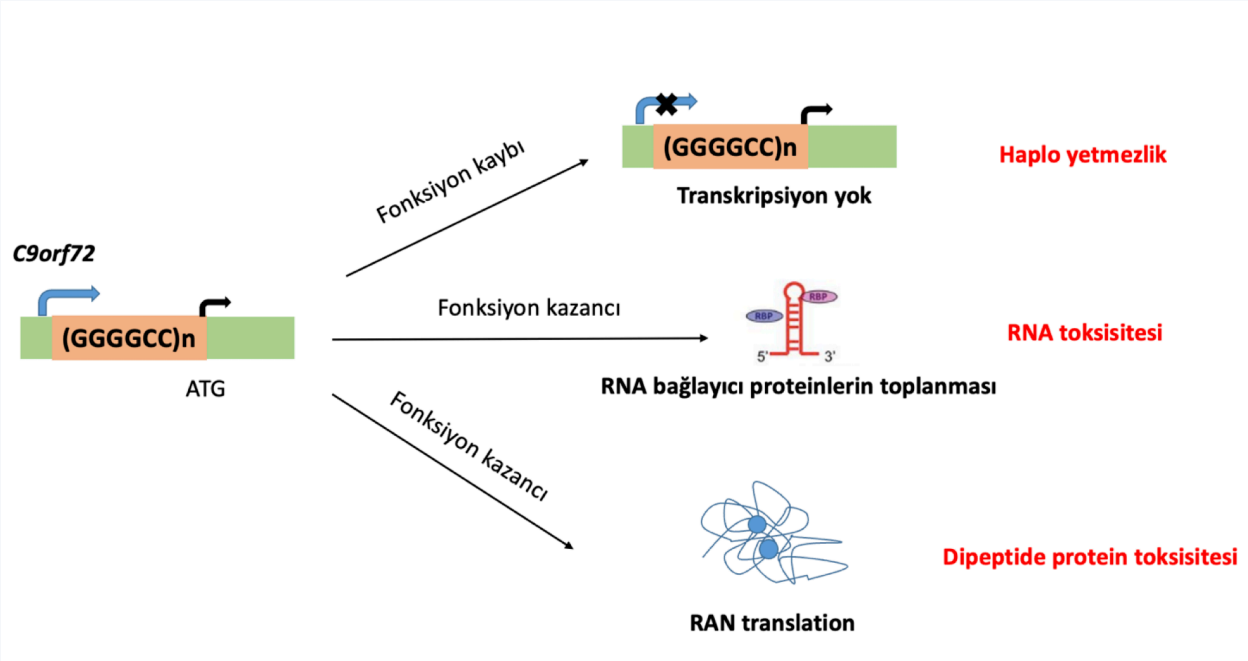
C9orf72'nin spesifik fonksiyonu henüz tanımlanmamış olsa da bazı çalışmalarda GTPaz ile etkileşimli komplekste yer alarak otofajiyi, inflamasyonu ve endozomal trafiği düzenleyen bir rolü olduğu bildirilmiştir [78]. Mevcut çalışmalar, "GGGGCC" tekrar artışlarının nörodejenerasyona neden olan mekanizmaları tespit etmeye odaklanmıştır. Şimdiye kadar, üç mekanizmanın nörodejenerasyonda rol oynadığı varsayılmaktadır. Bunlar bir fonksiyon kaybı ve iki farklı fonksiyon kazancı mekanizması olarak şekil 4'de özetlenmiştir.

ALS/FTD'de *C9orf72*'nin fonksiyon kaybı mekanizması; kan, korteks, serebellum ve spinal kord örneklerinde *C9orf72*'nin üç mRNA varyantının da seviyelerinin azaldığı gözlemlendikten sonra ilk öneri olarak sunulmuştur [75]. Epigenetik düzenleme ve transkripsiyonel instabilite de dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar C9orf72'nin transkripsiyonel susturulmasında rol oynayabilirler [79]. Ancak nöron ve gliada *C9orf72* ortoloğunun genetik olarak nakavt edilmesi, farelerde motor nöron hastalığı ilerlemesi olmadığını göstermiştir [80]. Ayrıca, *C9orf72*'deki fonksiyon kaybı mutasyonları insanlarda da bildirilmemiştir. Bu bulgular, fonksiyon kaybı mekanizmasının hastalığın birincil nedeni gibi görünmediğini, ancak *C9orf72*'nin uzun vadeli azalmış ekspresyonunun patojeniteyi modüle edebileceğini göstermektedir [81].

C9orf72 tekrar artışlarının patolojik göstergelerinden biri, serebellum, motor korteks, spinal kord ve hippokampusta RNA odaklarının varlığıdır. *C9orf72* tekrar artışları, diğer tekrar artışı hastalıklarında olduğu gibi çekirdekte toksik RNA odaklarına neden olmaktadır [82]. Buradaki temel mekanizma; sense ve antisens transkriptlerdeki tekrar artışlarının pre-mRNA moleküllerinde saç tokası yapılarının oluşumunu teşvik etmesi ve RNA odakları olarak adlandırılan ayrı nükleer yapıların oluşumuyla sonuçlanan çeşitli RNA bağlayıcı proteinlerle etkileşime girmesidir [83]. Artmış GGGGCC, *in-vitro*olarak G-quadruplex ve R-loop oluşturduğu, bu yapıların da nükleolar proteinlerle anormal etkileşime geçtiğini göstermiştir. Sonuçta hem normal transkriptlerin kaybedilmesi hem de bozulmuş RNA polimeraz süreci nedeniyle olgunlaşmamış RNA'nın birikimi gerçekleşmektedir [79].

Bir diğer fonksiyon kazancı mekanizması ise *C9orf72* tekrar sayısı artışlarının oluşturduğu dipeptid protein toksisitesidir. Normal süreçte translasyon mRNA'daki AUG başlangıç kodonuyla başlar. Ancak CUG veya ACG, ökaryotik mRNA'larda tekrar ilişkili AUG olmayan başlatılmış translasyon (RAN, translation- repeat-associated non-AUG initiated translation) olarak

adlandırılan alternatif bir başlatma kodonu olarak da işlev görebilir [84]. RAN translasyonu birden fazla çerçevede başlayabildiğinden, aynı transkriptten birkaç farklı ürün sentezlenebilmektedir [85]. *C9orf72* RAN translasyonu altı farklı sense ve antisens çerçevede gerçekleşir ve farklı DPR (dipeptid tekrarı) proteinleriyle sonuçlanır. Tekrarla ilişkili olmayan ATG çevirisi yoluyla GGGGCC tekrar artışlarının translasyonu ile oluşan DPR proteinlerinin toksik birikimi nörodejenerasyona neden olabilmektedir [86].



Şekil 4. *C9orf72 geni* "GGGGCC" hekzanükleotid tekrar artışlarının potansiyel oluşum mekanizmaları

C9orf72 frekansının familyal FTD'de %21 ve familial ALS'de %20-67 oranında olduğu tahmin edilmektedir. Dolayısıyla her iki hastalıkta da *C9orf72* tekrar artışları en yaygın görülen genetik mutasyon tipidir [70]. Bununla beraber, *C9orf72* tekrar artışı sıklığı etnik gruplar arasında büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir. Bu artışlar Asya'da nadir görülse de, taşıyıcılık oranı İskandinav ve Kuzey Avrupa'da yüksektir. En yüksek sıklık, kurucu etkisi nedeniyle Finlandiya'da bildirilmiştir. İlk semptomlar genellikle beşinci on yılda ortaya çıkar, ancak başlangıç yaşı aileler içinde bile oldukça değişkendir ve 20 ila 90 yıl arasında değişebilmektedir [87]. En yaygın klinik sunumlar FTD, ALS veya her ikisinin kombinasyonudur. *C9orf72* mutasyonuna bağlı en sık görülen FTD alt tipi, klasik olarak apati, disinhibisyon, sosyal olarak uygunsuz davranışlar, anormal yeme davranışı ve empati kaybı özellikleri gösteren dvFTD'dir [70]. *C9orf72* ilişkili FTD'de, diğer FTD ilişkili gen taşıyıcılarıyla karşılaştırıldığında yüksek sıklıkta psikoz, sanrı ve halüsinasyon gözlenmektededir. Psikotik özellikler vakaların %20-60'ında bildirilmiştir. Psikiyatrik semptomlar bazen ilk bulgudur ve FTD veya ALS semptomlarının ortaya çıkmasından birkaç yıl önce gözlenebilir [87].

Her ne kadar belirli bir nörogörüntüleme paterni olmasa da en sık simetrik frontotemporal atrofi görülür. Baskın değişiklikler dorsolateral ve medial orbitofrontal lobları içerir; ilişkili değişiklikler parietal, oksipital loblarda ve serebellumda bulunur. *GRN* mutasyonlarına kıyasla görüntüleme değişiklikleri daha simetriktir. Temporal loblar *MAPT* mutasyonlarına kıyasla daha az etkilenmektedir [49].

Valosin-Containing Protein (*VCP*; OMIM: 601023)

Valosin-Containing Protein (*VCP*) geni kromozom 9p13.3'te lokalize, hücre siklus kontrolü, otofaji, transkripsiyonel aktivasyon ve ubikuitin-proteazom degredasyon yolağı da dahil olmak üzere çok çeşitli hücresel işlevlerde rol oynayan AAA+ (ATPase associated with various activities) protein ailesinin bir üyesini kodlamaktadır [88]. *VCP* geninde 45'den fazla yanlış anlamlı varyant tanımlanmıştır. Bu patojenik varyantlar otozomal dominant multisistem proteionopatisi olan kemiğin Paget hastalığı (PDB) ve/veya frontotemporal demans ile ilişkili inklüzyon cisimcikli miyopatiye (IBMPFD) sebep olmaktadır. *VCP* mutasyonları aynı zamanda ALS, Charcot-Marie-Tooth tip 2 ve herediter spastik paraplejide de bildirilmiştir. Bu durum *VCP* mutasyonlarının birçok nörodejeneratif süreçte ortak bir yolu etkilediğini düşündürmektedir [70]. Vakaların yaklaşık %80'inde pozitif aile öyküsü bulunmakta olup, aynı aile içinde bile fenotipik çeşitlilik dikkati çekmektedir. *VCP* mutasyonu olan hastaların yaklaşık %90'ında miyopati, %50'sinde PDB gözlenir. FTD genellikle hastalığın seyrinin daha ileri dönemlerinde (55-60 yaş) gelişir ve hastaların yaklaşık %30'unu etkiler. FTD mevcut olduğunda yaşam süresini ortalama 6 yıla düşürür. Patolojik olarak TDP-43 inklüzyonları ile karakterizedir [89].

FTD'deki sıklığı yaklaşık %1,6'dır. Davranış değişiklikleri, sıklıkla apati erken bir bulgu olarak gözlenebilir. Birkaç hastada bradikinezi ve rijidite gibi ekstrapiramidal semptomlar bildirilmiştir [90]. *VCP* mutasyonu olan birçok ailede psikotik belirtiler ve görsel veya işitsel halüsinasyonlar hastalığın belirgin erken belirtileri olarak gösterilmiştir [90,91]. Her ne kadar dvFTD en sık gözlenen alt tip olsa da *VCP* mutasyonu olan hastalarda hem sol hem de sağ taraflı semantik demans da bildirilmiştir [92].

TANK binding kinase 1 (*TBK1*; OMIM: 604834)

Kromozom 12q14.2' de lokalize olan *TBK1* geni ilk olarak geniş bir ALS vaka-kontrol kohortunda yapılan tüm ekzom dizileme (WES) analizinde tespit edilmiştir. Daha sonra, FTD-ALS'li ailelerde ve izole FTD vakalarında, *TBK1* geninde patojenik varyantlar tespit edilmiştir [93,94,95]. TBK1 proteini, otofaji, nöroinflamasyon ve hücre proliferasyonunda yer alan çok işlevli bir protein kinazdır. Serebral korteks, hippokampus ve lateral ventrikülde yüksek oranda eksprese edilmektedir. FTLD spektrumunda yer alan ve otofajik süreçlere katılan *OPTN* ve *SQSTM1* tarafından kodlanan proteinler de dahil olmak üzere birkaç proteinin fosforilasyonundan sorumludur [70].

Tanımlanan varyantların çoğu fonksiyon kaybına neden olan çerçeve kayması, anlamsız mutasyonlar ve splice site varyantlarıdır. Bu fonksiyon kaybı varyantları *TBK1* proteininde yaklaşık %50 oranında azalmaya neden olur ve haployetmezliğin hastalık patogenezinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bazı yanlış anlamlı mutasyonlar da tanımlanmıştır. Yanlış anlamlı mutasyonların çoğunun kinaz ve ubikuitin benzeri alanlarda kümelenmiş olduğu gösterilmiştir. Bu varyantların anlamsız mutasyonlara benzer şekilde TBK1'in normal hedeflerine bağlanmasını ve fosforilasyonunu bozarak hastalık mekanizmasına etkisi olduğu düşünülmektedir [96].

TBK1 geni patojenik varyantları otozomal dominat kalıtım paterni göstermektedir. Ortalama hastalık başlangıç yaşı 63,3 ± 7,7 yıldır. Taşıyıcıların %50'sinden fazlasında motor nöron hastalığı kliniği gözlenmektedir. Yaklaşık %25'inde FTD gözlenir ve çoğunlukla dvFTD (> %60) bildirilmiştir. Klinik olarak en belirgin semptomlar; disinhibisyon ve uygunsuz davranışlardır. Bu semptomlar apatiden daha sık gözlenmektedir. Bununla birlikte *TBK1* taşıyıcılarında psikoz, depresyon ve madde bağımlılığı gibi psikiyatrik semptomların insidansı yüksektir (%57,1) [97]. Ayrıca svPPA, nfvPPA ve CBS vakaları da tanımlanmıştır ve bu hastaların hepsinde daha sonra ALS gelişmiştir [98]. Son yıllarda PSP benzeri fenotipler ve ilerleyici serebellar sendromların *TBK1* patojenik varyantları ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [99].

TAR DNA binding protein (*TARDBP*; OMIM: 605078)

TDP-43 (transactive response DNA binding protein 43 kDa) proteini 1p36.2'de lokalize *TARDBP* geni tarafından kodlanan heterojen nükleer ribonükleoprotein kompleksini (hnRNP) oluşturan RNA bağlayıcı proteinlerden biridir. TDP-43'ün transkripsiyon, RNA splicing ve mikro RNA biyogenezinde rolü olduğu bilinmektedir [49]. *TARDBP* genindeki mutasyonlar ilk olarak 2008 yılında hem ailesel hem de sporadik ALS vakalarında tanımlanmıştır [100]. ALS ve FTD ile ilişkili mutasyonlar sıklıkla, protein-protein etkileşimlerinde yer alan C-terminal glisin açısından zengin bölgede lokalize yanlış anlamlı varyantlardır.

Tanımlanan en yaygın fenotip, apati, yeme bozuklukları, stereotipik davranışlar, disinhibisyon ve bellek bozukluklarıyla seyreden dvFTD olup, bu tablo genellikle p.Ile383Val varyantı ile ilişkilendirilmiştir. En sık ikinci görülen fenotip ise p.Ala382Thr varyantı ile ilişkili olan PPA fenotipidir; özellikle semantik varyant PPA (svPPA) öne çıkmaktadır. Bu varyantın başlangıç yaşı 29 ile 77 arasında değişmektedir. Ayrıca, prodromal dönemde psikiyatrik belirtiler de bildirilmektedir. *TARDBP* mutasyonu taşıyan hastalarda erken evrede parkinsonizm geliştiği de bildirilmiştir [70].

Vaka serileri, TARDBP ile ilişkili frontotemporal demans (TARDBP-FTD) hastalarında frontotemporal ve daha az sıklıkla parietal korteks, hippokampus ve amigdala bölgelerinde atrofi görüldüğünü bildirmektedir. Benzer şekilde, frontotemporal kortekste ve daha nadiren parietal korteks ile kaudat çekirdekte hipoperfüzyon ve hipometabolizma gözlemlenmiştir [101].

FTD'nin genotip-fenotip özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir [102].

Tablo 2. FTD ilişkili genler ve fenotipik özellikleri

Gen	Prevelans	Fenotip	MRI	Nöropatoloji
MAPT	5-20%	Davranışsal varyant FTD, PPA, parkinsonizm	Simetrik anteromedial temporal lob, orbitofrontal gri madde atrofisi	Tau
GRN	5-20%	Agramatik varyant PPA, davranışsal varyant FTD, 25% görsel hallusilayonlar+	Asimetrik frontal, temporal ve parietal atrofi	TDP-43
C9orf72	%25 Asya'da nadir	Davranışsal varyant FTD, agramatik varyant PPA, FTD-ALS, ALS, Psikoz	Bilateral, simetrik frontal atrofi, anterior temporal atrofi	TDP-43, dipeptid tekrar proteinleri
TARDBP	Nadir	FTD-ALS, ALS	Simetrik frontal ve temporal atrofi	TDP-43
VCP	Nadir	İnklüzyon cisimcikli miyopati, Kemiğin Paget Hastalığı, FTD-ALS, davranışsal varyant FTD	Frontal, temporal ve paryetal lob	TDP-43

FTD: Frontotemporal demans FTD-ALS: Frontotemporal demans - amyotrofik lateral skleroz, PPA: Primer progresif afazi

III. Lewy Cisimcikli Demans

Lewy cisimcikli demans (LCD), yaşlı erişkinlerde yaygın olarak görülen bir nörodejeneratif hastalıktır. LCD, değişken düzeyde bilişsel dalgalanmalar, parkinsonizm, görsel halüsinasyonlar ve REM uykusu davranış bozukluklarının eşlik ettiği ilerleyici bilişsel gerileme ile karakterizedir. Bu vakalarda otonomik disfonksiyon, uyku düzensizlikleri, depresyon ve anksiyete de yaygın olarak gözlenebilir. Nöropatolojik olarak LCD, Parkinson hastalığı (PH)'na benzer şekilde Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritlerinde kümelenmiş α-sinüklein proteininin birikmesiyle karakterizedir [103]. Her ne kadar olguların büyük çoğunluğu sporadik olsa da, çeşitli çalışmalarda hastalığın ailevi kümelenme gösterdiği bildirilmiştir. Buna ek olarak, LCD gelişme riskini modüle eden bazı genetik lokuslar da tanımlanmıştır . Yaygın genetik varyantlara dayanarak yapılan analizlerde, fenotipin genetik faktörlere atfedilebilecek kısmının yaklaşık %36 olduğu tahmin edilmektedir. Günümüze kadar yalnızca *APOE, GBA* ve *SNCA* genlerinin LCD ile ilişkili olduğu güçlü biçimde gösterilmiştir. *SNCA* genindeki varyasyonlar, LCD fenotipine yatkınlığı arttırabilir ya da hastalığın doğrudan nedeni olabilir. LCD için tanımlanmış risk faktörleri aynı zamanda Alzheimer hastalığı (*APOE*) ya da Parkinson hastalığına (*GBA, SNCA*) da risk oluşturmaktadır [104].

- α-sinüklein (*SNCA;* OMIM: 163890)

SNCA geni, 4q21 lokalizedir ve 140 amino asitlik α-sinüklein proteinini kodlamaktadır. Bu gen esas olarak merkezi sinir sisteminde, özellikle de presinaptik terminallerde yüksek düzeyde eksprese edilir. α-sinüklein, sinaptik vezikül dinamiğinin düzenlenmesi, dopamin salınımı ve geri alımı, sinaptik plastisite gibi nöronal iletişimi etkileyen birçok fizyolojik sürecin düzenlenmesinde rol oynamaktadır [105]. Patolojik açıdan bakıldığında, SNCA proteini yanlış katlanarak oligomer ve fibril yapılarına agregatlar oluşturur; bu yapılar Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritlerinin temelini oluşturur. Oluşan bu agregatlar, sinaptik iletim, mitokondriyal işlev ve proteazomal yıkım gibi hücresel süreçleri bozar; bunun sonucunda nöronal disfonksiyon ve hücre ölümü meydana gelir. Ayrıca, SNCA agregatlarının prion-benzeri bir mekanizma ile hücreler arasında yayılım gösterdiği ve diğer α-sinüklein proteinlerinin de yanlış katlanmasına neden olduğu bilinmektedir. Bu agregatlar aynı zamanda mikroglia ve astrosit aktivasyonunu tetikleyerek kronik nöroenflamasyona yol açar ve bu durum nöronal hasarı daha da şiddetlendirir [106].

SNCA geninde tanımlanan p.E46K ve p.A53T varyantları, LCD fenotipi gösteren bireylerde saptanmış ve aynı ailede Parkinson hastalığı ya da Parkinson hastalığı demansı öyküsü bildirilmiştir. p.E46K mutasyonu, özellikle α-sinüklein proteininin β-yapılı fibriller oluşturma eğilimini arttırarak toksik agregatların oluşumunu tetiklerken, p.A53T mutasyonu da benzer şekilde sinaptik disfonksiyon, mitokondriyal hasar ve nöronal dejenerasyon süreçlerinde rol almaktadır [107]. *SCNA* geninde nokta mutasyonları dışında kopya sayısı değişimleri de saptanmıştır. *SNCA* geninin ekstra kopyalarının, α-sinüklein proteininin yüksek ekspresyonuna neden olarak α-sinükleinin agregat oluşturma eğilimini arttırabileceği veya yeni bir fonksiyon kazanımına neden olabileceği düşünülmektedir. Hastalığın başlangıç yaşı gen dozajıyla ters orantılıdır. *SNCA* duplikasyonları nadiren demans varlığıyla ilişkili olsa da, *SNCA* triplikasyonları PH'den demansla ilerleyen PH'ye ve LCD'ye kadar değişen klinik ve patolojik fenotiplerle seyreder [107]. p.A30P varyantı ve *SNCA* gen duplikasyonları, genellikle daha uzun hastalık sürecine sahip PH ve Parkinson hastalığı demansı ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık, p.E46K ve p.A53T gibi varyantlar ile *SNCA* gen triplikasyonları, erken başlangıçlı, şiddetli klinik semptomlarla seyreden ve kısa sağkalım süresi ile karakterize PH ve LCD fenotipleriyle ilişkilendirilmiştir [103]. *SNCA* lokusunun, ailesel formların dışında, LCD geliştirme riskiyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, *SNCA* geninde LCD ile ilişkili varyantların genin 5' ucunda, Parkinson hastalığı (PH) ile ilişkili varyantların ise 3' ucunda yer aldığı belirlenmiştir. Bu bulgu, LCD ve PH arasında farklı hastalık mekanizmalarının söz konusu olabileceğini düşündürmektedir [108].

- Glukoserebrosidaz (*GBA;* OMIM: 606463)

Lizozomal enzim olan glukoserebrozidaz (GCase), glukoserebrozidin glukoz ve seramite parçalanmasından sorumludur. *GBA1* geninde meydana gelen homozigot mutasyonlar, GCase eksikliğine yol açarak lizozom içerisinde glukoserebrozid birikimine neden olur. Bu birikim, en yaygın lizozomal depo hastalığı olan Gaucher hastalığının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, *GBA1* gen mutasyonlarının, Parkinson hastalığı ve Lewy cisimcikli demans gibi α-sinükleinopatilere yatkınlık oluşturduğunu göstermiştir [109].

GBA1 genindeki yaygın varyantların LCD hastalarında taşıyıcılık oranı genel popülasyona kıyasla anlamlı düzeyde yüksektir. Bazı çalışmalar LCD hastalarının %3,5'inin *GBA* mutasyonları açısından heterozigot taşıyıcı olduğunu, buna karşın bu oranın Parkinson hastalığı demansı hastalarında %2,9 ve sağlıklı bireylerde yalnızca %0,4 olduğunu bildirmiştir [110]. *GBA* varyantlarını taşıyan LCD hastalarında klinik seyrin taşımayanlara göre farklı olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Aşkenazi Yahudileri arasında yapılan bir çalışma, taşıyıcılarda taşıyıcı olmayanlara göre daha şiddetli motor şikayetler, REM uykusu davranış bozuklukları ve bilişsel işlev bozukluğu olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte hastalığın başlangıç ve ölüm yaşının varyant taşıyıcılarında daha erken olduğu bildirilmiştir [111,112].

- Apolipoprotein E (*APOE*; OMIM:107741)

Apolipoprotein E (APOE), lipoprotein metabolizmasında görev alan ve beyin lipid homeostazını düzenleyen bir proteindir. ε4 aleli, Alzheimer hastalığı için güçlü bir genetik risk faktörü olarak bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, APOE ε4 alelinin yalnızca Alzheimer hastalığı değil, aynı zamanda Lewy cisimcikli demans için de önemli bir genetik yatkınlık faktörü olduğunu ortaya

koymuştur. Özellikle, klinik ve nöropatolojik olarak doğrulanmış LCD kohortlarında yapılan araştırmalar, APOE ε4 alelinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında LCD hastalarında anlamlı şekilde daha yüksek oranda bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu artış, Alzheimer hastalığında gözlenen göreli risk düzeyine benzer biçimde, riski yaklaşık üç kat arttırmaktadır [113]. Apolipoprotein E'nin her iki hastalıkta da riski, izoforma bağlı olarak Aβ birikimi ve metabolizmasının modülasyonu yoluyla etkilediği düşünülmektedir. LCD ile ilişkili olarak saptanan bu ilişki, APOE ε4 alelinin Aβ birikimini arttırma olasılığının yüksek olmasıyla açıklanabilir. Çok sayıda LCD hastasında, α-sinüklein birikiminin yanı sıra Aβ patolojisi de mevcuttur [107]. Ancak son yıllarda yapılan bir başka çalışma APOEε4'ün, "saf" LCD hastaları için bir risk faktörü olmadığı fikrini desteklemektedir [114]. APOE'nin LCD'deki kesin rolü hala araştırılmaktadır ve etkisi amiloid patolojisinin yaygınlığına bağlı olarak değişebilmektedir.

IV. Prion Hastalıkları

İnsan prion hastalıkları, doğal prion proteininin hastalığa neden olan izoformunun neden olduğu, hızla ilerleyen ve ölümcül nörodejeneratif durumlardır. Nadir görülen bu hastalık, ilerleyici bilişsel gerileme (en sık hafıza bozukluğu ve yönetici ve/veya dil işlev bozukluğu), parkinsonizm ve davranışsal semptomlarla karakterizedir [115]. Prion hastalığı yaklaşık 6000 ölümden 1'inin nedenidir ve yılda milyonda 1 ila 2 vaka insidansı bulunmaktadır. İnsan prion hastalıklarının çoğu sporadiktir (%85), bunu sıklık açısından genetik (%10-15) ve edinilmiş (~1%) prion hastalıkları takip etmektedir. Genetik prion hastalıkları, genetik Creutzfeldt-Jakob hastalığı (gCJD), fatal familyal insomnia (FFI) ve Gerstmann-Sträussler-Scheinker sendromu (GSS) olarak üç grupta incelebilir [116]. Başlangıç yaşı genellikle 50-60 yıl arasındadır. Hastalığın seyri gCJD ve FFI'da birkaç ay, GSS'de birkaç yıl (genellikle 4 yıla kadar, nadir vakalarda ise 10 yıla kadar) sürebilir [117].

Prion hastalıklarının temel moleküler mekanizması, hücresel formdaki PrP'nin (PrPC; ağırlıklı olarak α-heliks yapıda), anormal formdaki prion proteinine (PrPSc; β-sheet zengin yapıda) dönüşmesi ve merkezi sinir sisteminde birikmesi esasına dayanmaktadır. Prion hastalığının tanısında genellikle beyin omurilik sıvısı (BOS) kullanılır. RT-QuIC (real time quaking induced conversion) anormal prion proteinini çoğaltan ve tespit eden en spesifik BOS testidir. Sporadik ve genetik prion hastalıkları arasında, BOS RT-QuIC'nin %90 tanısal duyarlılığı ve %99 özgüllüğü vardır [118]. Bunun yanı sıra 14-3-3 ve toplam tau proteinleri de dahil olmak üzere diğer daha az spesifik BOS belirteçleri de kullanılmaktadır [119].

Prion proteini, kromozom 20q13'te bulunan prionla ilişkili protein geni (*PRNP;* OMIM: 176640) tarafından kodlanan bir proteindir. Genetik prion hastalığı, *PRNP* genindeki mutasyonlar sonucu otozomal dominant ve değişken penetransla kalıtılan bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Patojeniteye dair güçlü kanıtlara sahip varyantların çoğu yanlış anlamlı varyantlardır, ancak N-terminal bölgede bulunan oktapeptit tekrar insersiyon (OPRI) varyantları ve nadir durumlarda anlamsız ve çerçeve kayması mutasyonları da hastalığa neden olabilmektedir [120]. Literatürde 60'tan fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır, en yaygını E200K'dır. Özellikle E200K, D178N, P102L ve A117V varyantları tüm genetik prion hastalıklarının yarısından fazlasını oluşturmaktadır [116].

E200K, hem en yaygın gCJD varyantı hem de dünya çapında en yaygın gözlenen *PRNP* mutasyonudur. Bu vakaların çoğunda aynı zamanda *cis* kodon 129 Metionin varyantı da (E200K-129M) bulunmaktadır [121]. E200K mutasyonu yüksek penetrans göstermekle birlikte penetrans coğrafi kökene göre değişiklik göstermektedir . Sefarad E200K mutasyon taşıyıcıları arasında, penetrans 70 yaşında %70 ve 85 yaşında %100'e yakındır [122]. Bu varyantı taşıyan hastalarda tipik klinik sunum, miyoklonus ve piramidal, serebellar veya ekstrapiramidal bulgularla birlikte progresif seyreden demanstır. Bildirilen 112 vakanın medyan başlangıç yaşı 58 ve medyan süresi 7 ay olarak bildirilmiştir [123].

Tablo 3, en sık görülen genetik prion hastalığı fenotiplerinde, hastalık süreci boyunca ortaya çıkan nörolojik bulguların sıklığına ilişkin bilgileri sunmaktadır. Bazı *PRNP* patojenik varyantları özgül nöropatolojik fenotiplerle ilişkilendirilmiş olsa da, aynı ailede yer alan ve aynı *PRNP* varyantı için heterozigot olan bireyler, birbirinden farklı klinik ve patolojik fenotipler geliştirebilmektedir.

Tablo 3. Genetik Prion Hastalıklarında Klinik Özelliklerin *PRNP* Mutasyonlarına Göre Karşılaştırılması [117]

		gCJD		FFI	GSS
Özellikler		E200K	V210I	D178N	P102L
Demans		95%	92%	96%	62%
Ataksi		100%	100%	82%	100%
Miyoklonus		85%	92%	89%	25%
Ekstrapiramidal		65%	92%	82%	50%
Piramidal		70%	71%	79%	75%
Görsel/Kortikal körlük		70%	85%	79%	
Diğer Özellikler	Dizartri	+	+	+	+
	Uyku bozuklukları	+		+	+
	Duyusal semptomlar		+		+
	Kilo kaybı	+		+	
	Hiperhidroz			+	

gCJD: Genetic Creutzfeldt-Jakob Disease (Genetik CJD); FFI: Fatal Familial Insomnia (Fatal Ailesel İnsomni); GSS: Gerstmann-Sträussler-Scheinker Sendromu

PRNP geninde oktapeptid bölgesinde meydana gelen insersiyonlar ve delesyonlar da, farklı klinikopatolojik fenotiplerle seyreden genetik prion hastalıklarına yol açabilmektedir. Oktapeptid tekrar insersiyonu (OPRI) mutasyonları, tekrarların diziliminde ve düzenleniş biçiminde farklılık gösterebilse de, klinikopatolojik fenotip üzerindeki en önemli belirleyici unsur tekrar sayısıdır [124]. Tekrarlı bir oktapeptid insersiyonu (1-OPRI) içeren varyantlar genellikle benign kabul edilirken, 2-OPRI'nin Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJD) gelişim riskini minimal düzeyde arttırabileceği düşünülmektedir [125]. Genel olarak, tekrar sayısının artmasıyla birlikte penetrans oranı yükselmekte ve klinikopatolojik fenotipler, tekrar sayısına göre bir spektrum üzerinde dağılmaktadır: düşük tekrar sayıları (<8) daha çok CJD benzeri fenotiplerle ilişkilendirilirken, yüksek tekrar sayıları (≥8) Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) sendromuna eğilim göstermektedir. Benzer şekilde, hastalık başlangıç yaşı tekrar sayısıyla ters orantılı iken, hastalık süresi tekrar sayısıyla pozitif korelasyon göstermektedir. Ancak, bu ilişkiler genel eğilimler olup, tekrar sayıları arasında bu özelliklerin dağılımında değişkenlik gözlenmektedir. Ayrıca, literatürde bir ve iki oktapeptid tekrar delesyonu (OPRD) da tanımlanmıştır. Tekrarlı bir delesyon (1-OPRD) genellikle benign bir polimorfizm olarak değerlendirilirken, iki tekrarlı delesyon (2-OPRD) patojenik bir varyant olarak kabul edilmektedir. Şu ana kadar bildirilen 2-OPRD vakalarında aile öyküsü saptanmamış ve yalnızca beş vaka uluslararası prion hastalığı izleme merkezleri aracılığıyla tanımlanmıştır; bu da söz konusu varyantın penetransının muhtemelen düşük olduğunu göstermektedir [126].

PRNP genindeki patojenik varyantların yanı sıra özellikle kodon 129'da bulunan polimorfizmler sCJD geliştirme riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu kodonda üç polimorfik kombinasyon gözlenebilir: metiyonin-metiyonin (MM), metiyonin-valin (MV) ve valin-valin (VV). Kodon 129 ile sporadik Creutzfeldt-Jakob hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta-analiz, metiyonin homozigotluğunun (MM) heterozigotlukla (MV) karşılaştırıldığında sCJD gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur [127]. Bu polimorfik varyasyon, sCJD için bir risk faktörü olmasının yanı sıra, hastalığın fenotipik ifadesini de modifiye ettiği düşünülmektedir. Heterozigot olan bireyler, ortalama olarak daha uzun bir sağkalım süresine sahiptir; bunu sırasıyla valin homozigotları ve metiyonin homozigotları izlemektedir. Fonksiyonel nörolojik gerileme de benzer bir patern göstermektedir. Metiyonin homozigotlarında en hızlı fonksiyonel gerileme gözlenirken, heterozigot bireylerde yavaştır. Bu durum, kodon 129 polimorfizminin, yalnızca hastalık riskini değil, aynı zamanda klinik seyri ve prognozu da etkileyen önemli bir genetik belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır [116].

V. Demansta Tanısında Genetik Test Yaklaşımları ve Klinik Uygulamada Kullanılan Yöntemler

Genomik testlerin uygulanması, yalnızca hastayı değil, aynı zamanda geniş aile bireylerini de etkileyebilecek bilgiler sağlaması nedeniyle özgün zorluklar barındırmaktadır. Genetik testlerin uygulanması, dikkatli bir klinik değerlendirme ve uygun hasta seçimi gerektiren bir süreçtir. Tanısal genetik testler yalnızca semptomatik olan ve test sonucundan klinik olarak fayda sağlayabilecek hastalarda gerçekleştirilmelidir. Bu kararda hastalığın başlangıç yaşı, aile öyküsü ve mevcut klinik özellikler temel belirleyicilerdir. Semptomatik bireylerde test yapılması, hastalığın etiyolojisini netleştirmek, genotip-fenotip

korelasyonlarını değerlendirmek ve aile üyelerine yönelik risk hesaplamalarına katkı sağlamak açısından önemlidir. Buna karşılık, henüz etkilenmemiş ancak genetik demans açısından risk altında bulunan bireylerde presemptomatik test yaklaşımları farklılık göstermektedir. Bu kişiler, doğrudan test edilmek yerine klinik genetik birimlerine yönlendirilerek kapsamlı bir genetik danışmanlık sürecine dahil edilmelidir.

Başlangıç yaşının kesin olarak belirlenmesi ve çok kuşaklı ayrıntılı bir soygeçmişin elde edilmesi büyük önem taşır. Ancak, negatif bir aile öyküsü ya da 65 yaş sonrasında başlangıç olması, genetik bir tanıyı dışlamaz [128].

Yeni nesil dizileme (NGS), milyonlarca DNA fragmanının aynı anda ve farklı genler üzerinden paralel olarak dizilenebildiği yeni bir genetik teknolojidir. Bu yöntem, geleneksel tek gen testi yaklaşımlarına kıyasla genetik tanıya ulaşma süresini önemli ölçüde azaltmakta ve birden fazla tanısal test gereksinimini ortadan kaldırarak toplam maliyeti düşürebilmektedir. Ayrıca, aynı anda birden fazla genin analiz edilebilmesi sayesinde, değişken ekspresyon gösteren ve klinik bulgulara dayalı ayırıcı tanı listesinde öncelikli olmayan hastalıklar bile yüksek öncelikli genlerle birlikte değerlendirilebilmektedir.

Günümüzde klinik kullanımda üç temel NGS yöntemi bulunmaktadır. Hedeflenmiş panel gen dizilemesi (targeted-panel sequencing) sadece belirli bir hastalıkla ilişkili olduğu bilinen, önceden belirlenmiş genlerin dizilenmesidir. Bu paneller genellikle diğer yöntemlere kıyasla daha yüksek okuma derinliğine (read depth) sahiptir ve bu nedenle okuma yetersizliğine bağlı hata riski daha düşüktür. Tüm ekzom dizilemesi (WES) genomdaki tüm protein kodlayan bölgelerin (ekzonlar) dizilenmesini sağlar. Böylece, bilinen ve bilinmeyen birçok hastalıkla ilişkili varyant taranabilir. Tüm genom dizilemesi (WGS) ise hem kodlayan hem de kodlamayan DNA bölgelerinde (örneğin promotör ve enhancer bölgeleri) yer alan genetik varyantları saptayabilir. Bu özellik, yalnızca Mendelyen kalıtımlı hastalık risk genlerini değil, aynı zamanda gen ekspresyonunu düzenleyen elemanları da analiz etmeyi mümkün kılar. Ancak, kodlamayan DNA bölgeleri ile hastalıklar arasındaki ilişki her zaman net değildir.

Bununla birlikte, kısa okuma teknolojisine (örneğin, her okumanın <1000 baz çifti olduğu sistemler) dayanan geleneksel NGS teknikleri ile büyük duplikasyonlar, delesyonlar veya yapısal varyasyonlar (SV) her zaman güvenilir biçimde saptanamaz. Bu tür yapısal değişimlerden şüphelenildiği durumlarda, gene özgü MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification), kromozomal mikrodizi analizi (CMA) gibi tamamlayıcı testler gerekebilir. Bu durum, özellikle *SNCA* gen duplikasyonlarının hastalıkla ilişkili olduğu Lewy cisimcikli demans ya da *APP* duplikasyonlarının incelenmesi gereken serebral amiloid anjiyopati bulguları, belirgin beyaz cevher değişiklikleri ve/veya epileptik nöbetler gösteren EBAH vakalarında önem taşımaktadır.

Ayrıca, kısa tandem tekrarlar (STR) -örneğin, Huntington hastalığında HTT genindeki CAG üçlü tekrarları ya da frontotemporal demansta C9orf72 genindeki GGGGCC heksanükleotid tekrarları- söz konusu olduğunda, bu tekrarların tespiti için özel olarak tasarlanmış polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli testler veya Southern blot gibi klasik moleküler yöntemlerin kullanılması gereklidir.

Güncel biyoinformatik analiz yöntemleri sayesinde WES ve WGS verilerinden SV ve STR analizi yapılabilmesi yönünde ilerlemeler kaydedilmektedir. Ancak, bu yaklaşımların çoğu henüz rutin klinik uygulama için hazır değildir [129,130].

Kaynaklar

1. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, Nixon RA, Jones DT. Alzheimer disease. Nature reviews Disease primers 2021;7:33.
2. Monica Moore M, Díaz-Santos M, Vossel K. Alzheimer's association 2021 facts and figures report. Alzheimer's Association 2021.
3. Bekris LM, Yu C-E, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. J Geriatr Psychiatry Neurol2010;23:213-227.
4. Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. Alzheimer's & dementia 2016;12:733-748.
5. Orobets KS, Karamyshev AL. Amyloid Precursor Protein and Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci2023;24:14794.
6. Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao Y. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. Mol Neurodegener 2020;15:1-37.
7. Sirisi S, Sánchez-Aced É, Belbin O, Lleó A. APP dyshomeostasis in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for current drug targets. Alzheimers Res Ther 2024;16:144.
8. Liu Y, Xiao X, Liu H, Liao X, Zhou Y, Weng L, Zhou L, Liu X, Bi X-y, Xu T. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation analysis of familial Alzheimer's disease patients with pathogenic/likely pathogenic amyloid protein precursor mutations. Front Aging Neurosci 2022;14:1013295.
9. Quan M, Cao S, Wang Q, Wang S, Jia J. Genetic phenotypes of alzheimer's disease: Mechanisms and potential therapy. Phenomics 2023;3:333-349.
10. Maisam M, Khan MT, Lodhi MS, Mou K, Liu Z, Wei D. Alzheimer's Disease; Mechanism, Mutations, and Applications of Nano-Medicine. Frontiers in Bioscience-Landmark 2023;28:258.
11. Neuner SM, Julia T, Goate AM. Genetic architecture of Alzheimer's disease. Neurobiol Dis2020;143:104976.
12. Sleegers K, Brouwers N, Gijselinck I, Theuns J, Goossens D, Wauters J, Del-Favero J, Cruts M, Duijn CMv, Broeckhoven CV. APP duplication is sufficient to cause early onset Alzheimer's dementia with cerebral amyloid angiopathy. Brain 2006;129:2977-2983.
13. Grangeon L, Cassinari K, Rousseau S, Croisile B, Formaglio M, Moreaud O, Boutonnat J, Le Meur N, Miné M, Coste T. Early-onset cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease related to an APP locus triplication. Neurology: Genetics 2021;7:e609.
14. Grangeon L, Charbonnier C, Zarea A, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Bendetowicz D, Lemaitre M, Malrain C, Quillard-Muraine M, Cassinari K. Phenotype and imaging features associated with APP duplications. Alzheimers Res Ther 2023;15:93.
15. Dai M-H, Zheng H, Zeng L-D, Zhang Y. The genes associated with early-onset Alzheimer's disease. Oncotarget 2017;9:15132.
16. Yang Y, Bagyinszky E, An SSA. Presenilin-1 (PSEN1) mutations: clinical phenotypes beyond Alzheimer's disease. Int J Mol Sci 2023;24:8417.
17. Kelleher III RJ, Shen J. Presenilin-1 mutations and Alzheimer's disease. Proceedings of the National Academy of Sciences 2017;114:629-631.
18. Bagaria J, Bagyinszky E, An SSA. Genetics, functions, and clinical impact of presenilin-1 (PSEN1) gene. Int J Mol Sci 2022;23:10970.
19. Anandan S, Rajendran SS, Kumar JP, Shajee DS. Very Early Onset Familial Alzheimer's Disease Due to Mutation in PSEN1 I143T-First Case Report from South Asia. Neurol India 2024;72:652-654.
20. Cohn-Hokke PE, Elting MW, Pijnenburg YA, van Swieten JC. Genetics of dementia: update and guidelines for the clinician. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics2012;159:628-643.
21. Ryan NS, Nicholas JM, Weston PS, Liang Y, Lashley T, Guerreiro R, Adamson G, Kenny J, Beck J, Chavez-Gutierrez L. Clinical phenotype and genetic associations in autosomal dominant familial Alzheimer's disease: a case series. The Lancet Neurology 2016;15:1326-1335.
22. Ferrari C, Sorbi S. The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle. Physiol Rev2021;101:1047-1081.
23. Krishnamurthy HK, Jayaraman V, Krishna K, Wang T, Bei K, Changalath C, Rajasekaran JJ. An overview of the genes and biomarkers in Alzheimer's disease. Ageing Research Reviews 2024:102599.
24. Jayadev S, Leverenz JB, Steinbart E, Stahl J, Klunk W, Yu C-E, Bird TD. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. Brain 2010;133:1143-1154.
25. Wu L, Rosa-Neto P, Hsiung G-YR, Sadovnick AD, Masellis M, Black SE, Jia J, Gauthier S. Early-onset familial Alzheimer's disease (EOFAD). Can J Neurol Sci 2012;39:436-445.
26. Fu W-Y, Ip NY. The role of genetic risk factors of Alzheimer's disease in synaptic dysfunction. Seminars in Cell & Developmental Biology. Vol 139: Elsevier; 2023:3-12.
27. Raulin A-C, Doss SV, Trottier ZA, Ikezu TC, Bu G, Liu C-C. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. Mol Neurodegener 2022;17:72.
28. Nardini E, Hogan R, Flamier A, Bernier G. Alzheimer's disease: a tale of two diseases? Neural Regeneration Research 2021;16:1958-1964.
29. Kanekiyo T, Xu H, Bu G. ApoE and Aβ in Alzheimer's disease: accidental encounters or partners? Neuron2014;81:740-754.

30. Koutsodendris N, Nelson MR, Rao A, Huang Y. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: findings, hypotheses, and potential mechanisms. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease 2022;17:73-99.
31. Pires M, Rego AC. Apoe4 and Alzheimer's disease pathogenesis-Mitochondrial deregulation and targeted therapeutic strategies. Int J Mol Sci 2023;24:778.
32. Arboleda-Velasquez JF, Lopera F, O'Hare M, Delgado-Tirado S, Marino C, Chmielewska N, Saez-Torres KL, Amarnani D, Schultz AP, Sperling RA. Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: a case report. Nat Med 2019;25:1680-1683.
33. Ulland TK, Colonna M. TREM2-a key player in microglial biology and Alzheimer disease. Nature reviews neurology 2018;14:667-675.
34. Bianchin MM, Capella HM, Chaves DL, Steindel M, Grisard EC, Ganev GG, da Silva JP, Neto ES, Poffo MA, Walz R. Nasu-Hakola disease (polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy-PLOSL): a dementia associated with bone cystic lesions. From clinical to genetic and molecular aspects. Cell Mol Neurobiol 2004;24:1-24.
35. Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogaeva E, Majounie E, Cruchaga C, Sassi C, Kauwe JS, Younkin S. TREM2 variants in Alzheimer's disease. N Engl J Med 2013;368:117-127.
36. Yeh FL, Wang Y, Tom I, Gonzalez LC, Sheng M. TREM2 binds to apolipoproteins, including APOE and CLU/APOJ, and thereby facilitates uptake of amyloid-beta by microglia. Neuron 2016;91:328-340.
37. Kleinberger G, Dube U, Blennow K, Karch CM, Svensson J, Fernandez MV, Molinuevo JL, Cignarella F, Cruchaga C, Brett TJ. The MS4A gene cluster is a key regulator of soluble TREM2 and Alzheimer disease risk. Sci Transl Med 2018;11.
38. De Roeck A, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The role of ABCA7 in Alzheimer's disease: evidence from genomics, transcriptomics and methylomics. Acta Neuropathol 2019;138:201-220.
39. Bossaerts L, Hendrickx Van de Craen E, Cacace R, Asselbergh B, Van Broeckhoven C. Rare missense mutations in ABCA7 might increase Alzheimer's disease risk by plasma membrane exclusion. Acta neuropathologica communications 2022;10:43.
40. Mishra S, Knupp A, Szabo MP, Williams CA, Kinoshita C, Hailey DW, Wang Y, Andersen OM, Young JE. The Alzheimer's gene SORL1 is a regulator of endosomal traffic and recycling in human neurons. Cell Mol Life Sci 2022;79:162.
41. Cuccaro ML, Carney RM, Zhang Y, Bohm C, Kunkle BW, Vardarajan BN, Whitehead PL, Cukier HN, Mayeux R, St. George-Hyslop P. SORL1 mutations in early-and late-onset Alzheimer disease. Neurology: Genetics 2016;2:e116.
42. Louwersheimer E, Cohn-Hokke PE, Pijnenburg YA, Weiss MM, Sistermans EA, Rozemuller AJ, Hulsman M, van Swieten JC, van Duijn CM, Barkhof F. Rare genetic variant in Sorl1 may increase penetrance of Alzheimer's disease in a family with several generations of Apoe-ε4 homozygosity. J Alzheimers Dis 2017;56:63-74.
43. Andrews SJ, Fulton-Howard B, Goate A. Interpretation of risk loci from genome-wide association studies of Alzheimer's disease. The Lancet Neurology 2020;19:326-335.
44. Valdez-Gaxiola CA, Rosales-Leycegui F, Gaxiola-Rubio A, Moreno-Ortiz JM, Figuera LE. Early-and Late-Onset Alzheimer's Disease: Two Sides of the Same Coin? Diseases 2024;12:110.
45. Maloney JA, Bainbridge T, Gustafson A, Zhang S, Kyauk R, Steiner P, Van Der Brug M, Liu Y, Ernst JA, Watts RJ. Molecular mechanisms of Alzheimer disease protection by the A673T allele of amyloid precursor protein. J Biol Chem 2014;289:30990-31000.
46. Guyon A, Rousseau J, Lamothe G, Tremblay JP. The protective mutation A673T in amyloid precursor protein gene decreases Aβ peptides production for 14 forms of Familial Alzheimer's Disease in SH-SY5Y cells. PLoS One 2020;15:e0237122.
47. Sassi C, Nalls MA, Ridge PG, Gibbs JR, Ding J, Lupton MK, Troakes C, Lunnon K, Al-Sarraj S, Brown KS. ABCA7 p. G215S as potential protective factor for Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2016;46:235. e231-235. e239.
48. Belloy ME, Napolioni V, Han SS, Le Guen Y, Greicius MD. Association of Klotho-VS heterozygosity with risk of Alzheimer disease in individuals who carry APOE4. JAMA neurology 2020;77:849-862.
49. Olszewska DA, Lonergan R, Fallon EM, Lynch T. Genetics of frontotemporal dementia. Curr Neurol Neurosci Rep 2016;16:107.
50. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagasi H, Sahin H, Gurol E, Kvaloy J, Harmanci H. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias® 2008;23:67-76.
51. Hogan DB, Jetté N, Fiest KM, Roberts JI, Pearson D, Smith EE, Roach P, Kirk A, Pringsheim T, Maxwell CJ. The prevalence and incidence of frontotemporal dementia: a systematic review. Can J Neurol Sci2016;43:S96-S109.
52. Sellami L, Saracino D, Le Ber I. Genetic forms of frontotemporal lobar degeneration: current diagnostic approach and new directions in therapeutic strategies. Rev Neurol (Paris) 2020.
53. Shpilyukova YA, Fedotova EY, Illarioshkin S. Genetic Diversity in Frontotemporal Dementia. Mol Biol2020;54:13-23.
54. Lynch T, Sano M, Marder K, Bell K, Foster N, Defending R, Sima A, Keohane C, Nygaard T, Fahn S. Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex. Neurology 1994;44:1878-1878.
55. Rainero I, Rubino E, Michelerio A, D'Agata F, Gentile S, Pinessi L. Recent advances in the molecular genetics of frontotemporal lobar degeneration. Funct Neurol 2017;32:7.

56. Lines G, Casey JM, Preza E, Wray S. Modelling frontotemporal dementia using patient-derived induced pluripotent stem cells. Molecular and Cellular Neuroscience 2020;109:103553.
57. Sirkis DW, Geier EG, Bonham LW, Karch CM, Yokoyama JS. Recent Advances in the Genetics of Frontotemporal Dementia. Current Genetic Medicine Reports 2019:1-12.
58. Snowden JS, Adams J, Harris J, Thompson JC, Rollinson S, Richardson A, Jones M, Neary D, Mann DM, Pickering-Brown S. Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT, PGRN and C9orf72 mutations. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration2015;16:497-505.
59. Domoto-Reilly K, Davis MY, Keene CD, Bird TD. Unusually long duration and delayed penetrance in a family with FTD and mutation in MAPT (V337M). American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics 2017;174:70-74.
60. Sun L, Chen K, Li X, Xiao S. Rapidly progressive frontotemporal dementia associated with MAPT mutation G389R. Journal of Alzheimer's Disease 2016;55:777-785.
61. Rohrer JD, Warren JD. Phenotypic signatures of genetic frontotemporal dementia. Curr Opin Neurol2011;24:542-549.
62. Moore KM, Nicholas J, Grossman M, McMillan CT, Irwin DJ, Massimo L, Van Deerlin VM, Warren JD, Fox NC, Rossor MN. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. The Lancet Neurology 2020;19:145-156.
63. Ghetti B, Oblak AL, Boeve BF, Johnson KA, Dickerson BC, Goedert M. Invited review: frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) mutations: a chameleon for neuropathology and neuroimaging. Neuropathol Appl Neurobiol 2015;41:24-46.
64. Tsuboi Y, Baker M, Hutton M, Uitti R, Rascol O, Delisle M-B, Soulages X, Murrell J, Ghetti B, Yasuda M. Clinical and genetic studies of families with the tau N279K mutation (FTDP-17). Neurology 2002;59:1791-1793.
65. Rohrer JD, Ridgway GR, Modat M, Ourselin S, Mead S, Fox NC, Rossor MN, Warren JD. Distinct profiles of brain atrophy in frontotemporal lobar degeneration caused by progranulin and tau mutations. Neuroimage2010;53:1070-1076.
66. Tauber CV, Schwarz SC, Rösler TW, Arzberger T, Gentleman S, Windl O, Krumbiegel M, Reis A, Ruf VC, Herms J. Different MAPT haplotypes influence expression of total MAPT in postmortem brain tissue. Acta Neuropathologica Communications 2023;11:40.
67. Chang MC, Srinivasan K, Friedman BA, Suto E, Modrusan Z, Lee WP, Kaminker JS, Hansen DV, Sheng M. Progranulin deficiency causes impairment of autophagy and TDP-43 accumulation. J Exp Med2017;214:2611-2628.
68. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. Neurol Clin 2017;35:339-374.
69. Ferrari R, Hernandez DG, Nalls MA, Rohrer JD, Ramasamy A, Kwok JB, Dobson-Stone C, Brooks WS, Schofield PR, Halliday GM. Frontotemporal dementia and its subtypes: a genome-wide association study. The Lancet Neurology 2014;13:686-699.
70. Zecca C, Tortelli R, Carrera P, Dell'Abate MT, Logroscino G, Ferrari M. Genotype-phenotype correlation in the spectrum of frontotemporal dementia-parkinsonian syndromes and advanced diagnostic approaches. Crit Rev Clin Lab Sci 2023;60:171-188.
71. Sudre CH, Bocchetta M, Cash D, Thomas DL, Woollacott I, Dick KM, van Swieten J, Borroni B, Galimberti D, Masellis M. White matter hyperintensities are seen only in GRN mutation carriers in the GENFI cohort. NeuroImage: Clinical 2017;15:171-180.
72. Whitwell J, Weigand S, Gunter J, Boeve B, Rademakers R, Baker M, Knopman D, Wszolek Z, Petersen R, Jack Jr C. Trajectories of brain and hippocampal atrophy in FTD with mutations in MAPT or GRN. Neurology2011;77:393-398.
73. Chatterjee A, Hirsch-Reinshagen V, Scott I, Cashman N, Hsiung G-YR. A Systematic Review of the Genetics and Pathology of Psychosis in Frontotemporal Dementia. Can J Neurol Sci 2023:1-28.
74. Takada LT. The Genetics of Monogenic Frontotemporal Dementia. Dementia & Neuropsychologia2015;9:219-229.
75. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. Neuron 2011;72:245-256.
76. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, Schymick JC, Laaksovirta H, Van Swieten JC, Myllykangas L. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. Neuron 2011;72:257-268.
77. Erzurumluoglu E, Cilingir O, Adapinar BDO, Bilgic B, Kocagil S, Ozen H, Aras BD, Yenilmez C, Artan S. The association between repeat number in C9orf72 and phenotypic variability in Turkish patients with frontotemporal lobar degeneration. Neurobiol Aging 2019;76:216. e211-216. e217.
78. Smeyers J, Banchi E-G, Latouche M. C9ORF72: what it is, what it does, and why it matters. Front Cell Neurosci 2021;15:661447.
79. Haeusler AR, Donnelly CJ, Rothstein JD. The expanding biology of the C9orf72 nucleotide repeat expansion in neurodegenerative disease. Nature Reviews Neuroscience 2016;17:383-395.
80. Koppers M, Blokhuis AM, Westeneng HJ, Terpstra ML, Zundel CA, Vieira de Sá R, Schellevis RD, Waite AJ, Blake DJ, Veldink JH. C 9orf72 ablation in mice does not cause motor neuron degeneration or motor deficits. Ann Neurol 2015;78:426-438.
81. Todd TW, Petrucelli L. Insights into the pathogenic mechanisms of Chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72) repeat expansions. J Neurochem 2016;138:145-162.

82. Selvaraj BT, Livesey MR, Chandran S. Modeling the C9ORF72 repeat expansion mutation using human induced pluripotent stem cells. Brain Pathol 2017;27:518-524.
83. Todd TW, Petrucelli L. Insights into the pathogenic mechanisms of Chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72) repeat expansions. J Neurochem 2016;138:145-162.
84. Barker HV, Niblock M, Lee Y-B, Shaw CE, Gallo J-M. RNA Misprocessing in C9orf72-Linked Neurodegeneration. Front Cell Neurosci 2017;11.
85. Gendron TF, Petrucelli L. Disease mechanisms of C9ORF72 repeat expansions. Cold Spring Harb Perspect Med 2017:a024224.
86. Zu T, Liu Y, Bañez-Coronel M, Reid T, Pletnikova O, Lewis J, Miller TM, Harms MB, Falchook AE, Subramony S. RAN proteins and RNA foci from antisense transcripts in C9ORF72 ALS and frontotemporal dementia. Proceedings of the National Academy of Sciences 2013;110:E4968-E4977.
87. Van Der Ende EL, Jackson JL, White A, Seelaar H, Van Blitterswijk M, Van Swieten JC. Unravelling the clinical spectrum and the role of repeat length in C9ORF72 repeat expansions. J Neurol Neurosurg Psychiatry2021;92:502-509.
88. C. Weihl C. Valosin containing protein associated fronto-temporal lobar degeneration: clinical presentation, pathologic features and pathogenesis. Current Alzheimer Research 2011;8:252-260.
89. Scarian E, Fiamingo G, Diamanti L, Palmieri I, Gagliardi S, Pansarasa O. The role of VCP mutations in the Spectrum of amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia. Front Neurol 2022;13:841394.
90. Van Mossevelde S, Engelborghs S, van der Zee J, Van Broeckhoven C. Genotype-phenotype links in frontotemporal lobar degeneration. Nature Reviews Neurology 2018;14:363.
91. Jacquin A, Rouaud O, Soichot P, Bejot Y, Dygai-Cochet I, Sarazin M, Stojkovic T, Lemesle-Martin M, Giroud M, Moreau T. Psychiatric presentation of frontotemporal dementia associated with inclusion body myopathy due to the VCP mutation (R155H) in a French family. Case Rep Neurol 2013;5:187-194.
92. Kim E-J, Park Y-E, Kim D-S, Ahn B-Y, Kim H-S, Chang YH, Kim S-J, Kim H-J, Lee H-W, Seeley WW. Inclusion body myopathy with Paget disease of bone and frontotemporal dementia linked to VCP p. Arg155Cys in a Korean family. Arch Neurol 2011;68:787-796.
93. Cirulli ET, Lasseigne BN, Petrovski S, Sapp PC, Dion PA, Leblond CS, Couthouis J, Lu Y-F, Wang Q, Krueger BJ. Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways. Science2015;347:1436-1441.
94. Freischmidt A, Wieland T, Richter B, Ruf W, Schaeffer V, Müller K, Marroquin N, Nordin F, Hübers A, Weydt P. Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. Nat Neurosci2015;18:631-636.
95. Gijselinck I, Van Mossevelde S, van der Zee J, Sieben A, Philtjens S, Heeman B, Engelborghs S, Vandenbulcke M, De Baets G, Bäumer V. Loss of TBK1 is a frequent cause of frontotemporal dementia in a Belgian cohort. Neurology 2015;85:2116-2125.
96. de Majo M, Topp SD, Smith BN, Nishimura AL, Chen H-J, Gkazi AS, Miller J, Wong CH, Vance C, Baas F. ALS-associated missense and nonsense TBK1 mutations can both cause loss of kinase function. Neurobiol Aging 2018;71:266. e261-266. e210.
97. Van Mossevelde S, van der Zee J, Gijselinck I, Engelborghs S, Sieben A, Van Langenhove T, De Bleecker J, Baets J, Vandenbulcke M, Van Laere K. Clinical features of TBK1 carriers compared with C9orf72, GRN and non-mutation carriers in a Belgian cohort. Brain 2016;139:452-467.
98. Caroppo P, Camuzat A, De Septenville A, Couratier P, Lacomblez L, Auriacombe S, Flabeau O, Jornéa L, Blanc F, Sellal F. Semantic and nonfluent aphasic variants, secondarily associated with amyotrophic lateral sclerosis, are predominant frontotemporal lobar degeneration phenotypes in TBK1 carriers. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring 2015;1:481-486.
99. Wilke C, Baets J, De Bleecker JL, Deconinck T, Biskup S, Hayer SN, Züchner S, Schuele R, De Jonghe P, Synofzik M. Beyond ALS and FTD: the phenotypic spectrum of TBK1 mutations includes PSP-like and cerebellar phenotypes. Neurobiol Aging 2018;62:244. e249-244. e213.
100. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C, Rogelj B, Ackerley S, Durnall JC, Williams KL, Buratti E. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Science 2008;319:1668-1672.
101. Häkkinen S, Chu SA, Lee SE. Neuroimaging in genetic frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. Neurobiol Dis 2020;145:105063.
102. Gokalp EE, Adapinar DO, Artan S. Genetics of frontotemporal dementia. Factors Affecting Neurological Aging: Elsevier, 2021:3-16.
103. Vergouw LJ, van Steenoven I, van de Berg WD, Teunissen CE, van Swieten JC, Bonifati V, Lemstra AW, de Jong FJ. An update on the genetics of dementia with Lewy bodies. Parkinsonism Relat Disord2017;43:1-8.
104. Orme T, Guerreiro R, Bras J. The genetics of dementia with Lewy bodies: current understanding and future directions. Curr Neurol Neurosci Rep 2018;18:1-13.
105. Kim WS, Kågedal K, Halliday GM. Alpha-synuclein biology in Lewy body diseases. Alzheimers Res Ther 2014;6:1-9.
106. Jahabardeen A, Nirenjen S, Narayanan J, Chitra V. A Review on the Role of SNCA Gene in Neurodegenerative Diseases. Cureus 2024;16.
107. Meeus B, Theuns J, Van Broeckhoven C. The genetics of dementia with Lewy bodies: what are we missing? Arch Neurol 2012;69:1113-1118.
108. Bras J, Guerreiro R, Darwent L, Parkkinen L, Ansorge O, Escott-Price V, Hernandez DG, Nalls MA, Clark LN, Honig LS. Genetic analysis implicates APOE, SNCA and suggests lysosomal dysfunction in the etiology of dementia with Lewy bodies. Hum Mol Genet 2014;23:6139-6146.
109. Gaubert S, Hourregue C, Mouton-Liger F, Millot P, Franco M, Amar-Bouaziz E, Aarsland D, Hugon J, Paquet C. Exploring the link between GBA1 mutations and Dementia with Lewy bodies, A mini-review. Neurosci Biobehav Rev 2022;141:104856.

110. Liu L, Li J, Quan W, Qin Y, Zhang Q, Pei X, Su H, Xu J, Chen J. Effect of GBA gene variants on clinical characteristics of dementia with Lewy bodies: a review and meta-analyses. Neurol Sci 2022;43:3541-3550.
111. Shiner T, Mirelman A, Weisz MG, Bar-Shira A, Ash E, Cialic R, Nevler N, Gurevich T, Bregman N, Orr-Urtreger A. High frequency of GBA gene mutations in dementia with Lewy bodies among Ashkenazi Jews. JAMA neurology 2016;73:1448-1453.
112. Gámez-Valero A, Prada-Dacasa P, Santos C, Adame-Castillo C, Campdelacreu J, Reñé R, Gascón-Bayarri J, Ispierto L, Álvarez R, Ariza A. GBA mutations are associated with earlier onset and male sex in dementia with Lewy bodies. Mov Disord 2016;31:1066-1070.
113. Kobayashi S, Tateno M, Park TW, Utsumi K, Sohma H, Ito YM, Kokai Y, Saito T. Apolipoprotein E4 frequencies in a Japanese population with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. PLoS One2011;6:e18569.
114. Bousiges O, Cretin B, Muller C, Botzung A, Sanna L, Anthony P, Philippi N, Demuynck C, Blanc F. Involvement of ApoE4 in dementia with Lewy bodies in the prodromal and demented stages: evaluation of the Strasbourg cohort. GeroScience 2024;46:1527-1542.
115. Hinz FI, Geschwind DH. Molecular genetics of neurodegenerative dementias. Cold Spring Harb Perspect Biol 2017;9:a023705.
116. Appleby BS, Shetty S, Elkasaby M. Genetic aspects of human prion diseases. Front Neurol2022;13:1003056.
117. Zerr I, Schmitz M. Genetic prion disease. GeneReviews® [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2003 2021.
118. Rhoads DD, Wrona A, Foutz A, Blevins J, Glisic K, Person M, Maddox RA, Belay ED, Schonberger LB, Tatsuoka C. Diagnosis of prion diseases by RT-QuIC results in improved surveillance. Neurology2020;95:e1017-e1026.
119. Figgie Jr MP, Appleby BS. Clinical use of improved diagnostic testing for detection of prion disease. Viruses 2021;13:789.
120. Mead S, Lloyd S, Collinge J. Genetic factors in mammalian prion diseases. Annu Rev Genet2019;53:117-147.
121. Kim M-O, Cali I, Oehler A, Fong JC, Wong K, See T, Katz JS, Gambetti P, Bettcher BM, DeArmond SJ. Genetic CJD with a novel E200G mutation in the prion protein gene and comparison with E200K mutation cases. Acta neuropathologica communications 2013;1:1-17.
122. Spudich S, Mastrianni JA, Wrensch M, Gabizon R, Meiner Z, Kahana I, Rosenmann H, Kahana E, Prusiner SB. Complete penetrance of Creutzfeldt-Jakob disease in Libyan Jews carrying the E200K mutation in the prion protein gene. Mol Med 1995;1:607-613.
123. Head MW, Ironside JW, Ghetti B, Jeffrey M, Piccardo P, Will RG. Prion diseases. Greenfield's Neuropathology-Two Volume Set: CRC Press, 2018:1040-1110.
124. Ladogana A, Kovacs GG. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease. Handbook of Clinical Neurology. Vol 153: Elsevier, 2018:219-242.
125. Brennecke N, Cali I, Mok TH, Speedy H, Consortium GER, Hosszu LL, Stehmann C, Cracco L, Puoti G, Prior TW. Characterization of prion disease associated with a two-octapeptide repeat insertion. Viruses2021;13:1794.
126. Kim M-O, Takada LT, Wong K, Forner SA, Geschwind MD. Genetic PrP prion diseases. Cold Spring Harb Perspect Biol 2018;10:a033134.
127. Kim Y-C, Jeong B-H. The first meta-analysis of the M129V single-nucleotide polymorphism (SNP) of the prion protein gene (PRNP) with sporadic creutzfeldt-Jakob Disease. Cells 2021;10:3132.
128. O'Connor A, Ryan NS, Belder CR, Lynch DS, Lahiri N, Houlden H, Rohrer JD, Fox NC, O'Dowd S. Genetic testing in dementia. Pract Neurol 2025;25:127-136.
129. Koriath CA, Kenny J, Ryan NS, Rohrer JD, Schott JM, Houlden H, Fox NC, Tabrizi SJ, Mead S. Genetic testing in dementia-utility and clinical strategies. Nature Reviews Neurology 2021;17:23-36.
130. Huq AJ, Sexton A, Lacaze P, Masters CL, Storey E, Velakoulis D, James PA, Winship IM. Genetic testing in dementia-A medical genetics perspective. Int J Geriatr Psychiatry 2021;36:1158-1170.

VI

Demans Hastasının Yönetimi ve Nonfarmakolojik Yaklaşımlar

BU BÖLÜMDE

Demansa Bağlı Davranışsal ve Psikolojik Belirtiler ve Tedavisi

Filiz Civil Arslan, Işın Baral Kulaksızoğlu

Bilişsel Bozukluklarda Nöromodülasyonun Yeri

Eren Toplutaş, Lütfü Hanoğlu

Kognitif Bozukluklarda Bilişsel Rehabilitasyon

Büşra S. Arıca Polat, Nilgün Çınar

Demansta Diğer Destekleyici Yaklaşımlar

Şükrü Torun, Gülsen Babacan-Yıldız, Leyli Can Aynal

Demansta Çoklu İlaç Kullanımı ve İlaç Etkileşimi

Özlem Bizpınar Munis, İsmet Murat Melek

İleri Evre Demansta Sorunlar ve Yönetim İlkeleri

Ufuk Ergün, Esra Acıman Demirel

Demansta Yaşam Kalitesi

Özlem Totuk, Sibel Karşıdağ

Tıbbi Bakış Açısıyla Demansta Hukuki Sorunlar

Ahmet Onur Keskin, Mehmet Cavlak

Sağlıklı Yaşlanma ve Demanstan Korunma

Ahmet Evlice, Görkem Tutal Gürsoy

1 Demansa Bağlı Davranışsal ve Psikolojik Belirtiler ve Tedavisi

FİLİZ CİVİL ARSLAN[1], IŞIN BARAL KULAKSIZOĞLU[2]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye
ORCID: 0000-0002-5837-0691

[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0002-8131-0515

Giriş

Dünyada yaklaşık 55 milyon demans hastası vardır ve her yıl yaklaşık 10 milyon kişi yeni tanı almaktadır. Yaşlı nüfusun giderek artması ile birlikte demans hastalarının 2050 yılında 152 milyon olacağı tahmin edilmektedir [1]. Demans hastalarında bilişsel bozulmanın yanı sıra demansa bağlı davranışsal ve psikolojik belirtiler (DBDP) olarak adlandırılan nöropsikiyatrik belirtiler sık olarak görülmektedir. Uluslararası Psikogeriatri Derneği'nin (International Psychogeriatric Association) demanslı hastalarda görülen bozulmuş algı, düşünce içeriği, duygudurum ve davranış olarak tanımladığı DBDP, demans teşhisi alan hastaların %90'nını etkilemektedir [2]. Bu belirti grubu, depresyon, irritabilite, sanrı, varsanı, uyku bozuklukları, yeme problemleri, anksiyete, apati, ajitasyon/agresyon, amaçsız dolaşma, uygunsuz cinsel davranış, bakımı reddetme gibi problemli davranış belirtilerini içermekle birlikte bunlarla sınırlı değildir [3,4,5]. Demanslı hastalarda çoğunlukla birden çok davranışsal ve psikolojik belirti görülür. Spesifik belirti kümelerini oluşturan davranış bozukluklarını belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır. Literatürde özellikle beş davranışsal sendrom öne çıkmaktadır. Bunlar agresyon, depresyon, apati, ajitasyon ve psikozdur [6]. DBDP hastaları ve onlara bakım verenleri günlük hayatlarını olumsuz etkileyip, ekonomik yükte de artışa neden olur. Bu hastalar duygusal stres yaşar, yaşam kaliteleri ve işlevsellikleri bozulur, daha sık hastaneye yatar, ihmal ve istismara maruz kalabilir ve yaşam süreleri kısalabilir [6]. Diğer taraftan bakımverenler için bu belirtiler bilişsel belirtilerden daha zorlayıcıdır ve bakım verenlerde stres yükünde artış ile birlikte depresyona yol açabilir [7,8].

Çoğu çalışma Alzheimer hastalarında yapılmasına rağmen DBDP her demans tipinde görülebilir. Davranışsal belirtiler Frontotemporal Demans (FTD) ve Lewy Cisimcikli Demans'ın (LCD) primer tanı kriterlerinden olup Vasküler Demans (VD) ve Alzheimer Demans (AD) tanısında destekleyici faktörlerdendir. Davranış bozuklukları ayrıca Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB), Parkinson hastalığına bağlı demans (PD), Progresif Supranükleer Palsi (PSP) ve Kortikobazal Dejenerasyonda da bildirilmiştir [9].

EPİDEMİYOLOJİ

Demanslı hastaların tamamına yakını hastalık seyri boyunca bir veya daha fazla DBDP gösterirler. DBDP yaygınlığı veri kaynağına (toplum tabanlı çalışmalar, akademik merkez çalışmaları) bağlı olarak değişebilir. En sık görülen belirtiler depresyon, irritabilite, varsanı, sanrı, uyku problemleri, yeme bozuklukları, anksiyete, apati, ajitasyon ve agresyondur. Steinberg ve arkadaşlarının 408 demanslı hasta grubunda yaptıkları çalışmada DBDP'nin 5 yıllık nokta yaygınlığını değerlendirmişlerdir. Hastaların %97'sinde en az bir belirti saptamışlardır. Herhangi bir belirti için başlangıçta nokta yaygınlığı %56 olarak ve beşinci yılda ise %76-80 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada en yüksek oranda depresyon (%77), apati (%71), anksiyete (%62) belirtileri bulunmuştur [10].

Demansa bağlı davranışsal ve psikolojik belirtiler, demansın her evresinde görülebileceği gibi sıklıkla demansın şiddeti arttıkça görülme sıklığı da artmaktadır. Bunun yanısıra demansın şiddetine göre belirtilerin çeşidi ve belirginliği değişir. Örneğin anksiyete ve depresyon Alzheimer hastalığının erken döneminde yaygındır ve hastalığın ilerlemesi ile şiddetlenir. Ajitasyon yaygındır, kalıcıdır ve hastalığın şiddeti ile artar [11,12,13]. Apati, demansın her safhasında aile üyeleri tarafından bildirilen bir belirtidir ve zamanla devamlılık gösterir. Sanrılar, varsanılar ve agresyon daha epizodik olup hastalığın orta ve ileri seviyelerinde daha yaygın görülür [14].

