

**T. C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ALZHEIMER TİPİ DEMANSTA KLİNİK VE
MOLEKÜLER GÖRÜNTÜLEMENİN TANISAL
KORELASYONU**

Dr. Özge AKIN GÖKÇEDAĞ

UZMANLIK TEZİ



İSTANBUL-2018

**T. C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ALZHEIMER TİPİ DEMANSTA KLİNİK VE
MOLEKÜLER GÖRÜNTÜLEMENİN TANISAL
KORELASYONU**

Dr. Özge AKIN GÖKÇEDAĞ

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Barış TOPÇULAR**

İSTANBUL-2018

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam sonucunda oluşturulduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynak listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve yazım haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Özge AKIN GÖKÇEDAĞ

İstanbul, 2018



TEŞEKKÜR

Başta tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim süresince, her türlü yardımı esirgemeyen, tecrübe ve bilgilerini aktaran değerli hocam Doç. Dr. Barış TOPÇULAR'a, asistanlık eğitimimin son iki yılında tanıma fırsatı bulduğum ve bu süre boyunca her ihtiyaç duyduğumda benden her türlü ilgi ve bilgilerini esirgemeyerek destek olan sevgili hocalarım Prof. Dr. Ebru ALTINDAĞ, Doç. Dr. Burcu ALTUNRENDE, Doç. Dr. Özlem GÜNGÖR TUNÇER, Doç. Dr. Zeliha MATUR'a,

Asistanlığımın son dönemlerinde çalışma fırsatı bulduğum ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Dilek ÖRKEN'e,

Asistanlığımın son bir yılında tanıma fırsatı bulduğum, tecrübesinden faydalandığım, yeri geldiğinde hocam yeri geldiğinde arkadaşım olan Yrd. Doç. Dr. Mecbure NALBANTOĞLU'na,

Tez çalışmam esnasında tecrübe ve yardımlarına başvurduğum Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli Doç. Dr. Emel GÜNAY'a,

Uzmanlık eğitimine başlangıç yaptığım Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 3. Nöroloji Kliniği eski şefi Prof. Dr. Dursun KIRBAŞ'a tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Aysun SOYSAL'a, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yetişmemde katkısı olan Doç. Dr. Günay GÜL, Doç. Dr. Nilüfer KALE İÇEN, Dr. Eda ÇOBAN, Dr. Nazan KARAGÖZ SAKALLI ve Dr. Pakize Nevin SÜTLAŞ'a,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, ayrıca tüm hemşire ve personelimize

Gerek asistanlık süreci gerekse tez yazımı süresince desteğini esirgemeyen aileme, sevgili eşime ve çocuklarıma teşekkür ederim.

Dr. Özge AKIN GÖKÇEDAĞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
IV. ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. DEMANS.....	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	4
2.1.2. Sınıflandırma.....	4
2.1.3. Tanı Kriterleri.....	5
2.2. ALZHEIMER HASTALIĞI.....	6
2.2.1. Tarihçe.....	6
2.2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.2.3. Etyoloji Ve Risk Faktörleri.....	8
2.2.3.1. Değiştirilemez genetik risk faktörleri:.....	8
2.2.3.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri.....	11
2.2.3.3. Koruyucu Faktörler.....	12
2.2.4. Patofizyoloji.....	12
2.2.5. Alzheimer Hastalığı'nda Etkilenen Alanlar.....	15
2.2.6. Klinik Bulgular.....	16
2.2.7. Öykü, Nörolojik Muayene ve Laboratuvar İncelemeleri.....	19
2.2.7.1. Biyobelirteçler.....	20

2.2.7.2. Tanı Kriterleri	21
2.2.8.Görüntüleme Yöntemleri	29
2.2.8.1. Beyin ¹⁸ FDG PET Görüntüleme	30
3. MATERYAL VE METOD.....	33
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	49
6. KAYNAKLAR.....	54
7. EKLER.....	66
EK 1 - Etik Kurul Onayı.....	66
EK 2 - Standardize Minimental Test.....	67
EK 3 - Klinik demans derecelendirme ölçeği (CDR).....	68

KISALTMALAR

CDR	: Klinik demans değerlendirme ölçeği
DSM-IV	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
NIA-AA	: National Institute on Aging-Alzheimer's Association
NFY	: Nörofibriler yumaklar
AH	: Alzheimer Hastalığı
EBAH	: Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
ApoE	: Apolipoprotein E
APP	: Amiloid prekürsör protein
Aβ	: β -amiloid
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
PSEN1	: Presenilin-1
PSEN2	: Presenilin-2
DM	: Diabetes Mellitus
IDE	: İnsülin degrade edici enzim
TBH	: Travmatik beyin hasarı
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
AAH	: Ailesel Alzheimer Hastalığı
MMSE	: Mini-Mental Durum Muayenesi
AAN	: Amerikan Nöroloji Akademisi
EEG	: Elektroensefalografi
NINCDS-ADRDA	: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
IWG	: International Working Group
HKB	: Hafif Kognitif Bozukluk
AH-D	: Alzheimer hastalığı demansı
NPD	: Nöropsikolojik değerlendirme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
FDG	: Florodeoksiglikoz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı tomografi
SUV	: Standardized uptake value
FTD	: Frontotemporal demans
DLB	: Lewy cisimcikli demans

