

T.C. MALTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ

ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Sibel KARŞIDAĞ

Tez Yürütmeni: Doç. Dr.Şevki ŞAHİN



Alzheimer Hastalığı ve Psödodemansta Hipokampal Volümetri ve Kognitif Testlerin Tanısal Değeri

Uzmanlık Tezi

Dr. Tuğba OKLUOĞLU ÖNAY

İstanbul 2012

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2.GENEL BİLGİLER.....	6
<u>2.1. DEMANS.....</u>	6
2.1.1. Demansın Tanısı.....	7
2.1.2. Demansın Sınıflandırılması.....	7
<u>2.2. ALZHEİMER HASTALIĞI</u>	8
2.2.1. Epidemiyoloji	8
2.2.2. Majör Risk Faktörleri ve koruyucu faktörler.....	9
2.2.3. Alzheimer Hastalığı'nda Nöropatoloji.....	9
2.2.4. Alzheimer Hastalığında Tanı Ölçütleri	11
2.2.5. Alzheimer Hastalığının Klinik Belirtileri	14
2.2.6. Alzheimer Hastalığının Klinik Evreleri	16
<u>2.3. ALZHEİMER HASTALIĞINDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ</u>	16
<u>2.4. PSÖDODEMANS</u>	17
<u>2.4. NÖROKOGNİTİF TESTLER.....</u>	19
3. MATERYAL VE METOD	24
4.SONUÇLAR	27
5. TARTIŞMA	35
6. ÖZET.....	41
7. SUMMARY	42
8. KAYNAKLAR.....	43
9. EKLER.....	53
10.ETİK KURUL ONAYI	58

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, disiplin, sabır ve çalışkanlığını kendime örnek aldığım, meslek yaşamım boyunca etik değerlerini ve mesleki çizgisini taşıyacağım, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Sibel KARŞIDAG'a,

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübesinden çok şey öğrendiğim, sınırsız hoşgörü ve desteğini yürekten hissettiğim, tezimin başlangıç ve hazırlanma aşamalarında bana daima yol gösteren Sayın Doç. Dr. Şevki ŞAHİN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, bana her konuda destek olan ve tezimde de büyük katkıları olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Nilgün ÇINAR'a,

Hipokampal hacim ölçümleri sırasında zamanını bana ayıran ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Rahmi ÇUBUK'a, Nörokognitif testleri sabırla yapan ve tezim için ustaca yorumlayan Sayın Psikolog Yrd. Doç. Meral BOZDEMİR'e,

Uzmanlık eğitimim süresince; rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Yaşar TÜLBEK'e, Sayın Prof. Dr. Oya BAYRAMIÇLI'ye, Sayın Uzm. Dr. Eşref ÖZER'e, Sayın Prof. Dr. Peykan GÖKALP'e, Sayın Prof. Dr. Figen KARADAĞ'a, saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince zamanımızın büyük bölümünü birlikte paylaştığımız Araş. Gör. Dr. Kübra BATUM'a, tüm asistan arkadaşlarıma ve Nöroloji Servisi hemşirelerine ve personeline,

Tüm eğitim ve çalışma hayatım boyunca desteğini bir an olsun eksik etmeyen, sürekli yanımda olan CANIM ANNEME, AİLEME ve asistanlığım süresince, tezimi yazarken bana sonsuz sabır gösteren, destek veren sevgili eşim Atakan ÖNAY'a

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Tuğba OKLUOĞLU ÖNAY, Maltepe, 2012

KISALTMALAR

AH : Alzheimer hastalığı

PD : Psödodemans

GYA: Günlük Yaşam Aktiviteleri

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

DSM:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

NINCDS/ADRDA :National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

ApoE: Apolipoprotein E

DS: Down sendromu

PH: Parkinson hastalığı

HH: Huntington Hastalığı

LCD: Lewy cisimcikli demans

PSP: Progresif supranukleer palsi

APP: Amiloid prekürsör protein

NFY: Nörofibriler yumak

MMDT: Mini mental durum testi

CDR:Clinical demantia rating

GDS:Global deterioration scale

HKB:Hafif kognitif bozukluk

WBÖ: Weschler bellek ölçeği

SÇT: Saat çizimi testi

GDÖ: Geriatrik depresyon ölçeği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demans, bellek ve bilişsel fonksiyonlarda gerileme ile seyreden kronik ve ilerleyici bir sendromdur. Alzheimer hastalığı (AH), demans sendromunun en sık nedenidir. AH'da erken dönemde temporal lobun limbik yapılarının etkilenimine bağlı bellek problemleri ön plandadır (1).

Günümüzde, yaşlı nüfusun giderek artması nedeniyle, demans ve depresyonun giderek artacağı öngörülmektedir (2). Ülkemizde 65 yaş üstü yaşlı nüfusun 3.5 milyona yakın olduğu bildirilmektedir. Gelecekte yaşlı nüfusun toplam nüfusa oranının artacağı öngörülmektedir (3). Toplum çalışmalarında 65 yaş üstü bireylerde hafif demansın %2.6 - 20, ileri derecede demansın ise %1.3 - 6.2 oranında olduğu bildirilmektedir (4).

Depresyonun yaşlı popülasyonda görülme sıklığı %13-17 olarak bildirilmiştir. Depresyon yaşlılık döneminin önemli bir sağlık sorunudur ve bu yaş grubunda en sık rastlanan ruhsal sorundur (5). Vasküler demanslı hastalarda depresyon sıklığı %31, AH'nda %20, bilişsel olarak normal olan bireylerde %13'tür (6).

AH erken tanısı için yapılan çalışmalardan biri non-invaziv, radyasyon içermeyen ve serebral hemisferlerdeki hacimsel kayıpları kolaylıkla gösteren kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) volumetrik ölçümüdür.

Hastaları nörokognitif açıdan değerlendirmek için, mini mental test, saat çizimi testi, görsel bellek testi, sözel bellek testleri, atasözü yorumlama, adlandırma, kelime akışkanlığı, kategori değiştirebilme, luria dizileri ve stroop testi kullanılmaktadır. Nörokognitif değerlendirmeler demansın alt tipleri ve psödodemans (PD)'ı ayırt etmeye yardımcı olabilirler (7).

Psödodemans (PD) tedavi ile geri dönüşümlü olabilecek bir durumdur. Ancak orta ve ileri yaştaki PD olgularının primer nörodejeneratif demanslardan ayırıcı tanısı her zaman kolay değildir. Bizim çalışmamızda AH ve PD hastalarının ayırıcı tanısında kullanılan nörokognitif test sonuçları ile hipokampal hacim ölçümleri arasındaki ilişki ele alınmaya çalışılacaktır. Ayrıca bu çalışmada daha önceden PD olgularında çalışılmamış olan hipokampus hacim ölçümünün tanıya katkısı nörokognitif testlerin sağladığı bilgiler ışığında araştırılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. DEMANS

Primer nörodejeneratif demans, bilinç bozukluğu olmaksızın, birden fazla kognitif alanın bozulmasına bağlı olarak, günlük yaşam aktivitelerinin eski düzeyinde sürdürülememesine neden olan, geri dönüşümsüz ve ilerleyici klinik tabloya denir. Halk arasında bunama adı verilen demans kelimesi, Latince’de zihin anlamına gelen ‘mens’ kelimesinden türemiştir. Demans zihnin yitirilmesi anlamına gelir (8).

Bir zihinsel bozukluğu demans olarak nitelendirebilmemiz için; mesleki performans, mali bağımsızlık, sıradan araçların kullanımı, hobiler, ev işleri ve özbakımı içeren günlük yaşam aktivitelerinde belirgin bozulmanın olması gerekir (9).

İlk kez Celsus M.Ö. 150 yılında demans sözcüğünü kullanmıştır. Pinel ve Esquirol 1801 yılında demansları akut ve kronik olarak ikiye ayırmışlardır. Morel 1850’de ‘Dementia precox’ tanımını kullanmıştır (8).

Demans tanısı alanların 2010 yılındaki tahmini sayısı 35,6 milyondur. Bu değer 20 yılda bir ikiye katlanacağı öngörülmektedir (10).

Hipokampus limbik sisteme ait bir yapıdır. Kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe bilgilerin taşınmasında ve mekânsal algılamada rol oynar. İki önemli bağlantı bölgesi vardır: Ammon boynuzu ve Dentat girus. Histolojik olarak ise; CA1, CA2, CA3 and CA4 bölgelerinden oluşur (11). Demans gibi bellek bozukluğuna yol açan hastalıklarda en sık araştırılan beyin bölgesidir. Bu nedenle bizim çalışmamızda da hedef bölge olarak seçilmiştir.

2.1.1. Demans Tanısı

Amerikan Nöroloji Akademisi 2001 yılında demans tanısı için uygulamalı parametreleri yayınlamıştır. Demans tanısı için kullanılan bir diğer ölçütler bütünü ise DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)-III-R ve yeni hazırlanmış olan DSM-IV'dür (12).

Hastada demans düşünüldüğünde ayrıntılı öykü, klinik, laboratuvar çalışmaları, radyolojik görüntüleme ve nörokognitif testler kullanılarak etiyoloji belirlenmeye çalışılmalıdır. Alzheimer hastalığı tanısı için ise özgül olarak NINCDS/ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) ölçütleri kullanılabilir (13).

2.1.2. Demansın sınıflandırılması

Demans etyolojik, klinik ve nöropatolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilir (14,15). Demanslar genel olarak primer ve sekonder olarak sınıflandırılırlar (8). Nörodejeneratif demanslar (Alzheimer hastalığı, Lewy cisimcikli demans, fronto-temporal demans, vb.) yaşla bağlantılıdır ve 85 yaş üzeri kişilerde prevalansı %20 olarak tahmin edilmektedir. Primer nörodejeneratif demanslar, demans nedenleri arasında oldukça büyük bir orana sahiptir (16).

Sistemik, nörolojik ya da psikiyatrik bir hastalığın seyri sırasında, demans klinik özellikleri görülürse söz konusu demans, sekonder demans olarak sınıflandırılır. Sekonder demansların en sık nedeni vasküler demansdır. Sistemik veya metabolik bozukluklar ya da toksik-metabolik ensefalopatiler yavaş seyirli bir tabloyla demansa benzeyebilirler. İnflamatuar süreçler, bazı nörolojik hastalıklar yine demansa neden olabilirler. Psikiyatrik hastalıklar içinde özellikle yaşlılık depresyonu, psödodemans tablosu şeklinde kendini gösterebilir. Nörolojik nedenlere bağlı gelişen kognitif bozukluğu, tedavi edilebilir kognitif bozukluktan (örn, depresyona bağlı) ayırt etmek için ayrıntılı tanısal testler ve tedavi denemeleri gerekmektedir. Primer ve sekonder demans olarak yapılan demans sınıflandırılmasının yanı sıra demanslar etkilenen bölgeye göre kortikal ve subkortikal demanslar olarak sınıflandırılabilirler (8,17).

2.2. ALZHEİMER HASTALIĞI

Dünya nüfusunun yaşlanmasıyla tıbbi ve sosyal hizmetlerin yükü artmaktadır. Demansın en yaygın formu Alzheimer hastalığıdır. Yaşlı nüfusta en sık görülen hastalıklardan biri Alzheimer hastalığıdır (18).

Alman psikiyatrist, nörolog ve nöropatolog Alois Alzheimer 1906 yılında ilk kez Alzheimer Hastalığı (AH)'nı tanımlamıştır. Alois Alzheimer bilişsel, lisan ve davranışsal bozulması olan bir hastanın ölümünün ardından beyin otopsisini ile AH'nın patolojik özelliklerini tanımlamıştır. Günümüzde beyin otopsisini AH'nın altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (19).

2.2.1. Epidemiyoloji

Alzheimer hastalığı (AH) Avrupa ve Amerika'da en sık demans nedeni olarak görülmektedir. AH tüm demansların %50-80'ini oluşturmaktadır. AH'nın prevalansı 65 yaş üzerindeki kişilerde %6-10 iken, 85 yaş üzerindeki kişilerde %30-50 gibi yüksek oranlara ulaşmaktadır. AH'nın insidans verileri ise potansiyel risk faktörlerinin değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. İlerleyen yaşa bağlı olarak hastalığın insidansı 65 yaş üzerinde, 85-90 yaş sınırına ulaşana kadar her 5 yılda bir iki katına çıkmaktadır (20).

Dünya Sağlık Teşkilatı raporuna göre 60 yaş üstü bireylerde özürllük ile geçirilen yılların %11,2'sinden sorumlu tutulan demans; inmeler (%9.5), kas-iskelet sistemi hastalıkları (%8.9), kardiyovasküler hastalıklar (%5) ve tüm kanserlerden (%2.4) daha yüksek oranda bulunmaktadır. Ayrıca demansın yarattığı sakatlığın ağırlığı, spinal kord hasarı ve son dönem kanser hastalarının ardından 3. sırada yer almaktadır (21).

2.2.2. Risk faktörleri ve koruyucu faktörler

Kesin olarak kabul edilen risk faktörleri yaş, aile öyküsü ve apolipoprotein E (ApoE) ϵ 4 allelinin varlığıdır. Yaş en önemli risk faktörüdür (22). Kadınlarda AH riski, erkeklerden daha fazla bulunmuştur. Düşük eğitim düzeyinin ileri yaşlarda hastalık için risk faktörü olduğu gözlenmiştir. Ailesinde özellikle birinci derecede yakınlarında Alzheimer hastalığı olanlarda demans gelişme riski ortalama dört kat fazladır (23). Down sendromu (DS) belirlenmiş bir diğer risk faktörüdür. Bu nedenle DS'da AH'na yol açan mekanizmalar, 21. kromozomda otozomal dominant mutasyonları olan ailelerdeki patofizyolojik sürece benzerdir (24, 25).