NÖROBİYOLOJİK VE ETİYOLOJİK TEORİLER

DBDP'nin etyolojisi ile ilgili birçok teori vardır. Altta yatan psikolojik faktörler arasında premorbid kişilik yapısı, travma öyküsü ve mevcut bir psikiyatrik bozukluk sayılabilir [15]. Premorbid nevrotik özellikler agresyon ve duygudurum bozulmaları ile korelasyon gösterir [16]. Premorbid psikiyatrik bozukluklar demans ve DBDP gelişimi için bir risk faktörüdür. Teorik çerçeveden bakıldığında davranışçı model, giderek düşen stres eşiği modeli ve karşılanmayan ihtiyaçlar modeli vardır [17-19].

Demansta görülen davranışsal ve psikolojik belirtilerin altında yatan patofizyolojiyi araştırmak amacı ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çoğu çalışmada DBDP'den apati, depresyon, ajitasyon, anksiyete ve sanrılar üzerine yoğunlaşılmıştır. Belirtilerin altında yatan mekanizmaları araştırmak için çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Daha az sayıda çalışmada otopside gözlenen patolojik değişiklikler araştırılmıştır. DBDP lokalizasyonunda farklılıklar bildirilmekle beraber frontal subkortikal bağlantıların tutulumu patolojide öne çıkmıştır [20]. Alzheimer hastalarında davranışsal ve psikolojik belirtilerin anatomik ilişkisi anterior singulat bölgede nörofibriler yumak yükü gibi medial frontal değişiklikler ile ilişkilidir [21]. Varsanılar özellikle LCD ile ilişkili bulunurken, depresyon ve ajitasyon Alzheimer hastalığındaki tau patolojisi ile ilişkilendirilmiştir [22]. Demans tablosu oluşmadan önce hafif davranışsal bozukluk kriterlerini karşılayan hastalarda görülen BOS'da düşük amiloidbeta düzeyi , yüksek fosforile tau ve yüksek toplam tau düzeyleri AD için yüksek risk olduğunu gösterir [23]. AD'nin erken döneminde apati, depresyon, anksiyete, uyku ve iştah gibi affektif belirti kümesi frontal ve parietal bağlantılarda azalma ve entorinal ve prekuneus tau düzeylerinde yükselme ile ilişkilidir [24,25].

Beyin lokalizasyon açısından en çok araştırılan belirti apatidir. Birçok demans tipinde apati anterior singulat atrofi ile ilişkilidir. AD'de apati farklı beyin bölgelerinde atrofi, hipoperfüzyon, hipometabolizma, azalmış bağlantılar ve amiloid ve tau birikimi ile bağlantılı bulunmuştur. AD'de apati ödül yolları ve medial frontal disfonksiyon ve patoloji ile ilişkili iken preklinik AD'de ve hafif kognitif bozuklukta apatinin inferior temporal, medial ve lateral parietal bölgelerdeki etkilenme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hafif kognitif bozukluk ve AD'de depresyon dorsolateral prefrontal atrofi ile ilişkilidir [26].

Alzheimer demansında anksiyetenin medial, lateral ve insuladaki düşük metabolizma ve parietal atrofi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca giderek kötüleşen anksiyetenin artan kortikal amiloid birikimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Alzheimer demansında görülen sanrılar ise frontal atrofi, dorsalateral prefrontal korteks, medial frontal ve temporal hipometabolizma ile ilişkili bulunmuştur. Sanrıların aynı zamanda parahippokampal girus ve hippokampus bölgelerindeki nöronal kayıp ve dopaminerjik sinyal bozuklukları ile ilişkilisi gösterilmiştir.

Ajitasyon, frontal korteks, insula, singulat korteks, amigdala, hippokampus bölgelerinin atrofisi ile ilişkilidir. Ajitasyonda aynı zamanda azalmış kolinerjik ve serotonerjik aktivite şeklinde gösterilmiş olan nörotransmittere özgü bozukluklarda rol oynamaktadır. Bu nörobiyolojik bağlantılar beyinde duygu regülasyonu, tehdit değerlendirme ve problem çözme alanlarının ajitasyonun nörobiyolojisi ilişkili olduğunu göstermektedir [26].

DEĞERLENDİRME

Demansa bağlı davranışsal ve psikolojik belirtileri değerlendirirken bakımverenlerden bilgi almak oldukça önemlidir. Bu sayede hastalığın başlangıcı, ilerleyişi ve ayırıcı tanı değerlendirilebilir. Bu bilgiler sayesinde DBDP riski ve prognostik faktörleri tanımlanabilir. DBDP'nin başlangıcını ve kötüleşmesini tetikleyebilen çevresel ve psikososyal stresörleri değerlendirmek önemlidir. Ayrıca DBDP'ye olan etkilerinden dolayı ağrı sendromları, idrar yolu enfeksiyonları, metabolik bozukluklar gibi eşlik eden hastalıklar değerlendirilmelidir.

Mümkünse DBDP bir ölçekle değerlendirilmeli ve takip edilmelidir. Bu ölçekler iki kategoriye ayrılır. Bazı ölçekler spesifik davranışları değerlendirir. Bunlara örnek olarak Cohen-Mansfield Ajitasyon Ölçeği [27], Cornell Demans Depresyon Ölçeği [28], Apati Ölçeği [29] gösterilebilir. Diğer yaygın olarak kullanılan ve farklı belirti kümelerini aynı değerlendirme aracı üzerinden değerlendiren Nöropsikiyatri Envanteri (NPE) [30], Alzheimer Hastalığında Davranışsal Patoloji Değerlendirme Ölçeği (BEHAVE-AD) [31], Demans Davranış Değerlendirme Ölçeği'dir (Behavioral Rating Scale for Dementia-BRSD) [32].

BEHAVE-ED yedi kümede 25 belirtiyi değerlendirir. Bu kümeler paranoid, sanrısal düşünceler, varsanılar, agresiflik, aktivite bozuklukları, diürnal ritm bozuklukları, affektif bozukluklar, anksiyete ve fobilerdir [31]. NPE 12 psikopatolojik alanı değerlendirir: sanrılar, varsanılar, ajitasyon/agresyon, depresyon/disfori, anksiyete, yükselme/öfori, apati/kayıtsızlık, disinhibisyon/irritabilite, bozuk motor davranış, gece davranışları ve yeme ve iştah davranışları [30]. BRSD ise altı alt ölçekte 46 davranışı değerlendirir. Bu alt ölçeklerde depresif belirtiler, eylemsizlik, vejetatif belirtiler, irritabilite/ agresyon, davranışsal bozukluklar ve psikotik belirtiler değerlendirilir [32].

KLİNİK ÖZELLİKLER

Depresyon

Depresif belirtiler demansta oldukça yüksek oranda görülür. Demanstaki depresif belirtiler özellikle demansın erken safhalarında diğer depresif sendromlarda görülen belirtilerle benzerlik gösterir [33]. Demansta görülen afazi ve anasognozi gibi kognitif bozukluklar hastanın iletişimini bozarak depresyondaki belirtileri maskeleyebilir. Ayrıca depresyon ve demansın özellikleri arasında benzerlikler vardır. İştah ve uykudaki değişimler, apati varlığı, konsantrasyon güçlüğü ve psikomotor yavaşlama her iki durumda da görülür. Bu benzerlikler yanlış teşhise yol açabilir. Bu durumlarda bakım verenden alınacak öykü ve ayrıntılı muayene faydalı olabilir. Demanstaki depresyonun teşhisinde yararlı olabilecek ipuçları; ani karakteristik olmayan ve açıklanamayan bilişsel bozulma, duygulanımda donuklaşma, belirgin anhedoni, psikomotor yavaşlama, ajitasyon, uyku uyanıklık döngüsünde bozulmalar, yeme reddi, iştahta azalma, hızlı kilo kaybı, önceki depresyon öyküsü, ailede depresyon öyküsü, çevre veya bakım veren değişikliğidir [34]. Demanstaki depresyon belirtileri yaşlı hastalarda görülen depresyona benzer olup gençlerde görülenden farklıdır. Demanslı hastalarda anhedoni, aktiviteleri başlatma ve devam etme zorluğu, benlik saygısında azalma daha yaygınken üzüntü, suçluluk duygusu ve intihar düşüncesi belirsizdir. Bu nedenle Alzheimer hastalığındaki depresyon için tanı kriterleri önerilmiştir. Bu kriterlerin majör depresyon kriterlerinden farkı total belirti sayısının daha az olması ve demansta daha yaygın görülen irritabilite, içe çekilme, sosyal izolasyon, sosyal ilişkilerden keyif almama gibi depresif belirtilerin kriterlere dahil edilmesidir (Tablo 1) [35].

Tablo 1. Alzheimer hastalığındaki depresyon için önerilen tanı kriterleri [35]

	Major Depresif Bozukluk	**Alzheimer Demansındaki Depresyon**
Gerekli belirti sayısı	Aşağıdaki belirtilerden beşi (veya daha fazlası) aynı 2 haftalık süre içerisinde mevcut olmuştur ve önceki işlevselliğe göre değişim var	Aşağıdaki belirtilerden üçü (veya daha fazlası) aynı 2 haftalık süre içerisinde mevcut olmuştur ve önceki işlevselliğe göre değişim var
Uyarı	Genel tıbbi bir duruma veya ruh hali ile uyuşmayan sanrılara veya varsanılara açıkça bağlı olan semptomları içermez	Sizin yargınıza göre AD dışındaki bir tıbbi durumdan açıkça kaynaklanan veya ruh hali ile ilgili olmayan bunama belirtilerinin doğrudan bir sonucu olan semptomları (örneğin, yiyecek alımındaki zorluklar nedeniyle kilo kaybı) dahil etmeyin
Belirtiler	1. Günün büyük bir bölümünde, hemen hemen her gün depresif ruh hali (ister öznel bir raporla ister başkalarının gözlemiyle belirtilsin)	1. Klinik olarak önemli depresif ruh hali (örneğin, depresif, üzgün, umutsuz, cesareti kırılmış, gözü yaşlı)
	2. Tüm veya hemen hemen tüm aktivitelere karşı ilginin veya zevkin belirgin şekilde azalması, günün büyük bir bölümünde, hemen hemen her gün (1 veya 2 tane gerekir)	2. Sosyal temaslara ve olağan aktivitelere yanıt olarak azalan olumlu etki veya haz (1 veya 2 gereklidir)
	3.Diyet yapmadığınız halde önemli kilo kaybı veya kilo alımı veya iştahta azalma veya artış neredeyse her gün	3. İştahta bozulma
	4. Uykusuzluk veya hipersomni	4. Uykuda bozulma
	5.Psikomotor ajitasyon veya gerileme;	5. Psikomotor değişiklikler (örn. ajitasyon veya retardasyon)
	6.Neredeyse her gün yorgunluk veya enerji kaybı	6. Yorgunluk veya enerji kaybı
	7. Değersizlik veya aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları	7. Değersizlik, umutsuzluk veya aşırı veya uygunsuz suçluluk duyguları
	8. Düşünme veya konsantre olma yeteneğinin azalması	8. Tekrarlayan ölüm intihar düşünceleri, plan, girişim
	9.Tekrarlayan ölüm düşünceleri, belirli bir plan olmaksızın tekrarlayan intihar düşünceleri veya intihar girişimi veya intihar için belirli bir plan	9.Sosyal izolasyon veya geri çekilme
		10. Sinirlilik
Diğer özellikler	Karma epizod için kriterleri karşılamıyor	Alzheimer tipi demans için tüm kriterler karşılanmıştır (DSM-5-TR). Belirtiler majör depresif bozukluk, bipolar bozukluk, yas, şizofreni, şizoaffektif bozukluk, AD psikozu, anksiyete bozuklukları veya maddeyle ilişkili bozukluk gibi diğer koşullarla daha iyi açıklanamaz
	Belirtiler yasla daha iyi açıklanamaz	
Fizyolojik dışlama	Belirtiler bir maddenin (ör. kötüye kullanılan bir ilaç veya bir ilaç) veya genel bir tıbbi durumun (ör. hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerinden kaynaklanmamaktadır	Belirtiler doğrudan fizyolojik etkilerden veya bir maddeden (ör. kötüye kullanılabilen bir ilaç veya ilaç) kaynaklanmıyor
Fonksiyonel bozukluk	Belirtiler klinik olarak önemli sıkıntıya veya sosyal, mesleki veya işlevselliğin diğer önemli alanlarında bozulmaya neden olur	Belirtiler klinik olarak önemli sıkıntıya veya sosyal, mesleki veya işlevselliğin diğer önemli alanlarında bozulmaya neden olur

Demansta görülen depresyonun seyri hafif ve kendiliğinden düzelen şekilde olabilir. Demanslı hastaların bir kısmında tedaviye dirençli kronik majör depresif bozukluk gelişebilir [35]. Demanstaki depresyonun rekürrens oranları yüksektir. Demanslı hastalarda depresyon anksiyete ile sıkı bir birliktelik gösterir. En yaygın bulgular aşırı endişelenme, korku hali özellikle yalnız kalma korkusudur [36,37].

Apati

Apati, demans sendromlarında en yaygın görülen davranışsal bozukluktur. Motivasyon ve ilgi de belirgin azalma olarak tarif edilir. Hastaların hedefe yönelik aktivitesi azalır ve zamanını oturarak herhangi bir eyleme katılmadan geçirirler. Aktivitelere katılmazlar ve teşvik edilmeden gerekli işleri bitirmezler. Sevdiği işlere karşı ilgileri azalır.

Apatinin ve depresyonun nörovejetatif özellikleri örtüşmesine rağmen demanstaki apatinin farklı bir davranışsal durum olduğu gösterilmiştir [38]. Apati ve depresyonu birbirinden ayırt etmede özellikle apati tanısı düşündüren belirtiler arasında azalmış duygusal katılım, artmış kayıtsızlık ve sosyal ilişkilerde azalma bulunmaktadır [39]. Depresyonda ise çökkün duygudurum, umutsuzluk, suçluluk düşünceleri, benlik saygısında azalma belirgindir. Depresif hastalar bazı özellikli konularda motive edilebilir ve katılım gösterirler

Apati nörodejeneratif bozukluklarda erken ortaya çıkan bir özelliktir. Alzheimer hastalarında %25-88 oranında apati görülmektedir [40]. Alzheimer hastalığının erken belirtilerinden biri olup hastalığın seyri boyunca yaygın olarak görülür. FTD hastalarının büyük çoğunluğunda (%62-89) ilk ortaya çıkan belirtidir [41]. Hafif bilişsel bozuklukta apati prevelansı %59 oranlarında bulunmuştur [42]. Apatinin varlığı hafif bilişsel bozukluğun demansa dönmesi açısından büyük bir risk göstergesidir. Çünkü AD'ye dönen hafif kognitif bozukluk hastalarının %90'nında apati mevcuttur [43].

Psikoz

Sanrılar ve varsanıları içeren psikotik belirtiler ve psikotik ajitasyon demans hastalıklarının bir parçası olarak bilinir. Anksiyete, ajitasyon ve yıkıcı davranış psikoza eşlik edebilir. Psikoz LCD'de erken dönemde ortaya çıkma eğiliminde olup FTD'de daha az oranda görülür. AD seyrinde ise beklenen daha geç dönemde görülmesidir [44-46].

Sabit, yanlış ve kültürel olarak kabul edilemeyen inançlar olarak tarif edilen sanrılar, demans hastalarının morbiditesini, mortalitesini ve hastaneye yatışını artırmaktadır. Sanrısal düşünme genellikle bizar olmayan içerikte olup primer olarak misidentifikasyon ve paranoid düşünceden oluşur. Sıklıkla bildirilen misidentifikasyonlar arasında televizyondaki görüntülerin gerçek olduğunu düşünme, tanıdık insanların yerine onlara benzeyen yabancıların geçtiğini düşünme (Capgras Sendromu), evinin kendi evi olmadığını düşünme sayılabilir. Paranoid sanrılara örnek olarak hastanın eşinin onu aldattığı düşüncesi, birisinin eşyalarını çaldığını düşünme ya da bir yabancının evlerinde yaşadığını düşünme (phantom boarder) gösterilebilir. İki boyutlu görselleri 3 boyutlu sanma örneğin: televizyondaki kişileri evde yaşıyor sanma (picture sign) da olabilir

Varsanılar sıklıkla görsel veya işitseldir. Koku ve dokunma varsanıları daha nadirdir. Görsel varsanılar tipik olarak basit, iyi biçimlendirilmiş ve renklidir. Hastalar tanıdıkları ya da anonim kişileri, hayvanları ve vücudun bölümlerini görebilirler. İşitme varsanıları odada olmayan veya ölen kişilerin seslerini duyma veya adının çağrıldığını duyma şeklindedir. Müzikal halüsinasyonlar da sıktır [9].

Psikotik belirtili hastaların kognitif yıkımları daha fazladır ve daha hızlı bir kognitif yıkıma uğrarlar. Psikotik belirtiler hastalığın ileri safhalarında ajitasyon ve davranışsal bozuklukların klinik tabloya hakim olması ile gerileme gösterebilir [44].

Anksiyete

Yaygın anksiyete yaşlı popülasyonda %10'a varan oranda görülmekte olup ileri yaşta en sık görülen psikiyatrik bozukluktur [47]. Bu oran demanslı hastalarda daha yüksek olup %38-72 arasındadır [48]. Anksiyetenin görülme oranı HBB'da yüksektir ve %11 ile %39 arasındadır. Anksiyetede depresyon komorbiditesi yüksek oranda görülür. Anksiyetesi olan demans hastalarının %75'inde depresyon da vardır. Demans şiddeti arttıkça ve içgörü bozuldukça belirgin anksiyete daha azalır. Bu durumda anksiyete daha çok ajite davranış olarak görülür. Erken ve orta evre AD, Parkinson hastalığı demansı ve FTD özellikle yaygın olduğunu bildiren yayınlar olmakla birlikte anksiyete tüm major demans sendromlarının bir özelliği olabilir [34].

Demans hastalarında anksiyete belirtilerinin, fiziksel bağımlılık, hasta ve bakımveren arasındaki problemler ve hastanın bakıldığı şartlar ile ilişkili olabildiği bildirilmiştir. Demans hastalarındaki bellek, dikkat ve sözel becerilerde bozulma gibi bilişsel eksiklikler hastaların tepkilerini etkileyerek kaygının değerlendirilmesini zorlaştırır [48].

Demanstaki anksiyete bozuklukları ve semptomlarının oranı çalışmadan çalışmaya değişiklik göstermektedir. Bunun sebebi de demans hastalarında anksiyetenin tanımlanması konusunda görüşbirliğinin olmamasıdır. Anksiyete semptomları ve demans semptomları arasındaki ayrım, anksiyete, depresyon ve ajitasyonun örtüşmesi ve hasta hakkındaki bilginin en iyi kaynağının ne olması gerektiği gibi net olmayan noktalar vardır [49].

Demans semptomları özellikle yaygın anksiyete bozukluğu semptomları ile örtüşür. Huzursuzluk, çabuk yorulma, konsantrasyon güçlüğü gibi yaygın anksiyete bozukluğunda görülen semptomlar demansta da görülebilir. Klinisyenler açısından cevaplaması zor olan soru demans hastalarındaki anksiyete semptomlarını değerlendirerek anksiyete bozukluğu tanısının konulup konulamayacağıdır [49]. Yine de hem hastanın hem de hasta yakınının yaşam kalitesini doğrudan etkilediği için anksiyete sprektrumundaki belirtilere müdahale gerekir

Ajitasyon

Demanslı hastalar geniş bir yelpazede yıkıcı davranışlar gösterebilirler. Ajitasyon belli bir çevrede güvensiz veya yıkıcı olan motor veya vokal davranışları içeren bir şemsiye tanıdır. Bu tanı irritabilite, huzursuzluk, çığlık atma, tehdit eden davranış, agresiflik ve hatta şiddet ve çeşitli suçlara karışmayı içerebilir. Demanslı hastalar ayrıca impulsif ve obsessif davranışlar, aşırı yeme, kızgınlıkla patlama, aşırı duygusallık, başkalarına dokunma, uygunsuz cinsel davranış, eşya fırlatma, vurma, toplum içinde idrarını yapma, sosyal ilişki normlarını çiğneme gibi diğer formlarını gösterebilirler [34]. Hastalığın ilerlemesi boyunca muhakeme yeteneğinin bozulması suç davranışına yol açabilir. Örneğin market hırsızlığı, toplum kurallarına uymama gibi bu davranış şekilleri AD, VD, LCD ve FTD gibi demanslarda görülür. Demanslı hastaların %70 kadar hastalık sürecinde ajitasyon belirtileri gösterebilir [50]. Hastada ve diğer kişilerde fiziksel sakatlanmalar olabilir. Ajitasyon prognozu kötü yönde etkiler. Bilişsel yıkım hızında artış ile birliktelik gösterir ve işlevsellik durumunu azaltır. Ajite davranışlar hastanede yatma veya bakım evine yerleştirmeyi artıran önemli bir unsurdur [51].

Ajite davranışların kökünde bazen demanstaki diğer belirtiler de olabilir. Ajitasyonu olanların sıklıkla başka nöropsikiyatrik belirtileri vardır. Ajitasyon ile birlikte artan anksiyete komorbiditesi, anksiyetenin ajitasyonu artırıcı bir faktör olduğunu göstermektedir. Kanıtlar ajitasyonu olan kişilerde daha yaygın olarak psikozun görüldüğüne de işaret etmektedir. Ajite davranışlar hastanın iletişimindeki eksikliğe bağlı olarak gözden kaçırılan tıbbi durumla ilişkili olabilir. Hastalığa bağlı fiziksel rahatsızlık ajiatsyona yol açabilir. Enfeksiyonlar, üst ve alt gastointestinal rahatsızlıklar, kas iskelet ağrıları, baş ağrısı, nöropatik ağrılar, distoni, ilaç yan etkileri ve çevresel faktörler ajitasyona neden olabilir [34].

Ajiatsyon demansta bağımsız bir klinik sendromdur ve demans şiddetinde artış ile birliktelik gösterir [51].

Uyku bozuklukları

Uyku bozukluklarının görülme oranı AD hastalarında %44'dür [52]. Demanslı hastaların çoğunluğunda kötü uyku hijyeni mevcuttur. Sirkadiyen ritm bozuklukları ve uyku-uyanıklık döngüsündeki değişiklikler demansta yaygın olarak görülür. Alzheimer demansındaki patolojinin suprakiazmatik çekirdekte dejenerasyona yol açtığı ve böylelikle sirkadiyen ritm regülasyonunun bozulduğu bilinmektedir [53]. Uykuda bölünmeler, gece vakti uyanık olma, gece dolanma, gündüz uyuklama gibi problemli davranışlara yol açar. Bazı hastalarda gece gündüz döngüsünün yer değiştirmesi bakımverenler için güçlüklere yol açar. Uyku bozukluğu ile ilişkili diğer bir durum da "gün batımı fenomeni" olarak bilinen, davranışların ve bilişsel yetilerin akşam saatlerinde kötüleşmesidir [54,55].

REM uykusu davranış bozukluğu, REM uykusunda normal iskelet kası atonisinin kaybı sonucunda rüyadaki aktivitenin fiziksel olarak yapılmasına yol açar. Bu durum kendini veya uyku partnerini yaralama

ile sonuçlanabilir. REM uykusu davranış bozukluğu LCD ve Parkinson hastalığına bağlı demanslı hastaların %50'sinden çoğunda bildirilmiş olup diğer demans tiplerinde nadir görülür [9].

Demans tedavisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörleri uyku bozuklukları ile ilişkili olabilir.

LCD ve PD hastalarında uykuda periyodik ekstremite hareketleri artmış olup uyku yapısını bozarak gün içinde hipersomnolansa yol açabilir. Ağrılı durumlar, prostat hipertrofisi veya diüretik kullanımına bağlı olarak sık idrara çıkma, idrar yolu enfeksiyonları, kontrolsüz diabet, uyarıcı veya kafein kullanımı, gece ilaç alımı, yatan hastada gece vital bulguların kontrolü gibi durumlar uyku kalitesini bozan etkenler olabilir [34].

Yeme bozuklukları

Malnütrisyondan hiperfajiye ve obesiteye uzanan geniş bir yelpaze ile birlikte beslenme ve yeme bozuklukları demansta yaygın olarak görülen morbidite ve mortaliteyi artıran bir durumdur. Demanslı hastaların daha çok koku bozuklukları olup aynı zamanda damak tadları da azalmıştır. Su içme isteğinin yaşla beraber azalması demans hastalarının dehidratasyona yatkın hale gelmesine yol açar. Hastalar amnestik bozukluk ilerledikçe yediklerini unutup tekrar tekrar yemek isteyebilir ya da tam tersi yediğini düşünüp yemek istemeyebilir. FTD hastalarında şeker, karbonhidrat aşerme, hızlı ve aşırı yeme, rijit yeme tercihleri veya yiyecek olmayan cisimleri yeme şeklinde farklı yeme paternleri görülebilir [57].

TEDAVİ

Genel prensipler

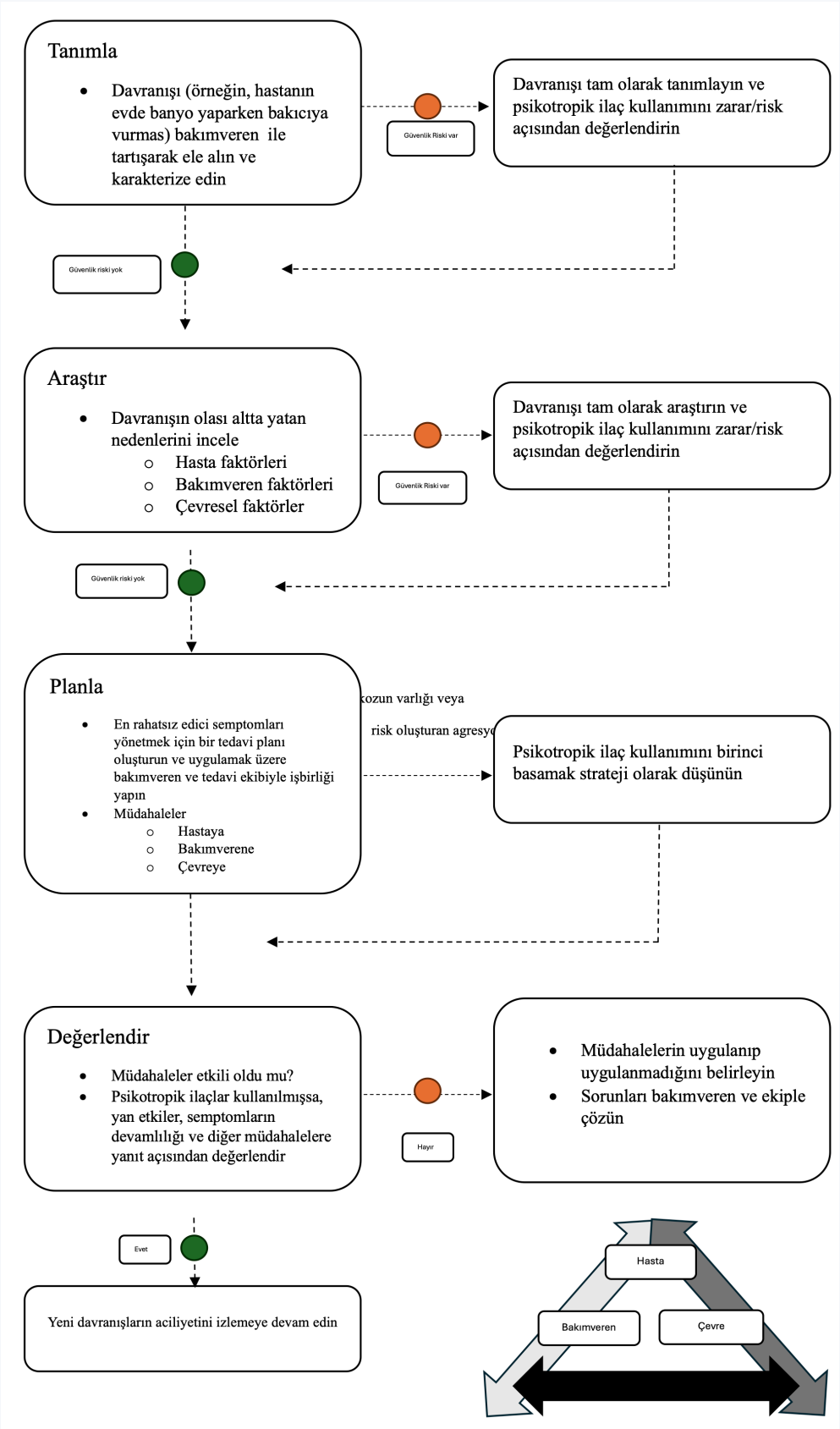
Demansa bağlı davranışsal ve psikolojik bozuklukların tedavisinde yapılandırılmış bir çerçeveyi takip etmek yararlıdır. Tanımla (describe), araştır (investigate), planla (create), değerlendir (evaluate) (DICE) yaklaşımı, belirtileri tarif etmenin, bu belirtilerin nedenlerini araştırmanın, tedavi planı oluşturmanın ve sonuçları değerlendirmenin kanıta dayalı sistematize edilmiş bir algoritmasıdır (Şekil 1) [21,58]. Benzer şekilde bakımevlerinde kullanılmak için de yapılandırılmış bir yaklaşım olması önemlidir. Bu ve benzeri yaklaşımlar belirtilerden bağımsız olarak doktorun organize bir tedavi yönetimini takip etmesini sağlar.

İkinci prensip mümkün olduğunca ilaç dışı seçenekleri kullanmaktır. İlaç dışı müdahaleler güvenlidir. Çoğu bakımvereni içerir. Ve DBDP'nin şiddetli olduğu zamanlarda bile etkili olabilir [59]. İlaç dışı müdahaleler bilgi birikimi ve deneyim gerektirir. Bunun eksikliği durumunda çoğu hasta psikotrop ilaç kullanır.

Üçüncü prensip DBDP'nin tedavisinde primer demans tedavisinin sağlanmasıdır. Örneğin asetilkolinesteraz inhibitörü (AchEİ), memantin tek başına ya da kombinasyon halinde tedavide kullanıldığında DBDP'nin iyileşmesinde ve bilişsel işlevlerin düzelmesinde faydalı olabilir [60]. Hem AchEİ hem de memantinin yan etkileri olduğu ve küçük bir hasta grubunda davranışsal bozulmalara yol açabileceği unutulmamalıdır. Memantin orta ve şiddetli demans hastalarında tek başına ya da AchEİ ile kombine kullanılabilir.

Dördüncü prensip hasta popülasyonunun demografik özellikleri ve yatkınlığı ile ilişkilidir. Demansı olan yaşlılar psikotropik ilaçlara son derece hassas olabilir ve beklenmedik yan etkiler sıklıkla görülebilir. Psikotropik ilaçlar etkin olabilecekleri düşük dozlarda başlanarak etkinlik ve yan etkilerin takibi altında tedrici olarak artırılabilir ve gerekmediğinde kesilebilir [61].

Farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımlar DBDP'nin tedavisinde herşeye rağmen işe yaramayabilir. Bir müdahaleye başlamadan önce hastaya ve bakım verenlerine DBDP tedavisin güç olduğu ve tüm müdahalelere rağmen belirtilerin devam edebileceğini bildirmek önemlidir. Bakım veren eğitimi ve beklentilerin gerçekçi hale getirilmesi genelde tedaviye çok olumlu etki eder.



Şekil 1. Tanımla-Araştır-Planla-Değerlendir (DICE) yaklaşımı [21,58]

Farmakolojik olmayan müdahaleler

DBDP'de farmakolojik olmayan müdahaleler her zaman ilaç tedavilerinden önce verilmelidir. Çünkü demanslı hastaların sıklıkla DBDP'ye katkıda bulunabilecek çoklu ilaç kullanımları vardır. Farmakolojik olmayan müdaheleler planlanmasında bazı çekinceler mevcuttur. Bunlar arasında etkinliğe dair yeterli kanıtların olmaması, bu stratejileri uygulama güçlüğü, kendine başına yaşayan demanslı hastalarda uygulanabilirliğin sınırlı olması sayılabilir. Buna rağmen farmakolojik olmayan tedavilerin yan etkilerinin olmamasından dolayı ilk olarak ilaç dışı yaklaşımlar önerilir [62]. Bu yaklaşımlar davranışsal, çevresel ve bakımvereni destekleyen müdahaleleri içerir. Aile üyelerini ve diğer bakımverenleri eğitmek ve desteklemek önemlidir [63].

Hastaya yönelik yapılandırılmış anlamlı aktiviteler önemlidir. Hastanın tercihine ve işlevselliğine bağlı olarak yapılandırılmış aktiviteler yaptırılabilir [64]. Ayrıca günlük rutine devam etmek hastaların stabil olmasını ve rahat etmesini sağlar.

Teröpatik dokunma, masaj, aromaterapi, çoklu duyusal uyarma gibi duyusal müdahalelerle farklı sonuçlar elde edilmiştir [64]. Yakın zamanda müzik terapisinin ilaç dışı yaklaşımlar arasında etkin olduğuna dair görüş birliğine varılmıştır [65]. Müzik terapisi deneyimli bir terapist tarafından verilmelidir. Alzheimer hastalarında güzel anıları çağrıştırarak uygulanan reminiscence terapinin de stresi azalttığı, depresyona iyi geldiği gösterilmiştir. Işık tedavisinin ise ajitasyonu ve depresyonu azaltmadığı gösterilmiştir [64]. Egzersizin faydası ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir [66]. Hayvan terapisi (pet terapi) umut verici görünmekle beraber sonuçları net değildir.

Bazı psikoterapi uygulamaları hafif bilişsel bozulması olan hastalarda DBDP'de faydalı olmuştur. Problem çözme terapisi depresyon ve anksiyete belirtileri üzerine etkili olabilir [67].

Farmakolojik müdahaleler

DBDP'nin tedavisinde çok sınırlı sayıda FDA onaylı ilaç bulunmaktadır. 2010 yılında FDA onaylı bir NMDA reseptör antagonisti olan dextrometorfan hidrobromid, duygusal durumla ile ilgisi olmayan kısa ağlama ve gülme atakları şeklinde ortaya çıkan pseudobulbar etkilenmenin tedavisinde kullanılmıştır [68]. 2023 yılında FDA onaylı olan breksipiprazol Alzheimer demansında ajitasyonun tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır [69]. Demansta DBDP'nin tedavisinde kulllanılan pimavenserin dışındaki diğer ilaçlar deneysel olarak kullanılmaktadır. Bazı ilaçlar klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanarak bazıları ise primer psikiyatrik durumlarda ilişkili belirtilerın tedavisinde endike olduğu için kullanılmaktadır [70].

Farmakolojik bir ajan başlanırken düşük doz ile başlayıp yavaş artırım önerilmektedir. Çünkü bu hastalar genellikle yaşlı ve ilaç yan etkilerine duyarlı kişilerdir. Tipik olarak en düşük başlama dozu seçilir. Daha sonra doz haftalar aylar içinde arttırılır. Bu esnada yan etkiler ve faydalar takip edilir.

Kolinesteraz inhibitörleri ve memantin altında DBDP devam ediyorsa belirtilerin çeşidine ve tipine göre çeşitli psikotrop ilaç sınıfları kullanılabilir (Tablo 2) [70].

Depresyon Tedavisi

Depresif belirtiler nörodejeneratif bozukluklardaki ilk bulgu olabilir. Geç yaş depresyonu belirgin bir risk faktörüdür [71]. Alzheimer hastalığında depresif belirtiler hastalık sürecinde prodromal belirti olabilir. Özellikle ileri yaş depresyonu Parkinson Demansı ya da Lewy Cisimcikli Demansın erken prodromal özelliği ya da risk faktörüdür [72].

Bilişsel Davranışçı Terapi, Kişilerarası Psikoterapi ve Kabul ve Kararlılık Terapisi özellikle hafif bilişsel bozulması olan hastalarda depresif belirtilerde etkili olabilir [73]. Ayrıca yapılandırılmış uyku hijyen programları, masaj ve dokunma terapisi, uğraş terapisi, anılardan bahsetmek, egzersiz, sanat ve müzik terapisi ve parlak ışık tedavisi dikkatli seçilmiş hastalarda etkin olabilir [74]. Bu ilaç dışı müdahalelerin etkinliğini ortaya koymak için daha çok plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 2. Demansa bağlı davranışsal ve psikolojik belirtilerin tedavisinde kullanılan ilaçlar [70]

İlaç Sınıfı ve Tercih Edilen İlaçlar	Tipik Doz	Yaygın Yan Etkiler
Antidepresanlar		
Essitalopram	5-20 mg/g	GİS, Baş ağrısı, seksual disfonksiyon, iştah değişikliği, uyku bozukluğu, doza bağlı QT uzaması
Sitalopram	20-30 mg/g	GİS, Baş ağrısı, seksual disfonksiyon, iştah değişikliği, uyku bozukluğu, doza bağlı QT uzaması
Sertralin	25-200 mg/g	GİS, Baş ağrısı, seksual disfonksiyon, iştah değişikliği, uyku bozukluğu
Bupropiyon	75-300 mg/g	GİS, baş ağrısı, uykusuzluk (nadir: nöbet eşiğini düşürür), kan basıncında artış
Mirtazapin	7.5-45 mg/g	GİS, baş ağrısı, iştah artışı, uyuşukluk
Trazodon	50-200 mg/g	Uyuşukluk, baş ağrısı, baş dönmesi, priapizm
Stimülanlar		
Metilfenidat	5-45 mg/g	Uykusuzluk, iştahsızlık, artan kan basıncı ve kalp atış hızı
Amfetamin ve dekstroamfetamin	10-30 mg/g	Uykusuzluk, iştahsızlık, artan kan basıncı ve kalp atış hızı
Duygudurum Düzenleyiciler		
Lamotrijin	50-200 mg/g	Baş ağrısı, bulanık görme, baş dönmesi, uyuşukluk, titreme, toksik epidermal nekroliz, GİS, (Nadir: Stevens-Johnson sendromu)
Valproik asit ve divalproat sodyum	250-1000 mg/g	GİS, bulanık görme, baş dönmesi, titreme, hiperamonyemi, karaciğer fonksiyon testinde yükselme, kilo alımı, trombositopeni
Gabapentin	300-900 mg/g	Uyuşukluk, kilo alımı, ayak bileklerinde şişme, baş dönmesi, bulanık görme, GİS
Anksiyolitikler		
Buspiron	5-45 mg/g	GİS, baş dönmesi, baş ağrısı, uyuşukluk, bulanık görme
Lorazepam	0.5-2 mg/g	Uyuşukluk, kafa karışıklığı, paradoksal ajitasyon
Klonazepam	0.25-1 mg/g	Uyuşukluk, kafa karışıklığı, paradoksal ajitasyon
Antipsikotikler		
Ketiyapin	25-200 mg/g	Uyuşukluk, kilo alımı, ortostatik hipotansiyon
Risperidon	0.5-2 mg/g	GİS, baş dönmesi, ekstrapiramidal sendrom
Olanzapin	2.5-10 mg/g	GİS, kilo alımı, uyuşukluk, ekstrapiramidal sendrom, ortostatik hipotansiyon
Aripiprazol	2-15 mg/g	Akatizi, uyuşukluk, baş dönmesi, bulanık görme, baş ağrısı
Pimavanserin	34 mg/g	GİS, yürüyüş bozukluğu, QT uzaması
Brekspiprazol	0.5-3 mg/g	Uyuşukluk, baş dönmesi, baş ağrısı, kilo alımı

Serotonin geri alım inhibitörleri çoğu DBDP için en güvenli ilaç seçeneğidir. AH ve FTD de sertralin, sitalopram ve essitalopram ile ilgili pozitif çalışmalar mevcuttur. Fakat etkinlikleri belli ölçüde sınırlıdır [75,76]. Sitalopram ve essitalopramın dozları aritmojenik etkilerinden dolayı sınırlıdır. Pozitif sonuçları olan bazı çalışmalarda yüksek dozlar kullanılmış ve bu dozların QTc aralığını uzattığı görülmüştür. Paroksetinden antikolinerjik etkilerinden dolayı genellikle kaçınılmaktadır. Fluoksetinin parkinsonizme yol açma olasılığı vardır Diğer antidepresanların etkinliğine dair kanıtlar daha zayıftır. Bir çalışmada trazadon FTD'nin davranışsal varyantında depresif belirtilerde etkin bulunmuştur [77]. Başka bir cohort çalışmada trazadonun bilişsel bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir. Trazadonun yaşlı hastaların deliryum tedavilerinde de işe yarayabileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Mirtazapinin etkinliği üzerine yeterli kanıt yoktur. Uyku ve iştah sorunlarında ek ilaç olarak değerlendirilebilir. Mianserin etkinliği sitalopram ile benzerdir. Venlafaksin ve duloksetin geriatrik depresyonda kullanılmakta olup az sayıda demans çalışması hafif etkinliği olduğunu göstermiştir [78]. Vortioksetinin AD'li depresif hastalarda açık etiketli bir çalışmada

hastalarda daha etkin olması fakat eşik altı belirtilerde etkinliğinin düşük olması ile açıklanmıştır.

Bupropion hariç neredeyse tüm antidepresanlar yaşlılarda hiponatremiye yol açabilir [80]. Dolayısıyla tedavi başında plazma sodyum düzeyi ölçülerek her iki-üç haftada bir kontrol edilmelidir. Yine tüm SSRI'lar kemik erimesi, kanama yatkınlığı yapma, şiddetli GIS belirtilerine ve parkinsonizme yol açma gibi gençlerde az görülen yan etkiler yapabileceği akılda tutulmalıdır

Anksiyete Tedavisi

Demansta özellikle anksiyete belirtilerini araştıran çalışmalar az sayıdadır. AD ve LCD'de anksiyete, prodromal belirti veya risk faktörü olabilir [81]. Anksiyete belirtileri genellikle depresyon, irritabilite ve ajitasyon ile birliktedir [82].

BDT ve egzersiz, müzik tedavisi ve aromaterapi demansta anksiyete belirtilerinde etkin olabilir [82]. SSRI'lar uzun dönem tedavi için tercih edilir. Akut anksiyetede güven verme, destek, dikkatini dağıtma, nefes egzersizi masaj faydalı olabilir. Buspironun etkinliğine dair sınırlı kanıt vardır. Genel olarak demanslı hastalarda benzodiazepin kullanılmamalıdır. Düşme, konfüzyon gibi ciddi sonuçlar olabilir. Fakat şiddetli ajitasyon ve anksiyetesi olan bazı hastalarda kısa etkili benzodiazepinler dikkatli kullanılabilir [61]. Antipsikotikler anksiyeteyi azaltabilir fakat demansta ve yaşlı hastada kullanımında belirli ciddi riskler vardır.

Ajitasyon /Agresyonun Tedavisi

Ajitasyon ve agresyon demansta sık görülmekle beraber uzun süreli veya dalgalanmalı bir seyir izleyebilir. İlaç dışı tedavi seçenekleri arasında masaj, dokunma terapisi, müzik terapisi, hayvan terapisi (pet terapi), multidisipliner bakım ve kişiye özel müdahaleler yer almaktadır [83,84].

Uzun dönem tedavide SSRI'lar küçük-orta etki büyüklüğünde faydalı olduğu gösterilmiştir [76]. Tedavi cevabı geç dönemde ortaya çıkıp depresyon ve disfori varlığında daha belirgin görülmektedir. Sitalopram, antipsikotikler ile benzer etkinlikte olup etkisini kısmen sedasyon yoluyla göstermektedir [85,86]. Sınırlı sayıda çalışmada Trazodonun etkinliği gösterilmiştir. Mirtazapin etkin bulunmamıştır ve ölüm oranlarını artırdığı gösterilmiştir [87].

Antipsikotikler son seçenek olarak kullanılmalıdır fakat bazı kliniklerde sıklıkla ajitasyonun tedavisinde verilmektedir [88,89]. Günde 1-2 mg risperidon'un, ketiapin ve haloperidole göre daha faydalı olduğu bildirilmesine rağmen ekstrapramidal yan etkilerine dikkat edilmelidir [90]. Alzheimer demanslı hastalarda agresyon tedavisi için risperidon Avrupa, Kanada ve Avustralya'da onaylanmış olup Amerika'da onay almamıştır. Aripiprazol'un yatarak tedavi alan psikoz hastalarında ajitasyon için de faydalı olduğu gösterilmiştir [91]. Breksipiprazol demanstaki ajitasyon için 0.5-3 mgr dozlarında önerilmektedir

Lithuril, medikal kannabinoidler, pimavanserin ve dextrometorfan ve kinidin ile az sayıda zayıf pozitif çalışmalar vardır. Fakat bütün bu bileşiklerin ciddi yan etkileri mevcuttur [61]. Karbamazepinin eski çalışmalarda faydalı olduğu gösterilmiştir fakat yakın zamanda bu ilaç ile ilgili az sayıda çalışma vardır [92]. Beta blokerlerin fayda oranı değişken olup AchEİ kullanımı kalp hızını düşürdüğü için beta bloker kullanımı riskli olabilir.

Sonuç olarak ajitasyon çalışmaları; az kişi, homojen olmayan demans grupları, yüksek çalışma dışı kalma oranları ve kontrol gruplarının eksikliği nedeni ile eleştiri almıştır [93]. İlaç seçiminde kar zarar hesabı iyi düşünülerek seçim yapılmalıdır.

Psikoz Tedavisi

Sanrılar ve varsanılar demanslı hastaların beşte biri ila yarısı oranında görülür [94,95]. Sanrıların bazıları hastalık boyunca stabil kalırken bazen de dalgalanmalar gösterir. Konunun değiştirilmesi, sanrı konusunun uzun tartışmalara dahil edilmemesi, hasta yakınının tartışmaması tedaviye yardımcı olabilir.

Psikozun farmakolojik tedavisinde antipsikotikler vardır. Ancak bazı çalışmalarda kırılgan demanslı hastalarda sitalopramın risperidone denk antipsikotik etki gösterdiği izlenmiştir Antipsikotikler, maalesef demansta "vasküler" hadiselere bağlı artmış mortalite riskine sahiptir [96]. Fakat mortalite riski ilacın

bırakılması ile azalır. Antipsikotikler sadece alternatif yaklaşımlar değerlendirildikten sonra tedavide düşünülmelidir. Gerektiğinde antipsikotikler öncelikle kısa süreli olarak doz ve gereklilik sıklıkla değerlendirilerek kullanılmalıdır. Bazı ötörler maksimum 3 ay kullanıp kesmeyi önermektedir. Deliryumun bazı tipleri ve şiddetli ajitasyon olmadıkça tipik antipsikotikler kullanılmamalıdır [97].

Demans ilişkili psikozda risperidon, olanzapin, ketiapin ve aripiprazol belirtilerde hafif iyileşme sağlamakla birlikte somnolans, parkinsonizm içeren motor yan etkiler, düşme, metabolik ve kardivasküler yan etkiler ve artmış mortalite riski taşır [98,99]. Demansla ilişkili psikozda pimavenserinin etkinliğine dair veriler artmaktadır. Ancak klinik tecrübe ve verilerin güvenirliliği yetersizdir [100]. Yine breksipiprazol yeni bir ilaç olarak demanslı hastalarda akılda olmalıdır.

Lewy cisimcikli demans ve Parkinson demansında psikoz hastaların üçte birine varan oranda görülmektedir. Çoğu vakada psikoz görsel varsanılar, misidentifikasyon ve somatik sanrılar ile birlikte görülür. LCD, PD ve Alzheimer demanstaki psikozun doğası farklılık gösterebilir fakat tedavi yaklaşımları benzerdir. Dopaminerjik ve antikolinerjik ajanlar psikozun tetikleyicisi olarak değerlendirilmeli ve optimum tedavi düzenlenmesi yapılmalıdır. Bu grupların antipsikotiklere aşırı duyarlı olduğu göz önünde tutulmalıdır. Benzer şekilde deliryumun psikozun bir sebebi olup olmadığını belirlemek önemlidir. LCD/PD'de asetilkolinesteraz inhibitörleri belirtilerin iyileşmesinde faydalı olurken sedasyona ve ekstrapiramidal belirtiların artmasına yol açmaz [101]. AchEİ'den başka ketiapin, klozapin ve pimavanserin kullanılabilir [102]. Fakat bu ajanların tedavi etkinliklerine dair güçlü kanıtlar yoktur. Klozapinin antikolinerjik etkilerinden dolayı kullanımı problemli olabilir. Varsanılar, yanlış algılamalar hatta sanrılar her zaman tedavi gerektirmeyebilir. Ayrıca tedavi ile varsanılar, sanrılara oranla daha düşük doza cevap verebilir [102].

Disinhibisyon Tedavisi

Disinhibisyon kompleks bir yapı olup AD'ye göre FTD'de daha sık görülür. AD'de disinhibisyon genellikle ajitasyon, agresyon, hiperaktivite ve impulsivite ile birlikte ortaya çıkar. Disinhisyonun tedavisi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. İlaç dışı müdahaleler arasında dikkat dağıtma taktikleri ve uğraşılara yönelim bulunmaktadır [103,104]. FTD hastalarının disinhibisyona bağlı suç işlemelerini önlemek için bir yardımcı tutmaları gerekebilir. SSRI'ların etkin ve güvenli oldukları deneysel çalışmalarla desteklenmiştir [105]. Pratikte atipik antipsikotikler disinhibisyon için de kullanılmaktadır [106]. Aripiprazol, AD ve FTD davranış varyantı vakalarında cinsel disinhibisyonda faydalıdır [107,108]. Demansta antipsikotik kullanma riski ve sınırlamaları burada da geçerlidir.

Apati Tedavisi

Apati, AD ve diğer demans tiplerinde genellikle kalıcı olup erken başlangıçlı ve sık görülen bir belirtidir. Apati, FTD'nin davranış varyantının bir bileşeni olup, bakımveren yükü ile de ilişkilidir. Sık görülmesi ve tedavi güçlüğünden dolayı klinisyenler için zorlayıcıdır. İlaç dışı tedaviler arasında çoklu duyu uyarımı, müzik terapisi, bilişsel uyarma ve hayvan terapisi bulunmaktadır [109,110]. İlaç tedavisi seçenekleri arasında psikositimülanların özellikle metilfenidat 20 mg/günün etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [111,112]. Başka bir çalışmada 200mg/gün modafinilin etkili olmadığı gösterilmiştir [113]. Genellikle stimülanların kullanımı ile beraber kötü davranışların şiddetlenmesi ajitasyon ve deliryum riski bu ilaçların kullanımına olan eğilimi azaltmıştır.

Antidepresanlar ile ilgili veriler çelişkilidir. Bazı çalışmalarda AD'de sertralin ve sitalopramın apatiyi iyileştirdiği gösterilmiştir [114]. Ve ayrıca SSRI'ların apatiye yol açtığı da bildirilmiştir [115]. Genellikle antidepresanlar FTD'de etkin değillerdir. Noradrenerjik ajanlar teorik olarak faydalıdır fakat demansta kullanımını destekleyen kanıtlar zayıftır. Bupropion AD ve Huntington hastalığında etkin değildir [116,117].

Uyku Bozukluklarının Tedavisi

Demansta uyku problemleri sıklıkla görülür. Çünkü uyku ile ilişkili olan diensefalik sistemler ve beyin sapı nörodejeneratif süreçlerde zarar görür. Yakın zamanlı çalışmalarda amiloid ve taunun derin uyku esnasında beyinden temizlendiğini ve derin uykuyu azaltan benzodiazepin ve antipsikotik ilaçların teorik olarak Alzheimer demansını şiddetlendirme veya tetikleme riski taşıdığını öne sürmektedir [118,119]. Uyku uyanıklık problemleri LCD'de sıklıkla görülür. REM davranış bozukluğu veya rüyaların yaşanması genellikle prodromal bir özelliktir. Hastaların %80'nine varan oranında bu uyku sendromu gelişir.

İnsomniaya yönelik kognitif davranışçı teknikler, nefes egzesizleri hafif AD ve hafif kognitif bozukluktaki uyku problemlerinde faydalı olmuştur [120]. Egzersiz, uyku hijyeni ve parlak ışık tedavisi gibi yaşam tarzına müdahaleler faydalı olabilir [121]. DBDP akşam daha belirgin olabilir. Çevresel organizasyon, gündüzü planlama, egzersiz ve gece saatlerindeki uyarıyı azaltmak bunu önlemek için faydalı olabilir.

Farmakolojik tedavilerle ilgili veriler azdır. Oreksin antagonistleri faydalı olabilir. Melatoninin etkinliği ile ilgili birkaç pozitif çalışma vardır [122]. Trazodon 50-100 mg uykuyu iyileştirebilir [123]. AD'de mirtazapin ile negatif sonuçlar alınmıştır [124]. Demanslı hastalarda uyku bozukluklarının tedavisinde antipsikotiklerin, benzodiazepinlerin ve diğer gabaerjiklerin kullanımını önlemek tavsiye edilmektedir [61] ancak fayda zarar oranı iyi değerlendirilmelidir. Işık tedavisinin etkinliği gösterilememiştir. Birkaç çalışmada akşam verilen parasetamolün çok etkin uykuya yardım ettiği görülmüştür.

LCD ve PD'de nadiren REM uykusu davranış bozukluğu görülür. Bu durumda klonazepam veya melatonin etkili olabilir [57]. Huzursuz bacak sendromu, demans hastalarında az çalışılmıştır. Yaygın olarak kullanılan psikotrop ilaçların huzursuz bacak sendromunu kötüleştireceği unutulmamalıdır. Huzursuz bacak sendromu için pramipeksol veya ropinirol standart tedavi olarak uygundur. Fakat bu ilaçlar başka DBDP'i kötüleştirebileceği için kar zarar oranını değerlendirilerek kullanılmalıdır [57].

Yeme Bozukluklarının Tedavisi

Demansın her döneminde ortaya çıkan yeme bozuklukları kilo kaybına veya yetersiz beslenmeye dolayısı ile morbidite ve mortalite artışına sebep olur. Postüral değişiklikler, diyetin modifikasyonu ve davranışsal stratejiler etkili olabilir [125].

Demanslarda özellikle FTD davranışsal varyantında hiperfaji, pika ve "oral araştırıcı" davranışlar görülebilir. Aşırı yeme, hiperaktif davranış, uzun süre hastanede kalma, bakım verenin yaklaşımı ve antipsikotik kullanımı ile ilişkili olabilir [126]. Bilişsel teknikler ve topiramat 25-50mg/gün faydalı olabilir [127,128]. Mirtazapin kilo kaybı olan hastalarda kulllanılabilir. 30 mg/gün mirtazapin kulllanımı ile yapılan küçük bir çalışmada üç ayın sonunda hastalarda 1.9 kg, 6. ayda ise 2.1 kg kilo artışı sağladığı gösterilmiştir [129]. Histaminerjik profilinden dolayı mirtazapin düşük dozda kullanıldığında (7.5-15mg/gün) yüksek dozdan daha çok iştah artırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir.

Kompülsif yeme ve karbonhidrat aşermesi serotonerjik antidepresanlara cevap verebilir [130]. Döke saça yeme, katı yeme alışkanlıkları gibi yeme davranışı değişiklikleri FTD'de bildirilmiştir. Bu problemlerle davranışsal ve çevresel yaklaşım ile başedilmeye çalışılır. Ancak aşırı yeme ya da yememe tedaviye en az yanıt veren sorunlardandır. Hasta yakınında da ciddi tükenme belirtilerine neden olabilir.

Diğer Sorunlu Davranışların Tedavisi

Tekrarlayan otomatik davranışlar FTD davranış varyantının klinik ölçütleri arasında olup FTLD sendromlarında sık görülür. Bu belirtiler AD ve Huntington demansında da görülür. Serotonerjik antidepresanlar kullanılabilir fakat etkinliğine dair kanıtlar sınırlıdır [130]. Amaçsız dolanma, belli objelerle preoküpasyon sık görülen ve sorun yaratan davranışlardandır. Bakım verenin eğitimi, çevresel organizasyon kontrolü artırma ve denetim bu davranışların getireceği zararı önlemede yararlı olabilir. Her hastayı kendi eğitim ve bilgi düzeyi ve bakım verenin kapasitesi ile değerlendirmek uygun olur. Bazen bakım veren eğitimi, uyku hijyeni tedbirleri veya evdeki düzende yapılacak değişiklikler davranış sorunlarını halledebilir.

SONUÇ

Demansta DBDP kaçınılmazdır. Hastaların büyük birçoğu hastalıkları süresince en az bir belirti yaşarlar. Sıklıkla görülen belirtiler agresyon, apati, depresyon, motor hiperaktivite ve psikozdur. Bu yaygın belirtiler demanslı hastaların yaşam kalitesini belirgin olarak etkilemekte ve morbidite ve mortaliteyi artırmakta ve bakım verenlere stres ve yük oluşturmaktadır. DBDP'nin dikkatlice değerlendirilmesi için belirtilerin ve belirtilere yol açan durumların ve tam bir tıbbi değerlendirmenin dökümente edilmesi gereklidir. Bakımverenin eğitimi, müzik terapisi ve diğer duyusal modaliteler ve hastaların düzenli olarak aktivitelere katılımını sağlamak gibi ilaç dışı müdahaleler ilk planda önerilmektedir. Farmakolojik tedaviler dikkatli kullanılmalı ve hastanın demans etyolojisine ve spesifik belirtisine göre seçilmelidir. Psikotropların yan etkilerinin çok olduğu, fayda umarken zarar verebileceğimiz akılda turulmalıdır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. (2022, September 20). Dementia. World Health Organization (WHO). https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia
2. Bessey LJ, Walaszek A. Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. Curr Psychiatry Rep. 2019 Jul 1;21(8):66.
3. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the neuropsychiatric inventory. J Neuropsychiatr Clin Neurosci. 2000;12(2):233-9.
4. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement.
5. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. BMJ. 2015;350:h369
6. McShane R. What are the syndromes of behavioral and psychological symptoms of dementia? International Psychogeriatrics, 2000, 12; 147-153
7. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel. J Am Geriatr Soc. 2014;62(4):762-9.
8. Cheng ST. Dementia caregiver burden: a research update and critical analysis. Curr Psychiatry Rep. 2017;19(9):64.
9. Teng E, Marshall GA, Cummings JL. Neuropsychiatric features of dementia. In: Miller BL, Boeve BF, eds. The Behavioral Neurology of Dementia. Cambridge University Press; 2009:85-100.
10. Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC, Breitner JC, Steffens DC, Tschanz JT; Cache County Investigators. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. Int J Geriatr Psychiatry. 2008 Feb;23(2):170-7
11. Aalten P, de Vugt ME, Jaspers N, Jolles J, Verhey FR. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part I: findings from the two year longitudinal Maasbed study. Int J Geriatr Psychiatry 2005,20; 523-30
12. Aalten P, de Vugt ME, Jaspers N, Jolles J, Verhey FR. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part II: relationships among behavioural subsyndromes and the influence of clinical variables. Int J Geriatr Psychiatry.2005, 20: 531-6
13. Ryu S-H, Katona C, Rive B, Livingston G. Persistence of and changes in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease over & months: the LASER-AD study. Am J Geriatr Psychiatry. 2005,13; 976-83
14. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement.2011;7;532-9
15. Prior J, Abraham R, Nicholas H, Chan T, Vanvlymen J, Lovestone S, Boothby H. Are premorbid abnormal personality traits associated with behavioural and psychological symptoms in dementia? Int J Geriatr Psychiatry. 2016 Sep;31(9):1050-5
16. Osborne, H., Simpson, J., & Stokes, G. The relationship between pre-morbid personality and challenging behaviour in people with dementia: A systematic review. Aging & Mental Health. 2010;14(5), 503-515.
17. Teri L, Logsdon RG, Whall AL, Weiner MF, Trimmer C, Peskind E et al. Treatment for agitation in dementia patients: A behavior management approach. Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training,1998; 35(4), 436.
18. Smith M, Gerdner LA, Hall GR, Buckwalter KC. History, Development and Future of the Progressively Lowered Stress Threshold: A Conceptual Model for Dementia Care. JAGS, 2004; 52: 1755-1760
19. Kovach CR, Noonan PE, Schlidt AM, Wells T. A model of consequences of need-driven, dementia-compromised behavior. Journal of Nursing Scholarship. 2005; 37(2), 134-140.
20. Rosenberg PB, Nowrangi MA, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease:what might be associated brain circuits ? Mol Aspects Med 2015;43-44:25-37
21. Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, Vinters HV, Cummings JL. Neuropathologic correlates of apathy in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2006;21(3):144-147
22. Gibson LL, Grinberg LT, Ffytche D, Leite REP, Rodriguez RD, Ferretti-Rebustini REL et al. Neuropathological correlates of neuropsychiatric symptoms in dementia. Alzheimers Dement 2023;19(4):1372-1382.
23. Ismail Z, Leon R, Creese B, Ballard C, Robert P, Smith EE. et al. Optimizing detection of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: a 4-year biomarker study of mild behavioral impairment in ADNI and MEMENTO. Mol Neurodegener 2023;18(1):50.
24. Munro CE, Donovan NJ, Guercio BJ, et al. Neuropsychiatric symptoms and functional connectivity in mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis 2015;46(3):727-735.
25. Tommasi NS, Gonzalez C, Briggs D, et al. Affective symptoms and regional cerebral tau burden in early-stage Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2021;36(7):1050-1058.
26. Mortby ME, Adler L, Agüera-Ortiz L, Bateman DR, Brodaty H, Cantillon M, et al; ISTAART NPS PIA. Apathy as a Treatment Target in Alzheimer's Disease: Implications for Clinical Trials. Am J Geriatr Psychiatry. 2022 Feb;30(2):119-147

27. Cohen-Mansfield, J. Cohen-mansfield agitation inventory. International Journal of Geriatric Psychiatry.1986
28. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell scale for depression in dementia. Biological psychiatry, 1988; 23(3), 271-284.
29. Robert PH, Clairet S, Benoit M, Koutaich J, Bertogliati C, Tible, O et al. The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. International journal of geriatric psychiatry, 2002; 17(12), 1099-1105.
30. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein, J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology, 1994; 44(12), 2308-2308.
31. Cummings JL, The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. Neurology, 1997;48(6), 10-16
32. Mack JL, Patterson MB, Tariot PN. Behavior Rating Scale for Dementia: development of test scales and presentation of data for 555 individuals with Alzheimer's disease. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology,1999; 12(4), 211-223.
33. Chemerinski E, Petracca G, Sabe L, Kremer J, Starkstein SE. The specificity of depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. American Journal of Psychiatry, 2001;158(1), 68-72.
34. Tayeb, Haythum O., Evan D. Murray, and Bruce H. Price, 'Neuropsychiatric Symptoms of Dementia', in Bradford Dickerson, and Alireza Atri (eds), *Dementia: Comprehensive Principles and Practices* (New York, 2014; online edn, Oxford Academic, 1 Nov. 2014)
35. Olin JT, Schneider LS, Katz IR, Meyers BS, Alexopoulos GS, Breitner JC et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2002 Mar-Apr;10(2):125-8.
36. Ferretti L, McCurry SM, Logsdon R, Gibbons L, Teri L. Anxiety and Alzheimer's disease. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 2001; 14(1), 52-58.
37. Reisberg B, Auer SR, Monteiro I, Boksay I, Sclan, SG. Behavioral disturbances of dementia: an overview of phenomenology and methodologic concerns. International Psychogeriatrics,1996, 8(Suppl 2), 169-182.
38. Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Kremer J. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 2001 Jun;158(6):872-7.
39. Landes AM, Sperry SD, Strauss ME, Geldmacher DS. Apathy in Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc. 2001 Dec;49(12):1700-7
40. Landes, A. M., Sperry, S. D., & Strauss, M. E. (2005). Prevalence of Apathy, Dysphoria, and Depression in Relation to Dementia Severity in Alzheimer's Disease. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 17(3), 342-349.
41. Mendez MF, Lauterbach EC, Sampson SM. "An evidence-based review of the psychopathology of frontotemporal dementia: a report of the ANPA Committee on Research." The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences 2008,20,2:130-149.
42. Apostolova LG, Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. Dementia and geriatric cognitive disorders, 2008; 25(2), 115-126.
43. Robert PH, Berr C, Volteau M, Bertogliati C, Benoit M, Sarazin M et al. PréAL study. Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer's disease: a one-year follow-up study. Clin Neurol Neurosurg. 2006 Dec;108(8):733-6.
44. Ballard C, Holmes C, McKeith I, Neill D, O'Brien J, Cairns N et al. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. American Journal of Psychiatry. 1999. 156(7), 1039-1045.
45. Marin DB, Green CR, Schmeidler J, Harvey PD, Lawlor BA, Ryan TM et al. Noncognitive disturbances in Alzheimer's disease: frequency, longitudinal course, and relationship to cognitive symptoms. Journal of the American Geriatrics Society, 1997. 45(11), 1331-1338.
46. Simard M, van Reekum R, Cohen, T. A review of the cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences. 2000;12(4), 425-450.
47. De Beurs E, Beekman ATF, Van Balkom A, Deeg DJH, Van Tilburg W. Consequences of anxiety in older persons: its effect on disability, well-being and use of health services. Psychological medicine. 1999; 29(3), 583-593.
48. Ballard C, Boyle A, Bowler C, Lindesay J. Anxietydisorders in dementia sufferers. International Journal of GeriatricPsychiatry. 1996; 11, 987-990.366
49. Seignourel PJ, Kunik ME, Snow L, Wilson N, Stanley M. Anxiety in dementia: a critical review. Clinical psychology review. 2008; 28(7), 1071-1082.
50. Cohen-Mansfield J.Agitated behaviors in the elderly: II. Preliminary results in the cognitively deteriorated. Journal of the American Geriatrics Society, 1986; 34:722-727.
51. D'Onofrio G, Sancarlo D, Panza F, Copetti M, Cascavilla L, Paris, F. Neuropsychiatric symptoms and functional status in Alzheimer's disease and vascular dementia patients. Current Alzheimer Research, 2012: 9(6), 759-771.
52. Senanarong V, Cummings JL, Fairbanks L, Mega M, Masterman DM, O'connor SM, Strickland TL. Agitation in Alzheimer's disease is a manifestation of frontal lobe dysfunction. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2003;17(1-2), 14-20.
53. Vitiello MV, Borson S. Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS drugs*, 2001;*15*, 777-796.
54. Hofman MA, Swaab DF. Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. Ageing research reviews. 2006; 5(1), 33-51.
55. Ancoli-Israel S, Gehrman P, Martin JL, Shochat T, Marler M, Corey-Bloom J. Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. Behavioral sleep medicine. 2003; 1(1), 22-36.

56. Wu YH, Swaab DF. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. Journal of Pineal Research. 2005;38(3), 145-152.
57. Radue R, Walaszek A, Asthana S. Neuropsychiatric symptoms in dementia. Handbook of Clinical Neurology. 2019;167, 437-454.
58. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Detroit Expert Panel on the Assessment and Management of the Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel. J Am Geriatr Soc. 2014; 62(4), 762-769.
59. Hsu TJ, Tsai HT, Hwang AC, Chen LY, Chen, LK. Predictors of non-pharmacological intervention effect on cognitive function and behavioral and psychological symptoms of older people with dementia. Geriatr Gerontol Int. 2017;17, 28-35.
60. Campbell N, Ayub A, Boustani MA, Fox C, Farlow M, Maidmen, I Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis. Clin Interv Aging 2008; 3(4), 719-728.
61. Ayhan Y, Yoseph SA, Miller BL. Management of psychiatric symptoms in dementia. Neurologic Clinics2023; 41(1), 123-139.
62. Bessey LJ, Walaszek A. Management of behavioral and psychological symptoms of dementia. Current psychiatry reports, 2019;21, 1-11.
63. Trahan MA, Kuo J, Carlson MC, Gitlin, LN. A systematic review of strategies to foster activity engagement in persons with dementia. Health Educ Behav, 2014; 41;70-83.
64. Scales K, Zimmerman S, Miller SJ. Evidence-based nonpharmacological practices to address behavioral and psychological symptoms of dementia. The Gerontologist 2018;58; 88-102.
65. Kales HC, Lyketsos CG, Miller EM, Ballard C. Management of behavioral and psychological symptoms in people with Alzheimer's disease: an international Delphi consensus. Int Psychogeriatr 2019; 31(1), 83-90.
66. Forbes D, Forbes SC, Blake CM, Thiessen EJForbes S. Exercise programs for people with dementia. Cochrane Database Syst Rev 2016 (4).
67. Kiosses DN, Alexopoulos GS Problem-solving therapy in the elderly. Curr Treat Options in Psychiatry. 2014;1;15-26.
68. Pioro EP, Brooks BR, Cummings J, Schiffer R, Thisted RA, Wynn, D. Dextromethorphan plus ultra Low-Dose quinidine reduces pseudobulbar affect. Ann Neurol 2010; 68(5), 693-702.
69. Lee D, Slomkowski M, Hefting N, Chen D, Larsen KG., Kohegyi E. Brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer dementia: a randomized clinical trial. JAMA Neurol 2023; 80(12), 1307-1316.
70. Marshall GA. Neuropsychiatric symptoms in dementia. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 2024; *30*(6), 1744-1760.
71. Ly M, Karim HT, Becker JT, Lopez OL, Anderson SJ, Aizenstein HJ Late-life depression and increased risk of dementia: a longitudinal cohort study. Translational Psychiatry, 2021; 11(1), 147.
72. Kazmi H, Walker Z, Booij J, Khan F, Shah S. Sudre CH. Late onset depression: dopaminergic deficit and clinical features of prodromal Parkinson's disease: a cross-sectional study. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2021 92(2),158-164.
73. Tay KW, Subramaniam P, Oe T. Cognitive behavioural therapy can be effective in treating anxiety and depression in persons with dementia: a systematic review. Psychogeriatrics 2019, 19(3), 264-275.
74. Baruch N, Burgess J, Pillai M, Allan CL. Treatment for depression comorbid with dementia. BMJ Ment Health 2019;22(4), 167-171.
75. Orgeta V, Tabet N, Nilforooshan R, Howard R. Efficacy of antidepressants for depression in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. Journal of Alzheimer's Disease, 2017; 58(3), 725-733.
76. Hsu TW, Stubbs B, Liang CS, Chen TY, Yeh TC, Pan CC et al. Efficacy of serotonergic antidepressant treatment for the neuropsychiatric symptoms and agitation in dementia: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev. 2021 Aug;69:101362.
77. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. Dement Geriatr Cogn Disord. 2004;17(4):355-9.
78. de Vasconcelos Cunha UG, Lopes Rocha F, Avila de Melo R, Alves Valle E, de Souza Neto JJ, Mendes Brega R, et al. A placebo-controlled double-blind randomized study of venlafaxine in the treatment of depression in dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;24(1):36-41.
79. Cumbo E, Cumbo S, Torregrossa S, Migliore D. Treatment Effects of Vortioxetine on Cognitive Functions in Mild Alzheimer's Disease Patients with Depressive Symptoms: A 12 Month, Open-Label, Observational Study. J Prev Alzheimers Dis. 2019;6(3):192-197.
80. De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BG. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. Psychosomatics. 2014 Nov-Dec;55(6):536-47.
81. Mendez MF. The Relationship Between Anxiety and Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis Rep. 2021;8;5(1):171-177.
82. Dimitriou TD, Verykouki E, Papatriantafyllou J, Konsta A, Kazis D, Tsolaki M. Non-Pharmacological interventions for the anxiety in patients with dementia. A cross-over randomised controlled trial. Behav Brain Res. 2020 Jul 15;390:112617.
83. Leng M, Zhao Y, Wang Z. Comparative efficacy of non-pharmacological interventions on agitation in people with dementia: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. Int J Nurs Stud. 2020 Feb;102:103489.
84. Watt JA, Goodarzi Z, Veroniki AA, Nincic V, Khan PA, Ghassemi M, Thompson Y, Tricco AC, Straus SE. Comparative Efficacy of Interventions for Aggressive and Agitated Behaviors in Dementia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2019 Nov 5;171(9):633-642.