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Demans nedenlerinin sınıflandırılması	4
Tablo 2: Alzheimer Hastalığı: Tanımlanmış genetik bölgeler	10
Tablo 3: Alzheimer Hastalığı'nın Klinik Belirtileri	18
Tablo 4: AH demansındaki biyobelirteçleri içeren kriterler.....	25
Tablo 5: Çalışma grubunun cinsiyete göre tanı ve yaş dağılımı.....	35
Tablo 6: Çalışma grubu bölge verileri	36
Tablo 7: Çalışma grubu cinsiyete göre amigdala bölgesi verileri	37
Tablo 8: Çalışma grubu yaşa göre amigdala bölgesi verileri	38
Tablo 9: Çalışma grubu tanıya göre amigdala bölgesi verileri.....	38
Tablo 10: Çalışma grubu cinsiyete göre hipokampus bölgesi verileri.....	39
Tablo 11: Çalışma grubu yaşa göre hipokampus bölgesi verileri.....	39
Tablo 12: Çalışma grubu tanıya göre hipokampus bölgesi verileri.....	40
Tablo 13: Çalışma grubu cinsiyete göre inferiorfrontal girus-orbital bölgesi verileri.....	40
Tablo 14: Çalışma grubu yaşa göre inferiorfrontal girus-orbital bölgesi verileri.....	41
Tablo 15: Çalışma grubu tanıya göre inferiorfrontal girus bölgesi verileri	41
Tablo 16: Çalışma grubu cinsiyete göre mezyal temporal bölgesi verileri.....	42
Tablo 17: Çalışma grubu yaşa göre mezyal temporal bölgesi verileri.....	42
Tablo 18: Çalışma grubu tanıya göre mezyal temporal bölgesi verileri	43
Tablo 19: Çalışma grubu cinsiyete göre posterior singulat bölgesi verileri.....	43
Tablo 20: Çalışma grubu yaşa göre posterior singulat bölgesi verileri.....	44
Tablo 21: Çalışma grubu tanıya göre posterior singulat bölgesi verileri	44
Tablo 22: Çalışma grubu cinsiyete göre preküneus bölgesi verileri.....	45
Tablo 23: Çalışma grubu yaşa göre preküneus bölgesi verileri.....	45
Tablo 24: Çalışma grubu tanıya göre preküneus bölgesi verileri	46
Tablo 25: Çalışma grubu cinsiyete göre superiorfrontal girus-dorsolateral bölgesi verileri	46
Tablo 26: Çalışma grubu yaşa göre superiorfrontal girus-dorsolateral bölgesi verileri	47
Tablo 27: Çalışma grubu tanıya göre superior frontal girus-dorsolateral bölgesi verileri ..	47
Tablo 28: Çalışma grubu SUV ile SD değerleri korelasyon verileri	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Amiloid prekürsör protein (APP) işlemi	10
Şekil 2: Tau proteininin fosforilasyon bölgesi ile mikrotübüldeki bağlanma yerinin yapısı. ...	14
Şekil 3: Alzheimer Hastalığı: Başlangıç semptomu olarak semptomların sıklığı.....	17
Şekil 4: Preklinik AH'nın evrelendirmesi	21
Şekil 5: Alzheimer hastalığı (AH) dinamik biyobelirteçlerini gösteren model	27
Şekil 6: Alzheimer hastalığı (AH) klinik eğrisi	28

ÖZET

Giriş ve Amaç: Alzheimer Hastalığı (AH) bellek ve kognitif fonksiyonların ilerleyici kaybına neden olan kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın patolojisinde amiloid plak oluşumuna neden olan beta-amiloid ve nörofibriler yumak oluşumuna neden olan tau proteini sorumlu tutulmuştur. AH için birçok biyobelirteç geliştirilmiş ve geçerlilik kazanmıştır. Eskiden biyobelirteç ile kastedilen sıvı analizleri iken günümüzde hem sıvı hem görüntüleme biyobelirteçleri ifade edilmektedir. Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografi (FDG-PET) glial hücreler ve nöronların glukoz kullanımını ölçmekte ve bu şekilde sinaptik disfonksiyonu yansıtmaktadır. Moleküler görüntülemedeki yeni gelişmelere göre; AH presemptomatik dönemde bile glukoz hipometabolizmasının gösterilmesine dayanan FDG-PET ile değerlendirilebilmektedir. Biyobelirteçler ayrıca demansın diğer sebeplerini dışlamada ve atipik prezentasyonlu veya klinik tanısı net olmayan AH tanısını desteklemede kullanılabilir. Bu nedenle biz de bu çalışmamızda; 2011 NINCDS (National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke) – ADRDA (Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association) tanı kriterlerine göre AH tanısı almış ve beyin FDG-PET görüntülemeleri mevcut olan hastaların klinik ile beyin moleküler görüntülemelerini retrospektif olarak karşılaştırmayı planladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine 2013-2016 yılları arasında başvurmuş ve NINCS-ADRDA klinik tanı kriterlerine göre AH ile uyumlu olan 74 hasta dahil edildi. Hastaların cinsiyet ve yaş farkı gözetmeksizin, ayırıcı tanı amacıyla Siemens Biograph 16.LSO.PET.BT cihazı ile çekilmiş FDG-PET görüntüleri incelendi. Siemens Syngo via MI neurology analysis kantitatif analiz programı kullanılarak hastalar Biograph HD (SMART NEURO AC) database veritabanında değerlendirildi. Hastalarda 7 bölgenin (amigdala, hipokampus, inferior frontal girus-orbital bölgesi, mezyal temporal, posterior singulat, preküneus, superiorfrontal girus-dorsolateral bölgesi) SUV_{max} değerleri ve FDG-PET görüntülerindeki bölgesel metabolizma farklılıklarındaki standart sapma değerleri karşılaştırıldı. Hastalar cinsiyet, yaş (65yaş altı ve 65 yaş üstü) ve hafif kognitif bozukluk (HKB) ve Alzheimer hastalığı demansı (AH-D) olmak üzere karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmada değerlendirilen 7 bölge sağ ve sol olmak üzere incelendi. Tüm bölgeler tek tek analiz edildiğinde hepsinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi ($p < 0.05$). Ayrıca incelenen bölgeler kadın-erkek, 65 yaş altı ve 65 yaş üstü, AH-D ve HKB olarak ikişerli gruplar halinde kendi içlerinde değerlendirildi. AH-D ve HKB hastalarının birbirleri ile karşılaştırılmasında her iki grupta da sağ posterior singulat ve preküneusta istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi ($p < 0,05$). Hastalar yaşa göre incelendiğinde anlamlı istatistiksel sonuç elde edilemedi. Bölgeler cinsiyete göre karşılaştırıldığında ise sadece sol mezyal temporal bölgede erkeklerde hipometabolizmanın anlamlı olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada AH klinik tanı kriterlerini karşılayan 74 hastanın tümünün moleküler görüntüleme bulgularının AH lehine olduğu, klinik tanı kriterleri ile moleküler görüntüleme tanımlarının yüksek korrelasyon gösterdiği izlenmiştir. Moleküler görüntüleme ile demans evresinden önce hastalığı tanıyabilmemiz tanı ve tedavi için önemli avantaj sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Alzheimer hastalığı, FDG-PET, biyobelirteç