Kolesterol taşınmasında görevli protein olan APO E ϵ 4 alleli normal bireylerde %16 oranında pozitif iken, AH'da %35-50 oranında pozitif olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla bu alleli taşıyanların bir kısmının hastalığa yatkın olduğu söylenebilir (26, 27).

Prospektif çalışmalar ve meta-analiz sonuçları yaşlı bireylerde depresyon varlığında demans riskinin iki kat arttığını ortaya koymaktadır (28). Orta yaştaki bireylerde vasküler hastalık risk faktörlerinin (yüksek ve düşük kan basıncı, diyabet, insülin metabolizması bozukluğu, kolesterol yüksekliği, diyetle aşırı yağ alımı, plazma homosistein düzeyi yüksekliği, enflamasyon, obezite, metabolik sendrom ve sigara) varlığı, daha sonra kognitif yıkım veya demans gelişimi riskini beraberinde getirmektedir (29). AH'nın gelişme riskini azalttığı düşünülen koruyucu faktörler ise ApoE ϵ 2 alleleline sahip olma, non-steroid antiinflatuvar ilaç kullanımı ve yüksek eğitimidir (27).

2.2.3 Alzheimer hastalığında nöropatoloji

Kesin Alzheimer hastalığı (AH) tanısı ancak nöropatolojik inceleme ile konabilir. Makroskopik patoloji bulguları, özellikle korteks ve hipokampusta diffüz atrofidir. Histolojik olarak hücre içinde nörofibriller yumak birikimi; ekstrasellüler yerleşimli amiloid plaklar, granülovakuolar dejenerasyon, sinaptik kayıp görülür. Ayrıca Meynert'in bazal nükleusu, hipokampus, asosiasyon korteksinde kolinerjik hücre kaybı mevcuttur (30).

Dr. Alois Alzheimer, 1906' da ilk hastası Agust D.'nin patolojik bulgularını sunmuştur. Dr. Alzheimer, gümüş boyama yöntemini kullanarak 'senil plaklar, nörofibriller yumaklar, nöron kaybı ve arteriosklerotik değişiklikler' gibi bulguları tanımladı. Daha sonraki yıllarda senil plakların ana bileşeninin β amiloid, nörofibriller yumakların ise tau proteini olduğu gösterildi (1).

Tüm demansların %70'inden 3 protein sorumlu tutulmaktadır (31):

1. **α sinnüklein:** Parkinson hastalığı demansı ve Lewy cisimcikli demans dâhil, tüm ilişkili demansların patogenezinde sorumlu tutulmaktadır.
2. **Tau proteini:** Frontotemporal demans ve AH patogenezinde sorumlu tutulmaktadır.
3. **β amiloid:** Tau proteini ile beraber AH'nın patogenezinde sorumlu tutulmaktadır.

Senil plaklar hipokampus başta olmak üzere tüm neokortekste bulunan ekstraselüler yerleşimli, bazen damar çeperlerinde bulunabilen, β amiloid protein depolanmalarıdır (32).

β amiloid transmembran bir protein olan β amiloid prokürsör proteinin (β -APP) çeşitli enzimlerle parçalanması sonucu oluşur. β -APP 21. kromozom tarafından kodlanan ve 695-770 aminoasit uzunluğunda bir proteindir. β -APP'nin farklı formları, 21. kromozomun uzun kolunda bulunan tek bir gen tarafından kodlanır (33).

AH'nın diğer bir karakteristik patolojik bulgusu olan nörofibriller yumaklar (NFY)' ların ise temel bileşeni hiperfosforile 'tau' proteindir. Tau 17. kromozom tarafından kodlanan mikrotübül assosiye proteinler (MAP) ailesinden bir proteindir. Mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal transportta rol almaktadır. AH patogenezinde hiperaktif kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar tau proteininin hiperfosforilasyonuna yol açarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozarlar. Bağlanmamış fosforilize tau, çözilemeyen çift sarmallı filamanlara polimerize olur. Bunlar zaman içinde nöronların içinde NFY halinde birikir. NFY, sonunda hücre iskeletinin bütünlüğünü ve aksonal transportu bozarak hücre ölümüne neden olur (34).

AH'de nöron kaybı entorhinal korteksten başlar. Limbik sistemi takiben superior temporal sulkusta tespit edilir. Nöron kaybının zaman içinde ilerleme ve anatomik yatkınlık tarzı genel anlamda NFY'nin tarzına benzer. NFY ile nöron sayılarının arasında anlamlı negatif korelasyon vardır (35).

Otopsi çalışmalarında presnaptik terminal yoğunluğunda ortalama % 45 oranında azalma bulunmuştur. Önemli derecede nöronal kayıp, asetil kolin nörotransmitterini üreten Meynert'in nükleusu gibi ön beyin nükleuslarında da oluşur. Ön beyin kolinerjik nükleuslarında, nörofibriler yumakların sayısı, AH' deki bellek kaybının derecesi ile yakından ilişkilidir. (36).

2.2.4 Alzheimer hastalığında tanı ölçütleri

Alzheimer hastalığı (AH)'nın tanısı, Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel Elkitabı-4. Gözden Geçirme (DSM-IV-TR) (Tablo 1) ve Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Derneği (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke–Alzheimer's Disease and Related Disorders Association: NINCDS-ADRDA) (Tablo 2) tanı ölçütlerine göre konmaktadır (37, 12, 13).

DSM-IV-TR ölçütleri AH tanısı için, günlük yaşam aktiviteleri veya sosyal hayatı etkileyen bellek bozukluğuna ek olarak en az bir kognitif alanda bozulmanın varlığını gerektirmektedir. NINCDS-ADRDA ölçütlerine göre 'olası' Alzheimer hastalığı tanısı için ise; sosyal ve mesleki performansta bozulma bu kez ön koşul değil ama destekleyici özellik olmaktadır. Ayrıca tanı için, kognitif defisitlere neden olabilecek diğer sistemik veya beyin hastalıklarının dışlanması gerekmektedir (12, 13).

Kesin AH tanısı için NINCDS-ADRDA ölçütlerine göre histopatolojik inceleme gerekmektedir; klinik olarak AH veya olası AH tanısı konulduğunda bu belli bir özgüllük ve duyarlılıkta AH'yi öngörmüş olur. Her iki sisteme göre de son klinikopatolojik serilerdeki tanı doğruluğu %90'a yaklaşmaktadır.

A. Birden fazla bilişsel alanı içeren bozukluk kendini aşağıdaki iki maddeyi de kapsayacak şekilde gösterir:

1. Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması)

2. Aşağıda sıralanan bilişsel bozuklardan en az biri:

a. Afazi (dil bozukluğu)

b. Apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma)

c. Agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın nesnelere tanımakta güçlük)

d. Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)

B. A1 ve A2 ölçütlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar toplumsal ve mesleki işlevselliği ciddi biçimde bozmakta ve eski işlevsellik düzeyine göre anlamlı bir gerilemeyi temsil etmektedir.

C. Seyir, sinsi başlangıç ve yavaş ilerleyici kognitif yıkım özelliklerindedir.

D. A1 ve A2 ölçütlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir:

1. Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek merkezi sinir sistemine ait diğer durumlar (örn. serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü)

2. Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örn. Hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asit eksikliği, niyasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifilis, HIV)

3. İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar

E. Bozukluklar delirium seyri dışında ortaya çıkmıştır.

F. Bozukluk başka bir Eksen I hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir.

Tablo 1. DSM-IV-TR Alzheimer tipi demans için tanı ölçütleri.

I. Muhtemel Alzheimer hastalığı klinik tanı ölçütleri:

Klinik muayene ile saptanan, mini-mental test, Blessed demans ölçeği ya da benzer bir test ile dökümanite edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu;

- İki ya da daha fazla bilişsel süreçte bozulma;
- Bilinç bozukluğu yok;
- Başlangıç 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra;
- Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik ya da beyne ait başka bir hastalık yok.

II. Muhtemel Alzheimer hastalığı tanısı şunlarla desteklenir:

·Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi özgül bilişsel işlevlerde ilerleyici

bozulma;

- Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme;
- Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olara kanıtlanmışsa);
- Laboratuarda:

Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon,

EEG'nin normal olması yada yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler,

BT'de serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi.

III. Olası Alzheimer hastalığı tanı ölçütleri şunlardır:

·Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç ve klinik seyirde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir;

·Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir;

·Diğer belirlenebilir nedenlerinin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması amaçlı kullanılabilir.

IV. Kesin Alzheimer hastalığı tanısı ölçütleri şunlardır:

- Muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik ölçütleri;
- Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar.

Tablo 2. NINCDS-ADRDA, Alzheimer tipi demans için tanı ölçütleri.

2.2.5 Alzheimer hastalığının klinik belirtileri

Kognitif bulgular

Alzheimer hastalığı (AH), yakın bellek, dil, görsel-uzaysal ve yürütücü fonksiyonlarla beraber hastalığın herhangi bir döneminde büyük oranda davranışsal anormalliklerin eşlik ettiği ilerleyici bir hastalıktır. Yaşlılarda hafif bellek kayıplarının sıklıkla bulunması nedeniyle hastalığın erken dönemlerinde tanı koymak zordur (38).

Bellek kaybı ve oryantasyon bozukluğu

AH'da tanımlanan ilk belirti bellek bozukluğudur. Bellek bozukluğu, hastalığın klinik öncesi dönemlerinde nörokognitif testlerle saptanabilir (39). AH'da tipik bellek bozukluğu yeni bilgilerin öğrenilmesinde zorluk şeklindedir. Öğrenmede bozulma ile yakından ilişkili olarak zaman ve mekân algılamasında ilerleyici bozukluk gelişir.

Zaman algılamasında bozulma, AH'da erken dönemde gelişir. Hastalık ilerledikçe mekân algılaması da bozulur. Hasta tanıdık bölgede araba kullanırken ya da yürürken kaybolabilir. Daha sonra ev içinde yönünü belirleyememe, odaları karıştırma bildirilebilir (40).

Afazi

Genellikle spontan konuşma esnasında kelime bulmada zorluk olarak başlar ve konuşma akışını kesintiye uğratan uzun duraklamalar olarak belirginleşir. Muayenede, özellikle nesnelere isimlendirme yeteneğinde bozukluk olduğu görülür (41).

Apraksi

Apraksi, güç ve koordinasyon sağlam olmasına rağmen beceri gerektiren hareketlerde bozulmadır. Hastalık ilerledikçe, hemen hemen tüm AH olgularında apraksi gelişir ve sonuçta çatal-kaşık kullanamamaya yol açar. AH'de ikinci apraktik bozukluk şekli, alet kullanımı ve mekanik ile ilgili kavramsal temelin kaybıdır. AH'de ekstremiteler-kinetik apraksisi de görülür. Giyinmede zorluk ve sandalyeye oturmada zorluk gibi sorunlara neden olabilir (42).

Kognitif olmayan bulgular

Alzheimer hastalığı'nda kişilik değişikliği sık görülür. Ajitasyon, erken dönem hastaların 1/3'ünde görülür. Hastalarda, duygusal ifadede, karar verme yeteneğinde ve sevgi ifadelerinde azalma görülebilir (43). Erken evre AH'da davranışsal ve psikolojik bulgulardan depresyon, apati, anksiyete ve ajitasyon sıktır (44). AH'da depresyon sıklığı yaklaşık 40% oranındadır (45). Kilo kaybı, uyku bozukluğu ve konsantrasyon bozukluğu gibi bulgular, apati ve depresyon arasında ayırım yapılmasına yardımcı olmaz. Kilo kaybı, uyku bozukluğu ve konsantrasyon bozukluğu demansta çoğunlukla ruh halinden bağımsız olarak mevcuttur. Ancak, depresyon, dikkatte azalma, konsantrasyonda azalma ve psikomotor yavaşlama mekanizmaları yoluyla AH'nın kognitif defisitlerini artırabilir (46). Halüsinasyonlar, AH hastalarının % 25 kadarında görülebilir. Bunlar tipik olarak görseldir, ama bazen işitsel öğeleri de olabilir (47).

AH'da uyku bozuklukları %25-35 oranında bulunmaktadır. Total uyku zamanı ve uyku kalitesi azalır. REM uykusu oranı azalır ve hastalığın ileri dönemlerinde REM latansı artar. Uyku bozuklukları ile demans evresi arasında paralellik vardır (48).

2.2.6 Alzheimer hastalığının klinik evreleri

Bugün yaygın olarak demans evrelemesinde 1. Global bozulma ölçeği (Global Deterioration Scale-GDS) ve 2. Klinik demans değerlendirme ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale-CDR) kullanılmaktadır.

GDS evreleri 1-7 arasında değişir. GDS-1 hiç yakınması ve bulgusu olmayan normal yaşlıya karşılık gelirken GDS-2'ye yaşla ilişkili bellek bozukluğu, GDS-3'e hafif kognitif bozukluk (HKB) denilebilir. GDS 4 hafif, 5 orta, 6 ağır, 7 çok ağır olmak üzere AH'nin klinik evreleridir (49). Global bozulma ölçeği evreleri **Ek.1'** de verilmiştir.

Klinik demans değerlendirme ölçeği (CDR) ise yaygın olarak kullanılan diğer bir ölçektir. CDR'da bellek yine merkezi önemde olmakla birlikte, çok eksenli tasarımıyla diğer demansların evrelenmesinde de kullanılabilir. CDR 0, yaşla ilişkili bellek bozukluğunu da içerecek şekilde normal yaşlılığa karşılık gelir. CDR 1, 2 ve 3 sırasıyla hafif, orta ve ağır evrelerdir (50).