85. Viscogliosi G, Chiriac IM, Ettorre E. Efficacy and Safety of Citalopram Compared to Atypical Antipsychotics on Agitation in Nursing Home Residents With Alzheimer Dementia. J Am Med Dir Assoc. 2017 Sep 1;18(9):799-802.
86. Newell J, Yesavage JA, Taylor JL, Kraemer HC, Munro CA, Friedman L. CitAD Research Group. Sedation mediates part of Citalopram's effect on agitation in Alzheimer's disease. J Psychiatr Res. 2016 Mar;74:17-21.
87. Banerjee S, High J, Stirling S, Shepstone L, Swart AM, Telling T et al. Study of mirtazapine for agitated behaviours in dementia (SYMBAD): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2021 Oct 23;398(10310):1487-1497.
88. Frederiksen KS, Cooper C, Frisoni GB, Frölich L, Georges J, Kramberger MG et al. European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia. Eur J Neurol. 2020 Oct;27(10):1805-1820.
89. Aigbogun MS, Cloutier M, Gauthier-Loiselle M, Guerin A, Ladouceur M, Baker RA, et al. Real-World Treatment Patterns and Characteristics Among Patients with Agitation and Dementia in the United States: Findings from a Large, Observational, Retrospective Chart Review. J Alzheimers Dis. 2020;77(3):1181-1194.
90. Kongpakwattana K, Sawangjit R, Tawankanjanachot I, Bell JS, Hilmer SN, Chaiyakunapruk N. Pharmacological treatments for alleviating agitation in dementia: a systematic review and network meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2018 Jul;84(7):1445-1456.
91. Mintzer JE, Tune LE, Breder CD, Swanink R, Marcus RN, McQuade RD et al. Aripiprazole for the treatment of psychoses in institutionalized patients with Alzheimer dementia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of three fixed doses. Am J Geriatr Psychiatry. 2007 Nov;15(11):918-31
92. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Patel S, Jakimovich L, Irvine C. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. Am J Psychiatry. 1998 Jan;155(1):54-61
93. Liu KY, Borissova A, Mahmood J, Elliott T, Knowles M, Bentham P et al. Pharmacological treatment trials of agitation in Alzheimer's disease: A systematic review of ClinicalTrials.gov registered trials. Alzheimers Dement (N Y). 2021 Mar 30;7(1):e12157.
94. Chen J, Bell S, Brain C. The incidence of dementia-related psychosis in people with dementia: Results from a survey of 302 US healthcare providers: Developing topics. Alzheimer's & Dementia, 2020; 16, e047138.
95. Borges LG, Rademaker AW, Bigio EH, Mesulam MM, Weintraub S. Apathy and Disinhibition Related to Neuropathology in Amnestic Versus Behavioral Dementias. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2019 Aug;34(5):337-343.
96. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. JAMA Psychiatry. 2015 May;72(5):438-45
97. Ballard C. Evidence-based treatment and monitoring strategies for dementia-related psychosis. The Journal of Clinical Psychiatry, 2021;82(3), 32501.
98. Yunusa I, Rashid N, Abler V, Rajagopalan K. Comparative Efficacy, Safety, Tolerability, and Effectiveness of Antipsychotics in The Treatment of Dementia-Related Psychosis (DRP): A Systematic Literature Review. J Prev Alzheimers Dis. 2021;8(4):520-533.
99. Mühlbauer V, Möhler R, Dichter MN, Zuidema SU, Köpke S, Luijendijk HJ. Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Dec 17;12(12):CD013304
100. Tariot PN, Cummings JL, Soto-Martin ME, Ballard C, Erten-Lyons D, Sultzer DL, Devanand DP, Weintraub D, McEvoy B, Youakim JM, Stankovic S, Foff EP. Trial of Pimavanserin in Dementia-Related Psychosis. N Engl J Med. 2021 Jul 22;385(4):309-319.
101. Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, Boeve BF, Weintraub D, Bamford C et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. Lancet Neurol. 2020 Feb;19(2):157-16
102. Kyle K, Bronstein JM. Treatment of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy Bodies: A review. Parkinsonism Relat Disord. 2020 Jun;75:55-62.
103. Keszycki RM, Fisher DW, Dong H. The Hyperactivity-Impulsivity-Irritiability-Disinhibition-Aggression-Agitation Domain in Alzheimer's Disease: Current Management and Future Directions. Front Pharmacol. 2019 Sep 27;10:1109.
104. Sarangi A, Jones H, Bangash F, Gude J. Treatment and Management of Sexual Disinhibition in Elderly Patients With Neurocognitive Disorders. Cureus. 2021 Oct 3;13(10):e18463
105. Trieu C, Gossink F, Stek ML, Scheltens P, Pijnenburg YAL, Dols A. Effectiveness of Pharmacological Interventions for Symptoms of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Systematic Review. Cogn Behav Neurol. 2020 Mar;33(1):1-15.
106. Nagata T, Shinagawa S, Nakajima S, Plitman E, Mihashi Y, Hayashi S et al. Classification of Neuropsychiatric Symptoms Requiring Antipsychotic Treatment in Patients with Alzheimer's Disease: Analysis of the CATIE-AD Study. J Alzheimers Dis. 2016;50(3):839-45.
107. Nomoto H, Matsubara Y, Ichimiya Y, Arai H. A case of frontotemporal dementia with sexual disinhibition controlled by aripiprazole. Psychogeriatrics. 2017 Nov;17(6):509-510.
108. Sarikaya S, Sarikaya B. Aripiprazole for the Treatment of Inappropriate Sexual Behavior: Case Report of an Alzheimer's Disease Patient Known as Heterosexual with Recently Shifted Sexual Orientation to Same Gender. J Alzheimers Dis Rep. 2018 Jun 29;2(1):117-121.

109. Cai Y, Li L, Xu C, Wang Z. The Effectiveness of Non-Pharmacological Interventions on Apathy in Patients With Dementia: A Systematic Review of Systematic Reviews. Worldviews Evid Based Nurs. 2020 Aug;17(4):311-318.
110. Theleritis C, Siarkos K, Politis AA, Katirtzoglou E, Politis A. A systematic review of non-pharmacological treatments for apathy in dementia. Int J Geriatr Psychiatry. 2018 Feb;33(2):e177-e192
111. Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Abraham EH, Chan S, Lanctôt KL. Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 May 4;5(5):CD012197
112. Mintzer J, Lanctôt KL, Scherer RW, Rosenberg PB, Herrmann N, van Dyck CH et al. ADMET 2 Research Group. Effect of Methylphenidate on Apathy in Patients With Alzheimer Disease: The ADMET 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2021 Nov 1;78(11):1324-1332.
113. Frakey LL, Salloway S, Buelow M, Malloy P. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of apathy in individuals with mild-to-moderate Alzheimer's disease. J Clin Psychiatry. 2012 Jun;73(6):796-801.
114. Takemoto M, Ohta Y, Hishikawa N, Yamashita T, Nomura E, Tsunoda K, et al. The Efficacy of Sertraline, Escitalopram, and Nicergoline in the Treatment of Depression and Apathy in Alzheimer's Disease: The Okayama Depression and Apathy Project (ODAP). J Alzheimers Dis. 2020;76(2):769-772.
115. Padala PR, Padala KP, Majagi AS, Garner KK, Dennis RA, Sullivan DH. Selective serotonin reuptake inhibitors-associated apathy syndrome: A cross sectional study. Medicine (Baltimore). 2020 Aug 14;99(33):e21497.
116. Maier F, Spottke A, Bach JP, Bartels C, Buerger K, Dodel R et al. Bupropion for the Treatment of Apathy in Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020 May 1;3(5):e206027.
117. Gelderblom H, Wüstenberg T, McLean T, Mütze L, Fischer W, Saft C, et al. Bupropion for the treatment of apathy in Huntington's disease: A multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, prospective crossover trial. PLoS One. 2017 Mar 21;12(3):e0173872.
118. Insel PS, Mohlenhoff BS, Neylan TC, Krystal AD, Mackin RS. Association of Sleep and β-Amyloid Pathology Among Older Cognitively Unimpaired Adults. JAMA Netw Open. 2021 Jul 1;4(7):e2117573.
119. Ju YS, Ooms SJ, Sutphen C, Macauley SL, Zangrilli MA, Jerome G et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid-β levels. Brain. 2017 Aug 1;140(8):2104-2111.
120. Cassidy-Eagle E, Siebern A, Unti L, Glassman J, O'Hara R. Neuropsychological Functioning in Older Adults with Mild Cognitive Impairment and Insomnia Randomized to CBT-I or Control Group. Clin Gerontol. 2018 Mar-Apr;41(2):136-144.
121. Cassidy-Eagle E, Siebern A, Unti L, Glassman J, O'Hara R. Neuropsychological Functioning in Older Adults with Mild Cognitive Impairment and Insomnia Randomized to CBT-I or Control Group. Clin Gerontol. 2018 Mar-Apr;41(2):136-144.
122. Wade AG, Farmer M, Harari G, Fund N, Laudon M, Nir T, Frydman-Marom A, Zisapel N. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. Clin Interv Aging. 2014 Jun 18;9:947-61.
123. Camargos EF, Pandolfi MB, Freitas MP, Quintas JL, Lima Jde O, Miranda LC, Pimentel W, Medeiros-Souza P. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: an open-label, observational and review study. Arq Neuropsiquiatr. 2011 Feb;69(1):44-9.
124. Scoralick FM, Louzada LL, Quintas JL, Naves JO, Camargos EF, Nóbrega OT. Mirtazapine does not improve sleep disorders in Alzheimer's disease: results from a double-blind, placebo-controlled pilot study. Psychogeriatrics. 2017 Mar;17(2):89-96.
125. Abdelhamid A, Bunn D, Copley M, Cowap V, Dickinson A, Gray L et al. Effectiveness of interventions to directly support food and drink intake in people with dementia: systematic review and meta-analysis. BMC Geriatr. 2016 Jan 22;16:26.
126. Wu HS. Predictors of hyperphagia in institutionalized patients with dementia. J Nurs Res. 2014 Dec;22(4):250-8.
127. Kao CC, Lin LC, Wu SC, Lin KN, Liu CK. Effectiveness of different memory training programs on improving hyperphagic behaviors of residents with dementia: a longitudinal single-blind study. Clin Interv Aging. 2016 May 23;11:707-20.
128. Shinagawa S, Tsuno N, Nakayama K. Managing abnormal eating behaviours in frontotemporal lobar degeneration patients with topiramate. Psychogeriatrics. 2013 Mar;13(1):58-61.
129. Segers K, Surquin M. Can mirtazapine counteract the weight loss associated with Alzheimer disease? A retrospective open-label study. Alzheimer Disease & Associated Disorders. 2014; 28(3), 291-293.
130. Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, Darby AL. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. J Clin Psychiatry. 1997 May;58(5):212-6.
131. Gambogi LB, Guimarães HC, de Souza LC, Caramelli P. Treatment of the behavioral variant of frontotemporal dementia: a narrative review. Dement Neuropsychol. 2021 Jul-Sep;15(3):331-338.

2

Bilişsel Bozukluklarda Nöromodülasyonun Yeri

EREN TOPLUTAŞ[1], LÜTFÜ HANOĞLU[2]

[1]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0001-6365-7702

[2]İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0003-4292-5717

Nöromodülasyon

Santral sinir sistemindeki birçok bozukluğun tedavisi için günümüzde farmakolojik tedavi, cerrahi girişimler, fizik tedavi yaklaşımları ve psikoterapi yaklaşımları olmak üzere dört temel yaklaşım söz konusudur. Ancak yeni gelişen nöromodülasyon teknikleri bunlardan ayrı, sinir ağlarının aktivitesini yeniden dengelemek ve semptomları yönetmek için bu ağlar ve nöroplastisiteyi kullanmak gibi yeni bir yaklaşım ortaya koymaktadır [1]. Bu tanımlamada nöromodülasyon kavramı nöral ağlarda sinirsel aktiviteyi modüle etmek için bir sinirsel yapının doğrudan uyarılmasını ve/veya bölgesel sinirsel aktiviteyi etkilemek için eşik altı uyarımı içerecek şekilde geniş anlamda kullanılmaktadır. Tedavide işlevsel olmayan/işlevi bozulmuş bir beyin bölgesini veya ağını hedef almak ve tedaviye yöneltecek şekilde uyarım (aktivasyon), baskılama (inhibisyon), modifikasyon (değiştirme) ve/veya sinirsel aktivitenin regülasyonunu (düzenleme) sağlamak amaçlanır. Nöromodülasyon tedavilerinin bu çerçevede en önemli avantajlarından biri hedefe yönelik bir yaklaşım olmasıdır. Ayrıca sinir sistemi bozukluklarının farmakoterapisinde olduğu gibi alındığında yaygın bir nörotransmiter ağını seçici olmadan etkileyen ve alındıktan sonra vücuttan atılana kadar nerdeyse müdahale edilemeyen ya da geri döndürülemeyen bir yan etki riskine sahip değildir [2].

İnsan beyninin girişimsel olmayan yöntemlerle incelenmesi ve modülasyonu olasılığı, özellikle nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların tanı ve tedavisinde önemli bir yere sahiptir. 20. yüzyılın sonuna kadar, girişimsel olmayan beyin uyarımına (*Non-Invasive Brain Stimulation*, NIBS) yönelik gelişmeler, esas olarak transkraniyal elektrik uyarım yöntemleriyle şekillenmiştir. Beyin elektriksel uyarımının birkaç yüzyıl öncesine dayanan uzun bir geçmişi vardır [3, 4]. Ancak Transkraniyal elektriksel stimülasyon (TES) kavramı ilk olarak Merton ve Morton tarafından geliştirilmiştir. Yüksek voltajlı kısa süreli uyarımların birincil motor kortekse uygulanmasıyla karşı taraftaki elde gözle görülür kasılmalar elde edilmiş ve görsel kortekste fosfenlerin algılanması sağlanmıştır [5]. TES sınırlı bir nöron popülasyonunu aktive eder ve epileptojenik etkiler taşımaz. Bununla birlikte, TES'nin en önemli dezavantajı, sadece beyni değil aynı zamanda deri seviyesindeki ağrı reseptörlerini de etkileyerek ağrıya neden olmasıdır, bu da araştırma amaçlı kullanımını sınırlandırır. Birkaç yıl sonra transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), insan beyninin girişimsel olmayan uyarımı için daha rahat bir alternatif olarak tanıtılmıştır [6]. TMS, Faraday'ın elektromanyetik indüksiyon yasasına dayanarak etkisini gösterir ve beyin içinde TES'e benzer büyüklükte elektrik akımları oluşturabilir, ancak saçlı deri üzerinde çok daha düşük akımlarla çalışır. 1985 yılında Barker ve ekibi tarafından

geliştirilen TMS tekniği TES'in sınırlamaları aşarak devrim niteliğinde bir alternatif olarak öne çıkmıştır. TMS, toleransı yüksek ve mekânsal olarak iyi tanımlanmış bir beyin uyarımı sağlarken, aynı zamanda hedeflenen kortikal bölgeleri etkili bir şekilde aktive edebilme potansiyeline sahiptir.

Transkraniyal doğru akım uyarımı (*Transcranial Direct Current Stimulation,* tDCS) ise, yüksek voltajlı uygulanan TES ve TMS'den temelde farklıdır; genellikle 0,25-2 mA'lik düşük genlikte sabit bir akım uygulayarak saniyelerden birkaç dakikaya kadar süren bir etki yaratır [7]. 1950'ler ve 1960'larda bazı hayvan çalışmaları, aksiyon potansiyeli başlatmak için gerekli olandan çok daha düşük büyüklüklerde zayıf doğru akım uyarımının kortikal nöronların spontan ateşleme oranını ve eksitabilitesini polariteye bağlı olarak değiştirdiğini göstermiştir. Bu etkiler yalnızca uyarım sırasında değil, birkaç dakikalık uyarım sonrasında da ortaya çıkmış; sıçan ve kedi modellerinde kortikal nöronların birkaç saat boyunca aktivitesini değiştirmiştir [8, 9]. 1960'larda ise tDCS'nin sağlıklı ve hastalar üzerindeki etkileri sistematik olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar genel olarak umut verici olsa da iyi tanımlanmış uyarım parametrelerinin ve dahil etme kriterlerinin eksikliği nedeniyle kısmen heterojen bulunmuştur [10]. tDCS'nin heterojen sonuçları, fizyolojik etkilerini araştırmada güvenilir nörofizyolojik belirteçlerin azlığı ve psikiyatrik bozuklukların ilaçla tedavisinde ilerleme kaydedilmesi, tDCS'nin yavaş yavaş terk edilmesine yol açmıştır [3]. tDCS'nin yeniden yaygınlaşması, nörofizyolojik etkilerinin nicel değerlendirmelerini sağlayan TMS, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi yöntemlerin geliştirilmesiyle gerçekleşmiştir. Bu yöntemler, tDCS'nin etkilerinin objektif değerlendirilmesine ve etkili müdahale protokollerinin sistematik olarak geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Yapılan çalışmalarda motor uyarılmış potansiyelleri (*Motor Evoked Potential*, MEP) bir ölçüm aracı olarak kullanmış ve tDCS'nin birincil motor korteks üzerindeki uyarılabilirliği çift yönlü ve polariteye bağlı olarak değiştirebileceğini sistematik bir şekilde göstermiştir [11, 12]. Bu gözlemler daha sonra insanlarda somatosensoriyel, görsel korteksler ve diğer beyin alanlarına da genişletilmiştir [7]. O zamandan beri tDCS, geniş bir yelpazedeki temel ve klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmıştır. Merkezi sinir sistemi yapısı ve fizyolojisi ile bilişsel süreçler ve davranışlar arasındaki nedensel bağı anlamamıza katkıda bulunmuştur. Kullanımı kolay, düşük maliyetli ve iyi tolere edilen bu teknik hem akut hem de, en önemlisi, serebral eksitabilitenin ve nöronal plastisitenin uzun süreli indüksiyonu ve modülasyonunu sağlamaktadır. Bu özellikleri, tDCS'yi farklı nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarda patolojik plastisite değişimlerini veya beyin aktivitesini onarmak için terapötik bir araç olarak öne çıkarmaktadır. Ayrıca, nöroplastik etkileri sayesinde rehabilitasyonda öğrenme süreçlerini geliştirmek için tamamlayıcı bir yöntem olarak da kullanılabilir.

Bu bölümde, manyetik ve elektriksel uyarım olmak üzere iki ana başlık altında, bu NIBS tekniklerinin çalışma prensipleri, etki mekanizmaları ve bilişsel bozukluklardaki kullanım alanları ele alınacaktır.

TMS ve Etki Mekanizmaları

Tüm TMS cihazları, temel olarak, bir enerji depolama elemanı, bir indüktör ve bir anahtardan oluşan birkaç elektriksel bileşenin birleşimi olarak düşünülebilir [13]. Faraday Yasası, zamanla değişen bir manyetik alanın, bu manyetik alana dik bir elektrik alanı indüklediğini ifade eder. Bu nedenle, bir indüktöre kısa süreli bir elektrik akımı uygulandığında, çevresinde kısa süreli bir manyetik alan oluşur ve bu manyetik alan, bir iletkende kısa süreli bir elektrik alanı indükler. Lenz Yasası ise Faraday Yasası'nın bir tamamlayıcısıdır ve indüklenen elektrik potansiyelinin, orijinal akım değişikliklerine karşı koyacak şekilde hareket edeceğini belirtir. Bu durum, indüklenen elektrik alanının yönünün, devredeki orijinal akımın ters yönünde olacağı anlamına gelir. Bu prensip, TMS'nin sinirsel iletimi nasıl etkilediğini anlamak için önemlidir; çünkü oluşan elektrik alanı, hedeflenen bölgedeki nöronal aktiviteyi doğrudan etkileyebilir [14].

TMS cihazında indüktör, TMS bobinidir. İndüklenen manyetik alan, bobin çevresindeki alana biyolojik dokular tarafından engellenmeden veya bozulmadan nüfuz edebilir. Bu durum, su ve organik materyallerin genellikle yüksek manyetik geçirgenliğe sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Bunun sonucu olarak, bobin saçlı deriye yakın bir konuma yerleştirildiğinde,

indüklenen elektromanyetik alan serebral kortekste odaklanmış ve öngörülebilir bir yoğunlukta oluşur. İndüklenen elektromanyetik alan nöronal dokulara nüfuz ederek bir elektrik potansiyel gradyanı oluşturur. Bu potansiyel gradyan yeterince güçlü olduğunda, nöronal depolarizasyona yol açar. TMS'nin çalışma prensibi, bu odaklanmış ve doğrudan serebral kortekse ulaşan elektromanyetik alanın, hedeflenen bölgedeki nöronların aktivitesini etkileyerek belirli bir nörolojik ya da psikiyatrik durumu tedavi etme veya beyin fonksiyonlarını araştırma potansiyelini içermektedir [15]. İndüklenen elektrik alanın özellikleri, TMS'nin elektrik akımının karakteristikleri ve parametreleri tarafından belirlenir [16]. Bu parametrelerden ilki, alanın mekânsal yapısıdır ve genellikle TMS bobininin geometrisi ile şekillenir. En basit TMS bobini ve tarihsel olarak ilk kullanılan tasarım, dış çapı genellikle 8-15 cm olan ve 5-20 tel dönüşü içeren dairesel bobindir. Bu tür bir bobinin altında indüklenen elektrik alan dairesel bir yapıya sahiptir, çünkü indüklenen akım, bobinin dış kenarına yakın bölgelerde maksimum yoğunluğa ulaşma eğilimindedir. Daha sonraki bobin tasarımları, elektrik alanının odaklanmasını ve gücünü artırmak amacıyla yeniden şekillendirilmiştir. Muhtemelen en bilinen bobin tasarımı kelebek bobindir. Bu tasarım, birbirine bitişik iki dairesel bobinden oluşur ve ters yönlerde akım oluşturur. Böylece, indüklenen manyetik alanların birikimi sayesinde, iki halkanın birleşim noktasında en yüksek değerlere ulaşan bir elektrik alan meydana gelir [14, 16].

TMS cihazları, kafatasının hemen altındaki neokorteksin büyük bir bölümünü etkili bir şekilde aktive edebilir. Ancak, singulat korteks, talamus ve bazal ganglionlar gibi daha derin yapıların uyarılması TMS ile zordur. Bireysel özellikler de TMS'nin korteksi etkili bir şekilde uyarmasında zorluklara neden olabilir. Kortikal kıvrımların anatomik farklılıkları ve kafatası kalınlığı bu zorluklar arasındadır. Ayrıca, kortikal atrofi kafa derisi ile korteks arasındaki mesafeyi artırarak nörodejeneratif hastalığı olan bireylerde TMS'nin etkisini azaltabilir. Bununla birlikte, TMS yalnızca odaklanmış bir etki yaratmakla kalmaz; aynı zamanda aynı serebral devrede yer alan ve birbirleriyle bağlantılı farklı bölgeleri de etkileyebilir. TMS, ağ (*network*) etkisi sayesinde, beyin içindeki bağlantı yollarını kullanarak uzaktaki beyin bölgelerinde değişiklik oluşturabilir [17, 18]. Bu etki, beynin anatomik bağlantıları ve sinaptik basamaklarının sayısı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir [18]. TMS'nin davranışsal etkisi, hedeflenen kortikal alanın uyarılması, bağlantılı alanların aktivitelerinin değiştirilmesi veya beyaz madde bağlantısallığına bağlı olarak her iki etkinin birleşimi sonucunda ortaya çıkabilir [19]. İnsan beynindeki etkileşim ve fonksiyonel bağ işlevleri, beyin ağlarının çalışmasıyla yakından ilişkilidir. Bu nedenle, beyin ağı araştırmaları terapötik süreçlerin optimize edilmesi için kullanılabilir [20]. TMS'nin güvenliği açısından, kişiye doğrudan elektrik akımı verilmediğini, kortekste oluşan elektrik alanın yalnızca elektromanyetik indüksiyon yoluyla ortaya çıktığını vurgulamak önemlidir. Bu durum, kişiyi yanık ya da voltaj kaynaklı zararlara maruz bırakma riskini ortadan kaldırır. Ancak, kalp pili veya derin beyin stimülasyonu (DBS) elektrotları gibi implante edilmiş elektronik cihazlara sahip bireyler için özel önlemler alınmalıdır. TMS'nin indüklediği elektromanyetik alan bu tür cihazlara zarar verebilir; dolayısıyla bu vakalarda mevcut güvenlik yönergeleri dikkatle değerlendirilmelidir. TMS'nin, nöronal dokular üzerinde etkili olmasına rağmen nöronal hasara yol açtığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Hayvan modellerinde, sık ve yüksek yoğunlukta TMS uygulamalarında dahi nöronal hasar gözlenmemiştir [21]. İnsanlarda onlarca yıldır uygulanan TMS'nin uzun vadeli bir zarar verdiğine dair herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. TMS'nin en önemli güvenlik riski, epileptik nöbetlerin indüklenme olasılığıdır. Bu durum, bazı vaka raporlarında tanımlanmış olmakla birlikte oldukça nadirdir ve genellikle yüksek frekanslı tekrarlayıcı TMS (*repetitive TMS*, rTMS) uygulamaları sırasında epilepsi hastalarında görülmüştür [22]. rTMS kaynaklı nöbet riski, antidepresan grubu ilaçların nöbet oluşturma riskinden çok daha düşüktür [23]. Bu durum, TMS uygulaması öncesinde bireylerin risk gruplarını belirleme sürecini kolaylaştırmaktadır [24].

Hem in vitro hem de in vivo çalışmalardan bilindiği üzere, nöronal devrelerin tekrarlayan aktivasyonu, bu devrelerin dinamiklerinde uzun süreli değişikliklere yol açar ve sonraki uyarıcılara verilen tepkileri modüle eder [25, 26]. Bu süreç, Hebb yasasının "birlikte ateşleyen nöronlar, birlikte bağlanır" şeklindeki kuralının temelini oluşturur. Yani, uyarımlar, nöronlar arasındaki anlamlı bağlantıları güçlendirir [26]. Mevcut kanıtlar, doku kesiti ve nöronal kültür çalışmalarında uzun süreli depresyon (*Long-Term Depression*, LTD) ve uzun süreli potansiyasyon (*Long-Term Potentiation*, LTP) indüksiyon paradigmalarını taklit eden diğer TMS protokollerinin etkinliğini ortaya koymaktadır [27]. Özellikle, motor kortekse uygulanan yüksek frekanslı rTMS'nin (*High-Frequency rTMS*, HF-rTMS, 10-20 Hz)

LTP benzeri bir etki yarattığı, yani MEP genliğinde uzun süreli bir artış sağladığı bulunmuştur. Buna karşılık düşük frekanslı rTMS'nin (*Low-Frequency rTMS,* LF-rTMS, yaklaşık 1 Hz) LTD benzeri bir etkiye, yani MEP genliğinde uzun süreli bir azalmaya yol açtığı gözlenmiştir [28, 29]. Başka bir rTMS protokolü olan teta-burst stimülasyon da (TBS) benzer şekilde plastisite etkileri göstermiştir. TBS protokolleri, daha düşük bir frekansta (5 Hz, teta frekans aralığı) uygulanan yüksek frekanslı (örneğin, 50 Hz) seri uyarımları içerir [30]. Bu seri uyarımlar sürekli bir şekilde uygulandığında (*Continuous TBS,* cTBS), LTD benzeri etkiler üretirken; aralıklı olarak uygulandığında (*Intermittent TBS,* iTBS), yani TBS seri uyarımları arasına kısa aralar verildiğinde, LTP benzeri etkiler meydana getirir. Her bir protokolün etkisinin LTP veya LTD benzeri sonuçlara ulaşması, uygulanan parametrelere bağlıdır. Bu rTMS protokollerinin tamamı, TMS uygulamasından sonra bile devam eden MEP genliği değişimleri üretir ve hedef kortikal bölgede etkili plastisite indüksiyonuna neden olur [31].

TMS'nin beyin aktivitesini ve yanıt verebilirliğini etkili bir şekilde modüle edebildiğinin gösterilmesi, yönteminin güvenli ve tolere edilebilir olması ile birleştiğinde, TMS'nin güçlü bir tedavi seçeneği olarak potansiyel kullanımını ortaya koymaktadır. Bu bulguların nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar için klinik olarak etkili terapötik araçlara dönüştürülmesi, varyasyon sorununu çözmenin yanı sıra, hedeflenen bozukluğun patofizyolojik mekanizmaları gibi birçok başka faktörün de dikkate alınmasını gerektirir.

TDCS ve Etki Mekanizmaları

tDCS, 20 yıl önce modern tıpta potansiyel olarak önemli klinik etkileri olan NIBS yöntemi olarak tanıtılmıştır [12]. Bu yöntem, düşük yoğunluklu bir elektrik akımını kafa yüzeyinden ağrısız bir şekilde geçiren, batarya ile çalışan taşınabilir bir cihaz kullanır. Beyindeki çeşitli yapılar boyunca geçen akım nöronal uyarılabilirliği modüle edebilir ve motor veya duyusal işlev, biliş veya duygudurum üzerinde nörofizyolojik ve/veya davranışsal değişiklikler olarak kendini gösterebilir [7]. Tıbba girişiyle birlikte, tDCS'e olan ilgi önemli ölçüde artmıştır. Giderek artan kanıtlar, bu yöntemin çok sayıda klinik durum için kullanımını desteklemekte ve klinik bir araç olarak gelişiminin devamı için güçlü bir biyolojik gerekçe sunmaktadır.

Geleneksel tDCS, genellikle iki büyük (20-35 cm^2) tuzlu suyla iletken hale getirilmiş sünger elektrot kullanarak elektrik akımını kafa derisine iletir. Yakın zamanda geliştirilen bir yenilik olan yüksek çözünürlüklü tDCS (*high-definition tDCS,* HD-tDCS), daha küçük boyutlarda birçok elektrotun halka veya çeşitli düzenekler şeklinde yerleştirildiği bir yöntemle daha odaklı bir uyarım alanı oluşturmayı amaçlamaktadır. Çeşitli klinik durumlarda yapılan kapsamlı çalışmalar, anlamlı klinik etkilerin ortaya çıkabilmesi için her bir tDCS uygulama seansının en az 15 dakika sürmesi ve uyarımların birkaç gün boyunca birden fazla seans halinde tekrarlanması gerektiğini göstermektedir [32]. Bu gözlemler, tDCS'in oluşturduğu nöral etkilerin kümülatif olduğunu ve klinik olarak anlamlı sonuçlar elde etmek için ardışık günlerde çoklu uyarım seanslarının gerekli olduğunu desteklemektedir. Ancak, tekrarlanan uyarım seanslarının gerekliliği, özellikle tDCS'in bir araştırma ya da klinik ortamda uygulanması durumunda, hastalar veya bakım verenler için yük oluşturabilir. Bu soruna bir çözüm olarak, geleneksel iki elektrotlu tDCS yönteminin evde uygulanabilir hale getirilmesiyle sağlanmıştır. Bu yaklaşım, hastalar ve onların bakım verenleri tarafından tDCS personelinin uzaktan desteği ile uygulanabilir [33].

tDCS'in klinik olarak daha yaygın kullanımı için belirli protokollerin etkinliğini ortaya koyan sistematik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Ancak, klinik olarak anlamlı etkiler sağlamak için gerekli protokoller hakkında bilgilerimiz sınırlıdır. Özellikle elektrotların optimal yerleşimi ile uyarım seanslarının süresi ve sıklığı, tedavinin potansiyel klinik hedefleri olan durumlar için netlik kazanmamıştır. tDCS'in nöral mekanizmaları çok yönlüdür ve nöronal uyarılabilirliğin eşik altı modülasyonunu, uzun süreli uyarım sonrası N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin modülasyonunu içeren glutamaterjik kalsiyuma bağlı nöroplastisiteyi kapsamaktadır [34]. Beyindeki nöral plastisiteyi modüle edebilme özelliği sayesinde tDCS, çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili patolojik nörohormonal değişikliklerin normalleştirilmesini amaçlayan bir araç olarak kullanılabilir.

tDCS ile indüklenen nöral aktivasyon değişiklikleri yalnızca elektrotların hemen altında bulunan bölgelerde değil, aynı zamanda uzak kortikal ve subkortikal alanlarda da görülebilmektedir [35]. Ayrıca, tDCS, gama-aminobütirik asit (GABA), serotonin, dopamin ve asetilkolin gibi birçok nörotransmiter ile etkileşime girerek beynin çeşitli ağlarında sinaptik transmisyona katılmaktadır. tDCS'in neden olduğu bu karmaşık nörohormonal etkiler, serebral ağlar içerisindeki fonksiyonel bağlantıyı artırabilir veya azaltabilir. Bu durum, farklı şekillerde ortaya çıkan davranışsal değişikliklerle sonuçlanabilir. Bu davranışsal değişiklikler arasında işlevsel gelişim ya da semptomların hafifletilmesi gibi etkiler yer alabilir [32].

Çeşitli yolların ve nöral ağların modülasyonu, çoğunlukla uyarıcı veya baskılayıcı etkilerle sonuçlanabilir. Bu ayrımı açıklayan önemli bir gözlem, yüzey elektrotları altındaki akımın polaritesi ile ilgilidir. Elektrik akımı anot elektrottan katot elektroda doğru akar ve anot ile katodun yerleştirilme şekli, anodal tDCS (anodun hedeflenen uyarım alanı üzerine yerleştirilmesi) ile katodal tDCS'yi (katodun hedeflenen uyarım alanı üzerine yerleştirilmesi) birbirinden ayırt etmek için kullanılabilir. Anodal tDCS'de, hedeflenen uyarım alanı genellikle uyarıcı etkiler gösterirken, katodal tDCS genellikle belirli uyarım parametreleri dahilinde uygulandığında baskılayıcı etkiler oluşturur [36].

tDCS'nin etkileri akut veya uzun süreli olabilir. Akut etkiler, müdahale süresi boyunca ortaya çıkar, uzun süreli etkiler ise uyarımın sona ermesinden sonra da devam eder. Örneğin, 1 mA'lik akımın 4 saniye boyunca uygulanması, anodal tDCS sırasında motor korteksin uyarılabilirliğini artırırken, katodal tDCS sırasında bu uyarılabilirliği azaltır. Daha uzun süreli doğru akım uyarımı, protokole bağlı olarak dakikalardan 24 saate kadar sürebilen kalıcı etkiler yaratabilir. Ancak, tDCS'de doz-cevap ilişkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla mekanistik çalışmaya ihtiyaç vardır; mevcut kanıtlar bu ilişkinin basit ve doğrusal olmadığını, aksine birçok faktörden etkilendiğini göstermektedir [32].

tDCS etkilerinin beyin durumuna bağlı olarak ortaya çıktığı ve bu nedenle görev ve beyin aktivitesine özgü olduğu gösterilmiştir. tDCS'nin indüklediği plastisitenin derecesini ve yönünü belirleyen diğer faktörler arasında bireysel farklılıklar, beyin anatomisindeki farklılıklar, genetik polimorfizmler, cinsiyet ve yaş yer almaktadır. Görüntüleme tabanlı modeller kullanılarak akımın yönünün ve elektrik alanının dağılımının simülasyonu, bireysel anatomik faktörlerin tDCS'nin nörofizyolojik sonuçları üzerindeki etkilerini belli bir düzeyde inceleme imkânı sağlar. Ancak bu tür tahminler henüz ön hazırlık niteliğindedir. Fiziksel ve fizyolojik etkiler arasındaki doğrusal olmayan ilişkiyi tam olarak yansıtmaz. Beyindeki akımın yönünü tahmin etmek için kullanılan ileriye yönelik bilgisayar modelleri, elektrot konfigürasyonlarını optimize etmek ve kişiye özel uyarım protokolleri tasarlamak açısından kritik bir rol oynayabilir. Ancak, mevcut modellerin fiziksel etkilerin her zaman doğrudan gözlemlenebilir fizyolojik ve bilişsel/ davranışsal sonuçlara yol açmaması gibi sınırlamalar söz konusudur.

Kognitif Bozukluklarda Nöromodülasyon Uygulamaları

Mevcut Kılavuzlar ve Kanıt Düzeyi

Son dönemlerde yayınlanan, bilişsel bozukluklarda NIBS etkilerinin derlendiği kılavuzlar mevcuttur. Bu kılavuzlara göre çeşitli hastalık durumlarında çeşitli yöntemler belirli kanıt düzeylerine ulaşmış vaziyettedir [37]. Örneğin Parkinson hastalığında sol dorsolateral prefrontal kortekse (*Dorsolateral Prefrontal Cortex,* DLPFC) uygulanan HF-rTMS'nin antidepresan etkinliği olduğu "Seviye B" düzeyinde kanıtlanmıştır. Bunun yanında inme sonrası tutuk afazi gelişen hastalarda kronik evrede sağ inferior frontal girusa uygulanan LF-rTMS'nin iyileştirici etkisi "Seviye B" düzeyinde kanıta sahiptir. İnme sonrası gelişen görsel-uzaysal ihmal sendromunun akut dönem sonrası tedavisinde, lezyonun karşı tarafındaki sol parietal bölgeye uygulanan cTBS etkinliği "Seviye C" düzeyinde etkili bulunmuştur. Alzheimer demansının (AD) erken veya hafif evrelerinde, bilişsel işlevlerin, hafızanın ve dil becerilerinin iyileştirilmesinde, çoklu bölgelere uygulanan rTMS'nin bilişsel eğitimle kombinasyonunun "Seviye C" düzeyinde kanıta sahip

olduğu belirtilmektedir. Bunların yanında tDCS ile ilgili kılavuzlara bakıldığında, DLPFC'ye uygulanan anodal tDCS'in Parkinson hastalığında bilişsel fonksiyonları iyileştirdiğine yönelik "Seviye B" düzeyinde kanıt mevcuttur. Son olarak inme sonrası afazi rehabilitasyonunda Broca veya Wernicke alanına uygulanan anodal tDCS, karşı hemisfer frontotemporal bölgeye uygulanan katodal tDCS ve Broca alanına anodal, karşı hemisfer homolog bölgesine katodal uygulanan tDCS'nin etkinliği "Seviye C" düzeyinde kanıt düzeyine ulaşmıştır [38, 39].

TMS ile ilgili kılavuzlar 2020 yılında, tDCS ile ilgili kılavuzlar ise en son 2021 yılında yayınlanmıştır. Yakın zamanda yayınlanması beklenen yeni kılavuzlarda, bilişsel bozuklukların yanı sıra çeşitli hastalıklarda uygulanan protokollerin daha yüksek kanıt düzeyine ulaşacağı öngörülmektedir. Bu bağlamda, sonraki bölümlerde farklı bilişsel bozukluklara yönelik güncel meta-analizlere ve çalışmalara yer verilmiştir.

Alzheimer Demansı ve Hafif Bilişsel Bozuklukta Çalışmalar

Son zamanlarda yayınlanan birçok inceleme ve meta-analiz, NIBS'ın nörodejeneratif bozukluklarda olumlu etkisi olduğu sonucuna varmıştır [40, 41, 42, 43]. Xu ve arkadaşlarının 2019 tarihli çalışmasında, tDCS veya rTMS'yi ele alan 11 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz ve sistematik gözden geçirme çalışması, NIBS yöntemlerinin, hafif bilişsel bozukluk (HBB) hastalarında genel kognisyonu artırmada etkili olduğunu ortaya koymuştur [44]. Uzun süreli uygulamaların, kısa tedavi protokollerine göre daha kalıcı etkiler için umut vaat ettiği belirtilmiştir. Genel kognisyonun yanı sıra yürütücü işlevlerde belirgin bir iyileşme ve sözel akıcılıkta potansiyel bir artış gözlenmiştir; ancak, sözel akıcılık az sayıda çalışmada araştırıldığı için bu bulguya dikkatle yaklaşılması gerektiği vurgulanmıştır [44].

Chu ve arkadaşlarının 2021 tarihli meta-analizine göre hem AD hem de HBB üzerinde NIBS'nin etkileri incelenmiştir. HF-rTMS'nin hem uzun hem de kısa dönem genel bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri olduğu bulunmuştur. Anodal tDCS kısa dönemde olumlu etkiler sağlarken, katodal tDCS uzun vadede genel bilişsel fonksiyonlar üzerinde pozitif etkiler göstermektedir [45]. Tüm NIBS uygulamalarının hastalar tarafından iyi tolere edildiği belirtilmiştir. Bilişsel rehabilitasyonun ek bir etkisi saptanmamıştır. HF-rTMS, hafıza işlevlerinde kısa süreli bir etkinlik gösterdiği, ancak bu etkinin birinci ay kontrollerinde tekrarlanamadığı görülmüştür. Anodal tDCS'nin kısa dönemde konuşma akıcılığına etkili olduğu ve bilişsel rehabilitasyon ile bu etkinin artırılabildiği bulunmuştur. Çalışma belleği üzerinde yalnızca katodal tDCS ve HF-rTMS ile pozitif etkiler gözlenmiş ve bu etkilerin bilişsel terapilerle artırılabildiği belirtilmiştir [45].

Chou ve arkadaşlarının 2021 tarihli sistematik gözden geçirme ve meta-analiz çalışması yalnızca TMS'ye odaklanmıştır. Sol DLPFC'ye uygulanan HF-rTMS'nin hafıza fonksiyonlarını belirgin şekilde artırdığı ve bu etkinin hem HBB hem de AD'de anlamlı olduğu rapor edilmiştir [46]. Sağ DLPFC'ye uygulanan LF-rTMS'nin, sol DLPFC'ye uygulanan HF-rTMS'ye benzer bir etki gösterdiği belirtilmiştir. Sağ inferior frontal girusa (IFG) uygulanan HF-rTMS'nin yürütücü işlevlerde pozitif etkiler sağladığı ve 5-30 ardışık rTMS seansının 4-12 hafta boyunca bu etkileri sürdürebildiği vurgulanmıştır [46]. Yazarlar, DLPFC uygulamalarının depresyon tedavisindeki olumlu etkilerle örtüştüğünü ve gözlemlenen etkinin doğrudan bilişsel işlevlere mi yoksa depresyon tedavisi kaynaklı dolaylı bir etkiye mi dayandığının araştırılması gerektiğini belirtmişlerdir [46].

Jiang ve arkadaşlarının 2020 tarihli sistematik gözden geçirmesi, yalnızca HBB grubundaki hastaları incelemiştir. Çalışmaların ağırlıklı olarak DLPFC ve prefrontal kortekse (*Prefrontal Cortex,* PFC) odaklandığı belirtilmiş ve sol tarafta uygulanan rTMS genel bilişsel işlemler üzerinde, çift taraflı rTMS'nin ise hem genel kognisyon hem de hafıza üzerinde belirgin pozitif etkileri olduğu rapor edilmiştir [47]. Ayrıca, 20 veya daha fazla seans rTMS uygulanan hastalarda gözlenen pozitif etkilerin daha belirgin olduğu ifade edilmiştir [47]. Ancak, Lafaucheur ve arkadaşlarının kılavuzuna göre, HBB hastalarında rTMS'nin umut vaat eden etkilerine rağmen, henüz yeterli kanıt düzeyine ulaşılamamıştır [48].

tDCS'ye özgü çalışmalar arasında, Cruz Gonzalez'in 2018 tarihli sistematik gözden geçirme ve meta-analiz çalışmasında, toplamda 12 çalışma değerlendirilmiştir. Anodal DLPFC uyarımının

demanslı hastalarda kısa vadede hafızayı belirgin şekilde iyileştirdiği, HBB hastalarında ise hafıza ve dil işlevlerinde ılımlı pozitif etkiler sağladığı bulunmuştur; ancak, bu etkiler uzun vadeye taşınamamıştır [49]. Bilişsel rehabilitasyonla birlikte uygulanan tDCS'nin ek bir fayda sağlamadığı belirtilmiştir. Toplamda, tDCS'nin HBB grubunda uygulanmasını doğrulayacak yeterli kanıt düzeyine halen ulaşılamamıştır [38].

tDCS için de AD'nin seyrini olumlu yönde etkileyebileceğine dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. 2022 yılında yapılan bir sistematik derleme ve meta-analiz, 16 randomize kontrollü çalışmayı incelemiş ve HBB veya hafif-orta derecede AD olan 616 hastanın çeşitli protokollerle tedavi edildiğini rapor etmiştir [50]. Meta-analiz sonuçları, aktif tDCS'nin bilişsel fonksiyonları sahte uyarım *(sham)* tDCS tedavisine kıyasla anlamlı şekilde iyileştirdiğini göstermiştir. Bir başka sistematik derleme, 11 çalışmada toplam 384 hastayı değerlendirmiş ve tDCS'nin bilişi, sham uyarıma kıyasla anlamlı şekilde iyileştirdiğini ortaya koymuştur [51]. Ayrıca, tDCS'nin uygulandığı gruplarda tedavi bırakma oranlarında veya bildirilen yan etkilerde herhangi bir fark bulunmadığı belirtilmiştir.

Bu veriler, tekrarlanan tDCS tedavilerinin, HBB ve hafif-orta derecede AD'de bilişsel gerilemeyi yavaşlatabileceğini ve bunun önemli yan etki riski taşımadan gerçekleştiğini göstermektedir. Ancak, AD ile ilişkili çeşitli semptomlar ve belirtiler üzerindeki tDCS etkilerini netleştirmek, uzun vadede güvenliğini doğrulamak ve en uygun tedavi parametrelerini (uyarım yoğunluğu, her seansın süresi, sıklığı ve tedavi süresi) belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, tedavinin kesilmesinden sonra etkilerin kalıcılığını değerlendiren çalışmalar gereklidir. tDCS'in etkilerinin, AD ile ilişkili diğer demans türlerinde de gözlenip gözlenmediğini anlamak için ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Genel olarak değerlendirildiğinde, tüm NIBS uygulamalarının hastalar tarafından iyi tolere edildiği görülmektedir. HF-rTMS'nin etkisinin, tDCS'ye kıyasla genel olarak daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Hem TMS hem de tDCS uygulama protokolleri ve lokalizasyonları önemli farklılıklar göstermektedir. Çalışmalarda küçük örneklem grupları ve uygulama farklılıkları, genel kognisyon ve spesifik bilişsel işlevler (bellek, yürütücü işlevler, dil vb.) üzerindeki etkileri netleştirmeyi zorlaştırmaktadır. Uzun süreli protokollerin uzun süreli olumlu sonuçlara yol açabileceği ve tDCS protokollerinin bilişsel rehabilitasyon ile birleştirilerek daha etkili hale gelebileceği görülmektedir [45].

NIBS'in nörodejeneratif hastalıklardaki etkileri yalnızca klinik iyileşme ile sınırlı kalmayıp, nöroplastisiteyi ve olası nörobiyolojik mekanizmaları da içerdiği gözlemlenmiştir. Ancak, nörobiyolojik etkileri henüz tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, bu konuda yapılan araştırmalar giderek artmaktadır. Çalışmalar, özellikle HBB gibi erken evre hastalıklarda NIBS yöntemlerinin olası hastalık modifikasyonu açısından cesaret verici olduğunu ortaya koymaktadır [52, 53, 54].

Çeşitli sham kontrollü çalışmalarda, özellikle HBB ve AD hastalarında, sol DLPFC üzerine HF-rTMS uygulamalarının bilişsel ve davranışsal işlevler üzerindeki etkileri ele alınmıştır. HF-rTMS'in, bellek, yürütücü işlevler, genel bilişsel testler ve apati düzeylerinde iyileşmeler sağladığı ve bu etkilerin birkaç hafta ile birkaç aya kadar devam edebildiği bildirilmiştir. Bazı çalışmalar, HF-rTMS'in serum amiloid-beta seviyelerini azalttığını ve bu biyokimyasal değişikliğin bilişsel iyileşmelerle ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, bilişsel eğitimin HF-rTMS ile birleştirilmesinin, özellikle hastalığın erken evrelerinde, bellek ve görsel-uzamsal işlevlerde daha belirgin iyileşmeler sağladığı ve bu etkinin birkaç ay sürebildiği belirtilmiştir. Çift hemisferik rTMS protokolleri ise, sadece bilişsel işlevlerde değil, uyku kalitesinde de iyileşme sağlamış ve bu yöntemlerin tekrarlayan uygulamalarla uzun vadede faydalı olabileceği gösterilmiştir [55].

Son olarak, sol DLPFC aktivasyonu için HF-rTMS yerine, iTBS de kullanılmıştır. Sham kontrollü bir çalışmada, Wu ve ark. [2022], sol DLPFC'ye yönelik hızlandırılmış bir iTBS protokolü uygulamışlardır. Bu protokol, manyetik rezonans görüntüleme eşliğinde hedeflemeyle toplamda 49 AD'ye (25 aktif, 24 sham), 14 gün boyunca her tedavi gününde üç tur iTBS (günlük toplam 1800 atım) şeklinde uygulanmıştır [56]. Müdahale sonunda aktif grupta bilişsel testlerde sham grubuna göre daha fazla iyileşme gözlenmiş ve bu iyileşme 2 ay boyunca korunmuştur.

DLPFC alternatif bir hedef, özellikle epizodik bellek, görsel-uzamsal akıl yürütme ve varsayılan mod ağı (*default mode network,* DMN) ile ilişkili olan precuneus (superior parietal lobülün medial kısmı) olabilir. Bir çalışmada, görüntüleme rehberliğinde yönlendirme ile sol precuneus bölgesine 10 HF-rTMS seansı uygulanan evre AD olan 14 hastada, sadece epizodik

bellekte iyileşme gözlenmiş; diğer bilişsel parametrelerde bir değişiklik kaydedilmemiştir [57]. Aynı ekip, bu sonuçları daha geniş bir hasta grubunda (25 aktif, 25 sham) doğrulamıştır [58]. Bu çalışmada, 24 haftalık bir tedavi protokolü uygulanmıştır; bu protokol, ilk 2 hafta boyunca haftada 5 kez rTMS uygulanarak yapılan bir başlangıç aşaması ve ardından haftada bir kez uyarım uygulanan 22 haftalık bir idame aşamasından oluşmaktadır. Aktif precuneus uyarımının, bilişsel test skorlarının uzun vadede sabit kalmasını sağladığı, buna karşılık sham grubundaki hastaların skorlarında kötüleşme görüldüğü belirlenmiştir. Bu da sol precuneus bölgesine yönelik HF-rTMS'nin erken evre AD'de bilişsel ve fonksiyonel gerilemeyi yavaşlatabileceğini düşündürmektedir. Başka bir ekip, 10-20 EEG sisteminin Pz bölgesine uyarım yaparak precuneus hedefinde etkili olmayı amaçlamıştır [59]. Bu araştırmacılar, HBB olan 13 hastada (8 aktif, 5 sham) haftada 5 seans şeklinde 2 haftalık bir rTMS tedavi protokolünün, epizodik belleği iyileştirebileceğini ve bu iyileşmenin hippokampal bilişsel ve algısal bağlantısallıkta artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Sol parietal korteksin diğer hedefleri, iki farklı çalışmada değerlendirilmiştir. İlk olarak, Wei, Zhang ve ark. [2022], bireysel dinlenim durumu fMRG'sinde sol hippokampal bölgeyle en yüksek fonksiyonel bağlantıyı gösteren kişiselleştirilmiş bir sol lateral parietal hedef üzerine HF-rTMS uygulamışlardır [60]. Hafif ila orta evrede AD olan 69 hastada (35 aktif, 34 sham), bu HF-rTMS protokolü, 2 haftalık müdahale sonunda aktif grupta bilişsel test skorunun sham grubuna göre daha yüksek olmasına yol açmıştır, ancak bu etki 12 haftalık takipte devam etmemiştir. Bilişsel iyileşme, fMRG DMN'nin bağlantı büyüklüğü ile ilişkilendirilmiştir. İkinci olarak, Hu ve ark. [2022], angular girus üzerinde çift taraflı olarak (P5/P6 elektrot bölgesi) 40 Hz HF-rTMS ve anodal tDCS'nin kombinasyonunu uygulamışlardır [61]. AD olan 84 hastada (21 aktif rTMS-tDCS, 21 yalnızca aktif rTMS, 21 yalnızca aktif tDCS, 21 sham), kombine rTMS-tDCS protokolü, müdahale sonunda ve 12 haftalık takipte sham prosedürüne kıyasla bilişsel test skorunda ve uyku kalitesi indeksinde daha fazla iyileşme sağlamıştır. Ek olarak, prefrontal ve parietal hedeflerin yanı sıra, AD'de kullanılan terapötik rTMS protokollerinde serebellum da (çift taraflı HF-rTMS) yer almaktadır [62].

AD'de sol lateral parietal kortekse uygulanan rTMS uyarımı sonrası hastaların bilişsel skorlarında anlamlı artışlar izlenirken kan BNDF *(Brain-Derived Neurotrophic Factor)* düzeylerinde de anlamlı yükselme ortaya çıkmıştır. Bu bulgular sol lateral parietal bölgenin de potansiyel etkili bir uyarım noktası olduğunu gösterebilir [63, 64]. Güncel bir başka çalışmada AD'de rTMS'nin hippokampal metabolitler üzerindeki etkisi araştırılmış, rTMS sonrası AD'de N-asetil aspartat seviyelerinde anlamlı artışlar tespit edilmiştir [65]. Bu veriler de rTMS'nin terapötik rolünü pekiştirmektedir. rTMS uyandırılmış potansiyelleri de modüle etme potansiyeline sahiptir. 16 kişilik AD grubunda yapılan bir çalışmada rTMS sonrası görsel uyandırılmış potansiyeller delta gücünde ve görsel olay ilişkili potansiyeller teta gücünde artış gözlemlenmiştir [66]. Bu bulgular, AD'de rTMS'in beyin aktiviteleri üzerindeki olumlu modülatör etkisini doğrulamakta ve bilişsel skorların iyileşmesi ile desteklenmektedir. Aerobik egzersiz ve bilateral DLPFC'ye HF-rTMS etkilerini karşılaştıran bir başka çalışmada rTMS grubunda, davranışta aerobik egzersiz grubunda ise dengede anlamlı iyileşme tespit edilmiştir [67]. Sonuçta Bilateral DLPFC'ye uygulanan yüksek frekanslı rTMS, yürütücü işlevleri ve davranışı iyileştirerek DMN aktivasyonunda artışa yol açabilir; aerobik egzersiz de denge ve hareketliliği iyileştirebilir. AD'de rTMS'nin etkilerini EEG analizleri ile değerlendiren bir başka çalışmada ise EEG analizlerinin TMS'den fayda görecek hastaları önceden tahmin edebileceği vurgulanmıştır [68].

Bilişsel rehabilitasyon ile kombine çalışmalar; AD tedavisinde en umut verici strateji, çoklu alan rTMS'nin bilişsel eğitimle birleştirilmesidir. Ancak, bir çalışma, sol DLPFC uygulanan tek alanlı HF-rTMS'nin, altı farklı kortikal bölgeyi hedef alan çoklu alan rTMS protokolüne benzer klinik fayda sağlayabileceğini göstermiştir [69]. Yine de bilişsel eğitimle birleştirildiğinde, çoklu alanlı rTMS protokollerinin AD tedavisindeki etkinliği daha fazla kanıtlanmıştır. Örneğin, 26 AD'de (18 aktif, 8 sham), haftada beş seans olmak üzere 6 hafta boyunca kombine tedavi ve ardından 6 haftalık takip uygulanan bir seride, aktif grupta hafıza ve dil performansında iyileşme gözlenmiştir [70]. Bu iyileşme, hafif AD'de kolinesteraz inhibitörleriyle elde edilene göre iki kat daha fazladır. Bu çalışmada her seans, 2 saniye süren 20 HF-rTMS uygulaması ve ardından 40 saniyelik ilgili bilişsel görevlerden oluşmuştur. Görüntüleme eşliğinde hedefleme yapılarak altı farklı kortikal bölge hedeflenmiş ve her gün üç farklı bölgeye uyarım yapılmıştır: Bir gün Broca alanı, Wernicke alanı ve sağ

DLPFC, diğer gün ise sol DLPFC ve her iki parietal korteks. Hastalar, uyarı verilen kortikal bölgeye göre bilişsel görevler yapmış; Broca ve Wernicke alanları için dil görevleri, her iki DLPFC için sözcük hatırlama ve mekânsal bellek görevleri ve parietal ilişkilendirme alanları için mekânsal dikkat görevleri uygulanmıştır. Böylece, her seans yaklaşık 15 dakikalık bir kombine müdahale içermiş ve toplamda günlük 1200 rTMS atımı, 1 saatten kısa sürede tamamlanmıştır. rTMS-COG veya neuroAD terapisi olarak adlandırılan bu özel protokol, hafif ila orta evrede AD olan 129 hasta üzerinde yürütülen büyük bir çok merkezli çalışmada (79 aktif, 50 sham) daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir [71]. Uyarım protokolünün tamamlanmasından 6 hafta sonra, hafif AD'de, aktif grup ile sham grup karşılaştırıldığında aktif grupta istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük gözlenmiştir. Özellikle, aktif grupta yanıt veren hasta oranı iki kat daha yüksektir. Bu çalışmadan önce aynı protokolün daha küçük bir örneklemde (15 hasta: 7 aktif, 8 sham) test edildiği bir başka çalışma gerçekleştirilmiş ve aktif rTMS grubunda iyileşme görülmüştür [72]. Ayrıca, 3 ay boyunca haftada iki kez 1 saatlik seanslar şeklinde idame tedavisi uygulanmış ve 4,5 aylık takip sonunda klinik fayda aktif rTMS grubunda daha iyi olmuştur. Aktif grupta genel klinik değişim hafif bir iyileşme, sham grubunda ise hafif bir kötüleşme yönünde olmuştur. Bu tür kombine protokolün hafif ila orta evredeki AD'de uzun süreli yararlı etkisi, çeşitli başka çalışmalarda da rapor edilmiştir [55]. Ayrıca, takip sürecinde ek seansların apatiyi azaltmak, bağımlılığı düşürmek ve bilişsel gerileme hızını yavaşlatmak açısından değerli olduğu belirtilmiştir.

En son yapılan çalışmada, AD olan 63 hastada (30 aktif rTMS-COG protokolü, 17 rTMS için sham, 16 bilişsel eğitim için sham) 6 haftalık bir rTMS-COG protokolü uygulanmıştır [73]. Bilişsel skorlardaki iyileşme, aktif veya sham rTMS ile birleştirilen bilişsel eğitim alan hastalar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Ancak 40 haftalık takipte, Bilişsel test skorlarındaki kötüleşme, aktif rTMS-COG grubunda diğer gruplara göre daha az olmuştur ve bu durum, bilişsel beyin ağlarındaki EEG bağlantısallığında anlamlı değişikliklerle ilişkilendirilmiştir.

Dolayısıyla, çoklu alan HF-rTMS'nin bilişsel eğitimle birleştirilmesiyle, hastalığın erken ya da hafif evresindeki AD'de apati ve çeşitli bilişsel işlevlerin iyileştirilmesine yönelik olası veya muhtemel bir etkinlik olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca, sol DLPFC'ye yönelik tek alanlı HF-rTMS için de benzer bir etkinlik potansiyeli rapor edilmiştir [74]. Bütün bunların yanında, AD'de gelecekteki terapötik rTMS protokollerinin etkinliği, EEG veya fMRG aracılığıyla ağ bağlantısallığı değerlendirmesine dayalı olarak ağ hedeflemesi gibi kişiselleştirilmiş yaklaşımlardan yarar sağlayabilir [75]. 685 hasta ile 15 çalışma dahil edildiği meta-analiz çalışmasında genel olarak, bilişsel rehabilitasyon ile kombine edilen NIBS (özellikle rTMS) esas olarak AD'de, genel kognisyonu iyileştirmede hem kısa, hem uzun vadeli etkilere sahiptir. Bilişsel rehabilitasyon ile kombine edilen tDCS, AD ve HBB dil işlevini iyileştirmede avantajlara sahiptir. Ancak gelecekte daha fazla çalışmanın, bilişsel bozulma olan hastalarda diğer spesifik bilişsel alan üzerinde bilişsel rehabilitasyon ile kombine edilen NIBS'nin bilişsel etkilerini değerlendirmesi gerekir [76].

Lewy Cisimcikli Demans / Parkinson Demansında Çalışmalar

Parkinson hastalığı (PH) tedavisinde genellikle motor semptomlara odaklanılsa da son yıllarda NIBS yöntemlerinin bilişsel işlev bozukluklarında da etkili olabileceği gösterilmiştir. Mally ve Stone, LF-rTMS on gün boyunca günde iki kez verteks bölgesine uygulamış ve tedavinin yedinci gününden itibaren hastaların bilişsel skorlarında anlamlı bir iyileşme gözlemlemiştir [77]. Manenti ve ark., egzersiz ile beraber daha fazla etkilenen tarafa karşılık gelen DLPFC üzerine anodal tDCS birleştirerek hem motor bozukluklarda hem de depresyon semptomlarında iyileşme sağlamıştır [78]. Bununla birlikte, üç aya kadar süren kalıcı iyileşmelerin yalnızca aktif tDCS grubunda görüldüğü belirtilmiştir. Manenti ve ark. tarafından yürütülen bir diğer çalışmada ise, sol DLPFC üzerine iki hafta boyunca günlük anodal tDCS uygulaması çevrimiçi bilişsel eğitimle birleştirilmiş ve fonemik sözel akıcılıkta anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir [79]. Bu etkilerin, üç aylık takip değerlendirmesinde de devam ettiği rapor edilmiştir.

Bağımsız olarak yürütülen beş farklı tDCS çalışması, çeşitli protokollerle anodal uyarımın etkilerini araştırmıştır. Bu çalışmalar topluca değerlendirildiğinde, sol DLPFC'ye yönelik

stimülasyonun görsel dikkat, fonemik akıcılık, çalışma belleği, yürütücü işlevler ve dil/semantik becerilerde iyileşme sağladığı bildirilmiştir [80, 81, 82, 83, 84]. Sağ DLPFC'ye yönelik tDCS'nin ise görsel dikkati en az bir ay süreyle iyileştirdiği belirtilmiştir [84]. Bu çalışmalardan birinde, tDCS seansları hemen sonrasında herhangi bir etki gözlenmezken, 3 ay sonra bilişsel test puanlarında anlamlı iyileşmeler saptanmıştır [80]. Ayrıca, iki ek tDCS çalışması Parkinson hastalarında çalışma belleğinde bir ay ve iki ay süren iyileşmeler rapor etmiştir [81, 84]. Bu çalışmaların birinde, sol DLPFC üzerine uygulanan anodal tDCS sonrasında, fMRG değerlendirmeleri sırasında yürütülen sözel akıcılık görevinde, frontal ve parietal bölgeleri içeren ağlarda fonksiyonel bağlantının arttığı gözlenmiştir [82].

2021 yılında gerçekleştirilen bir sistematik derleme ve meta-analiz, 21 çalışmada 736 hastayı incelemiş ve tDCS'in PH'de motor fonksiyonu iyileştirdiğine dair yetersiz kanıt bulunduğunu, ancak bilişsel bozukluklar üzerinde olumlu etkileri olabileceğine dair bazı kanıtlar olduğunu bildirmiştir [85]. Nitekim, tDCS'in biliş üzerindeki olumlu etkileri, sekiz çalışmada 168 hastayı içeren bir sistematik derlemede rapor edilmiştir [86]. Bu çalışmada özellikle yürütücü işlevler üzerinde güçlü bir etki gözlemlenmiştir. Ancak, görsel-uzaysal beceriler, dikkat ve dil üzerinde anlamlı etkiler bulunamamıştır. Bununla birlikte, tDCS'in olumsuz yan etkilerle ilişkilendirilmemiş olması ve sınırlı da olsa mevcut bulgular, motor performans ve bilişsel bozukluk üzerindeki etkilerini araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Bunların yanında PH'de sol presuplementer motor alana uygulanan 5 Hz rTMS'nin motor, bilişsel ve davranışlar semptomlar üzerine olumlu etkiler sağladığı tespit edilmiştir [64, 87]. Sonrasında bu çalışmanın verileri motor korteks üzerine uygulanan rTMS ile karşılaştırılmış ve suplementer motor alana uygulanan rTMS'nin motor alana kıyasla motor skorlarda daha anlamlı iyileşmeler sağladığı bulunmuştur [88]. Motor korteks dışı uyarımların da PH tedavisinde umut verici bir seçenek olduğu vurgulanmıştır. Motor korteks dışı bir başka uyarım noktası da oksipital korteks olabilir. Artan görme kaybı sonrası görsel halüsinasyonlar tarifleyen bir PH'de oksipital loba uygulanan 1Hz rTMS görsel halüsinasyonları başarılı bir şekilde tedavi ettiği bildirilmiştir [89]. Bu bulgular, rTMS'in parkinsoniyen kompleks görsel halüsinasyonlar için terapötik bir araç olarak kullanılabileceğini öne sürmektedir.

Sonuçta PH'de rTMS'in ve tDCS'in bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmaların sonuçları; çalışma belleği, dikkat ve sözel akıcılık gibi alanlarda değişimlere neden olabileceğini göstermektedir. En belirgin etkilerin ise sol DLPFC üzerine yapılan stimülasyonla elde edildiği belirtilmiştir. Bu çalışmaların tamamı olumlu sonuçlar bildirmiş olup, bu durum, NIBS'ın PH'de bilişsel iyileşme sağlamada potansiyelini ortaya koymakta ve nörogörüntüleme veya fizyolojik ölçümlerle birleştirilecek ileri araştırmaların teşvik edilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Buna ek olarak Lewy cisimcikli demans hastalarında NIBS yaklaşımları bir tDCS çalışmasında test edilmiştir. Bu araştırma sol DLPFC üzerine uygulanan anodal tDCS sonrası dikkat üzerinde iyileşmeler olduğunu bildirmiş ve faydalı etkilerle ilgili ön kanıtlar sunmuştur [90]. Ancak, bu yaklaşımların Lewy cisimcikli demans hastalarındaki terapötik potansiyelini daha iyi değerlendirmek için sham kontrollü tasarımlar kullanılarak yapılacak ek çalışmalara kesinlikle ihtiyaç vardır.

Frontotemporal Demanslarda Çalışmalar

Sol DLPFC'ye yönelik HF-rTMS'nin AD'de terapötik bir uygulama olarak düşünülebileceği gibi bu tür bir protokol, frontotemporal demans (FTD) gibi diğer demans türlerinde de, örneğin Primer Progresif Afazi (PPA)'de, önerilmiştir [91]. Konuşma ve dil terapisi ile tDCS'in birleştirildiği 15 çalışmada, toplam 224 hastayı kapsayan bir sistematik derleme, tDCS etkinliğinin hastalığın varyantı, şiddeti ve müdahaleden önceki dil testlerindeki başlangıç performansı gibi faktörlerle ilişkili olduğunu öne sürmüştür [92]. tDCS'in, daha ciddi beyin atrofisi, daha yüksek bilişsel yetersizlik ve daha düşük başlangıç dil puanlarına sahip hastalarda daha faydalı olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, tutuk PPA varyantına sahip hastaların da tDCS'den daha fazla yararlandığı görülmektedir [92]. Bu çalışmalar, tDCS'in dil bozukluklarında etkili olabileceğini düşündürmektedir. Çeşitli nedenlere ve tipolojilere sahip afazi hastalarının yer aldığı çalışmaların yapılması gerekçelendirilmiştir.

PPA için farmakolojik bir tedavi yoktur ve dil eğitimi mütevazı sonuçlar göstermiştir. Umut vadeden bir tedavi yaklaşımı, doğrudan sinir ağlarıyla etkileşime izin veren NIBS'dır. NIBS çalışmalarının çoğunluğunun tDCS çalışmaları olduğu dikkati çekmektedir. Bir rTMS çalışması, tutuk PPA'lı hastalarda çevrimiçi adlandırma görevleriyle birleştirilen HF-rTMS ile sağ ve sol DLPFC stimülasyonunun etkilerini araştırmış ve her iki kortikal hedef için eylem yüklemi adlandırmada iyileşmeler bildirmiştir [93]. Farklı PPA varyantlarında yararlı etkiler bildiren tDCS çalışmaları sözkonusudur [94, 95, 96, 97]. PPA'lı hastalarda isimlendirme yetenekleri üzerinde tDCS'nin etkilerini değerlendirmek için yapılan bir meta-analizde karışık PPA popülasyonlarına sahip yedi çalışmayı analiz edilmiştir. Sonuçlar tDCS müdahalelerinin PPA hastalarında isimlendirme yeteneklerini etki büyüklüğü 0,82 olan önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermektedir [98]. Ancak, sonuçlar metodolojik sorunlar, özellikle önceki araştırmaların çoğunda çift kör ve/veya sham kontrollü tasarımların olmaması nedeniyle bir kanıt oluşturmaya yeterli değildir [99].

Davranışsal varyant FTD ile ilişkili az sayıda çalışma vardır, bunların niteliksel düzeyleri de yetersizdir. Ancak, davranışsal varyant FTD hastalarından oluşan geniş bir kohortu içeren en son çalışma, tDCS'nin bu hastalar için gelecek vaat eden bir tedavi stratejisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada sol PFC üzerinde tDCS uyarımı uygulanan randomize, sham kontrollü 25 davranışsal varyant FTD hastasının alt grubu görsel dikkat ve görev değiştirme yeteneklerinde iyileşmeler gösterilmiş ancak fonemik sözel akıcılıkta ve diğer bilişsel test skorlarında iyileşme gösterilememiştir [100].

Bir çalışmada da kortikobazal dejenerasyon hastalarında sol DLPFC'ye uygulanan HF-rTMS sonrası klinik parametrelerde iyileşme olduğu bildirilmiş, bu iyileşme Beyin PET ile metabolizma artışı olarak da gösterilmiştir [101]. Bu bulgular farklı nörodejeneratif hastalık popülasyonlarında da nöromodülasyonun etkili olabileceğini göstermektedir.

Beyin Damar Hastalıklarından Sonra Afazi ve Diğer Bilişsel İşlev Kayıplarında Uygulamalar

İnme sonrası nörorehabilitasyonda nöromodülasyonun kullanılması ile ilgili yapılan çalışmaların derlendiği bir meta-analizde altı çalışma rTMS ve dört çalışma tDCS yöntemlerini kullanmıştır. rTMS alan bireylerin toplam örneklem büyüklüğü 221, tDCS alan bireylerin ise 196 olarak bildirilmiştir. Sekiz çalışmada, genel rehabilitasyon, bilişsel eğitim veya ek tedaviler NIBS ile birleştirilmiştir. rTMS çalışmalarında hedeflenen semptomlar arasında genel biliş (n = 4), dikkat (n = 3), bellek (n = 4), çalışma belleği (n = 3) ve yürütücü işlev (n = 2) yer almıştır. Beş çalışma, sol DLPFC uyarım hedefi olarak seçerken, bir çalışma sağ DLPFC'yi inhibitör uyarım hedefi olarak belirlemiştir. Altı çalışmadan dördü anlamlı iyileşme göstermiştir. tDCS çalışmalarında hedeflenen semptomlar arasında genel biliş (n = 2), dikkat (n = 4), bellek (n = 2) ve çalışma belleği (n = 2) yer almıştır. Üç çalışma, uyarım hedefi olarak frontal alanı seçmiştir. Bu çalışmaların tamamı anlamlı iyileşme göstermiştir. Meta-analiz sonuçlarına göre, rTMS dikkat, bellek, çalışma belleği ve genel biliş üzerinde nöropsikolojik testlerle ölçülen anlamlı bir etki göstermiştir. Buna karşılık, tDCS'nin anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir [102].

rTMS'nin hücresel düzeyde etkilerini araştıran bir hayvan çalışmasında, akut iskemik beyin üzerinde yüksek ve düşük frekanslı rTMS'in etkilerini açıklığa kavuşturmak için, rTMS'in 30 ve 90 dakikalık fokal serebral iskemi sonrasında hasar gelişimi, serebral kan akışı, DNA parçalanması, nöronal hayatta kalma, pro- ve anti-apoptotik protein aktivasyonları üzerindeki etkileri incelenmiştir [103]. Bununla birlikte, inflamasyon, anjiyogenez, büyüme faktörleri ve aksonal uzamaya bağlı gen ifadeleri de analiz edilmiştir. Buna ek olarak, inme başlangıcından 3 gün sonra başlayarak 28 gün boyunca uygulanan rTMS'in, özellikle akut evre sonrası iskemik beyin üzerindeki etkileri; spontan hareket aktivitesi, perilezyonel doku yeniden yapılanması, kortikobulbar traktların aksonal uzaması, glial skar oluşumu ve hücre proliferasyonu bağlamında değerlendirilmiştir. HF-rTMS uygulanan hayvanlarda, azalmış DNA parçalanması, enfarkt hacmi ve artmış serebral kan akışı gözlenmiş. Bu etkiler, artmış Bcl-xL aktivitesi ve azalmış Bax, kaspaz-1 ve kaspaz-3 aktivasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, anjiyogenez ve büyüme faktörlerinde artış; inflamasyon ve aksonal uzamaya bağlı gen ifadelerinde azalma tespit edilmiş. Bu bulgular,

mikroglial aktivasyonun azalması, nöronal dejenerasyonun önlenmesi, glial skar oluşumunun azalması ve işlevsel iyileşme, doku yeniden yapılanması, kontralezyonel piramidal trakt plastisitesi ve subakut rTMS tedavi edilen hayvanlarda nörogenez ile ilişkili bulunmuş. Sonuçta bu bulgular, HF-rTMS'in, inme hastalarında beyindeki endojen onarım ve iyileşme mekanizmalarını uyararak işlevsel iyileşmeyi desteklemek için kullanılabileceğini öne sürmektedir.

Kronik Bilinç Bozukluklarında Çalışmalar

Bilinç bozuklukları hastaları da yaygın bilinç ve bilişle ilgili sorunlarla karşımıza gelen ve uzun süreli bakım esnasında nörorehabilitasyon stratejilerinde nöromodülasyonun da yerinin olduğu bir başka hasta popülasyonudur. Bir çift kör randomize kontrollü çalışmada, birincil motor kortekse (M1) uygulanan HF-rTMS beş tekrar seansında davranışsal bir iyileşme bildirilmemiştir. Başka bir randomize kontrollü çalışmada, M1 üzerinde tek bir 20 Hz rTMS seansında davranışsal bir iyileşme gözlenmemiştir. Üçüncü bir randomize kontrollü çalışmada, M1'e yaklaşık 7 dakika süren 5 Hz stimülasyon uygulanmış ve bu çalışmada uyku-uyanıklık döngüleri üzerindeki etkiler değerlendirilmiştir. Davranışsal bir etki rapor edilmemiş, ancak minimal bilinçlilik durumundaki (*minimally conscious state,* MCS) grupta yavaş dalga aktivitesi gücünde anlamlı artış gözlenmiştir; bu etki tepkisiz uyanıklık sendromlu (*unresponsive wakefulness syndrome,* UWS) grupta görülmemiştir. Küçük bir çapraz randomize kontrollü çalışmada, M1 üzerinde 20 Hz rTMS'nin beş seanslık uygulaması incelenmiştir. Grup düzeyinde bir tedavi etkisi bulunmamasına rağmen, bireysel düzeyde UWS'li bir hastada ağrılı uyarana lokalizasyon yanıtı ortaya çıkmış ve bu davranış 1 hafta sonrasında devam etmiştir. Bu klinik iyileşme, alfa ve beta frekanslarında artış ile ilişkilendirilmiştir; bu durum, bilinç işareti olarak yorumlanmıştır. Ayrıca bir vaka raporunda, M1 üzerine yapılan stimülasyon sonrası MCS'li bir hastada delta, alfa ve beta frekans bantlarında güç artışı ile bilinç işaretlerinde iyileşme görülmüştür [104].