IV. ABSTRACT

Introduction and Purpose: Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative disease that causes progressive loss of memory and cognitive functions. Beta-amyloid that causes amyloid plaques and tau protein causes neurofibrillary tangles are responsible for the pathology of the disease. Several biomarkers have been developed and validated. Formerly, biomarkers were referred to as fluid analysis but nowadays both fluid and imaging biomarkers are expressed. Florodeoxyglucose- positron emission tomography (FDG-PET) shows synaptic dysfunction by measuring glucose usage of the glial cells and neurons. According to new developments in molecular imaging, AD can be interpreted with FDG-PET that reflects glucose hypometabolism in the presymptomatic phase. Biomarkers also can be used to rule out other types of dementia and to support AD with atypical presentation or without certain diagnosis. In this study, we planned to compare retrospectively the patients clinical findings and molecular imaging who are diagnosed with AD according to 2011 NINCDS (National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke) – ADRDA (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) criteria and who had already FDG-PET imaging.

Material and Method: 74 patients, diagnosed with AD according to 2011 NINCDS - ADRDA criteria who admitted to Neurology department of İstanbul Bilim University Medicine Faculty in the years between 2013-2016, are included to the study. For the purpose of differential diagnosis, patients FDG-PET imagings, made with Siemens Biograph 16.LSO.PET.CT, are analyzed regardless of age and sex traits. The patients are studied in the Biograph HD (SMART NEURO AC) database using Siemens Syngo via MI neurology analysis quantitative analysis programme. Standard deviation of hypometabolism in the FDG-PET imaging and SUVmax ratios of seven regions (amygdala, hippocampus, inferior frontal gyrus-orbital part, mesial temporal, posterior cingulate, precuneus, superiorfrontal gyrus-dorsolateral part) are compared. The patients are studied by dividing into the differences of their sex, age (younger than 65 and older than 65), mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer Disease-dementia (AD-D).

Results: Seven regions evaluated in the study were examined as right and left. Statistically significant results were obtained when all the regions analyzed one by one ($p < 0.05$). Also

these regions are examined being male-female, younger than 65 and older than 65 , MCI and AD-D in their own. Comparison of the regions posterior cingulate gyrus and precuneus had significant statistical results between the patients MCI and AD-D ($p < 0.05$) but there was not a meaningful statistical result according to ages. When the patients checked against their sexes, there was an expressive hypometabolism only in the left mesial temporal region between male group ($p < 0,05$).

Conclusion: In this study, findings of the molecular imaging of all 74 patients, who met the clinical diagnostic criteria of AD, are consistent with AD and molecular imaging have a high correlation with the clinical diagnostic criteria. Knowing the disease before dementia phase with molecular imaging has an important advantage for the diagnosis and treatment.

Keywords: Alzheimer's disease, FDG-PET, biomarker

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demans, erişkin merkezi sinir sisteminin hasarlanması sonucu bilinç bulanıklığı olmaksızın birden fazla kognitif alanın bozulması, bununla ilintili olarak günlük yaşam aktivitelerinin eski düzeyinde sürdürülememesine neden olan, doğal seyri açısından kalıcı, sıklıkla da ilerleyici bir klinik tablodur (1).

Tüm dünyada, çoğunluğu 60 yaşın üstünde olmak üzere, tahmini 40 milyon kişinin demansı vardır ve bu oranın 2050 yılına kadar her 20 yılda iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir. Tahmini demans prevalansı; yaşlı popülasyona sahip olan batı Avrupa ve Amerika'ya göre, genç nüfusa sahip gelişmekte olan ülkelerde anlamlı olarak daha fazladır (2). Alzheimer hastalığı (AH); tüm demansların ana sebebidir ve 21.yy'da sağlığı tehdit eden önemli sorunlardan biridir.