2.3. ALZHEİMER HASTALIĞI TANISINDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

1)Konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT): MRG günümüzde Alzheimer hastalığının tanısı, ayırıcı tanısı ve evresi hakkında önemli bilgiler vermektedir (51).

AH'da MRG' de temporal loblarda ve hipokampüste belirgin kortikal atrofi izlenir. Lateral ventrikül temporal hornlarında ve silvian fissürlerde genişleme saptanır. Görüntüleme ile, intrakranial tümör, hidrosefali, subdural hematom gibi sekonder demans nedenleri dışlanır (52).

2)Pozitron emisyon tomografisi (PET): PET çalışmalarında, Alzheimer hastalarının limbik temporal yapılarında ve parietal assosiasyon korteksinde kontrollere göre anlamlı metabolizma azalması saptanmıştır. Kolay ulaşılabilir bir yöntem olmaması ve ekonomik nedenlerden dolayı kullanımını sınırlıdır (53).

3) MR Spektroskopi: MR-Spektroskopi (MRS) yöntemi ile bir nöronal işaretleyici olan N-asetil aspartat (NAA) miktarında mezial temporal bölgelerden yapılan ölçümlerde saptanan azalmanın yine hippokampal hacim ile korele olduğu gösterilmiştir. MRS’de NAA/Kreatin düzeyleri AH, frontotemporal demans (FTD) ve vasküler demans gibi nöron kaybıyla karakterize demanslarda düşer. Miyoinositol/Kreatin düzeyleri ise AH ve FTD gibi gliozis ile karakterize demanslarda yükselir. Kolin/Kreatin düzeyleri AH ve Lewy cisimcikli demans gibi ağır kolinerjik kayıp ile karakterize demanslarda yükselir (54).

2.4. PSÖDODEMANS

Psödodemans (PD) terimi ilk kez 1800' lerin sonunda Wernicke tarafından kullanılmıştır. 1898'de Ganser demans tablosunu taklit eden psikiyatrik olgular bildirmiş ve sonrasında PD ve Ganser sendromu aynı anlamda kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra bu sendrom depresyonla ilişkili olduğu için ‘depresif psödodemans’ adı verilmiştir. Hastanın entellektüel kaybının gözden kaçmış bir depresyona bağlı olabileceği ve tedavi edilebilirliği vurgulanmıştır (55).

Ferran ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalışmada presenil demans servisinde yatan hastaların %18’inde psödodemans saptamışlardır (56).

Karl ve ark.’nın yaptığı 18 yıllık çalışmada 44 psödodemans hastası 6 aylık aralıklarla takip edilmiştir. 44 hastanın %89’unda çalışmanın sonunda demans gelişmiştir (57).

Yaşlılardaki depresyonun tanınması için dikkat edilmesi gereken önemli noktalar vardır. Hastanın öyküsünün hem kendisinden hem de yakınından alınması gereklidir. Özellikle hastanın son dönemdeki işlevselliği önemlidir. Öyküsünde, önceki psikiyatrik hikâyesi, kişilik özellikleri, bedensel hastalıkları, hastalık belirtilerinin gelişim süreci sorgulanmalıdır. Fizik muayenesi yapılmalı, depresyona neden olabilecek olası bedensel hastalıklar araştırılmalıdır. Kan sayımı, elektrolitler, karaciğer, böbrek, tiroid fonksiyonları, elektrokardiyografi, bilgisayarlı beyin tomografisi, vitamin B12, folat düzeyleri gibi laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Hastanın kognitif fonksiyonları mini mental durum testi (MMDT) ile değerlendirilmeli ve demans açısından ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Yaşlılarda

depresyonun şiddetini anlamak için ise Geriatrik Depresyon Ölçeği'nden faydalanılabilir (7).

Psödodemansta, hastadaki kognitif kayıp demansa oranla daha hafiftir. Bazen depresif atağın tedavisi sonlanana dek bilişsel bozukluğun geri dönüşümlü olup olmayacağı anlaşılabilir ve demansla ayırıcı tanı yapılamaz. Psödodemanslı hastalarda sıklıkla dikkat, bellek ve zihinsel süreçlerin hızı ile ilgili bilişsel işlevlerin bozulduğu gözlenir (58).

Psödodemans ve demans ayırımında nörokognitif değerlendirme ayırıcı tanıda altın standarttır. Her iki durumda bilişsel işlevlerdeki bozulmanın profili farklıdır (**Tablo 3**) (55, 59). Ancak bu iki durumun yaşlılarda sıklıkla eşzamanlı olarak görülmesi, depresyonun sıklıkla demansın öncülü olarak ortaya çıkması tanı sürecini karmaşıktır. Yaşlı bir kişide görülen bilişsel bozulma belirtilerini değerlendiren klinisyen, bu durumun tedavi edildiğinde düzelecek olan bir depresyona mı yoksa altta yatan bir nörodejeneratif sürece mi bağlı olduğu sorusunu yanıtlamaya çalışmalıdır (60).

	Psödodemans	Demans
Klinik seyir ve öykü	Başlangıç zamanı bellidir	Kesin tarih söylenemez
	Yakınmaların öyküsü kısa sürelidir	Uzun sürelidir.
	Hızlı ilerler, geçmişte psikotik bozukluk öyküsü olabilir	Erken kayıplar farkedilmez, geçmişte psikotik bozukluk öyküsü sık değildir
	Aile işlev bozukluğunun farkındadır.	Çoğu kez farkında değil
Klinik davranış	Bilişsel kayıplarla ilgili abartılı yakınmalar	Yakınma az
	Muayenede çok gayret göstermezler	Gayretlidirler.
	Affektif değişiklik sıklıkla vardır	Sığ emosyon ve apati
	İşlev bozukluğu nadiren gece şiddetlenir	Sıklıkla gece şiddetlenir
Muayene bulguları	Sorulara bilmiyorum yanıtı siktir	Sorulara cevap vermeye uğraşırlar
	Hem yakın hem uzak hafıza ile ilgili sorulara tutarsız cevaplar	Hafıza kaybı sıklıkla yakın geçmiştir
	Performans değişmeler gösterir	Tutarlı olarak performans bozuktur

Tablo 3. Psödodemans ve demans arasındaki farklar [Özmen (1996) ve Wells (1979)' dan uyarlanmıştır].

2.5. NÖROKOGNİTİF TESTLER

Nörokognitif değerlendirme, nörolojide yardımcı muayene yöntemlerinden biridir. Bu muayene nörokognitif testlerle gerçekleştirilir.

Nörokognitif testler, ana semptomları psikolojik işlevlerde bozulma olan hastalıklarda ayırıcı tanı için kullanılmaktadır (61). Bunlar Weschler bellek ölçeği (WBÖ) çeşitli alt grupları ile kognitif fonksiyonları ayrıntılı değerlendiren ve sık kullanılan bir bataryadır (62). Aşağıda WBÖ dışında kognitif fonksiyonları değerlendiren başka testlerde tanımlanmıştır. Bu testlerin bir kısmının Türkçe geçerliliği yapılmıştır.

KULLANILAN NÖROKOGNİTİF TESTLER:

- 1) **KİŞİSEL ve GÜNCEL BİLGİLER (WBÖ I)**
- 2) **ORYANTASYON (WBÖ II)**
- 3) **DİKKAT:**
 - WBÖ III (Geri Sayımlar):**
 - 1'lik dizi (20, 19, 18...)
 - 3'lük dizi (1, 4, 7,...)
 - 100'den geriye 7 çıkararak sayma
 - Haftanın günleri tersten sayma
 - Aylar tersten sayma
 - WBÖ IV (Hikâye İzleme)**
 - WBÖ V (Sayı Menzili):** İleri ve geri sayı menzili
- 4) **YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER**
 - Benzerlikler
 - Saat çizimi testi
 - Atasözü yorumlama
 - Luria çizimleri
 - Sözel akıcılık testi
 - Stroop testi
- 5) **GÖRSEL MEKÂNSAL İŞLEVLER**
 - Benton yüz tanıma testi
 - Benton çizgi yönünü belirleme testi
 - Şekil kopyalama
- 6) **DİL:** Boston adlandırma testi
- 7) **BELLEK**
 - WMS VI (Şekiller)**
 - Anlık hatırlama
 - Gecikmeli hatırlama
 - Sözel bellek süreçleri testi

2.5.1. Mini mental durum testi (MMDT):

Mini mental durum testi (MMDT) ilk kez Folstein ve ark. tarafından yayınlanmıştır (63). Günümüzde MMDT kullanımı oldukça yaygınlaşmış ve standardize MMDT, modifiye MMDT gibi değişik alt tipleri türetilmiş ve Türkçe versiyonunda geliştirilmiştir (64) (EK. 2).

MMDT, hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dakika gibi bir süre içinde, poliklinik koşullarında uygulanabilir bir testtir. Testin uygulaması sırasında hasta ve hekim açısından rahatsız edici veya güçlük verici bir durum bulunmamaktadır. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir (64).

2.5.2 Sayı menzili testi:

Sayı menzili testi Wechsler Bellek Ölçeği (WBÖ) alt testlerinden biri olup özellikle global dikkatin değerlendirmesi amacıyla geliştirilmiştir. Sayı menzili iki bölümden oluşur. Birinci bölüm ileriye doğru, ikinci bölüm geriye doğru sayı menzilidir. İleriye doğru sayı menzilinde üç rakam ile başlanıp dokuz rakama, geriye doğru sayı menzilinde ise iki rakam ile başlanıp sekiz rakama ulaşılır. İlk önce ileriye doğru, sonra da geriye doğru sayı menzili testi uygulanır (65,61). Dikkat ve konsantrasyon güçlüğü durumunda her iki bölümde de etkilenme beklenirken, demans olgularında özellikle testin ikinci bölümü daha çok bozulmaktadır (66).

2.5.3. Saat çizim testi (SCT):

Bilişsel işlevlerin planlama bölümünü değerlendirmek için kullanılan bir testtir. Saat çizme testi (SCT) sistematik olarak ilk kez 1983 yılında Boston afazi bataryası'nın bir parçası olarak Goodglass ve Kaplan tarafından kullanılmıştır (67).

SÇT’i entellektüel ve algısal beceriler hakkında genel bilgi verebilen, sağlıklı yetişkinleri bilişsel bozukluğu olanlardan (özellikle Alzheimer tip demans ve diğer demanslar) ayırdetmek için yaygın olarak kullanılan, kolaylıkla ve kısa sürede uygulanan bir bilişsel tarama testidir.

SÇT’nin ölçtüğü bilişsel beceriler: 1) Kavrama (işitsel), 2) Planlama, 3) Görsel bellek ve yeniden yapılandırma, 4) Görsel-mekânsal beceriler, 5) Motor planlama ve yönetim, 6) Sayısal bilgi, 7) Soyut düşünme; 8) Konsantrasyon ve engellenmeye karşı tolerans olarak sıralanmaktadır (68,69).

2.5.4.Stroop testi:

İlk kez Amerikalı psikolog J.R. Stroop (1935) tarafından geliştirilen stroop testi, Kaplan tarafından modifiye edilerek “Delis-Kaplan Nöropsikolojik Test Bataryası”nda yer almıştır (70). Mental esnekliği ölçen bir testtir (**EK. 3**). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (bilnot71)

Stroop testi üç aşamadan oluşur. İlk aşamada olgunun test formunun alt kısmında yer alan renkli kutucukların renklerini okuması istenir. İkinci aşamada, olgu, test formunun üst kısmında yer alan renkli olarak yazılmış kelimeleri okur. Bu aşamada zaman tutulur. Üçüncü aşamada ise bu kez kelimeler hangi renkle yazılmışsa olgunun bu rengi söylemesi istenir. Yine zaman tutulur ve bulunan toplam süre ikinci aşamanın tamamlandığı süreden çıkartılır Testin normal olması için bulunan fark 60 saniyeden daha uzun olmamalıdır (71). Çalışmamızda bu süre farkı dikkate alınmıştır. Erken dönem Alzheimer hastalarında tanıya yardımcı olduğu gösterilmiştir (72)

2.5.5.Geriatrik depresyon ölçeği (GDÖ):

Ölçek Yesavage ve ark., tarafından oluşturulup, geçerlilik ve güvenilirlik incelemesi yapılmıştır (73). Özbildirime dayalı, yanıtlanması kolay ve yaşlılara yönelik 30 sorudan oluşmaktadır (74). Ölçeğin Türkçe geçerlilik-güvenilirliği Ertan ve Eker (1997) tarafından gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme: **0 - 9 puan:** Normal, **10 - 19 puan:** İlimli depresyon, **20 - 30 puan:** Ağır depresyon, olarak yapılır (75) (**EK. 4**).

2.5.6 Boston adlandırma testi:

Boston Adlandırma Testi dil becerilerinden adlandırmayı değerlendiren bir testtir (76). Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöropsikoloji Laboratuvarında kullanılmakta olan kısaltılmış versiyonu uygulanmıştır. Bu versiyonda 31 resim bulunmaktadır.