DLPFC, bilinç bozukluğu olan hastalarda birçok çalışmada hedef alınmıştır. Tek kör kontrolsüz bir çalışmada, 16 hastaya DLPFC üzerine 10 Hz frekansta 20 seanslık rTMS uygulanmıştır. Bu çalışmada, Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) toplam skoru, MCS'li tüm hastalarda ve UWS'li 11 hastanın 4'ünde artış göstermiştir. İyileşmeler, CRS-R skorlarına göre MCS hastalarında daha belirgin olmuştur. Bir başka çalışmada, hipoksik nedenlere bağlı UWS tanısı konan 10 hastaya, 10 Hz frekansta 60 dakikalık tek bir rTMS seansı uygulanmıştır. Grup düzeyinde klinik bir etki gözlenmemekle birlikte, 3 hastada davranışsal iyileşmeler bildirilmiştir. DLPFC üzerine tekrarlayan rTMS'nin uzun vadeli güvenliği, bilinç bozukluğu olan ve yaralanmadan 6 ay ve 9 yıl sonra 30 seanslık uyarım alan iki hastada rapor edilmiştir. Bu protokolde 6 hafta boyunca iTBS uygulanmış ve ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Sonuç olarak bilinç bozukluklarında prefrontal bölgeyi hedefleyen rTMS'in umut verici sonuçları mevcuttur [104].

tDCS çalışmalarında değinecek olursak, bir çalışmada sol DLPFC'ye 20 dakika boyunca uygulanan tDCS etkileri, akut ve uzun süreli bilinç bozuklukları olan 55 hastada değerlendirilmiştir. Grup düzeyinde, CRS-R ile ölçülen davranışsal iyileşmeler MCS hastalarda rapor edilmiş, ancak UWS olan hastalarda bir etki gözlenmemiştir. Bireysel düzeyde ise, MCS hastalarının %43'ü (13/30), tDCS öncesinde ya da sham uyarım sırasında hiç gözlenmeyen birtakım davranışları geri kazanmıştır. Hiçbir hastada tDCS ile ilişkili bir yan etki bildirilmemiştir. Bir vaka raporunda, UWS tanısı alan bir hastada, DLPFC'ye tek bir tDCS seansı sonrası komutlara yanıt verme görülmüştür. Nörogörüntüleme değerlendirmeleri, hastanın bilinçli bireylerde görülen beyin aktivitesine yakın bir aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Bu durum, hastanın aslında MCS durumunda olabileceğini düşündürmektedir. Başka bir randomize kontrollü çalışmada, 16 MCS hastasına 5 gün boyunca günde bir kez tDCS uygulanmıştır. Bu etkiler günlük ve bir haftalık takipte değerlendirilmiştir. Klinik iyileşmeler (örneğin, komutlara yanıt verme, görsel takip veya nesne lokalizasyonu ya da manipülasyonu) gözlenmiş ve bu etkiler bazı hastalarda 1 hafta boyunca devam etmiştir. Ancak, yalnızca dört hasta ilk stimülasyon sonrasında doğrudan yanıt vermiştir. Bu, tek bir seansın yöntemin etkisini belirlemek için yeterli olmadığını göstermektedir. Kontrollü olmayan bir çalışmada, sham uyarım sonrası 5 gün boyunca aktif tDCS uygulamasının etkileri, DLPFC veya birincil

sensorimotor korteks üzerinde olmak üzere, 10 hasta (UWS veya MCS) üzerinde değerlendirilmiştir. MCS hastaları, stimülasyon bölgesinden bağımsız olarak iyileşme göstermiştir; bir hasta prefrontal stimülasyon alırken, iki hasta sensorimotor stimülasyon almıştır. Ancak UWS hastalarında iyileşme gözlenmemiştir. Başka bir çift kör randomize kontrollü çalışmada, 20 seans tDCS'nin MCS hastalarında klinik iyileşme sağladığı ve bu iyileşmenin artan P300 amplitüdü ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte uyarımın UWS grubunda bir etkisi bulunmamıştır. Bir randomize kontrollü çalışmada, 27 MCS hastasına 4 hafta boyunca, hasta yakınları ya da bakıcılar tarafından evde veya bakım evlerinde uygulanan 20 seanslık tDCS'nin etkileri değerlendirilmiştir. Seansların %96'sı tamamlanmış olup, genel uyum iyi olmuştur. Ancak, davranışsal etki grup düzeyinde anlamlı bulunmamıştır. Yine de, seansların en az %80'ini tamamlamayan beş hasta dışlandığında, kalan 22 hastada anlamlı bir tedavi etkisi gözlenmiştir. Bu sonuçlar, uzun süreli bilinç bozukluğu olan hastaların tDCS sonrası klinik iyileşme gösterebileceğini, ancak sürekli bir uygulamanın gerekli olduğunu öne sürmektedir. Klinik iyileşme, stimüle edilen alanın (örneğin, DLPFC) ve bilinç iyileşmesinde önemli olan precuneus ve talamus gibi diğer beyin bölgelerinin işlevsel ve yapısal bütünlüğüne bağlı görünmektedir. Yanıt veren hastalarda, bilinç süreçleri için önemli olduğu bilinen teta bandında kortikal bağlantının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. EEG çalışmaları, DLPFC üzerine aktif tDCS uygulaması sonrası MCS hastalarında teta bandında fronto-parietal uyumda ve global kortikal uyarılabilirlikte bir artış tespit etmiştir. DLPFC'nin, precuneus ve motor korteks gibi diğer alanlara kıyasla daha etkili bir hedef olduğu görülmektedir. DLPFC'nin stimülasyonu, prefrontal korteks ile talamus arasında daha güçlü bir bağlantı oluşturabilir. Prefrontal korteksin striatumla olan bağlantıları nedeniyle, bu stimülasyon talamusta disinhibisyona yol açabilir ve talamo-kortikal bağlantıyı güçlendirebilir, böylece bilinç iyileşmesini kolaylaştırabilir [104].

Sorunlar ve Gelecek

Her ne kadar NIBS, düzenleyici kurumlar tarafından çeşitli terapötik endikasyonlarda "güvenlik ve etkinlik" açısından onaylanmış veya kabul edilmiş olsa da uyarım parametrelerini optimize etmek ve hasta seçimini iyileştirmek için randomize kontrollü çalışmalara veya büyük kohortlarda klinik açıdan anlamlı ölçütlere dayanan çalışmalara ihtiyaç vardır. Halihazırda kronik hastalığı olan hastaların bazıları iyi ya da mükemmel yanıt verenler olarak değerlendirilebilir ve günlük hastalık yönetiminde NIBS protokollerinden gerçekten fayda sağlayabilir. Öte yandan, muhtemelen çoğu hasta ve endikasyonda, NIBS'a verilen ortalama klinik yanıt oldukça mütevazı, kısa süreli, bireyler arası değişkenlik göstermekte ve belirgin bir klinik anlam taşımamaktadır. Ancak başka tedavi seçeneği olmayan hastalar için yine de kısmi de olsa yarar sözkonusu olabilir. Bu nedenle NIBS'ın tedavi algoritmalarındaki yerini ve uygulanması için en uygun zaman aralığını belirlemek gereklidir.

NIBS araştırmalarında çalışma popülasyonları, farklı nörolojik bozuklukları olan bireylerden oluşmakta ve her bir grup oldukça heterojendir. Aynı popülasyon üzerindeki çalışmalar dahi genellikle farklı hedeflere odaklanmakta; bu hedefler arasında üst kortikal fonksiyonların, motor işlevlerin, ilişkili semptomların veya hastalığın diğer yönlerinin değerlendirilmesi yer almaktadır. Bu çalışmaların ele aldığı tedavi protokolleri de oldukça çeşitlilik göstermekte, bu durum çoklu seans içeren optimal bir yaklaşımın tanımlanmasını zorlaştırmaktadır. Çalışma tasarımları ve sonuç ölçümlerindeki farklılıklar, çalışmalar arasındaki sonuçları birleştirme çabalarını daha da karmaşık hale getirmektedir. Bu zorluklara rağmen, NIBS bazı nörolojik hastalık türlerinde güvenli ve etkili bir tedavi olabileceğini öneren kanıtlar giderek artmaktadır. Nihayetinde, biriken kanıtlar, NIBS yöntemlerinin belirli bozukluklar veya sendromlardan en fazla yarar görebilecek hastalar üzerinde hedeflenmesini sağlayacak şekilde klinisyenlere rehberlik edebilir. Teknolojik ilerlemeler, NIBS'ın etki mekanizmasını veya klinik fayda öngörülerini netleştirecek tedavi çalışmalarının geliştirilmesini kolaylaştıracaktır. Örneğin, evde tDCS uygulamalarının geliştirilmesi, tDCS etkilerinin zaman boyutunu daha iyi anlamayı ve nörodejeneratif hastalıklar ile diğer nörolojik durumlarda tedavi stratejilerinin zenginleştirilmesini sağlayabilecek uzun süreli uyarım protokollerini mümkün kılmıştır. Bu tür teknolojik ilerlemeler, hasta seçimi kriterlerini ve spesifik uyarım protokollerinin kullanımını netleştirecektir.

Ayrıca nörofizyolojik (örneğin, TMS-EEG kombinasyonu, kapalı döngü yaklaşımları) veya nörogörüntüleme (örneğin, fMRG) yöntemlerine dayanan yeni teknik gelişmelerin yanı sıra, diğer tedavilerle (örneğin, fiziksel veya bilişsel eğitim) kombinasyonların yapılması da beklenmektedir. Bu sayede, NIBS protokolleri kişiselleştirilmiş tıp bağlamında konumlandırılabilecektir. Yeni nörogörüntüleme çalışmaları ve beyin ağı bilgisindeki gelişmeler ile tedavi planında hastaların farmakoterapiden, rezektif veya ablatif prosedürlerden, girişimsel olan/olmayan nöromodülasyondan veya bunların kombinasyonlarından hangisinden en çok fayda görüp görmeyeceği belirlenebilecektir. İnme sonrası fizik tedavi ve nöromodülasyon, AD için monoklonal antikor tedavileri ile nöromodülasyon tedavileri sinerjistik olarak birleştirilecektir [2].

Denison ve ark. göre 2035 yılına kadar, nöroanatomik ağlar ve uyarımın etki mekanizmalarına dair bilgi birikimi, malzeme bilimi, enerji depolama ve iletimindeki gelişmelerle birleşerek nöromodülasyon cihazlarının kullanımını genişletecektir [2]. Nöromodülasyon yaklaşımları esnek ve değiştirilebilirdir. Uyarım, işlev bozukluğu olan bir beyin odağına, bölgesine veya ağına hedeflenebilir ve tek seferlik, sürekli, belirli bir görev döngüsüne göre veya fizyolojik değişimlere yanıt olarak uygulanabilir. Programlama, klinik yanıta veya fizyolojik bir biyobelirtece göre ayarlanabilir ve değiştirilebilir. İleride nörologlar, klinik ve teknolojik gelişmelere ayak uydurmanın yanı sıra, nöromodülasyon teknolojisine hızla artan bir hasta popülasyonunun erişimini sağlamak için karmaşık etik ve ekonomik hususlarla da başa çıkmak zorunda kalacaktır [2].

Nörolojik ve psikiyatrik bozukluklara yönelik daha rafine sinir ağı modellerinin geliştirilmesine, EEG, fMRG ve difüzyon tensör görüntüleme gibi elektrofizyoloji ve yapısal ve fonksiyonel görüntülemedeki ilerlemeler ve daha kesin ve daha az invazif beyin haritalama tekniklerinin geliştirilmesi ile nöroloğa, bir hastalığın klinik sonuçlarından önce gelen fizyolojik değişiklikleri gösteren, hatta bireysel değişiklikleri ortaya koyabilen biyobelirteçler sağlanmış olacaktır. Ancak bu cihazlar tarafından sağlanan verilerin hacmi ve karmaşıklığı, klinisyen ne kadar yetenekli olursa olsun, klinisyene bağlı olmayan yorumlama yöntemleri gerektirmektedir. Beyin verilerinin, özellikle de uzun süreli veya gerçek zamanlı olarak elde edilen verilerin yorumlanması, makine ve derin öğrenmeye dayanan ve yoğun hesaplama yetenekleri gerektiren ileri düzey analizler gerektirir. Nöromodülasyon gibi nörolojik tedaviler, ilerde en iyi sonuçları elde etmek için daha fazla veri bilimi ile iş birliğine ihtiyaç duymaktadır [2]. Bu yolla nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların çoğu için spesifik, hedefe yönelik ve değiştirilebilir tedavi sağlayan bir dizi güvenli ve etkili nöromodülasyon cihazına erişilebileceği öngörülmektedir.

HBB tabloları, yaşlanmanın özellikle AD gibi normal bilişsel seyirden saparak nörodejeneratif süreçlere yönelmesinin elimizdeki en erken tanımlanabilir klinik aşamasını oluşturmaktadır. Bu dönemin erken tanınabilmesi, giderek yaşlanan ve nörodejeneratif hastalık riskleri artan toplumlar için, bilişsel bozulma ile seyreden hastalıkların tedavisi veya korunması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu noktada, NIBS teknikleri, insan kortikal plastisitesi üzerinde etkili olduklarını ve davranışı modüle etmek için kullanılabileceklerini gösteren epeyce kanıt sağlamışlardır. Özellikle TMS ve tDCS, son yıllarda nörodejeneratif hastalıkların tedavisindeki çözümsüzlüğü aşmak amacıyla motor, bilişsel ve davranışsal semptomların tedavisinde, hatta hastalık modifiye edici olası etkiler için farmakolojik tedavilere alternatif olarak yeni bir terapötik pencere açmışlardır. Bununla birlikte, bu tekniklerin klinik kullanımda tam potansiyellerine ulaşabilmeleri için aşılması gereken bazı zorluklar vardır. Öncelikle, yukarıda belirtildiği gibi, NIBS protokollerine verilen yanıtlarda birçok değişkenlik kaynağı bulunmaktadır. Alan için bir zorluk, bu faktörleri daha iyi anlamak ve değişkenliği en aza indiren yaklaşımlar geliştirmektir. Gelecekteki çalışmalar, daha sağlam ve daha uzun ömürlü plastik değişiklikleri uyandıran NIBS protokollerinin geliştirilmesini ve bu protokollerin daha iyi hedeflenmesini amaçlamalıdır. Geniş kullanım ve klinik potansiyele rağmen, NIBS yöntemlerinin beyin seviyesindeki nörobiyolojik etki mekanizmaları hâlâ nispeten az bilinmektedir. Bu mekanizmalar hakkındaki bilgilerimizin büyük çoğunluğu, motor sisteme odaklanan nörofizyolojik çalışmalardan türetilmiştir. NIBS'nin nörogörüntüleme ile kombinasyonu, stimülasyonun etkilerini araştırmak için güçlü bir araçtır.

Sonuç olarak; Artan kanıtlar, bağlantı temelli NIBS çalışmalarının klinik gelişmelere yol açabileceğini göstermektedir. Ancak, bu kanıtların çoğu geriye dönük analizlere veya gözlemsel denemelere dayanmaktadır. Gelecekteki çalışmalar için merkezi

bir odak noktası, kontrollü klinik deneylerde bağlantı tabanlı NIBS hedeflemesini ileriye dönük olarak test etmek olacaktır. Bu araştırmalar, tedaviyi bireyselleştirme ve hastalık içerisindeki farklı semptomlar için (örneğin, bellek yerine yürütücü işlevler, dil veya vizyospasyal işlevler gibi) yeni spesifik hedefler veya hastalığın klinik alt tipleri için özelleştirilmiş uygulama olanakları sağlayabilir. En önemli açılımlardan biri, hastalık modifiye edici olası etkiler üzerinde yoğunlaşan uzun vadeli çalışmalar olacaktır. Bu alanda, NIBS ile birlikte çalışan nörogörüntüleme, muhtemelen HBB'dan daha fazla kanıta sahip ve daha erken teşhis edilebilen hastalık evrelerinde tanı için potansiyel olarak gelişmeye açık bir yöntem olarak görülmektedir.

Kaynaklar

1. S. Çelik and L. Hanoğlu, "Yeni bir tedavi olanağı olarak nöromodülasyon," SD sağlık Düşüncesi Dergisi, vol. 64, pp. 14-19, 2023.
2. T. Denison and M. J. Morrell, "Neuromodulation in 2035: the neurology future forecasting series," Neurology, vol. 98, no. 2, pp. 65-72, 2022.
3. A. Priori, "Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability," Clinical neurophysiology, vol. 114, no. 4, pp. 589-595, 2003.
4. B. Guleyupoglu, P. Schestatsky, D. Edwards, F. Fregni, and M. Bikson, "Classification of methods in transcranial electrical stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations," J Neurosci Methods, vol. 219, no. 2, pp. 297-311, 2013.
5. P. A. Merton and H. B. Morton, "Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject," Nature, vol. 285, no. 5762, p. 227, 1980.
6. A. T. Barker, R. Jalinous, and I. L. Freeston, "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex," The Lancet, vol. 325, no. 8437, pp. 1106-1107, 1985.
7. F. Yavari, H. Chhabra, R. Polania, and M. A. Nitsche, "Mechanisms of action of transcranial direct current stimulation," in Interventional Psychiatry, Elsevier, 2024, pp. 149-186.
8. L. J. Bindman, O. C. J. Lippold, and J. Redfearn, "The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat [1] during current flow and [2] in the production of long-lasting after-effects," J Physiol, vol. 172, no. 3, p. 369, 1964.
9. D. P. Purpura and J. G. McMurtry, "Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex," J Neurophysiol, vol. 28, no. 1, pp. 166-185, 1965.
10. S. Zago, A. Priori, R. Ferrucci, and L. Lorusso, "Historical aspects of transcranial electric stimulation," Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropsychiatric Disorders: Clinical Principles and Management, pp. 3-19, 2016.
11. A. Priori, A. Berardelli, S. Rona, N. Accornero, and M. Manfredi, "Polarization of the human motor cortex through the scalp," Neuroreport, vol. 9, no. 10, pp. 2257-2260, 1998.
12. M. A. Nitsche and W. Paulus, "Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation," J Physiol, vol. 527, no. Pt 3, p. 633, 2000.
13. K. Davey and C. M. Epstein, "Magnetic stimulation coil and circuit design," IEEE Trans Biomed Eng, vol. 47, no. 11, pp. 1493-1499, 2000.
14. P. C. Gordon and U. Ziemann, "Mechanisms of action of transcranial magnetic stimulation," in Interventional Psychiatry, Elsevier, 2024, pp. 29-49.
15. A. V Peterchev et al., "Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: definition, selection, and reporting practices," Brain Stimul, vol. 5, no. 4, pp. 435-453, 2012.
16. L. G. Cohen et al., "Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations," Electroencephalogr Clin Neurophysiol, vol. 75, no. 4, pp. 350-357, 1990.
17. P. A. Chouinard, Y. D. Van Der Werf, G. Leonard, and T. Paus, "Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the dorsal premotor and primary motor cortices," J Neurophysiol, vol. 90, no. 2, pp. 1071-1083, 2003.
18. A. Valero-Cabré, B. R. Payne, and A. Pascual-Leone, "Opposite impact on 14 C-2-deoxyglucose brain metabolism following patterns of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the posterior parietal cortex," Exp Brain Res, vol. 176, pp. 603-615, 2007.
19. S. Elkin Frankston, M. Vernet, M. N. Toba, P. Bartolomeo, L. Chanes, and A. Valero-Cabré, "Visual contrast sensitivity improvement by right frontal high-beta activity is mediated by contrast gain mechanisms and influenced by fronto-parietal white matter microstructure," Cerebral Cortex, 2016, 26 [6], 2015.
20. M. D. Fox, R. L. Buckner, H. Liu, M. M. Chakravarty, A. M. Lozano, and A. Pascual-Leone, "Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases," Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 111, no. 41, pp. E4367-E4375, 2014.
21. L. J. Volz, A. Benali, A. Mix, U. Neubacher, and K. Funke, "Dose-dependence of changes in cortical protein expression induced with repeated transcranial magnetic theta-burst stimulation in the rat," Brain Stimul, vol. 6, no. 4, pp. 598-606, 2013.
22. A. J. Lerner, E. M. Wassermann, and D. I. Tamir, "Seizures from transcranial magnetic stimulation 2012-2016: results of a survey of active laboratories and clinics," Clinical Neurophysiology, vol. 130, no. 8, pp. 1409-1416, 2019.
23. A. Antal et al., "The consequences of the new European reclassification of non-invasive brain stimulation devices and the medical device regulations pose an existential threat to research and treatment: An invited opinion paper," Clinical Neurophysiology, 2024.
24. S. Rossi et al., "Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines," Clinical Neurophysiology, vol. 132, no. 1, pp. 269-306, 2021.
25. T. V. P. Bliss and G. L. Collingridge, "A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus," Nature, vol. 361, no. 6407, pp. 31-39, 1993.

26. H. Markram, J. Lübke, M. Frotscher, and B. Sakmann, "Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs," Science [1979], vol. 275, no. 5297, pp. 213-215, 1997.
27. S. F. Cooke and T. V. P. Bliss, "Plasticity in the human central nervous system," Brain, vol. 129, no. 7, pp. 1659-1673, 2006.
28. R. Chen et al., "Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation," Neurology, vol. 48, no. 5, pp. 1398-1403, 1997.
29. A. Pascual-Leone, J. Valls-Solé, E. M. Wassermann, and M. Hallett, "Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex," Brain, vol. 117, no. 4, pp. 847-858, 1994.
30. Y.-Z. Huang, M. J. Edwards, E. Rounis, K. P. Bhatia, and J. C. Rothwell, "Theta burst stimulation of the human motor cortex," Neuron, vol. 45, no. 2, pp. 201-206, 2005.
31. A. Suppa, F. Asci, and A. Guerra, "Transcranial magnetic stimulation as a tool to induce and explore plasticity in humans," Handb Clin Neurol, vol. 184, pp. 73-89, 2022.
32. H. Knotkova, J. VanZyl, and R. K. Portenoy, "Transcranial Direct Current Stimulation in neurological disorders," in Interventional Psychiatry, Elsevier, 2024, pp. 201-212.
33. L. E. Charvet, M. T. Shaw, M. Bikson, A. J. Woods, and H. Knotkova, "Supervised transcranial direct current stimulation (tDCS) at home: a guide for clinical research and practice," Brain Stimul, vol. 13, no. 3, pp. 686-693, 2020.
34. A. Antal, W. Paulus, and M. A. Nitsche, "Principle and mechanisms of transcranial direct current stimulation (tDCS)," J Pain Manag, vol. 2, no. 3, pp. 249-258, 2009.
35. R. Polanía, W. Paulus, and M. A. Nitsche, "Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation," Hum Brain Mapp, vol. 33, no. 10, pp. 2499-2508, 2012.
36. K. Monte-Silva et al., "Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation," Brain Stimul, vol. 6, no. 3, pp. 424-432, 2013.
37. J.-P. Lefaucheur et al., "Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update [2014-2018].," Clin Neurophysiol, vol. 131, no. 2, pp. 474-528, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
38. J.-P. Lefaucheur et al., "Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS)," Clinical neurophysiology, vol. 128, no. 1, pp. 56-92, 2017.
39. F. Fregni et al., "Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders," International Journal of Neuropsychopharmacology, vol. 24, no. 4, pp. 256-313, 2021.
40. C. Freitas, H. Mondragón-Llorca, and A. Pascual-Leone, "Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: systematic review and perspectives for the future," Exp Gerontol, vol. 46, no. 8, pp. 611-627, 2011.
41. G. J. Elder and J.-P. Taylor, "Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias?," Alzheimers Res Ther, vol. 6, pp. 1-11, 2014.
42. W.-Y. Hsu, Y. Ku, T. P. Zanto, and A. Gazzaley, "Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis," Neurobiol Aging, vol. 36, no. 8, pp. 2348-2359, 2015.
43. S. M. Vacas, F. Stella, J. C. Loureiro, F. Simões do Couto, A. J. Oliveira-Maia, and O. V Forlenza, "Noninvasive brain stimulation for behavioural and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis," Int J Geriatr Psychiatry, vol. 34, no. 9, pp. 1336-1345, 2019.
44. Y. Xu et al., "The modulation effect of non-invasive brain stimulation on cognitive function in patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials," BMC Neurosci, vol. 20, pp. 1-11, 2019.
45. C.-S. Chu et al., "Cognitive effects and acceptability of non-invasive brain stimulation on Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a component network meta-analysis," J Neurol Neurosurg Psychiatry, vol. 92, no. 2, pp. 195-203, 2021.
46. Y. Chou, M. Sundman, V. T. That, J. Green, and C. Trapani, "Cortical excitability and plasticity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis of transcranial magnetic stimulation studies," Ageing Res Rev, vol. 79, p. 101660, 2022.
47. L. Jiang et al., "Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving cognitive function in patients with mild cognitive impairment: a systematic review," Front Aging Neurosci, vol. 12, p. 593000, 2021.
48. J.-P. Lefaucheur et al., "Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)," Clinical neurophysiology, vol. 125, no. 11, pp. 2150-2206, 2014.
49. P. Cruz Gonzalez, K. N. K. Fong, R. C. K. Chung, K.-H. Ting, L. L. F. Law, and T. Brown, "Can transcranial direct-current stimulation alone or combined with cognitive training be used as a clinical intervention to improve cognitive functioning in persons with mild cognitive impairment and dementia? A systematic review and meta-analysis," Front Hum Neurosci, vol. 12, p. 416, 2018.
50. J. Chen, Z. Wang, Q. Chen, Y. Fu, and K. Zheng, "Transcranial direct current stimulation enhances cognitive function in patients with mild cognitive impairment and early/mid alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis," Brain Sci, vol. 12, no. 5, p. 562, 2022.

51. V. Saxena and A. Pal, "Role of transcranial direct current stimulation in the management of Alzheimer's disease: a meta-analysis of effects, adherence and adverse effects," Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, vol. 19, no. 4, p. 589, 2021.
52. J. Gomes-Osman, D. F. Cabral, C. A. Hinchman, A. Jannati, T. P. Morris, and Á. Pascual-Leone, "The Effects of Exercise on Cognitive Function and Brain Plasticity - A Feasibility Trial," Restor Neurol Neurosci, vol. 35, no. 5, pp. 547-556, 2017, doi: 10.3233/rnn-170758.
53. C. Peña-Gomez et al., "Modulation of Large-Scale Brain Networks by Transcranial Direct Current Stimulation Evidenced by Resting-State Functional MRI," Brain Stimul, vol. 5, no. 3, pp. 252-263, 2012, doi: 10.1016/j.brs.2011.08.006.
54. H. Dadgar, H. Majidi, and S. Aghaei, "Biological and Neurobiological Mechanisms of Transcranial Direct Current Stimulation," Iran J Psychiatry, 2022, doi: 10.18502/ijps.v17i3.9735.
55. J.-P. Lefaucheur, "Therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in neurological disorders," in Interventional Psychiatry, Elsevier, 2024, pp. 87-147.
56. X. Wu et al., "Accelerated intermittent theta-burst stimulation broadly ameliorates symptoms and cognition in Alzheimer's disease: A randomized controlled trial," Brain Stimul, vol. 15, no. 1, pp. 35-45, 2022.
57. G. Koch et al., "Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer's disease," Neuroimage, vol. 169, pp. 302-311, 2018.
58. G. Koch et al., "Precuneus magnetic stimulation for Alzheimer's disease: a randomized, sham-controlled trial," Brain, vol. 145, no. 11, pp. 3776-3786, 2022.
59. J. Chen et al., "rTMS modulates precuneus-hippocampal subregion circuit in patients with subjective cognitive decline," Aging (Albany NY), vol. 13, no. 1, p. 1314, 2020.
60. L. Wei et al., "Parietal-hippocampal rTMS improves cognitive function in Alzheimer's disease and increases dynamic functional connectivity of default mode network," Psychiatry Res, vol. 315, p. 114721, 2022.
61. Y. Hu et al., "Efficacy and safety of simultaneous rTMS-tDCS over bilateral angular gyrus on neuropsychiatric symptoms in patients with moderate Alzheimer's disease: A prospective, randomized, sham-controlled pilot study," Brain Stimul, vol. 15, no. 6, pp. 1530-1537, 2022.
62. Q. Yao et al., "Effect of cerebellum stimulation on cognitive recovery in patients with Alzheimer disease: A randomized clinical trial," Brain Stimul, vol. 15, no. 4, pp. 910-920, 2022.
63. H. A. Velioglu et al., "Left lateral parietal rTMS improves cognition and modulates resting brain connectivity in patients with Alzheimer's disease: Possible role of BDNF and oxidative stress," Neurobiol Learn Mem, vol. 180, p. 107410, 2021.
64. L. Hanoglu, E. Toplutas, M. Saricaoglu, H. A. Velioglu, S. Yildiz, and B. Yulug, "Therapeutic role of repetitive transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's and Parkinson's disease: electroencephalography microstate correlates," Front Neurosci, vol. 16, p. 798558, 2022.
65. H. A. Velioğlu, D. Sayman, L. Hanoğlu, G. E. Akan, Ş. Çankaya, and B. Yuluğ, "Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Hippocampal N-Acetlaspartate Levels and Visual Memory Scores in Alzheimer's Disease," Archives of Neuropsychiatry, vol. 61, no. 2, p. 189, 2024.
66. H. A. Velioglu, E. Z. Dudukcu, L. Hanoglu, B. Guntekin, T. Akturk, and B. Yulug, "rTMS reduces delta and increases theta oscillations in Alzheimer's disease: A visual-evoked and event-related potentials study," CNS Neurosci Ther, vol. 30, no. 1, p. e14564, 2024.
67. M. Budak, Z. Bayraktaroglu, and L. Hanoglu, "The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and aerobic exercise on cognition, balance and functional brain networks in patients with Alzheimer's disease," Cogn Neurodyn, vol. 17, no. 1, pp. 39-61, 2023.
68. C. B. Kayasandik, H. A. Velioglu, and L. Hanoglu, "Predicting the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive functions in patients with Alzheimer's disease by automated EEG analysis," Front Cell Neurosci, vol. 16, p. 845832, 2022.
69. R. Alcalá-Lozano and E. A. Garza-Villarreal, "Overlap of large-scale brain networks may explain the similar cognitive improvement of single-site vs multi-site rTMS in Alzheimer's disease," Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation, vol. 11, no. 4, pp. 942-944, 2018.
70. J. Lee, B. H. Choi, E. Oh, E. H. Sohn, and A. Y. Lee, "Treatment of Alzheimer's disease with repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study," Journal of clinical neurology, vol. 12, no. 1, pp. 57-64, 2016.
71. M. Sabbagh et al., "Effects of a combined transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive training intervention in patients with Alzheimer's disease," Alzheimer's & Dementia, 2019.
72. J. M. Rabey, E. Dobronevsky, S. Aichenbaum, O. Gonen, R. G. Marton, and M. Khaigrekht, "Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind study," J Neural Transm, vol. 120, pp. 813-819, 2013.
73. F. Vecchio et al., "Neuronavigated Magnetic Stimulation combined with cognitive training for Alzheimer's patients: An EEG graph study," Geroscience, pp. 1-14, 2022.
74. P. Šimko, J. A. Kent, and I. Rektorova, "Is non-invasive brain stimulation effective for cognitive enhancement in Alzheimer's disease? An updated meta-analysis," Clinical Neurophysiology, vol. 144, pp. 23-40, 2022.

75. A. Menardi et al., "Toward noninvasive brain stimulation 2.0 in Alzheimer's disease," Ageing Res Rev, vol. 75, p. 101555, 2022.
76. T. Yang et al., "The cognitive effect of non-invasive brain stimulation combined with cognitive training in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis," Alzheimers Res Ther, vol. 16, no. 1, p. 140, 2024.
77. J. Mally and T. W. Stone, "Improvement in Parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation," J Neurol Sci, vol. 162, no. 2, pp. 179-184, 1999.
78. R. Manenti et al., "M ild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy," Movement Disorders, vol. 31, no. 5, pp. 715-724, 2016.
79. R. Manenti et al., "Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training for the treatment of Parkinson disease: a randomized, placebo-controlled study," Brain Stimul, vol. 11, no. 6, pp. 1251-1262, 2018.
80. R. Biundo et al., "Double-blind randomized trial of t-DCS versus sham in Parkinson patients with mild cognitive impairment receiving cognitive training," Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation, vol. 8, no. 6, pp. 1223-1225, 2015.
81. B. J. Lawrence, N. Gasson, A. R. Johnson, L. Booth, and A. M. Loftus, "Cognitive training and transcranial direct current stimulation for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomized controlled trial," Parkinsons Dis, vol. 2018, no. 1, p. 4318475, 2018.
82. J. B. Pereira et al., "Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease," Brain Stimul, vol. 6, no. 1, pp. 16-24, 2013.
83. P. S. Boggio et al., "Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease," J Neurol Sci, vol. 249, no. 1, pp. 31-38, 2006.
84. D. Doruk, Z. Gray, G. L. Bravo, A. Pascual-Leone, and F. Fregni, "Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease," Neurosci Lett, vol. 582, pp. 27-31, 2014.
85. X. Liu et al., "Transcranial direct current stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis," Front Aging Neurosci, vol. 13, p. 746797, 2021.
86. D. M. A. Suarez-García, J. S. Grisales-Cárdenas, M. Zimerman, and J. F. Cardona, "Transcranial direct current stimulation to enhance cognitive impairment in Parkinson's Disease: A systematic review and meta-analysis," Front Neurol, vol. 11, p. 597955, 2020.
87. M. Saricaoglu, L. Hanoglu, G. Toprak, N. H. Yilmaz, and B. Yulug, "The multifactorial role of pre-supplementary motor area stimulation in the freezing of gait: An alternative strategy to the classical drug-target approach," Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders), vol. 22, no. 5, pp. 518-524, 2022.
88. L. Hanoğlu, M. Saricaoglu, G. Toprak, N. H. Yılmaz, and B. Yuluğ, "Preliminary findings on the role of high-frequency (5Hz) rTMS stimulation on M1 and pre-SMA regions in Parkinson's disease," Neurosci Lett, vol. 724, p. 134837, 2020.
89. T. Hanoğlu, L. Hanoğlu, B. Güntekin, T. Aktürk, and B. Yulug, "The therapeutic role of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in parkinsonian visual hallucinations: Electrophysiological correlates," Journal of Clinical Neuroscience, vol. 69, pp. 281-284, 2019.
90. G. J. Elder et al., "Effects of transcranial direct current stimulation upon attention and visuoperceptual function in Lewy body dementia: a preliminary study," Int Psychogeriatr, vol. 28, no. 2, pp. 341-347, 2016.
91. J. Antczak et al., "Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of cognitive impairment in frontotemporal dementia: an open-label pilot study," Neuropsychiatr Dis Treat, pp. 749-755, 2018.
92. S. Coemans et al., "A systematic review of transcranial direct current stimulation in primary progressive aphasia: methodological considerations," Front Aging Neurosci, vol. 13, p. 710818, 2021.
93. M. Cotelli et al., "Prefrontal cortex rTMS enhances action naming in progressive non-fluent aphasia," Eur J Neurol, vol. 19, no. 11, pp. 1404-1412, 2012.
94. M. Cotelli et al., "Treatment of primary progressive aphasias by transcranial direct current stimulation combined with language training," Journal of Alzheimer's Disease, vol. 39, no. 4, pp. 799-808, 2014.
95. C. Roncero, H. Kniefel, E. Service, A. Thiel, S. Probst, and H. Chertkow, "Inferior parietal transcranial direct current stimulation with training improves cognition in anomic Alzheimer's disease and frontotemporal dementia," Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, vol. 3, no. 2, pp. 247-253, 2017.
96. B. N. Ficek et al., "The effect of tDCS on functional connectivity in primary progressive aphasia," Neuroimage Clin, vol. 19, pp. 703-715, 2018.
97. K. Tsapkini et al., "Electrical brain stimulation in different variants of primary progressive aphasia: A randomized clinical trial," Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, vol. 4, pp. 461-472, 2018.
98. H. Byeon, "Meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation on naming of elderly with primary progressive aphasia," Int J Environ Res Public Health, vol. 17, no. 3, p. 1095, 2020.
99. C. Sanches et al., "Past, present, and future of non-invasive brain stimulation approaches to treat cognitive impairment in neurodegenerative diseases: time for a comprehensive critical review," Front Aging Neurosci, vol. 12, p. 578339, 2021.

100. A. Benussi et al., "Transcranial stimulation in frontotemporal dementia: a randomized, double-blind, sham-controlled trial," Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, vol. 6, no. 1, p. e12033, 2020.
101. G. Toprak, L. Hanoglu, T. Cakir, B. Guntekin, H. A. Velioglu, and B. Yulug, "DLPF targeted repetitive transcranial magnetic stimulation improves brain glucose metabolism along with the clinical and electrophysiological parameters in CBD patients," Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders), vol. 22, no. 4, pp. 415-424, 2022.
102. T. Hara, A. Shanmugalingam, A. McIntyre, and A. M. Burhan, "The effect of non-invasive brain stimulation (NIBS) on attention and memory function in stroke rehabilitation patients: a systematic review and meta-analysis," Diagnostics, vol. 11, no. 2, p. 227, 2021.
103. A. B. Caglayan et al., "Acute and post-acute neuromodulation induces stroke recovery by promoting survival signaling, neurogenesis, and pyramidal tract plasticity," Front Cell Neurosci, vol. 13, p. 144, 2019.
104. A. Thibaut, N. Schiff, J. Giacino, S. Laureys, and O. Gosseries, "Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness.," Lancet Neurol, vol. 18, no. 6, pp. 600-614, Jun. 2019, doi: 10.1016/S1474-4422[19]30031-6.

3 Kognitif Bozukluklarda Bilişsel Rehabilitasyon

BÜŞRA S. ARICA POLAT[1], NİLGÜN ÇINAR[2]

[1]Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0001-9337-4041

[2]Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0003-3868-3137

Giriş

Dünya nüfusu hızla yaşlanmaktadır. Birleşmiş Milletler dünya nüfus tahminlerine göre 2023 yılında dünyada yaklaşık 800 milyon yaşlı olduğu bilinmektedir [1]. Türkiye'nin yaşlı nüfus oranının ise %10,2 ile dünya yaşlı nüfus ortalamasının üzerinde olduğu bildirilmiştir [2]. İleri yaş, kognitif bozukluk için en önemli risk faktörüdür. Subjektif kognitif bozukluk (SKB) prevalansı 45-65 yaş arasında %10.8 iken, 65 yaş üstü yetişkinlerde bu oran %11.7'dir [3]. Dünyada 50 milyondan fazla demans hastası vardır ve her yıl yaklaşık 10 milyon yeni olgu tanı almaktadır. Bu sayının 2050 yılında 150 milyondan fazla olacağı tahmin edilmektedir [4,5]. Bununla beraber birçok nörolojik hastalıkta da, hastalığın seyri sırasında kognitif bozukluk görülebilmektedir. Kognitif bozukluklar fiziksel ve psikolojik etkilerinin yanı sıra, hem hasta ve yakınları için hem de ülke sağlık sistemleri için ciddi ekonomik hasara yol açar [4]. Sadece demans tanısı olan bireylerin, sağlık sistemlerine etkisi 2019 yılı verilerine göre 594 milyar USD'dir. Bu etkinin 2056 yılında 1,6 trilyon USD olacağı öngörülmektedir [6]. Bu nedenle bilişsel bozukluklar oldukça önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bilişsel yıkımın tamamen iyileştirilmesi mümkün değildir ve farmakolojik tedavilerin etkileri de sınırlıdır. Bu nedenle hastalığın başlangıcını ve ilerlemesini geciktirecek stratejiler, son yıllarda yapılan çalışmaların odak noktasını oluşturmaktadır [7].Aktif hayat tarzı, düzenli fiziksel egzersiz, Akdeniz tipi beslenme ve bilişsel egzersizler, mevcut rezervin korunmasına ve bilişsel işlevlerin iyileştirilmesine katkıda bulunur [8].

Bu derlemede, bilişsel bozukluklarda bilişsel temelli terapi yaklaşımlarının etkilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmaktadır.

Bilişsel Temelli Terapiler

"Bilişsel Temelli Terapiler"(BTT); kişinin bozulan bilişsel yetilerini belirleyerek, ihtiyacına göre bilişsel işlevleri geliştirici egzersizlere ve/veya teknoloji temelli cihazlara dayanan non-farmakolojik programları içerir [9]. Bu terapilerin amacı, temel bilgi işleme becerilerini geliştirmek, yeti kaybını azaltmak, toplumsal ve mesleki işlevselliği arttırmak ve bireylerin yaşam kalitesini yükselterek bağımsız olarak yaşamalarını sağlamaktır. Etiyolojisi ne olursa olsun, organik ve fonksiyonel bilişsel bozukluğu olan hastaların bu programlardan yararlandığı ve bilişsel işlevlerindeki gerilemenin azaldığı gösterilmiştir [10]. Ayrıca non-farmakolojik bu tarz yaklaşımlar, bilişsel

bozukluğu olan hastalar için daha uygun maliyetli bir destek sağlamaktadır [11].

Bilişsel uygulamaların bilişsel yıkımı azaltmadaki etkisi nöroplastisite ile açıklanır. Yapılan çalışmalarda, nörogenez sayesinde 80-90 yaş aralığındaki bireylerde bile beyinde nörojenik hücrelerde yenidoğan nöronların varlığı saptanmıştır [12]. Çeşitli uyaranlar sinapsların yapısında ve işlevinde değişim meydana getirir. Ayrıca nöronlardaki sinaptogenez ve onarım sürecinin hızlanmasını da sağlar [13]. Böylece BTT ile hem nöronal iletişim ağı düzeyinde hem de moleküler düzeyde beyin fonksiyonlarının değiştirilebileceği gösterilmiştir [14].

Bu terapilerin etkinliği için serebral ve bilişsel rezerv oldukça önemlidir. BTT özellikle demansın erken evrelerinde, daha yüksek bilişsel rezerve sahip hastalar için daha fazla fayda sağlayabilir. Bu bağlamda, bu yaklaşımlar nörodejenerasyonun ilerlemesi nedeniyle daha ileri düzeyde demansı olan kişilerde daha az etkili olabilir [15]. Bununla birlikte bilişsel rezerv ve dolayısıyla BTT'lerin etkinliği, eğitim seviyesi, yaşam tarzı, kültürel faktörler ve genel fiziksel durum ile duygusal iyilik hali gibi daha karmaşık bir dizi faktöre bağlıdır [16]. Fiziksel egzersiz, diyet, uyku düzeni, alkol tüketimi, sigara içme ve önceki veya mevcut tıbbi durumlar için kullanılan ilaçlar gibi yaşam tarzı alışkanlıklarının, genel sağlık durumu ve bilişsel performans üzerinde etkili olduğu, dolayısıyla BTT'lerin etkinliğini potansiyel olarak etkileyebileceği bildirilmiştir [15].

BTT'lerin etkinliğinde, hastaların benlik algısı, motivasyonu, bu yaklaşımlara uyum sağlama ve kabul etme yetileri de önemlidir. Bu yüzden terapiler planlanırken bu alanlardaki sorunlar belirlenmeli ve bu sorunları çözmeye yönelik stratejiler geliştirilmelidir [15].

Bilişsel terapilerde uygulanan müdahalelerin kapsamı, yoğunluğu ve süresi, etkinlik açısından anahtar unsurlar olarak öne çıkmaktadır. Bu unsurlar, demansa neden olan nöropatolojiye karşı direnci arttırarak serebral ve bilişsel rezervi güçlendirmeye yardımcı olur [17]. Benzer şekilde, özellikle bilgisayar destekli programlar aracılığıyla olan uygulamaların kişiye özel hale getirilmesi, potansiyel faydaların en üst düzeye çıkarılmasına olanak tanıyabilir.

BTT Yaklaşımları

Bilişsel uygulamalar dikkat, konsantrasyon, görsel-mekansal işlevler, bellek, yürütücü beceriler, lisan, hesap yapma ve sesin algılanması gibi geniş bir yelpazede farklı bilişsel alanları geliştirmeye yöneliktir [18]. Çalışılan alanda iyileşme ya da en azından mevcut durumu devam ettirme becerisinin yanı sıra, oluşan transfer etkisi diğer bilişsel alanlara da yayılabilir [19]. Bu uygulamalar sosyal etkileşim ve aile/bakım veren desteğini içeren, kişiye odaklı bir yaklaşım temelinde gerçekleştirilir [15].

BTT; *bilişsel stimülasyon, bilişsel eğitim ve bilişsel rehabilitasyon* şeklinde üç grupta sınıflandırılır [20,21].

Bilişsel stimülasyon (BS), genellikle bir sağlık çalışanı ya da bakım veren tarafından yürütülen sosyal bir ortamda düşünme, konsantrasyon ve belleği uyaran çeşitli aktivitelerden oluşan bir yaklaşımdır. Bireysel ya da daha sıklıkla grup seansları olarak uygulanır. "Gerçeğe yönelim terapisi" ve "bilişsel stimulasyon terapisi (BST)" gibi çeşitleri bulunur [15]. Bu aktivitelerin; fiziksel oyunlar, para hesabı, sayı ve kelime oyunları, nesne gruplama ve adlandırma, güncel olayları tartışma, yemek tarifleri paylaşma ve ünlü yüzleri tanıma gibi enstrümental günlük yaşam aktivitelerini kapsayan görev içerikleri vardır [21,22]. Ayrıca grup sohbetlerine katılma konusunda kişilerin özgüveninin yeniden kazanılmasına da yardımcı olabilir. Bu aktiviteler, demanslı hastalardaki bilişsel gerilemeyi azaltmak için bireyleri aktif tutmayı ve bilişsel işlevleri sürdürmeyi veya geliştirmeyi hedefler. Düşük maliyetli ve etkin bir uygulama olan BST ile anti-demansiyel ilaçların kombinasyonunun, bilişsel bozukluğu olan kişilerde, en uygun faydayı sağladığı bilinmektedir [15,22].

Hem bireysel hem de grup şeklinde uygulanan BST, demansın hafif, hafif-orta ve orta evrelerinde etkilidir [23]. Grup şeklinde uygulanan BTS ve idame terapinin, bireysel BST'ye göre hastaların bilişsel işlevleri ve yaşam kalitelerinde daha tutarlı fayda sağladığı gösterilmiştir [24].

Kullanıcı merkezli geliştirilen teknolojiler HBB'li ve demanslı bireylerin bilişsel rezerv ve yaşam kalitesini arttırmak için yarar sağlayabilir [25]. Bilgisayar destekli bilişsel stimulasyon bilişsel durumu iyileştirmek için klinikte pratik ve değerli bir araç

olarak kullanılabilmektedir. Bu müdahalelerin biliş üzerinde orta düzeyde etkileri olduğu bulunmuş olup, bilişsel alanda bilgisayar tabanlı olmayan müdahalelere kıyasla daha üstün sonuçlara yol açtığı bildirilmiştir. Bu uygulamalarda bireysel bir elektronik cihaz kullanılarak düğmeye basmak veya parmağı ekranda sürüklemek gibi basit bir fiziksel tepki ile karmaşık bir zihinsel aktivite gerçekleştirilebilir [25,26].

Yapılan bir çalışmada fiziksel egzersiz ve bilişsel stimülasyonun Alzheimer Hastalığı (AH) olan bireylerde kognisyon fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada hafif ve orta düzey Alzheimer hastalığı olan bireylere fiziksel egzersizin yanında bilişsel stimülasyon uygulanmasının biliş, enstrümental günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesinde artışa ve depresyonda azalmaya neden olduğu ortaya çıkarılmıştır [27].

BTT'ler bakım veren yükünü azaltmak amacıyla tasarlanmamış olsa da, BST hem hastaların hem de bakım verenlerin yaşam kalitesini arttırır [15,22,28]. Bu terapi, hastaların bilişsel işlevlerini iyileştirmeye yönelik çeşitli teknikler kullanarak, onların günlük yaşam aktivitelerini daha bağımsız bir şekilde yerine getirmelerine yardımcı olur. Bu durum demans gibi bilişsel gerilemeye neden olan hastalıklara sahip bireylerin daha kaliteli bir yaşam sürdürebilmelerine ve böylece bakım verenlerin yaşam kalitelerinin iyileşmesine katkı sağlayabilir [22]. Bununla birlikte farklı olarak bazı çalışmalarda BST'nin demans bakım verenlerinin iyilik hali üzerinde bir etkisinin olmadığı da bildirilmiştir [15].

Altmış beş yaş üstü sağlıklı yaşlılar, hafif bilişsel bozukluk (HBB) ve demans hastalarından oluşan 33 çalışmanın metaanaliz sonuçları BST'nin global bilişsel durum, bellek, oryantasyon, praksi ve hesaplama gibi alt alanlarda iyileşme sağladığını göstermiştir [29]. Benzer şekilde HBB'de, global bilişsel durum, sözel akıcılık ve yürütücü işlevlerde bu uygulamalarla önemli iyileşmeler elde edilebilmektedir [30].

Randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği bir derlemede, BST'nin sadece Alzheimer hastalarında değil aynı zamanda vasküler demans ve mikst tip demans tanılı hafif-orta evre hastalarda da etkili olduğu bulunmuştur. Her ne kadar örneklemler küçük ve randomizasyon metotlarında sınırlı detaylar mevcut olsa da global bilişsel durumda ve iletişim becerilerinde pozitif etkiler bildirilmiştir. Özellikle hasta tarafından bildirilen yaşam kalitesi ve iyilik halindeki iyileşmeler umut vericidir. [21] Bununla birlikte Alzheimer hastalarında kısa dönem depresif belirtilerin iyileştiği, vasküler demans hastalarında ise öyküsel bellekte küçük bir iyileşme gözlenirken, AH'lerde bu tür bir iyileşmenin saptanmadığı bulunmuştur [31]. Bu sonuçlar, demansa yol açan hastalıkların türüne bağlı olarak BST'den sağlanacak faydaların değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Yine bu uygulamaların farklı bilişsel alt alanlarda (dil, duygudurum, yaşam kalitesi gibi) farklı etkinliği olduğunu vurgulamak gerekir.

Özetle; BST, farklı demans türlerinde ve HBB'de bilişsel işlevlerde iyileşme sağlayabilir, ancak hastalığın evresi ve tipi, terapiye olan yanıtı etkileyebilir. Bu nedenle her hasta grubunun özel ihtiyaçlarına göre BST özelleştirilmelidir [32].

BST'nin uzun dönem etkileri de merak konusudur. İlk değerlendirmeden 12 hafta sonra Alzheimer hastalarındaki iletişim becerilerinin temel seviyeye geri dönmesi, BST'nin uzun dönem etkilerinin sınırlı olabileceğini göstermektedir [21].

Sonuç olarak, 2023 Dünya Alzheimer Raporu'nda BST, demanslı hastalarda rutin tedavi olarak önerilmektedir [29]. EFNS-ENS rehberlerinde ise, hafif-orta evre AH olan bireylerde bilişsel stimulasyon veya bilişsel rehabilitasyon terapilerinin uygulanması önerilmektedir [33,34]. Bu, BST'nin demansın yönetiminde önemli bir yer tuttuğunu ve tedavi sürecinin bir parçası olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Bilişsel eğitim (BE); literatürde "Bilişsel Yeniden Eğitim", "Bilişsel Onarım" veya "Beyin Eğitimi" olarak da isimlendirilmiştir [20]. Bellek, dikkat, problem çözme gibi belirli bilişsel işlevleri geliştirmek için tasarlanmış, zorluğu giderek artan spesifik standart görevlerin bir rehber eşliğinde uygulanmasını ifade eder [23]. Tek bir bilişsel alan ya da çoklu bilişsel alanlar üzerinde çalışılacak şekilde tasarlanabilir [15]. Kağıt-kalem ya da bilgisayar destekli form şeklinde uygulanabilir ve günlük yaşam aktivite analoglarını içerebilir [35,36]. Bireysel performans düzeyine bağlı olarak, görevlerin zorluk seviyelerinin uyarlanması ile uygulanan bu eğitimler, bilgisayar destekli BE yoluyla giderek daha fazla kullanılabilir hale gelmektedir [36]. BE, bilişsel yıkımı azaltacak ve kişinin performansını arttıracak strateji eğitimi ve uygulamalarını da içerir [37]. Bireysel, grup içi, seanslar halinde ve/veya terapist

desteği ile aile üyelerinin dahil olması şeklinde uygulanabilir [18]. Bilişsel eğitim farmakolojik tedavinin etkinliğini arttırır [38]. Asetilkolinesteraz inhibitörleri ve diğer ilaç tedavileri ile kombine edilmesi önerilir [39]. Ayrıca BE bilişsel bozukluğu olan hastaların bakımverenleri için destek tedavilerinin bir parçası olarak, tedavi programlarına dahil edilebilir [40]. Aynı zamanda hafif evre demans hastalarında daha etkili olduğu bilinmektedir. Bu etki uygulanan programların özellikleri, türü, süresi ve yoğunluğuyla da ilişkilidir [15].

İki bin sekiz yüz otuz iki kişinin katıldığı uzun soluklu bir çalışmada, 10-14 haftalık bir BE programının, normal yaşlanma sürecindeki kişilerde bilişsel becerilerde belirgin bir iyileşme sağlanmasına ve işlevsel durumun daha iyi korunmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir. Bu ACTIVE çalışması elde edilen iyileşmelerin birçok bilişsel alanda zamanla azaldığını, ancak bellek alt alanında en az beş yıla kadar, muhakeme ve bilgi işleme alt alanında ise 10 yıla kadar etkinliğin devam ettiğini saptamıştır. Ayrıca kontrol grubundakilerin %49'u ile karşılaştırıldığında, BE grubundakilerin %60'ının 10 yıllık süre sonunda enstrümantal günlük yaşam aktivitelerinde daha az zorluk yaşadığı gözlemlenmiştir. Tüm bu sonuçlar BE programlarının işlevsel yitimin başlangıcını geciktireceğini vurgulamaktadır [8].

Sağlıklı yaşlılar ve HBB hastalarının dahil edildiği 45 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, fiziksel egzersiz ve BE'nin, bilişsel ve fiziksel işlevlerde küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu bulunmuş olup, eş zamanlı ve sıralı olarak birleştirilmiş müdahalelerin bilişsel sağlığı daha iyi geliştirdiği, bu nedenle tek alanlı eğitime tercih edilmesi gerektiği önerilmektedir [41].

AH devamlılığında olan hastalarda ise evlerinde uygulanan altı haftalık fiziksel ve bilişsel egzersizlerin global bilişsel durum, lisan, yürütücü işlevler ve belleği iyileştirdiği, davranışsal semptomlara ve bakım veren stresine iyi geldiği ve bu etkinin bir yıl boyunca devam ettiği bulunmuştur. Bu programların evde uygulanabilme avantajı, hasta ve bakım verenlerinin konforu açısından önemlidir [42,43]. Bununla beraber hastaların bu programlara uyumunun yüksek olduğu belirtilmektedir [28,42,44].

Bilgisayar destekli BE programları (BDBE) son 20 yıldır oldukça popülerdir. Sağlıklı yaşlılarda HBB'de ya da erken evre AH'de kolaylıkla kullanılabilir [28,43]. BDBE'nin biliş üzerindeki etkilerinin HBB aşamasında daha kuvvetli olduğu belirtilmektedir. Özellikle dikkat, çalışma belleği, öğrenme, bellek (sözel olmayan bellek hariç), psikososyal işlevler ve depresyon alanlarında orta etkili iyilik hali sağlamaktadır. Ancak bu etkilerin demans aşamasındaki hastalarda biraz daha zayıf olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu programların mümkün olan en erken aşamada başlanması elde edilecek yanıtı arttıracaktır [43,45]. Bu programlara erken evrelerde hatta mümkünse sağlıklı yaşlanma sürecinde başlamak gerektiği, başka bir metaanaliz çalışması ile de desteklenmiştir. BDBE programlarının subjektif bilşisel bozukluğu olan hastalarda bellek işlevleri, HBB olanlarda bellek, çalışma belleği, dikkat/konsantrasyon, bilgi işleme hızı ve yürütücü işlevlerde iyileşmeyi destekleyici etkisi olurken, global bilişsel durum ve lisan alt alanında bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir. Demans çalışmalarında ise, bellek işlevlerinde iyileşme trendi olmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [46]. Başka bir çalışmada erken evre AH'lılarda, 12 hafta boyunca uygulanan 24 seanslık BDBE'nin hastaların dil, dikkat, hesaplama, sözel bellek ve frontal işlevlerinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir [47]. Etkiler sınırlı olsa da erken evre demanslı hastaların görsel-mekansal becerileri bu programlarla düzelmektedir [45]. Benzer şekilde en az 1200 dk uygulanan BDBE; rivastigmin tedavisi altındaki erken evre AH'lıların yürütücü işlevleri, dikkat ve görsel-mekansal becerilerinde iyileşme sağlamaktadır [43].

BE programlarının, AH yönetiminde önemli bir yeri olduğu gibi, diğer demans türlerinde de uygulanmaktadır.

Parkinson hastalığı (PH)'nın non-motor belirtilerinden biri bilişsel bozulmadır ve bu konuda henüz kesinleşmiş bir tedavi bulunmamaktadır. Bununla birlikte BE ve özellikle bilgisayar destekli olan formlar, Parkinson demansında güvenli ve etkili bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada, BDBE'nin global bilişsel durum üzerinde küçük ve istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle PH-HBB'deki bilişsel alanlardaki faydaları daha fazladır ve bu etki BE dozu ile ilişkilidir. Ayrıca ev tabanlı uzaktan yapılan uygulamalar da yüz yüze eğitim ile benzer etkilere sahiptır [48]. PH'lılarda fiziksel egzersiz ile BE'yi ayrı ayrı uygulamak yerine bunları birleştirmenin, subkortikal nörojeneratif hastalıkların motor ve bilişsel işlevleri üzerindeki etkileri henüz kanıtlanmamış olsa da; daha uygulanabilir, tolere edilebilir ve umut verici olduğu düşünülmektedir. Bu

tür uygulamaların eğlenceli yapısından dolayı hastaların motivasyonunu ve uyumunu arttırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır [49]. Bununla beraber 225 katılımcının olduğu yedi çalışmanın derlemesinde, PH-HBB ve PH'lilerde global bilişsel durumun kontrollerden farklı olmadığı saptanmıştır. Ayrıca BE sonrası dikkat ve sözel bellek ölçümlerinde gözlenen iyileşmeler duyarlılık analizlerinde doğrulanamamıştır. Yine bu grupta diğer bilişsel alt alanlarda ve yaşam kalitesinde bir fayda bulunmamıştır [50].

BE sanal gerçeklik tabanlı uygulamalar şeklinde de kullanılabilir. Bu uygulamalar PH'lılarda yürüme değişkenlerinde (yürüme hızı, adım uzunluğu, adım genişliğinde azalma) ve denge üzerinde geleneksel tedaviye benzer iyileşmeler göstermiştir. Motor iyileşmelerin yanı sıra hasta uyumunun yüksek olduğu bu yenilikçi terapilerin kişiselleştirilmesiyle hastalar için bilişsel ve duyusal uyarım sağlama konusunda olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Ayrıca sanal gerçeklik terapisi bireylerin evde kendi konfor alanında tedavi olabilmesine imkan sağlamakla birlikte hareket kısıtlaması olan durumlarda da uygulanabilir. Bu nedenle sanal gerçeklik müdahaleleri, bu hastalar için kişiselleştirilmiş tedavi sunan evde rehabilitasyon yaklaşımına uygun bir alternatif olabilir [51].

PH'de olduğu gibi inme sonrası görülen bilişsel bozukluklarda da sanal gerçeklik tabanlı BE uygulamaları bilişsel işlevlerin rehabilitasyonunu ve günlük yaşam aktivitelerinin iyileşmesini destekler ve geleneksel bilişsel uygulamalara iyi bir tamamlayıcı yaklaşım olabilir [52]. BE programlarına inme sonrası subakut süreçlerde başlamak önemlidir [53]. Fiziksel aktivite ya da aerobik fiziksel egzersizlerin BE ile beraber uygulanması ve diğer sağlıklı yaşam alışkanlıklarının desteklenmesi şeklindeki çoklu modalite uygulamalarının inmeli hastalarda bilişsel faydaları bilinmektedir [54]. Bu tür uygulamalarda uygulama süresi elde edilen verimliliği de etkileyebilmektedir. Literatürde en az 12 hafta uygulanan fiziksel egzersizin bilişsel fayda sağlamak için yeterli olduğu görülmektedir. Ancak bu faydaların kalıcı olup olmadığı konusu net olmamakla birlikte, uzun süreli takibi yapılan daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [55].

Epileptik hastalarda da bilişsel bozukluklar sıklıkla görülmektedir. Bu durum hem hastalığın patofizyolojisinden, hem hasta özelliklerinden, hem de uygulanan tedavilerden kaynaklanabilir [56]. BE, epilepsideki bilişsel bozuklukların tedavisinde de etkin bir uygulamadır. Özellikle düşük sosyokültürel düzey ve düşük eğitim seviyesindeki hastaların bakım verenlerinin bu eğitim sürecine dahil olması BE programlarından elde edilecek faydayı arttırır [57].

Bilişsel rehabilitasyon (BR) ise; ilk olarak travmatik beyin hasarlı (TBH) genç hastalara uygulanmış olup, bilişsel yıkıma neden olan nörodejeneratif progresif hastalıklarda da uygulanmaktadır [18]. BR, aile üyeleri ve sağlık görevlileri ile birlikte çalışarak, hastaların kişisel gerçekçi hedeflerini tanımlayan ve bu hedeflere ulaşmak için gerekli stratejileri kullanan kişiselleştirilmiş bir yaklaşımdır [58]. Bu yaklaşım hasarlanmış bilişsel alanlardaki rezidüel becerilerin optimize edilmesine ve bilginin daha az bozulmuş bileşenler aracılığıyla öğrenilmesine odaklanır [59]. Bu uygulamalarla bilişsel görevlerdeki performansı arttırmak, aile üyeleri veya bakım verenlerin katılımı ile en zorlandıkları durumları ortaya koyarak günlük hayattaki işlevselliklerini iyileştirmek amaçlanır. Gerçek yaşam içeriklerine göre işbirliği içinde bireysel hedefler belirlenir. BR yaklaşımları hastaların gerçek dünya ortamlarında uygulanma eğilimindedir [60]. Eksternal bellek yardımcıları kullanmak, çevresel değişiklikler yapmak gibi kompansatuar yöntemler geliştirmeyi dener [61]. Kişinin önemli bilgileri öğrenmesinin en iyi yollarını belirlemek ya da gerçek hayattaki önemli pratik becerileri gerçekleştirmek üzerine restoratif stratejilerle de çalışılır [20,62,63]. Özellikle bellek bozuklukları için eğitim prosedüleri kullanılarak uygulanan kompansatuar yöntemlerin, restoratif uygulamalara göre daha güçlü kanıtları bulunmaktadır [64]. BE ile benzer şekilde kağıt-kalem ve bilgisayar destekli uygulanabildiği gibi, sanal gerçeklik temelli BR da son yıllarda dikkat çekici hale gelmektedir.

Travmatik beyin hasarı (TBH) sonrasında uygulanan BR kapsamlı bir değerlendirmeyi, çok boyutlu bütüncül bir yaklaşımı ve her bilişsel alan için örnek telafi stratejileri sunan müdahalelerdeki mevcut en iyi uygulamaları vurgulamaktadır [65]. Yapılan çalışmaların sonuçları bu programların hastaların mesleki ve işlevsel performanslarında olumlu bir etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. İlave olarak bellek, sosyal iletişim becerileri ve yaşam kalitesini düzeltmektedir [10]. Bu nedenle TBH yönetiminin tüm aşamalarında, kronik izlem dönemi de dahil olmak üzere, BR'nin entegrasyonu, bilişsel sonuçları iyileştirebilir ve bağımsız fonksiyonelliği optimize edebilir [66].

Benzer şekilde BDBR de TBH olanlarda güvenli ve umut verici bir müdahaledir. Bu programların, diğer müdahalelerle birleştirilmesi daha faydalı etkiler sağlayarak, TBH'lı hastalarda bilişsel işlevleri iyileştirebilir [67]. Ancak bilişsel rehabilitasyonun bu hastalardaki posttravmatik amnezi ve dikkat üzerindeki etkinliğine dair henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır [68,69].

TBH'da olduğu gibi inme sonrası bilişsel bozukluğu olanlarda da BR'nin etkinliği gösterilmiştir. Sağ hemisfer infraktı sonrasındaki görsel-mekansal bozukluk ile sol hemisfer infarktı sonrası görülen afazi ve aprakside bu uygulamalarla iyileşmeler saptanmıştır. Hastaların işlevselliği, programlara katılımı, memnuniyetleri ve yaşam kalitesi açısından iyi ve geçerli bir uygulama olduğuna dair açık göstergeler bulunmaktadır. Bu hasta grubunda BR, konvansiyonel rehabilitasyonla karşılaştırıldığında hastaların %94,1'inde daha fazla fayda sağladığı görülmüştür [10]. Bununla birlikte 223 katılımcının incelendiği altı çalışmanın derlemesinde, inmeli hastalarda BR'nin bölünmüş dikkat üzerine olumlu bir etkisi olduğu, ancak takiplerde bu etkinin devam etmediği gösterilmiştir. Bu müdahalelerin kanıt düzeyi çok düşük ila orta düzeyde bulunmuştur [70].

Daha geniş kapsamlı başka bir meta analiz sonuçları ise inme sonrası gelişen bilişsel bozuklukta konvansiyonel tedaviye BDBR programlarının eklenmesinin, global bilişsel işlevleri ve günlük yaşam aktivitelerini anlamlı şekilde iyileştirdiğini desteklemektedir [71].

Teknolojik gelişmeler ve innovatif girişimler sayesinde sanal gerçeklik BR programları kullanılmaktadır. Sanal gerçeklik uygulamaları bireylerde daha fazla motor ve bilişsel rezerv gerektirmekle birlikte, kişinin çevrede bulunma duygusunu geliştirmesi açısından da önemlidir. Bu yaklaşım bireylerin günlük yaşam aktivitelerini güvenli ve kontrollü bir çevrede gerçekleştirmesini sağlayarak, yaşlılarda özellikle bellek, dikkat, görsel-mekansal beceriler, bilgi işleme hızı ve yürütücü işlevler gibi bilişsel işlevleri iyileştirebilir [72]. Bu teknoloji temelli terapiler motivasyonun arttırılmasında ve gerçek zamanlı geribildirimlerin alınmasında da avantaj sağlar. Burada önemli olan bir nokta, bu programların yaşlı bireylerin kullanımı için şekillendirilmesidir. Büyük yazı tiplerinin kullanılması, anlaşılır yöntemlerin uygulanması ve geri bildirime dayalı olarak yeniden düzenleme seçeneğinin sunulması gereklidir [7].

Sanal gerçeklik temelli BR çalışmalardaki katılımcı sayılarının azlığına rağmen ekolojik ve uyarlanabilir avantajları nedeniyle, HBB'de de oldukça etkili bir müdahale biçimidir [73].

Sanal gerçeklik uygulamalarında son zamanlarda robot destekli uygulamalar da kullanılmaktadır. Kişinin "gerçek bir kişi" gibi hareket ettiği hissi veren sosyal-destekli robotlarla sanal bir dünya oluşturulur. İnsansı bu robotların insan gibi beden dili ve duygusal ifadeleri bulunur. Bu şekilde kullanıcının empati duygusu geliştirilir. Yapılan çalışmalarda evde uygulanan robot destekli BR'nin sağlıklı yaşlılarda bağımsızlığı desteklediği ve iyi hissetmeye yardımcı olduğu bildirilmiştir [74].

BR'nin demans aşamasındaki kanıtları ise henüz tutarlı değildir. Bilişi düzeltmekten ziyade kognitif bozuklukların günlük işlevler üzerindeki etkisini azaltmaya odaklandığı düşünülmektedir. BR'nin sadece işlevsel yetenekler üzerinde etkili olduğu görüşü daha yaygın olarak kabul görmektedir [15].

Sanal gerçeklik temelli BR ile, konvansiyonel rehabilitasyon eğitimi karşılaştırıldığında, inme geçiren hastaların bilişsel işlevlerinde ve günlük yaşam aktivitelerinde düzelme olduğu gösterilmiştir [52].

Multiple Sleroz (MS) hastalarında %65 oranında bilgi işleme hızı başta olmak üzere epizodik bellek, dikkat, sözel akıcılık gibi bilişsel alt alanlarda bozukluk görülebileceği bildirilmiştir [75]. Bireysel spesifik rehabilitasyon, grup rehabilitasyonu, BDBR ve bu yöntemlerin kombinasyonlarının değerlendirildiği 26 çalışmanın inceleme sonuçları, metodolojik sınırlılıklar ve çalışma protokollerinin heterojenliğine rağmen tekrarlayan-düzelen MS (RRMS) ve Progresif MS hastalarında bu uygulamaların genellikle nöropsikolojik testlerde olumlu etkiler sağladığını göstermektedir [76]. Benzer şekilde MS'te bellek rehabilitasyonunun uzun dönem etkileri net olmamakla birlikte, orta vadede subjektif bellek, sözel bellek, bilgi işleme hızı ve yaşam kalitesi açısından iyi sonuçlar ortaya koymaktadır [77]. Sonuç olarak MS hastalarında BR, etkili ve iyi kanıtlanmış bir yöntem gibi görünmektedir ve özellikle BDBE kullanımı ise daha ilgi çekici bir yöntem olarak belirtilmiştir [78].

Epilepsililerde BR'nin bilişsel bozukluk üzerindeki etkilerini inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu çalışmalardan biri epilepsi cerrahisi sonrasında uygulanan internal kompansatuar stratejiler, eksternal

bellek yardımcıları, psiko-eğitim teknikleri, sözel ve bellek eğitimleri, dikkat ve yürütücü işlevler üzerine egzersizler gibi çeşitli yöntemleri içeren BR müdahalelerinin, sözel bellek alanlarında iyileşmelere katkıda bulunabileceğini ve özellikle görsel imgelenme tekniklerinin faydalı olduğunu göstermektedir. Ancak hemisferik-dominant rezeksiyon geçiren hastaların sözel bellek işlevlerine yönelik uygulanan BR'nin daha az etkili olduğu ve görsel bellek işlevlerini ise iyileştiremediği vurgulanmıştır. Ek olarak BR işlevsel ve yaşam kalitesi parametrelerini de düzeltebilir. Ancak uygulama zamanlamasının verimliliği etkilemediği düşünülmektedir [79].

PH'da da BR kullanılmaktadır. Mevcut araştırmalar BR'nin PH'lılarda global bilişsel durumu, yürütücü işlevleri ve kısa-uzun süreli belleği iyileştirdiğini ve bu uygulamaların hastaların spesifik bozukluklarına göre özelleştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu tür müdahalelerin tüm bilişsel alanlar için fayda sağlamayabileceğini göz önünde bulundurmak gerekir [80].

Sonuç

Bilişsel bozuklukların tedavisinde Bilişsel Temelli Terapi yaklaşımları beraber ya da dönüşümlü olarak uygulanabilir. Ayrıca risk faktörlerinin modifikasyonu, yaşam tarzı değişiklikleri, düzenli fiziksel egzersiz, uygun diyet ve uyku kalitesinin arttırılması gibi diğer yaklaşımlarla da kombine edilebilir. Bu şekilde demans riski azaltılabilir ve süreç yavaşlatılabilir.

Uygulamaların mümkün olan en erken aşamada başlanması, kişiye özgü, hedef odaklı ve gerçekçi olması gerektiği unutulmamalıdır. Aile ve/veya bakım veren katılımın desteklenmesi de oldukça önemlidir. Farmakolojik tedavinin alternatifi değil bütünleyicisi olarak düşünülmelidir.

Bilişsel bozukluklarda Bilişsel Temelli Terapilerin etkinliğinin netleşebilmesi için metodolojik olarak iyi planlanmış, uzun süreli ve geniş ölçekli boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Birleşmiş Milletler, 2022 Dünya Nüfus Beklentileri, 2023
2. TÜİK, Hayat Tabloları, 2020-2022 https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dunya-Nufus-Gunu-2024-53680
3. CDC. Subjective Cognitive Decline - A Public Health Issue: CDC; cited 2023 15th August]. Available from: https://www.cdc.gov/aging/aginginfo/subjective-cognitive-decline-brief.html.
4. Dementia 2023 [updated 15 March 2023; cited 2023 15th August]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ dementia.
5. Dementia statistics: Alzheimer's Disease International; [cited 2023 15th August]. Available from: https://www.alzint.org/about/ dementia-facts-figures/dementia-statistics/.
6. Hoffman GJ, Maust DT, Harris M, Ha J, Davis MA. Medicare spending associated with a dementia diagnosis among older adults. J Am Geriatr Soc. 2022;70:2592-601. doi: 10.1111/jgs.17835.
7. Siddiqi FA, Azim ME, Hassan MF, Rathore FA. Preserving cognitive vitality: Value of cognitive rehabilitation in addressing cognitive deficits in the elderly. J Pak Med Assoc. 2024;74(5):1009-1012. doi: 10.47391/JPMA.24-41.
8. Rebok GW, Ball K, Guey LT, Jones RN, Kim HY, King JW, et al. Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. J Am Geriatr Soc. 2014;62(1):16-24. doi: 10.1111/jgs.12607.
9. Sohlberg MM and Mateer CA. Cognitive Rehabilitation: An Integrative Neuropsychological Approach. 2nd ed. New York: The Guilford Press,2001.
10. Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, Malec JF, Kalmar K, Fraas M, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. Arch Phys Med Rehabil. 2011;92(4):519-30. doi: 10.1016/j.apmr.2010.11.015.
11. Drury-Ruddlesden J, Health I. Rehabilitation in Advanced Dementia through Computer-Assisted Exergaming with Able-X: A Collective Case Study. Ph.D. Thesis, Victoria University of Wellington, Wellington, New Zealand, 2017. DOI:10.26686/wgtn.17060345.v1
12. Moreno-Jiménez EP, Flor-García M, Terreros-Roncal J, Rábano A, Cafini F, Pallas-Bazarra N, et al. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. Nat Med. 2019;25(4):554-560. doi: 10.1038/s41591-019-0375-9.
13. Belleville S, Clément F, Mellah S, Gilbert B, Fontaine F, Gauthier S. Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. Brain. 2011;134(Pt 6):1623-34. doi: 10.1093/brain/awr037.
14. Choi J, Twamley EW. Cognitive rehabilitation therapies for Alzheimer's disease: a review of methods to improve treatment engagement and self-efficacy. Neuropsychol Rev. 2013;23(1):48-62. doi: 10.1007/s11065-013-9227-4.
15. Paggetti A, Druda Y, Sciancalepore F, Della Gatta F, Ancidoni A, Locuratolo N, Piscopo P, Vignatelli L, Sagliocca L, Guaita A, Secreto P, Stracciari A, Caffarra P, Vanacore N, Fabrizi E, Lacorte E; Italian Dementia Guideline Working Group. The efficacy of cognitive stimulation, cognitive training, and cognitive rehabilitation for people living with dementia: a systematic review and meta-analysis. Geroscience. 2024 Nov 1. doi: 10.1007/s11357-024-01400-z.
16. Choi J, Twamley EW. Cognitive rehabilitation therapies for Alzheimer's disease: a review of methods to improve treatment engagement and self-efficacy. Neuropsychol Rev. 2013;23(1):48-62. doi:10. 1007/s11065- 013- 9227-4.
17. Liberati G, Raffone A, Olivetti Belardinelli M. Cognitive reserve and its implications for rehabilitation and Alzheimer's disease. Cogn Process. 2012;13(1):1-12. doi: 10.1007/s10339-011-0410-3.
18. Yang Y, Kwak YT. Improvement of Cognitive Function after Computer-Based Cognitive Training in Early Stage of Alzheimer's Dementia. Dement Neurocogn Disord. 2017;16(1):7-11. doi: 10.12779/dnd.2017.16.1.7.
19. Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(6):CD003260. doi: 10.1002/14651858.CD003260.pub2.
20. Clare L, Linden DE, Woods RT, Whitaker R, Evans SJ, Parkinson CH, et al. Goal-oriented cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer disease: a single-blind randomized controlled trial of clinical efficacy. Am J Geriatr Psychiatry. 2010;18(10):928-39. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181d5792a.
21. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(2):CD005562. doi: 10.1002/14651858.CD005562.pub2.
22. Rai H, Yates L, Orrell M. Cognitive Stimulation Therapy for Dementia. Clin Geriatr Med. 2018;34(4):653-665. doi: 10.1016/j.cger.2018.06.010.
23. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD003260. doi: 10.1002/14651858.CD003260. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 05;(6):CD003260. doi: 10.1002/14651858.CD003260.pub2.
24. Sun Y, Zhang X, Wang Z. Comparative Effectiveness of 3 Settings of Cognitive Stimulation Therapy on Cognition and Quality of Life for People With Dementia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. J Am Med Dir Assoc. 2022;23(3):461-467.e11. doi: 10.1016/j.jamda.2021.11.015.