AH'ye bağlı beyinde beta-amiloid yapımı ve birikiminin; enflamatuvar olaylar, oksidatif stres, nörofibriler yumaklar, sinaptik kayıp ve nörotransmitter eksikliği ile birlikte olan nöronal ağlarda disfonksiyondan oluşan nörodejeneratif olaylar kaskadını tetiklediği varsayılmaktadır (3). Senil plak ve nörofibriler yumak olarak adlandırılan amiloid lezyonların varlığı AH beyninin nöropatolojik özelliğidir (4). Amiloid beta peptid ($A\beta$) ve tau proteini sırasıyla senil plak ve nörofibriler yumakları oluşturmaktadır. Bu amiloidojenik moleküllerin AH patogenezinde ve nörodejenerasyonla ilişkili olduğu bilinmektedir. Birçok araştırmanın desteklediği nosyon; amiloidojenik maddeler tarafından tetiklenen moleküler olayların nöronal ölüm ve kognitif yıkıma neden olmasıdır (5).

Yakın zamana kadar AH'nin patolojik değişiklikleri in vivo olarak ölçülememekteydi ve hastalığın kesin tanısı otopsi çalışmaları ile konabilmekteydi (6). Fakat Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-CT) gibi biyobelirteçlerin geliştirilmesi ile beyindeki hasarın erken dönemde tanınması sağlanmaktadır. AH için esas olan beyin omurilik sıvısı (BOS) biyobelirteçlerinden $A\beta_{42}$ kortikal amiloid birikimini, total tau proteini nörodejenerasyonun yoğunluğunu, fosforile tau nörofibrilar patolojik değişiklikleri yansıtmaktadır. Bu biyobelirteçler; hafif kognitif bozukluk (HKB) evresinde olan AH hastalarında 85-90% sensitif ve spesifik olup yüksek tanı değerine sahiptirler (7,8).

Yalnızca klinik temele dayalı olarak yapılan yanlış tanıların sıklığı biyobelirteçlerin dahil edildiği kriterlerin ihtiyacını vurgulamaktadır (9). Moleküler görüntülemedeki yeni gelişmelere göre; AH'nin presemptomatik dönemdeki tanı ve tedaviye yönelik olarak hastalığın ana patolojisi olan amiloidoz birikimi gösterilmektedir. Birçok klinik çalışmada yüksek sensitiviteye sahip olması ve invazif olmaması nedeni ile PET tercih edilmektedir. PET ile florodeoksiglikoz (FDG) kullanımının non-invazif olarak değerlendirilmesi; AH ve HKB gibi birçok nörodejeneratif hastalıkta defisit göstermektedir (10). FDG-PET glial hücreler ve nöronların glukoz kullanımını ölçmekte ve bu şekilde sinaptik disfonksiyonu yansıtmaktadır. Bu sebepten, normal FDG-PET görüntülemesi aslında nörodejeneratif hastalıkları dışlamaktadır (11). Tam tersine, pozitif PET taramasında temporoparietal ve posterior singulat paterni AH lehine iken anterior veya asimetrik her ikisi birlikte iken frontotemporal demans lehine değerlendirilmektedir. Sonuç olarak; demans hastalarında FDG-PET taramasının doğru yorumlanması sadece tek bir bölgenin hipometabolizmasının varlığı veya yokluğuna değil, tüm korteksin hipometabolizma paternine göre değerlendirilmesine dayanmaktadır (12).

Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri 1984 yılında NINCDS-ADRDA tarafından belirlenmişti. Bu kriterler; AH'nin klinikopatolojik bir entite olduğunu göstermekten (13), klinik bulgular ve patolojik bulguların aynı anda varolmayacağı artık netlik kazanmaktadır. Görünür bir semptom olmadan da yaygın amiloid plakları olabilmektedir (14-16). AH için birçok biyobelirteç geliştirilmekte ve geçerlilik kazanmaktadır (17). Eskiden biyobelirteç ile kastedilen, sıvı analizleri iken günümüzde hem sıvı hem görüntüleme biyobelirteçleri ifade edilmektedir.

2011 NIA-AA yeni tanı kriterlerine göre; AH'deki biyobelirteç bozuklukları farkedilir klinik semptomlardan yaklaşık 10-20 sene önce başlamakta ve klinik kötüleşme bu biyobelirteçlerin ilerleyici kötüleşmesine paralel olarak seyretmektedir (18-21). Biyobelirteçler, AH doğru tanısını koymada kesinliği arttırmak için kullanılmaktadır. Bu doğrultuda yeni kriterlere; "AH patofizyolojik süreçle birlikte olan muhtemel AH" ve "AH patofizyolojik süreçle birlikte olan olası AH" yeni iki kategori eklenmiştir (6).

Biyobelirteçler demansın diğer sebeplerini dışlamak ve atipik prezentasyonlu veya klinik tanısı net olmayan AH tanısını desteklemede kullanılabilir. Erken evrede AH tanısı koyma girişimi, pre-klinik AH, prodromal AH veya HKB gibi yeni medikal

terminolojilerin kullanılmasına yol açmıştır (22,23). AH riskinin erken tanınması, hastalığı önleyici ve daha etkin bir tedavi sağlarken, hastalığın prevalansını azaltacak derecede semptomların başlangıcında gecikmeye neden olmaktadır (24).

Çalışmamıza, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine 2013-2016 yılları arasında başvurmuş ve NINCS-ADRDA klinik tanı kriterlerine göre AH ile uyumlu olan 74 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ve cinsiyet ayırtetmeksizin FDG-PET görüntüleri kantitatif analiz programı kullanılarak taranmıştır ve belli bölgelerin veritabanına göre standart sapma değerleri istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Biz de çalışmamızda; 2011 NINCS-ADRDA tanı kriterlerine göre AH tanısı almış ve beyin FDG-PET görüntülemeleri mevcut olan hastaların klinik ile beyin moleküler görüntülemelerini karşılaştırdık. Böylelikle AH'nin diğer demans tiplerinden ayırıcı tanısının yapılmasında ve HKB döneminde tutulan bölgeye göre prognoz tayininde yol gösterici olmasını amaçladık

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEMANS

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Demans; erişkin merkezi sinir sisteminin hasarlanmasına bağlı olarak ortaya çıkan zihinsel yeteneklerde bozulmadır. Kelime kökeni olarak Latince'den türemiştir. Latince'de 'mens' 'zihin' anlamına gelmektedir ve önüne aldığı olumsuzluk eki nedeniyle 'yerleşmiş, edinilmiş zihnin sonradan yitilmesi' anlamını taşımaktadır.