2.5.7 Benton yüz tanıma testi:

Yüz tanıma primatlardaki en karmaşık kortikal fonksiyonlardan biridir (77). Benton ve ark. tarafından geliştirilen yüz tanıma testi, sağ hemisfer arka kısımlarının etkilenmesi durumunda ortaya çıkan, yüz tanıma bozukluğunu değerlendiren bir testtir (78). Bu testte hastaya önce bir kişinin fotoğrafı gösterilerek bu fotoğrafın aynı anda gösterilen 6 farklı kişinin fotoğrafından aynı olan bir tanesi ile eşleşmesi istenir. Daha sonra yine hastaya bir kişinin fotoğrafı gösterilerek kendisine aynı anda gösterilen 6 fotoğraftan aynı kişinin farklı pozdaki 3 fotoğrafı ile eşleşmesi istenir. Toplam doğru cevap sayısı hesaplanarak kısa form uzun form ile eşleştirilir ve hastaların yaşları, eğitim düzeylerine göre ayarlanan puanlar eşleştirmeden elde edilen puanlara eklenir (71).

2.5.8 Görsel bellek testi:

Wescler bellek ölçeği içerisindeki görsel bellek testi geometrik desenler içeren üç karttan oluşur. Ölçtüğü kognitif özellikler; görsel-algılama, görsel-öğrenme, görsel-motor yetenekler, kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarma ve uzun süreli bellek deposunda koruyabilmedir (71).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı (A.D) Polikliniğine unutkanlık yakınması ile başvuran 60 yaş üstü ve okuma yazma bilen bireyler randomize olarak dâhil edilmiştir. Bu bireylerden DSM-IV-TR ölçütlerine göre Alzheimer hastalığı (AH) ve psödodemans tanısı almış olan ve Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.D. PACS sistemine kayıtlı Kranial MR görüntülemesi yapılmış olanlar seçilmiştir. DSM-IV-TR ölçütlerine göre AH tanısı almış olan hastalara global bozulma ölçeği uygulanmış ve hafif- orta AH (evre 4-5) tanısı almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınma ölçütleri:

- 1- DSM-IV ölçütlerine göre Alzheimer hastalığı (AH) veya psödodemans (PD) tanısı almış olmak,
- 2- AH ve PD açısından son altı ay içerisinde herhangi bir tedavi almamış olmak,
- 3- AH olguları için; nörokognitif test bataryasının AH ile uyumlu olması,
- 4- AH olguları için; global bozulma ölçeğine göre hafif-orta AH (evre 4-5) tanısı almış olmak,
- 5-Psödodemans olguları için; nörokognitif test bataryasından sadece dikkat ile ilgili testlerde başarısızlık olması ile geriatrik depresyon ölçeği puanının otuz üzerinden ondört ve üzeri puan alması.

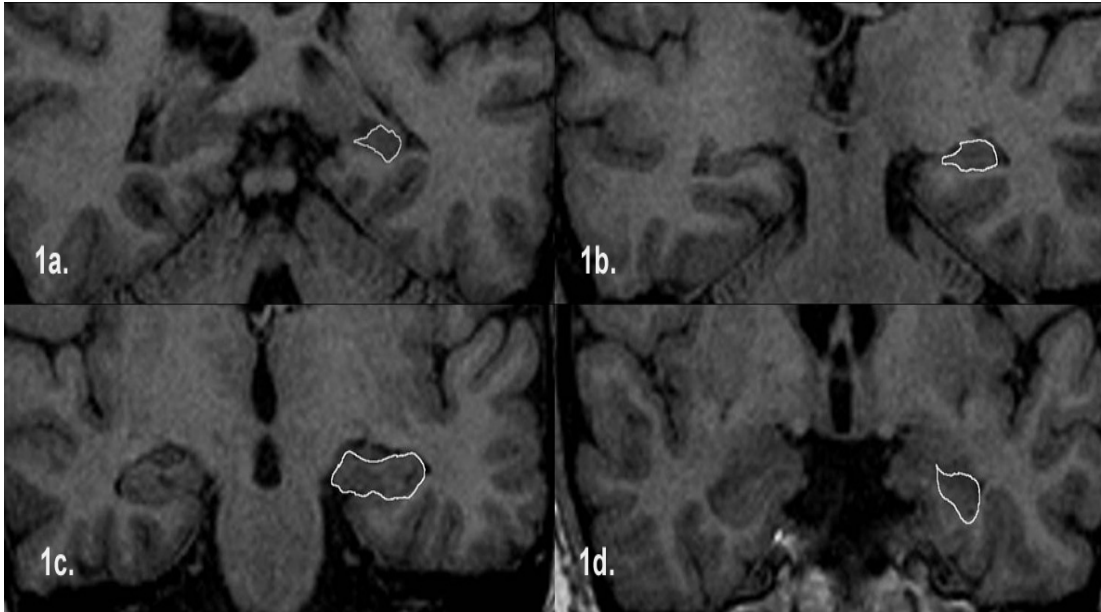
Çalışmadan dışlama ölçütleri:

- 1- Kognitif fonksiyonları etkileyecek sistemik hastalıklar (kontROLSÜZ endokrin hastalıklar vb.),
- 2- Kognitif fonksiyonları etkileyecek beyin hastalıkları,
- 3- Geçirilmiş inme, epilepsi, nöroleptik ilaç kullanımı ve psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Nörokognitif değerlendirme öncesinde hasta yakınları ve hastalardan ayrıntılı öykü alınmıştır. Wechsler bellek ölçeği (WBÖ) parametrelerinden; WBÖ-I: kişisel ve güncel bilgiler, WBÖ-II: oryantasyon, WBÖ-III: geri sayımlar, WBÖ-V: sayı menzili, WBÖ-VI: görsel bellek testleri değerlendirilmiştir. Ayrıca tüm olguların saat çizimi, stroop testi, Benton yüz tanıma testi, Boston adlandırma testi ve Mini mental durum testi (MMDT) ile geriatrik depresyon ölçeği (GDÖ) puanları karşılaştırılmıştır.

3.2.Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme

Alzheimer hastalığı (AH) ve Psödodemans (PD) olgularının kranial MR görüntüleri Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalından onay alınarak PACS (picture archiving and communication system)'dan seçildi. Görüntülemeler 1.5 Tesla MR (Intera, Philips Medical Sistemleri, Hollanda) cihazı ile yapıldı. AH ve PD grubundaki her hasta için T1 (aksiyal + koronal + sagittal) ve T2 (aksiyal + koronal + sagittal) planlarda görüntüler alınmıştır. Hipokampal hacim ölçümleri T1 koronal kesitlerin Vitrea 2 üç boyutlu yazılım içeren çalışma istasyonu programına aktarılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Hipokampus sınırları, manuel olarak çizilmiştir (**Şekil.1**). Hipokampus ön sınırının amigdala ile ayrımı alveus ve unkal çentik ile yapıldı. Üst sınırının ayrımı koroid pleksusun görülmesi ile, dış sınırının ayrımı temporal boynuz ile, iç sınırının ayrımı perimezensefalik sisterna ile, arka sınırının ayrımı forniksin krusu ile ve alt sınırının ayrımı subikulumun görülmesi ile yapıldı. Hipokampus hacmi program yardımıyla otomatik olarak hesaplanmıştır.



Şekil.1 Psödodemans olgusunda hipokampüsün anteriorundan (Şek.1a) posterioruna (Şek.1d) kadar gösteren görüntüler sırasıyla verilmiştir. Hipokampüs; Ammon boynuzu, dentat girus, fimbria ve subikulumu içermektedir.

3.3.İstatistiksel Analizler

İstatistikseldeğerlendirme için SPSS (statistical package for social sciences) 15.0 for Windows programı kullanılmıştır. AH ve PD olgularının sağ ve sol hipokampus hacimlerinin yaş, cinsiyet, eğitim yılı, nörokognitif testler ile karşılaştırılmasında Mann- Whitney U testi kullanılmıştır. AH ve PD grubunda sağ ve sol hipokampal hacim ile nörokognitif testlerin karşılaştırılmasında Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. AH ve PD grubunda hipokampal hacim ile yaş, eğitim düzeyi, geriatrik depresyon ölçeği ve mini mental durum testi (MMDT) puanları arasında regresyon analizi yapılmıştır. $P<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. SONUÇLAR

4.1. Demografik özellikler

Çalışmamıza, DSM-IV-TR ölçütlerine göre AH tanısı alan ve global bozulma ölçeğine göre hafif- orta AH (evre 4-5) kabul edilen 20 (13 kadın, 7 erkek) hasta ile DSM-IV ölçütlerine göre PD tanısı alan, yaş ve eğitim düzeyleri uyumlu 15 (10 kadın, 5 erkek) olgu çalışmaya alınmıştır.

AH olgularının yaşları 56-87 yıl arasında (ortalama: 73.9 ± 7.9 yıl), PD olgularının yaşları 62-86 yıl (ortalama: 70.5 ± 8.2 yıl) arasında bulunmuştur. AH'larının eğitim süresi 2-15 yıl arasında (ortalama: 5.65 ± 3.6 yıl), PD olgularının eğitim süresi 1-15 yıl (ortalama: 9.4 ± 5.3 yıl) arasındadır. Gruplar arasında eğitim yılı, cinsiyet ve yaş yönünden istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Mini mental durum testi, WBÖ-I, WBÖ-II, WBÖ-III, WBÖ-VI, saat çizime testi, stroop testi, Boston adlandırma testi, Benton yüz tanıma testi, geriatrik depresyon ölçeği ve sol hipokampus hacmi yönünden, AH ve PD grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Tüm AH ve PD olgularının tanımlayıcı analizleri **Tablo 4**'de gösterilmiştir.

Sosyodemografik özellikler ve nörokognitif testler		Ortalama± Standart sapma	Minimum-Maksimum	p değeri
Yaş (yıl)	AH	73,9±7,9	56-87	0,179
	PD	70,5±8,2	62-86	
Eğitim düzeyi (yıl)	AH	5,6±3,6	2-15	0,059
	PD	9,4±5,3	1-15	
Sağ hipokampus hacmi (mm ³)	AH	1,82±0,62	0,88-3,10	0,179
	PD	2,04±0,39	1,30-2,80	
Sol hipokampus hacmi (mm ³)	AH	1,58±0,64	0,68-3,20	0,019*
	PD	1,90±0,30	1,30-2,30	
WBÖ-I (kişisel-güncel bilgiler)	AH	3,9±1,3	1-6	<0,0001*
	PD	5,8±0,4	5-6	
WBÖ-II (oryantasyon)	AH	3,25±1,4	1-5	<0,0001*
	PD	5±0	5-5	
WBÖ-III (geri sayım)	AH	5,4±2,9	0-10	0,023*
	PD	8,2±3,34	4-15	
WBÖ-V (ileri sayı menzili)	AH	4,3±0,97	3-6	0,261
	PD	4,6±0,81	3-6	
WBÖ-VI (görsel bellek testi)	AH	1,75±1,25	0-4	0,009*
	PD	2,93±1,16	0-4	
Saat çizme testi	AH	1,05±0,94	0-3	0,001*
	PD	2,33±0,81	1-3	
Stroop testi	AH	20,4±19,46	0-51	<0,0001*
	PD	0,66±0,89	0-3	
Boston adlandırma testi	AH	27,9±2,52	22-31	0,030*
	PD	29,3±3,01	22-31	
Benton yüz tanıma testi	AH	37,4±3,99	29-45	0,002*
	PD	39±7,08	19-47	
Geriatrik depresyon ölçeği	AH	8,05±4,65	3-19	0,026*
	PD	14,06±8,5	2-31	
MMDT	AH	22,35±2,36	19-26	<0,0001*
	PD	27,8±1,20	25-30	

Tablo 4. Alzheimer Hastalığı (AH) ve psödodemans (PD) olgularının tanımlayıcı analizleri [WBÖ: Wesler bellek ölçeği, MMDT: Mini mental durum testi].

Hipokampus Hacimlerinin Yaş, Eğitim Yılı ve Nörokognitif Testlerle İlişkisi

Değerlendirmeye alınan Alzheimer hastalığı (AH) ve Psödodemans (PD) olgularının hipokampus hacimlerinin yaş, eğitim yılı ve nörokognitif testler ile ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile karşılaştırılmış, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

AH olgularında sağ hipokampus hacmi ile nörokognitif testler, eğitim düzeyi ve yaş karşılaştırıldığında yüz tanıma testi ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,002$). Sağ hipokampus hacmi ile MMDT arasındaki pozitif korelasyon sınır düzeye yakın bulunmuştur ($p=0,054$). Alzheimer hastalığı (AH) olgularında sol hipokampus hacmi ile nörokognitif testler, eğitim düzeyi ve yaş karşılaştırıldığında yüz tanıma testi ve MMDT ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,001$, $p=0,02$) (**Tablo.5**).

Alzheimer olgularında sosyodemografik veriler ve nörokognitif testler	Sağ hipokampus hacmi		Sol hipokampus hacmi	
	Korelasyon katsayısı	p değeri	Korelasyon katsayısı	p değeri
Yaş (yıl)	-0,4	p=0,72	-0,30	p=0,19
Eğitim düzeyi (yıl)	+0,10	p=0,67	+0,13	p=0,58
WBÖ-I (kişisel-güncel bilgiler)	-0,22	p=0,33	-0,21	p=0,36
WBÖ-II (oryantasyon)	+0,13	p=0,58	+0,19	p=0,41
WBÖ-III (geri sayım)	+0,13	p=0,56	+0,11	p=0,63
WBÖ-V (ileri sayı menzili)	+0,15	p=0,52	+0,15	p=0,50
WBÖ-V (geri sayı menzili)	-0,18	p=0,44	-0,20	p=0,39
WBÖ-VI (görsel bellek testi)	+0,15	p=0,51	+0,05	p=0,83
Saat çizme testi	+0,31	p=0,18	+0,21	p=0,37
Stroop testi	-0,23	p=0,31	-0,24	p=0,30
Boston adlandırma testi	+0,03	p=0,88	+0,26	p=0,91
Benton yüz tanıma testi	+0,65	p=0,002*	+0,706	p=0,001*
Geriatrik depresyon ölçeği	-0,12	p=0,59	-0,24	p=0,29
MMDT	+0,43	p=0,054	+0,51	p=0,02*

Tablo 5. AH olgularının yaş, eğitim yılı ve nörokognitif test sonuçları ile sağ ve sol hipokampus hacminin ilişkisi [WBÖ: Wescler bellek ölçeği, MMDT: Mini mental durum testi] .