25. Calatayud E, Oliván-Blázquez B, Aguilar-Latorre A, Cuenca-Zaldivar JN, Magallón-Botaya RM, Gómez-Soria I. Analysis of the effectiveness of a computerized cognitive stimulation program designed from Occupational Therapy according to the level of cognitive reserve in older adults in Primary Care: Stratified randomized clinical trial protocol. Exp. Gerontol. 2024;196:112568. doi: 10.1016/j.exger.2024.112568.
26. Sobral SR & Sobral M. Computerized cognitive stimulation for people with dementia or with mild cognitive impairment: A bibliometric review. Dement. Neuropsychol. 2021;15(1):28-40. doi: 10.1590/1980-57642021dn15-020003.
27. Koc EA, Yazici-Mutlu Ç, Cinar N, Sahiner T. Comparison of the effect of online physical exercise and computerized cognitive stimulation in patients with Alzheimer's disease during the Covid-19 pandemic. Complement. Ther. Clin. 2024;57:101881. doi: 10.1016/j.ctcp.2024.101881.
28. Arıca Polat BS, Karadas O. Evaluation of a computer-based cognitivetraining program for early-stage Alzheimer's disease. Ann Clin Anal Med. 2022;13(2):175-17. doi:10.4328/ACAM.20902.
29. Gómez-Soria I, Iguacel I, Aguilar-Latorre A, Peralta-Marrupe P, Latorre E, Zaldívar JNC, et al. Cognitive stimulation and cognitive results in older adults: A systematic review and meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr. 2023;104:104807. doi: 10.1016/j.archger.2022.104807.
30. Castellote-Caballero Y, Carcelén Fraile MDC, Aibar-Almazán A, Afanador-Restrepo DF, González-Martín AM. Effect of combined physical-cognitive training on the functional and cognitive capacity of older people with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. BMC Med. 2024;22(1):281. doi: 10.1186/s12916-024-03469-x.
31. Piras F, Carbone E, Domenicucci R, Sella E, Borella E. Does Cognitive Stimulation Therapy show similar efficacy in individuals with mild-to-moderate dementia from varying etiologies? An examination comparing its effectiveness in Alzheimer's disease and vascular dementia. Int J Clin Health Psychol. 2024;24(4):100510. doi: 10.1016/j.ijchp.2024.100510.
32. https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2023/
33. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, et al; EFNS Scientist Panel on Dementia and Cognitive Neurology. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. Eur J Neurol. 2012;19(9):1159-79. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03784.x.
34. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, et al; EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. Eur J Neurol. 2010;17(10):1236-48. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x.
35. Neely AS, Vikstrom S, Josephsson S. Collaborative memory intervention in dementia: caregiver participation matters. Neuropsychol Rehabil 2009, 19:696-715. doi: 10.1080/09602010902719105.
36. Peretz C, Korczyn AD, Shatil E, Aharonson V, Birnboim S, Giladi N. Computer-based, personalized cognitive training versus classical computer games: a randomized double-blind prospective trial of cognitive stimulation. Neuroepidemiology 2011, 36:91-99. doi: 10.1159/000323950.
37. Gates N, Sachdev P, Singh MF, Valenzuela M. Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review. BMC Geriatr 2011, 11:55.
38. Cahn-Weiner DA, Malloy PF, Rebok GW, Ott BR. Results of a placebo controlled study of memory training for mildly-impaired Alzheimer's Disease patients. Appl Neuropsychol 2003, 10:215-223. doi: 10.1207/s15324826an1004_3.
39. Loewenstein DA, Acevedo A, Czaja SJ, Duara R. Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors. Am J Geriatric Psychiatry 2004, 12:395. doi: 10.1176/appi.ajgp.12.4.395.
40. Brodaty H, Gresham M, Luscombe G. The Prince Henry Hospital dementia caregivers' training programme. Int J Geriatr Psychiatry 1997, 12:183-192. doi: 10.1002/(sici)1099-1166(199702)12:2<183::aid-gps584>3.0.co;2-j.
41. Gavelin HM, Dong C, Minkov R, Bahar-Fuchs A, Ellis KA, Lautenschlager NT, et al. Combined physical and cognitive training for older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Ageing Res Rev. 2021;66:101232. doi: 10.1016/j.arr.2020.101232.
42. Rossetto F, Isernia S, Realdon O, Borgnis F, Blasi V, Pagliari C, et al. A digital health home intervention for people within the Alzheimer's disease continuum: results from the Ability-TelerehABILITation pilot randomized controlled trial. Ann Med. 2023;55(1):1080-1091. doi: 10.1080/07853890.2023.2185672.
43. Çinar N, Şahiner TAH. Effects of the online computerized cognitive training program BEYNEX on the cognitive tests of individuals with subjective cognitive impairment and Alzheimer's disease on rivastigmine therapy. Turk J Med Sci. 2020;50(1):231-238. doi: 10.3906/sag-1905-244.
44. Arıca Polat BS, Sarılar AC. The effects of computer-based cognitive training program on reaction times of patients with early stage Alzheimer's disease and traumatic brain injury: Cognitive Training in TBI and AD. Medical Science and Discovery, 2022;9(2), 107-111. doi:10.36472/msd.v9i2.683.
45. Hill NT, Mowszowski L, Naismith SL, Chadwick VL, Valenzuela M, Lampit A. Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Psychiatry. 2017;174(4):329-340. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16030360.
46. Zuschnegg J, Schoberer D, Häussl A, Herzog SA, Russegger S, Ploder K, et al. Effectiveness of computer-based interventions for community-dwelling people with cognitive decline: a systematic review with meta-analyses. BMC Geriatr. 2023;23(1):229. doi: 10.1186/s12877-023-03941-y.

47. Yang Y, Kwak YT. Improvement of Cognitive Function after Computer-Based Cognitive Training in Early Stage of Alzheimer's Dementia. Dement Neurocogn Disord. 2017;16(1):7-11. doi: 10.12779/dnd.2017.16.1.7.
48. Gavelin HM, Domellöf ME, Leung I, Neely AS, Launder NH, Nategh L, et al. Computerized cognitive training in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev. 2022;80:101671. doi: 10.1016/j.arr.2022.101671.
49. Chartier C, Godard J, Durand S, Humeau-Heurtier A, Menetrier E, Allain P, et al. Combinations of physical and cognitive training for subcortical neurodegenerative diseases with physical, cognitive and behavioral symptoms: a systematic review. Neurol Sci. 2024;45(12):5571-5589. doi: 10.1007/s10072-024-07808-x.
50. Loetscher T. Cognitive training interventions for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease - A cochrane review summary with commentary. NeuroRehabilitation. 2021;48(3):385-387. doi: 10.3233/NRE-218001.
51. Rodríguez-Mansilla J, Bedmar-Vargas C, Garrido-Ardila EM, Torres-Piles ST, González-Sánchez B, Rodríguez-Domínguez MT, et al. Effects of Virtual Reality in the Rehabilitation of Parkinson's Disease: A Systematic Review. J Clin Med. 2023;12(15):4896. doi: 10.3390/jcm12154896.
52. Chen X, Liu F, Lin S, Yu L, Lin R. Effects of Virtual Reality Rehabilitation Training on Cognitive Function and Activities of Daily Living of Patients With Poststroke Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2022;103(7):1422-1435. doi: 10.1016/j.apmr.2022.03.012.
53. Bo W, Lei M, Tao S, Jie LT, Qian L, Lin FQ et al. Effects of Combined Intervention of Physical Exercise and Cognitive Training on Cognitive Function in Stroke Survivors with Vascular Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. Clin.Rehabil. 2019, 33, 54-63. doi: 10.1177/0269215518791007.
54. Amorós-Aguilar L, Rodríguez-Quiroga E, Sánchez-Santolaya S, Coll-Andreu M. Effects of Combined Interventions with Aerobic Physical Exercise and Cognitive Training on Cognitive Function in Stroke Patients: A Systematic Review. Brain Sci. 2021;11(4):473. doi: 10.3390/brainsci11040473.
55. Oberlin LE, Waiwood AM, Cumming TB, Marsland AL, Bernhardt J, Erickson KI. Effects of Physical Activity on Poststroke Cognitive Function: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Stroke. 2017;48(11):3093-3100. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017319.
56. Kanner AM, Helmstaedter C, Sadat-Hossieny Z, Meador K. Cognitive disorders in epilepsy I: Clinical experience, real-world evidence and recommendations. Seizure. 2020;83:216-222. doi: 10.1016/j.seizure.2020.10.009.
57. Sharma S, Nehra A, Tripathi M. Applicability of Compensatory Cognitive Training in Epilepsy to Low Resource and Literacy Settings: A Focused Review. Neurol India. 2021;69(3):717-723. doi: 10.4103/0028-3886.319233.
58. Wilson BA, Evans JJ, Keohane C. Cognitive rehabilitation: a goal-planning approach. J Head Trauma Rehabil. 2002;17(6):542-55. doi: 10.1097/00001199-200212000-00006.
59. Christensen H, Kopelman MD, Stanhope N, Lorentz L, Owen P. Rates of forgetting in Alzheimer's dementia. Neuropsychologia. 1998;36:547-557. doi: 10.1016/s0028-3932(97)00116-4.
60. Bird M. Behavioural diffi culties and cued recall of adaptive behaviour in dementia: experimental and clinical evidence. Neuropsychol Rehabil 2001, 11:357-375. doi: 10.1080/09602010042000042.
61. Bäckman L. Utilizing compensatory task conditions for episodic memory in Alzheimer's disease. Acta Neurologica Scandinavica 1996, suppl 165:109-113. doi: 10.1111/j.1600-0404.1996.tb05880.x.
62. Camp CJ, Bird MJ, Cherry KE: Retrieval strategies as a rehabilitation aid for cognitive loss in pathological aging. In Cognitive Rehabilitation in Old Age. Edited by Hill RD, Backman L, Stigsdotter-Neely A. Oxford: Oxford University Press; 2000.
63. Anderson J, Arens K, Johnson R, Coppens P: Spaced retrieval vs memory tape therapy in memory rehabilitation for dementia of the Alzheimer's type. Clin Gerontol 2001, 24:123-139. doi: 10.1300/J018v24n01_09.
64. Velikonja D, Tate R, Ponsford J, McIntyre A, Janzen S, Bayley M; INCOG Expert Panel. INCOG recommendations for management of cognition following traumatic brain injury, part V: memory. J Head Trauma Rehabil. 2014;29(4):369-86. doi: 10.1097/HTR.0000000000000069.
65. Jak A. Cognitive Rehabilitation for Adults with a History of Traumatic Brain Injury. Neurol Clin. 2024;42(4):931-941. doi: 10.1016/j.ncl.2024.05.015.
66. Vas A, Luedtke A, Ortiz E, Mackie N, Gonzalez S. Cognitive Rehabilitation: Mild Traumatic Brain Injury and Relevance of OTPF. Occup Ther Int. 2023;2023:8135592. doi: 10.1155/2023/8135592.
67. Alashram AR. Computerized cognitive rehabilitation for patients with traumatic brain injury: A systematic review of randomized controlled trials. Appl Neuropsychol Adult. 2024:1-10. doi: 10.1080/23279095.2024.2350607.
68. Ponsford J, Trevena-Peters J, Janzen S, Harnett A, Marshall S, Patsakos E, et al; INCOG Expert Panel. INCOG 2.0 Guidelines for Cognitive Rehabilitation Following Traumatic Brain Injury, Part I: Posttraumatic Amnesia. J Head Trauma Rehabil. 2023;38(1):24-37. doi: 10.1097/HTR.0000000000000840.
69. Ponsford J, Velikonja D, Janzen S, Harnett A, McIntyre A, Wiseman-Hakes C, et al. INCOG 2.0 Guidelines for Cognitive Rehabilitation Following Traumatic Brain Injury, Part II: Attention and Information Processing Speed. J Head Trauma Rehabil. 2023;38(1):38-51. doi: 10.1097/HTR.0000000000000839.

70. Hazelton C. Can cognitive rehabilitation improve attention deficits following stroke? - A Cochrane Review summary with commentary. NeuroRehabilitation. 2020;47(3):355-357. doi: 10.3233/NRE-209007.
71. Nie P, Liu F, Lin S, Guo J, Chen X, Chen S, et al. The effects of computer-assisted cognitive rehabilitation on cognitive impairment after stroke: A systematic review and meta-analysis. J Clin Nurs. 2022;31(9-10):1136-1148. doi: 10.1111/jocn.16030.
72. Leung C, Wong KC, So WWY, Tse ZCK, Li D, Cao Y, et al. The application of technology to improve cognition in older adults: A review and suggestions for future directions. Psych J. 2022;11(4):583-599. doi: 10.1002/pchj.565.
73. Tortora C, Di Crosta A, La Malva P, Prete G, Ceccato I, Mammarella N, et al. Virtual reality and cognitive rehabilitation for older adults with mild cognitive impairment: A systematic review. Ageing Res Rev. 2024 ;93:102146. doi: 10.1016/j.arr.2023.102146.
74. Van Patten R, Keller AV, Maye JE, Jeste DV, Depp C, Riek LD, et al. Home-Based Cognitively Assistive Robots: Maximizing Cognitive Functioning and Maintaining Independence in Older Adults Without Dementia. Clin Interv Aging. 2020;15:1129-1139. doi: 10.2147/CIA.S253236.
75. Miller E, Morel A, Redlicka J, Miller I, Saluk J. Pharmacological and Non-pharmacological Therapies of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. Curr Neuropharmacol. 2018;16(4):475-483. doi: 10.2174/1570159X15666171109132650.
76. Brochet B. Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis in the Period from 2013 and 2021: A Narrative Review. Brain Sci. 2021;12(1):55. doi: 10.3390/brainsci12010055.
77. Taylor LA, Mhizha-Murira JR, Smith L, Potter KJ, Wong D, Evangelou N, et al. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2021;10(10):CD008754. doi: 10.1002/14651858.CD008754.pub4.
78. Bossa M, Manocchio N, Argento O. Non-Pharmacological Treatments of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Review. NeuroSci. 2022;3(3):476-493. doi: 10.3390/neurosci3030034.
79. Mazur-Mosiewicz A, Carlson HL, Hartwick C, Dykeman J, Lenders T, Brooks BL, et al. Effectiveness of cognitive rehabilitation following epilepsy surgery: Current state of knowledge. Epilepsia;56(5):735-44. doi: 10.1111/epi.12963.
80. Giustiniani A, Maistrello L, Danesin L, Rigon E, Burgio F. Effects of cognitive rehabilitation in Parkinson disease: a meta-analysis. Neurol Sci. 2022;43(4):2323-2337. doi: 10.1007/s10072-021-05772-4. Erratum in: Neurol Sci. 2022;43(4):2917. doi: 10.1007/s10072-022-05943-x.

4

Demansta Diğer Destekleyici Yaklaşımlar

ŞÜKRÜ TORUN[1], GÜLSEN BABACAN-YILDIZ[2], LEYLİ CAN AYNAL[3]

[1]Anadolu Üniversitesi LEE Müzik Terapisi Anabilim Dalı (Kurucu), Eskişehir, Türkiye
Üsküdar Üniversitesi, SBE/Dil ve Konuşma Terapisi, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0002-4351-578X

[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0003-0922-0969

[3]Ankara Etlik Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
ORCID: 0000-0002-2555-5710

Müzik Terapisi

Giriş

Demans ve özellikle de en sık görülen formu olan Alzheimer hastalığında bilişsel işlevlerdeki ilerleyici bozulmaya eşlik eden depresyon, anksiyete, halüsinasyon, ajitasyon, uyku, duygu ve davranış değişiklikleri gibi sorunlar hastaların yaşam kalitesini ve bağımsız yaşama yeteneğini ileri derecede bozmaktadır. Alzheimer hastalığına yönelik farmakolojik tedaviler ilerleyici nöron dejenerasyonunu önleme ve klinik kötüleşmeye eşlik eden sorunları azaltmada henüz istenilen düzeyde değildir. Bu bağlamda; demanslı hastaların bilişsel ve fiziksel işlevlerini desteklemeyi, ruh sağlığını iyileştirmeyi, sosyal etkileşimlerini ve yaşam kalitesini artırmayı hedefleyen non-farmakolojik yaklaşımlar giderek daha fazla önem kazanmaktadır [1]. Güncel literatürde sistematik, kapsamlı ve düzenli olarak gerçekleştirilen ilaç-dışı uygulamaların Alzheimer hastalarında yapısal ve fonksiyonel nöroplastisiteyi destekleyerek klinik semptomları hafifletebileceğini, hastalığın ilerlemesini geciktirebileceğini, sosyal katılımı artırabileceğini ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirebileceğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur [2, 3, 4]. Bu bağlamda; hasta merkezli bütüncül bakım anlayışına, bireysel ihtiyaçlara göre kişiselleştirmeye ve fiziksel, bilişsel ve duygusal iyilik halini desteklemeye uygun özellikler taşıyan müzik terapisi uygulamaları, etkili bir destek yaklaşım olarak öne çıkmakta ve giderek artan bir ilgi görmektedir [5]. Müzik terapisinin stres ve kaygı düzeyini azalttığını, emosyonel dengeyi iyileştirdiğini ve hastalar ve aileleri arasında olumlu duyguları teşvik ettiğini gösteren sistematik incelemeler de bu ilgiyi güçlendirmeye devam etmektedir [6]. Bu bölümde, demansa yönelik bilimsel müzik terapisi uygulamalarının güncel durumu müzik-beyin-nöroplastisite ilişkileri çerçevesinde ele alınacaktır.

Müzik Terapisi Nedir?

İnsanlık tarihi kadar eski olan müzik aracılı sağlık uygulamaları, modern dünyada 2. Dünya Savaşından sonraki rehabilitasyon çalışmalarında yeniden ilgi odağı olmaya başlanmış, zaman içinde bilimsel ilkeler çerçevesinde gelişerek 'Müzik Terapisi' adıyla akademik ve mesleki bir kimlik kazanmış bulunmaktadır. Günümüzde 40'tan fazla ülkedeki 200'den fazla üniversitede lisans ve lisansüstü müzik terapisi programları yer almakta, bu programlardan yetişen müzik terapistleri hastane, rehabilitasyon merkezi, bakımevi gibi sağlık ortamlarında hizmet vermektedir [7].

Müzik Terapisi, T.C. Sağlık Bakanlığının ilgili mevzuatında -Dünya Müzik Terapi Federasyonu ve Amerikan Müzik Terapi Derneği'nin evrensel geçerliliği olan tanımlarıyla da örtüşen bir ifadeyle- *"Bireyin fiziksel, psikolojik, sosyal ve zihinsel ihtiyaçlarından herhangi birinin karşılanmasında müziğin ve müzik uygulamalarının, konusunda ehliyetli profesyonel aracılığı ile kullanıldığı klinik ve kanıta dayalı bir uygulamadır."* şeklinde tanımlanarak ülkemizde de yasal zemine kavuşmuş bulunmaktadır [8]. Akademik alanda da önemli ilerlemeler kaydedilmiş, Prof. Dr. Şükrü Torun tarafından 2021 yılında Anadolu Üniversitesi bünyesinde YÖK onayı ile kurularak faaliyete geçen ilk Müzik Terapisi Anabilim Dalı ve Yüksek Lisans Programı bu alandaki gelişmelere öncülük etmektedir [9].

Kanıta dayalı müzik terapisi uygulamalarında, öncelikle çok yönlü değerlendirmeler ışığında fiziksel, bilişsel ve psikososyal terapötik hedefler belirlenerek, bu hedeflere yönelik terapi plânları hazırlanır. Terapi plânına uygun müzik terapisi model ve yöntemlerine göre bireyselleştirilerek gerçekleştirilen seans uygulamalarında müzik yaratma, şarkı söyleme, hareket etme ve müzik dinleme gibi çeşitli müzikal ögeler yer alır. Terapötik bir ilişki içinde yürütülen müzikal eylemler aracılığı ile güçlenen becerilerin gerçek yaşam alanlarına aktarılması, bireyin yaşam kalitesini destekleyen yeni ve çok yönlü kazanımlar sağlayabilir [9, 10].

Ülkemizde ve dünyada sağlık ve bakım ortamlarında çeşitli müzik temelli uygulamalarla karşılaşılmaktadır. Ne yazık ki, içinde müzik barındıran her müdahalenin "müzik terapisi" olarak tanımlanması, sağlık profesyonellerinde ve daha da önemlisi son faydalanıcılarda kafa karışıklığına neden olmakta, maddi ve manevi kayıplara yol açabilmektedir. Bu nedenle, müzik terapisini bilimsel bir disiplin olarak diğer müzikli uygulamalardan, özellikle de çok karıştırılan müzik tıbbı (music medicine) yaklaşımından ayırt etmek önemlidir. Bu ayrımı kolaylaştıran temel özellikler Tablo 1'de sunulmaktadır. Görüleceği gibi müziğin fizyolojik parametreler üzerindeki anlık doğrudan etkilerinden yararlanmayı hedefleyerek genellikle sağlık profesyonelleri tarafından 'müzik dinletme' şeklinde gerçekleştirilen müzik tıbbı (music medicine) uygulamalarında terapist, terapötik ilişki, terapi hedefine göre yapılandırılmış bir plânlama ve süreç söz konusu değildir. Yine de sağlık profesyonellerince belirli ilkelere özen gösterilerek yapılan müzik tıbbı uygulamalarının belirli sağlık sorunlarına karşı bazı olumlu etkilerde bulunabileceği kabul edilmektedir [8].

Müzik-Beyin Etkileşimleri, Demans ve Müzik Terapisi

Her çağda ve her kültürde insanla iç içe olan müzik, yaşamın birçok döneminde öğrenme süreçlerine, önemli olaylara ve duygulara eşlik eder. Yalnızca sosyal-duygusal yaşantılarla sınırlı olmayan bu yakın eşlik ve etkileşim, geniş kapsamlı otobiyografik (epizodik) bellek oluşumunda da güçlü bağlamsal-ilişkisel bir öge olarak yer alır. Bu nedenle otobiyografik bellek kaybı olan demanslı bireylerde bile geçmiş yaşantıların, anıların ve duyguların geri çağrılması, ilişkili müzikal bileşenler tarafından tetiklenerek kolaylaştırılabilir. İlginç bir bulgu olarak, Alzheimer hastalığında, müziğin nöral kodlamasında ve uzun süreli müzikal bellekte önemli rol oynadığı bilinen kaudal anterior singulat ve ventral pre-suplementar motor alanlarının dejenerasyondan nispeten daha iyi korunmuş olduğu gösterilmiştir [11]. Bellek mekanizmalarına erişmek için müziği diğer etkileşim araçlarına oranla çok daha kullanışlı ve güçlü kılan bu bulgu, müzik terapisinin demansta destekleyici bir yaklaşım olarak kullanılması açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bu nedenle müzik terapisi uygulamalarında özellikle bireyin geçmişinde ilişki kurduğu müzikler otobiyografik anıları canlandırmak ve olumlu duyguları harekete geçirmek için etkili bir ipucu olarak kullanılmakta, günlük rutinlerde gerekli olan temel iletişimler ve sosyal etkileşimler yanında aile bireyleri veya bakım verenlerle hastaları arasındaki bağlar da müzik aracılığı ile güçlendirilebilmektedir [12]. Alzheimer hastalarıyla yapılan birçok çalışma, müziğin ve müzik terapisinin otobiyografik hatırlama, sözel kodlama, konuşma, öz-farkındalık, bilişsel ve davranışsal beceriler ve depresif semptomlar üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir [13, 14, 15, 16, 17, 18].

Tablo 1. Müzik Terapisi ve Diğer Müzik Temelli Uygulamaların Ayırt Ettirici Özellikleri

Tanımlayıcı Özellik	Müzik Terapi	Müzik Tıbbı	Diğer Uygulamalar
Tanışma/Buluşma/Planlı Terapi Oturumları/ Terapi süreci	Var / müzikal-sözel eylem ve etkileşimler içeren plânlı bir süreç	Yok / Müziğin doğrudan anlık etkisine odaklı	Yok
Uygulayıcı	Yetkili müzik terapisti	Sağlık profesyoneli	Müzisyen, DJ vb.
Değerlendirme	Tüm tıbbi değerlendirmelere ek olarak müzik terapiye özgü değerlendirmeler	Tıbbi değerlendirmeler	Yok
Terapötik Hedef, amaç	Sağlık ihtiyaçlarına göre belirlenmiş fiziksel, bilişsel, biyopsikososyal fonksiyonlara yönelik	Fizyolojik psikolojik parametrelerde olumlu değişiklikler sağlamaya yönelik	Yok (eğlence)
Terapötik İlişki	Var	Yok	Yok
Uygulama Planı	Terapi süreci ve sürecin her bir oturumu için tüm bileşenlerle ilgili	Sadece müzik seçimi ve müzik dinletme prosedürü ile ilgili	Yok
İnteraktif Müzik Etkinlikleri	Müzik terapi yöntemlerine uygun olarak yapılandırılmış doğaçlama, şarkı yazma, egzersiz, dans-hareket vb.	Yok	Bazen (Birlikte şarkı söyleme, müzikli oyun vb.)
Hastanın/Danışanın Müzikle İlişkisi ve Müziği Deneyimleme Modalitesi	Çoğunlukla hastanın müzikal eylemlere aktif katılımı (Bazı yöntemlerde reseptif - Terapistin de dahil olduğu aktif dinleme	Pasif (Tüm uygulamalarda sunulan müziği dinleme şeklinde)	Sunulanı izleme-dinleme şeklinde (gösteri/konser)
Uygulamanın sonlandırılma biçimi	Değerlendirme ve raporlama, sonuçlara ve müzik terapi ilkelerine uygun bir paylaşım ve uzlaşımla	Müzik dinletme sonrasında fizyolojik ölçümler tamamlanınca, tek taraflı kararla	Müzikal etkinlik (organizasyon) sona erdiğinde, kendiliğinden

Alzheimer hastalığına bağlı bilişsel gerileme aslında klinik semptomların belirginleşmesinden yıllarca önce başlamakta ve dejenerasyon sürekliliği temelinde klinik öncesi evrelerden şiddetli demansa kadar ilerlemektedir. Bu nedenle erken dönemlerde bilişsel, sosyal ve fiziksel işlevleri uyarıcı aktiviteler yoluyla kognitif rezervi güçlendirmek, progresyona karşı koymanın önemli bir yolu olarak değerlendirilmektedir [19]. Bağlantısal beyin ağ mimarisinin dinamik yapısı ve iç ve dış çevresel etkileşimlerle sürekli olarak yeniden düzenlenebilir olması, sinaptik organizayonun desteklenmesine olanak tanıyan önemli bir özelliktir. Beyindeki her türlü gelişim/değişim olgusunu gerçekleştiren nöroplastisite mekanizmaları üzerinden kognitif rezervi desteklemeyi amaçlayan tüm uygulamalar gibi müzik terapisinin hedefi de bu mekanizmaların uyarılması ve güçlendirilmesidir [20]. Terapi sürecinde gerçekleştirilen bireye uygun ve plânlı müzik aracılı etkileşimlerin, birçok beyin bölgesini uyardığı ve bu bölgeler arasındaki kısa ve uzun süreli fonksiyonel bağlantısallığı güçlendirmede etkili olduğu gösterilmiştir [21]. Dahası, DTI tabanlı yapısal bağlantıyı grafik teorik analizle bütünleştirerek bellek gerilemesi olan katılımcılarda müziksel etkileşim ve müzik algılama yeteneklerinin ağ topolojisi üzerindeki etkisini araştıran bazı öncü çalışmalar, bilişsel gerilemenin çeşitli aşamalarında müziğin yapısal ve fonksiyonel nöroplastisiteyi arttırma kapasitesini gösteren kanıtları desteklemekte, müziğin ve müzik tabanlı müdahalelerin potansiyel koruyuculuğuna ve nörodejenerasyona karşı kullanımına ilişkin yeni bakışlar sunmaktadır [22].

Demansta başta müzik terapisi olmak üzere, doğru yapılandırılmış müzik temelli müdahalelerin etkinliğini değerlendiren kapsamlı analizler yapılmıştır. Yakın tarihli bir Cochrane incelemesi, demaslı hastalarda terapötik müzik müdahalelerinin depresyon semptomlarını, genel davranış sorunlarını ve agresif davranışları azalttığını, ayrıca yaşam kalitesini, kaygıyı ve duygusal refahı iyileştirebildiğini belirtmektedir [23]. Olumlu kanıtlar bildiren yeni meta-analizler [24, 25], müzik terapisinin demansta ve hafif kognitif bozuklukta bilişsel işlevler, epizodik bellek performansı, yürütücü işlevler, müdahaleden sonraki yaşam kalitesi ve uzun vadeli depresyon üzerinde olumlu ve anlamlı etkiler sağladığını ortaya koymaktadır.

Demans ve ilgili durumlarda etkili bir destekleyici yaklaşım olmasına rağmen, müzik terapisinin yeni bir disiplin olduğu ve demans konusunda yetkin terapist sayısının azlığı düşünüldüğünde, uygulamak için müzik terapisti olmayı gerektirmeyen müzik temelli bazı pratik yaklaşımların da evde ve kurumsal bakım ortamlarında yaygınlaştırılması değerli görünmektedir.

Sağlıklı yaşlıda kognitif rezervi koruma, Alzheimer hastalığının ilerleme hızını yavaşlatma, otobiyografik belleği canlandırma, depresyon, anksiyete ve ajitasyonla mücadele etme gibi demans yönetiminin birçok boyutunda bu amaçla oluşturulan yönergelerin [26] faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Alzheimer Demansı ve Mindfulness

Bilişsel işlevlerin nasıl oluştuğuna dair araştırmalar halen tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. İlk olarak 17.yüzyılın sonlarında, Alman nöroanatomist *Franz Joseph Gall (1758-1828)* insanların kafataslarını inceleyerek ahlaklılık, cesaret, aşk, empati gibi özelliklerin belirlenebileceğini ileri sürmüş ve beynin farklı bölümlerinin farklı kişilik özelliklerinden sorumlu olduğunu iddia etmiştir [27]. *Frenoloji* olarak anılan bu teori, bir dönem oldukça popüler olmuş ama zamanla bilimsel temellerinin olmadığı anlaşılmış ve *sahte bilim* olarak kabul edilmiştir. Ancak her ne kadar bugün için geçersiz bir teori olsa da frenoloji, nörolojinin gelişimine dolaylı olarak katkıda bulunmuş ve beynin farklı bölgelerinin işlevleri olduğu fikrinin doğmasına yardımcı olmuştur. Frenolojinin tanımlanmasından neredeyse yarım asır sonra Fransız doktor *Pierre Paul Broca* [1824-1880] yaptığı postmortem çalışmalar sonucunda sol hemisferin konuşmadaki rolünü ortaya koymuştur. Böylece korteksteki farklı bölgelerin farklı bilişsel işlevlerden sorumlu olduğuna dair ilk kez kanıta dayalı bilimsel bir fikir ortaya atılmıştır. Ardından Korbinian Brodmann [1868-1918] serebral korteksi sitoarkitektonik olarak numaralandırılarak günümüzde bile hala kullanılmakta olan Brodmann atlası ile ilk beyin haritalanmasını sağlamıştır [28].

Bugün için beynin tüm nöronal bağlantılarını ve sinir ağlarını haritalandıran konnektom ve bu bağlantıların bilişsel işlevleri oluşturmak için organize olmuş daha küçük ve dinamik bir alt grubu olan *Geniş Ölçekli Beyin Ağları ve Dinlenim Durumu Ağları*'nın tanımlanmış olması davranış nörolojisinde büyük gelişme sağlamıştır [29, 30, 31].

Geniş Ölçekli Beyin Ağları

Bilişsel işlevler, eskiden bilinenin aksine beynin sadece bir bölümünde değil işlevsel olarak bağlantılı olduğu gösterilmiş birbirinden farklı beyin bölümlerinde oluşturulur. Bu bağlantılara *geniş ölçekli beyin ağları* diyoruz [31]. Bu ağların nasıl bilişsel işlevleri oluşturduğuna dair bilgilerin iyi anlaşılması için belli kavramların bilinmesi gerekir. Bunların başında da ağların yapısal ve işlevsel bağlantılarını ilk olarak tespit etmemizi sağlayan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) gelir. fMRG yöntemi, MRG cihazı ile yapılan bir tekniktir ve beynin belirli bölgelerinin oksijenlenme seviyesindeki değişiklikler ölçülür. fMRG tekniğinin temelini bu oksijen miktarındaki değişikliklerin değerlendirilmesi oluşturur. Kan oksijenlenme seviyesindeki değişiklikler Türkçe '*kan oksijenlenme seviyesine bağlı*' (Blood Oxygen Level Dependent) anlamına gelen BOLD olarak isimlendirilmektedir. Bu ölçümlerde motor veya bilişsel bir görev sırasında hem hangi serebral bölgelerde aktivasyon olduğu yani BOLD sinyalinin arttığı gösterilir hem de aynı anda aktive olan farklı beyin bölgelerinin arasındaki bağlantılar incelenir. Ayrıca herhangi bir motor veya bilişsel görev olmadan da bazı serebral alanlarda aktivasyon olduğu gösterilmiş ve bunlara da '*Dinlenim Durumu Ağları (DDA)*' denmiştir. Yani DDA'lar beynin herhangi bir spesifik görev yapmadığında bile aktif kalan geniş ölçekli bağlantı sistemleridir. Tıpkı bir şehirde, herkes uykudayken bile çalışan altyapılar gibi, bu ağlar beynin '*arka planında*' işlev görmeye devam eder. Dinlenim sırasında, farklı beyin bölgeleri birbiriyle iletişim kurarak hem organizasyonlarını korur hem de gelecekteki görevler için hazırlanır. DDA'lar, yalnızca beynin enerji tüketiminin büyük bir kısmını harcamakla kalmaz, aynı zamanda insan düşünce ve bilincinin temelini oluşturur [32].

Bir motor veya bilişsel görev sırasında yapılan ölçümlere task (+), dinlenme durumunda yapılan ölçümlere de task (-) testler denir. Dinlenim durumu fMRG (Resting state fMRI) çekimleri sırasında aynı anda farklı serebral bölgelere ait artmış BOLD salınımlarının olduğu izlenmiştir. İlk kez 1995'de Biswal ve arkadaşları tarafından keşfedilen bu farklı bölgelerin bağlantısallığından yola çıkılarak

fonksiyonel bağlantısallık (functional connectivity) kavramı ortaya atılmıştır. Non-invaziv bir teknik olan fMRG ile beynin işlevsel haritasını çıkarmak mümkündür [31].

Geniş ölçekli beyin ağları, matematiksel olarak grafikler şeklinde tanımlanabilir ve bu grafiği meydana getiren temel yapılar node (düğüm), edge (kenar) ve hub (merkez) olarak adlandırılır. *Node* bir ağdaki temel birimdir genellikle bir nöronu, beyin bölgesini veya belirli bir işlevsel alanı temsil eder. *Edge* iki node arasındaki bağlantıdır. Bu bağlantı fiziksel (örneğin sinir lifleri aracılığıyla bir bölgeden diğerine) veya işlevsel (örneğin, iki bölgenin eş zamanlı aktivitesi) olabilir. Edge'ler ağdaki etkileşimlerin veya bilgi akışının yapısını tanımlar. *Hub* ise bir ağdaki en önemli düğümleri ifade eder. Hub'lar, birçok node ile güçlü bağlantılara sahiptir ve ağın genel işleyişine büyük katkı sağlar. Daha basit bir şekilde anlatmak gerekirse: *Node* bir 'durak', *Edge*, bu durakları bağlayan "yollar" ve *Hub* ise "büyük istasyon" ya da en yoğun kullanılan merkezdir [32]. Sonuçta her bir beyin bölgesi daha büyük bir beyin ağının parçasıdır ve direk ve/veya dolaylı olarak diğer beyin bölgeleri ile bağlantısı vardır. Hem nörodejeneratif hem de psikiyatrik hastalıklarda üzerinde çok sayıda araştırma yapılan DDA'lar *olağan durum ağı, dorsal ve ventral dikkat ağları, önemlilik ağı, yönetici kontrol ağı*dır.

Dinlenim Durumu Ağları

1. Olağan Durum Ağı (Default Mode Network - DMN)

DMN, *medial frontoparietal network* olarak da bilinir. Ana hub'ları posterior singulat korteks (PSK) ve bitişiğindeki prekuneus, anguler girus, medial prefrontal korteks (mPFC), medial ve inferior temporal lob (MTL/ ITL) ile inferior parietal lobüldür (IPL). DMN beynin herhangi bir dış uyaranla meşgul olmadığında ya da bir görev yerine getirmediğinde çalışan ağıdır. DMN başlıca şu durumlarda aktive olur: *öz farkındalık, öz referans ve kendilik düşünceleri* (kişinin kendi duyguları, benliği ve eylemleri hakkında düşünmesi, içsel diyaloglar), *ahlaki muhakeme* (bir eylemin veya sosyal bir olayın iyi/kötü olduğu hakkında düşünme), *zihin kuramı* (başkalarının düşüncesini, inancını, duygularını anlamaya ve/veya tahmin etmeye çalışma, ve başkalarıyla kendi ilişkilerini analiz etme), *zihinde gezinme* (geçmiş olayları hatırlama veya gelecekte olması olası alayları düşünme), *yaratıcı bir şeyler üretmek için hayal kurma* [33, 34].

2. Dorsal Dikkat Ağı (Dorsal Attention Network - DAN)

DAN, *dorsal frontoparietal network* olarak da bilinir. Ana hub'ları frontal göz alanları (FEF) ve intraparietal sulkusdur. Bu ağ, özellikle görsel mekansal dikkatin istemli sürdürülmesinde başroldedir. DAN başlıca şu durumlarda aktive olur: *dikkatimizi bir hedefe veya bir göreve bilinçli bir şekilde yönlendirme* (kitap okurken veya bir sunumu izlerken dikkatimizi sürdürebilme), *dikkati belirli bir mekânsal bölgeye odaklama* (bir haritada hedef bir noktayı bulmaya çalışırken, göz hareketlerinizi yönlendirme), d*uyusal çevreden gelen bilgilerin hangilerinin önemli olduğunu belirleme* (trafik ışığını beklerken dikkatinizin yayalara ya da diğer araçlara odaklanması) [35, 36].

3. Ventral Dikkat Ağı (Ventral Attention Network - VAN)

VAN, sağ yarıkürede daha baskındır ve ana hub'ları temporoparietal bileşke (TPJ) ve ventral inferior frontal girusdur. VAN başlıca şu durumlarda aktive olur: *Beklenmedik uyaranlara dikkati hızlı bir şekilde yeniden yönlendirmek* (bir toplantı sırasında aniden bir patlama sesi duyulması gibi) [36].

4. Önemlilik / Dikkat Çekicilik Ağı (Salience Network)

SN, *mid-cingulo-insular network* (M-CIN) olarak da anılır. Ana hub'ları ön insula, dorsal anterior singulat korteks (ASK)'dir. Temel görevi önemli uyaranları algılamak ve dikkati bu uyaranlara yönlendirmektir. Bu uyaranlar dış çevreden gelebilir (örn. bir ambulans sesi) veya içsel olabilir (örn. açlık hissi). Başka bir deyişle hem içsel hem de dışsal uyaranlar arasında hızlı bir şekilde geçiş yapmamızı sağlar ve dikkati önemli uyaranlara yönlendiren bir '*değişim düğmesi*' gibi çalışır. Yani bir orkestra şefi gibi neyin daha ön plana çıkacağını belirler.

SN ve VAN birbirlerine benzer rollerde aktive olurlar ancak en önemli farkları SN daha geniş bir sistemdir ve yalnızca dikkati değil, aynı zamanda önemli uyaranları algılamayı ve bunlara karşı fiziksel ve zihinsel hazırlık yapmayı içerir. VAN ise daha dar bir işleve sahiptir ve dikkatin istemsiz ve ani olarak yönlendirilmesine odaklanır [37].

5. Santral Yönetici Ağı (Central Executive Network - CEN)

CEN, *frontoparietal network* olarak da bilinir. Ana hub'ları dorsolateral prefrontal korteks (dlPFC), dorsal ASK, posterior parietal korteks, frontal göz alanını

içeren bölgelerden oluşur. En önemli görevi üst düzey kontrol ve karar sistemidir. Yani tercihleri basitten (abur cubur yemek-sağlıklı beslenmek), karmaşığa (üniversitede hangi bölümü seçeceksin) kadar işleme kapasitesine sahiptir.

Meditasyon

Meditasyon sözcüğü latince *derin düşünme* anlamına gelir. Meditasyon, kişinin refleksif düşünce, duygu ve davranışlardan korunmak için dikkatini ve farkındalığını arttırmak amaçlı yapılan zihinsel egzersizlerdir. Sinirbilim açısından tanımı ise kişinin temel nöropsikolojik kapasitesini geliştirmek için dikkatini odaklaması ve duygu ve düşüncelerini düzenlemesini amaçlayan bir kognitif eğitim biçimidir. En temel amacı zihni ve dolayısıyla bedeni rahatlatmak ve sakinleştirmek olan meditasyon aslında bir şemsiye terimdir ve 300'den fazla farklı meditasyon tekniği olduğu söylenmektedir. Ancak günümüze kadar gelen ve yaygın olarak 20 teknik bilinmektedir.

Çok tanrılı bir din olan Hinduizm ve ardından bugün daha çok Buda olarak bilinen Siddhartha Gautama tarafından kurulan Budizm öğretisi sayesinde tanınmış ve yaygınlaşmıştır. Tarihsel süreç içerisinde meditasyon büyük ölçüde Budizme mal edilsede aslında tüm dinlerde, hatta tüm insan topluluklarında çeşitli formlarda kendini gösterir. Japonya'da Zen, Çin'de Taoizm, İslamiyette tefekkür gibi. Ancak en temel amacı kişinin iç huzurunu arttırmak olan meditasyon veya benzeri deneyimler yüzyıllar boyunca sadece doğu kültürünün bir ürünü olarak kalmıştır.

Meditasyonla batının tanışması Alman yazar Herman Hesse'nin *Siddhartha* adlı kitabıyla olmuştur. Almanca olarak 1. Dünya savaşının sonlarında yazılan kitabın baş kahramanı olan Siddhartha da Buda gibi bir prenstir. Ana çatısı meditasyon olan Budizm öğretisinin ezoterik yönlerinin işlendiği kitap yazımından yaklaşık 30 yıl sonra Amerika'da ingilizceye çevrilmiş ve sonrasında özellikle de çok daha fazla '*batılı*' Buda'yla ve onun öğretisi olan Budizm ile tanışmıştır. Doğu ve Batı felsefelerinin başarılı bir birleşimi olduğu kabul edilen bu eseriyle Herman Hesse 1946 yılında Nobel Edebiyat Ödülü'nü alır.

Meditasyon teknikleri genel olarak *odaklanmış* ve *açık izleme* yöntemleri olarak iki ana başlıkta sınıflandırılır. Odaklanmış yöntemler, nefes, çevredeki bir uyaran veya mantralar gibi belirli nesnelere dikkati yönlendirmeyi içerirken; açık izleme, zihinsel olayların farkındalığı ve bilinçli farkındalık gibi uygulamaları kapsar.

1. Mindfulness Meditasyonu

Mindfulness kavramı ilk kez 1979 yılında moleküler biyoloji uzmanı olan Prof. Dr. Jon Kabat-Zinn tarafından ortaya atılmıştır. Mindfulness kelimesi başta ingilizcede zihin anlamına gelen *mind* ve dolu anlamına gelen *full* kelimelerinin birleşimiyle oluşmuş, ardından full'deki 'l''lerden biri çıkarılarak mindfulness olarak kullanıma girmiştir. Aslında mindfulness kelimesinin ingilizce olarak da tam bir karşılığı olmamakla beraber Türkçe'ye bilinçli farkındalık olarak çevrilmiştir. Bilinçli farkındalık deyiminin birebir ingilizce karşılığı *'conscious awareness'* olsa da mindfulness kelimesinin tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde olan popülaritesi nedeniyle yaygın bir şekilde kullanıma girmiştir.

Her zaman doğu mistisizmine ilgi duyan ve temel amacı zihin-beden bağlantısını anlamak için Batı bilimi ile Doğu meditasyon uygulamalarını birleştirmek olan Dr. Zinn, Massachusetts Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kanser hastalarının ağrı ve acılarını azaltmak için Stres Azaltma Kliniğinde ilk çalışmalarına başlamıştır. Dr. Zinn'in alana en büyük katkısı, mindfulness uygulamasının temelini oluşturan meditasyon uygulamalarını seküler bir şekilde modern tıbba entegre etmesidir. Geliştirdiği *Mindfulness Temelli Stres Azaltma (Mindfulness-Based Stress Reduction - MBSR)* programı, başta kanser hastaları olmak üzere tüm hastaların yaşam kalitesini artırmak için tasarlanmış sekiz haftalık bir eğitim programıdır. Günümüzde stresle başa çıkmak, ağrıyı yönetmek ve genel iyilik halini artırmak amacıyla dünya çapında hastanelerde, kliniklerde ve terapilerde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Dr.Zinn mindfulness'ı '*dikkatimizi, geçmişi yargılamadan, gelecekle ilgili endişeler duymadan bulunduğumuz ana getirmek*' olarak tanımlar. Ancak MBSR eğitimleri sadece dikkati ana getirmek değildir. Dr. Zinn MBSR eğitimleri sırasında katılımcılardan bazı tutumları hayatlarına dahil etmelerinin olmazsa olmaz bir koşul olduğunu da belirtir. Bu tutumlar: *başlangıç ruhunu hep yaşatmak, yargılarını farketmek, sabretmek, akışına bırakmak, güven duymak, kabul ve olmuyorsa bırakmaktır.* Bu 8 haftalık eğitimlerde her hafta farklı bir konu işlenir ve bolca meditasyon ve nefes egzersizi yapılır. Bu konu başlıkları ana hatlarıyla şöyle özetlenebilir:

beynimizdeki otomatik pilotu farketmek, algılarımızı ve bunların üzerimizdeki etkileri, stres ve stres verdiğimiz yanıt tarzı, zorlayıcı duyguları farketmek ve onlarla devam etmek, mindful iletişim ve mindfulness'ı günlük yaşamımıza dahil etmek [38].

2. Alzheimer Demansından Korunmada Mindfulness

Alzheimer demansının ilk olarak tanımlanmasından bugüne kadar hastalığın nöropatogenezi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak bu çalışmaların hemen hepsi amiloid plak ve nörofibriler yumakların neden olduğu nöron ve sinaps kaybı ve nörotransmitter değişikliklerine yani sadece yapısal bozulmalara odaklanmıştır. Oysa diğer tüm nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi Alzheimer demansı da, yalnızca belirli beyin bölgelerinde görülen hasarlarla sınırlı bir süreç değil, aynı zamanda bu bölgeler arasındaki bağlantıların bozulmaya da neden olmaktadır. Hatta son zamanlarda nörodejeneratif hastalıklar için bir grup tarafından nexopati (network-paties) terimi bile kullanılmıştır. Ağ dejenerasyonu hipotezi olarak anılan bu durumda nörodejeneratif hastalıklarda, bu hastalığa özgü oluşan nöropatolojinin özellikle spesifik ağlarda başlayıp yayıldığı ve ağ fonksiyonunu bozduğu ileri sürülmektedir [39, 40, 41].

Son yıllarda mindfulness'ın nörobilimsel temeli ile ilgili çok sayıda araştırma yayınlanmıştır. Mindfulness'ın Alzheimer demansından korunmadaki etkisini konunun karmaşıklığı ve literatürün zenginliği nedeniyle 3 ana başlıkta toplamak daha yararlı olacaktır: *Alzheimer demansında bozulan geniş ölçekli beyin ağlarınının düzelmesini sağlayarak, stresi azaltarak* ve *nöroinflamasyonu azaltarak*.

3.3.Alzheimer demansında bozulan geniş ölçekli beyin ağlarının düzelmesini sağlayarak: Bilindiği gibi Alzheimer demansında amiloid plaklar hastanın kliniğinden yıllar önce oluşmaya başlarken nörofibriler yumaklar hastalığın gidişatı ile daha paralel bir gidiş sergiler [42]. Büyük bir kohortta yapılan bir çalışmada Alzheimer demansının preklinik en erken evresinde hastanın PET'de glukoz hipometabolizması ve kranial MR görüntülemesinde atrofi henüz tespit edilmemişken Aβ fibrillerinin DMN'nin ana hubları olan PSK, medial PFK ve prekuneusda birikmeye başladığı ve daha sonra beyin bağlantısının etkilendiği gösterilmiştir. Yani henüz yapısal bir bozulma gösterilemeden bile fonksiyonel bağlantısallıkta etkilenmenin başlamış olduğu görülmektedir [43]. Badhwar ve arkadaşlarının RsfMR görüntülemesi kullanarak Alzheimer demansı ve hafif bilişsel bozukluktaki fonksiyonel bağlantı değişikliklerinin tutarlılığını incelemek için yaptıkları bir meta-analizde Alzheimer demansı ve hafif bilişsel bozuklukta DMN, SN ve limbik ağlarda tutarlı değişiklikler bulmuş ve RsfMR görüntülemesinin Alzheimer demansının bir biyobelirteci olarak kullanımını söz konusu olabileceği belirtmişlerdir [44]. Başka bir çalışmada kognitif olarak normal ama Pittsburgh bileşiği B (+) kişilerde RsfMR görüntülemesinde Alzheimer demansı grubuna benzer şekilde ve yönde, precuneus, hippokampus, parahippokampus, ASK, PSK, girus rektus, superior prekuneus ve oksipital kortekste önemli farklılıklar gösterilmiştir [45]. Ayrıca hastalığın erken evrelerinden itibaren sadece DMN'de değil diğer SN dahil pek çok DDA'larda hem kendi ağının içinde (intra-network) hem de diğer ağlarla olan bağlantısallığında (inter-network) azalma olduğu gösterilmiştir. Meditasyon yapan kişilerin yapmayanlara göre özellikle DDA'larının bağlantısallıktaki artışı pek çok çalışmada gösterilmiştir. SPECT ile beyin kan akımının (BKA) değerlendirildiği bir çalışmada meditasyon yapan grupta prefrontal korteks, parietal korteks, talamus, putamen, kaudat ve orta beyin bölgelerinde BKA değerlerinin meditasyon yapmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiş [46].

4. Stresi azaltarak: Stresin ve buna bağlı olarak artan allostatik yükün artmasının kardiyovasküler ve immünolojik sistem üzerindeki etkileri çok iyi bilinmekle beraber başta Alzheimer demansı olmak üzere tüm diğer nörodejeneratif hastalıklardaki rolü çok da aydınlatılabilmiş bir konu değildir. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar allostatik yükün artmasının hem nöroinflamasyonu ve oksitadif stresi tetiklediğini, hem insülin sinyalizasyonu ve kan-beyin bariyerini bozduğunu, hem de immün sistem yanıtını değiştirdiği gösterilmiştir. Bunlar da patojenik toksinler, ateroskleroz, hipertansiyon ve farklı epigenetik mekanizmalarla bir araya gelerek tüm nörodejeneratif hastalıklar için ciddi bir zemin hazırlamaktadır.

Song ve arkadaşlarının post travmatik stres bozukluğu (PTSB) olan hastalarda yaptığı 21 yıllık bir gözlem bir çalışmasında PTSB'si olanlarda hem eşleştirilmiş kohortdan hem de kardeş kohortundan istatiksel olarak daha fazla Alzheimer ve vasküler demans geliştirdikleri bildirilmiştir [47]. 38-60 yaş kadınların alındığı çok büyük bir kohortla yapılan 35 yıllık takipli bir diğer çalışmada kişiler belli aralıklarla 5 kez değerlendirilmiş ve stres olmadığını bildiren

kadınlara göre stresli orta yaşlı kadınlarda daha yüksek Alzheimer ve vasküler demans geliştiği rapor edilmiştir. Stresin özellikle de Alzheimer ve vasküler demans için ciddi bir risk faktörü olduğuna dair çok sayıda büyük örneklemlerle yapılmış çalışmalar bulunmaktadır [48].

MBSR eğitimlerinin temel amacı stres yönetimi öğretmektir. Yakın tarihli bir çalışmada MBSR eğitimleri ve sık kullanılan bir SSRI olan essitalopram karşılaştırılmış ve yaygın anksiyete bozukluğu olan kişilerde aynı olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir [49].

5. Nöroinflamasyonu azaltarak: Nöroinflamasyon beynin endojen ve ekzojen etmenlere karşı bir savunma mekanizmasıdır. Ancak kronik hale geldiğinde hem proinflamatuar sitokinlerin salınımı arttırır hem de immün elemanların çalışmasını bozar. Bu da bazı hastalık ilişkili genlerde meydana gelen tek nokta mutasyonlarını tetikler ve yaşlanma ve epigenetik değişiklikler ile beraber tüm nörolojik hastalıklara zemin hazırlanmış olur.

Mindfulness'ın immün sistem (IS) üzerinde etkilerini inceleyen 20 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği ilk kapsamlı derlemede meditasyon sonrası proinflamatuar protein (NF-κB ve CRP) düzeylerinde azalma ve IS'in düzenleyicisi olan CD4+ düzeylerinde ve telomeraz aktivitesinde artma olduğu bildirilmiştir [50]. Konu ile ilgili 45 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde ise mindfulness meditasyonunun stres belirteçleri üzerindeki nörobiyolojik etkilerini araştırılmış ve meditasyon yapan grupta kan basıncında, kalp hızında, kortizol düzeyinde, periferik inflamatuar sitokinlerde ve trigliserid düzeylerinde düşme olduğu gösterilmiştir [51].

Her ne kadar konuyla ilgili olarak kanıta dayalı çok sayıda araştırma yapılsa ve literatür oldukça zengin olsa da mindfulness ile ilgili şüpheler özellikle de akademik çevrelerde devam etmektedir ve bunun da başlıca nedenleri arasında konuyla ilgili yapılan çalışmalarda örneklem sayısında, çalışma dizaynında ve teknik konularda yetersizlikler olması; bir kısım çevrelerce mindfulness'ın üzerine yapıştırılan 'spiritüel' damgası ve fazlaca popüler olması sayılabilir.

Mindfulness'ın bir inanç veya dini bir sembol olmadığının ve psikolojide bilişsel davranışcı terapilerde 3. kuşak terapilerin temelini oluşturan bir yaklaşım olduğunun da bilinmesi çok önemlidir. Mindfulness'ı temel alan terapiler ise başta Mindfulness Temelli Stres Azaltma (MBSR) eğitimleri yanı sıra Mindfulness Temelli Bilişsel Terapi (Mindfulness Based Cognitive Therapy- MBCT), Mindful Özşefkat Terapisi (Mindfull Compassion Therapy-MCT), Kabul ve Kararlılık Terapisi (Acceptance and Commitment Therapy-ACT) ve Diyalektik Davranışcı Terapi (Dialectical-Behavioral Therapy)'dir.

Doğal olarak bunun nörolojik mekanizmasını açıklamak da sinirbilimle uğraşan herkese düşmektedir. Sonuç olarak, bugün için sinirbilim ve nörogörüntüleme tekniklerindeki ilerlemeler sayesinde Alzheimer demansının başta DMN olmak üzere hemen hemen tüm DDA'ların fonksiyonel bağlantısallıklarında bozulmaya neden olduğunu ayrıntılı olarak biliyoruz. Bir başka deyişle Alzheimer demansı, yalnızca belirli beyin bölgelerinde görülen yapısal bozulmalarla sınırlı bir süreç değil aynı zamanda bu bölgeler arasındaki bağlantıların bozulmasıyla da karakterize edilen bir *bağlantısızlık sendromu* (diskonneksiyon sendromu) olarak görülebilir.

Geniş ölçekli beyin ağlarının Alzheimer üzerindeki etkilerini anlamak, hastalığın karmaşık mekanizmalarını çözmek için bize yeni bir yol haritası sunar. Bu ağların bozulma dinamiklerini keşfetmek, yalnızca erken tanı ve tedavi stratejilerini geliştirmekle kalmaz, aynı zamanda insan beyninin hastalıklara karşı direnç kapasitesini artıracak yenilikçi yaklaşımlar geliştirmemize de kapı aralar. Mindfulness, beynin geniş ölçekli ağları arasında bir "*iletişim düzenleyicis*i" görevi görür. Mindfulness pratikleri DMN gibi içsel süreçlerden gelen otomatik düşünce kalıplarını azaltırken, SN ve CEN gibi ağların işlevselliğini arttırır. Sonuç olarak, mindfulness yalnızca bireyin anda kalma yetisini geliştirmekle kalmaz aynı zamanda beyin sağlığını koruma ve nörolojik hastalıklarla mücadele için güçlü bir araç sunar.

Alzheimer Hastalığında Fitoterapi ve Aromaterapi

Alzheimer hastalığı (AH), amiloid-beta (Aβ) plaklarının birikimi, tau protein hiperfosforilasyonu, sinaptik disfonksiyon ve kronik nöroinflamasyon gibi çoklu patolojik mekanizmalarla ilişkili bir nörodejeneratif hastalıktır. Mevcut tedaviler semptomatik yönetim sağlasa da tamamlayıcı yaklaşımlar arasında fitoterapi ve aromaterapi dikkat çekmektedir. Bu yöntemlerin patofizyolojik mekanizmaları hedef alarak hem nöroprotektif hem de semptom iyileştirici etkiler gösterebileceği düşünülmektedir [52].

Fitoterapi: Tanım ve Genel İlkeler

Fitoterapi, hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde bitkisel kaynaklı doğal ürünlerin kullanıldığı, bilimsel temellere dayalı bir tedavi yaklaşımıdır. Bitkilerden elde edilen ekstraktlar, izole edilen aktif bileşenler ve bunların formülasyonları, antioksidan, antiinflamatuar, nöroprotektif ve nörotrofik etkiler gösterebilecek biyoaktif moleküller içerir. Fitoterapide kullanılan bazı ana kimyasal bileşik sınıfları şunlardır:

1. **Polifenoller:** Antioksidan etkileriyle bilinen bu grup, flavonoidler, stilbenoidler (ör. resveratrol) ve fenolik asitleri içerir.
2. **Terpenoidler:** Genellikle uçucu yağların ana bileşenleridir ve anti-enflamatuar özellikler gösterebileceği öne sürülmektedir (ör. ginsenosid, limonen).
3. **Alkaloidler:** Sinir sistemi üzerinde etkili olabilen azot içeren bileşiklerdir (ör. galantamin).
4. **Saponinler:** Hücre zarlarında koruyucu etkiler gösterebileceği belirtilmiştir (ör. ginsenosidler).

Bitkisel tedavilerin etkinliği, kimyasal bileşim, dozaj, biyoyararlanım ve kullanım süresi gibi faktörlere bağlıdır. Ancak fitoterapinin etkinliğini desteklemek için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ve bu çalışmaların sonuçlarına dayalı standardizasyon protokollerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Fitoterapide Kullanılan Başlıca Bitkiler ve Kimyasal Yapıları

1. **Ginkgo Biloba:** Çin tıbbında geleneksel olarak kullanılan, bilişsel işlevleri destekleyen en yaygın bitkilerden biridir. Ginkgolidler (ör. ginkgolid A, B, C) ve flavonoid glikozitler içerir. Bu bileşiklerin serbest radikalleri nötralize ederek oksidatif stresi azaltabileceği öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda Ginkgo biloba'nın antioksidan ve antiinflamatuar özellikleri sayesinde amiloid-beta toksisitesini önleyebileceği, mikroglial aktivasyonu baskılayabileceği ve kan-beyin bariyerini güçlendirebileceği rapor edilmiştir [53].
2. **Curcumin (Zerdeçal):** Curcumin, zerdeçal bitkisinden (*Curcuma longa*) elde edilen bir polifenoldür. Curcumin, diferüloil metan yapısında bir bileşiktir. Hidroksil ve metoksi gruplarının varlığı güçlü antioksidan özellikler sağlayabilir. Çeşitli araştırmalar curcuminin amiloid-beta plaklarının agregasyonunu önleyebileceğini, tau protein hiperfosforilasyonunu azaltabileceğini ve inflamatuar sitokinlerin (ör. IL-6, TNF-α) salınımını baskılayabileceğini öne sürmektedir [54]. Ayrıca nöronlarda apopitozu engelleyerek sinaptik plastisiteyi koruyabileceği belirtilmiştir [55].
3. **Panax Ginseng:** Panax ginseng, adaptogen özelliklere sahip bir bitkidir ve bilişsel fonksiyonları destekleme potansiyeline sahiptir. Ginsenosidler (ör. Rb1, Rg1) adı verilen steroidal saponinler içerir. Yapılan bazı çalışmalarda Panax ginseng'in kolinerjik sistemi destekleyebileceği, BDNF düzeylerini artırabileceği ve oksidatif stresle mücadele edebileceği rapor edilmiştir. Ayrıca mitokondriyal disfonksiyonu düzelterek enerji metabolizmasını optimize edebileceği öne sürülmektedir [56].
4. **Resveratrol:** Resveratrol, üzüm kabuğunda ve kırmızı şarapta bulunan bir stilbenoiddir. Stilbenoid yapısındaki hidroksil grupları, resveratrolün güçlü bir antioksidan olmasını sağlayabilir. Bazı araştırmalar Nrf2 sinyal yolunu aktive ederek hücresel antioksidan savunma sistemlerini güçlendirebileceğini ve SIRT1 aktivasyonunu arttırarak nöronal yaşlanmayı yavaşlatabileceğini göstermektedir [57].

Aromaterapi: Tanım, Tarihçe ve Bilimsel Temeller

Aromaterapi, bitkisel uçucu yağların fiziksel ve zihinsel sağlık üzerinde terapötik etkiler sağlamak amacıyla kullanıldığı bir tamamlayıcı tıp yöntemidir. Kokuların limbik sistem üzerindeki etkisi, ruh hali düzenlemesi ve stres azaltma gibi çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır. Bu yöntem antik çağlardan beri kullanılmakta olup Eski Mısır ve Çin tıbbında kokulu yağlar, dini ritüellerde ve sağlık uygulamalarında önemli bir yere sahip olmuştur. Bilimsel olarak aromaterapi, uçucu yağların kimyasal bileşenlerinin sinir sistemi üzerindeki etkileriyle ilişkilidir. Örneğin lavanta yağı gibi bazı uçucu yağların gama-aminobütirik asit (GABA) reseptörlerini modüle

ederek anksiyete giderici etkiler gösterebildiği rapor edilmiştir. Ayrıca, uçucu yağların antioksidan ve antiinflamatuar özelliklere sahip olduğu ve Alzheimer hastalarında nöroprotektif etkiler sağlayabileceği düşünülmektedir [58,59].

Aromaterapide Kullanılan Uçucu Yağlar ve Kimyasal Yapıları

1. **Lavanta Yağı:** Lavanta yağı, *Lavandula angustifolia* bitkisinden elde edilir ve yaygın olarak stres ve anksiyete yönetiminde kullanılır. Ana bileşenleri linalool ve linalil asetattır. Bu bileşiklerin GABA reseptörlerini modüle ederek yatıştırıcı etkiler gösterebileceği düşünülmektedir. Lavanta yağının HPA eksenini düzenleyerek kortizol seviyelerini düşürebileceği ve nöroinflamasyonu baskılayabileceği bazı çalışmalarda öne sürülmüştür [58].
2. **Biberiye Yağı:** Biberiye yağı, hafıza ve dikkat fonksiyonlarını destekleyebileceği belirtilen bir uçucu yağdır. Ana bileşenleri sineol, kafur ve borneoldür. Asetilkolin esteraz inhibisyonu sağlayarak kolinerjik fonksiyonu destekleyebileceği öne sürülmüştür. Sinaptik iletimi iyileştirebileceği ve nöroinflamasyonu azaltabileceği bazı çalışmalarda rapor edilmiştir [60].
3. **Limon Yağı:** Ana bileşeni limonen olan limon yağı, beta-pinene ve gama-terpinene içerir. Antioksidan özellikler taşıdığı ve serbest radikal hasarını azaltarak bilişsel işlevleri destekleyebileceği öne sürülmüştür [61].

Meta-analizlerde, uçucu yağların etkinliğinin bireysel farklılıklara bağlı olarak değişebileceği, ancak güvenli kullanım için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir [59].

Alzheimer Hastalığında Yoga

Yoga, zihin-beden etkileşimini temel alan, meditasyon, nefes kontrolü ve fiziksel duruşları içeren eski bir uygulamadır. İlk olarak Hindistan'da yaklaşık 5.000 yıl önce ortaya çıkan bu uygulama, fiziksel ve zihinsel dengeyi sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Modern bilim, yoga tekniklerinin stres hormonlarını düzenlediğini ve nörolojik sağlığı desteklediğini öne sürmektedir. Alzheimer hastalığı bağlamında yoga nöroprotektif etkiler sağlayabileceği düşünülen bir tamamlayıcı terapi olarak değerlendirilmektedir.

1. Nöroplastisite ve Yoga: Yoga, beyin plastisitesini artırma potansiyeline sahiptir. Araştırmalar düzenli yoga pratiğinin hippokampal hacmi koruyabileceğini ve BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) seviyelerini arttırabileceğini öne sürmektedir. Bu etkiler özellikle erken evre Alzheimer hastalarında bilişsel işlevlerin sürdürülmesine katkıda bulunabilir [62].

Yoga ve meditasyonun, özellikle dikkat ve çalışma belleği gibi bilişsel alanları iyileştirdiği rapor edilmiştir. Yoga uygulamalarının anterior singulat korteks, prefrontal korteks ve hippokampus gibi bölgelerdeki sinirsel aktiviteyi arttırabileceği düşünülmektedir. Bu bölgelerdeki etkinliğin, Alzheimer hastalığında bilişsel işlevlerin korunmasına yardımcı olabileceği belirtilmiştir [62, 63]. Çalışmalar, yoga uygulamalarının Alzheimer hastalarında bilişsel işlevler ve genel yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini anlamak için daha fazla kanıta ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır.

Yoga, fitoterapi ve aromaterapi bireysel hasta ihtiyaçlarına göre şekillendirilip farmakolojik tedavilerle birleştirildiğinde Alzheimer hastalarının yaşam kalitesini arttırma potansiyeline sahip umut verici tamamlayıcı yaklaşımlar olarak değerlendirilmektedir. Bu yaklaşımlar, hastalığın çok yönlü doğasına uyum sağlayarak hem bilişsel hem de psikolojik semptomların yönetiminde etkili bir bütüncül strateji sunabilir. Ancak:

- Etkinliklerini desteklemek için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.
- Kullanım protokollerinin standartlaştırılması ve bireysel hasta ihtiyaçlarına uygun şekilde optimize edilmesi önemlidir.
- Klinik uygulamalarda güvenli kullanım için uzman rehberliği önerilmektedir.

Bu yaklaşımlar, farmakolojik tedavilere entegre edildiğinde Alzheimer hastalarının yaşam kalitesini arttırmada etkili bir rol oynayabilir [52].