Demans kavramının ilk kez 1801'de Fransız doktor Philippe Pinel tarafından ilerleyici zihin karışıklıkları gösteren 34 yaşındaki bir hasta nedeniyle ortaya atıldığı bilinmektedir. Pinel hastasına otopsi yapmıştır ve makro düzeyde iki bulgu saptamıştır: beyinde su oranı artmıştır ve beyin küçülmüştür. Yüz yıl sonra Alzheimer, Pinel'in bu makroskopik bulgularına iki temel mikroskopik bulgu ekleyecektir (1).

2.1.2. Sınıflandırma

Tablo 1: Demans nedenlerinin sınıflandırılması (25)

Primer(Nörodejeneratif)	Sekonder
Alzheimer Hastalığı Frontotemporal demans Pick hastalığı Non-spesifik fokal atrofiler Kromozom 17 - FTD ALS-FTD Hareket bozukluğu ve demans -Lewy Cisimcikli Demans -Parkinson Hastalığı Demansı -Progresif supranukleer felc -Huntington hastalığı -Kortikobazal dejenerasyon -Spinocerebellar ataksiler (bazı formları) -ALS-Parkinson-demans kompleksi -Wilson hastalığı -Multistem atrofi -Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon Prion hastalıkları -Creutzfeldt-Jacob hastalığı -Gerstmann-Straussler Scheinker -Fatal familyal insomni Diğer -Noronal seroid lipofuskinozis -Gaucher hastalığı -Niemann-Pick hastalığı -“Arjinofilik grain” hastalığı -Mitokondriyel hastalıklar	Vasküler demans -Multi-infarkt demans -Binswanger hastalığı -Stratejik infarkt demansı -Serebral otozomal dominant arteriopati subkortikal infarktlar (CADASIL) -Postanoksik iskemik demans Normal basıncılı hidrosefali Toksik-Metabolik demanslar -Wernicke-Korsakoff hastalığı -B12 vitamin eksikliği -Nikotinik asit eksikliği -Hipotiroidi -Kronik karaciğer hastalığı İlaçlar Alkolizm Enfeksiyonlar -Herpes Simplex ansefaliti -Nörosifiliz -Kronik menenjitler -Subakut sklerozan panensefalit -Progresif multifokal lokoensefalopati -HIV-demans kompleksi Whipple hastalığı Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar ve travma -Neoplazi -Subdural hematom -“Dementia pugilistica” Otoimmün-inflamatuvar hastalıklar - Multipl skleroz -Behçet hastalığı -Sarkoidoz Sistemik vaskülitler - Primer sinir sistemi vaskülit -Paraneoplastik limbik ensefalit -Nonvaskülitik otoimmün inflamatuvar -Meningoensefalit

2.1.3. Tanı Kriterleri:

Demans, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin tanıya yönelik destekleyici kanıt olmalarından dolayı klinik olarak tanı almaktadır. Tanıda dikkatli bir anamnez rol oynamaktadır. Klinik pratikte bu da hasta yakını ile yarı-yapılandırılmış bir görüşme neticesinde elde edilir (örneğin, klinik demans değerlendirme ölçeği (CDR)). Tanıda ayrıca detaylı tıbbi ve nörolojik muayene, yatak başı kognitif testi içeren düzgün bir mental durum incelemesi kullanılmaktadır (26).

Demans tanısı sıklıkla Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4.baskı kriterlerine (DSM-IV) (27-29) göre konmakta olup hafıza ve lisan, praksi, ruhsal ve yürütme fonksiyonlarından birinde bozulmayı içermektedir. Bu bozuklukların sosyal ve profesyonel hayatı bozacak kadar ciddi olması ve deliryum veya başka bir tıbbi, nörolojik veya psikiyatrik durumun sonucu olmaması gerekmektedir. Hafızada bozukluk birçok hastada olmasına rağmen, hafıza bozukluğu olmadan da en az iki kognitif alanda hasar ve tabiki diğer kriterlerin karşılanması ile de tanı konabilmektedir. Hafıza kaybının baskın şikayet olmadığı demans hastaları da büyük cohort çalışmalarında gösterilmiştir (30,31).

DSM-V'e göre AH majör ve hafif nörokognitif hastalıklar (NKH) olarak isimlendirilmektedir. NIA-AA'nın tersine DSM-V kriterlerinin araştırmalardan ziyade öncelikle klinik kullanımda tercih edilmesi istenmektedir ve böylelikle prelinik AH bu sınıflamada yer almamaktadır. AH'de demans tanısı (hafif NKH) için bir tanesinin mutlaka hafıza olduğu en az iki kognitif alanda ileri derecede yetersizlik gerekmektedir. Alzheimer Hastalığı'ndaki HKB (Hafif NKH) için hafıza ve diğer alanlarda orta seviyede yetersizlik olması beklenmektedir (32).

2011 NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association) demans için yeni çekirdek tanı kriterlerine göre kognitif ve davranışsal semptomlara ek olarak (6);

- İşte ve günlük aktivitelerdeki bağımsız fonksiyonlarda zorlanma.
- Performanslarında öncesine göre düşüş.
- Deliryum veya majör psikiyatrik bir hastalıkla açıklanamaması.