Psödodemans (PD) olgularında sağ ve sol hipokampus hacmi ile incelenen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (**Tablo 6**).

Psödodemans olgularında sosyodemografik veriler ve nörokognitif testler	Sağ hipokampus hacmi		Sol hipokampus hacmi	
	Korelasyon katsayısı	p değeri	Korelasyon katsayısı	p değeri
Yaş (yıl)	-0,19	p=0,49	+0,30	p=0,89
Eğitim düzeyi (yıl)	+0,10	p=0,72	+0,21	p=0,45
WBÖ-I (kişisel-güncel bilgiler)	+0,44	p=0,09	+0,12	p=0,65
WBÖ-II (oryantasyon)	+0,23	p=0,32	+0,11	p=0,45
WBÖ-III (geri sayım)	+0,05	p=0,83	+0,23	p=0,39
WBÖ-V (ileri sayı menzili)	-0,27	p=0,31	+0,26	p=0,33
WBÖ-V (geri sayı menzili)	+0,04	p=0,98	-0,08	p=0,75
WBÖ-VI (görsel bellek testi)	+0,02	p=0,93	-0,28	p=0,30
Saat çizme testi	-0,05	p=0,85	+0,13	p=0,66
Stroop testi	-0,21	p=0,44	+0,11	p=0,68
Boston adlandırma testi	-0,15	p=0,57	-0,00	p=0,99
Benton yüz tanıma testi	+0,30	p=0,91	-0,03	p=0,89
Geriatrik depresyon ölçeği	-0,24	p=0,38	-0,41	p=0,12
MMDT	+0,15	p=0,58	-0,23	p=0,40

Tablo 6. Psödodemans olgularının yaş, eğitim yılı ve nörokognitif test sonuçları ile sağ hipokampus hacminin ilişkisi [**WBÖ:** Wesler bellek ölçeği, **MMDT:** Mini mental durum testi] .

Çoklu regresyon analizi sonuçları:

Çoklu regresyon analizinde AH'da sağ hipokampal hacim üzerine, yaş, eğitim düzeyi, geriatrik depresyon ve MMDT'nin ortak etkileri değerlendirildiğinde; istatistiğe yansıyan farklılık saptanmamıştır (**Tablo 7**).

	F	df	Model p	R2	Belirleyici	Beta	p
Sağ hipokampus hacmi	1,4	4	0,27	0,27	Yaş	-0,28	0,22
					Eğitim düzeyi	-0,03	0,88
					Geriatrik depresyon ölçeği	-0,06	0,77
					MMDT	0,47	0,06

Tablo 7. Alzheimer hastalığı (AH) olgularında sağ hipokampal hacim ile yaş, eğitim düzeyi, geriatrik depresyon ve MMDT puanı arasında regresyon analizi [**MMDT**: Mini mental durum testi, **F**: regresyonun anlamlılığı, **df**: serbestlik derecesi, **R2**: belirleme katsayısı, **Beta**: regresyon katsayısı].

AH olgularında sol hipokampus hacminin yaş, eğitim düzeyi, geriatrik depresyon ölçeğinden bağımsız olarak MMDT üzerine anlamlı etkisi vardır ($p=0,02$) (**Tablo 8**).

	F	df	Model p	R2	Belirleyici	Beta	p
Sol hipokampus hacmi	2,8	4	0,063	0,42	Yaş	-0,36	0,08
					Eğitim düzeyi	-0,01	0,94
					Geriatrik depresyon ölçeği	-0,18	0,37
					MMDT	0,53	0,02*

Tablo 8. Alzheimer hastalığı (AH) olgularında sol hipokampal hacim ile yaş, eğitim düzeyi, geriatrik depresyon ve MMDT puanı arasında regresyon analizi [**MMDT**: Mini mental durum testi, **F**: regresyonun anlamlılığı, **df**: serbestlik derecesi, **R2**: belirleme katsayısı, **Beta**: regresyon katsayısı].

Psödodemans olgularında, sağ hipokampal hacim üzerine, yaş, eğitim düzeyi, geriatrik depresyon ve MMDT'nin ortak etkileri değerlendirildiğinde; istatistiğe yansıyan farklılık saptanmamıştır (**Tablo 9**).

	F	df	Model p	R2	Belirleyici	Beta	p
Sağ hipokampüs hacmi	0,33	4	0,85	0,11	Yaş	-0,20	0,59
					Eğitim düzeyi	-0,09	0,75
					Geriatrik depresyon ölçeği	-0,24	0,43
					MMDT	0,056	0,87

Tablo 9. Psödodemans (PD) olgularında sağ hipokampal hacim ile yaş, eğitim düzeyi, geriatrik depresyon ve MMDT puanı arasında regresyon analizi [**MMDT**: Mini mental durum testi, **F**: regresyonun anlamlılığı, **df**: serbestlik derecesi, **R2**: belirleme katsayısı, **Beta**: regresyon katsayısı].

Psödodemans olgularında, sol hipokampal hacim üzerine, yaş, eğitim düzeyi, geriatrik depresyon ve MMDT'nin ortak etkileri değerlendirildiğinde; istatistiğe yansıyan farklılık saptanmamıştır (**Tablo 10**).

	F	df	Model p	R2	Belirleyici	Beta	p
Sol hipokampüs hacmi	0,91	4	0,49	0,26	Yaş	-0,20	0,55
					Eğitim düzeyi	0,12	0,65
					Geriatrik depresyon ölçeği	-0,41	0,16
					MMDT	0,32	0,34

Tablo 10. Psödodemans (PD) olgularında sol hipokampal hacim ile yaş, eğitim düzeyi, geriatrik depresyon ve MMDT puanı arasında regresyon analizi [**MMDT**: Mini mental durum testi, **F**: regresyonun anlamlılığı, **df**: serbestlik derecesi, **R2**: belirleme katsayısı, **Beta**: regresyon katsayısı].

Sonuçların Özeti

1. Sol hipokampus hacmi; AH olgularında PD olgularına göre belirgin düzeyde düşük bulunmuştur.
2. AH olgularında sağ hipokampus hacmi ile MMDT arasında sınır düzeye yakın bir korelasyon saptanmıştır.
3. AH olgularında sağ hipokampus hacmi ile Benton yüz tanıma testi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.
4. AH olgularında sol hipokampal hacim ile MMDT ve Benton yüz tanıma testi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.
5. Psödodemans olgularında; hipokampus hacimleri ile nörokognitif test parametrelerindeki bozulma arasında ilişki bulunmamıştır.
6. Çoklu regresyon analizinde AH olgularında sol hipokampus haciminin yaş, eğitim düzeyi, geriatrik depresyon ölçeği parametrelerinden bağımsız olarak MMDT üzerine etkisi olduğu saptanmıştır.

5.TARTIŞMA

Özellikle gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun sayıca artışı Alzheimer hastalığı (AH) görülme sıklığını arttırmıştır. AH geri dönüşsüz ve ilerleyici bir bilişsel yıkımın yol açtığı klinikle seyrederek. Bu yüzden AH'nın erken tanınabilmesi ve hastalığın seyrinin yavaşlatılabilmesi hem hasta ve yakınları hem de ülke ekonomisi açısından büyük önem taşımaktadır (79).

Yapılan uzun dönemli çalışmalarda demanslı hastaların bir kısmında bilişsel bozukluklar ortaya çıkmadan önce depresif bir sürecin varlığı rapor edilmektedir. Bu sürecin özellikle ileri yaş grubunda demansın bir habercisi olabileceği bildirilmiştir (80). Bu nedenle bu süreçlerin ayırıcı tanısı zor olabilmektedir.

Yapılan birçok kontrollü çalışmada psödodemans (PD) olgularında, 2 yıl ve uzun sürelerde geri dönüşsüz demans gelişebildiği gösterilmiştir (28, 81). Bizim çalışmamız kesitsel bir çalışmadır ve takip parametreleri içermemektedir. Bu nedenle psödodemans olgularının takibi açısından bir yorum yapılamamıştır.

Çoğu zaman AH ile PD'in birbirinden ayrımı zor olabilmektedir. Nörokognitif testler, PD'in nörodejeneratif demanslardan ayırıcı tanısında oldukça yardımcıdır. Buna rağmen her zaman net sonuç vermezler (82). Bizim çalışmamızda AH ve PD grupları nörokognitif testler ve radyolojik bulgular temelinde karşılaştırılmıştır. WBÖ-I, WBÖ-II, WBÖ-III, WBÖ-VI, saat çizimi testi, stroop testi, Boston adlandırma testi, Benton yüz tanıma testi, mini mental durum testi (MMDT) ve geriatrik depresyon ölçeği (GDÖ) puanlarındaki bozulma AH olgularında PD olgularına göre anlamlı düzeyde belirgin bulunmuştur. Hipokampus hacimleri temelinde nörokognitif testler karşılaştırıldığında ise AH olgularında sol hipokampus hacmi ile MMDT, her iki hipokampus hacmi ile de Benton yüz tanıma testi arasında belirgin ilişki saptanmıştır. Sağ hipokampus hacmi ile MMDT arasındaki korelasyon ise sınır düzeye yakın bulunmuştur. Vaka sayısının artırılması veya ağır AH olgularının dahil edilmesi ile anlamlı korelasyon saptanabileceği düşünülebilir.

AH'da ilk ve en önemli bulgu bellek bozukluğudur. AH nöropatolojisinin trans-entorinal ve entorinal korteksten başladığı ve hipokampüse ilerleyerek bütün limbik sisteme ve neokortekse yayıldığı bilinmektedir (83). Hipokampus, amigdala ve parahipokampal girusu içeren medial temporal lob limbik yapıları serebral atrofının değerlendirilmesinde temel alınmaktadır (84). Bizim çalışmamızda AH ve PD olgularının ayırıcı tanısında kullanılan nörokognitif test değerleri ile hipokampus hacim ölçümleri arasındaki ilişki ele alınmıştır.

Watson ve ark.'nın 1992'de sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada, yüksek çözünürlüklü MRG kullanarak amigdala ve hipokampus hacimlerini ölçmüşlerdir. Bu şekilde, ölçüm protokollerinin anatomik temelini ve normal ölçüm değerlerini ortaya koymuşlardır. Çalışmalarında sağlıklı gönüllülerde sağ hipokampus hacmini $5,2\pm 0,65\text{cm}^3$, sol hipokampus hacmini $4,9\pm 0,68\text{cm}^3$ olarak bulmuşlardır (85). Hsu ve ark. sağlıklı yaşlılar ve demansı olanlarda manuel ve otomatik olarak hipokampus hacim ölçümlerini yaparak iki tekniği karşılaştırmışlardır. Manuel ölçüm sonuçları ile otomatik ölçüm sonuçları arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır. Bu çalışmada manuel ölçüm tekniği ile hipokampus hacimleri ölçüldüğünde sağlıklı yaşlılarda sağ hipokampus hacmi $3,1\pm 0,5\text{cm}^3$, sol hipokampus hacmi $2,94\pm 0,5\text{cm}^3$ olarak saptanmıştır. Alzheimer hastalığı (AH) olgularında ise sağ hipokampus hacmi $1,82\pm 0,59\text{cm}^3$, sol hipokampus hacmi $1,79\pm 0,54\text{cm}^3$ olarak bulunmuştur. Otomatik olarak ölçüldüğünde ise AH olgularında sağ hipokampus hacmini $1,51\pm 0,43\text{cm}^3$, sol hipokampus hacmini $1,57\pm 0,52\text{cm}^3$ olarak bulmuşlardır (86). 2009 yılında Chupin ve ark.'nın yaptıkları başka bir çalışmada hipokampus hacimleri otomatik olarak ölçülerek sağlıklı yaşlılar, hafif bilişsel bozukluk ve AH olgularında karşılaştırılmıştır. Yöntemin güvenilirliğini manuel ölçüm ile karşılaştırarak test etmişlerdir. Sağlıklı yaşlılarda sağ ve sol hipokampus hacim ortalamasını $2,49\text{cm}^3$, AH olgularında $1,69\text{cm}^3$ olarak bulmuşlardır (87). Bizim çalışmamızda ortalama hipokampus hacim değerleri ise AH olgularında sağda $1,82\text{cm}^3$, solda $1,58\text{cm}^3$ olarak bulunmuştur.

Fox ve ark. hipokampusdeki değişikliklerin en erken ne zaman ortaya çıktığını araştırmak amacıyla, otozomal dominant AH riski taşıyan olgularda çalışmışlar ve hipokampal atrofinin henüz semptomlar ortaya çıkmadan başladığını göstermişlerdir (88). Bizim olgularımız sporadik olgular olup, semptomatik dönemlerinde değerlendirilmiştir.