Kaynaklar

1. Dyer SM, Harrison SL, Laver K, Whitehead C, Crotty M. An overview of systematic reviews of pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. Int Psychogeriatrics 2018; 30:295-309.
2. Jiménez-Palomares M, Garrido-Ardila EM, Chávez-Bravo E, Torres-Piles ST, González-Sánchez B, Rodríguez-Mansilla, MJ, et al. Benefits of music therapy in the cognitive impairments of Alzheimer's-type dementia: a systematic review. J. Clin. Med 2024; 13:2042. doi: 10.3390/jcm13072042
3. Rajendran K, Krishnan UM. Mechanistic insights and emerging therapeutic stratagems for Alzheimer's disease. Ageing Res. Rev 2024; 97:102309. doi: 10.1016/j.arr.2024.102309
4. Ting B, Su CH, Chen D, Hsu WT, Tsai CL, Lin PY, et al. The sound of memory: investigating music therapy's cognitive benefits in patients with dementia-a network meta-analysis of randomized controlled trials. J. Pers. Med 2024; 14:497. doi: 10.3390/jpm14050497
5. Wang L-Y, Pei J, Zhan Y-J, Cai Y-W. Overview of meta-analyses of five non-pharmacological interventions for Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci 2020;12: 594432.
6. García-Navarro EB, Buzón-Pérez A, Cabillas-Romero M. Effect of music therapy as a non-pharmacological measure applied to Alzheimer's disease patients: a systematic review. Nurs. Rep 2022; 12: 775-790. doi: 10.3390/nursrep12040076
7. Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müzik Terapisi Anabilim Dalı. https://www.anadolu.edu.tr/akademik/enstituler/2099/muzik-terapisi-anabilim-dali/bolum-genel-bilgi [Erişim tarihi: 01. 01. 2025].
8. Torun Ş. Sağlık Alanında Müzik Temelli Uygulamalar: Müzik terapi, Müzik Tıbbı ve Diğerleri. Torun Ş, editör. Müzik Terapi, Müzik Tıbbı ve Müzik Temelli Diğer Uygulamalar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri 2020. p. 9-19.
9. Torun Ş. Kanıta dayalı müzik terapisi uygulamalarında müziğin rolü. Anadolu Tıbbi Dergisi 2022; [2]:1-12.
10. Torun Ş. Nörolojik Hastalıklarda Müzik Terapi ve Müzik Uygulamaları. Mutluay F, editör. Nörolojik Hastalıklarda Fizyoterapi ve Rehabilitasyon. Ankara: Türkiye Klinikleri 2018. p.71-8.
11. Jacobsen JH, Stelzer J, Fritz TH, Chételat G, La Joie R, Turner R. Why musical memory can be preserved in advanced Alzheimer's disease. Brain 2015; 138(Pt 8): 2438-50. doi: 10.1093/brain/awv135.
12. Juslin PN, Västfjäll D. Emotional responses to music: The need to consider underlying mechanisms. Behavioral and Brain Sciences 2008;31[5]:559-575. doi:10.1017/S0140525X08005293
13. Irish M, Cunningham CJ, Walsh JB, Coakley D, Lawlor BA, Robertson IH, Coen RF. Investigating the enhancing effect of music on autobiographical memory in mild Alzheimer's disease. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2006; 22: 108-120. PMID: 16717466.
14. Cuddy LL, Sikka R, Silveira K, Bai S, Vanstone A. Music-evoked autobiographical memories (MEAMs) in Alzheimer disease: Evidence for a positivity effect. Cogent Psychology 2017; 4: 244-256.
15. Simmons-Stern NR, Budson AE, Ally BA. Music as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease. Neuropsychologia 2010; 48: 3164-3167.
16. Gómez Gallego M, Gómez García J. Music therapy and Alzheimer's disease: Cognitive, psychological, and behavioural effects. Neurology 2017; 32: 300-308.
17. Mcdermott O, Crellin N, Ridder HM, Orrell M. Music therapy in dementia: A narrative synthesis systematic review. International Journal of Geriatric Psychiatry 2013; 28: 781-794.
18. Guétin S, Portet F, Picot MC, Pommié C, Messaoudi M, Djabelkir L, et.al. Effect of music therapy on anxiety and depression in patients with Alzheimer's type dementia: Randomised, controlled study. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2009; 28: 36-46.
19. Pettigrew C, Soldan A. Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. Curr Neurol Neurosci Rep 2019; 19 [1]:1.
20. Torun Ş. Müzik terapide aktif yaklaşımlar ve nörokreatif müzik terapi. Torun Ş, editör. Müzik Terapi, Müzik Tıbbı ve Müzik Temelli Diğer Uygulamalar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.20-30.
21. Mahmood D, Nisar H, Yap VV, Tsai CY. The Effect of Music Listening on EEG Functional Connectivity of Brain: A Short-Duration and Long-Duration Study. Mathematics 2022; 10: 349. doi.org/10.3390/math10030349
22. Matziorinis AM, Koelsch S. The promise of music therapy for Alzheimer's disease: A review. Ann N Y Acad Sci. 2022; 1516 [1]: 11-17. doi: 10.1111/nyas.14864.
23. van der Steen JT, Smaling HJ, van der Wouden JC, Bruinsma MS, Scholten RJ, Vink AC. Music-based therapeutic interventions for people with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jul 23;7[7]:CD003477. doi: 10.1002/14651858.CD003477.pub4.
24. Ito E, Nouchi R, Dinet J, Cheng C-H, Husebø BS. The Effect of Music-Based Intervention on General Cognitive and Executive Functions, and Episodic Memory in People with Mild Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Randomized Controlled Trials. Healthcare. 2022; 10[8]:1462. doi.org/10.3390/healthcare10081462

25. Moreno-Morales C, Calero R, Moreno-Morales P, Pintado C. Music Therapy in the Treatment of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2020 May 19;7:160. doi: 10.3389/fmed.2020.00160.
26. Torun Ş. Alzheimer Hastalığı Bakımında Müzikten Nasıl Yararlanabiliriz? Türkiye Alzheimer Derneği Marmara Şubesi Yayınları. https://www.alzheimerdernegi.org.tr/wp-content/uploads/2023/05/Muzik-Terapi.pdf [Erişim Tarihi: 01. 01. 2025].
27. Fowler LN. Fowler's self-instruction in phrenology andphysiology. London: Lorenzo N. Fowler, 1895.
28. Brodmann, K. [1908]. Beiträege zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde. VII. Mitteilung: Die cytoarchitektonisch Cortexgliederung der Halbaffen (Lemuriden). J Psychol Neurol, 10, 287-363.
29. Ning Y, Zheng S, Feng S, Li K, Jia H. Altered Functional Connectivity and Topological Organization of Brain Networks Correlate to Cognitive Impairments After Sleep Deprivation. Nat Sci Sleep. 2022 Jul 15;14:1285-1297. doi: 10.2147/NSS.S366224. PMID: 35873714; PMCID: PMC9296880.
30. Mesulam, M.M. [1990] Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. Ann. Neurol. 28, 597-613
31. Bressler SL, Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. Trends Cogn Sci. 2010 Jun;14[6]:277-90. doi: 10.1016/j.tics.2010.04.004. Epub 2010 May 20.
32. Raichle ME. Two views of brain function. Trends Cogn Sci. 2010 Apr;14[4]:180-90. doi: 10.1016/j.tics.2010.01.008. Epub 2010 Mar 4.
33. Raichle, M.E. et al. [2001] A default mode of brain function. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98, 676-682
34. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL [2008] The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. Ann N Y Acad Sci 1124: 1-38.
35. Fox, M.D. et al. [2005] The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102, 9673-9678
36. Shulman, G.L. et al. [2009] Interaction of stimulus-driven reorienting and expectation in ventral and dorsal frontoparietal and basal ganglia-cortical networks. J. Neurosci. 29, 4392-4407.
37. Seeley, W.W. et al. [2007] Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. J. Neurosci. 27, 2349-2356.
38. Ludwig, David S, and Jon Kabat-Zinn. "Mindfulness in medicine." JAMA vol. 300,11 [2008]: 1350-2. doi:10.1001/jama.300.11.1350
39. Warren JD, Rohrer JD, Schott JM, Fox NC, Hardy J, Rossor MN. Molecular nexopathies: a new paradigm of neurodegenerative disease. Trends Neurosci. 2013 Oct;36[10]:561-9. doi: 10.1016/j.tins.2013.06.007. Epub 2013 Jul 19.
40. Palop, Jorge J, and Lennart Mucke. "Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer disease" Nature reviews.Neuroscience vol.17,12[2016]:777-792.
41. Seeley, W.W. et al. [2009] Neurodegenerative diseases target large- scale human brain networks. Neuron 62, 42-52
42. Sperling R, Mormino E, Johnson K [2014] The evolution of preclinical Alzheimer's disease: implications for prevention trials. Neuron 84:608-22.
43. Palmqvist S, Schöll M, Strandberg O, Mattsson N, Stomrud E, Zetterberg H et al. Earliest accumulation of β-amyloid occurs within the default-mode network and concurrently affects brain connectivity. Nat Commun. 2017 Oct 31;8[1]:1214. doi: 10.1038/s41467-017-01150-x.
44. Badhwar A, Tam A, Dansereau C, Orban P, Hoffstaedter F, Bellec P. Resting-state network dysfunction in Alzheimer&39;s disease: A systematic review and meta-analysis. Alzheimers Dement (Amst). 2017 Apr 18;8:73-85. doi: 10.1016/j.dadm.2017.03.007.
45. Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ, Morris JC, Head D, Wang S, Mintun MA. Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. Biol Psychiatry. 2010 Mar 15;67[6]:584-7. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.024. Epub 2009 Oct.
46. Newberg AB, Wintering N, Waldman MR, Amen D, Khalsa DS, Alavi A. Cerebral blood flow differences between long-term meditators and non-meditators. Conscious Cogn. 2010. Dec;19[4]:899-905. doi: 10.1016/j.concog.2010.05.003. Epub 2010 Jun 8.
47. Song H, Sieurin J, Wirdefeldt K, Pedersen NL, Almqvist C, Larsson H, Valdimarsdóttir UA, Fang F. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Neurodegenerative Diseases. JAMA Neurol. 2020 Jun 1;77[6]:700-709. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0117.
48. Johansson L, Guo X, Waern M, Ostling S, Gustafson D, Bengtsson C, Skoog I. Midlife psychological stress and risk of dementia: a 35-year longitudinal population study. Brain. 2010. Aug;133(Pt 8):2217-24. doi: 10.1093/brain/awq116. Epub 2010 May 20.
49. Hoge EA, Bui E, Mete M, Dutton MA, Baker AW, Simon NM. Mindfulness-Based Stress Reduction vs Escitalopram for the Treatment of Adults With Anxiety Disorders: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 2023 Jan 1;80[1]:13-21. doi:10.1001 /jamapsychiatry. 2022.
50. Black DS, Slavich GM. Mindfulness meditation and the immune system: a systematic review of randomized controlled trials. Ann N Y Acad Sci. 2016 Jun;1373[1]:13-24. doi: 10.1111/nyas.12998. Epub 2016 Jan 21.
51. Pascoe MC, Thompson DR, Jenkins ZM, Ski CF. Mindfulness mediates the physiological markers of stress: Systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res. 2017 Dec;95:156-178. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.08.004. Epub 2017 Aug 23.
52. Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., et al. [2020]. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. The Lancet, 396[10248], 413-446.
53. DeKosky, S. T., Williamson, J. D., et al. [2008]. Ginkgo biloba for prevention of dementia: A randomized controlled trial. JAMA, 300[19], 2253-2262.

54. Ringman, J. M., Frautschy, S. A., Cole, G. M., et al. [2012]. Potential role of curcumin in Alzheimer's disease. CNS Drugs, 26[7], 517-529.
55. Ahmed, T., Enam, S. A., & Gilani, A. H. [2021]. Curcumin as a potential treatment for Alzheimer's disease:Insights from preclinical studies. Neuroscience Research,164, 17-29.
56. Li, Z., Wang, B., et al. [2019]. Ginsenosides in Panax ginseng improve cognitive function in Alzheimer's disease. Journal of Ethnopharmacology, 236, 129-141.
57. Gugliandolo, A., Gangemi, C., et al. [2020]. Resveratrol and Alzheimer's disease: A review of the evidence. Antioxidants, 9[12], 1186.
58. Sayorwan, W., Siripornpanich, V., et al. [2013]. The effects of lavender oil inhalation on emotional states, autonomic nervous system, and brain electrical activity. Journal of the Medical Association of Thailand, 96 [5], 598-606.
59. Jimbo, D., Kimura, Y., Taniguchi, M., et al. [2009]. Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease. Psychogeriatrics, 9[4], 173-179.
60. Fisher, D. W., Bennett, D. A., et al. [2012]. Role of acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease. CNS Drugs, 26[9], 699-715.
61. Fukumoto, S., & Moriyama, T. [2008]. Anti-oxidant effects of citrus limonene. Journal of Food Science and Nutrition, 29[1], 101-110.
62. Gothe, N. P., Keswani, R. K., McAuley, E. [2016]. Yoga practice improves executive function by attenuating stress-related frontal lobe activity in older adults: A randomized controlled trial. Frontiers in Aging Neuroscience, 8, 76.
63. Gard, T., Hölzel, B. K., et al. [2014]. The potential effects of meditation on age-related cognitive decline: A systematic review. Annals of the New York Academy of Sciences, 1307[1], 89-103.

5

Demansta Çoklu İlaç Kullanımı ve İlaç Etkileşimi

ÖZLEM BİZPINAR MUNİS[1], İSMET MURAT MELEK[2]

[1]Etlik Şehir Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID: 0000-0002-1854-3340

[2]Etlik Şehir Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID: 0000-0002-0599-4695

Dünyada demans olan hasta sayısı her yıl giderek artmaktadır. Demans hastalarının çoğu ileri yaştadır ve iki veya daha fazla kronik hastalıkları ve/veya fiziksel rahatsızlıkları vardır [1,2]. Bu nedenle bu hastalarda çoklu ilaç kullanımı sağlıklı yaşlı nüfusa göre daha sık görülmektedir [3].

Bu bölümde öncelikle tüm demansların büyük bir bölümünü oluşturan Alzheimer Hastalığı (AH) tedavisinde kullanılan ajanların farmakokinetik (Tablo 1) ve farmakodinamik (Tablo 2) ilaç etkileşimlerini, ardından da demans tedavisinde sıkça ortaya çıkan çoklu ilaç kullanımını inceleyeceğiz.

Günümüzde Alzheimer Hastalığı için kanıtlanmış ilaçlar yeni çıkan anti-amiloid monoklonal antikor tedavileri (Aducanumab, Lacenemab, Donanemab) dışında semptomları hafifletmeye ve palyatif tedaviye yöneliktir. Yaygın olarak kullanılan ajanlar arasında asetilkolinesteraz inhibitörleri (donepezil, rivastigmin ve galantamin) ve N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptör antagonisti memantin bulunmaktadır [4].

Tablo 1. Alzheimer hastalığında kullanılan ajanların farmakokinetik ilaç etkileşimleri.

İlaçlar	Atılım Yolu	İlaç metabolizması	Etkileşen İlaçlar
Donepezil Galantamin	Hepatik metabolizma (CYP3A4 ve CYP2D6)	CYP3A4'ün inhibisyonu CYP2D6'nın inhibisyonu (özellikle galantaminde) CYP3A4'ün indüksiyonu	ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, ritonavir, atazanavir bupropion, fluoksetin, paroksetin, kinidin karbamazepin, fenitoin, rifampin
Rivastigmin	Kan esterazı ile metabolizma	bildirilmedi	bildirilmedi
Memantin	İdrar atılımı	İdrar pH'ında değişiklik	asetazolamid, sitrik asit, sodyum bikarbonat

Donepezil Kullanımı İle Ortaya Çıkabilen İlaç Etkileşimleri

Alzheimer hastalığı belirti ve semptomlarının ortaya çıkmasında kolinerjik fonksiyon yetersizliğinin önemli olduğu düşünülmektir. Bir kolinesteraz inhibitörü olan donepezil asetilkolin yıkımını azaltarak beyindeki asetilkolin miktarını arttırır. Semptomlarda bir miktar düzelme olsa da donepezil hastalığın ilerlemesini engellemez.

Tablo 2. Alzheimer hastalığında kullanılan ajanların farmakodinamik ilaç etkileşimleri

İlaçlar	Donepezil, Galantamin, Rivastigmin		Memantin
İlaç Etkileşimlerinin Mekanizmaları	Antikolinerjik etkiyle ilaç etkileri zayıflar	Kolinerjik etki ile periferik kolinerjik etki artar	NMDA reseptör antagonizminin arttırılması
İlaç Etkileşimlerindeki İlaçlar	Amitriptilin Atropin İmipramin Nortriptilin Paroksetin Difenhidramin Triheksifenidil Biperiden Butilskopolamin Klomipramin Klorpromazin Olanzapin Klozapin	Asetilkolin Neostigmin Betanekol Distigmin	Amantadin Ketamin Dekstrometorfan

Donepezil, günde tek doz 5-10 mg tablet şeklinde kullanılır. Etki başlama süresi 2-6 hafta arasındadır. Bulantı, ishal, iştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk, depresyon, baş dönmesi, kas krampları ve uyku bozuklukları gibi yan etkiler görülebilir. İlacın tok karnına alınması veya tedaviye memantin eklenmesi (5 HT-3 reseptör antagonizması ile) gastrik yan etkileri azaltmaktadır [5].

Diğer ilaçlarla etkileşimleri aşağıda özetlenmiştir:

- Süksinilkolin gibi anesteziklerin etkisini arttırır. Operasyon öncesi dikkat edilmelidir.

- Antikolinerjikler ilaç etkisini bozabilir

- Diğer kolinesteraz inhibitörleri, kolinerjik agonistler (betanekol) ve nöromusküler blokerler (süksinilkolin gibi) sinerjik bir etkiye neden olabilir

- CYP3A4 ve 2D6 inhibitörleri (ketokonazol, kinidin, ritonavir gibi bazı antiviraller, klaritromisin, diğer makrolid antibiyotikler, verapamil ve fluokvoksamin) donepezil konsantrasyonlarını arttırırken; indükleyiciler (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampin, deksametazon) donepezil konsantrasyonlarını azaltır [5-6].

- Beta blokerler ile birlikte kullanıldığında bradikardi oluşabilir

- Zayıf bir CYP1A2/2D6 inhibitörüdür.

- Donepezilin, böbrek veya karaciğer yetmezliğini kötüleştirdiği gösterilmemiş olsa da, donepezilin kan düzeyleri böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda artar [2].

Galantamin Kullanımı İle Ortaya Çıkabilen İlaç Etkileşimleri

Galantamin hem asetilkolinesteraz inhibitörüdür hem de allosterik nikotinik reseptör agonistidir. Bu enzimin inhibisyonu ile asetilkolin konsantrasyonunu arttırarak asetilkolinin kullanılabilirliğini arttırır. Alzheimer Hastalığı semptomları başlangıçta düzelebilse de galantamin hastalığın ilerlemesini engellemez.

Günde 2 bölünmüş dozda 16-24 mg oral tablet veya uzatılmış salınımlı kapsüller için günde bir kez 16-24 mg şeklinde kullanılır. Etki başlama süresi 2-6 hafta arasındadır. Bulantı, kusma, ishal, iştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk, baş ağrısı ve baş dönmesi gibi yan etkiler görülebilir [7].

Diğer ilaçlarla etkileşimleri aşağıdaki gibidir:

- Süksinilkolin gibi anesteziklerin etkisini arttırabilir. Operasyon öncesinde dikkat edilmelidir.

- Antikolinerjik ajanlar ilacın etkisini engeller.

- Simetidin biyoyararlanımı arttırabilir.

- Diğer kolinesteraz inhibitörleri ve kolinerjik agonistler (betanekol) sinerjistik bir etkiye neden olabilir.

- Ketokonazol, simetidin, paroksetin ve eritromisin gibi CYP2D6 ve 3A4 inhibitörleri, galantaminin konsantrasyonunu ve etkisini arttırabilir [8]. Ayrıca paroksetin, fluoksetin, bupropion, duloksetin, esitalopram, fluvoksamin ve sertralin gibi bazı antidepresanlar da değişik derecelerde CYP2D6 inhibitör etkisine sahiptirler [2]. Enzim indükleyicileri (karbamazepin, fenobarbital, rifampisin) konsantrasyonunu azaltabilir.

- Beta blokerlerle kullanımında bradikardi olabilir.

Ayrıca galantaminin böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kan seviyelerinin yaklaşık %30-60 oranında arttığı da belirtilmiştir. Bu nedenle galantamin kullanımında böbrek veya karaciğer fonksiyonlarına daha çok dikkat edilmelidir [2].

Rivastigmin Kullanımı İle Ortaya Çıkabilen İlaç Etkileşimleri

Rivastigmin hem butirilkolin esteraz hem de asetilkolinesteraz enziminin inhibitörüdür. Asetilkolinesterazın geri dönüşümlü inhibisyonu yoluyla asetilkolinin konsantrasyonunu arttırır, bu da asetilkolinin daha fazla kullanılabilir olmasını sağlar.

Oral formüller için günde 2 kez 6-12 mg veya transdermal patch şeklinde hastanın klinik tablosuna göre, günde bir kez 5,10,15 cm2 olarak kullanılır. Etki başlama süresi 2-6 hafta arasındadır. Mide bulantısı, kusma, ishal, iştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk, depresyon, baş dönmesi, baş ağrısı ve artmış terleme gibi yan etkileri olabilir [9].

Diğer ilaçlarla etkileşimleri aşağıdadır:

- Suksinilkolin gibi anesteziklerin etkisini arttırır. Ameliyat öncesinde dikkat edilmelidir.

- Antikolinerjikler, ilacın etkisini bozabilir.

- Diğer kolinesteraz inhibitörleri ve kolinerjik agonistler (betanekol) sinerjistik bir etkiye neden olabilir.

- Beta blokerlerle kullanıldığında bradikardi olabilir.

- Nikotin ilaç klirensini arttırır.

- Antipsikotiklerle birlikte kullanıldığında nörotoksisite artar ve ekstrapiramidal bulgular ortaya çıkabilir [9,10].

Rivastigmin için sayılan bu riskler bulunsa da sıklıkla kullanılan antidiyabetik, kardiyovasküler, gastrointestinal ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçları da içeren 22 farklı ilaçla yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalığı olan hastalarda yan etkilerin artmadığı bildirilmiştir [10]. Rivastigmin kanda sitokrom P450 tarafından değil esterazlar tarafından hızla metabolize edilir. Bu nedenle, sitokrom P450 ile ilişkili ilaç etkileşim riski yoktur [11].

Yukarıda bahsedilen AH tedavisinde kullanılan ve beyindeki kolinesterazı inhibe ederek etkili bu üç ajan (donepezil, galantamin ve rivastigmin); AH'de beyin asetilkolin nörotransmisyonu azaldığından, sinaptik terminallerdeki asetilkolini arttırarak kolinerjik etki gösterirler [12]. Antikolinerjik etkili ajanlar ise, kolinesteraz inhibitörlerine göre zıt etki mekanizmalarına sahiptirler, bu nedenle bunların eş zamanlı kullanımı karşılıklı etkilerini zayıflatabilir [12]. Klinik olarak kullanılan psikotropik ilaçlar arasında birçok trisiklik antidepresanlar (örn. amitriptilin, amoksapin ve imipramin) ve diğer antidepresanlar (nortriptilin ve paroksetin), birçok birinci nesil antihistaminikler (örn. difenhidramin), antikolinerjik antiparkinson ajanlar (triheksifenidil ve biperiden) ve çeşitli antipsikotikler (klorpromazin, perfenazin, olanzapin ve klozapin) antikolinerjik etkili ilaçlar arasında yer almaktadır [13].

Memantin Kullanımı İle Ortaya Çıkabilen İlaç Etkileşimleri

Geçici güçlü fizyolojik glutamaterjik sinyale izin veren kompetitif olmayan bir NMDA reseptör antagonistidir. Postsinaptik nöronlardaki oksidatif stresi azaltır ve Alzheimer hastalığının patolojik süreciyle ilişkili olabilecek hücre dışı NR2B alt birimlerini hedef alır. Semptomları geçici olarak hafifletmede etkili olduğu bilinmektedir, ancak temel bir tedavi edici etkiye sahip değildirler [4,14].

Oral tablet olarak 5-20 mg/gün veya uzatılmış salımlı kapsül olarak 14-28 mg/gün şeklinde kullanılır. Etki başlama süresi haftalar veya aylar alabilir. Hipertansiyon, baş dönmesi, kabızlık, ishal, öksürük,

dispne, yorgunluk, ağrı, ataksi, vertigo, konfüzyon gibi yan etkiler görülebilir [14].

Diğer ilaçlarla etkileşimleri aşağıda özetlenmiştir:

- NMDA reseptör antagonisti olan diğer ilaçlarla (amantadin, ketamin, dekstrometorfan) birlikte dikkatli kullanılmalıdır [15].

- Ranitidin, simetidin, nikotin, karbonik anhidraz inhibitörleri, kinidin ve kinin memantinin kandaki seviyesini arttırmaktadır [15].

- Memantin hidroklorotiyazidin kandaki seviyesini azaltmaktadır.

- Memantin varfarinin kandaki seviyesini arttırmaktadır.

- Trimetoprim ile birlikte kullanıldığında miyoklonus ve deliryuma sebep olabilir.

- Kolinesteraz inhibitörü ve memantin arasında etkileşim yoktur.

- Memantin, zayıf bir baz ilaçtır ve esas olarak böbreklerden değişmeden atılır [16]. İdrar pH'ı, memantinin atılımını önemli ölçüde etkiler, idrarın asitleşmesi atılımını arttırırken kan konsantrasyonunu azaltmaktadır [17]. Tersine, idrar pH'sının belirgin alkalinizasyonu, memantin atılımını azaltır ve bu da dokularda memantinin daha fazla bulunmasına ve özellikle böbrek fonksiyonları azalmış yaşlı hastalarda toksik etkilere yol açabilir. Bu nedenle, asetazolamid, sitrik asit ve sodyum bikarbonat gibi idrarı alkalileştiren ilaçların veya yiyeceklerin kullanımı memantin atılımını azaltabilir [16,18].

Çoklu İlaç Kullanımı

Çoklu ilaç kullanımı için kesin bir tanım olmamakla birlikte genellikle, birden fazla hastalıkta günde beş veya daha fazla ilaç almak olarak tanımlanmaktadır ve yaşlılarda (65 yaş ve üzeri) %30-60 oranında görülmektedir [19,20]. Demans hastalarında ise genel yaşlı nüfusa göre de daha sık rastlanmaktadır [21].

Çoklu ilaç kullanımının mekanizmaları farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimleri içerir. Farmakokinetik etkileşimler, bir ilacın emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımının diğer ilaçlardan etkilenerek serum konsantrasyonlarında değişikliklere neden olmasıdır. Bu da ilacın etkisinde artış veya toksik etkiye ya da etkilerin zayıflamasına yol açabilir. Farmakodinamik etkileşimler ise reseptörler için yarışma gibi ilaçların hedef bölgelerinde meydana gelen ve etkilerin azalmasına yol açan ya da ilaç sinerjisi ile etkilerin artışına neden olan etkileşimlerdir. Eş zamanlı kullanılan ilaç sayısının artmasıyla birlikte çoklu ilaç kullanımı riski de artmaktadır [22].

AH genellikle ileri yaş hastalarda görüldüğünden, bu tür hastaların farmakokinetiğinde yaşlanmanın etkileri de dikkate alınmalıdır. Yaşlanmayla ilişkili en önemli farmakokinetik değişiklik böbrek kan akımının azalmasıdır ve bu durum ilaçların böbreklerden atılımının azalmasına yol açar. Ayrıca, hepatik kan akışı da yaş ile azalır ve ileri yaşta hepatik ilaç klerensi azalabilir [23]. Bununla birlikte yaşlı bireylerde kas kütlesi ve toplam vücut sıvı oranı nispeten azalırken, vücut yağ içeriği artar [24]. Vücut yapısındaki bu değişiklikler, hidrofilik ilaçların dağılım hacminde azalmaya ve lipofilik ilaçların dağılım hacminde ise artışa neden olur. Ek olarak, kan-beyin bariyerinin yaşlılarda işlevi azalmıştır. Bu da ileri yaş grubunda ilaçların MSS'ye geçişinin daha fazla olması anlamına gelir [25].

Çoklu ilaç kullanımının demans hastalarında sık görülmesine neden olan bir diğer durum da sağlık hizmeti sağlayıcılarının ilaçların yan etkilerini yeni semptomlar olarak algılaması ve ilaçla ilişkili sorunları tedavi etmek için yeni ilaç reçete etmesidir. Böylece fazla ilaç kullanımına yol açan bir reçetelendirme kaskadı başlatılmış olur. Başka bir deyişle, yan etkiler için ek ilaçlar reçete etmek, çok daha fazla yan etki, daha fazla sağlık hizmeti kullanımı ve hatta ölüm oranıyla ilişkilendirilen çoklu ilaç kullanımına yol açabilir [26].

Demans hastalarında potansiyel olarak uygunsuz ilaç kullanma sıklığı değişik çalışmalarda %14-74 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır [27]. Bu durum hastalarda düşme, güçsüzlük ve yaşam kalitesinin bozulması gibi olayların artmasına neden olur. Bu tür olumsuz olaylar demans hastalarının bakım maliyetini ve yükünü de arttırmaktadır [28].

Hafıza bozukluğu demanslı hastalarda en sık karşılaşılan durumdur. Fakat bunun yanı sıra apati, ajitasyon, depresyon ve delüzyonlar gibi davranışsal ve psikolojik bulgular hastalığın tüm evrelerinde

gözlenebilir. Bu da demanslı hasta bakımında önemli sorunlara yol açar [29,30]. Bu yaygın davranışsal sorunlar nedeni ile klinisyenler demans hastalarına sıklıkla psikotropik ilaçlar reçete etmektedir [31]. Bu oran genel yaşlı nüfusundaki kullanımın çok üzerindedir [31].

Demans hastalarında en yaygın çoklu ilaç kullanım kombinasyonları antidepresan, antiepileptik ve antipsikotik ajanları içermektedir. Psikotropik , birden fazla ilaçları olan hastalara en sık reçete edilen ilaçlar antidepresanlar (%92), ardından antiepileptik ilaçlar (%62,1), antipsikotikler (%47,1), benzodiazepinler (%40,7), opioidler (%32,3) ve benzodiazepin reseptör agonistleri (%6,0) olarak sıralanmıştır. [2]. Bu ilaçların kullanımı; sedasyon, gündüz uyku hali, ortostatik hipotansiyon ve motor bozukluklara yol açması nedeniyle düşme ve kırık riskini belirgin olarak arttırmaktadır [2].

Psikotropik ilaçlar arasında en sık kullanılan antidepresanlar, çeşitli kanıt düzeylerine dayalı endikasyonlarla da reçete edilebilir. Örneğin, Alzheimer hastalığında sık karşılaşılan ajitasyonu tedavi etmek veya depresyona benzeyen ve aile iletişimini belirgin derecede etkileyen apati tablosunu tedavi etmek için kullanılabilir [32]. Ayrıca saptanan demans hastalarında sık karşılaşılan diğer antidepresan endikasyonları da ağrı ve uykusuzluktur. Özellikle kullanımda ilk iki sırada olan antidepresanlardan trazadon ve mirtazapin genellikle uykusuzluk nedeni ile reçete edilmektedir [33].

Antiepileptik olarak kabul edilen gabapentin ise nöbet kontrolünden daha çok endikasyon dışı olarak psikiyatrik bozukluklar veya ağrı kontrolü için kullanılmaktadır [34]. Benzer şekilde, ketiapin bir antipsikotiktir ancak genellikle kaygı bozukluğu veya uykusuzluk için endikasyon dışı olarak reçete edilmektedir [35].

Kullanılan antipsikotikler ve sitalopram QT aralığının uzamasına neden olur ve bu da kardiyak aritmi riskini arttırmaktadır [36]. Ayrıca bu ilaçların birçoğu bilişsel işlevleri de olumsuz etkilemektedir, zaten bilişsel işlevleri bozulmuş olan demans hastalarında bu istenmeyen bir yan etkidir. AH'da antipsikotik ilaç kullanımına yönelik yapılmış bir çalışmada, demanslı yaşlı yetişkinler arasında, antipsikotik alan hastaların Mini-Mental Durum Testinde, 36 haftalık tedavi boyunca plasebo ile tedavi edilenlere göre yaklaşık 2,5 puan (30 puanlık bir ölçekte) daha fazla düşme yaşadığı gösterilmiştir [30]. Benzodiazepinler de bilişsel işlevleri bozmaktadır ve yaşlı demanslı hastalarda daha belirgin etkilere sahiptir [30]. Demans ajitasyonunda sitalopram ile yapılan CitAD çalışmasında, sitalopram alan kişilerin plasebo alanlara göre bilişsel işlevlerinde daha çok kötüleşme yaşadığı gösterilmiştir [36].

Sonuç olarak Alzheimer hastalığının tedavisinde yan etkilerin görülme sıklığı; eş zamanlı alınan ilaçların sayısı ve kullanılan kombinasyon çeşitleri ile ilişkilidir. Bu her iki durum da bağımsız risk faktörleridir. Sadece kullanılan bireysel ilaçların özellikleri değil, aynı zamanda ilaç kombinasyonları ve eş zamanlı kullanılan ilaçların sayısı da dikkate alınmalı ve AH için çoklu ilaç kullanımının neden olacağı yan etkiler gözardı edilmemelidir. Gelecekte, bireysel tıbbi bilgi kayıtlarının daha sağlıklı tutulması, büyük ölçekli ülke ve hatta tüm dünya verilerinin kullanılabilmesi ile hastaların ilaç profilleri daha kolay tespit edilebilecek ve uygun tedavi ile düzeltilmesi mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. Clague F, Mercer SW, McLean G, Reynish E, Guthrie B. Comorbidity and polypharmacy in people with dementia: insights from a large, population-based cross-sectional analysis of primary care data. Age and ageing. 2017;46[1]:33-9.
2. Esumi S, Ushio S, Zamami Y. Polypharmacy in Older Adults with Alzheimer's Disease. Medicina(Caunas) 2022 Oct 13;58[10]:1445. doi:10.3390/medicina58101445
3. Growdon, M.E.; Gan, S.; Yaffe, K.; Steinman, M.A. Polypharmacy among older adults with dementia compared with those without dementia in the United States. J. Am. Geriatr. Soc. 2021, 69, 2464-2475.
4. Otani N, Kanda K, Ngatu NR, Murakami A. Association between Polypharmacy and Adverse Events in Patients with Alzheimer's Disease: An Analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report Database (JADER). Medicina. 2024 Oct 6;60[10]:1633. doi: 10.3390/medicina60101633
5. Silberstein SD, Marmura MJ. Essential Neuropharmacology: The Prescriber's Guide. Cambridge: Cambridge University Press 2010:179-182.
6. Tiseo, P.J.; Perdomo, C.A.; Friedhoff, L.T. Concurrent administration of donepezil HCl and ketoconazole: Assessment of pharmacokinetic changes following single and multiple doses. Br. J. Clin. Pharmacol. 1998, 46 (Suppl. S1), 30-34.
7. Silberstein SD, Marmura MJ. Essential Neuropharmacology: The Prescriber's Guide. Cambridge: Cambridge University Press 2010:459-46
8. Huang, F.; Fu, Y. A review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of galantamine, a reversible acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease, in healthy subjects and patients. Curr. Clin. Pharm. 2010, 5, 115-124.
9. Silberstein SD, Marmura MJ. Essential Neuropharmacology: The Prescriber's Guide. Cambridge: Cambridge University Press 2010:243-246.
10. Grossberg, G.T.; Stahelin, H.B.; Messina, J.C.; Anand, R.; Veach, J. Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2000, 15, 242-247.
11. Polinsky, R.J. Clinical pharmacology of rivastigmine: A new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. Clin. Ther. 1998, 20, 634-647.
12. Roe C.M., Anderson M.J., Spivack B. Use of anticholinergic medications by older adults with dementia. J. Am. Geriatr. Soc. 2002;50:836-842. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50208.x.
13. Fick D.M., Semla T.P., Steinman M., Beizer J., Brandt N., Dombrowski R., DuBeau C.E., Pezzullo L., Epplin J.J., Flanagan N., et al. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J. Am. Geriatr. Soc. 2019;67:674-694. doi: 10.1111/JGS.15767.
14. Silberstein SD, Marmura MJ. Essential Neuropharmacology: The Prescriber's Guide. Cambridge: Cambridge University Press 2010:308-311.
15. Herrmann N., Li A., Lanctôt K. Memantine in dementia: A review of the current evidence. Expert Opin. Pharm. 2011;12:787-800. doi: 10.1517/14656566.2011.558006.
16. Noetzli M., Eap C.B. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. Clin. Pharm. 2013;52:225-241. doi: 10.1007/s40262-013-0038-9.
17. Freudenthaler S., Meineke I., Schreeb K.H., Boakye E., Gundert-Remy U., Gleiter C.H. Influence of urine pH and urinary flow on the renal excretion of memantine. Br. J. Clin. Pharm. 1998;46:541-546. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00819.x.
18. Müller F., Weitz D., Derdau V., Sandvoss M., Mertsch K., König J., Fromm M.F. Contribution of MATE1 to Renal Secretion of the NMDA Receptor Antagonist Memantine. Mol. Pharm. 2017;14:2991-2998. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00179.
19. Frazier S.C. Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: An integrated literature review. J. Gerontol. Nurs. 2005;31:4-9. doi: 10.3928/0098-9134-20050901-04.
20. Mortazavi S.S., Shati M., Keshtkar A., Malakouti S.K., Bazargan M., Assari S. Defining polypharmacy in the elderly: A systematic review protocol. BMJ Open. 2016;6 doi: 10.1136/bmjopen-2015-010989.
21. Parsons C. Polypharmacy and inappropriate medication use in patients with dementia: An underresearched problem. Ther. Adv. Drug Saf. 2017;8:31-46. doi: 10.1177/2042098616670798.
22. Borda M.G., Castellanos-Perilla N., Tovar-Rios D.A., Oesterhus R., Soennesyn H., Aarsland D. Polypharmacy is associated with functional decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. Arch. Gerontol. Geriatr. 2021;96:104459. doi: 10.1016/j.archger.2021.104459.
23. Zoli M., Magalotti D., Bianchi G., Gueli C., Orlandini C., Grimaldi M., Marchesini G. Total and functional hepatic blood flow decrease in parallel with ageing. Age Ageing. 1999;28:29-34. doi: 10.1093/ageing/28.1.29.
24. McLean A.J., le Couteur D.G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. Pharm. Rev. 2004;56:163-184. doi: 10.1124/pr.56.2.4.
25. Bentué-Ferrer D., Tribut O., Polard E., Allain H. Clinically significant drug interactions with cholinesterase inhibitors: A guide for neurologists. CNS Drugs. 2003;17:947-963. doi: 10.2165/00023210-200317130-00002.
26. Storms H., Marquet K., Aertgeerts B., Claes N. Prevalence of inappropriate medication use in residential long-term care facilities for the elderly: A systematic review. Eur. J. Gen. Pract. 2017;23:69-77. doi: 10.1080/13814788.2017.1288211.

27. Hukins D., Macleod U., Boland J.W. Identifying potentially inappropriate prescribing in older people with dementia: A systematic review. Eur. J. Clin. Pharm. 2019;75:467-481. doi: 10.1007/s00228-018-02612-x.
28. Veronese N., Stubbs B., Noale M., Solmi M., Pilotto A., Vaona A., Demurtas J., Mueller C., Huntley J., Crepaldi G., et al. Polypharmacy Is Associated with Higher Frailty Risk in Older People: An 8-Year Longitudinal Cohort Study. J. Am. Med. Dir. Assoc. 2017;18:624-628. doi: 10.1016/j.jamda.2017.02.009.
29. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. J Am Geriatr Soc. 1998;46[2]:210-215. doi: 10.1111/j.1532-5415.1998.tb02542.x
30. Maust D, Strominger J, Kim M. Prevalence of Central Nervous System-Active Polypharmacy Among Older Adults With Dementia in the US.JAMA. 2021 Mar 9; 325[10]: 1-11. doi: 10.1001/jama.2021.1195
31. Maust DT, Strominger J, Bynum JPW, et al. Prevalence of psychotropic and opioid prescription fills among community-dwelling older adults with dementia in the US. JAMA. 2020;324[7]:706-708. doi: 10.1001/jama.2020.8519
32. Maust DT, Langa KM, Blow FC, Kales HC. Psychotropic use and associated neuropsychiatric symptoms among patients with dementia in the USA. Int J Geriatr Psychiatry. 2017;32[2]:164-174. doi: 10.1002/gps.4452
33. Iaboni A, Bronskill SE, Reynolds KB, et al. Changing pattern of sedative use in older adults: a population-based cohort study. Drugs Aging. 2016;33[7]:523-533. doi: 10.1007/s40266-016-0380-3
34. Kesselheim AS, Darby D, Studdert DM, Glynn R, Levin R, Avorn J. False Claims Act prosecution did not deter off-label drug use in the case of Neurontin. Health Aff (Millwood). 2011;30[12]:2318-2327. doi: 10.1377/hlthaff.2011.0370
35. McKean A, Monasterio E. Off-label use of atypical antipsychotics: cause for concern? CNS Drugs. 2012;26[5]:383-390. doi: 10.2165/11632030-000000000-00000
36. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. ; CitAD Research Group . Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. JAMA. 2014;311[7]:682-691. doi: 10.1001/jama.2014.93

9

İleri Evre Demansta Sorunlar ve Yönetim İlkeleri

UFUK ERGÜN[1], ESRA ACIMAN DEMİREL[2]

[1]Kırıkkale Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
ORCID: 0000-0002-2664-1549

[2]Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
ORCID: 0000-0002-1444-5022

İleri evre demans ile ilgili yapılan CASCADE *(Choices, Attitudes, and Strategies for Care of Advanced Dementia at the End-of-Life - "Yaşamın son dönemindeki ileri evre demans bakımında seçenekler, eğilimler ve stratejiler")* çalışmasına göre, bu dönemdeki hastaların ortalama hayatta kalma süresi 1,3 yıl ve en sık görülen klinik komplikasyonlar ise; yeme problemleri (%86), febril dönemler (%53) ve pnömoni (%41) olarak rapor edilmiştir [1,2].

İleri evre demans hastalarında, "planlanmış" bir bakım süreci ile elde edilen palyatif bakım sonuçlarının, "planlanmamış" bakım sonuçlarına göre; beslenme düzeni, hastanede yatış süresi gibi ölçeklerde daha iyi seyrettiği bildirilmektedir [1,3].

İleri evre demans hastalarının bakımının planlamasında, hedefler belirlenirken, hem hasta hem de bakım verenler yönünden düşünülmelidir. Hastanın hayat konforunun sağlanması, yaşamı uzatmak üzere gereken medikal girişimler ya da hastanın herhangi bir akut kötüleşmeden sonra, eski durumuna geri döndürülebilmesi gibi hedefler konulabilir. Prospektif çalışmalarda, ileri evre demans hastalarının bakımında en fazla belirlenen hedefin, "hastanın konforunun sağlanması" olduğu bildirilmektedir [4].

İleri evre demans hastalarının; medikal gereklilik dışında, hastanın tercihlerine uygun olmadan ya da önlenebilir nedenlerle hastaneye yatışlarının %75 oranında gerçekleşmekte olduğu rapor edilmiştir. Hastaneye yatışlar; örneğin kalça fraktürü gibi nadir durumlar dışında hastanın "konforlu bakım" beklentisini karşılamamaktadır [1,4].

İleri evre demans hastalarında çoğu sorun hastane dışında da tedavi edilebiliyor olsa da, eğer öncelikle hedeflenen durum "yaşam süresinin uzatılması" ise, hastaneye yatış daha fazla tercih olunur [5].

İleri Evre Demans ve Enfeksiyonlar

İleri evre demansı olan hastalarda enfeksiyonlar sık görülür. Demans hastaları; dehidratasyon, hijyen yetersizliği, kişisel bakımda azalma gibi nedenlerle, enfeksiyonlara açık durumdadırlar.

İleri evre demansı olan 362 bakımevi hastası ile yapılan 12 aylık prospektif, "Demansta Antibiyotik Kullanımı ve Patojen Direnci Çalışması (SPREAD)" na göre hastaların üçte ikisinde herhangi bir enfeksiyonun varlığı saptanmıştır. Enfeksiyonların, en fazla üriner ve solunum yolu kaynaklı olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların yarısında yaşamlarının son iki haftasında pnömoni tanısı aldığı görülmüştür. Ayrıca ileri evre demans hastalarında, pnömoni şüphesinden sonraki 6 aylık dönemde, herhangi bir nedenle gerçekleşen ölüm oranının %50 olduğu bulunmuştur [6].

İlerlemiş demansı olan hastalarda antimikrobiyal ajan kullanımı oldukça yaygındır. Çok merkezli iki çalışmada; bakımevi hastalarında 12 aylık bir izlem süresinde, %52-66 oranında, en az bir kez antimikrobiyal ajan kullanıldığı rapor edilmiştir. İleri evre demans hastalarının, yaşamlarının son iki haftasında, antimikrobiyal ajan kullanımı ise %42 olarak bildirilmiştir. Bu dönemde uygulanan tedavilerin çoğunun yetersiz ya da uygunsuz olabildiği yorumu yapılmıştır [4,7].

SPREAD çalışmasına göre enfeksiyon şüphesi olan durumlarda, antimikrobiyal ajan kullanım oranı %75 olarak bildirilmektedir. Ancak tedavi edilen enfeksiyonların yarısından daha azı, üriner enfeksiyonların ise yalnızca %19'u, antimikrobiyal tedavi başlanması için minimal klinik kriterleri karşılamaktadır [6].

Üriner enfeksiyonların tedavisi açısından, asemptomatik bakteriürinin tedavi gerektirmediği bilinmektedir. Bununla birlikte kendisini ifade edemeyen ileri evre demans hastalarının nasıl değerlendirilebileceği net değildir. Demans hastasının kendisini ifade etme güçlüğü, içgörü kaybı ve eşlik eden sistemik hastalıklar gibi durumlar nedeniyle, üriner enfeksiyonlar gözden kaçabilir ya da yanlış tanı alabilir.

İleri evre demans hastalarında; genellikle ateş gibi herhangi bir enfeksiyon işareti olmaksızın, "mental durumdaki değişimler"le karar verilmektedir [8]. Aslında, üriner enfeksiyonların konfüzyona neden olması konusu halen tartışmalı olup daha geniş çalışma gruplarına ihtiyaç vardır [9]. İdrar analizi ya da kültürleri, ileri evre demans hastalarında sıklıkla pozitif gelir. Negatif bir sonuç, idrar yolu enfeksiyonunu ekarte eder ama her pozitif test, enfeksiyon varlığına işaret etmez [8].

Yaşlılarda hastaneye yatışın sık nedenlerinden birisi olan üriner enfeksiyonlar demans grubunda atipik semptomlarla ortaya çıkabilmektedir. Öte yandan hastanede yatmakta olan demans hastalarında da üriner enfeksiyon sık görülür ve mortalite hızını arttıran bir durumdur [10].

Demans hastalarının hastanede yatış süreleri genellikle demansı olmayanlara göre daha fazladır. Bu nedenle demans hastaları uzamış hospitalizasyon sürecinde üriner enfeksiyon, dekubitis, sepsis, delirium ve diğer sistemik hastalıklar gibi komplikasyonlara açık hale gelirler. Bu komplikasyonların iyi bir hemşirelik bakımı ile önlenebileceği bildirilmektedir. Tedavi edilemeyen, gecikmiş ya da yetersiz tedavi edilen üriner enfeksiyonlar demans hastalarında önemli bir mortalite nedenidir [2,10].

Genel olarak 50 yaş üzerinde; demanslılarda üriner enfeksiyon oranı %13.4 iken, demanslı olmayan bireylerde % 7,9 olarak rapor edilmiştir [10].

Erken dönemde başlanan antibiyotik tedavisi mortalite hızını değiştirmektedir. İlk 24 saat içerisinde üriner enfeksiyon tedavisi başlanmayan demans hastalarının 2 aylık mortalitesi %2 iken, kontrol grubunda %0,7 bulunmuştur. Demans ve diabetes mellitus birlikteliğinde ise mortalite tedavi başlama süresinden bağımsız olarak kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

Öte yandan antimikrobiyallerin yanlış kullanımı, tedavi maliyeti ve dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına da neden olabilmektedir. Ayrıca, bakımevi hastalarının % 67'sinde mikrobiyal kolonizasyon tespit edilmiştir [6].

Antimikrobiyal kullanımının semptomlarda önemli ölçüde gerileme yapamadığı rapor edilmiştir. CASCADE çalışmasının sonuçlarına göre; pnömonisi olan ileri evre demans hastalarında antimikrobiyal tedavi ile yaşam süresi ortalama 273 gün uzamıştır ama bu hastaların antimikrobiyal tedavi almayanlara göre ölçeklerle belirlenen konforlarının daha az olduğu bildirilmiştir. Antimikrobiyal tedavinin veriliş şeklinin (oral vs IV, IM) ölüm hızını etkilemediği görülmüştür. Bu nedenlerle, ileri evre demans hastalarında antimikrobiyal tedaviye başlanması konusu dikkatle değerlendirilmelidir [11].

İleri evre demans hastalarında enfeksiyon yönetimi bakım planında belirlenen hedeflere göre yapılmalıdır. Eğer antimikrobiyal kullanımı olmaksızın hastanın konforu hedefleniyorsa semptomlar palyatif yöntemlerle kontrol edilmeye çalışılır. Eğer yaşam süresinin uzatılması hedefleniyorsa ve klinik kriterler de destekliyor ise, antimikrobiyal kullanımına başlanmalıdır [12].

Tedavi için en az invaziv yöntem tercih edilmeli ve eğer mümkün ise hastaneye yatırmadan tedavi önerilmektedir [12].

Otonom tutulumu olan Lewy cisimcikli demans, Parkinson hastalığı demans grubunda da mesane kontrol bozukluğunun üriner enfeksiyonlara meyil oluşturduğu bilinmektedir.

İleri Evre Demans ve Üriner İnkontinans

Alzheimer hastalığında üriner inkontinansın sık görüldüğü bilinmekte olup, "kırılganlık" ile de bağlantılı olduğu bildirilmektedir [13,14]. Demansın varlığı inkontinansın tedavisini engellemese de, zorlaştırabilir. Çünkü hastanın önerilere uyumu ve geri bildirimlerinde aksamalar olur [15]. Mesane disfonksiyonu ayrıca mali yükü ve yaşam kalitesine olumsuz etkisi en fazla semptomlardandır [16].

Üriner inkontinans, demans hastalarının bakımevine yatırılması için önemli bir neden olarak bildirilmektedir. Öte yandan genellikle yaşlılığın doğal süreci olarak kabul edildiğinden dolayı, bildirimi beklenenden az olabilmektedir. Başka bir konu olan inkontinansın gerektirdiği finansal yük, bakım verenler için sorun oluşturabilmektedir.

Yetmiş beş demans hastasının katıldığı bir çalışmada, üriner inkontinansa; %11 oranında üriner enfeksiyon, ve %34 oranında ise fekal inkontinansın da eşlik ettiği bildirilmiştir. Ortalama Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)) skoru 18 olan bir grup demans hastası ile yapılan bir çalışmada ise; üriner inkontinansın, hastaların %21,3'ünde anksiyeteye, %41,3'ünde günlük aktivitelerde kısıtlanmaya ve %25,3'ünde uyku düzeninde bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir [17].

Demans hastalarında üriner inkontinans tedavisi için güvenilir verilere dayanılarak oluşturulmuş bir rehber mevcut değildir. Tedavide kullanılan ajanlar; antimuskarinikler (*oksibutinin, tolterodine, darifenasin, slifenasin, trospium, fesoterodine*), β3 adrenerjik reseptör agonistleri, onabotulinumtoksin tip A ve ilaç dışı tedavilerdir [15].

Antikolinerjikler üriner inkontinans tedavisinde etkili olmakla birlikte 3 aydan uzun süre kullanımında demans gelişim riskini arttırdığı 4 haftadan kısa süreli kullanımın ise çoğunlukla güvenli olduğu bildirilmektedir. Başka bir çalışma ise, antikolinerjik kullanımının en aza indirilmesi ya da kullanılmamasını önermektedir. Özellikle oksibutinin kan beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminde, öğrenme ve bellek üzerinde muskarinik reseptörler (M1, M3) aracılığıyla neden olduğu olumsuz etkileri bilinmektedir. Tüm antikolinerjiklerin hastanın yaşından bağımsız olarak, taşıdığı kolinerjik yük göz önünde bulundurularak kullanılması önerilmektedir [2,14]

AChE (*asetil kolinesteraz*) inhibitörleri kullanan Alzheimer hastalarında, non Alzheimer demans hastalarına göre daha fazla üriner inkontinans olduğu rapor edilmiştir [18]. Antimuskarinikler de Alzheimer tedavisinin etkilerini azaltabilmektedir [15].

β-3 adrenerjik reseptör agonistlerinin ise kognitif yan etkisinin göreceli olarak daha az olduğu bildirilmektedir [18].

Farklı demans türlerinde, hastalığın farklı dönemlerine göre değişen üriner sistem semptomları ortaya çıkabilir. Demansın bizzat kendisinin neden olduğu semptomlar, mesane eğitimi ve davranışsal terapi gibi konservatif tedavi programlarından fayda görmektedir. Bununla birlikte; aşırı aktif mesane tedavisi, hasta uyumu, ilaç etkileşimleri, sistemik hastalıklar gibi konular nedeniyle hastaya özel yaklaşım gereklidir.

İleri Evre Demans ve Dekubitis (Basınca bağlı) Ülserleri

Basınç ülserlerinin prevalansı, uzun süreli geriatrik bakım merkezlerinde %36,8 - %53,2 arasında rapor edilmiştir [13]. İleri evre demansı olan 135 hastalık bir seride, hastaların % 47,4'ünde, 3. ve 4. derecede basınç ülseri bildirilmiştir [19]. Retrospektif bir kohort çalışmasında ise basınca bağlı ülserleri olan bakımevindeki demans hastalarının, 6 aylık izleminde, "erken mortalite" riski, %36,8 olarak rapor edilmiştir. Beslenme durumu ve sistemik hastalıklar da erken mortalite için ek faktörlerdir [14].

Basınca bağlı ülseri olan ileri evre demans hastalarının olmayanlara göre hayatta kalma sürelerinin belirgin derecede (*sırasıyla; 96 ve 863 gün*) azaldığı bildirilmiştir [14, 19].

Basınca bağlı ülserler; beslenme sorunları, düşük hemoglobin düzeyleri, düşük albümin düzeyleri ve immobilite gibi komorbid durumların sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Dokuya basıncı azaltan araçlar, basınç ülserleri için koruyucu olabilmektedir [3].

Alzheimer hastalığında beyin dokusundaki dejeneratif değişiklikler dışında, periferik dokularda da değişiklikler olduğu tartışılmaktadır. Deri fibroblastlarının agregasyon hızlarının sağlıklı kontroller ile Alzheimer hastalarının ayırımında yeni bir periferik biyobelirteç olabileceği bildirilmektedir. Yüksek yoğunluklu insan fibroblast hücresi agregatları, hücreler arası etkileşimi arttırır ve sağlıklı bireylerde yara iyileşmesini yönetir. Alzheimer hastalığında ise anormal hücre dansitesi artar ve fibroblastların intersellüler adhezyonu bozulmuştur. Bu durumun basınç ülserlerinin ortaya çıkması için riski arttırdığı yorumu yapılmaktadır. [19-21]

İleri evre demans hastalarında spastisitenin varlığı, basınç ülserlerinin oluşmasını kolaylaştıran bir başka neden olup, fizyoterapi desteği yararlıdır [22].

Geriatri servisindeki ileri evre demans hastaları MSS (Mini- Suffering State Examination) ölçeğine göre değerlendirildiğinde; basınç ülserleri olan ve yüksek MSS skoruna sahip hastaların medikal durumlarının geri dönüşsüz bir kötüleşmeye gittiği bildirilmiştir. Basınç ülseri olan ileri evre demans hastalarının 6 aylık mortalite hızı %71,2, basınç ülseri olmayanların ise %45,8 bulunmuştur [23].

İleri Evre Demans ve Beslenme

Demansla ilişkili çok sayıda patofizyolojik değişiklik yeme ve içmeyi etkiler. Demansın belirgin bir klinik özelliği, hastalığın teşhisinden önce bile başlayan ve ilerlemesiyle daha yaygın hale gelen kilo kaybıdır [24].

İleri demans hastalarında yeme sorunları genellikle çok faktörlüdür [25]. Koku, tat ve iştah kaybı demansın erken evrelerinde belirgindir ve erken kilo kaybıyla ilişkilidir. Oryantasyon ve dikkat bozuklukları alışveriş, yiyecek saklama ve hazırlamada sorunlara neden olabilir. Hastalık ilerledikçe yeme ve içmeye konsantre olma, yemekleri başlatma ve sürdürme yeteneği azalır. Apraksi ve agnozi gelişir. Sosyal ilişkiler kaybolabilir, bu nedenle başkalarıyla yemek yeme ve içme azalır. Davranış sorunları ortaya çıkar, çatal bıçak kullanma gibi yeme ve içme becerileri kaybolur; yemek yeme ve içme tam anlamıyla unutulabilir. Huzursuzluk ve hiperaktivite yemek vakitlerini zorlaştırabilir ve enerji gereksinimlerini arttırabilir. Öte yandan farmakoterapinin yatıştırıcı etkileri yeme isteğini ve diyet alımını azaltabilir. Son olarak, yutma bozuklukları gelişebilir, yeme ve içme tamamen reddedilebilir, bu durum genellikle yakınlar ve bakıcılar için büyük stres ve zor etik karar alma durumlarıyla ilişkilendirilir [24,25,26,27].

Ağızdan beslenmenin iyileştirilmesi

Ağızdan alımı iyileştirmek için yöntemler denenebilir; gıdanın dokusunu değiştirmek, parmak gıdalar, daha küçük porsiyonlar, sevdiği yiyecekleri hazırlamak, besin takviyeleri kullanmak bu yöntemler arasındadır [27].

Ağızdan beslenme mi tüp ile beslenme mi

Ağızdan alımı iyileştirmek için yapılan düzenlemelere rağmen, ileri demanslı hastaların çoğu hastalıklarının son evrelerinde yeme sorunları yaşamaya devam eder. Bu durumda iki seçenek vardır: Elle ağızdan beslenmeye devam etmek veya uzun süreli bir beslenme tüpü (perkütan endoskopik gastrostomi [PEG] tüpü) yerleştirmek.

İleri demans hastalarında beslenme desteği için tercih edilen yaklaşım olarak tüple besleme yerine elle ağızdan beslenme önerilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ve metaanalizler ileri demans hastalarında tüple beslemenin faydası olmadığı ve risk faktörlerini arttırdığını göstermektedir [28,29,30].

Oral beslenme giderek daha fazla tercih edilmekle birlikte kararlar hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Karar vermeyi kolaylaştırmak için ailelere ve bakıcılara demansın son aşamasında yeme sorunlarının beklendiği konusunda danışmanlık yapılmalıdır. Bu anlayışla, bakımın ana hedefi belirlenmeli ve bu hedefle en iyi uyuşan tedavi seçeneğini sunulmalıdır [2].

Ağızdan beslenme

İleri demans hastalarında beslenme desteği için tüple beslenme yerine elle beslenme önerilmektedir. Ağızdan beslenmenin temel amacı, hastanın zevk alacağı ölçüde yiyecek ve içecek sağlamaktır. Bunun nedeni reçeteli günlük kalori alımını sağlamaktan ziyade konfora yöneliktir. Elle beslendiğinde hasta

yiyeceklerin tadını almaya devam edecek, beslenme zamanlarında aile üyeleri ve bakıcılarla etkileşim sağlayabilecektir. Ancak bilinçli besleme emek ve yoğun bir iştir ve günde yaklaşık 45 ila 90 dakika gerektirir [28,31].

Tüple Beslenme

Uzun vadeli tüple beslenme çoğunlukla bir PEG tüpünün yerleştirilmesiyle elde edilir. İleri demanslarda tüple beslenmenin faydaları arasında yaşamın uzatılması, aspirasyonun önlenmesi, yetersiz beslenmenin ve bunun sonuçlarının iyileştirilmesi ve açlık veya susuzluk semptomlarının hafifletilmesi yer alır. Ancak yapılan çalışmalarda hayatta kalma, yaşam kalitesi, ağrı, davranışsal ve psikolojik semptomlar, beslenme, depresyon, anksiyete, bakıcı yükü, bakım memnuniyeti gibi aile veya bakıcı sonuçlarında iyileşmeye dair kanıt bulunamamıştır [28,29,30,32]. Yapılan bir çalışmada tüple beslenmenin bası yarası ve zatürre riskini arttırabileceğini gösteren kanıtlar bildirmiştir [30]. Yine ileri demans hastaları üzerinde yapılan geniş kapsamlı bir prospektif çalışmada, tüpün yerinden çıkması, tıkanması ve sızıntısının acil servis başvurularının sık sebebi olduğu gösterilmiştir [33].

İleri Evre Demans ve Kaşeksi- Sarkopeni

Kaşeksi, altta yatan bir hastalığın ortamında akut vücut ağırlığı kaybı (yağ ve kas kütlesi) ve artan protein katabolizması ile karakterize edilen çok faktörlü bir sendromdur. Kaşeksi morbidite ve mortaliteyi arttırır ve bu nedenle oldukça önemli bir klinik durumdur. Kaşeksiye en sık neden faktörler arasında sistemik inflamasyon, artan kas proteolizi ve bozulmuş karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması bulunur [34].

Sarkopeni, kas gücünde, kütlesinde ve sonrasında fonksiyonda ardışık kayıpla seyreden ilerleyici ve yaygın bir kas bozukluğudur. Altmış yaş ve üzeri kişilerin %10'unda mevcuttur. Yaşlı bireylerde işlevsel gerileme, düşme riski ve yaralanmanın artması, sakatlığın artması ve bağımsızlık kaybının yaygın bir nedenidir [35,36].

Yaşlanmayla birlikte artış gösteren sarkopeni yetersiz beslenme, hareketsizlik ve kaşeksi açısından önemlidir. Kaşeksi genellikle şiddetli zayıflama ve kilo kaybı olarak ortaya çıkar. Bu kilo kaybı yalnızca iştahsızlık ve azalan gıda alımıyla ilişkili bilişsel bozuklukla değil aynı zamanda hipotalamik beslenme düzensizliği, koku değişiklikleri ve psiko-davranışsal bozukluklar nedeniyle Alzheimer hastalığı ile bağlantılı enerji tüketimi değişiklikleri ve hastalığın ileri evrelerinde yaygın görülen ve yetersiz beslenmeyi de neden olan disfaji (yutma apraksisi) ile ilişkili çok faktörlü bir olaydır. Alzheimer hastalığında vücut ağırlığının kaybı genellikle sarkopeni ile ilişkilendirilir; sarkopeni daha fazla işlevsel gerilemeye, daha fazla sakatlığa yol açar ve değişen gıda tüketimi, azalan enerji alımı döngüsüne neden olur [34,35].

Demanstaki sarkopeni-kırılganlık- kaşeksi yörüngesini daha iyi anlamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Hasta sıkıntısı, prognoz, karar verme ve aile yükü hakkında daha fazla anlayış, bakım veren topluluğunun ileri demanslı hastalarda yaşam sonu bakımını iyileştirmek için en etkili stratejileri belirlemesine olanak tanıyacaktır [34,35].

İleri Evre Demans ve Ağrı

Demans hastalarının yarısından fazlası günlük hayatta ağrı sorunuyla karşılaşmaktadır [37]. Ağrının nedenleri arasında kas-iskelet sistemi, gastrointestinal sistem, kalp hastalıkları, genitoüriner enfeksiyonlar ve bası yaraları mevcuttur [38]. Ağrı çeken hastaların hepsinde kronik ağrı yoktur, ancak ağrısı olan demans hastalarında bellek bozukluğunun daha hızlı olduğu gösterilmiştir [39]. Çalışmalar demans şiddeti arttıkça daha fazla ağrı çekildiğini göstermektedir [40,41]. Kötü ağız sağlığı bakımıyla ilişkili olan orofasiyal ağrının da demans hastalarının yaklaşık %10'unda gözlendiği ve ağrıya sebep olduğu gösterilmiştir [42].

Demansta ağrının depresyon, saldırganlık, gezinme, ajitasyon ve sözel ve fizksel şiddet gibi çeşitli davranışsal semptomlarla ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır [41,43].

Ağrı ölçümü, ileri demansı olan hastalarda zordur.

Demans hastalarında ağrının değerlendirilmesi

İleri Demans Hastalarında Ağrı Değerlendirmesi (PAINAD) kullanılması önerilmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenirliliği yapılmıştır [44]. PAINAD, beş farklı alanın değerlendirilmesini içerir: Nefes alış, negatif vokalizasyon, yüz ifadesi, vücut dili ve teselli edilme. Puanlar 0 ile 10 arasında değişir ve daha yüksek puanlar daha şiddetli ağrıyı gösterir.

Demans hastalarında ağrının tedavisi

Sık kullanılan analjezikler parasetamol, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve opioidlerdir. Yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. *Parasetamol* kullanımında karaciğer hasarı, *non-steroid anti-inflamatuar ilaç* kullanımında böbrek hasarı, gastrointestinal kanama, alerjik reaksiyonlar ve ödem açısından dikkatli olunmalıdır. Ağrıyı hafifletmek için farmakolojik olmayan müdahaleler kullanılabilir: Masaj, egzersiz, rahatlama teknikleri, fizyoterapi, müzik terapisi ve diğer kişilerin varlığı ağrıyı azaltabilir [25,41,45].

İleri Evre Demans ve Kolinesteraz İnhibitörleri-Memantin Kesilmesi

İleri evre demans hastalarında memantin ve bir kolinesteraz inhibitörüyle birlikte kombinasyonu önerilmektedir. Yapılan çalışmalar kombine kullanımın bilişsel ve nöropsikiyatrik semptomlar, genel değerlendirme ve günlük aktiviteler üzerinde etkili olduğunu göstermektedir [46]. İleri demans hastalarında ilaç kullanımı bakım hedefleri açısından değerlendirilmelidir. İleri demans hastalarında sıklıkla yutma sorunları görülür ve gereksiz ilaçların kesilmesi yaşam kalitesini iyileştirebilir ve yan etkileri azaltabilir [25]. Memantin ve kolinesteraz kesilmesi ile yapılan çalışmalar ve metaanalizler kolinesteraz inhibitörlerinin kesilmesinin daha kötü bilişsel, nöropsikiyatrik ve işlevsel durumla sonuçlanabileceğini göstermektedir. Memantin kesilmesine ilişkin çalışmalar kısıtlıdır ancak memantin kesilen hastalarda bilişsel, işlevsel ve nöropsikiyatrik bulgularda artış gözlenmiştir. Çeşitli demans şiddetleri ve ortamlarında daha iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır [46,47,48].

Bu ilaçları kesme ile ilgili karar alırken klinisyenler, hastalar ve bakıcıları için önemli olan diğer faktörlerin yanı sıra mevcut çalışmalardan elde edilen kanıtları da göz önünde bulundurarak dikkatli davranmalıdır.

İleri demans hastaları ve bakıcıları, yaşamlarının sonunda bir dizi fiziksel ve psikososyal ihtiyaçla karşı karşıya kalırlar. Hastalar ve aileleri için acıyı önlemeye ve hafifletmeye ve mümkün olan en iyi yaşam kalitesini desteklemeye odaklanmalı ve multidisipliner yaklaşılmalıdır. İleri demanslı hastalara multidisipliner yaklaşılması hastaların semptomlarını iyileştirebilir, bakıcı yükünü azaltabilir ve tedavi kararlarının hasta, aile ve bakıcı hedefleri ve ihtiyaçları bağlamında daha iyi olmasını sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Mitchell, S. L. Advanced Dementia. N Engl J Med 2015, 372 [26], 2533-2540.
2. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, Shaffer ML, Jones RN, Prigerson HG. The clinical course of advanced dementia. N Engl J Med 2009, 361, 1529-1537.
3. Jaul E, Meiron O, Menczel J. The Effect of Pressure Ulcers on the Survival in Patients With Advanced Dementia and Comorbidities. Exp Aging Research, 2016 42 [4], 382-389.
4. Mitchell SL, Shaffer ML, Loeb MB, Givens JL, Habtemariam D, Kiely DK, D'Agat E. Infection management and multidrugresistant organisms in nursing home residents with advanced dementia. JAMA Intern Med 2014;174:1660-7
5. Givens JL, Jones RN, Shaffer ML, Kiely DK, Mitchell SL. Survival and comfort after treatment of pneumonia in advanced dementia. Arch Intern Med 2010; 170:1102-7
6. 6.Mitchell SL, Shaffer ML, Kiely DK, Givens JL, D'Agata E. The study of pathogen resistance and antimicrobial use in dementia: study design and methodology. Arch Gerontol Geriatr. 2013 ;56 [1]:16-22.
7. D'Agata, E, Mitchell, SL. Patterns of antimicrobial use among nursing home residents with advanced dementia. *Arch Intern Med* 2008;168:357-362
8. D'Agata, E, Loeb, MB, Mitchell, SL. Challenges in assessing nursing home residents with advanced dementia for suspected urinary tract infections. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61:62-66
9. Mayne .The scientific evidence for a potential link between confusion and urinary tract infection in the elderly is still confusing - a systematic literature review. BMC Geriatrics 2019 19:32
10. Bail K, Berry H, Grealish L, Draper B, Karmel R, Gibson D, Peut A. Potentially preventable complications of urinary tract infections, pressure areas, pneumonia, and delirium in hospitalised dementia patients: retrospective cohort study. BMJ Open 2013; 3: e002770.
11. Mitchell S, Kiely DK, Jones RC, Prigerson H, Volicer L, Teno JM. Advaced dementia research in the nursing home: the CASCADE study. Alz Dis Assoc Disord 2006; 20 [3]: 166-175.
12. Loeb M, Bentley DW, Bradley S, Crossley K, Garibaldi R,Gantz N et al, Development of minimum criteria fort he initiation of antibiotics in residents of long-term care facilities: results of a consensus conference. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001;22:120-124.
13. Jaul E, Meiron O. Dementia and Pressure Ulcers: Is There a Close Pathophysiological Interrelation? Journal of Alzheimer's Disease 2017 56; 861-866
14. Takahashi, P.Y., Cha, S.S. and Kiemele, L.J. Six-month mortality risks in long-term care residents with chronic ulcers. International Wound Journal, 2008 5: 625-631,
15. Skelly, J., and Flint, A. J. . Urinary incontinence associated with dementia. J. Am. Geriatr. Soc. 1995 43, 286-294.
16. Bartolone SN, Sharma P, Chancellor MB and Lamb LE. Urinary Incontinence and Alzheimer's Disease: Insights From Patients and Preclinical Models. Front. Aging Neurosci. 2021 13:777819.
17. Juliebø-Jones P, Coulthard E , Mallam E, Archer H, Drak MJ. Understanding the Impact of Urinary Incontinence inPersons with Dementia: Development of an interdisciplinary Service Model. Adv Urology 2021
18. Gill S S, Mamdani M, Naglie ., Streiner D , Bronskill S E, Kopp A, et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. Arch. Intern. Med. 2005 165, 808-813.
19. Alonso AR . Pressure ulcers in advanced dementia may need a different approach. BMJ 2006 332, 472.
20. Gibson GE, Huang HM. Oxidative processes in the brain and non-neuronal tissues as biomarkers of Alzheimer's disease. Front Biosci 2002; 7, 1007-1015.
21. Chirila FV, Tapan K, Alkon DL. Fibroblast aggregation rate converges with validated peripheral biomarkers for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2014, 42, 1279-1294..
22. Jaul E, Factor H, Karni S, Schiffmiller T, Meiron O. Spasticity and dementia increase the risk of pressure ulcers. Int Wound J. 2019;16:847-851.
23. Aminoff BZ. End-stage dementia: Aminoff suffering syndrome and decubitus ulcers. Dementia 2011. 11 [4] 473-481
24. Volkert D, Beck AM, Faxén-Irving, G, Frühwald T, Hooper L, Keller H et al. ESPEN guideline on nutrition and hydration in dementia-Update 2024. Clinical Nutrition 2024; 43 [6]: 1599-1626.
25. Mitchell SL. Care of patients with advanced dementia. Up to date. Alphen aan den Rijn, Netherlands: Wolters Kluwer, Up to Date Inc 2019.
26. Unsal P, Guner M, Ozsurekci C, Balli N, Bas AO, et al. Prevalence of nutrition disorders and nutrition-related conditions in older patients with Alzheimer's disease. Nutrition in Clinical Practice 2023; 38 [5]: 1142-1153.
27. Hanson LC, Ersek M, Gilliam R, Carey TS. Oral feeding options for people with dementia: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2011 Mar;59 [3]:463-72.
28. Chua WY, Tan EK. Clinical Outcomes of Tube Feeding vs. Hand Feeding in Advanced Dementia. Journal of Clinical Medicine 2024; 13 [21]: 6535.

29. Lee YF, Hsu TW, Liang CS, Yeh TC, Chen TY, Chen NC, Chu CS. The Efficacy and Safety of Tube Feeding in Advanced Dementia Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis Study. J Am Med Dir Assoc. 2021 ;22 [2]:357-363.
30. Yuen JK, Luk JK, Chan TC, Shea YF, Chu ST, et al. Reduced pneumonia risk in advanced dementia patients on careful hand feeding compared with nasogastric tube feeding. Journal of the American Medical Directors Association 2022; 23 [9]:1541-1547.
31. Dent E, Wright OR, Woo J, Hoogendijk EO. Malnutrition in older adults. The Lancet 2023 ;401 [10380]:951-966.
32. Davies N, Barrado-Martín Y, Vickerstaff V, Rait G, Fukui A,et al. Enteral tube feeding for people with severe dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 8 [8].
33. Givens JL, Selby K, Goldfeld KS, Mitchell SL. Hospital transfers of nursing home residents with advanced dementia. J Am Geriatr Soc. 2012 May;60 [5]:905-9.
34. Minaglia C, Giannotti C, Boccardi V, Mecocci P, Serafini G, et al. Cachexia and advanced dementia. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle 2019;10 [2]:263-277.
35. Waite SJ, Maitland S, Thomas A, Yarnall AJ. Sarcopenia and frailty in individuals with dementia: A systematic review. Archives of gerontology and geriatrics 2021; 92: 104268.
36. Cruz-Jentoft AJ, Sayer,AA .Sarcopenia. The Lancet 2019; 393:2636-2646.
37. Barry HE, Parsons C, Passmore AP,Hughes CM. Exploring the prevalence of and factors associated with pain: a cross-sectional study of community-dwelling people with dementia. Health & social care in the community 2016;24 [3]: 270-282.
38. Corbett A, Husebo B, Malcangio M, Staniland A, Cohen-Mansfield, J,et al. Assessment and treatment of pain in people with dementia. Nature Reviews Neurology 2012; 8 [5]: 264-274.
39. Rajkumar AP, Ballard C, Fossey J, Orrell M, Moniz-Cook, E, et al. Epidemiology of pain in people with dementia living in care homes: longitudinal course, prevalence, and treatment implications. Journal of the American Medical Directors Association 2017; 18 [5]: 453-6.
40. van Kooten J, Smalbrugge M, van der Wouden JC, Stek ML, Hertogh CM. Prevalence of pain in nursing home residents: the role of dementia stage and dementia subtypes. Journal of the American Medical Directors Association 2017; 18 [6]: 522-527.
41. Achterberg W, Lautenbacher S, Husebo B, Erdal A, Herr K. Pain in dementia. Pain reports 2020; 5 [1]: e803.
42. van de Rijt LJM, Weijenberg RAF, Feast AR, Vickerstaff V, Lobbezoo F, Sampson EL. Oral health and orofacial pain in people with dementia admitted to acute hospital wards: observational cohort study. BMC Geriatr 2018;18:121
43. van Dalen-Kok AH, Pieper MJ, de Waal MW, Lukas A, Husebo BS, Achterberg WP. Association between pain, neuropsychiatric symptoms, and physical function indementia: a systematic review and meta-analysis. BMC Geriatr 2015;15:49.
44. Büyükturan Ö, Naharci MI, Büyükturan B, Kirdi N, Yetiş A. The Turkish version of pain assessment in advanced dementia (PAINAD) scale. Archives of Neuropsychiatry 2018; 55 [3], 271.
45. Eisenmann Y, Golla H, Schmidt H, Voltz R, Perrar KM. Palliative care in advanced dementia. Frontiers in psychiatry2020; 11: 699.
46. Guo J, Wang Z, Liu R, Huang Y, Zhang N, Zhang R. Memantine, donepezil, or combination therapy-What is the best therapy for Alzheimer's disease? A network meta-analysis. Brain and behavior 2020; 10 [11] : e01831.
47. Parsons C, Lim WY, Loy C, McGuinness B, Passmore P, Ward SA, Hughes C. Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors or memantine or both, in people with dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021 ; Issue 2.
48. Reeve E, Farrell B, Thompson W, Herrmann N, Sketris I, et al. Deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: guideline summary. Medical Journal of Australia 2019; 210 [4]:174-179.

7

Demansta Yaşam Kalitesi

ÖZLEM TOTUK[1], SİBEL KARŞIDAĞ[2]

[1]SBU, Sancaktepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0001-7274-025X

[2]SBU, Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0002-2887-9235

Yaşam kalitesi (YK) bireyin içinde yaşadıkları kültür ve değer sistemleri bağlamında fiziksel, psikososyal ve çevresel refahı ve yaşamdan memnuniyetini kapsayan; hedefleri, beklentileri ve kaygılarına ilişkin çok boyutlu bireysel bir kavramdır [1-3].

Değerlendirilirken YK'nın pek çok faktörden etkilendiği saptanır. Bu faktörlerden birisi sağlık durumudur. Sağlık durumu,yaşamının birçok alanına etki eder ve kronik hastalıklarda bu durum özellikle önemli hale gelir [4,5].

Hastaya dair sorunları belirlemek ve birden fazla sorun var ise sorunları önceliklendirmek, iletişimi kolaylaştırmak, sorgulandığında ortaya çıkan problemleri görünür kılmak, tedavi için ortak beklentiyi belirlemek ve tedavi yanıtını gözlemlemek gibi durumlar objektif olarak gözlenmiş olur. Böylece subjektif bir durum,çözülmesi planlanan objektif bir veriye dönüşür ve YK' yı arttırmaya yönelik müdaheleler açısından bilgi sağlanır [6,7]. Aynı zamanda YK, sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesi gerekli olan alanların da önemli bir göstergesidir [8].

Çok boyuta sahip olan YK değerlendirilirken standardize edilmiş YK ölçeklerinden yararlanırız. **Genel YK ölçekleri**,bütünsel bir bakış açısı ile kişinin yaşamının birçok boyutunu değerlendirirken, **Sağlıkla ilgili YK ölçekleri** daha spesifik olaraksağlıkla ilgili alanı değerlendirmeyi amaçlar [4]. Ayrıca "**Hastalığa özgü YK**" ölçekleri belirli bir hastalık durumunda yaşamkalitesinin ölçülmesine odaklanır [9].

Demans Hastalarında YK Nedir, Nelerden Etkilenir?