- Hasta ve yakınından alınan bilgi, yatakbaşı mental durum incelemesi veya nöropsikolojik test sonucunda kognitif etkilenmenin saptanması. Rutin anamnez ve yatakbaşı mental muayenenin güvenli tanı koyduramadığı zamanlarda nöropsikolojik test uygulanmalı.
- Kognitif ve davranışsal bozulmanın aşağıdakilerden en az ikisini içermesi:
 - Yeni bilgi edinmede ve hatırlamada bozulma – tekrarlayan sorular ve cümleler, kişisel eşyaların yer değiştirmesi, olayları ve randevuları unutma, tanıdık bir yerde kaybolma.
 - Kompleks olayları anlama ve başatmede bozulma - güvenlik risklerini anlamada zorluk, para hesabı yapmada zorluk, karar verme yetisinde bozulma ve kompleks ve sıralı aktiviteleri yapamama.
 - Görsel-uzamsal kabiliyetlerde bozulma - yüzleri veya nesnelere tanınamama, basit aletleri kullanamama veya giyinememe
 - Dil fonksiyonlarında bozulma (konuşma, okuma, yazma) - konuşurken sık kullanılan kelimeleri düşünmede zorluk, tereddüt etme ve konuşma, heceleme ve yazmada bozukluk
 - Kişilik veya davranış değişikliği - motivasyon bozukluğu, iştah artışı, araba kullanamama, sosyal geriçekilme, önceki aktiviteler karşı isteksizlik, empati kaybı, kompulsif ve obsesif davranışlar ve sosyal olarak kabul görmeyen davranışlar

2.2. ALZHEIMER HASTALIĞI

2.2.1. Tarihçe

Antik çağlardan beri yaşa bağımlı ilerleyici kognitif yıkım biliniyor olsa da, Alois Alzheimer tarafından "tuhaf" demans sendromu ile ilişkili nöropatolojik bir vaka bildirilmiştir. Münih'te bir psikiyatrist olan Dr. Alzheimer (33), 1901 yılında kognisyon ve oryantasyon bozukluğu, hezeyan, afazi ve davranış bozukluğu geliştiren 51 yaşındaki Auguste D. isimli kadın hastayı klinik vaka olarak hastalığı tanımlamada sunmuştur. 1906

yılında hastanın post-mortem yapılan incelemesinde belirgin derecede kortikal atrofi ve nöropatolojik değişiklikler gözlenmiştir ve presenil demans ile ilişkilendirilmiştir. Kraepelin tarafından 1910 yılında bir ders kitabında "Alzheimer hastalığı" olarak hastalığın ismi kullanılmıştır. Daha sonraları, 1911 yılındaki yayında, Dr. Alzheimer günümüzde hastalığı tanımlayan nörofibriler yumaklar (NFY) ve senil plaklar olarak bilinen histolojik detayları tarif etmiştir (34).

2.2.2. Epidemiyoloji

Demans tipleri arasında ileri yaşlarda en sık görülen tipi AH olup kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve inmeden sonra 65 yaş üzerinde ölüm nedeni olarak 4.sırada yer almaktadır (35). AH gelişiminde riskler multifaktöryel olsa da en büyük risk faktörü yaşlanmadır (36). 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 4 milyon kişinin AH olduğu ve bu sayının 2050'de 14 milyona ulaşacağı tahmin edilmekteydi. AH insidansı yaş ile doğrudan ilişkilidir ve 65 yaşından sonra her 5 yılda insidans ikiye katlanmaktadır. Prevalans da aynı şekilde ikiye katlanmakta ve yaşamın en çok yedinci ve sekizinci on yılında hastalığın sıklığı artmaktadır (37-39). 85 yaşından sonra AH yıllık insidansı %6-8 (40) , batı ülkelerinde prevalansı %24-33 olarak bulunmuştur (41). Doğurganlıkta azalma ve uzun ömür beklentisi nedeniyle popülasyon yaşlandıkça AH tanılı kişi sayısının da artması öngörülmektedir (42). Daha yüksek risk ve uzun ömre sahip olmalarından dolayı AH tanılı hastaların çoğunluğu kadınlardan oluşmaktadır (33).

ABD'de 2015 yılında yaklaşık olarak 5.3 milyon kişinin AH olduğu, bunlardan 5.1 milyon kişinin 65 yaş ve üstünde, 200000 kişinin ise 65 yaşından genç olarak Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı (EBAH)'na bağlı olduğu tahmin edilmektedir (43-45). 2010 yılında demansın tüm dünyada 35.6 milyon kişiyi etkilediği, bunların çoğunun AH'ye bağlı olduğu ve bu sayının her 20 yılda iki katına çıkacağı tahmin edilmekteydi (46). AH insidansının genel olarak Kuzey Amerika ve Avrupa'dan daha çok ekonomik gelişmişlik düzeyi düşük ülkelerde az olduğu görülmektedir fakat Çin, Hindistan ve Latin Amerika'da prevalansta keskin artışların olduğu tahmin edilmektedir (41,47).

Ülkemizde yapılan kapsamlı bir epidemiyolojik çalışmada AH prevalansı 70 yaş üzerinde yaklaşık %10 olarak saptanmıştır (48). Bu yüzde ülkemizin demografik yapısına

uygulandığında Türkiye'de 300000-350000 civarında Alzheimer hastası olduğu düşünülmektedir (1).