Psödodemans (PD) terimi, klinik belirtiler ve görünümü açısından yaşlı hastalarda demansı düşündüren, ancak mevcut depresyonun sağaltımı sonucunda bilişsel işlevlerdeki bozukluğın düzeldiği tabloyu tanımlamak için kullanılmaktadır (89). PD olgularında 2 yıl ve daha uzun sürede geri dönüşümsüz demans gelişebilmektedir. (28). Bu nedenle erken tanı önemlidir. Literatürde PD olgularında hipokampus hacim ölçümleri ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda hipokampus hacmi değerlendirilmiş ve AH olguları ile karşılaştırılarak farklar ortaya konmuştur.

O'Brien 1995 yılında yaptığı çalışmada temporal lob görüntülemesinin Alzheimer hastalığını ayırdettirmede %85-95 oranında özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğunu bildirmiştir (90). Bottino ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; sol amigdala, hipokampus ve parahipokampal girus hacimlerinin hafif kognitif bozukluk (HKB) ve normaller arasında farklı olduğu gösterilmiştir (91). Eckerström ve ark. ise çalışmalarında, HKB olgularında özellikle sol hipokampal hacim değerlerinin AH'na gidişte prognostik öneme sahip olduğunu bulmuşlardır (92). Yaptığımız çalışmada AH ve PD grubunun hipokampus hacim karşılaştırılmasında sol hipokampus hacmi AH grubunda PD grubuna göre belirgin düzeyde az olarak bulunmuştur. Dominant hemisfer bellek alanında saptadığımız bu bozulma literatürle uyumludur.

Alzheimer hastalığında bilişsel bozuklukların gelişimi üç ana evrede gerçekleşir. İlk evrede bellek etkilenmektedir. Bu dönemde epizodik bellek bozukluğu ön plandadır (93). Bir sonraki aşama ise zihinsel işlevlerdeki bozuklukların günlük yaşama yansıdığı dönemdir. Erken klinik evre olarak tanımlanan bu aşamada, epizodik belleğin yanı sıra görsel-mekânsal algılama, sözel akıcılık ve adlandırma belirgin olarak etkilenmiştir. Bu dönemde bilgi ve dilin temeli olan semantik bellekteki bozulma belirginleşir. Bilginin geri getirilmesi ile bilgiye ulaşma

konusunda bozukluklar ortaya çıkmaya başlar (94). Biz uyguladığımız nörokognitif testlerde semantik belleği Boston adlandırma testi ve MMDT ile değerlendirdik. Bu testlerde, PD grubuna göre AH grubunda semantik belleğin daha ön planda etkilendiği saptanmıştır.

Colliot ve ark. AH, HKB ve kontrol gruplarında hipokampus hacim ölçümünün tanıdaki özgüllük ve duyarlılığını araştırmışlardır. AH ile kontrol grubunun ayırımında hipokampus hacim değerlerinin hem duyarlılığı hem özgüllüğü %84 olarak bulunmuştur. HKB olgularının kontrollerden ayırımında ise duyarlılık %75, özgüllük %70 olarak bulunmuştur (95). Bizim çalışmamızda özgüllük ve duyarlılık araştırılmamıştır. Ancak sol hipokampus hacmindeki azalmanın AH'na özgül olabileceği öngörülmüştür.

Smith ve ark. temporal lob hacmi ile nörokognitif test sonuçlarını, 20 orta-ağır AH ve 20 kontrolde karşılaştırmışlardır. Nörokognitif test skorları ile temporal lob atrofi şiddeti arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır (96). Çalışmamıza hafif ve orta evre AH olguları dâhil edilmiştir. Hastalık evresi açısından birbirine yakın gruplar incelendiği için hastalık şiddeti ile hipokampus hacmi arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Depresyonda yapılan hacim çalışmalarında, temporal lobda kontrollere göre belirgin atrofının varlığı gösterilmiştir (97). Cole ve ark. 191 depresyon olgusu ile 282 sağlıklı kontrolün hipokampal hacimlerini ölçmüşlerdir. Çalışmanın sonucunda depresyon olgularında hem sağ hem sol hipokampal hacimlerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklılık bulmuşlardır. Bundan yola çıkarak, depresyon tanısında hipokampal hacim azalmasının önemli olabileceğini söylemişlerdir (98). Bizim çalışmamızda AH ile PD grubu arasında hipokampal volüm ölçümleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Ancak kontrol grubumuzun olmaması PD hastalarındaki hipokampal atrofi paterni hakkında yorum yapmamızı engellemiştir.

Çalışmamızda; AH ve PD grubunda sağ ve sol hipokampus hacminin yaş, eğitim düzeyi, geriatrik depresyon ölçeği ve MMDT puanı üzerine etkileri araştırılmıştır. AH olgularında sol hipokampus hacminin yaş, eğitim düzeyi, geriatrik depresyon ölçeğinden bağımsız olarak MMDT puanını direkt olarak etkilediği saptanmıştır. Sağ hipokampus hacmi temelinde böyle bir fark bulunmamıştır. Mouton ve ark. 1998'de, Leslie ve ark. ise 2006'da yaptıkları çalışmalarda AH olgularında MMDT puanlarındaki düşme ile kortikal hacim kaybı arasında kuvvetli bir ilişkinin varlığını ortaya koymuşlardır (99, 100). Bizim sonuçlarımız da literatürdeki bu sonuçlarla uyumludur.

Depresyonun 'süresi ve sıklığı' nın da hipokampal atrofi üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir. Ancak bazı çalışmalarda sağ, bazılarında sol hipokampal atrofi rapor edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise depresyonda, istatistiksel düzeyde anlamlı hipokampal atrofi olmadığı bildirilmektedir (101, 102, 103). Greenberg ve ark. yaptıkları çalışmada depresyon alt tipleri ile hipokampus hacimleri arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlardır (104). Bizim çalışmamızda sadece geriatrik depresyon ölçeği uygulanmış, depresyon alt tipleri belirlenmemiştir.

Cole ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, sağ hipokampus hacminin ilk depresif atağı olanlarda, sol hipokampus hacminin ise tekrarlayıcı depresif atakları olanlarda azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada hipokampusun alt bölgelerinin analizi de yapılmıştır. Hem sağ hem sol hipokampusun subikulumu ile CA1 bölgesinden CA2 ve CA3'e uzanan bir atrofi paterni saptamışlardır (105). Bizim çalışmamızda hipokampus alt bölgeleri değerlendirilmemiştir.

Steffens ve ark. depresyonu olan ve olmayan yaşlı bireylerde kognitif fonksiyonlardaki bozulma ve hipokampus hacminin ilişkisini değerlendirmişlerdir. Depresyonu olan yaşlılarda sol hipokampus hacminde azalma tespit etmişlerdir (106). Bizim çalışmamız Alzheimer hastaları ve psödemans hastalarının hipokampal hacim ölçümlerini ve kognitif fonksiyonlarını karşılaştırmıştır. Bu nedenle psödemans hastalarındaki hipokampal hacim azalması hakkında yorum yapılamamıştır.

Benton ve arkadaşlarının geliştirdiği ve yaygın olarak kullanılan 2 testten biri yüz tanıma, diğeri ise çizgi yönü belirleme testidir (78). Bizim çalışmamızda Benton yüz tanıma testini kullanılmıştır. Bu test, sağ hemisfer bölgelerinden parietal, parieto-okspital ve oksipito-temporal yapıların görsel/algısal ve görsel/uzaysal fonksiyonlarını değerlendirir. Tranel ve ark. Benton yüz tanıma testi ve çizgi yönü belirleme testinin anatomik ilişkisini fokal serebral lezyonu olan olgularda araştırmışlardır. Sonuçlar 201 olgunun 38'inde yüz tanıma testinde bozulmaya işaret etmiştir. Bu bozulma özellikle sağ posterior- inferior parietal ve sağ ventral oksipito-temporal bölge lezyonlarıyla ilişkili bulunmuştur (107). Başka bir çalışmada normal erişkinlerde yüz tanıma testinin belirleyicileri saptanmıştır. Bu çalışmada 20-92 yaş arasındaki sağlıklı bireylere yüz tanıma testi yapılarak algısal işleme hızı ile frontal lob hacmi/beyin ventrikül oranı karşılaştırılmıştır. Sonuçta serebral atrofi ile algısal işleme hızı arasında yaklaşık %35 oranında ilişki bulunmuştur (108). Bizim çalışmamızda; AH grubunda hem sağ hem sol hipokampal hacim ile Benton yüz tanıma testinin arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. AH ve PD olguları karşılaştırıldığında Benton yüz tanıma testindeki bozulma özellikle AH grubundaki sol hipokampus hacmindeki azalma ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuçlarımız, Alzheimer hastalığı ve psödodemans olgularının ayırıcı tanısında nörokognitif test bataryalarından yararlanabileceğimize, özellikle de 'Benton yüz tanıma testi' ve 'sol hipokampus hacim' incelemelerinin daha net veriler sağlayabileceğine işaret etmektedir. Daha çok sayıda hasta içeren ve fonksiyonel görüntüleme teknikleri ile kombine edilmiş ileri çalışmalar gereklidir.

6. ÖZET

Alzheimer Hastalığı ve Psödodemansta Hipokampal Volümetri ve Kognitif Testlerin Tanısal Değeri

Amaç: Psödodemans (PD) genellikle depresyona ikincil gelişen ve tedavi ile geri dönüşümlü olabilen bir unutkanlık tablosudur. Orta ve ileri yaştaki PD olgularının Alzheimer hastalığı (AH) olgularından ayırıcı tanısı kolay olmayabilir. Bu çalışmada, AH ve PD olgularında nörokognitif testler ile hipokampal hacim ölçümlerini karşılaştırılarak ayırıcı tanıya katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya polikliniğe unutkanlık yakınması ile başvuran ve AH/PD ölçütlerini karşılayan 60 yaş üstü okuma yazma bilen bireyler randomize olarak alınmıştır. Tüm olgulara Wechsler bellek ölçeği (WBÖ) parametrelerinden; WBÖ-I: kişisel ve güncel bilgiler, WBÖ-II: oryantasyon, WBÖ-III: geri sayımlar, WBÖ-V: sayı menzili, WBÖ-VI: görsel bellek testi yapılmıştır. Ayrıca tüm olgulara saat çizimi testi, stroop testi, Benton yüz tanıma testi, Boston adlandırma testi ve mini mental durum testi (MMDT) ile geriatrik depresyon ölçeği (GDÖ) uygulanmıştır. Hipokampal hacim ölçümleri T1 ağırlıklı koronal manyetik rezonans görüntüleme kesitlerinin Vitrea 2 programına aktarılmasıyla gerçekleştirilmiştir.

Sonuçlar: AH ve PD grupları arasında eğitim yılı, cinsiyet ve yaş yönünden istatistiksel farklılık saptanmamıştır. WBÖ-I, WBÖ-II, WBÖ-III, WBÖ-VI, saat çizimi testi, stroop testi, Boston adlandırma testi, MMDT, GDÖ puanı ve sol hipokampus hacmi yönünden AH ve PD grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Korelasyon analizinde; AH olgularında iki yanlı hipokampus hacim düşüklüğü ile Benton yüz tanıma testindeki bozulma arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur. Çoklu regresyon analizinde, AH olgularında sol hipokampus hacminin yaş, eğitim düzeyi ve geriatrik depresyon ölçeğinden bağımsız olarak MMDT üzerine olumsuz yönde etkisi olduğu saptanmıştır. PD olgularında böyle bir ilişki saptanmamıştır.

Tartışma: Sonuçlarımız Alzheimer hastalığı ve psödodemans olgularının ayırıcı tanısında nörokognitif testlerin işe yarayabileceğine ancak ‘Benton yüz tanıma testi’ ve ‘sol hipokampus hacim’ incelemelerinin daha net sonuçlar verebileceğine işaret etmektedir. Çok sayıda hasta içeren ve fonksiyonel görüntüleme teknikleri ile kombine edilmiş ileri çalışmalar gereklidir.

7. SUMMARY

Diagnostic Value of Hippocampal Volumetry and Cognitive Tests for Pseudodementia and Alzheimer's Disease

Aim: Pseudodementia (PD) is a forgetfulness condition which may develop secondary to depression and reversible with treatment. The differential diagnosis between PD and Alzheimer's disease (AD) cases is not always easy. The purpose of this study is to contribute to differential diagnosis in AD and PD cases to compare the neurocognitive tests and hippocampal volumetry.

Material and Method: Literated cases who admitted to our outpatient clinic for forgetfulness over 60 years old and met AD/PD criteria were enrolled to study. Wechsler memory scale (WMS) parameters such as WMS-I: personal and actual informations, WMS-II: orientation, WMS-III: countdown, WMS-V: digit span, WMS-VI: visual memory test were done. Also, clock-drawing test, stroop test, Benton facial recognition test, Boston naming test and mini-mental state (MMST) and geriatric depression scale (GDS) were applied to all cases. Hippocampal volume measurements were carried by transferring to the Vitrea 2 programme of coronal T1-weighted magnetic resonance images.

Results: The terms of education time, gender and age did not show statistical difference between AD and PD groups. In terms of the WMS-I, WMS-II, WMS-III, WMS-VI, clock-drawing test, stroop test, Boston naming test, MMST, GDS and left hippocampal volume has been determined significantly different between AD and PD groups. There was found a significant correlation between Benton face recognition test and bilateral hippocampal volume in patients with AD in the correlation analysis. The volume of left hippocampus was found age, education and geriatric depression scale a negatively affected independently from MMST score in AD group in the regression analysis. There was no correlation among PD cases.

Discussion: Our results show that neurocognitive tests may use in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and pseudodementia, however the investigations of 'Benton facial recognition test' and 'left hippocampal volume' could give more clear results. Further investigations combined with functional imaging techniques and included more patients are needed.