Demans hastalığı, yüksek kortikal işlevlerin biyolojik yaşlanmadan beklenenin ötesinde, günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek şekilde ilerleyici yıkımı ile giden bir sendromdur [10]. Ortalama yaşam süresinin giderek uzaması en büyük risk faktörü yaş almaolan demans hastalıklarını giderek önem kazanan bir sağlık sorunu haline getirmektedir. Demans hastalığına davranışsal,uyku, motor, otonom sistem bulguları sıkça eşlik etmekte ve bu alanlar da hastalarda yaşam kalitesini daha da düşürmektedir. Demans tiplerinde tutulan kortikal alanlara bağlı olarak yaşam kalitesi de farklılık göstermektedir [11].

Bakım verenin sağlık durumu, hastalık hakkındaki bilgisi ve hastaya yaklaşımı da hastanın yaşam kalitesini değiştiren önemli faktörlerden birisidir [12]. Demans hastalarında yaşam kalitesi değerlendirilirken bakım vereni de dahil ederek yapılan kapsamlı bir gözden geçirme en önemlisidir [13]. Yapılan araştırmalar bakım verenin yaşı ve bakım veren yükünün yüksek olmasının YK'yı önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir [12]. Ajitasyon, depresyon gibi davranışsal semptomlar ve fonksiyonel bozukluklar hem hastanın hem de bakım verenin yaşam kalitesini düşürmektedir [14-16]. Daha az

depresif semptomları, irritabilitesi, apatisi olan hastalarda YK daha yüksek saptanırken, demansa eşlik eden depresyon veanksiyete düşük YK ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur [17].

Davranışsal ve psikolojik semptomların erken tanınması ve yönetilmesi çok önemlidir. Bu durumlar hastaneye yatma riskininartması, günlük işlevlerde bozulma, yaşam kalitesinin düşmesi ve ciddi demansa daha hızlı ilerlemeyle ilişkilidir [18].

Daha kuvvetli sosyal etkileşimin sürdürülmesi de YK üzerine olumlu etki yapmakta, gerek hastanın genel sağlığını gerekse bakımverenin YK'sını olumlu etkilemektedir [19]. Komorbid durumlar da YK'yı olumsuz etkilemektedir [20]. Bu nedenle genel sağlık durumunu iyileştirmeye yönelik tedbirler YK'yı arttırmaktadır.

65 yaşından önce başlayan genç demanslarda gerek kendileri gerek aileleri için yaşla ilişkili spesifik psikososyal ve tıbbi olumsuz sonuçlar tabloya egemendir. Bu bireyler hali hazırda ailenin sorumluluğunu üstünde taşıyan, çalışan, araba kullanan ve kısmen farkındalığın korunduğu hastalardır. Bu durumda eşlerinin veya bakım vereceklerin; hastanın iş ve çevre yaşamındaki değişiklikler, istihdam, ebeveynlik, ilişkiler, mali durum, emeklilik planlaması, gelecek istekleri, benlik duygusu, tanı güçlükleri, cinsellik de dahil tüm sorunlarına çözüm getirmesi gerekmektedir. Bu yönleriyle, bu gruptaki hastalar ve ailelerinin ihtiyaçlarının farklı olabileceği öngörülmektedir [21]. Genç demans hastalarına yönelik araştırmalarda hastaların özbildirim YK ölçeklerine göre YK algıları, bakımverenin temsili YK değerlendirmesinden daha iyi saptanmıştır [22]. Ayrıca yaşlı demans bakımverenlere göre genç demans bakımverenlerinin YK'sı daha düşükbulunmuştur [23].

Demans Hastalarında Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi

Biz YK ölçekleri ile YK'yı objektif olarak değerlendirmeyi amaçlarız. Bilişsel kusurları olan demans hastalarında ölçekleri kullanmada zorluk, sağlıklı insanların YK ölçeklerini kullanmasına göre daha fazla olacaktır. Bu sebeple demans hastalarındaölçekler, aile üyeleri veya sağlık hizmeti sağlayıcılarından alınan bilgilerle değerlendirilmekle birlikte hafif ve orta dereceli demans hastalarının kendilerinin de YK değerlendirebilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır [15, 24]. Demans şiddeti, nöropsikiyatrik bulgular, hastalık farkındalığı demanslı kişilerin kendilerinin doldurduğu **öz bildirim YK** ölçeklerini etkilemekle birlikte hastaların kişisel olarak doldurdukları öz bildirim değerlendirme ölçeklerini dikkate almak önem taşır.

Bakımverenin demans hastası hakkında doldurduğu **temsili YK** ve hastanın kendi değerlendirdiği öz bildirim YK ölçekleribirbirini tamamlayıcıdır. Demans hastalarında YK değerlendirmesi özellikle hangi yaşam alanlarında düzeltme yapmak gerektiğini anlamak ve daha ileri bir tıbbi tedavinin etkinliğini değerlendirmekte önem taşır [8].

Yaşam kalitesi değerlendirmelerinde **karşılanmayan ihtiyaçlar**da gerek demanslı kişiler gerek bakım verenlerinde olumsuz etki yarattığı için sosyal destek, maddi koşullar, değer sistemleri, başa çıkma tarzları gibi çevresel faktörler de değerlendirilmelidir [25].

Yaşam kalitesi algısında yine önemli bir parametre olan **kendini iyi hissetme** üzerine yaş, depresif ruh hali, hastanın bakım verenle arasındaki ilişkinin kalitesi, hastalık farkındalığı, nöropsikiyatrik belirtiler etkili olmaktadır [26].

Genellikle öz bildirim YK ölçekleri ile temsili YK ölçekleri iyi korelasyon göstermekle birlikte hastalar kendilerine daha iyi puan verme eğiliminde bulunmuştur [27]. Hastanın öz değerlendirmesini olumsuz yönde etkileyen faktörler depresyon,işlevsel bozukluk, polifarmasi, nöropsikiyatrik semptomların varlığı, ihtiyaçlarının karşılanamamasıdır [19, 27]. Bakımverenin doldurduğu temsili YK'yı etkileyen parametreler fonksiyonel bozukluk, nöropsikiyatrik semptomların varlığı, bilişsel fonksiyonlar, bakımveren yükü, komorbid durumlar, polifarmasi, ağrı, uyku bozukluğu, hastane yatışlarıdır [19,27]. Evde yaşayan demans hastalarında, uzun süreli bakım evlerinde yaşayanlara göre temsili YK puanları daha yüksek bulunmuştur [28].

Demans Hastalarında Kullanılan Genel Yaşam Kalitesi Ölçekleri

Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği 100 (World Health Organization Quality of Life 100) (WHOQOL 100):

Türkçe güvenilirlik çalışması da bulunan bu ölçekte toplam 6 alanda 100 soru bulunmaktadır. Bu alanlar duyusal yetenek,otonomi (bağımsızlık, saygı, yaşamı kontrol etme, özgür tercih yapabilme), geçmiş bugün ve geleceğe ait faaliyetler, sosyal alanakatılım, ölüm (ölümün kabul edilebilir ve kaçınılmaz oluşu; ölümün anlamı), yakınlık başlıkları altında toplanır. Toplam skor bulunmamaktadır. Türkçe sürümünde sosyal baskı bölümü adında 3 ek soru daha mevcuttur. Yüksek puan daha iyi YK'yı gösterir. WHOQOL-Bref adında 26 soruya kısaltılmış bir versiyonu da bulunmaktadır [29].

Kısa Form-36 (Short Form Health Survey) (SF-36 ve SF-12): Türkçe güvenilirlik çalışması olan bu ölçeklerden SF-12 formu SF-36 YK formunun 12 sorudan oluşan kısa halidir. Sekiz alandan oluşur. Toplam ölçek puanı yoktur. Yüksek puan daha iyi YK gösterir [30,31].

Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile) (NHP): Türkçe güvenilirlik çalışması mevcuttur. İki alt ana bölümden oluşur ve birinci bölümü tek başına da kullanılabilir. Birinci bölümde fiziksel hareket, uyku, ağrı, enerji, emosyonel reaksiyon, sosyal izolasyon şeklinde 6 başlık varken; ikinci bölümde iş, cinsel yaşam, ev yaşamı, ev işleri, tatiller,hobiler değerlendirilir. Düşük puanlar yüksek YK gösterir [32].

Euro QOL Genel Sağlık Ölçeği (EQ-5D): Türkçe güvenilirlik çalışması mevcuttur. Hareket, özbakım, alışıla gelmiş faaliyetler, ağrı/rahatsızlık ve anksiyete/depresyon alt birimlerini içeren beş farklı bölümü vardır. Ayrıca sağlık durumlarını 0'dan 100'e puanlayabildikleri bir vizüel analog skala mevcuttur. Yüksek puanlar daha iyi YK gösterir [33].

Demans Hastalığına Özgü Yaşam Kalitesi Ölçekleri

Alzheimer Hastalığında Yaşam Kalitesi Ölçeği ("Quality of life-Alzheimer's disease") (QoL-AD): Türkçe güvenilirlik çalışması mevcuttur [34]. Sistematik metanaliz çalışmalarında en sık kullanılan ölçeğin Bowling ve ark. tarafından geliştirilen QoL-AD olduğu belirtilmektedir [9]. Bu ölçeğin avantajı gerek öz bildirim gerek temsili değerlendirme içerir, hastanın kendi değerlendirmesi ile bakımverenin değerlendirmesi arasında iyi bir korelasyona sahiptir. Dört alanı değerlendirir; bunlar davranışsal alanlar, kişilerarası ilişkiler, psikolojik alan, fiziksel fonksiyonlardır. Toplam 13 madde olup 1 ile 4 arasında Likert tipi değerlendirme yapılır, toplam skor 13-52 arasında olup yüksek puanlar daha iyi YK'ya işaret eder, 10 dak'da tamamlanır. Özbildirim kısmı hasta ile görüşme formatında, temsili kısım bakımverenin kendisinin doldurduğu formatta hazırlanmıştır. Hafif veorta evre demans hastalarına uygulanır [9,34].

Alzheimer Hastalığıyla İlişkili Yaşam Kalitesi Ölçeği (Alzheimer's Disease Related Quality of Life Scale) (ADRQL): Eğitimli görüşmeciler tarafından görüşme formatında uygulanır. Bakım veren tarafından cevaplanır. Öz farkındalık, aktivitelerden keyif alma, duygulanım ve mood, etrafındakilere cevap verme, sosyal ilişkiler olmak üzere 5 alanıdeğerlendirir. Kırk sekiz madde içerir, evet-hayır şeklinde cevaplanır, puan aralığı 0-100 arasındadır. Yüksek puanlar daha iyiYK'yı gösterir. Demansın tüm evrelerinde uygulanabilir. Türkçe güvenirlilik çalışması mevcuttur [35].

Bilişsel Bozukluğu Olan Kişilerde Psikolojik İyilik (Psychological Well-Being of Cognitively Impaired People)(PWB-CIP): Türkçe güvenirlik çalışması mevcuttur. Hafif ve orta evre demans hastalarına uygulanabilir, bakım veren tarafından cevaplanır. Dokuz alanı değerlendirir [36].

Türkçe Geçerlilik Çalışması Olmayan Demans Yaşam Kalitesi Ölçekleri

Quality of Life in Late-Stage Dementia (QUALID): (*İleri Evre Demansta Yaşam Kalitesi*) Geç dönem hastalarda uygulanır, 3 alan içerir. Bunlar affektif durum- uyum- temel yaşam aktiviteleridir. On bir sorudan oluşup, hersoru 5 cevaplı Likert tipi ölçekle [1-5] değerlendirilir. Toplam puan 11-55 arasındadır, düşük puanlar daha iyi YK'ya işaret eder.Bakımveren tarafından temsili doldurulur [37].

Quality of Life for People with Dementia (QUALIDEM): *(Demanslı Kişilerde Yaşam Kalitesi)* Tüm evrelerde uygulanır. Dokuz alanda 37 soru içerir. Bu alanlar bakım ilişkileri- pozitif affekt- negatif affekt- davranışlar- görünümünü değerlendirme- sosyal ilişkiler- sosyal izolasyon- evdeki duygular- yaptığı işleri kapsar. Her soru 4'lü Likert tipi ölçekle (0-3) değerlendirilir. Toplampuan 0-100 arasında değişir. Yüksek puanlar daha iyi YK'yı gösterir. Bakımveren tarafından temsili doldurulur [38].

The Dementia Quality of Life (DEMQOL): *(Demans Yaşam Kalitesi)* Hafif ve orta ciddiyette demanslarda uygulanır. Hastanın kendisinin doldurduğu özbildirim ölçeğidir. Beş alanda 28 soru içerir. Bu alanlar günlük aktiviteleri- sağlık ve iyilik hali- benlik kavramı- bilişsel fonksiyonlar- sosyal ilişkilerdir. Bakım verenin doldurduğu kısım ise 31 sorudan oluşur. Dört puanlı Likert tipi ölçekle her soru değerlendirilir [1-4]. Toplam puan 28-112 arasında değişir. Yüksek puanlar daha iyi YK'yı gösterir [39].

Activity and Affect Indicators of QOL (AAIQOL): (*Yaşam Kalitesinin Aktivite ve Etki Göstergeleri)* Bakım veren tarafından doldurulur. Her evre demans hastasında uygulanabilir. Son bir haftadaki 15 aktivitedeki kapasitesi ve son 2 haftadaki duygulanımları sorgulanır, 5'li puanlama yapılır [40].

Dementia Care Mapping (DCM): (*Demans Bakım Haritalaması*) Her evre demans hastasına uygulanabilir. Bakım veren tarafından cevaplanır. Yirmi dört aktivite değerlendirilir. Yüksek puan iyi YK gösterir [41].

Progressive Deterioration Scale (PDS): (*İlerleyen Bozulma Ölçeği*) Bakım veren tarafından cevaplanır. Yirmi yedi maddeden oluşur. Skorlama vizüel analog skala ile yapılır [42].

Community Dementia Quality of Life Profile (CDQLP): *(Demans Yaşam Kalitesi Profili)*

Orta evre demans hastalarına uygulanır. Hasta ve bakım veren tarafından cevaplanır. Hastayı değerlendiren 20, bakım verenideğerlendiren 13 soru bulunmaktadır. Davranış, kognisyon, aile ve sosyal ilişkileri değerlendirir. Bakım veren soruları ile bakım veren yükü hakkında da fikir vermektedir [43].

Dementia Quality of Life Instrument (DQOL): *(Demans Yaşam Kalitesi Aracı)*

Hasta tarafından cevaplanır. Orta evre demans hastalarına uygulanmıştır. Altı alt birimden oluşur; özsaygı, keyif alma, negatif duygulanım, aidiyet ve estetik algısını içeren 5 ve genel YK değerlendiren 1 soru mevcuttur [44].

Bath Assessment of Subjective Quality of Life in Dementia (BASQID): *(Demans Hastalarında Öznel Yaşam Kalitesinin Bath Değerlendirmesi)*

Hasta tarafından uygulanır. Hafif ve orta evre demans hastalarına uygulanmıştır. On dört soru içerir. Yüksek puan düşük YK gösterir[45].

The Cornell-Brown Scale for Quality of Life in Dementia (CBS) :*(Demans Hastalarında Yaşam Kalitesi İçin Cornell-Brown Ölçeği)*

Hasta ve bakım veren tarafından cevaplanır. Hafif ve orta evre demans hastalarına uygulanmıştır. Duygulanım ve fizikselşikayetler sorgulanmaktadır [46].

NOT: *Türkçe geçerlilik çalışmaları yapılmayan ölçeklerde (….) içinde italik olarak Türkçe çevirileri yazılmıştır.*

Bakım Veren Yükü Ve Yaşam Kalitesi Nedir?

Demans hastaları hastalık ilerledikçe bilişsel ve fiziksel açıdan bir başkasının bakımına ihtiyaç duymaktadırlar. Bakımveren hastanın ihtiyaçlarını tahmin etme, karşılama, takip etme, denetleme ve bunu yaparken hastanın benlik duygusunu da koruma, onun hastalığı nedeniyle gelişen yeni rolüne uyumunu sağlamasında yardımcı olmakla görevlidir. Bakım verme görevi bakım verene fiziksel, sosyal, ekonomik

ve duygusal sorumluluklar verir ve bunların toplamı da bakım veren yükünü oluşturur. Demans hasta bakımı bakım verenin fiziksel ve ruhsal sağlığını ve yaşam kalitesini etkileyebilmektedir [47]. Bakım verenlerin görünmez ikinci hastalar olarak anılması son derece haklı bir durumdur [48]. İleri yaştaki hastaların özbakımına yardımcı olmak bakım verenin yükünü arttırırken demans hastalarında görülen nöropsikiyatrik semptomlar, davranış sorunları ve algılama güçlükleri; hastalığın doğası gereği kronik ve ilerleyici seyirde olması hem hastanın YK'sını kötüleştirmekte hem de bakım verenin yükünü daha da arttırmaktadır [12, 29, 49,50]. İleri yaşlaberaber artan diğer hastalıklar da YK'yı düşüren etmenlerden bir tanesidir [51].

Bakım verenler daha çok aile dışı, çoğunlukla hastanın birinci derece yakınları ve kadınlardır [52]. Bakım verenler sıklıkla depresyon, anksiyete ve YK azalmasından muzdariptir. Diğer hastalıklara göre demanslı hastaların bakımverenlerinin üçtebirinde depresyon geliştiği belirtilmiştir. Demans tipleri arasında tutulan kognitif alanların çeşitliliğine bağlı olarak hasta vebakım verenlerde YK değişmektedir [11]. Nöropsikiyatrik semptomların şiddeti, bakım verenin depresyon ve anksiyetesini daha da arttırmaktadır [53,54]. Hastaile aynı evde yaşayan ancak primer bakım vermeyen kişilerde de primer bakım veren kişi ile benzer YK etkilenmesi gösterilmiştir [55].

Bakım veren yükü bilişsel bozukluğun şiddetinden etkilenmezken; bakım verenin yaşı, aldığı sosyal destek, hastanın fonksiyonel bozukluğunun derecesi gibi değişkenlerden etkilenmektedir [12, 56-58].

Demans bakım hizmetlerine kolay erişim, hasta ve bakım veren arasındaki iletişimin kalitesinin arttırılması, demanslı hastanın yaşam kalitesini arttırmaya yönelik müdahaleler, bakım verenin sağlıklı yaşlı insanlar arasından seçilmesi hasta ve bakım verenlerin YK'sını artırmak için son derece önemlidir [13, 59-61].

Aynı zamanda bakıcı bağımsızlığı olarak adlandırılan bakım görevine harcanmayan faaliyet ve zamanın varlığı bakım veren YK'sını artırmaktadır. Bu nedenle bakımverenin bağımsızlığını arttırmak, kendi bireysel işleri için zaman kazandırmak, bakıcıödeneği, emekli maaşı gibi yasal düzenlemelerle sağlanan finansman bakımverenin yaşam kalitesini arttırmaktadır [62,63].

Bakım Veren Yükünü Değerlendiren Ölçekler

Zarit Bakım Verme Yükü Ölçeği (ZBI): Türkçe güvenilirlik çalışması vardır. Ölçek 21 sorudan oluşur, Likert tip ölçekle sorular değerlendirilir. Yüksek puan bakım veren yükünün de yüksekliğine işaret eder [64].

Bakım Verenlerin Yükü Envanteri (CBI): Türkçe güvenilirlik çalışması vardır. Yirmi dört maddeden oluşur, 0-4 arasında puanlanır.Yüksek puan yüksek bakım veren yükünü gösterir [65].

Maslach Tükenmişlik Envanteri: Türkçe güvenilirlik çalışması vardır. Duygusal tükenme, kişisel başarı ve duyarsızlaşma şeklinde 3 ana başlık altında toplanır. Yirmi iki soru vardır ve 1-5 arası puanlanır. Duygusal tükenme ve duyarsızlaşma alt birimlerinde yüksek puan yüksek bakım veren yükünü gösterirken; kişisel başarıdan alınan düşük puan benzer şekilde yüksek bakım veren yükünü göstermektedir [66,67].

Yaşam Doyumu Ölçeği: Türkçe güvenilirlik çalışması vardır. Beş soru vardır ve 1-7 arası puanlanır. Bireysel doyumu gösterenbir ölçektir [68].

Montgomery Borgatta Burden Scale *(Montgomery Borgatta Yük Ölçeği):* Türkçe güvenilirlik çalışması yoktur. On dört sorudan oluşur. Sorular Likert tip değerlendirilir [1-5]. Yüksek puan yüksek bakımveren yükünü gösterir [69].

Screen for Caregiver Burden (SCB) *(Bakıcı Yükü Taraması)*: Türkçe güvenilirlik çalışması yoktur. Yirmi beş sorudan oluşan ölçeğin her maddesi 5'li Likert tipi puanlama sistemi ile puanlanır. Yüksek puan yüksek bakım veren yükünü gösterir [70].

Cosof Care Index (CCI) *(Cosof Bakım Endeksi)***:** Türkçe güvenilirlik çalışması yoktur. Alzheimer hastalarında bakım verme yükünden etkilenme riski yüksek yakınları belirlemek için oluşturulmuştur. Kişisel ve sosyal, fiziksel ve duygusal, değer verme, bakım alanı ve ekonomik alt boyutlarısorgulayan 5 alt birimde incelenir. Yirmi soru vardır ve 1-4 arası puanlanır. Yüksek puan yüksek bakım veren yükünü gösterir [71].

NOT: *Türkçe geçerlilik çalışmaları olmayan ölçeklerde (...) içinde italik olarak Türkçe çevirileri yazılmıştır.*

Demanslı Hastalarda Yaşam Kalitesi Nasıl Arttırılabilir?

Demanslı hastalarda YK'nın daha düşük olduğu bilinse de bu durumu düzeltmeye dair çok az bilgi mevcuttur. Aynı evredeki hastalar karşılaştırıldığında YK' ları arasında fark olması düzenlenebilir faktörlerin söz konusu olduğuna dair fikir vermektedir [72]. Amaç YK'yı arttırmak en azından bozulmasını önlemektir. YK iyileştirilmesi sağlık politikalarında çıkılabilecek en önemli noktalardan biridir [7].

YK iyileştirilirken amaç; günlük yaşam aktivitelerini iyileştirme, nöropsikiyatrik bulguları azaltma, sosyal işlevselliği arttırma ve bakıcı yükünü azaltmaktır [72, 73].

Psikososyal Destek

Psikososyal destek demans hasta bakımında bakım verene önemli katkılar sağlar. Literatürde bakıcıların kendilerini stres altında hissetmelerinin en önemli nedeni çevreleri ve profesyonellerden yeterli destek alamadıklarını düşünmelerinden kaynaklanmaktadır [62,63]. Bakım verenin eğitilmesi ve hastaya dair aktivite müdahaleleri YK'yı son derece arttırmaktadır [74].

Bakım verenin YK'sının artması ile hastanın YK'sının artması birbiri ile son derece bağlantılı bulunmuştur [61]. Hastanın günlük yaşam aktivitelerine yardım edilmesi, hastaya sohbet arkadaşlığı yapılması, fiziksel aktivite yaptırılması ve zihinsel uyarılma yapılması YK'yı arttırmaktadır [74,75].

Ekonomik Destek

Bakım verenin gelirinin artması YK ile ilişkili bulunmuştur. Bakım verenin birinci derece yakınları dışında bu görevi yapmaya istekli yaşlı sağlıklı kişilerden oluşması ile YK arttığına dair çalışmalar mevcuttur, burada bakım veren yükünün azalması en önemli etkenlerden biridir [75].

Bahçecilik terapisi

Bahçecilik terapisinin hastalarda nöropsikiyatrik semptomları azalttığı, buna ikincil YK'yı artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur [60].

Beslenme

Beslenmenin sıkı takibi ve gereği halinde desteklenmesinin sarkopeniyi azalttığı, düşmeleri azalttığı ve YK'yı yükselttiği gözlenmiştir [76,77].

Müzik terapisi

Bireyselleştirilmiş müzik terapisi demanslı hastalarda ilaç tedavisi dışında önemli bir müdahale yöntemidir [78]. Hastalarda sosyal etkileşimi olumlu hale getirdiği, olumlu duyguları teşvik ettiği, stres, ajitasyon ve kaygı gibi nöropsikiyatrik durumları azaltabileceği gözlenmiştir [79]. Bireyselleştirilmiş müzik araştırılırken uzun vadeli müzik belleğinde fonksiyonların daha az etkilenmesine bağlı olarak Alzheimer hastalığında ileri evrelerde dahi müzikal duyguları tanıma yeteneğinin korunduğu görülmüş, uyanıklığın artırılmasına ve olumlu ruh halinin kazanılmasına fayda sağladığı saptanmıştır [80]. Bu nedenle müzikal müdahelelerin bilişsel işlevlerin yanısıra dugudurum, davranış bozuklukları ve YK'yı iyileştirmede etkin terapötik yaklaşımlar olduğu ileri sürülmektedir [81].

Fiziksel Eksersizler

Fiziksel aktivitenin bilişsel işlevlerin korunması ve iyileştirilmesi, nöropsikiyatrik semptomların azaltılması veya başlangıcının geciktirilmesi, fonksiyonel kapasitenin geliştirilmesi ya da korunması gibi etkileri araştırmalarda gösterilmiştir. Düzenli egzersizin hastaların uyku kalitesini de düzelttiği, bakım yükünü azalttığı gösterilmiştir [82,83].

Kognitif rehabilitasyon

Çok alanlı bilişsel müdahalenin kognitif işlevi sürdürme, sosyal aktiviteyi arttırma, depresyonu azaltma, hasta ve bakım verenin YK'sını arttırma işlevleri gösterilmiştir [84]. Bilişsel stimülasyonda erken evre hastalar daha çok katılma motivasyonu gösterirler [85]. Stimülasyonun nasıl yapılacağı konusu ise çok büyük titizlik ister [85]. Hasta ve bakım verenin yetenekleri, değerleri, gelenekleri, kaynakları göz önünde bulundurularak hazırlanmalıdır [86].

Aromaterapi

Aromaterapi, aromatik bitkilerin farklı organlarından salgılanan esansiyel yağların kullanıldığı, çoğunlukla inhalasyon veya masaj yoluyla topikal uygulanan fitoterapinin özel bir bölümüdür. Esansiyel yağlardan özellikle Melissa ve Lavanta demanslı hastalarda davranışsal ve psikolojik semptomlar üzerinde etkili bulunmuştur [87].

Teknolojik Destekler

COVID-19 salgını ile başlayan dönemde dijital çağda da pek çok değişim olmuştur, demans hastalarına dair destek robotları denenmeye başlamıştır [88]. Farklı ihtiyaçlara göre farklı robotlar tasarlanmıştır. Bunlar arasında; robotik tekerlekli sandalyeler, evde bakıma yardımcı hizmet robotları, robotik terapistler, evcil robotlar bulunmaktadır [89-94]. Özellikle evcil

robotların ses ve hareketler ile hastalar ile etkileşime girmesi nöropsikiyatrik semptomları azaltmıştır. Ancak bu konulardaki çalışmalar ve kanıtlar azdır. Yüksek maliyet önemli bir sorundur. Aynı zamanda arayüz kullanım zorlukları da olabileceği düşünülmektedir [95-97]. İnsan temasının azalmasına bağlı zorluklarla karşılaşılabileceğine dair etik kaygılar da söz konusudur [96]. Çalışmaların artması ile hastaların YK'sı artabilecek, bakım veren yükünün azalması sağlanabilecektir.

Teletıp Uygulamaları

Teletıp hizmetleri ile bakım veren eğitimi, demanslı bireylerin kendi ortamlarından ayrılmadan muayenesinin devlete binen yükü azalttığı gibi demanslı hastaların nöropsikiyatrik bulgularını azalttığı, bakım veren yükünü azalttığı görülmüştür [98].

Kaynaklar

1. DeGroot LG, Bidwell JT, Peeler AC, Larsen LT, Davidson PM, Abshire MA. "Talking Around It": A Qualitative Study Exploring Dyadic Congruence in Managing the Uncertainty of Living With a Ventricular Assist Device. J Cardiovasc Nurs. 2021;36[3]:229-237. doi: 10.1097/JCN.0000000000000784.
2. Klapwijk MS, Caljouw MA, Pieper MJ, van der Steen JT, Achterberg WP. Characteristics Associated with Quality of Life in Long-Term Care Residents with Dementia: A Cross-Sectional Study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2016;42[3-4]:186-197. doi: 10.1159/000448806.
3. Telenius EW, Engedal K, Bergland A. Physical performance and quality of life of nursing-home residents with mild and moderate dementia. Int J Environ Res Public Health. 2013;10[12]:6672-86. doi: 10.3390/ijerph10126672.
4. Power M, Kuyken W. World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. Soc Sci Med. 1998;46[12]:1569-1585. doi:10.1016/ S0277-9536[98]00009-4
5. Clarke C, Woods B, Moniz-Cook E, Mountain G, Øksnebjerg L, Chattat R, et al. Measuring the well-being of people with dementia: A conceptual scoping review. Health Qual Life Outcomes 2020; 18, 249. doi: 10.1186/s12955-020-01440-x.
6. Arons AM, Krabbe PF, Schölzel-Dorenbos CJ, van der Wilt GJ, Rikkert MG. Quality of life in dementia: a study on proxy bias. BMC Med Res Methodol. 2013;13:110. doi: 10.1186/1471-2288-13-110.
7. Farquhar M. Definitions of quality of life: a taxonomy. J Adv Nurs. 1995 ;22[3]:502-8. doi: 10.1046/j.1365-2648.1995.22030502.x.
8. Heyland DK, Dodek P, You JJ, Sinuff T, Hiebert T, Tayler C, et al.; ACCEPT Study Team and the Canadian Researchers at the End of Life Network (CARENET). Validation of quality indicators for end-of-life communication: results of a multicentre survey. CMAJ. 2017 ;189[30]:E980-E989. doi: 10.1503/cmaj.160515.
9. Bowling A, Rowe G, Adams S, Sands P, Samsi K, Crane M, et al. Quality of life in dementia: a systematically conducted narrative review of dementia-specific measurement scales. Aging Ment Heal, 2014; 19[1], 13-31. https://doi.org/10.1080/13607863.2014.915923
10. World Health Organisation. 2021. Accessed February 4, 2022. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia
11. Riedijk S, Vugt M, Duivenvoorden H, Niermeijer M, Swieten J, Verhey F, et al. Caregiver burden, health-related quality of life and coping in dementia caregivers: a comparison of frontotemporal dementia and alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord, 2006; 22[5-6], 405-412. https://doi.org/10.1159/000095750
12. Deskianditya R, Astuti A, Yudiyanta Y. Caregiver's burden and age are related determinants to quality of life in people with dementia. JCOEMPH, 2021; 4[2], 94. https://doi.org/10.22146/jcoemph.60432
13. Lindeza P, Rodrigues M, Costa J, Guerreiro M, Rosa M. Impact of dementia on informal care: a systematic review of family caregivers' perceptions. BMJ Supportive & Palliative Care, 2020; 14(e1), e38-e49. https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2020-002242
14. Mortby ME, Maercker A, Forstmeier S. Apathy: a separate syndrome from depression in dementia? A critical review. Aging Clin Exp Res. 2012 ;24[4]:305-16. doi: 10.3275/8105.
15. Hurt C, Bhattacharyya S, Burns A, Camus V, Liperoti R, Marriott A, et al. Patient and caregiver perspectives of quality of life in dementia. An investigation of the relationship to behavioural and psychological symptoms in dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;26[2]:138-46. doi: 10.1159/000149584.
16. Ornstein K, Gaugler JE. The problem with "problem behaviors": a systematic review of the association between individual patient behavioral and psychological symptoms and caregiver depression and burden within the dementia patient-caregiver dyad. Int Psychogeriatr. 2012 ;24[10]:1536-52. doi: 10.1017/S1041610212000737.
17. Gitlin LN, Hodgson N, Piersol CV, Hess E, Hauck WW. Correlates of quality of life for individuals with dementia living at home: the role of home environment, caregiver, and patient-related characteristics. Am J Geriatr Psychiatry. 2014;22[6]:587-97. doi: 10.1016/j.jagp.2012.11.005.
18. Deardorff WJ, Grossberg GT. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. Handb Clin Neurol. 2019;165:5-32. doi: 10.1016/B978-0-444-64012-3.00002-2.
19. Woods RT, Nelis SM, Martyr A, Roberts J, Whitaker CJ, Markova I, et al. What contributes to a good quality of life in early dementia? Awareness and the QoL-AD: a cross-sectional study. Health Qual Life Outcomes. 2014;12[1]:94. doi: 10.1186/1477-7525-12-94.
20. Martyr A, Nelis SM, Quinn C, Wu Y-T, Lamont RA, Henderson C, et al. Living well with dementia: a systematic review and correlational meta-analysis of factors associated with quality of life, well-being and life satisfaction in people with dementia. Psychological Medicine. Cambridge University Press; 2018;48[13]:2130-9. doi: 10.1017/S0033291720001713.
21. Baptista MA, Santos RL, Kimura N, Lacerda IB, Johannenssen A, Barca ML, et al. Quality of life in young onset dementia: an updated systematic review. Trends Psychiatry Psychother. 2016;38[1]:6-13. doi: 10.1590/2237-6089-2015-0049..
22. Kimura NRS, Baptista MAT, Santos RL, Portugal MG, Johannenssen A, Barca ML, et al. Caregivers' perspectives of quality of life of people with young- and late-onset Alzheimer disease. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2018;31[2]: 76-83. doi:10.1177/0891988718759601

23. Hvidsten L, Engedal K, Selbaek G, Wyller TB, Šaltytė Benth J, Bruvik F, et al. Quality of life of family carers of persons with young-onset compared to late-onset dementia. Aging Ment Heal. 2020 Sep;24[9]:1394-1401.. doi:10.1080/13607863.2019 .1617245
24. Moyle W, Fetherstonhaugh D, Greben M, Beattie E. Influencers on quality of life as reported by people living with dementia in long-term care: a descriptive exploratory approach. BMC Geriatr. 2015;15:50. doi: 10.1186/s12877-015-0050-z.
25. Lauriks S, Reinersmann A, Van der Roest HG, Meiland FJ, Davies RJ, Moelaert F, et al. Review of ICT-based services for identified unmet needs in people with dementia. Ageing Res Rev. 2007;6:223-46. doi: 10.1016/j.arr.2007.07.002.
26. Sousa MF, Santos RL, Arcoverde C, Simões P, Belfort T, Adler I, et al. Quality of life in dementia: the role of non-cognitive factors in the ratings of people with dementia and family caregivers. Int Psychogeriatr.2013;25:1097-105. doi: 10.1017/S1041610213000410.
27. Black BS, Johnston D, Morrison A, Rabins PV, Lyketsos CG, Samus QM. Quality of life of community-residing persons with dementia based on self-rated and caregiver-rated measures. Qual Life Res. 2012;21[8]:1379-89. doi: 10.1007/s11136-011-0044-z.
28. Graske J, Meyer S, Wolf-Ostermann K. Quality of life ratings in dementia care-a cross-sectional study to identify factors associated with proxyratings. Health Qual Life Outcomes. 2014;12: 177. doi: 10.1186/s12955-014-0177-1.
29. Eser E, Fidnner H, Fidaner C, Eser SY, Elbi H, Göker E. WHOQOL-100 ve WHOQOL-BREF'in psikometrik özellikleri. 3P Dergisi 1999;7: 5-13.
30. Soylu C, Kütük B. SF-12 Yaşam kalitesi Ölçeği'nin Türkçe formunun güvenirlik ve geçerlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 2022;33[2]: 108-117. doi: 10.5080/u25700.
31. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. Romatizmal hastalığı olan bir grup hasta ile çalışma. İlaç ve Tedavi Dergisi 1999; 12:102-106
32. Küçükdeveci AA, McKenna S, Kutlay S, Gürsel Y, Whalley D, Arasıl T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. Int J Rehabil Res 2000; 23:31-8. doi: 10.1097/00004356-200023010-00004.
33. Eser E, Dinç G, Cambaz S ve ark. EURO-QoL (EQ-5D) indeksinin toplum standartları ve psikometrik özellikleri: Manisa kent toplumu örneklemi. 2. Sağlıkta Yaşam Kalitesi Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı 2007; Meta Basımevi, İzmir, s: 78.
34. Akpınar Söylemez B, Küçükgüçlü Ö. "The validity and reliability of the Turkish version of the quality of life scale for patients with Alzheimer's disease (QOL-AD) Alzheimer Hastalığı olan Bireylerin Yaşam Kalitesi Ölçeği'nin Türkçe Versiyonunun Geçerlik ve Güvenirliği," J Neurol Sci , 2012; 29 [3]: 554-565.
35. Bozdemir M, Karşıdağ S, Sahin Ş, Çınar N. Alzheimer Hastalığıyla İlişkili Yaşam Kalitesi Ölçeği (AHİYK)'nin Türkçe Versiyonunun Geçerlilik Güvenilirlik Çalışması. J Contemp Med. 2020;10[4]:631-636. doi:10.16899/jcm.739551
36. Güney S, Karadağ A. Psychological well-being for cognitively impaired people scale: Assessing reliability and validity of Turkish version. Arch Psychiatr Nurs. 2024 ;49:93-98. Doi: 10.1016/j.apnu.2024.02.004.
37. Weiner MF, Martin-Cook K, Svetlik DA, Saine K, Foster B, Fontaine CS. The quality of life in late-stage dementia (QUALID) scale. J Am Med Dir Assoc. 2000 ;1[3]:114-6. PMID: 12818023.
38. Ettema TP, Dröes RM, de Lange J, Mellenbergh GJ, Ribbe MW. QUALIDEM: development and evaluation of a dementia specific quality of life instrument. Scalability, reliability and internal structure. Int J Geriatr Psychiatry. 2007 ;22[6]:549-56. doi: 10.1002/gps.1713.
39. Smith SC, Lamping DL, Banerjee S, Harwood R, Foley B, Smith P, et al. Measurement of health-related quality of life for people with dementia: development of a new instrument (DEMQOL) and an evaluation of current methodology. Health Technol Assess (Winchester, England), 2005; 9[10], 1-iv. doi: 10.3310/hta9100.
40. Rabins PV, Kasper JD, Kleinman L, Black BS, Patrick DL. Concepts and methods in the development of the ADRQL: An instrument for assessing health-related quality of life in persons with Alzheimer's disease. J Ment Health Aging 1999;5[1]: 33-48.
41. Fossey J, Lee L, Ballard C. Dementia care mapping as a research tool for measuring quality of life in care settings: psychometric properties. Int J Geriatr Psychiatry 2002;17[11]: 1064-1070.
42. DeJong R, Osterlund OW, Roy GW. Measurement of quality-of-life changes in patients with Alzheimer's disease. Clin Ther. 1989 ;11[4]:545-54.
43. Salek MD, Walker AJ, Bayer .AJ The Community Dementia Quality of Life Profile (CDQLP): A factor analysis. Qual. Life Res. 1999; 8 [7], 660.
44. Voigt-Radloff S, Leonhart R, Schützwohl M, Jurjanz L, Reuster T, Gerner A, et al. Dementia quality of life instrument-construct and concurrent validity in patients with mild to moderate dementia. Eur J Neurol. 2012;19[3]:376-84. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03561.x.
45. Trigg R, Skevington SM, Jones RW. How can we best assess the quality of life of people with dementia? The Bath Assessment of Subjective Quality of Life in Dementia (BASQID). Gerontologist. 2007;47[6]:789-97. Doi: 10.1093/geront/47.6.789.
46. Ready RE, Ott BR, Grace J, Fernandez I. The Cornell-brown scale for quality of life in dementia. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2002;16[2]:109-115. doi: 10.1097/00002093-200204000-00008.
47. Karg N, Graessel E, Randzio O, Pendergrass A. Dementia as a predictor of care-related quality of life in informal caregivers: a cross-sectional study to investigate differences in health-related outcomes between dementia and non-dementia caregivers. BMC geriatrics, 2018;18, 1-9. doi: 10.1186/s12877-018-0885-1.

48. Alltag S, Conrad I, Riedel-Heller SG. Caregiver burden among older informal caregivers of patients with dementia and its influence on quality of life: A systematic literature review. Z Gerontol Geriatr, 2019; 52: 477-486. doi: 10.1007/s00391-018-1424-6.
49. Farina N, Page TE, Daley S, Brown A, Bowling A, Basset T, et al. Factors associated with the quality of life of family carers of people with dementia: A systematic review. Alzheimer's & Dementia, 2017;13[5], 572-581. doi: 10.1016/j.jalz.2016.12.010.
50. O'Rourke N, & Tuokko H. The psychological and physical costs of caregiving: The Canadian Study of Health and Aging. J Appl Gerontol, 2000; 19[4], 389-404
51. Cooper C, Balamurali TB, Livingston G. A systematic review of the prevalence and covariates of anxiety in caregivers of people with dementia. Int Psychogeriatr. 2007 ;19[2]:175-95. doi: 10.1017/S1041610206004297.
52. Moïse P, Schwarzinger M, Myung YU. Dementia care in 9 OECD countries: A Comparative Analysis. OECD, Directorate for Employment, Labour and Social Affairs, OECD Health Working Papers. 2004. doi: 10.1787/485700737071.
53. Schoenmakers B, Buntinx F, Delepeleire J. Factors determining the impact of care-giving on caregivers of elderly patients with dementia. A systematic literature review. Maturitas. 2010 ;66[2]:191-200. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.02.009.
54. Välimäki TH, Martikainen JA, Hongisto K, Väätäinen S, Sintonen H, Koivisto AM. Impact of Alzheimer's disease on the family caregiver's long-term quality of life: results from an ALSOVA follow-up study. Qual Life Res. 2016 ;25[3]:687-97. doi: 10.1007/s11136-015-1100-x.
55. Schiffczyk C, Romero B, Jonas C, Lahmeyer C, Müller F, Riepe MW. Efficacy of short-term inpatient rehabilitation for dementia patients and caregivers: prospective cohort study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2013;35[5-6]:300-12. doi: 10.1159/000348357.
56. Nogueira MM, Neto JP, Sousa MF, Santos RL, Rosa RD, Belfort T, et al. Spouse-caregivers' quality of life in Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr. 2015;27[5]:837-45. doi: 10.1017/S1041610214002646.
57. Rippon I, Quinn C, Martyr A, Morris R, Nelis S, Jones I, et al. The impact of relationship quality on life satisfaction and well-being in dementia caregiving dyads: findings from the ideal study. Aging & Mental Health, 2019; 24[9], 1411-1420. doi: 10.1080/13607863.2019.1617238
58. Kim Y, Park C, Hwa-Ok B, Lim E, Kang K, Lee E, et al. Horticultural therapy programs enhancing quality of life and reducing depression and burden for caregivers of elderly with dementia. J People Plants Environ, 2020; 23[3], 305-320. doi: 10.11628/ksppe.2020.23.3.305
59. Kang S, Lee J, Kang J, Yeon B, Lee J, Cho S. Dementia care by healthy elderly caregivers is associated with improvement of patients' memory and the caregivers' quality of life: a before and after study. Psychiat Invest, 2017; 14[4], 458. doi: 10.4306/pi.2017.14.4.458
60. Vellone E, Piras G, Talucci C, Cohen MZ. Quality of life for caregivers of people with Alzheimer's disease. J Adv Nurs 2008;61:222-231. doi: 10.1111/j.1365-2648.2007.04494.x
61. Jones C, Edwards RT, Hounsome B. Qualitative exploration of the suitability of capability based instruments to measure quality of life in family carers of people with dementia. ISRN Family Med. 2014; 4;2014:919613. doi: 10.1155/2014/919613.
62. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the Impaired Elderly: Correlates of Feelings of Burden. The Gerontologist 1980;20 [6]: 649-655. doi: 10.1093/geront/20.6.649.
63. Novak M, Guest CA. Comparison of the Impact of Institutionalization on Spouse and Nonspouse Caregivers J Appl Gerontol 1992;11[4]: 379-394. doi: 10.1177/073346489201100401.
64. Yıldız GB, Yacı Ö, Akça Z, Kulaksızoğlu IB. Zarit bakıcı yükünün Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenirliği. Bezmialem Science. 2016; 4[2]: 60-64
65. İnci F, Erdem M. Bakım verme yükü ölçeği'nin Türkçe'ye uyarlanması geçerlilik ve güvenilirliği. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi, 2008;11 [4]: 85-95.
66. Ergin C. Doktor ve hemşirelerde tükenmişlik ve Maslach Tükenmişlik Ölçeğinin uyarlanması, VII. Ulusal Psikoloji Kongresi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara 1992
67. Çapri B. Tükenmişlik ölçeğinin Türkçe uyarlaması: geçerlik ve güvenirlik çalışması. Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi 2006; 2[1]: 62-77.
68. Dağlı A, Baysal N. Yaşam doyumu ölçeğinin Türkçe'ye uyarlanması: geçerlik ve güvenirlik çalışması Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi, 2016; 15[59]. doi: 10.17755/esosder.263229
69. Montogomery R, Gonyea J, Hooyman N. Caregiving and the Experience of Subjective and Objective Burden. Family Relations. 1985; 34. 10.2307/583753.
70. Vitaliano PP, Russo J, Young HM, Becker J, Maiuro RD. The screen for caregiver burden. Gerontologist. 1991;31[1]:76-83. doi: 10.1093/geront/31.1.76.
71. Kosberg JI, Cairl RE. The Cost of Care Index: A Case Management Tool for Screening Informal Care Providers. The Gerontologist. 1986; 26[3]: 273-278. doi: 10.1093/geront/26.3.273
72. Moniz-Cook E, Vernooij-Dassen M, Woods R, Verhey F, Chattat R, De Vugt M, et al. INTERDEM group. A European consensus on outcome measures for psychosocial intervention research in dementia care. Aging Ment Health. 2008;12[1]:14-29. doi: 10.1080/13607860801919850.
73. Cooper C, Mukadam N, Katona C, Lyketsos C, Ames D, Rabins P, et al. Systematic review of the effectiveness of non-pharmacological interventions to improve quality of life of people with dementia. Int Psychogeriatr. 2012; 24[6], 856-870. doi: 10.1017/s1041610211002614

74. Kurz A, Thöne-Otto A, Cramer B, Egert S, Frölich L, Gertz HJ, et al. CORDIAL: cognitive rehabilitation and cognitive-behavioral treatment for early dementia in Alzheimer disease: a multicenter, randomized, controlled trial. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2012; 26[3]:246-53. doi: 10.1097/WAD.0b013e318231e46e.
75. Tay KC, Seow CC, Xiao C, Lee HM, Chiu HF, Chan SW. Structured interviews examining the burden, coping, self-efficacy, and quality of life among family caregivers of persons with dementia in Singapore. Dementia (London). 2016;15[2]:204-20. doi: 10.1177/1471301214522047.
76. Chou H, Lai T, Yen C, Chang P, Pan J, Lin P. Sarcopenic obesity tendency and nutritional status is related to the risk of sarcopenia, frailty, depression and quality of life in patients with dementia. Int J Environ Res Public Health. 2022; 19[5], 2492. doi: 10.3390/ijerph19052492
77. Villar F, Celdrán M, Vila-Miravent J, Fernández E. Involving institutionalized people with dementia in their care-planning meetings: impact on their quality of life measured by a proxy method: innovative practice. Dementia. 2017;18[5], 1936-1941. doi: 10.1177/1471301217695381
78. Weise L, Jakob E, Töpfer NF, Wilz G. Study protocol: individualized music for people with dementia - improvement of quality of life and social participation for people with dementia in institutional care. BMC geriatrics. 2018; 18[1], 313. doi: 10.1186/s12877-018-1000-3
79. McDermott O, Orrell M, Ridder HM. The importance of music for people with dementia: the perspectives of people with dementia, family carers, staff and music therapists. Aging Ment Health. 2014;18[6]:706-16. doi: 10.1080/13607863.2013.875124.
80. King JB, Jones KG, Goldberg E, Rollins M, MacNamee K, Moffit C, et al. Increased Functional Connectivity After Listening to Favored Music in Adults With Alzheimer Dementia. J Prev Alz Dis. 2019;6[1]:56-62. doi: 10.14283/jpad.2018.19.
81. Johnson JK, Chang CC, Brambati SM, Migliaccio R, Gorno-Tempini ML, Miller BL, et al. Music recognition in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease. Cogn Behav Neurol 2011; 24: 74-84. doi: 10.1097/WNN.0b013e31821de326.
82. Cancela JM, Ayán C, Varela S, Seijo M. Effects of a long-term aerobic exercise intervention on institutionalized patients with dementia. J Sci Med Sport. 2016;19, 293-298. doi: 10.1016/j.jsams.2015.05.007.
83. Chen KM, Kuo CC, Chang YH, Huang HT, Cheng YY. Resistance Band Exercises Reduce Depression and Behavioral Problems of Wheelchair-Bound Older Adults with Dementia: A Cluster-Randomized Controlled Trial. J Am Geriatr So., 2017; 65, 356-363. doi: 10.1111/jgs.14526.
84. Kim H, Yang Y, Oh J, Oh S, Choi H, Kim K, et al. Effectiveness of a community-based multidomain cognitive intervention program in patients with alzheimer's disease. Geriatr Gerontol Int. 2015; 16[2], 191-199. doi: 10.1111/ggi.12453
85. Leung P, Yates L, Orgeta V, Hamidi F, Orrell M. The experiences of people with dementia and their carers participating in individual cognitive stimulation therapy. Int J Geriatr Psychiatry. 2017 Dec;32[12]:e34-e42. doi: 10.1002/gps.4648.
86. Clare L, Kudlicka A, Oyebode JR, Jones RW, Bayer A, Leroi I, et al. Goal-oriented cognitive rehabilitation for early-stage Alzheimer's and related dementias: the GREAT RCT. Health Technol Assess. 2019;23[10]:1-242. doi: 10.3310/hta23100.
87. Bagetta G., Cosentino M., Sakurada T., editors. Preface in Aromatherapy: Basic Mechanisms and Evidence Based Clinical Use. Oxfordshire, UK. Taylor & Francis: 2016.
88. Boutoleau-Bretonnière C, Pouclet-Courtemanche H, Gillet A, Bernard A, Deruet AL, Gouraud I, et al. The Effects of Confinement on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease During the COVID-19 Crisis. J Alzheimers Dis. 2020;76[1]:41-47. doi: 10.3233/JAD-200604
89. Kachouie R, Sedighadeli S, Khosla R, Chu MT. Socially assistive robots in elderly care: a mixed-method systematic literature review. Int J Hum-Comput Int. 2014; 30[5], 369-393.
90. Ismail NNN, Lokman A, Fauziah R. Spiritual Design Elements as Emotional Therapy For Malay Muslim Elderly with Alzheimer's Disease Using Therapeutic Robot. J Theor Appl Inf Technol. 2017; 95[16]: 3949-3962.
91. Martín F, Agüero CE, Cañas JM, Valenti M, Martínez-Martín P. Robotherapy with dementia patients. Int J Adv Robot Syst. 2013; 10 [1], 10.
92. Inoue K, Wada K, Shibata T. Exploring the applicability of the robotic seal PARO to support caring for older persons with dementia within the home context. Palliat Care Soc Pract. 2021; 15, 26323524211030285. doi: 10.1177/26323524211030285.
93. Kelly PA, Cox LA, Petersen SF, Gilder RE, Blann A, Autrey AE, et al. The effect of PARO robotic seals for hospitalized patients with dementia: A feasibility study. Geriatr Nurs, 2021; 42[1], 37-45. doi: 10.1016/j.gerinurse.2020.11.003.
94. Pu L, Coppieters MW, Byrnes J, Jones C, Smalbrugge M, Todorovic M, et al. Feasibility study protocol of the PainChek app to assess the efficacy of a social robot intervention for people with dementia. J Adv Nurs. 2022; 78[2], 587-594. doi: 10.1111/jan.15106.
95. Hung L, Liu C, Woldum E, Au-Yeung A, Berndt A, Wallsworth C, et al. The benefits of and barriers to using a social robot PARO in care settings: a scoping review. BMC geriatrics, 2019; 19, 1-10. doi: 10.1186/s12877-019-1244-6.
96. Bradwell HL, Winnington R, Thill S, Jones RB. Ethical perceptions towards real-world use of companion robots with older people and people with dementia: survey opinions among younger adults. BMC geriatrics, 2020; 20, 1-10. doi: 10.1186/s12877-020-01641-5.
97. Yu C, Sommerlad A, Sakure L, Livingston G. Socially assistive robots for people with dementia: Systematic review and meta-analysis of feasibility, acceptability and the effect on cognition, neuropsychiatric symptoms and quality of life. Ageing Res Rev. 2022; 78, 101633. doi: 10.1016/j.arr.2022.101633
98. Nkodo JA, Gana W, Debacq C, Aidoud A, Poupin P, Camus V, et al. The Role of Telemedicine in the Management of the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review. Am J Geriatr Psychiatry. 2022; 30[10]:1135-1150. doi: 10.1016/j.jagp.2022.01.013.

8

Tıbbi Bakış Açısıyla Demansta Hukuki Sorunlar

AHMET ONUR KESKİN[1], MEHMET CAVLAK[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği, Türkiye
ORCID: 0000-0002-2942-323X

[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Adli Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID: 0000-0003-3059-3372

Demans birden fazla kognitif alanın etkilenmesi ile karakterize olup kişinin günlük yaşam aktivitelerinde bozulmaya yol açar [1,2]. Demans birçok nedene bağlı ortaya çıkabilir. Bunların bir kısmı en sık demans sebebi olan Alzheimer hastalığı gibi yavaş ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıklarla ilişkiliyken, bir kısmı ise inme gibi daha akut durumlardan kaynaklanır [1,2].

Demans nedeni ile hukuki görüş istenilen bir hastayı değerlendirirken demansın etiyolojisini bilmek önemlidir. Kognitif bozuklukla seyreden bazı hastalıklar zamanla iyileşme gösterebilirken bazıları tedaviye rağmen ilerleyici seyir gösterirler. Tıbbi görüş bildirirken demansa neden olan bozukluğun derecesini ve düzelme ihtimalini değerlendirmek önemlidir. Metabolik (tiroid fonksiyon bozukluğu, B1, B12, folik asit eksiklikleri, karaciğer ve böbrek yetersizlikleri) bozukluklar ve elektrolit bozuklukları, santral sinir sistemini (SSS) etkileyen enfeksiyonlar (HIV, sifiliz, menenjit, ensefalit), normal basınçlı hidrosefali, serebrovasküler hastalıklar, SSS tümörleri, pareneoplastik sendromlar ve otoimmün ensefalitler gibi tedavi ile düzelme gösterebilen bazı hastalıklar kişinin kognitif durumunu etkileyebilir [2]. Yine bilinen dejeneratif bir demansı veya kognitif bir hastalığı olmayan bireylerde ağır hastalık dönemlerinde deliryum ortaya çıkabilir. Bu dönemde kişinin karar verme ve ayırt etme gücünde sıklıkla bozulma görülebilmektedir. Tıbbi tedavi ve rehabilitasyonla düzelme ihtimali olan hastalıkların varlığında kişi hakkında hukuki görüş bildirilmesi isteniyorsa bu bozuklukların zamanla veya tedaviyle düzelebilecekleri belirtilmeli ve rapora belirli bir süre sınırlaması konulması düşünülmelidir.

Demans hastalarının hukuki değerlendirmelerinde bir diğer zorluk da daha önce düzenli olarak nöroloji takibi olmayan bir hastanın başvuru sırasında ilk kez rapor için başvurulan hekimce değerlendiriliyor oluşudur. Bu tarz durumlarda hekim öykü ve muayene ile kesin karar vermek için yeterli kanaat oluştuğunu düşünmüyorsa sürenin uzayacağı gerekçesiyle gerekli tetkiklerin istenmesinden vazgeçmemelidir. Gerekli hallerde biyokimyasal incelemeler, nöropsikolojik testler ve beyin görüntülemeleri tanı için istenebilir. Hastanın kendisi ile ve yakınları ile ayrı ayrı görüşmek, gerektiğinde hasta ile daha yakın ilişkisi olan bakım veren diğer kişilerden de bilgi almak doğru karar almak için değerlidir.

Demans hastaları gerek resmi işlemlerin yapılmasında menfaatlerinin korunması ile ilgili, gerekse de kötü niyetli insanların eylemlerine karşı korunmaya muhtaçtırlar. Bu korunma ülkemizde temelde Türk Medeni Kanunu (TMK) aracılığıyla uygulanmaktadır. Bu uygulamada vesayet ihtiyacı olan kişi yakınları veya kamu personeli tarafından fark edildiğinde sulh hukuk mahkemelerine başvurularak süreç başlatılmaktadır. Mahkeme kişinin durumunu araştırmakta ve bu amaçla kişiyi tıbbi değerlendirme için bir sağlık kuruluşuna göndermektedir. Nöroloji uzmanı bu tür bir talep ile bireysel olarak veya bir kurul üyesi olarak karşılaşabilir.

TMK'da (409. madde) yer alan;

"Akıl hastalığı veya akıl zayıflığı sebebiyle kısıtlamaya ancak resmî sağlık kurulu raporu üzerine karar verilir."

hükmü gereği vasi davalarında karar tek hekim raporu ile verilememekte, verildiğinde ise Yargıtay tarafından bozulmaktadır [3,4]. Yine de bir Nöroloji uzmanına mahkemelerden bu tür talepler geldiğinde kişinin hastalığının zaman çizelgesine bir klinik kayıt düşülmesi açısından bu değerlendirmeler çok kıymetli olduğundan talebe yönelik gerekli muayene, tetkik ve yorumlar yapılmalıdır.

Nöroloji uzmanından demans hastaları ile ilgili bazı hukuki sorunlarda görüş istenebilir. Bunlar genel olarak;

1. Kişinin muayenenin yapıldığı gün yapacağı hukuki işlemle ilgili fiil ehliyetinin olup olmadığının belirlenmesi
2. Kişinin geçmişte yaptığı bir hukuki işlemle ilgili o tarihte fiil ehliyetinin olup olmadığının belirlenmesi, örneğin:
    a. Kişinin geçmiş bir tarihte dava açma yeterliliğinin bulunup bulunmadığı,
    b. Kişinin geçmiş bir tarihte yapmış olduğu evlenme akdinin geçerli olup olmadığı (o tarihte evlilik akdi yapma yeterliliğinin bulunup bulunmadığı),
    c. Ölmüş bir kişide yaşarken yapmış olduğu bir hukuki işlem esnasında fiil ehliyetinin olup olmadığı,
3. Kişinin halihazırda fiil ehliyetinin olup olmadığı, yok ise fiil ehliyetinin kısıtlanması
    a. Vasi atanması: TMK 405. madde ile,
    b. Yasal danışman atanması: TMK 429. madde ile
4. Vasiliğin / yasal danışmanlığın kaldırılması
5. Ceza sorumluluğu (geçmiş tarihteki bir eylemi ile alakalı) ile ilgilidir.

Bunların dışında da farklı konularda ve farklı kanun maddeleri kapsamında görüş istenebilir. Bir mahkemeden soru geldiğinde sorulan soru doğru anlaşılmalı ve eksiksiz olarak cevap verilmelidir. Sorulan sorunun doğru anlaşılması için de öncelikle davanın kapsamı anlaşılmaya çalışılmalıdır. Davanın ne hakkında olduğu ve dava dosyası kapsamında konunun nereye geldiği veya taraflar arasındaki çatışmanın ne olduğu anlaşılmaya çalışılmalıdır. Bu da mahkeme tarafından gönderilen üst yazı (talep yazısı), dava dilekçesi ve en son yapılan duruşmalara ait tutanaklardan anlaşılabilir.

Demans hastaları ile ilgili sulh hukuk mahkemelerinde hekime sorulması gereken sorular standart olduğu için genellikle bir şablon şeklinde benzer sorular sorulmaktadır. Bu şablonda genellikle kişi hakkında;

- "TMK.'nın 405. ve 408. maddeleri uyarınca vesayet altına alınmasını gerektirir akıl zayıflığı veya akıl hastalığı bulunup bulunmadığı,
- Bu nedenle kendi işlerini bizzat görüp göremeyeceği, başkalarının yardımına ve bakımına ihtiyacı olup olmadığı,
- Akıl sağlığının bağımsız, sağlıklı karar vermeye yeterli olup olmadığı,
- Hastalığının sürekli olup olmadığı,
- Vasi tayini gerekip gerekmediği,
- Hakimlikçe dinlenmesinde yarar olup olmadığı" soruları bulunmakta ve sorulara madde madde cevap verilmesi istenilmektedir.

Hastanın demans nedeniyle vasi ihtiyacının bulunduğu kanaatine varılmış ise; "TMK.'nın 405. maddesi uyarınca vesayet altına alınmasını gerektirir akıl hastalığı bulunduğu, bu nedenle kendi işlerini bizzat göremeyeceği, başkalarının yardımına ve bakımına ihtiyacının olduğu, akıl sağlığının bağımsız, sağlıklı karar vermeye yeterli olmadığı, hastalığının sürekli olduğu, vasi tayini gerektiği ve Hakimlikçe dinlenmesinde yarar olmadığı" şeklinde cevap verilmesi uygun olacaktır. Bu sorulara tutarsız cevap verilmesi çelişkinin giderilmesi için tekrar soru sorulmasına ve sürecin uzamasına neden olacağından dikkatli olunmalıdır.

Zaman zaman mahkeme tarafından hasta ile ilgili yanlış veya eksik soru sorulabilmekte, bazen de TMK 405, 406, 408, 429. maddeleri birlikte sorulmaktadır. Bunlardan demans hastaları ile ilgili olanlar 405. ve 429. Maddelerdir [4]. Demans hastaları ile ilgili hekime düşen hastanın ihtiyacı olan vasi veya yasal danışman ihtiyacını uygun madde ile sorulmamış olsa bile rapor etmesidir. Yani hastanın TMK 405. madde kapsamında vesayete ihtiyacı olup olmadığı sorulduğunda eğer hastanın vasiye değil de yasal danışmana ihtiyacı olduğu düşünülüyorsa o zaman bu şekilde rapor verilmelidir.

Demanslı hastalarda sık karşılaşılan hukuki soru ve sağlık kurulunda değerlendirilen hususlar; ceza ehliyetinin olup olmaması, fiil ehliyeti, kısıtlama ve vesayet, evliliklerin geçerli olup olmaması, ceza

infazının ertelenmesi ve durdurulması, yaşlı ve demanslı kişilerin istismarı, malulen emeklilik, engelliliğin belirlenmesi, sürücü olup olamayacağının belirlenmesiyle ilişkili olmaktadır.

Fiil Ehliyeti

Kanuni Dayanak

Hak ehliyeti kişi olmanın gereğidir ve her insan hak ehliyetine sahiptir. Hak ehliyeti kişinin hak ve borçlara sahip olabilme yeteneğini ifade eder. Kısıtlı olması da bunu ortadan kaldırmaz. Diğer taraftan benzer bir kavram olan fiil ehliyeti ise kişinin eylemleri ile borç altına girebilme veya sahiplik elde etmesidir. Bunun için kişinin reşit olması, kısıtlı olmaması ve ayırt edebilme gücüne sahip olması gerekir. İkisi arasındaki en önemli fark fiil ehliyetinde kişinin hak, borç gibi durumları fiilleri ile elde edebilmesini ifade etmesidir. İşte tam da bu nedenle hak ehliyeti her zaman var olan bir ehliyet iken fiil ehliyeti bir fiil söz konusu olduğunda gündeme gelir. Yani belli bir fiil için kişinin fiil ehliyeti vardır veya yoktur denebilir. Bundan dolayı da fiil ehliyeti her akit veya olaya özgü değerlendirilmelidir.

Fiil ehliyeti, bir kişinin hukuki işlemleri yapma konusundaki yeterliliğini ifade eder. TMK'nın bu konudaki ilgili maddelerine göre fiil ehliyeti, kişinin kendi eylemleriyle hak edinebilmesi ve borç altına girebilmesi yeteneğidir. Bu yeteneğe sahip olan kişiye "tam ehliyetli" denir. Tam ehliyetli olabilmek için ayırt etme gücüne sahip olmak, ergin olmak ve kısıtlı olmamak gerekir (TMK madde 10). TMK'ya göre erginlik on sekiz yaşın doldurulması ile başlar. Hukuken ergin olmanın diğer yolları bireyin evlenmesi (TMK madde 12) ya da on beş yaşını dolduran bireyin kendi isteği ve velisinin rızası ile mahkemece ergin kılınmasıdır. Ayırt etme gücü bir kimsenin fiilinin sonuçlarını algılama ve iradesini bu doğrultuda yönlendirme yeteneği olarak tanımlanmıştır. Yaşının küçüklüğü yüzünden veya akıl hastalığı, akıl zayıflığı, sarhoşluk ya da bunlara benzer sebeplerden biriyle akla uygun biçimde davranma yeteneğinden yoksun olmayan herkes, bu kanuna göre ayırt etme gücüne sahiptir (TMK madde 13). Ayırt etme gücüne sahip küçükler ve kısıtlılar, yasal temsilcilerinin rızası olmadıkça, kendi işlemleriyle borç altına giremezler. Karşılıksız kazanmada ve kişiye sıkı sıkıya bağlı hakları kullanmada bu rıza gerekli değildir (TMK madde 16).

Demans hastasına vasi tayini gerekip gerekmediğine karar verirken kişinin ayırt etme gücünün olup olmadığının değerlendirilmesi gerekir. Bir bireyi hukuki yetkinlikler ve ayırt etme gücü açısından değerlendirirken kolaycı ve indirgemeci bir yaklaşımdan kaçınılmalıdır. Örneğin erken evre Alzheimer hastalığı olan bir kişi ayırt etme gücüne sahip olabilir ve fiil ehliyetinin kısıtlanmasına gerek olmayabilir. Öte yandan ilerlemiş demansı olan bir hastaya vasi atanması yoluyla hastanın istismarının önlemesi sağlanabilir. Fiil ehliyetinin değerlendirilmesi farklı yönlerden dikkatli bir incelemenin yapılmasını gerekli kılan hassas bir süreçtir. Avrupa Demans Konsensus Ağı (European Demantia Consensus Network/EDCON) hukuki yetkinlik ile ilgili karar verme sürecinin multi-disipliner ve çok boyutlu olduğunu belirtmiştir. EDCON yetkinlik durumunu değerlendirirken demans hastası bireyin iyiliğinin esas alınmasını ve ön yargılı kararlardan kaçınmanın gerekliliğini vurgulamıştır [5]. Duruma göre değerlendirmeler amacına uygun olarak yapılmalı ve gerekli hallerde belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır.

Fiil Ehliyeti Değerlendirilmesinde kullanılan Testler

Demanslı hastaların değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılan bütün testler; Kısa Akıl Muayenesi (KAM), Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) ve Global Yıkım Ölçeği fiil ehliyeti değerlendirilmesinde yararlı olabilmektedir. Bununla birlikte Dr. Yeşim Can ve ark. tarafından geliştirilmiş olan Hukuki Ehliyeti Değerlendirme Formu (HEDEF) ülkemizde yapılmış ve geçerlilik ve güvenilirliği olan bir testtir [6]. HEDEF kişilerin medeni haklarını kullanma ehliyetine sahip olup olmadıklarını belirlemek için yapılan psikiyatrik değerlendirmeye yardımcı olmak amacıyla geliştirilmiştir. Dört maddeden oluşmaktadır, bu maddeler; karar verme, sonuçların mantıklı olup olmadığı, uslamlama ve bilmedir. Bilme maddesi anlama, güncel anlama ve ayırt etmeden oluşan üç alt madde içerir. Değerlendirmenin temel özellikleri; HEDEF ile kişilerin sosyal ve kültürel yaşantısı içindeki sosyal uyumunu, bilgilenmesini, tercihlerinin göz önüne alınmasıdır.

Can ve arkadaşlarının 65 yaş üzerindeki olguların hukuki ehliyet değerlendirmeleri için HEDEF formu kullanılarak yaptıkları çalışmada Kısa Akıl Muayenesi (KAM), Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) ve Bütünsel Gerileme Ölçeği (BGÖ) arasındaki ilişki araştırılmış ve HEDEF'in sonuçlarının diğer test sonuçları ile uyumlu olduğu saptanmıştır [7]. Yılmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada yaşlılık nedeniyle hukuki ehliyet değerlendirilmesi istenilen olgularda HEDEF'in uygulanabilirliği ölçülmüştür. Çalışmada 65 yaş üzerindeki olguların tümüne iki farklı uygulayıcı tarafından HEDEF ve Mini Mental Test birlikte uygulanmış ve formdan alınan sonuçlar, hasta hakkındaki nihai adli psikiyatrik değerlendirme ile karşılaştırılmıştır [8]. HEDEF toplam puanları bu değerlendirmeler ile karşılaştırıldığında, 9 ve az olanların hukuki ehliyetlerinin olmadığı, 12 ve üstü olanların hukuki ehliyetleri olduğu belirlenmiştir. Yine bu çalışmada yazarlar HEDEF testinin hukuki ehliyeti belirmede standardize Mini Mental Testten daha güvenilir olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yazarlar HEDEF testinin adli psikiyatrik muayene yapan hekimler için uygulanabilir bir test olduğunu, yaşlıların hukuki ehliyet değerlendirilmelerinde kullanılmasının standardizasyonu sağlayarak, yaşlının ekonomik istismarının önlenmesine katkı sağlayacağını bildirmiştir [8].

Ceza Ehliyeti, Ceza İndirimi, Cezanın Ertelenmesi

Hukuken kişinin ceza ve fiil ehliyetlerinin olup olmadığının değerlendirilebilmesi için kişinin yaptığı eylemin sonuçlarının farkında olması gerekir. Ceza ehliyeti, bir kişinin işlediği suçtan dolayı cezai sorumluluğunun olup olmadığını belirler. Demans hastalarının ceza ehliyeti, hastalığın derecesine ve kişinin suçu işlediği zamandaki durumuna bağlıdır. Türk Ceza Kanunu'nun (TCK) 32/2. maddesine göre, akıl hastalığı nedeniyle fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılama yeteneği azalmış olan kişinin cezasında indirim yapılabilir [9]. Eğer demans hastalığı ileri seviyede ise ve kişi suç işlediği anda fiilin hukuki sonuçlarını hiç algılayamıyorsa, ceza ehliyeti ortadan kalkar ve bu kişi cezalandırılmaz; güvenlik tedbirleri uygulanır. TCK Madde 16/2'ye göre, bir hükümlü ceza infaz kurumunda bulunduğu sürede demans gibi ciddi bir hastalığa yakalanırsa ve bu hastalık, infazın hükümlünün hayatı için kesin bir tehlike oluşturmasına neden olursa veya hastalık kalıcı ve ilerleyici nitelikteyse, cezanın infazı ertelenebilir. Demans hastalığı genellikle sürekli ve ilerleyici olduğundan, bu durum "sürekli hastalık" kapsamında değerlendirilir ve ileri evre demans durumunda infaz süresiz olarak ertelenebilir. Ayrıca, demans hastalığının ceza infazı sırasında ortaya çıkması veya ilerlemesi halinde, hükümlünün cezaevinde kalmasının uygun olmadığı durumlarda infazın durdurulması talep edilebilir. Bu durumda, mahkemeye başvurularak cezanın infazının durdurulması istenir ve kararın alınabilmesi için hükümlünün sağlık durumunu kanıtlayan resmi bir sağlık raporu gereklidir.

CEZA EHLİYETİ

Demansta impulsif davranış, eylemin sonuçlarını idrak edememe vb. gibi kişiyi suç işleme ile ilgili risk altına sokan durumlar ortaya çıkabilir. Özellikle frontotemporal demans gibi dürtü kontrolünün bozulmasının erken başladığı demans türlerinde trafikte ışıklara uymama, hırsızlık, uygunsuz cinsel eylemler ve teşhir gibi suç teşkil edebilecek eylemler ortaya çıkabilir.

Yaşlılar suça konu olan bir eylem yaptıklarında zaman zaman yakınları veya avukatı kendisinde bunama hastalığı olduğunu ve buna bağlı bu davranışta bulunduğunu iddia etmektedir. Savcı veya hakim de hekimlerden bu durumun araştırılmasını istemektedir. Bu durumda mahkeme tarafından belli bir tarihteki suç ile ilgili kişinin TCK 32/1 veya 2. madde kapsamında değerlendirilip değerlendirilemeyeceği sorulur.

TMK'nın 16. maddesinde; "Ayırt etme gücüne sahip küçükler ve kısıtlılar haksız fiillerinden sorumludurlar." hükmü yer almaktadır. Dolayısıyla cezai sorumluluk kısıtlılıktan bağımsız olarak değerlendirilmelidir. Diğer bir anlatımla bir kişinin kısıtlı olması onun cezai sorumluluğu olmadığı sonucunu doğrudan çıkarmaz. Bu durumun tıbbi değerlendirme ile araştırılması gerekir. Demans hastaları küçük çapta hırsızlıklar, yangın çıkarma, eşyaya zarar verme, hakaret veya cinsel taciz gibi suçların faili olabilmektedirler [10].

TCK'nın 32. maddesi akıl hastalıkları ile ilgilidir. Bu maddede;

[1] Akıl hastalığı nedeniyle, işlediği fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılayamayan veya bu fiille ilgili olarak davranışlarını yönlendirme yeteneği önemli derecede azalmış olan kişiye ceza verilmez. Ancak, bu kişiler hakkında güvenlik tedbirine hükmolunur.

[2] Birinci fıkrada yazılı derecede olmamakla birlikte işlediği fiille ilgili olarak davranışlarını yönlendirme yeteneği azalmış olan kişiye, ağırlaştırılmış müebbet hapis cezası yerine yirmibeş yıl, müebbet hapis cezası yerine yirmi yıl hapis cezası verilir. Diğer hallerde verilecek ceza, altıda birden fazla olmamak üzere indirilebilir. Mahkûm olunan ceza, süresi aynı olmak koşuluyla, kısmen veya tamamen, akıl hastalarına özgü güvenlik tedbiri olarak da uygulanabilir.