2.2.3. Etiyoloji Ve Risk Faktörleri

AH'nın etiyolojisi henüz bilinmemektedir ve çoğu nörodejeneratif hastalıktaki gibi genetik ve çevresel faktörlerin etiyojide rol aldığı düşünülmektedir (1). Epidemiyolojik verilerle net olarak gösterildiği gibi, AH gelişiminde en önemli risk faktörü ilerleyen yaştır. AH her ne kadar ileri yaş grubunun hastalığı olarak bilinse de, yeni kanıtlara göre erken yaşta maruziyete bağlı olarak hastalığın klinik görünümü de etkilenebilmektedir (49). Çok erken yaşta görülmesinin sebebi genetik etkilerdir ve intrauterin yaşamda başlayabilmektedir. Hastalık oluşumuna sebep olan genetik yatkınlık ve mutasyonlar tanımlanmıştır. AH nöropatolojik değişikliklerine sebep olarak erken yaşta gözlenmesinin diğer nedenleri; kafa travması (50-53), obezite ve insülin rezistansı (54,55) ve bilinen diğer vasküler risk faktörleridir (56-59).

Genetik özellikli AH'ye göre "ailevi yatkınlık" ve "Mendelian geçişli monogenik AH" olarak iki grupta incelenmektedir. Ailevi yatkınlık; birinci derece akrabalarında AH bulunan kişilerin hastalık riskinin 2-3 kat artmasıdır. Bu, yaşam boyu AH'ye yakalanma riskinin bu kişilerde toplum ortalaması olan %10'dan yaklaşık %20'ye çıkması anlamına gelmektedir (1).

AH'nin değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri çok önemlidir çünkü hastalık süreci başlamadan anlamamızı ve artmış risk altındaki kişileri belirlememizi sağlar (60).

2.2.3.1. Değiştirilemez genetik risk faktörleri:

1-Apolipoprotein E:

Apolipoprotein E (ApoE), 34-kDa ağırlığında astrositik bir proteindir ve 19. kromozomda kodlanır. E2, E3, E4 izoformları olmak üzere ApoE'nin 3 aleli vardır. ApoE'nin santral sinir sistemindeki en belirgin görevi; ApoE reseptörleri ile kolesterolün nöronlara taşınmasıdır. E4 aleli AH için en büyük risk faktörüdür. ApoE2'nin koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (61). AH vakalarının yaklaşık %40'ında ApoE4 gösterilmiştir. ApoE3 toplumda %60 oranında saptanarak en sık gözlenen formu olup AH

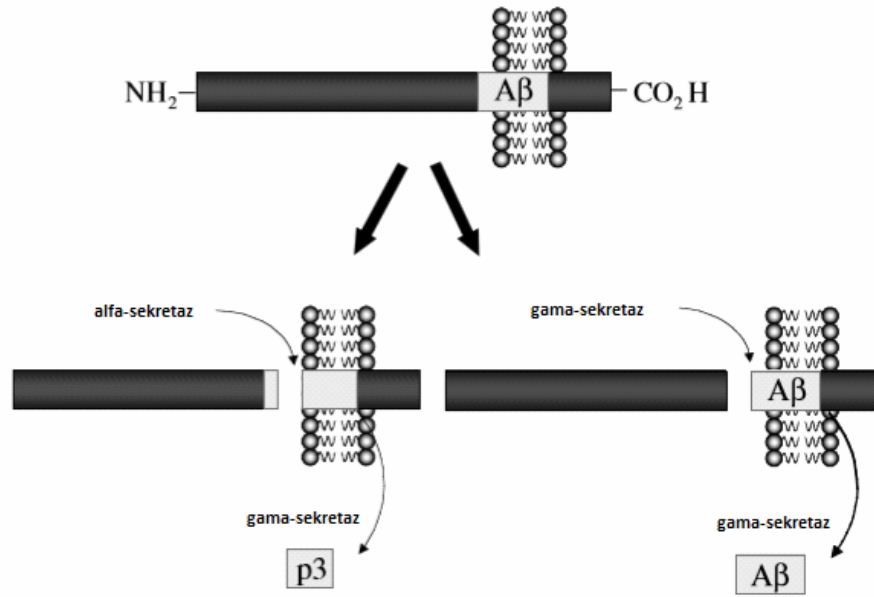
için risk oluşturmaz (60). ApoE4 homozigot olanlarda AH riski 15 kat, heterozigot olanlarda ise 3 kat artmıştır (1). ApoE4 pozitifliği olan hastaların ApoE3 olanlara göre çocukluk dönemlerinde zayıf kognitif performansları olduğu ve daha erken yaşta hastalık geliştirdikleri belirtilmiştir (62). Toplum temelli bir çalışmada; kafa travması öyküsü olup ApoE4 aleli taşıyan hastaların AH geliştirme riski 10 kat artmışken, alel pozitifliği olmayanlarda risk 2 kat artmış olarak bulunmuştur (51).

2-Amiloid Prekürsör Proteini ve Presenilin:

Erken Başlangıçlı AH (EBAH) 65 yaşından önce başlangıçlı olup AH vakalarının yaklaşık %1'inden azını oluştururlar. Amiloid prekürsör protein (APP), presenilin-1 ve presenilin-2 genlerindeki otozomal dominant mutasyonlara bağlı olarak gelişir (63).