8. KAYNAKLAR

1. Selekler K. Alzheimer ve diğer demanslar. Modern Tıp Seminerleri: 26. s.1-24, Güneş Kitabevi, Ankara, 2003.
2. Ballard C, Holmes C, McKeith I ve ark. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 1999; 156(7):1039-45.
3. Demet MM, Taşkın EO, Deniz F ve ark. Manisa huzur evlerinde kalan yaşlılarda depresyon belirtilerinin yaygınlığı ve ilişkili risk etkenleri. Türk Psikiyatri Dergisi 2002; 13(4):290-9.
4. Cankurtaran M, Halil M, Yavuz BB, Dagli N, Cankurtaran ES, Ariogul S. Depression and concomitant diseases in a Turkish geriatric outpatient setting. Arch Gerontol Geriatr 2005;40(3): 307-15.
5. Göktaş K, Özkan İ. Yaşlılarda Depresyon. Türkiye'de Psikiyatri 2006; 8(1) :30-37.
6. Mathews M, Mathews M, Mathews J. Recognition and treatment of depression in the elderly. Primary Psychiatry 2004; 11(2): 33-7.
7. Tamam L, Öner S. Yaşlılık çağı depresyonları. Demans Dergisi 2001; 1: 50-60.
8. Öge AE. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi temel ve klinik Bilimler Ders Kitapları, Nöroloji. s. 367-415, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2004.
9. Gürvit İ.H, Baran B. Nöropsikiyatri Arşivi 2007; 44: 58-65.
10. Weiner MW, Aisen PS, Jack CR ve ark. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: progress report and future plans. Alzheimers Dement. 2010; 6(3): 202-11
11. Pearce J. The effects of telencephalic pallial lesions on spatial, temporal, and emotional learning in goldfish. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71 (3): 351.
12. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (IVTR), 4th ed. Text revision. DSM- IV –TR. American Psychiatric Association, pp. 135-81, Washington, 2000.

13. McKhann G, Drachman D, Folstein M ve ark. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
14. Emre M. Classification and diagnosis of dementia: A mechanism-based approach. *Eur J Neurol* 2009;16(2):168-73
15. Scott KR, Barrett AM. Dementia syndromes: evaluation and treatment *Expert Rev Neurother* 2007; 7(4):407-22.
16. Hebert L, Scherr P, Bienias J, Bennett D, Evans D. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003; 60(8):1119- 22.
17. Binetti G, Pasquier F, Cappa SF. Non-Alzheimer degenerative dementias. Ed: Boller F, Cappa S, *Aging and Dementia Handbook of Neuropsychology*, Vol 6, pp. 275-310, Elsevier, Amsterdam.
18. Fita IG, Enciu AM, Stănoiu BP. New in sights on Alzheimer's disease diagnostic. *Rom J Morphol Embryol*. 2011; 52: 975-9.
19. Mason SE, McShane R, Ritchie CW. Diagnostic tests for Alzheimer's disease: rationale, methodology, and challenges. *Int J Alzheimers Dis* 2010; 2010.
20. Topçuoğlu ES, Selekler K. Alzheimer hastalığı. *Turkish Journal of Geriatrics* 1998; 1 (2): 63-67.
21. Karakoç E, Selekler K. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. Gökçe Kutsal Y (Ed) *Temel Geriatri*, s. 1055-104, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2007.
22. Koçer B, Nazlıel B. Alzheimer Hastalığı'nda Genetik Faktörler. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2003; 1: 1.
23. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME ve ark. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM incidence research group and work groups. *European studies of dementia. Neurology* 1999; 52(1):78-84.

24. Visser FE, Aldenkamp AP, van Huffelen AC ve ark. Prospective study of the prevalence of Alzheimer-type dementia in institutionalized individuals with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 1997;101(4):400-12.
25. Zigman WB, Schupf N, Sersen E, Silverman W. Prevalence of dementia in adults with and without Down syndrome. *Am J Ment Retard* 1996; 100(4): 403-12.
26. Mueller SG, Schuff N, Raptentsetsang S, Elman J, Weiner MW. Selective effect of Apo E4 on CA3 and dentate in normal aging and Alzheimer's disease using high resolution MRI at 4 T. *Neuroimage* 2008; 42(1): 42–8.
27. Selekler K. Alois Alzheimer ve Alzheimer hastalığı. *Turkish journal of geriatrics* 2010; 13(3): 9-14.
28. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with reversible dementia: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993; 150(11):1693–9
29. Raffaitin C, Gin H, Empana JP. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study. *Diabetes Care* 2009; 32(1):169-74.
30. Braak H, Braak E. Pathology of Alzheimer's disease. Calne DB (Ed), *Neurodegenerative diseases*, pp. 585-613, Saunders, Philadelphia, 1994.
31. Erkol G. Alzheimer hastalığı'nın etyolojisi ve patofizyolojisi üzerine teoriler. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; 2(1): 14-9.
32. Eckman CB, Eckman EA. An update on the amyloid hypothesis. *Neurol Clin* 2007; 25(3): 669-82.
33. Bird TD, Miller BL. Alzheimer's disease and other dementias. Ed: Braunwald E, Kasper D, Fauci A, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th edition, pp. 2393–406, McGraw-Hill, New York, 2005.

34. Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Arnold SE. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *ArchNeurol* 2004; 61(3): 378-84.
35. Gürvit H. Sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları. Ed: Öge AE, Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar, s. 367-415, Nobel Matbaacılık, İstanbul, 2004.
36. Masliah E, Terry RT. Role of synaptic pathology in the mechanisms of dementia of the Alzheimer's disease. *Clin Neurosci* 1993; 1: 192-98.
37. Knopman DS, De Kosky ST, Cummings JL ve ark. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56 (9): 1143-53.
38. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in clinical practice* (Çev: Tan E, Özdamar SE), 2. Cilt, 5. Basım, s. 1855-72, Veri Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2008.
39. Jacobs DM, Sano M, Dooneief G, Marder K, Bell KL, Stern Y. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45(5): 957-62.
40. Hirono N, Mori E, Ishii K. Hypofunction in the posterior cingulate gyrus correlates with disorientation for time and place in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64(4): 552-4.
41. Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(4): a006171.
42. Eker E. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri* 2005; 1(29): 3-16
43. Robins Wahlin TB, Byrne GJ. Personality changes in Alzheimer's disease: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26(10): 1019-29.

44. Pocnet C, Rossier J, Antonietti JP, von Gunten A. Personality traits and behavioral and psychological symptoms in patients at an early stage of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 10. 1002.
45. Arbus C, Gardette V, Cantet CE ve ark. Incidence and predictive factors of depressive symptoms in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging*. 2011; 15(8): 609-17.
46. Nathan Herrmann, Serge Gauthier. Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer disease. *CMAJ* 2008; 179(12): 1279–87.
47. Tsuang D, Larson EB, Bolen E ve ark. Visual hallucinations in dementia: a prospective community-based study with autopsy. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17(4): 317–23
48. Vecchierini MF. Sleep disturbances in Alzheimer's disease and other dementias. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2010;8(1): 15-23.
49. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139(9):1136-9.
50. Morris JC. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43(11): 2412-4
51. Bilgiç B. Alzheimer Hastalığı'nın Tanısında Yeni Yardımcı Yöntemler. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; 2(1): 52-6
52. Farzan A, Mashohor S, Ramli R, Mahmud R. Discriminant analysis of intermediate brain atrophy rates in longitudinal diagnosis of Alzheimer's disease. *Diagn Pathol* 2011; 6: 105
53. 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; 36(7): 1238-48.
54. Schott JM, Frost C, MacManus DG, Ibrahim F, Waldman AD, Fox NC. Short echo time proton magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease: a longitudinal multiple time point study. *Brain* 2010; 133(11): 3315-22.
55. Özmen M. Psödodemans kavramı. *Yeni Symposium* 1996; 34(1-2):23-6

56. Ferran J, Wilson K, Doran M ve ark. The early onset dementias: a study of clinical characteristics and service use. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 1996; 11(10): 863–69.
57. Karl VA, Emery OB. Long-term follow-up of depressive pseudodementia of the aged. *Can J Psychiatry* 1989; 34(5): 445–6.
58. Dolan RJ, Bench CJ, Brown RG, Scott LC, Friston KJ, Frackowiak RS. Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(9): 768–73.
59. Wells CE. Pseudodementia. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 895- 900.
60. Wright SL, Persad C. Distinguishing between depression and dementia in older persons: neuropsychological and neuropathological correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2007; 20(4): 189-98.
61. Lezak M. Principles of neuropsychological assessment. Eds: Feinberg TE, Farah MJ, Behavioral Neurology and Neuropsychology, 2nd Edition, pp. 3-15 Newyork, McGraw-Hill, 2003.
62. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1987.
63. 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.
64. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13(4):273-281.
65. Souza-Talarico JN, Caramelli P, Nitrini R, Chaves EC. Effect of cortisol levels on working memory performance in elderly subjects with Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008; 66(3B):619-24.
66. Mesulam MM. Principles of behavioral and cognitive neurology. 2th edition, pp. 121-74, New York: Oxford University Press, 2000.

67. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K, Saat çizme testinin 50 yaş ve üzeri türk yetişkin ve yaşlı örneklemini üzerindeki norm belirleme ve geçerlik-güvenirlik çalışmaları. Turkish journal of geriatrics 2006; 9(3): 136-142.
68. Royall DR, Mulroy AR, Chiodo LK, Polk MJ. Clock drawing is sensitive to executive control: a comparison of six methods. J Gerontol B. Psychol Sci Soc Sci 1999; 54(5): 328-33.
69. Schulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15(6): 548-61.
70. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology 1935; 18(6): 643-62
71. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi kitabı, Türk Nöroloji Dergisi, s. 43-70, Ufuk Matbaası, İstanbul 1996.
72. Hutchison KA, Balota DA, Duchek JM. The utility of Stroop task switching as a marker for early-stage Alzheimer's disease. Psychol Aging 2010; 25(3):545-59.
73. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL ve ark. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report, J Psychiatr Res 1983; 17(1): 37-49.
74. Brink TL, Yesavage JA, Owen L ve ark. Screening tests for geriatric depression. Clin Gerontol 1982; 37-43.
75. Ertan T, Eker E. Reliability, validity and factor structure of the geriatric depression scale in Turkish elderly, Int. Psychogeriatrics 2000; 12 :163-172.
76. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. The Boston Naming Test. Philadelphia: Lea and Febiger, 1983.
77. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of Neural Science. 4th edition, pp. 317-411, United state of America, McGraw-Hill Companies, 2000
78. Benton AL, Sivan AB, Hamsher KS, Varney NR, Spreen O. Contributions to neuropsychological assessment: a clinical manual, pp. 35-53 Oxford Univ. Press, New York, 1994.

79. Ewers M, Sperling RA, Klunk WE, Weiner MW, Hampel H. Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia. *Trends Neurosci* 2011; 34(8):430-42.
80. Li Y, Meyer JS, Thornby J, Depressive symptoms among cognitively normal versus cognitively impaired elderly subjects. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 455-61.
81. Doody RS, Stevens JC, Beck C ve ark. Practice parameter: management of dementia. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology* 2001; 56(9): 1154–66.
82. Fisman M. Pseudodementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985;9(5-6):481-4.
83. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*. 1995; 16(3): 271-8.
84. Jack JC Jr, Petersen RC, Xu YC ve ark. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;49(3): 786–94.
85. Watson C, Anderman F, Gloor P ve ark. Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992; 42(9): 1743–50.
86. Hsu YY, Schuff N, Du AT, Mark K, Zhu X, Hardin D, Weiner MW. Comparison of automated and manual MRI volumetry of hippocampus in normal aging and dementia. *J Magn Reson Imaging*. 2002 Sep;16(3):305-10.
87. Chupin M, Gérardin E, Cuingnet R ve ark. Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Hippocampus*. 2009 Jun;19(6):579-87.
88. Fox NC, Warrington EK, Freeborough PA ve ark. Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study. *Brain* 1996; 119:2001–7.
89. Jenike MA. Neuropsychiatric assessment and treatment of geriatric depression. *Psychiatric Times* 1995; 12(5):1-5.

90. O'Brien JT. Is hippocampal atrophy on magnetic resonance imaging a marker for Alzheimer's disease? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1995;10(6): 431-5.
91. Bottino CM, Castro CC, Gomes RL, Buchpiguel CA, Marchetti RL, Neto MR. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *International Psychogeriatrics* 2002;14(1): 59-72
92. Eckerström C, Olsson E, Borga M ve ark. Small baseline volume of left hippocampus is associated with subsequent conversion of MCI into dementia: the Göteborg MCI study. *J Neurol Sci*. 2008; 15: 272(1-2):48-59.
93. Almkvist O. Neuropsychological features of early Alzheimer's disease; preclinical and clinical stages. *Acta Neurol Scand* 1996; 165: 63–71.
94. Karakaş S, İrkeç C. Alzheimer hastalığı kliniğinin nöropsikolojik profili. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2003; 1(1): 13–22.
95. Colliot O, Chételat G, Chupin M, ve ark. Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology* 2008;248(1):194-201
96. Smith CD, Malcein M, Meurer K, Schmitt FA, Markesbery WR, Pettigraw LC. MRI temporal lobe volume measures and neuropsychologic function in Alzheimer's disease. *Neuroimaging* 1999; 9(1): 2–9.
97. Altshuler LL, Conrad A, Hauser P ve ark. Reduction of temporal lobe volume in bipolar disorder: a Preliminary report of magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(5): 482–3.
98. Cole J, Costafreda SG, McGuffin P, Fu CH. Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Affect Disord* 2011;134(1-3):483-7.
99. Mouton PR, Martin LJ, Calhoun ME, DalForno G, Price DL. Cognitive decline strongly correlates with cortical atrophy in Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging* 1998;19(5): 371-7.