şeklinde hükme bağlanmıştır [9]. Buna göre TCK'da ceza sorumluluğu ile ilgili araştırılması gereken 2 boyut vardır:

1. İşlediği fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılayabilmek,
2. Bu fiille ilgili olarak davranışlarını yönlendirme yeteneğinin azalmış olması

Ceza sorumluluğu açısından ise yukarıdaki 2 durumdaki azalma aşağıdaki 2 düzeyde olabilir:

1. Önemli derecede
2. Önemli olmayan derecede

Ceza sorumluluğunun araştırılmasında her suç için ayrı ayrı değerlendirme yapılması istenir ve raporların sonucunda da ceza sorumluluğu olmayan bir hasta için "kişinin demans hastalığı nedeniyle ceza sorumluluğu yoktur" yerine örneğin; "kişide demans hastalığının olduğu, söz konusu hastalığın 01.01.2024 tarihinde işlediği iddia edilen 'cinsel taciz' suçu ile ilgili fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılayabilmesine veya bu fiille ilgili olarak davranışlarını yönlendirme yeteneğinin önemli derecede azalmasına neden olduğu" şeklinde rapor sonucu yazılabilir.

İleri evre demans hastaları işledikleri fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılayamayacakları için cezai sorumluluklarının olmadığı söylenebilir. Başlangıç ve orta evre demans hastalarında isnat edilen fiil ve olay özelinde değerlendirme yapmak uygun olacaktır gerekir. Başlangıç evresinde ise kişinin cezai sorumluluğu tam olabileceği gibi azalmış ceza sorumluluğu (TCK 32/2) da olabilir.

Kısıtlama ve Vesayet

Türk Medeni Kanunu ve Türk Ceza Kanunu, demanslı hastaların korunması amacıyla bir dizi düzenleme öngörmektedir. Bu düzenlemeler, hastanın mal varlığını, kişisel haklarını ve özgürlüğünü koruma amacı güder. Bu bağlamda, demanslı hastalar için vesayet altına alınma, hukuki işlemlerde temyiz kudretinin aranması ve gerektiğinde ceza ehliyetinin kaldırılması gibi koruma mekanizmaları devreye sokulur.

Demanslı bir hastanın medeni hakları, bu kişinin ayırt etme gücüne ve fiil ehliyetine bağlı olarak sınırlanabilir. Demans, ayırt etme gücünü ortadan kaldırıyorsa, bu kişinin evlenme, boşanma, vasiyetname yapma gibi medeni hakları kullanması mümkün olmaz.

TMK 405. maddeye göre akıl hastalığı veya akıl zayıflığı sebebiyle işlerini gerektiği gibi yürütemeyen, kendisini veya ailesini tehlikeye atan veya başkalarının güvenliğini tehlikeye düşüren her ergin kişi, kısıtlanır. Kısıtlama kararı, akıl hastalığı veya akıl zayıflığı sebebiyle kişinin menfaatini korumak amacıyla verilir ve mahkeme tarafından yapılır (TMK madde 407). Kısıtlı kişi için vasi atanır, vasi kısıtlı kişinin mallarını yönetir, haklarını korur ve onun adına hukuki işlemler yapar (TMK madde 431).

Vesayet

Vesayet, bir kişinin hukuki işlemleri yapma yeteneği (fiil ehliyeti) kısıtlandığında veya tamamen ortadan kalktığında, o kişinin haklarının korunması amacıyla başka bir kişinin (vasi) görevlendirilmesi anlamına gelir. Demans hastalarından ayırt etme gücü yeterli olmayanlar yasal danışman, ayırt etme gücü olmayanlar ise vasi ile koruma altına alınırlar.

TMK'da 405 ve 408. maddeler vasilik ile ilgilidir. Demans hastaları 405. madde kapsamında değerlendirilir. Ancak sulh hukuk mahkemeleri genel olarak bütün vesayet davalarında hekimlere 405. ve 408. maddeyi birlikte sormaktadır. Bu nedenle bu 2 maddenin kapsamı ve farkları iyi bilinmelidir.

Kabaca bahsetmek gerekirse, TMK 405. madde kapsamında değerlendirmek için;

- Hastada akıl sağlığında bozukluk veya akıl zayıflığının bulunması gerekir.
- Kişinin gıyabında, onu korumak için vasi atanır.

TMK 408. madde kapsamında değerlendirmek için ise;

- Yaşlılığı, sakatlığı, deneyimsizliği veya ağır hastalığı sebebiyle işlerini gerektiği gibi yönetemediğini ispat eden her ergin kısıtlanmasını isteyebilir.
- Akıl sağlığı yerinde olan birey kendi iradesiyle vesayeti kendisi talep eder.

TMK 405. madde demans hastalarında vesayet ile ilgili temel bilinmesi gereken kanun maddesidir. Demans hastaları bu maddede yer alan;

"Akıl hastalığı veya akıl zayıflığı sebebiyle işlerini göremeyen veya korunması ve bakımı için kendisine sürekli yardım gereken ya da başkalarının güvenliğini tehlikeye sokan her ergin kısıtlanır.

hükümleri gereğince,

- Akıl hastalığı veya akıl zayıflığı bulunması,
- Bunun da;
  - Kişinin işlerini göremeyecek veya
  - Korunması ve bakımı için kendisine sürekli yardım gerekecek ya da
  - Başkalarının güvenliğini tehlikeye sokacak derecede olması gerekir.

Diğer taraftan klinik olarak vasi atanmasına gerek olmamakla birlikte yine de korunması gereken hastalarda Medeni Kanun'da yasal danışmanlık kurumu çözüm bulmaktadır. Vasi, vesayet altındaki kişinin mal varlığını, günlük ihtiyaçlarını sağlamakta ve genel refahını korumakla sorumlu olup, hukuki danışmanın aksine, geniş bir yetki ve sorumluluk alanına sahiptir. Vasi, vesayet altındaki kişinin tüm hukuki ve mali işlerini yürütürken, hukuki danışman yalnızca belirli konularda rehberlik ve temsil sağlar.

TMK'ya göre, fiil ehliyeti tam olarak kısıtlanmayı gerektirmeyen ancak korunma ihtiyacı olan ergin bireyler için belirli durumlarda yasal danışman atanabilir. Bu kişiler sınırlı ehliyetli olarak tanımlanırlar. Yasal danışmanın atanması, kişinin yerleşim yerindeki sulh hukuk mahkemesi tarafından yapılır ve vasi atanma usulü uygulanır. Yasal danışmanlar, görevlerini yerine getirirken özen yükümlülüğüne tabidir ve kusurlu davranışlarıyla zarar vermeleri halinde sorumlu tutulabilirler. Bu durumda, kendilerine karşı sorumluluk davası açılabilir.

TMK 429'da yasal danışman;

"Kısıtlanması için yeterli sebep bulunmamakla beraber korunması bakımından fiil ehliyetinin sınırlanması gerekli görülen ergin bir kişiye aşağıdaki işlerde görüşü alınmak üzere bir yasal danışman atanır:

1. Dava açma ve sulh olma,

2. Taşınmazların alımı, satımı, rehnedilmesi ve bunlar üzerinde başka bir aynî hak kurulması,

3. Kıymetli evrakın alımı, satımı ve rehnedilmesi,

4. Olağan yönetim sınırları dışında kalan yapı işleri,

5. Ödünç verme ve alma,

6. Ana parayı alma,

7. Bağışlama,

8. Kambiyo taahhüdü altına girme,

9. Kefil olma.

Aynı koşullar altında bir kimsenin mal varlığını yönetme yetkisi, gelirlerinde dilediği gibi tasarruf hakkı saklı kalmak üzere kaldırılabilir." şeklinde tanımlanmıştır.

Vesayet Altına Alınmış Kişilerin Kısıtlanan Hakları

Vesayet altına alınan kişilerin hukuki ehliyetleri kısıtlanır, bu da onların birçok hukuki işlemi yapamayacağı anlamına gelir. Vesayet altındaki kişilerin kısıtlanan bazı temel hakları şunlardır:

1. **Maddi Mülkiyet Hakları**: Vesayet altındaki kişi, kendi mal varlığını yönetemez. Mallarının yönetimi vasinin kontrolündedir.
2. **Hukuki İşlemler**: Vesayet altındaki kişi, evlenme, boşanma, miras bırakma, bağış yapma gibi hukuki işlemleri gerçekleştiremez. Bu tür işlemler için vasi onayı gereklidir.
3. **Sözleşme Yapma**: Vesayet altındaki kişi, alışveriş yapmak, kira sözleşmesi imzalamak gibi sözleşmelere taraf olamaz.
4. **Mahkemede Temsil**: Vesayet altındaki kişi, mahkemelerde dava açamaz veya savunma yapamaz; vasi bu işlemleri onun adına gerçekleştirir.

Vasinin Sorumlulukları

Vasi, vesayet altındaki kişinin menfaatlerini korumakla yükümlüdür. Vasinin temel sorumlulukları şunlardır:

1. **Malların Yönetimi**: Vesayet altındaki kişinin mal varlığını idare etmek, gerekli özen ve dikkatle korumak.
2. **Günlük İhtiyaçların Karşılanması**: Vesayet altındaki kişinin günlük ihtiyaçlarını, bakımını ve sağlık hizmetlerini sağlamak.
3. **Hukuki Temsil**: Vesayet altındaki kişinin hukuki işlemlerinde, mahkemelerde ve idari süreçlerde temsil etmek.
4. **Rapor Verme**: Vasiler, belirli aralıklarla vesayet altındaki kişinin durumu ve mal varlığı ile ilgili rapor hazırlayıp vesayet makamına (genellikle mahkeme) sunmak zorundadır.
5. **Vesayet Dairesine Karşı Sorumluluk**: Vasi, vesayet makamına karşı hesap vermekle yükümlüdür. Vesayet makamı vasinin işlemlerini denetler.

Vesayetin Sona Ermesi

Mahkeme gerekli görürse, yasal danışmanın atanması kararı ilan edilebilir. Yasal danışmanlık, vesayet makamının kararıyla sona erer ve vesayetin kaldırılmasına ilişkin hükümlere tabidir. Kısıtlama nedeninin ortadan kalktığı, sağlık raporuyla veya kişinin davranışlarının düzelmesi gibi koşullarla kanıtlanırsa, vesayet sona erdirilebilir. Bu uygulama, sınırlı ehliyetli kişilerin haklarını koruma ve hukuki güvenliği sağlama amacı taşır.

Demanslı Hastalarda Evlenmenin Kısıtlanması

TMK'ya göre, evlenme için tarafların ayırt etme gücüne sahip olmaları gerekir. Ayırt etme gücü (temyiz kudreti), bir kişinin yaptığı işlemin sonuçlarını anlayabilme ve iradesini bu doğrultuda yönlendirme yeteneğidir. Demans hastalığı, bu yeteneği olumsuz yönde etkileyebilir.

TMK Madde 145: Evlenmenin geçersizliği (butlan) ile ilgili düzenlemeleri içerir. Bu maddeye göre, taraflardan birinin evlenme sırasında ayırt etme gücünden yoksun olması, evliliğin butlan sayılmasına neden olabilir. Demanslı bir hastanın evlenmesi, ancak bu kişinin ayırt etme gücüne sahip olduğunun kanıtlanması durumunda geçerlidir. Demans hastalığı nedeniyle ayırt etme gücünü kaybetmişse hukuken evlenme ehliyetine sahip değildir ve bu kişinin yaptığı evlilik butlanla hükümsüz sayılabilir.

BUTLAN

Butlan demans hastaları hakkında zaman zaman mahkemeler tarafından sorulan sorular arasındadır. Butlan Türk Dil Kurumu Sözlüğü'nde "Batıl olma durumu. Hukuki bir işlemin kurucu unsurlarında mevzuatta öngörülen şartlar sağlanmışken geçerlilik şartlarında yasada öngörülen zorunlu bir unsurun eksik olması durumu." şeklinde açıklanmaktadır.

Mutlak Butlan: Evliliğin, kamu düzenine aykırılık gibi ciddi sebeplerle geçersiz sayılmasıdır. Örneğin, akıl hastalığı nedeniyle evlenme sırasında ayırt etme gücünden tamamen yoksun olan bir kişinin yaptığı evlilik mutlak butlanla geçersiz sayılabilir.

Nispi Butlan: Nispi butlan, hukuki işlemlerde geçersizliğin göreceli olduğu durumu ifade eder ve korunmak istenen tarafın talebi olmadıkça işlem geçerli sayılır. Bu tür geçersizlik, genellikle hata, hile veya tehdit (ikrah) gibi irade bozukluklarıyla ya da sınırlı ehliyetsiz kişilerin yasal temsilci izni olmadan yaptığı işlemlerle ilgili ortaya çıkar. Nispi butlanın geçerli olabilmesi için hak sahibi olan kişinin iptal talebinde bulunması gerekir; aksi takdirde işlem geçerli kabul edilir. Bu durum, mutlak butlandan farklıdır çünkü mutlak butlan, baştan itibaren kesin olarak geçersiz olup herkes tarafından ileri sürülebilirken, nispi butlan yalnızca ilgili tarafın talebiyle geçersiz hale gelir. Nispi butlan, kişileri koruma amacı taşır ve iptal hakkının belirli bir süre içinde kullanılması gerekir; aksi takdirde işlem kesinleşir.

Butlanla ilgili hukuki sorularda mahkemelerce sıklıkla kişinin evlilik tarihinde akıl hastası olup olmadığı/evliliğe engel bir akıl hastalığı bulunup bulunmadığı/fiil ehliyeti olup olmadığı, evlenmeye engel halinin olup olmadığı ve eğer hastalığı var ise düzelme ihtimalinin olup olmadığı sorulmaktadır. Burada yapılacak klinik değerlendirmede kişide halihazırda demansın olup olmadığı, varsa da hangi evrede olduğu belirlenmelidir. Daha sonra da tıbbi durumu geçmişe dönük değerlendirilerek, akit tarihinde kişinin hangi evrede olduğu belirlenmeye çalışılmalıdır. Burada en önemli yardımcı unsurlar;

- Hastalığın güncel evresi,
- Akit tarihine yakın zamanda kişinin hastane yatışı veya poliklinik muayenesi gibi tıbbi kayıtlarının olup olmadığının araştırılması, varsa bunların değerlendirilmesi,

- Yakınlarından kişinin hastalığının akit tarihi öncesi ve sonrası seyir hızını ve akit tarihindeki hastalığının evresini anlamaya yönelik anamnez alınmasıdır.

Ölmüş Kişide Hukuki Ehliyet Değerlendirmesi

Günümüzde kişiler miras paylaşımlarında anlaşmazlıklara düşebilmekte veya ölmüş olan yakınlarının hayatta iken yapmış oldukları tasarruflara yönelik itirazda bulunabilmektedirler. Bahsedilen ilk durum sıklıkla kardeşler arasında babalarının ölmeden önce çocuklarından birine gayrimenkul satışı yapması ile ilgili olmaktadır. Bu durumlarda butlan başlığı altında anlatıldığı gibi geçmişe dönük değerlendirme yapılması gerekmektedir. Ölmüş demans hastalarında dahi hukuki incelemelerin yapılması istenebileceğinden demans hastalarının muayene bulguları ve klinik değerlendirmeleri ayrıntılı olarak kayıt altına alınmalıdır.

İstismar Türleri ve Cezalar

Yaşlılar ve demansı olan bireyler istismar açısından normal popülasyona göre artmış bir risk altındadırlar. Ayrıca bu hastalara uygulanacak fiziki istismarlar sağlıklı bireylere göre çok daha ciddi sorunlara yol açabilmektedir.

İstismar türleri ve cezalar TCK'da farklı maddelerle düzenlenmiştir. Fiziksel istismar, TCK madde 86'da "kasten yaralama" olarak tanımlanır ve mağdur yaşlı veya savunmasızsa ceza arttırılır; sistematik şiddet ise TCK madde 94'e göre "işkence" olarak ağır yaptırımlara tabidir. Cinsel istismar, TCK madde 102 kapsamında cezalandırılır ve mağdur demanslı hastaysa ceza arttırılır. Ekonomik istismar, TCK madde 157'de "dolandırıcılık" olarak düzenlenmiş olup, savunmasız bireyler söz konusu olduğunda TCK madde 158'e göre "nitelikli dolandırıcılık" sayılır ve ceza arttırılır. Psikolojik istismar ve ihmal ise TCK madde 96'da "eziyet" olarak değerlendirilebilir ve ağır cezalara tabi tutulur.

Huzurevi ve Bakıcıların Sorumlulukları

Huzurevi veya bakıcıların sorumluluğu Türk Ceza Kanunu'na göre belirlenmiştir. TCK madde 257, huzurevi çalışanları veya bakıcıların görevlerini kötüye kullanarak demans hastalarına zarar vermesi durumunda cezai yaptırımlar öngörmektedir. Ayrıca, TCK madde 267'ye göre, kurum çalışanları istismarı örtbas etmeye çalışır veya suçun failleri hakkında yanlış beyanda bulunursa, bu da ayrıca cezalandırılır. İstismar şüphesi durumunda, mağdurun yakınları ya da kurum içinden ihbar yapılmalıdır. Savcılık soruşturması sırasında mağdurun ifadesi alınır, tanıklar dinlenir, kamera kayıtları incelenir ve gerekirse adli tıp raporları alınır. Mağdurun sağlık durumu ve istismarın etkileri, adli tıp kurumlarından alınan raporlarla belgelenir. Mahkeme sürecinde ise savcılık tarafından hazırlanan iddianame ile dava açılır ve delillere dayalı karar verilir. Ayrıca, istismar huzurevinde meydana gelmişse, Aile ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı huzurevini denetleyebilir ve gerekirse idari soruşturma başlatabilir. Ciddi ihlaller durumunda huzurevi kapatılabilir ve istismara karışan personelin mesleki lisansları iptal edilerek meslekten men edilebilir.

Sağlık Kurulunda Demans Hastasının Değerlendirilmesi

Sağlık kurulunda demans hastasını değerlendirirken ilgili mevzuata göre dikkat edilmesi gereken bazı önemli hususlar vardır. Kişi kurula girmeden önce kimlik kontrolü yapılmış olmalıdır. Sağlık kuruluna başvuran hastaların kurul tarafından kimliklerinin gerçeğe uygun olup olmadığının tespiti konusunda kurulda çalışan tüm görevliler sorumludur. Engelli sağlık kurulu; iç hastalıkları, göz hastalıkları, kulak-burun-boğaz, genel cerrahi, fizik tedavi ve rehabilitasyon (yoksa ortopedi), nöroloji ve ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanlarından oluşur. Tek bir uzmanlık dalını ilgilendiren engel durumlarının tespitinde, ilgili uzmanlık dalından üç uzman hekimin katılımıyla kurul oluşturulabilir. Kurul üyeleri hiçbir şekilde bir başka hekimin yerine karar vermemeli, imza atmamalıdır. Sağlık kurulunda kararlar oy birliği ile değil oy çokluğu ile alınır. Bu nedenle kurula giren ilgili dal uzmanları kararlarını yönetmelik doğrultusunda özgür vicdanları ile baskı altında kalmadan vermelidirler. Verdikleri kararlar kendilerini bağlayıcı nitelikte olup kurul çoğunluğunun kararına katılmak zorunluluğu yoktur. Oyların eşit olması durumunda kurul başkanının kullandığı oy yönünde karar alınır.

Engelli sağlık kurulunda kişinin bağımlılık derecesi ve hastalığın sürekli olup olmadığına karar verilmesi ve bunların verilecek raporda belirtilmesi şarttır. Mevzuat bağımlılık derecesini de bağımsız, kısmi bağımlı ve tam bağımlı olarak üç kategoriye ayırmaktadır. 20

Şubat 2019 tarihinde Resmi Gazetede yayımlanan Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmeliğe göre kısmi bağımlı birey "Günlük yaşam aktivitelerini yardım alarak gerçekleştirebileceğine karar verilen birey" olarak tanımlanırken, tam bağımlı birey ise "Engel durumuna göre engel oranı %50 ve üzeri olduğu tespit edilenlerden doku, organ ve/veya fonksiyon kaybı ve/veya psikiyatri tanısı bağlantılı olarak muhakeme yeteneği değerlendirilmesine göre günlük yaşam aktivitelerini yardım almasına rağmen kendi başına gerçekleştiremediğine karar verilen birey" şeklinde yapılmaktadır [11]. Yönetmelikte EK-2'de yer alan "Erişkinler için Engelli Sağlık Kurulu Raporları Engel Oranları Alan Kılavuzu" heyete başvuran bireylerin bağımlılık/bağımsızlık durumlarının değerlendirilmelerinin "Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği" yapılarak değerlendirilmesi gerektiğini ifade etmektedir. Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği esas olarak nörolojik sekelin değerlendirilmesi için geliştirilmiş bir ölçektir. Bu ölçeğe göre maksimum puan 125, minimum puan 18'dir. Motor alanda 13, bilişsel alanda 5 soru vardır. Kendine bakım, sfinkter kontrolü, transfer, yer değiştirme, iletişim ve sosyal algılama sorgulanır. Her bir soru başlığında 6 ve 7 puanlar başkalarının yardımı olmadan kendi başına görevi yerine getirmeyi tanımlarken, 1 ve 2 puanlar sırasıyla görevin yerine getirilmesi için tam yardım ve maksimal yardım gereksinimini ifade eder. Beş puan sadece sözel yardım ve yönlendirme gereksinimini belirtirken 4 ve 3 puanlar sırasıyla minimal ve orta derece yardım gereksinimine karşılık gelirler.

Engellilik Yönetmeliğinin dördüncü bölüm 11. madde 1. fıkrasında "Rapor sürekli veya süreli olarak düzenlenir, raporda geçerlilik süresi mutlaka belirtilir." denilmektedir. Bu durum 2. ve 3. fıkralarda açıklanmaktadır; 2. fıkrada "Bireyin engel durumunun ilaç tedavisi, cerrahi tedavi ve/veya rehabilitasyon uygulamaları ile zaman içinde azalma ihtimali olduğu ve hastalık bulgularının tam olarak görülemediği hallerde süreli rapor düzenlenir.", 3. fıkrada ise "Bireyin engel durumunun sabit kalması veya artması söz konusu olan hastalıklar için sürekli rapor düzenlenir." denilmektedir. Bu nedenle kişinin değerlendirilmesinde öncelikle var olan engel durumunun nedeninin kesin olarak belirlenip belirlenmediğinin, belirlendi ise tam ya da kısmi olarak düzelmesinin tıbbi olarak mümkün olup olmadığının kararı verilmelidir. Engellilik halinde düzelme ihtimali var ise süreli, düzelme ihtimali yok ya da kötüleşme ihtimali var ise süresiz rapor düzenlenir.

Sağlık kurulunda hastalar değerlendirilirken kurulun amacının başvuran hastalara tanı koymak ve ilgili yönetmeliğe göre engel durumunun belirlenmesi olduğu akılda tutulmalıdır. İdeal olarak sağlık kurulunda değerlendirilen hastanın tanısının konulmuş olması ve engelliliğin kalıcı olup olmadığının bilinmesi gerekmektedir. Hastanın tanısı daha önce konulmuş ise tanı için ihtiyaç duyulan laboratuvar ve radyolojik tetkik sonuçları, daha önceki epikriz, reçete, ilaç raporları gibi tıbbi belgeler değerlendirilip not edilir. Tanıya dayanak teşkil eden bu belgelerin bulunması ileride ortaya çıkması mümkün olan idari ya da hukuki bir durumda ilgili kurul kararının doğruluğunun ispatı için gerekli olacaktır. Bazı tıbbi durumlarda hastalığın teşhisi için herhangi bir laboratuvar yöntemi ya da objektif bir bulgu bulunmayabilir. Bu gibi durumlarda hekim daha önceki tanılara ve klinik anamneze göre oluşan tıbbi kanaatine göre tanı koyabilir. Ancak bu durumu rapor aslında ya da hazırlık aşamasındaki rapor evraklarında açık bir şekilde belirtmelidir. Gerekli durumlarda hastanın tanısı net değilse hekim tetkiklerin yapılması ve takip sonrasında engelliliğe karar verilmesi gerektiği tıbbi görüşünü raporda belirtebilir.

Engelli sağlık kurulunda demans hastaları değerlendirilirken klinik demans skorundan (KDS) yararlanılır. Klinik demans skorun Dünya Sağlık Örgütü tarafınca ortak standart bir dil ve bakış açısı oluşturmak amacıyla geliştirilen İşlevsellik Yetiyitimi ve Sağlığın Uluslararası Sınıflandırması'nda demans, mental durum, kogntif fonksiyonlar ve yüksek kortikal fonksiyonlarla ilgili engellilik oranı yüzdesini belirlemek için kullanılmaktadır.

Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkındaki Yönetmeliğe göre KDS 4-7 olan bireyler hafif, KDS 8-11 olan bireyler hafif-orta, KDS 12-15 olan bireyler orta, KDS 16-18 olan bireyler ağır mental engelliliğe sahip olarak değerlendirilir ve yönetmelikteki "Mental Duruma Göre Engel Oranları" maddesi uyarınca engellilik yüzdeleri belirlenir.

Sürücü Belgesi Yönünden Demans Hastasının Değerlendirilmesi

Sürücü adaylarının değerlendirilmesi 29 Aralık 2015 tarihinde Resmi Gazetede yayımlanan "Sürücü Adayları ve Sürücülerde Aranacak Sağlık Şartları İle Muayenelerine Dair Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik" esas alınarak yapılmalıdır. Bütün branşlarda yapılacak muayene açısından sürücü belgesi sınıfları birinci ve ikinci grup olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. İlgili yönetmeliğin 9. maddesine göre ruh sağlığı hastalıklarından; ister doğumsal isterse hastalığa, travma veya beyin sinir ameliyatına bağlı oluşmuş ağır akıl hastalığı olanlar, zeka geriliği olanlar, demans (bunama) ve/veya yaşlılığa bağlı davranış bozukluğu olanlar, muhakeme, davranış ve uyumu belirgin ölçüde bozacak düzeyde kişilik bozukluğu, dürtü kontrol bozukluğu ve ağır davranış bozukluğu olanlar ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilir [12]. Buna göre; a) Sürücü belgesi verilemeyecek durumlar şunlardır; zekâ geriliği (IQ düzeyi 79 ve altı), bunama, dikkat bilinci, duygu ve heyecanı düşünceyi bozan sürekli bir hastalığın ya da ilaç kullanımının olması durumlarında kişiye sürücü belgesi verilmez. Bu maddeden hareketle ağır dürtü kontrol bozukluğu olan hastalara da sürücü belgesi verilmesi uygun değildir. Aynı maddede progresif seyirli nörodejeneratif hastalığı olan bireylere eğer yapılan muayeneleri normalse yıllık kontrolleri nöroloji uzmanı tarafından yapılmak koşuluyla birinci grup sürücü belgesi verilebileceği belirtilmektedir. Bu maddeye göre Parkinson hastalığı veya hafif bilişsel bozukluğu olan bireylere nöroloji uzmanının yapacağı muayene ve tıbbi kanaatine göre yıllık kontrolleri yapılmak koşulu ile sadece birinci grup sürücü ehliyeti verilebilir.

Kaynaklar

1. Keskin A, Uncu G, Tanburoğlu A, Adapınar D. Yaşlanma ve Yaşlılıkla İlgili Nörolojik Hastalıklar. Osmangazi Tıp Dergisi 2016;38[1].
2. Gürvit İH. Kognitif Bozukluklar ve Demans Sendromu. Son erişim tarihi: 19.12.2024 Erişim adresi: http://www.itfnoroloji.org/demans2020/giris2020.htm
3. Yargıtay 18. Hukuk Dairesi'nin 2.7.2022 tarih ve 2012/8343 sayılı kararı.
4. Türk Medeni Kanunu. (2001, 8 Aralık). Resmi Gazete (Sayı:24607). Erişim adresi: https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.4721.pdf
5. Kırbaş, D., Birgen, N., & Oral, G. (Ed.). [2016]. *Adli nöropsikiyatri* (1. baskı). Nobel Tıp Kitabevleri. ISBN: 9786053352266
6. Keskin, A. O., Uysal, A., Özge, A., Yener, G., & Kırbaş, D. (2. Baskı). *Sağlık Kurulunda Demans*. Bayçınar Yayınevi 2022, ISBN: 978-605-69205-9-2
7. Can Y, Sercan M, Saatçioğlu Ö, Soysal H, Uygur N. Hukuki Ehliyeti Değerlendirme Formu (HEDEF) Geçerlilik, Güvenilirlik ve Duyarlılığı. Klinik Psikiyatri 2006;9:5-16.
8. Karbeyaz K, Yılmaz A, Eşsizoğlu A. Yaşlılık nedeniyle hukuki ehliyet değerlendirilmesi istenilen olgularda Hukuki Ehliyet Değerlendirme Formu'nun (HEDEF) uygulanabilirliğinin ölçülmesi. Osmangazi Tıp Dergisi 2019;41[2]:109-117.
9. Türk Ceza Kanunu. (2004, 12 Kasım). Resmi Gazete (Sayı:25611). Erişim adresi: https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.5237.pdf
10. Özal NH. Tam ve Kısmi Akıl Hastalıklarının Ceza Sorumluluğuna Etkisi (Yüksek Lisans Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 1991.
11. Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik. (2019, 20 Şubat). Resmi Gazete (Sayı:30692). https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=31275&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5
12. 29 Aralık 2015 tarihinde yayımlanan "Sürücü Adayları ve Sürücülerde Aranacak Sağlık Şartları İle Muayenelerine Dair Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik" http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/12/20151229-5.htm

6

Sağlıklı Yaşlanma ve Demanstan Korunma

AHMET EVLİCE[1], GÖRKEM TUTAL GÜRSOY[2]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
ORCID: 0000-0002-4451-9475

[2]Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye
ORCID: 0000-0002-1990-1162

Son yıllarda tıptaki ilerleme dünya çapında yaşam beklentisinde önemli bir artışa yol açtı. 2050 yılına kadar 2 milyardan fazla kişinin 60 yaşından büyük olması bekleniyor [1]. Yaşlanan bir dünya nüfusunun sosyal ve ekonomik endişesi, sağlıklı yaşlanmayla ilgili araştırmaları ilgi odağı haline getirdi. Bu durum Alzheimer hastalığı, kardiyovasküler bozukluklar ve kanser gibi yaşa bağlı artış gösteren hastalıkların risk faktörlerinin kontrolüne yönelik stratejiler geliştirmeye neden oldu [2].

Yaşlanmanın etkilerini anlama ve önleme çabaları yüzyıllar öncesine dayanır. Antik çağlarda birçok kültür uzun ömürlülüğü teşvik etmeyi ve yaşlanma sürecini yavaşlatmayı amaçlayan geleneksel uygulamalar geliştirmiştir. Antik Çin tıbbı uzun ömürlülüğü teşvik etmek için tasarlanmış bitkisel ilaçlar ve akupunktur teknikleri içerir. Onaltıncı yüzyılda İtalyan hekim ve filozof Girolamo Cardano uzun ömürlülük üzerine bir inceleme yazmış, yaşla birlikte meydana gelen fiziksel ve zihinsel değişiklikleri tartışmış, ömrü uzatmak için stratejiler önermiştir [3]. Ondokuzuncu yüzyılda, Fransız fizyolog Claude Bernard, yaşlanmanın metabolizmadaki değişikliklerden kaynaklandığını öne sürmüştür [4]. Yirminci yüzyılın başlarında, bilim insanları beslenme ve yaşam tarzının yaşlanma üzerindeki etkilerini incelemeye başlamıştır. Elie Metchnikoff bağırsak mikrobiyomunun yaşlanmada rol oynadığını bildirmiştir [5]. Denham Harman yaşlanmanın serbest radikallerin hücrelere ve dokulara verdiği hasardan kaynaklandığını öne sürmüştür [6]. Yaşlanma araştırmaları alanında diğer önemli bir adım, farelerde kalori alımının kısıtlanmasının yaşam süresini artırdığının gözlemlenmesiydi [7]. Dahası, diyet kısıtlamalarının yalnızca yaşam süresini değil aynı zamanda yaşam kalitesini de arttırdığı ve yaşa bağlı hastalıkların gelişimini baskıladığı gösterildi [8].

Yaşlanma önleyici araştırmalar halen çok geniş değildir. Sıklıkla kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve Alzheimer hastalığı gibi hastalıklara odaklanılmıştır. Birçok yeni antiaging stratejisinin karakteristik özelliği, hastalık oluştuktan sonra iyileştirmek yerine sağlığı koruyarak hastalığı önlemeye yöneliktir. Temel yaklaşımı replasman (hormonlar, kofaktörler, antioksidanlar) tedavisidir. Yaşla ilişkili hastalığın gelişimini yavaşlatmayı veya ondan kaçınmayı amaçlayan böyle proaktif bir yaklaşım, reaktif, semptomatik bir yaklaşımdan daha rasyoneldir [9].

Yaşlanma Karşıtı Stratejiler;

Yaşlanma, fizyolojik zindeliğin kademeli olarak kaybıyla karakterize edilir ve bu da artan kırılganlığa yol açar. Moleküler düzeyde; yaşlanma özellikleri arasında DNA hasarı, epigenetik modifikasyonlar, telomer kısalması, protein agregasyonu, anormal mitokondri ve lizozom birikimi yer alır. Hücresel

düzeyde; yaşlanma özellikleri arasında hücresel yaşlanma, kök hücre tükenmesi, bozulmuş besin algılama ve kronik düşük seviyeli inflamasyon yer alır [10-12].

Yaşlanma karşıtı stratejilerin modern konsepti, sağlıklı yaşlanmayı teşvik etmeye ve sağlıklı yaşam süresini uzatmaya odaklanmıştır. Yaşlanma karşıtı stratejiler, yaşlanma sürecini tersine çevirmeye çalışmaktan ziyade yaşa bağlı hastalık ve özürlülük riskini azaltmayı, fiziksel ve bilişsel işlevi korumayı ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlamaktadır [13,14].

Yaşlanma karşıtı stratejilerin modern konseptinin temel özellikleri

1.Önlemeye odaklanma: Yaşlanmayla ilgili hastalık oluşmadan önce, hastalığı önlemeye odaklanır. Sağlıklı beslenme, egzersiz, stres yönetimi gibi yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra aşılar ve tarama testleri gibi önleyici tıbbi müdahaleleri içerir.

2.Bütünleyici yaklaşım: Yaşlanmanın hayatımızın birçok yönünü etkilediğini kabul eder. Kas kütlesini korumak için fiziksel aktiviteler, zihinsel işlevleri korumak için ise bilişsel aktiviteler gibi müdahaleleri içerir.

3.Kişiselleştirilmiş yaklaşım: Sağlıklı yaşlanma için "herkese uyan tek bir yaklaşım" olmadığı anlayışına dayanır. Yaşa bağlı hastalıklar açısından daha yüksek risk taşıyan kişileri belirlemek ve kişiselleştirilmiş müdahaleleri içerir.

4.Yaşam kalitesine vurgu: Yalnızca uzun ömürlülüğü değil, aynı zamanda yaşam kalitesini de iyileştirmeye odaklanır. Fiziksel ve bilişsel işlevin yanı sıra sosyal ve duygusal iyiliği destekleyen müdahaleleri içerir.

Sonuç

Yaşlanma karşıtı araştırmalar yıllar içinde önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Ancak yaşlanma sürecinin nasıl önleneceği veya tersine çevrileceği konusu halen tam olarak anlaşılamamıştır, önümüzdeki yıllar içerisinde bu konu ile ilgili daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Demanstan Korunma

Demans, merkezi sinir sistemindeki çeşitli faktörlere bağlı hasarlanma sonucunda ortaya çıkan, birden fazla bilişsel alanda günlük yaşam aktivitelerinin sürdürülmesine engel olacak düzeydeki bozulma olarak tanımlanabilir. Dünya çapında yaklaşık 50 milyon tanı almış demans hastası bulunmaktadır. Bu sayının 2050 yılında 150 milyona çıkacağı öngörülmektedir [15].

Son çalışmalarda demans prevalansının ülke gelir düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [16]. Özellikle düşük gelir düzeyindeki ülkelerde demans insidansının yüksek gelir düzeyindeki ülkelere göre artmış olduğu ifade edilmektedir. Bunun en önemli sebebi olarak eğitim, sosyo-ekonomik imkanlar, sağlık hizmetleri ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi önlenebilir risk faktörlerine bağlı olduğu gösterilmiştir. Ancak artan obezite, diyabet ve azalan fiziksel aktivitenin bu gidişatı tersine çevirebileceği de ifade edilmektedir [17,18].

Demansın sebepleri başlıca Alzheimer hastalığı olmak üzere, vasküler demans, frontotemporal demans, Lewy cisimcikli demans, hippokampal skleroz, Parkinson hastalığı ve karma patolojiler olarak sayılabilir. Günümüzde erken tanı ve tedavi ile hastaların yaşam kalitesinde artış sağlanmaktadır.

Lancet Komisyonu 2020 Raporunda demansa neden olabilecek çeşitli risk faktörleri belirtilmiş ve bunların kontrol edilebilmesi durumunda %40 oranında korunma sağlanabileceği ifade edilmiştir [15].

Bu risk faktörleri:

- Düşük eğitim düzeyi
- İşitme kaybı
- Travmatik beyin hasarı
- Yüksek tansiyon
- Fiziksel aktivite yetersizliği
- Şeker hastalığı
- Aşırı alkol tüketimi
- Obezite
- Sigara kullanımı
- Depresyon
- Hava kirliliği
- Uyku bozuklukları
- Sosyal aktivite yetersizliği olarak listelenmiştir.

Demansın önlenebilir risk faktörleri

Eğitim

Çocukluk çağında ulaşılan eğitim düzeyi ve yaşam boyu devam yüksek öğrenimin demans riskini azalttığı gösterilmiştir [19,20]. Yeni araştırmalar, eğitimin genel bilişsel yeteneği gençlikte önemli ölçüde arttırdığını ancak bu etkinin yaş ilerledikçe azaldığını göstermektedir [21]. Bu, beynin en yüksek esnekliğe sahip olduğu ergenlik döneminde bilişsel uyarılmanın daha önemli olduğunu düşündürmektedir. Daha sonraki yaşlarda eğitimin görünendeki etkisi bilişsel yeteneği yüksek olan kişilerin bilişsel olarak uyarıcı faaliyetler ve eğitim aramaya daha yatkın olmasından kaynaklanıyor olabileceği ifade edilmiştir [22,23].

Orta yaş aktivitelerinin daha iyi ileri yaş bilişselliği ile ilişkili olduğunu gösteren küçük çaplı çalışmalar mevcuttur. Örneğin, 30-64 yaş arası 205 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalar 66-88 yaşına kadar takip edilmiş ve seyahat, sosyal geziler, müzik çalma, sanat, fiziksel aktivite, okuma ve ikinci bir dil konuşma gibi aktivitelerin, eğitim, meslek, ileri yaş ve mevcut beyin yapısı sağlığından bağımsız olarak bilişsel yeteneği koruma ile ilişkili olduğu görülmüştür [24].

"Kullan ya da kaybet" hipotezi, genel olarak zihinsel aktivitenin bilişsel işlevi geliştirebileceğini öne sürer. Daha fazla zihinsel çaba gerektiren işlerde çalışan kişiler, emeklilikten önce ve bazen sonra, daha az zorlayıcı işlerde çalışanlara göre daha az bilişsel bozulma gösterirler [25,26]. Ortalama 61 yaşında emekli olan 3433 kişilik bir grupta, sözlü bellekte emeklilikten öncesine göre %38 daha hızlı gerileme olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak ilk ve orta öğrenimin mümkün olduğunca zorunlu olması, orta ve ileri yaşlarda da sosyal ve bilişsel aktivitelerinde devamlılık sağlanması bilişsel işlevlerin korunmasında önemlidir.

İşitme kaybı

İşitme kaybı, azalan bilişsel uyarım yoluyla bilişsel gerilemeye neden olabilmektedir.

Üç uzun süreli çalışmayı içeren bir meta-analizde, işitme kaybı seviyesi ile demans riski arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Her 10 dB'lik işitme kaybı artışı, demans riskinin %30 oranında artmasına neden olduğu gösterilmiştir [27]. ABD nüfusunu temsil ettiği düşünülen kesitsel bir çalışmada işitme seviyesindeki her 10 dB'lik düşüşün bilişsel işlevlerde azalma ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin, klinik olarak işitme kaybı olarak değerlendirilmeyen hafif düzeylerde bile geçerli olduğunu göstermiştir [28].

Nedensel faktörler henüz tam olarak açıklanmasa da ABD'de başlangıçta bilişsel bozukluğu olmayan 194 yetişkin üzerinde yapılan küçük bir uzunlamasına kohort çalışması (başlangıç ortalama yaşı 54,5 yıl) ve en az iki beyin MR'ı olan katılımcılarla 19 yıllık ortalama takip süresince, odyometri ile ölçülen orta yaştaki işitme kaybının, hippokampus ve entorhinal korteks dahil olmak üzere temporal lob hacminin daha hızlı azalmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur [29].

Bu araştırmalardaki uzun takip süreleri, işitme cihazı kullanımının koruyucu olduğunu düşündürmektedir.

Travmatik Beyin Hasarı:

Uluslararası Hastalık Sınıflaması (ICD), hafif travmatik beyin hasarı (TBH)'nı sarsıntı, şiddetli TBH'nı ise kafa kırığı, ödem, beyin yaralanması veya kanamayı içerecek şekilde tanımlar.

Danimarka'da yapılan ulusal bir kohort çalışmasında, ortalama 10 yıl boyunca takip edilen 50 yaş ve üzeri yaklaşık 3 milyon kişiyi incelenmiştir. Çalışmada, travmatik beyin yaralanması geçiren kişilerde demans riskinin %20, Alzheimer hastalığı riskinin ise %12 oranında arttığını bulunmuştur. Bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı ve TBH'nın demans ve Alzheimer hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaya göre demans riski, TBH'ından sonraki ilk 6 ayda en yüksek seviyededir ve demans riski 4 katına kadar çıkabilir. Zamanla riskin azaldığı, ancak TBH geçirmemiş kişilere göre hala yüksek kaldığı ifade edilmiştir (29). Benzer şekilde, 50 yaş ve üzeri 3 milyondan fazla insanı kapsayan bir İsveç kohort çalışmasında, bir kez TBH geçiren kişilerde demans riski %20 artarken, 5 veya daha fazla TBH geçiren kişilerde demans riski %180 arttığı gösterilerek kafa travması sayısı arttıkça demans riskinin de arttığı vurgulanmıştır [31].

Hipertansiyon

Orta yaşlılarda sürekli yüksek tansiyon, ileri yaşlarda demans riskini artırmaktadır. Framingham Offspring kohort çalışmasında 1440 kişi takip edilmiş, orta yaşta yüksek tansiyonu olan kişilerde, ilerleyen yaşlarda demans gelişme riski %60 daha fazla olduğu gösterilmiş ve bu riskin, ilerleyen yaşlarda da tansiyon

yüksek kalırsa %100'den daha fazla artabileceği ifade edilmiştir [32]. Aynı araştırmada, ideal kalp-damar sağlığına sahip kişilerle sağlıksız alışkanlıkları olan kişiler karşılaştırıldığında, ideal kalp-damar sağlığına sahip kişilerde 10 yıllık demans riski, tüm demans türleri için %20 daha düşük, vasküler demans için %50 daha düşük ve Alzheimer hastalığı için %20 daha düşük bulunmuştur [33].

2019 yılında yapılan bir meta-analizde, 27 farklı çalışmadan 50.000'den fazla katılımcının verileri incelemiş ve farklı yüksek tansiyon ilaçlarının demans veya bilişsel gerileme riskini nasıl etkilediği karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar, hangi tip yüksek tansiyon ilacı kullanılırsa kullanılsın, demans veya bilişsel gerileme riskinin azaltılmasında ilaçlar arasında anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır [34].

Fiziksel egzersiz

Uzunlamasına gözlemsel çalışmaların meta-analizleri egzersizin demans riskini azaltmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Sistematik incelemelere ilişkin daha kapsamlı bir değerlendirme, fiziksel aktivitenin klinik olarak teşhis edilmiş Alzheimer hastalığına karşı koruyuculuğuna dair kanıtların ikna edici olduğunu ortaya koymuştur [35]. HUNT çalışması, 30-60 yaşları arasındaki 28.916 katılımcıyı değerlendirmiş, orta yoğunlukta veya yoğun fiziksel aktiviteyi orta yaşlarda düzenli olarak yapan kişilerde, 25 yıllık takip süresi boyunca demans riskinin %20 oranında azaldığı görülmüştür [36]. Geniş çaplı bir meta analiz çalışmasında, tanıdan önceki 10 yıllık dönemde fiziksel olarak inaktif olan kişilerde her tür demans insidansının ve klinik olarak teşhis edilmiş Alzheimer hastalığının %40 oranında arttığı bildirilmiştir. Sonuç olarak, egzersizin sürdürülmesi ve riskli kabul edilene kadar devam ettirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır [37].

Son yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzlarında egzersizler için belirli aktivite seviyeleri önerilmiştir. Özellikle aerobik egzersizlerin normal bilişsel işlev üzerinde ve hafif bilişsel bozuklukta etkilerinin olduğuna dair kanıtlar mevcuttur [38].

Şeker Hastalığı

Dört kohort çalışması içeren 2,3 milyondan fazla tip 2 diyabetli bireyin verilerinden yapılan bir havuz meta-analizinde, şeker hastalığının herhangi bir tip demans riskini 1,6 kat arttırdığı görülmüştür [39]. Demans riski, şeker hastalığının süresi ve şiddeti ile birlikte artar ve farklı ilaçların bilişsel işlev veya demans üzerindeki etkileri henüz net değildir. Bu konuda yeterli araştırma yapılmamıştır.

Sonuç olarak, tip 2 diyabet, gelecekte demans gelişimi için net bir risk faktörüdür; ancak herhangi bir spesifik ilaç tedavisinin bu riski azaltıp azaltmadığı belirsizdir.

Birden Fazla Kardiyovasküler Risk Faktörünün Demans Riskini Arttırması

İngiltere'de yapılan bir çalışmada, 50 yaşında 7899 kişi 25 yıl boyunca takip edilmiş ve dört davranışsal (sigara içme, beslenme, fiziksel aktivite, vücut kitle indeksi) ve üç biyolojik (açlık kan şekeri, kan kolesterolü, kan basıncı) ölçüme dayalı olmak üzere her biri üç puanlık bir ölçeğe (0, 1, 2) göre kodlanan bir kardiyovasküler sağlık skoru hesaplanmıştır. Takip sonucunda kardiyovasküler risk skorunda her 1 puanlık yükselişte demans riskinde %10 azalma saptandığını göstermiştir. Kalp-damar hastalığı öyküsü olmayan kişilerde de bu ilişki gözlemlenmiştir. Araştırmacılar, kalp-damar sağlığı puanı ile hippokampus atrofisi ve toplam beyin hacmi arasında bir ilişki bulmuştur. Ancak, beyaz cevher hiperintensitesi ile anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Bu bulgu, tek tek ele alındığında anlamlı bir ilişki göstermeyen risk faktörlerinin bir arada ele alındığında önemli hale gelebileceğini düşündürmektedir [40].

Aşırı Alkol Tüketimi

Ağır alkol tüketimi, yüzyıllardır bilinen bir risk faktörü olarak, beyin değişiklikleri, bilişsel bozukluk ve demans ile ilişkilidir [41].

Fransa'da 31 milyondan fazla hastaneye yatırılan kişi üzerinde yapılan 5 yıllık uzunlamasına bir çalışmada, alkol kullanım bozukluklarının (ICD'de tanımlandığı gibi zararlı kullanım veya bağımlılık) erkeklerde 3,4 kat, kadınlarda 3,3 kat artmış demans riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Demans ile alkol kullanım bozuklukları arasındaki ilişki, özellikle 65 yaşın altında başlayan demanslarda belirgindir; bu hastaların kayıtlarında %56,6'sında alkol kullanım bozukluğu belirtilmiştir. (n=57.353; tüm demansların %5,2'si) [42].

Haftada 21 birimden fazla içmek ve uzun süreli yoksunluk, her ikisi de daha az içmeye kıyasla demans riskini %17 oranında arttırdığı görülmüştür. Haftada 14 birimden fazla içmek ayrıca MRG'de sağ hippokampus atrofisi ile ilişkilendirilmiştir (1 birim alkol = 10 ml veya 8 gr saf alkol) [43].

Kilo Kontrolü ve Obezite

Dünya genelinde yaşlanan nüfusun vücut kitle indeksindeki değişim göz önüne alındığında, aşırı kilolu olmak yeni bir endişe kaynağıdır. 35-65 yaşları arasında 589.649 kişiyi içeren ve 42 yıla kadar takip edilen 19 uzunlamasına çalışmanın incelenmesi sonucunda, obez (VKİ ≥ 30) kişilerin sağlıklı kiloda olan kişilere göre demans riski 1,3 kat daha fazla olduğu görülmüş, ancak fazla kilolu kişiler (VKİ 25-30) ile sağlıklı kiloda olan kişiler arasında demans riski açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu meta-analizde, olası demansın erken evrelerinde (preklinik ve prodromal evre) vücut kitle indeksinde 5 birimlik artışın, demans riskinde 1,3 kat artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur [44].

Vücut kitle indeksi 25 in üstünde olan, ortalama 50 yaşında, demansı olmayan katılımcıların incelendiği bir meta analizde ise vücut kitle indeksi 25'ten yüksek olan kişilerde en az 2 kg kilo kaybı, dikkat ve hafızada önemli iyileşmelerle ilişkilendirilmiştir. Ancak, bu çalışmalar kilo kaybının uzun vadeli demans riski üzerindeki etkileri hakkında bilgi sağlamamaktadır [45].

Sigara kullanımı

Sigara içmenin demans riskini arttırdığına dair güçlü bulgular vardır. Fakat sigara içenler arasında daha yüksek olan ölüm oranı, bu ilişkinin kesin olarak kanıtlanmasını zorlaştırmaktadır. 60 yaşın üzerindeki 50.000 erkek üzerinde yapılan bir araştırmada 4 yıldan fazla süredir sigarayı bırakanlarda, sigara içmeye devam edenlere kıyasla demans riski 8 yıllık takipte %10 oranında azaldığı saptanmıştır. Bu çalışma, sigarayı bırakmanın, yaşlı erkeklerde bile demans riskini azaltmada faydalı olduğunu ortaya koymaktadır [46].

Depresyon

Depresyon ve demans birbirleriyle ilişkilidir. Depresyon hem demansın bir nedeni hem de belirtisi olabilir.

İngiltere Whitehall Çalışmasında 10.189 kişi takip edilmiş ve bu çalışma sonucunda, yaşlılıkta görülen depresyon belirtilerinin demans riski ile ilişkili olduğunu, ancak daha genç yaşlarda görülen depresyonun ileride demans geliştirme riskini artırmadığını düşündürmektedir [47].

Yaşları 71-89 arasındaki 4922 sağlıklı erkeğin 14 yıl boyunca takip edildiği uzunlamasına bir çalışmada, depresyonun demans görülme sıklığını 1,5 kat artırdığı bulunmuştur. Ancak, bu artmış risk çoğunlukla depresyon geçirdikten sonraki 5 yıl içinde demans başlangıcı görülen erkeklerde saptanmıştır. Bu durum, depresyonun bazı durumlarda demansa yol açan bir faktörden ziyade, erken bir belirtisi olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmada ayrıca, antidepresan kullanımının demans riskini azaltmadığı görülmüştür [48].

Sosyal İletişimin Koruyucu Rolü

Günümüzde sosyal iletişim, demansa karşı koruyucu bir faktör olarak kabul edilmektedir.

Sosyal etkileşimin beyni koruması muhtemelen iki yoldan gerçekleşmektedir:

Bilişsel Rezervin Güçlendirilmesi: Bilişsel rezerv, beynin yaşa bağlı değişikliklere uyum sağlama ve bilişsel işlevlerini sürdürme yeteneğidir. Zengin sosyal etkileşim, bilişsel rezervin artmasına katkıda bulunarak beyni daha dirençli hale getirebilir.

Sağlıklı Davranışların Teşviki: Sosyal çevre, bireyleri sağlıklı yaşam tarzlarını benimsemeye teşvik edebilir. Bununla birlikte, sosyal izolasyonun bazen demansın erken bir belirtisi olabileceği unutulmamalıdır. Bu durumda, kişinin sosyal çevreden uzaklaşması, demansa yol açan bilişsel bozukluklardan kaynaklanıyor olabilir. Demansın erken teşhisi ve tedavisi için bu durumun dikkate alınması önemlidir. Sosyal iletişim, demansın önlenmesi için önemli bir halk sağlığı stratejisi olarak değerlendirilmelidir. Yaşlı bireylerin sosyalleşmeleri ve güçlü sosyal ağlar oluşturmaları teşvik edilmelidir.

Hava kirliliği

Hava kirliliği ve partikül maddeler, birçok olumsuz sağlık sonucuyla, özellikle bulaşıcı olmayan hastalıklarla ilişkilidir. Son yıllarda, hava kirliliğinin beyin üzerindeki potansiyel etkileri üzerine araştırmalar artmaktadır. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, havadaki partikül maddelerin sinir sistemi ile ilgili bozuklukları hızlandırdığına dair kanıtlar sunmaktadır. Bu hızlandırma, aşağıdaki mekanizmalarla gerçekleşebilir:

Serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar: Hava kirliliği, beyne giden kan akışını olumsuz etkileyerek damar hastalıklarına yol açabilir. Bu da beyin hücrelerinin beslenmesini ve işlevlerini bozarak sinir sistemi bozukluklarına katkıda bulunabilir.

Beta-amiloid (Aβ) plakları: Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda beyinde anormal protein birikimleri görülür. Hava kirliliğinin bu anormal proteinlerin birikimini hızlandırdığı düşünülmektedir.

Amiloid öncü protein (APP) işlenmesi: APP, sinir sisteminde önemli işlevlere sahip bir proteindir. Hava kirliliğinin APP'nin işlenme sürecini bozarak sinir hasarına yol açabileceği öngörülmektedir [49,50]. Sistematik bir araştırma 2018 yılına kadar yapılan çalışmaları incelemiş ve 13 uzunlamasına çalışmada katılımcıları 15 yıl boyunca takip ederek hava kirliliğine maruz kalma ile demans geliştirme riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Araştırma, ince partiküller (PM2.5), azot dioksit (NO2) ve karbon monoksit (CO) maruziyetinin, demans riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur [51].

Uyku

Uyku bozukluğunun Aβ birikimini artırarak, inflamasyonu tetikleyerek, tau protein seviyelerini yükselterek ve kalp-damar sağlığını bozarak demans riskini arttırabileceğini düşündürmektedir. Ancak, uyku ile demans arasındaki ilişkinin kesin mekanizmaları daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır [52].

İki ayrı meta-analiz, uyku bozuklukları ile demans riski arasındaki ilişkiye benzer sonuçlar bulmuştur. İlki, uyku bozukluğu yaşayan kişilerin her türlü demans geliştirme riskinin, uyku sorunu yaşamayanlara kıyasla %20 daha yüksek olduğunu göstermiş, diğer analizde ise uyku bozukluğu yaşayan kişilerin Alzheimer hastalığı geliştirme riskinin, uyku sorunu yaşamayanlara kıyasla %60 daha yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmalarda uyku bozukluğu geniş bir şekilde tanımlanmıştır. Bu tanı genellikle kendi bildirimine dayalı olarak kısa veya uzun süreli uyku, kötü uyku kalitesi, sirkadiyen ritim bozukluğu, insomnia ve obstrüktif uyku apnesi gibi durumları içermektedir [53].

Uyku süresi ile demans riski arasında U-şekilli bir ilişki bulunmaktadır. Hem az uyku süresinin (<5 saat) hem de çok uzun süre (>10 saat) uyumak demans riskini arttırabileceği ifade edilmiştir. Sağlıklı bir uyku düzeni için ideal olanın, yetişkinlerin her gece 7-8 saat uyuması olduğu düşünülmektedir.

Diyet

Demansın önlenmesinde hangi beslenme şeklinin en etkili olacağı henüz tam olarak bilinmemektedir. Gözlemsel çalışmalar, tek tek besin öğelerinin etkilerini araştırmaktadır ancak bu çalışmaların sonuçları kesin bilgi olarak değerlendirilmemelidir. Demansın önlenmesi için tek tek besin öğelerine odaklanmak yerine, sağlıklı ve dengeli bir beslenme düzenini benimsemek daha yararlı olabilir. Akdeniz diyeti ve İskandinav diyeti gibi bitkisel ağırlıklı beslenme şekilleri, demans önlemede umut verici yaklaşımlar olarak değerlendirilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü, Akdeniz diyetini potansiyel olarak bilişsel gerileme veya demans riskini azaltmak için önermektedir. Bu diyeti güvenli ve potansiyel olarak yararlı olarak değerlendirmektedir. DSÖ, B ve E vitamini, çoklu doymamış yağ asitleri veya multivitamin takviyelerinin bilişsel gerilemeyi veya demansı önlemek için kullanılmasını önermemektedir.

Sonuç

Global nüfusun yaşlanmasına rağmen, epidemiyolojik kanıtlar, yüksek gelirli ülkelerde demans insidansının azalmakta olduğunu göstermiştir. Bu nedenle önleyici yaklaşımların hem bireysel hem de ülke çapında uygulanması gerekmektedir.

Eğitim düzeyinin yüksek olması, demans riskini azaltan önemli bir faktördür. Bu nedenle tüm dünyada tüm çocuklar için kaliteli ilköğretim eğitimine erişim sağlanması önemlidir. Yüksek tansiyon, demans için önemli bir risk faktörüdür. Toplum genelinde tansiyonu düşürücü tedbirlerin alınması, demansın önlenmesine yardımcı olabilir. Bu tedbirler sağlıklı beslenme alışkanlıklarını teşvik etmek, düzenli egzersiz programlarını desteklemek ve hipertansiyon tedavisine erişimi kolaylaştırmak gibi önleyici çalışmaları içerebilir. Obezite ve ilişkili olduğu şeker hastalığı, demans risk faktörleridir. Sağlıklı beslenme alışkanlıkları edinmek, düzenli olarak egzersiz yapmak ve hareketli bir yaşam tarzı sürdürmek obeziteyi önlemeye ve demans riskini azaltmaya yardımcı olabilir.

Her yaştan insanın sosyal, zihinsel ve fiziksel olarak aktif olması demans riskini azaltmaya yardımcı olabilir. Bu noktada belirli bir aktivitenin diğerlerinden daha koruyucu olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur. Ancak yürüyüş, dans, bulmaca çözme, sosyalleşme gibi aktivitelerin düzenli olarak yapılması faydalı olabilir.

İşitme kaybı, demans riski ile ilişkilidir. İşitme kaybını önlemek için gürültülü ortamlara maruziyeti azaltmak, işitme cihazı kullanımı gibi önlemler alınmalıdır. İş kazaları, trafik kazaları gibi durumlarda ciddi kafa travması yaşanması demans riskini arttırabilir. Bu nedenle iş güvenliği önlemlerinin arttırılması, trafik güvenliği kurallarına uyulması ve spor aktivitelerinde koruyucu ekipman kullanımı gibi önlemler almak önemlidir. Hava kirliliğinin demans riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ulusal ve uluslararası politikalar ile hava kirliliğinin azaltılması önemli bir halk sağlığı hedefi olmalıdır. Sigara ve alkol kullanımı demans riski ile ilişkilidir. Sigarayı bırakmayı teşvik eden kampanyalar düzenlemek ve sigara kullanımını kısıtlayıcı politikalar uygulamak önemlidir. Bu önlemler hem yetişkinler hem de çocuklar için uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. World Population Ageing. https://www.un.org/en/ development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_ Highlights.pdf (accessed Jan 30, 2023).
2. Melzer, D.; Pilling, L. C.; Ferrucci, L. The genetics of human ageing. Nat. Rev. Genet 2020, 21, 88–101.
3. Cardano, G. Opus novum cunctis de Sanitate tuenda ac vita producenda studiosis apprime necessarium; Apud Franciscum Zanettum, 1580.
4. Bernard,C.Introductionàl'eťudedelameďecineexpeŕimentale;JB Baillieŕe,1865.
5. Metchnikoff, E. The Prolongation of Life: Optimistic Studies; 1923.
6. Harman, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J. Gerontol 1956, 11, 298–300.
7. McCay, C. M.; Maynard, L. A.; Sperling, G.; Barnes, L. L. Retarded Growth, Life Span, Ultimate Body Size and Age Changes in the Albino Rat after Feeding Diets Restricted in Calories: Four Figures. Journal of Nutrition 1939, 18, 1–13.
8. Omodei, D.; Fontana, L. Calorie restriction and prevention of age-associated chronic disease. FEBS Lett. 2011, 585, 1537–1542.
9. Walker, R. F. On the evolution of anti-aging medicine. Clin Interv Aging 2006, 1, 201–203.
10. Mahmoudi, S.; Xu, L.; Brunet, A. Turning back time with emerging rejuvenation strategies. Nat. Cell Biol. 2019, 21, 32–43.
11. López-Otín, C.; Blasco, M. A.; Partridge, L.; Serrano, M.; Kroemer, G. The hallmarks of aging. Cell 2013, 153, 1194–1217.
12. López-Otín, C.; Blasco, M. A.; Partridge, L.; Serrano, M.; Kroemer, G. Hallmarks of aging: An expanding universe. Cell 2023, 186, 243–278.
13. Shetty, A. K.; Kodali, M.; Upadhya, R.; Madhu, L. N. Emerging Anti-Aging Strategies - Scientific Basis and Efficacy. Aging Dis 2018, 9, 1165–1184.
14. Tenchov, R.; Sasso, J. M.; Wang, X.; Zhou, Q. A. Aging Hallmarks and Progression and Age-Related Diseases: A Landscape View of Research Advancement. ACS Chem. Neurosci. 2024, 15, 1-30.
15. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission Livingston, Gill et al. The Lancet, Volume 396, Issue 10248, 413-446
16. Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. Nat Rev Neurol. 2017;13(6):327-339. doi:10.1038/nrneurol.2017.63
17. Kingston A, Comas-Herrera A, Jagger C. Forecasting the care needs of the older population in England over the next 20 years: estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSim) modelling study. The Lancet Public Health. 2018;3(9):e447-e455. doi:10.1016/S2468-2667(18)30118-X
18. Gao S, Burney HN, Callahan CM, Purnell CE, Hendrie HC. Incidence of Dementia and Alzheimer Disease Over Time: A Meta-Analysis. J Am Geriatr Soc. 2019;67(7):1361-1369. doi:10.1111/jgs.16027
19. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet. 2017;390(10113):2673-2734. doi:10.1016/S0140-6736(17)31363-6
20. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. The Lancet Neurology. 2014;13(8):788-794. doi:10.1016/S1474-4422(14)70136-X
21. Kremen WS, Beck A, Elman JA, et al. Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2019;116(6):2021-2026. doi:10.1073/pnas.1811537116
22. Blacker D, Weuve J. Brain Exercise and Brain Outcomes: Does Cognitive Activity Really Work to Maintain Your Brain? JAMA Psychiatry. 2018;75(7):703-704. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.0656
23. Lee ATC, Richards M, Chan WC, Chiu HFK, Lee RSY, Lam LCW. Association of Daily Intellectual Activities With Lower Risk of Incident Dementia Among Older Chinese Adults. JAMA Psychiatry. 2018;75(7):697-703. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.0657
24. Chan D, Shafto M, Kievit R, et al. Lifestyle activities in mid-life contribute to cognitive reserve in late-life, independent of education, occupation, and late-life activities. Neurobiology of Aging. 2018;70:180-183. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.012
25. Xue B, Cadar D, Fleischmann M, et al. Effect of retirement on cognitive function: the Whitehall II cohort study. Eur J Epidemiol. 2018;33(10):989-1001. doi:10.1007/s10654-017-0347-7
26. Kajitani S, Sakata K, Mckenzie C. Occupation, retirement and cognitive functioning. Ageing & Society. 2017;37(8):1568-1596. doi:10.1017/S0144686X16000465
27. Loughrey DG, Kelly ME, Kelley GA, Brennan S, Lawlor BA. Association of Age-Related Hearing Loss With Cognitive Function, Cognitive Impairment, and Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery. 2018;144(2):115-126. doi:10.1001/jamaoto.2017.2513
28. Golub JS, Brickman AM, Ciarleglio AJ, Schupf N, Luchsinger JA. Association of Subclinical Hearing Loss With Cognitive Performance. JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery. 2020;146(1):57-67. doi:10.1001/jamaoto.2019.3375

29. Armstrong NM, An Y, Doshi J, et al. Association of Midlife Hearing Impairment With Late-Life Temporal Lobe Volume Loss. JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery. 2019;145(9):794-802. doi:10.1001/jamaoto.2019.1610
30. Fann JR, Ribe AR, Pedersen HS, et al. Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark: a population-based observational cohort study. The Lancet Psychiatry. 2018;5(5):424-431. doi:10.1016/S2215-0366(18)30065-8
31. Nordström A, Nordström P. Traumatic brain injury and the risk of dementia diagnosis: A nationwide cohort study. PLOS Medicine. 2018;15(1):e1002496. doi:10.1371/journal.pmed.1002496
32. McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, et al. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. Neurology. 2017;89(24):2447-2454. doi:10.1212/WNL.0000000000004741
33. Pase MP, Beiser A, Enserro D, et al. Association of Ideal Cardiovascular Health With Vascular Brain Injury and Incident Dementia. Stroke. 2016;47(5):1201-1206. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012608
34. Peters R, Yasar S, Anderson CS, et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline. Neurology. 2020;94(3):e267-e281. doi:10.1212/WNL.0000000000008732
35. Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krewski D. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. NeuroToxicology. 2017;61:143-187. doi:10.1016/j.neuro.2017.03.006
36. Zotcheva E, Bergh S, Selbæk G, et al. Midlife Physical Activity, Psychological Distress, and Dementia Risk: The HUNT Study. Journal of Alzheimer's Disease. 2018;66(2):825-833. doi:10.3233/JAD-180768
37. Saint-Maurice PF, Coughlan D, Kelly SP, et al. Association of Leisure-Time Physical Activity Across the Adult Life Course With All-Cause and Cause-Specific Mortality. JAMA Network Open. 2019;2(3):e190355. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.0355
38. World Health Organization. Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines. World Health Organization; 2019. Accessed April 22, 2024. https://iris.who.int/handle/10665/312180
39. McMillan JM, Mele BS, Hogan DB, Leung AA. Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis. BMJ Open Diabetes Research and Care. 2018;6(1):e000563. doi:10.1136/bmjdrc-2018-000563
40. Sabia S, Dugravot A, Dartigues JF, et al. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. BMJ. 2017;357:j2709. doi:10.1136/bmj.j2709
41. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzinger M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. Alzheimers Res Ther. 2019;11(1):1. doi:10.1186/s13195-018-0453-0
42. Schwarzinger M, Pollock BG, Hasan OSM, Dufouil C, Rehm J, QalyDays Study Group. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13: a nationwide retrospective cohort study. Lancet Public Health. 2018;3(3):e124-e132. doi:10.1016/S2468-2667(18)30022-7
43. Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, et al. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. BMJ. 2017;357:j2353. doi:10.1136/bmj.j2353
44. Albanese E, Launer LJ, Egger M, et al. Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. Alzheimers Dement (Amst). 2017;8:165-178. doi:10.1016/j.dadm.2017.05.007
45. Veronese N, Facchini S, Stubbs B, et al. Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2017;72:87-94. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.11.017
46. Choi D, Choi S, Park SM. Effect of smoking cessation on the risk of dementia: a longitudinal study. Ann Clin Transl Neurol. 2018;5(10):1192-1199. doi:10.1002/acn3.633
47. Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, et al. Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. JAMA Psychiatry. 2017;74(7):712-718. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0660
48. Kelly ME, Duff H, Kelly S, et al. The impact of social activities, social networks, social support and social relationships on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review. Syst Rev. 2017;6(1):259. doi:10.1186/s13643-017-0632-2
49. Power MC, Adar SD, Yanosky JD, Weuve J. Exposure to air pollution as a potential contributor to cognitive function, cognitive decline, brain imaging, and dementia: A systematic review of epidemiologic research. Neurotoxicology. 2016;56:235-253. doi:10.1016/j.neuro.2016.06.004
50. Chen H, Kwong JC, Copes R, et al. Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: a population-based cohort study. Lancet. 2017;389(10070):718-726. doi:10.1016/S0140-6736(16)32399-6
51. Peters R, Ee N, Peters J, Booth A, Mudway I, Anstey KJ. Air Pollution and Dementia: A Systematic Review. J Alzheimers Dis. 2019;70(s1):S145-S163. doi:10.3233/JAD-180631
52. Yaffe K, Falvey CM, Hoang T. Connections between sleep and cognition in older adults. Lancet Neurol. 2014;13(10):1017-1028. doi:10.1016/S1474-4422(14)70172-3
53. Bubu OM, Brannick M, Mortimer J, et al. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sleep. 2017;40(1). doi:10.1093/sleep/zsw032

Kısaltmalar

AAN: Amerikan Nöroloji Akademisi
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
AD: Alzheimer Demansı
ADNI: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
AH: Alzheimer Hastalığı
ALS: Amiyotrofik Lateral Skleroz
APOE: Apolipoprotein E
APP: Amiloid Prekürsör Protein
ASL: Arteriyal Spin Labeling (Etiketleme)
ASO: Antisens Oligonükleotid
BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BE: Bilişsel Eğitim
BNT: Boston Naming Test (Adlandırma Testi)
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
BR: Bilişsel Rehabilitasyon
BS: Bilişsel Stimülasyon
BSE: Bovine Spongiform Ensefalopati
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CAA: Cerebral Amiloid Anjiyopati
CBD: Cannabidiol
CBI: Caregiver Burden Inventory (Bakım Yükü Envanteri)
CDR: Clinical Dementia Rating (Klinik Demans Ölçeği)
CJD: Creutzfeldt-Jakob Disease (Hastalığı)
CMV: Citomegalovirüs
DAT: Dopamin Transporter (Taşıyıcı)
DBDP: Demansa Bağlı Davranışsal ve Psikolojik Belirtiler
DBS: Deep Brain Stimulation (Derin Beyin Stimülasyonu)
DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
DTI: Diffusion Tensor Imaging (Difüzyon Tensör Görüntüleme)
DWI: Diffusion Weighted Imaging (Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme)
EEG: Elektroensefalografi
EMG: Elektromiyografi
FDA: Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Dairesi)
FDG: Florodeoksiglukoz
FFI: Fatal Familial Insomnia (Fatal Ailevi Uykusuzluk)
FRS: Frontotemporal Dementia Rating Scale
FTD: Frontotemporal Demans
FTLD: Frontotemporal Lobar Dejenerasyon
FXTAS: Fragile X-associated Tremor/Ataxia Syndrome
GABA: Gamma-Aminobütirik Asit
GBA: Glukoserebrosidaz (Beta-Glucocerebrosiase)
GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği
GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein
GSS: Gerstmann-Sträussler-Scheinker Sendromu
GWAS: Genome Wide Association Studies
GYA: Günlük Yaşam Aktiviteleri
HBB: Hafif Bilişsel Bozukluk
HDB: Hafif Davranışsal Bozukluk
HEDEF: Hukuki Ehliyeti Değerlendirme Formu
HH: Huntington Hastalığı
HIS: Hachinski Ischemic Score (İskemik Skoru)
HIV: Human Immunodeficiency Virus
HKB: Hafif Kognitif Bozukluk
HS: Hippokampal Skleroz
HSV: Herpes Simpleks Virüs
ICD: International Classification of Diseases
IWG: International Working Group
KAM: Kısa Akıl Muayenesi
KBB: Kan Beyin Bariyeri
KBD: Kortikobazal Dejenerasyon
KBS: Kortikobazal Sendrom
KPDÖ: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği
KTE: Kronik Travmatik Ensefalopati
LATE: Limbic-predominant Age-related TDP-43 Encephalopathy
LCD: Lewy Cisimcikli Demans
LE: Limbik Ensefalit
LP: Lomber Ponksiyon
LPA: Logopenik Progresif Afazi
MEG: Magnetoensefalografi
MMSE: Mini Mental State Examination
MNH: Motor Nöron Hastalığı
MR: Manyetik Rezonans
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS: Multipl Skleroz
MSA: Multipl Sistem Atrofisi
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
MTL: Medyal Temporal Lob
NBH: Normal Basınçlı Hidrosefali
NFT: Neurofibrillary Tangles (Nörofibriler Yumaklar)
NFY: Nörofibriler Yumaklar
NGS: Next Generation Sequencing (Yeni Nesil Dizileme)
NIH: National Institutes of Health
NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NMDA: N-Metil-D-Aspartat
NPI: Neuropsychiatric Inventory (Nöropsikiyatri Envanteri)
NPS: Nöropsikiyatrik Semptomlar
OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk
OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu
OİE: Otoimmün Ensefalitler
PART: Primary Age-Related Tauopathy
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
PH: Parkinson Hastalığı
PHD: Parkinson Hastalığı Demansı
PKA: Posterior Kortikal Atrofi

PPA: Primer Progresif Afazi
PSG: Polisomnografi
PSP: Progresif Supranükleer Palsi
PSS: Periferik Sinir Sistemi
RBD: REM Uyku Davranış Bozukluğu
RUDB: REM Uykusu Davranış Bozukluğu
SAA: Sporadik/Serebral Amiloid Anjiyopati
SBG: Subjektif Bilişsel Gerileme
SD: Semantik Demans
SKB: Subjektif Kognitif Bozukluk
SNRI: Serotonin Noradrenalin Geri Alım Inhibitörleri
SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography
SSPE: Subakut Sklerozan Panensefalit
SSRI: Seçici Serotonin Geri Alım Inhibitörleri
SSS: Santral Sinir Sistemi
SVH: Serebrovasküler Hastalık
TBH: Travmatik Beyin Hasarı
TMK: Türk Medeni Kanunu
TMS: Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
TSE: Transmissible Spongiform Encephalopathies
VBB: Vasküler Bilişsel Bozukluk
VD: Vasküler Demans
VKB: Vasküler Kognitif Bozukluk
WES: Whole Exome Sequencing (Tüm Ekzom Dizileme)
WGS: Whole Genome Sequencing (Tüm Genom Dizileme)
WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
YK: Yaşam Kalitesi
ZBI: Zarit Burden Inventory (Bakım Verme Yükü Ölçeği)