100. Leslie C, Baxter D, Sterling C ve ark. Relationship of cognitive measures and gray and white matter in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 9(3):253–260.
101. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004; 161:598–607.
102. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1957–66.
103. Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects of the brain. *Biological Psychiatry* 2003;54: 338–52.
104. Greenberg DL, Payne ME, MacFall JR, Steffens DC, Krishnan RR. Hippocampal volumes and depression subtypes. *Psychiatry Res* 2008; 163(2): 126–32.
105. Cole J, Toga AW, Hojatkashani C. Subregional hippocampal deformations in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2010; 126(1-2): 272–7.
106. Steffens DC, McQuoid DR, Payne ME, Potter GG. Change in hippocampal volume on magnetic resonance imaging and cognitive decline among older depressed and nondepressed subjects in the neurocognitive outcomes of depression in the elderly study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011; 19(1): 4–12.
107. Tranel D, Vianna E, Manzel K, Damasio H, Grabowski T. Neuroanatomical correlates of the benton facial recognition test and judgment of line orientation test. *J Clin Exp Neuropsychol* 2009; 31(2): 219–33
108. Schretlen DJ, Pearlson GD, Anthony JC, Yates KO. Determinants of Benton facial recognition test performance in normal adults. *Neuropsychology* 2001; 15(3):405-10.

9.EKLER

EK.1 GLOBAL BOZULMA ÖLÇEĞİ (GBÖ)

1	Bellek kusuruna ilişkin yakınma yok. Klinik görüşme ile bellek kusuru saptanmıyor.
2	Bellek kusuruna ait, özellikle aşağıda sıralanan alanlarda yakınmalar var: (a)eşyalarını koyduğu yerleri unutuyor; (b)önceden iyi bildiği isimleri unutuyor. Klinik görüşmede bellek kusuruna ait nesnel bir kanıt yok. İş ve toplumsal ortamlarda nesnel bir bozukluk yok. Semptomatolojiye yönelik uygun düzeyde endişe taşıyor.
3	En erken gösterilebilir bozukluk bulguları. Aşağıdaki alanlarda birden fazla bulgu: (a)iyi bilmediği çevrelere gittiğinde kaybolabiliyor. (b)iş arkadaşları, hastanın bozulmaya yüz tutan çalışma performansının farkındalar. (c)kelime ve isim bulma güçlükleri yakınları tarafından farkediliyor. (d)bir kitap ya da yazıyı okuduğunda eskisi gibi hatırında kalmıyor. (e)yeni tanıştığı insanların isimlerini hatırlamakta güçlüğü var. (f)değerli bir nesne kaybedilmiş ya da konulmaması gereken bir yere konmuş. (g)konsantrasyon eksikliği klinik testler sırasında aşikar. Bellek bozukluğuna ilişkin, ancak yoğun bir görüşmeden sonra ortaya konulabilen nesnel bulgular. Uğraşı gerektiren iş koşulları ya da toplumsal ortamlarda düşük performans.
4	Dikkatli bir klinik görüşme sonrasında ortaya konulan aşikar bozukluk bulguları. Bozukluk aşağıdaki alanlarda ortaya konuyor: (a)günlük ve yakın geçmişe ait olaylara ilişkin bilgide azalma. (b)kişisel geçmişe ait bazı bellek problemleri. (c)çıkarma dizileriyle ortaya konulan konsantrasyon bozukluğu. (d)yolculuk yapma, para işleriyle uğraşma gibi yeteneklerde azalma. Aşağıdaki alanlar genellikle sorunsuz: (a)yer ve zaman oryantasyonu (b) bildik kişi ve yüzlerin tanınması. (c) bilinen yerlere yolculuk yapabilme. Karmaşık işlevlerin yerine getirilemez olması. Baskın savunma mekanizması olarak inkar kullanılıyor. Duygulanımda küntleşme ve sıkıntı yaratan durumlardan kaçınma.

5	<p>Yaşamlarını sürdürebilmeleri için yardım gerekmektedir.</p> <p>Hasta güncel yaşamına ilişkin temel özelliklerden birini hatırlayamıyor. Örneğin:</p> <p>(a) yıllardır kullanmakta olduğu adres ya da telefon numarasını.</p> <p>(b) yakın aile üyelerinin isimlerini (torunlar gibi).</p> <p>(c) mezun olduğu lise ya da yüksek okulun adını.</p> <p>Zaman (gün, haftanın günü, mevsim, v.b) ya da mekan oryantasyonunda bozulmalar.</p> <p>Eğitilmiş bir kişi, 40'tan geriye 4'er, ya da 20'den geriye 2'şer saymakta güçlük çekebilir.</p> <p>Bu evredeki kişiler kendilerine ve diğerlerine ait temel gerçeklere ilişkin bilgiyi korurlar.</p> <p>Kendi isimlerini daima, eş ve çocuklarınınkileri genellikle bilirler.</p> <p>Temizlenmek ve yemek yemekte yardım gerekmez, ancak uygun giysiyi seçmekte güçlükleri olabilir.</p>
6	<p>Bazen, yaşamlarını sürdürmek için tümüyle bağımlı oldukları eşlerinin ismini unutabilirler.</p> <p>Yaşamlarındaki yakın geçmişe ilişkin olay ve deneyimlerin tümünden büyük ölçüde habersizdirler.</p> <p>Çevreye ilişkin bazı bilgiler korunabilir; yıl, mevsim, v.b.</p> <p>10'dan geriye, bazen de ileriye doğru 1'er saymakta güçlükleri olabilir.</p> <p>Günlük yaşam aktivitelerinde yardım gerekir:</p> <p>(a) idrar inkontinansı olabilir.</p> <p>(b) yolculuk için yardım gerekir, fakat bazen bildik yerlere gidebilirler.</p> <p>Diurnal ritm sıklıkla bozulmuştur.</p> <p>Hemen daima kendi isimlerini hatırlarlar.</p> <p>Genellikle, çevrelerindeki tanıdık kişileri yabancılardan ayırabilirler.</p> <p>Kişilik ve emosyon değişiklikleri görülür. Bunlar oldukça değişkendir ve şunları içerir:</p> <p>(a) hezeyan davranışı, orn, eşlerini taklit olmakla suçlayabilirler; çevredeki hayali kişilerle, ya da aynadaki kendi imgeleriyle konuşabilirler.</p> <p>(b) obsesif belirtiler olabilir, orn., hasta sürekli olarak basit bir temizlik hareketini tekrarlayabilir.</p> <p>(c) anksiyete belirtileri, ajitasyon ve daha önce mevcut olmayan tarzda bir saldırganlık görülebilir.</p> <p>(d) kognitif abuli, orn., amaca yönelik bir davranışın uygulanması için gerekli düşüncenin yeterli süre taşınmaması nedeniyle irade gücünün kaybı.</p>
7	<p>Bu evre sürecinde tüm verbal yetenekler kaybedilir.</p> <p>Bu evrenin erken döneminde bazı kelime ve cümleler söylenebilse de konuşma son derece sınırlanmıştır.</p> <p>Evrenin ilerlemesiyle, homurdanmak dışında, konuşma tümüyle yitirilir.</p> <p>İdrar inkontinansı; temizlik ve yemek yemek için yardım gerekir.</p> <p>Temel psikomotor yetenekler (Örn. Yürümek) evrenin ilerlemesiyle kaybedilir.</p> <p>Beyin bedene ne yapması gerektiğini söyleme yeteneğini artık yitirmiş gibidir.</p> <p>Genel ve kortikal nörolojik bulgu ve belirtiler bu evrede genellikle mevcuttur.</p>

EK 2. Mini Mental Durum Testi

Ad Soyad: Tarih: Yaş: Eğitim (yıl): Meslek:
Aktif El:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz ()
 Hangi mevsimdeyiz ()
 Hangi aydayız ()
 Bugün ayın kaç. ()
 Hangi gündeyiz ()
 Hangi ülkede yaşıyoruz..... ()
 Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız..... ()
 Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()
 Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()
 Şu an bu binada kaç. kattanınız ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan..... ()

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.

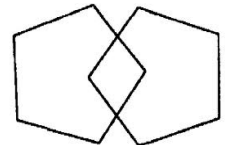
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (Masa, Bayrak, Elbise)..... ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut)..... ()
 b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ()
 c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ()
 d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
 "GOZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ()
 e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ()
 f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan)..... ()



EK 3. Stroop Testi

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

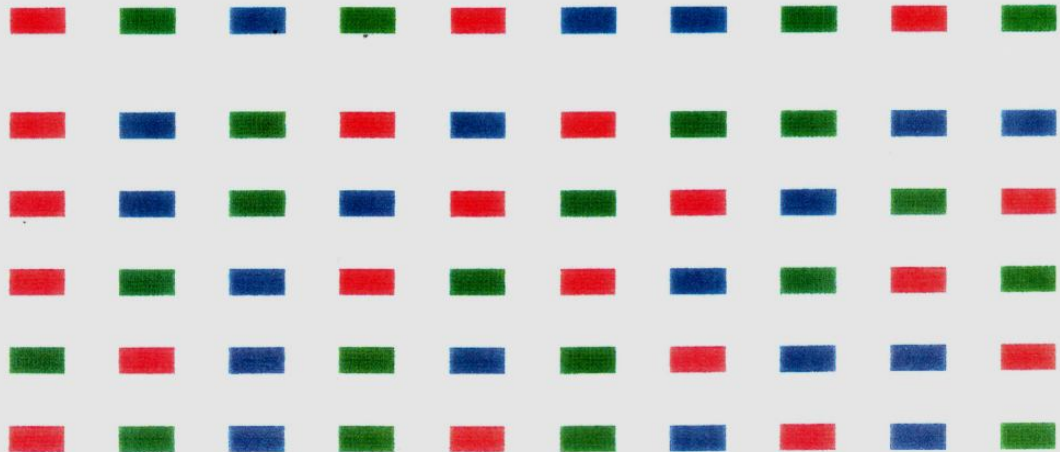
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ

KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL

YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL



EK.4. Geriatrik Depresyon Ölçeği

Son bir hafta içinde kendinizi nasıl hissettiniz? Aşağıdaki soruları buna göre cevaplandırın.

(EVET/HAYIR)

1. Genel olarak hayatınızdan memnun musunuz?	16. Kendinizi sık sık kederli ve hüzünlü hissediyor musunuz?
2. Günlük uğraşı ve ilgilerinizin büyük bölümünü terk ettiniz mi?	17. Kendinizi değersiz hissediyor musunuz?
3. Yaşantınızın boş olduğunu düşünüyor musunuz?	18. Geçmişinize çok mu kaygılanıyorsunuz?
4. Sıkılıyor musunuz?	19. Hayatı heyecan verici buluyor musunuz?
5. Gelecekte umutlu musunuz?	20. Yeni tasarımlara başlamak sizin için güç müdür?
6. Kafanızdan uzaklaştıramadığınız düşünceler nedeniyle endişeli misiniz?	21. Kendinizi enerji dolu hissediyor musunuz?
7. Ruh haliniz genelde iyi mi?	22. Durumunuzu ümitsiz görüyor musunuz?
8. Başınıza kötü bir şey geleceğinden endişe ediyor musunuz?	23. Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda olduklarını düşünüyor musunuz?
9. Kendinizi genelde mutlu hissediyor musunuz?	24. Küçük şeyler sizi kolaylıkla küstürüyor mu?
10. Kendinizi sık sık çaresiz hissediyor musunuz?	25. Sık sık ağlama hissi duyuyor musunuz?
11. Kendinizi sık sık huzursuz ve yerinde duramaz hissediyor	26. Konsantre olmakta güçlük çekiyor musunuz?
12. Dışarıya çıkıp yeni bir şeyler yapmak yerine, evde oturmayı mı tercih ediyor sunuz?	27. Sabahları uyanmaktan zevk alıyor musunuz?
13. Sık sık gelecekte kaygı duyuyor musunuz?	28. İnsanlarla birlikte olmaktan kaçıyor musunuz?
14. Hafıza ile ilgili sorunlarınızın çoğu kişiden daha fazla olduğunu düşünüyor musunuz?	29. Karar vermekte güçlük çekiyor musunuz?
15. Şu anda hayatta olmanın harika bir şey olduğunu düşünüyor musunuz?	30. Zihniniz eski berraklığında mı?



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR.LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KURULU



Sayı: B104İSM4340029/1009/ 53
Konu: Araştırma hk.

10/07/2012

Sayın Uz. Dr. Şevki ŞAHİN
Maltepe Ü.Tıp Fakültesi Nöroloji AD

Sorumlu araştırmacı olarak tarafınızdan yürütülmesi planlanan "Alzheimer Hastalığı ve Psödodemansta Hipokampal Volümetri ve Kognitif Testlerin Tanısal Değeri" başlıklı başvuru dosyası 10 /07 /2012 tarihinde (Karar No: 3) komisyonumuzca incelenmiş, tıp etiği açısından uygun olduğuna karar verilmiştir.

Doç. Dr. Recep DEMİRHAN
Başkan

BİLİMSEL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ		
Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ 	Prof. Dr. Mustafa ÖNCEL 	Doç. Dr. Halil İbrahim BEKLER
Doç. Dr. Tufan HIÇDÖNMEZ 	Doç. Dr. Hasan Fehmi KÜÇÜK 	Doç. Dr. Mehmet SARGIN
Uz Dr. Asuman ORCUN 		