APP 21.kromozomda kodlanan bir hücre membran proteinidir (60). Önce b-sekretaz sonra gama-sekretaz ile kesilmesi sonucu β -amiloid proteinini meydana getirir (Şekil 1). Bu olay esas olarak beyinde gerçekleşir ve beyin omurilik sıvısına plazmaya göre daha fazla geçer. β -amiloid40 (A β 40) en çok gözlenen proteindir fakat A β 42 beyinde amiloid birikiminde temel rol oynar. Normal şartlarda APP'nin hücre membranının dışına sarkan uç parçası kesilir fakat çevresel, hücre yaşlanma ve genetik mutasyonlara bağlı olarak APP daha distalden kesilerek amiloid-beta 1-42 meydana gelir. Bu amiloid parçalanamaz ve oligomerize olarak birbirleriyle "beta-tabakası" şeklinde bağlantı oluşturarak çözünemez hale gelirler. AH'lerde amiloid proteinlerinin plaklar içinde depolanmasıyla beyin omurilik sıvısına (BOS) geçişte azalmaya bağlı olarak A β 42'nin BOS değerleri normale göre azalmış olarak saptanır (1).

Presenilin gama-sekretazın aktif tarafına bağlanarak görev yapan proteinlerden biridir. Böylelikle presenilin mutasyonlarına bağlı olarak enzim aktivitesi değişir ve amiloid-beta 1-42 üretimi artar. Presenilin-1(PSEN1) 14.kromozomda (64), presenilin-2(PSEN2) 1.kromozomda (65) kodlanır. En sık gözlenen PSEN1 mutasyonudur ve genetik taramalarda %10'dan fazlasında gösterilmiştir (66). Presenilin mutasyonları ailesel AH vakalarının çoğunluğundan sorumludur (63).



Şekil 1: Amiloid prekürsör protein (APP) işlemleri. Bir transmembran proteini olan APP, alfa ve beta sekretazlardan tarafından kesilerek p3 ve büyük bir amino-terminal uç veya beta ve gama sekretazlardan tarafından kesilerek Aβ40 ve Aβ42 içeren Aβ peptidlerini ve büyük bir amino-terminal uç ortaya çıkarır. Aβ, AH beynindeki amiloid plakların majör komponentidir (33).

Tablo 2: Alzheimer Hastalığı: Tanımlanmış genetik bölgeler (67). AH, Alzheimer hastalığı; APP, amiloid prekürsör protein; PS1, presenilin 1; PS2, presenilin 2; APOE, apolipoprotein E; SORL1, nöronal sortilin-ilişkili reseptör

Kromozom	Kodlanan gen	AH ile birliktelik (%)
21	APP	<1
14	PS1	1-5
1	PS2	<1
19	APOE	50
11	SORL1	?

3- Down Sendromu

Down sendromu, 733 canlı doğumda bir görülme insidansına sahip olarak en sık gözlenen kromozomal anomalidir ve trizomi 21 ile karakterizedir. APP 21.kromozomda kodlandığından dolayı Down sendromunda trizomiye sekonder 3 kopya APP üretilir. Aβ üretimine bağlı neden EBAH geliştiğinin mekanizmalarından birinin bu şekilde düşünülmektedir (60). Her Down Sendromlu hastada demans gelişirse de bu hastalarda demans prevalansının yaşamın altıncı dekadında %50'lere ulaştığı tahmin edilmektedir

(68). Ayrıca, Down Sendromlu çocuğu olan ve 35 yaşından önce doğum yapanlarda AH riski artmıştır (69).

2.2.3.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

1- Kardiyovasküler sebepler:

Birçok kanıtta göre kardiyovasküler hastalıklar demans riskini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalara göre, klinik veya subklinik kardiyovasküler hastalığı olan kişilerin daha kötü kognitif fonksiyonlarının olduğu gösterilmiştir (60). Gözlemsel çalışmaların genellikle gösterdiği sonuç; hipertansiyona bağlı sırasıyla kan damarlarındaki harabiyet, protein ekstrasvazasyonu, nöronal hasar ve sonuçta Aβ birikiminin neticesinde artmış kognitif yıkım ve AH olasılığıdır (70).

2- Diabetes Mellitus:

Diabetes Mellitus (DM), kognitif yıkım ile ilişkili olup ileride AH gelişimini artırır. Tip 2DM için yapılan gözlemsel çalışmalara göre bu hastalarda AH riski yaklaşık iki kat artmış olarak bulunmuştur. Kognitif yıkımı ve AH olan 55 yaşından büyük 824 kişide yapılan bir çalışmada, DM olanların ortalama 5,5 yıl sonra AH geliştirme riski %65 olarak bulunmuştur.

Aβ'nin klirensinde görev alan insülin degrade edici enzim (IDE); tip 2DM hastalarında periferdeki insülini parçalamada görev almaktadır (1). Aβ ve insülinin, IDE için yarışmasına bağlı olarak Aβ'nin birikimi rol oynamaktadır. Bu sebepten; DM ve kognitif etkilenmesi olan ve hatta AH olanlarda kullanılan antidiyabetik tedavilerin kognisyonda düzelme olduğu gösterilmiştir (60).

3- Travmatik Beyin Hasarı:

Travmatik beyin hasarı (TBH) olanlarda ortalama yaşam beklentisi anlamlı derecede kısalmıştır ve çoğunda hayat kalitesini düşürecek derecede kronik nörolojik ve psikolojik sekel saptanmaktadır. Kafa travmasından sonra nörodejeneratif olay gelişimini gösteren sendromun belirlenmesi ilk olarak "boksör demansı" ile olmuştur. Bu sendromda

profesyonel boksörlerin kafalarına aldıkları tekrarlayan ölümcül yumruk darbeleri sonrası gelişen dejeneratif değişiklikler tanımlanmıştır (60). Bu sendrom günümüzde kronik travmatik ensefalopati olarak isimlendirilmektedir ve gazı ve profesyonel ve amatör temas oyuncularında görülmektedir (71). TBH'nın AH gelişiminde en önemli çevresel risk faktörü olduğu düşünülmektedir (72).

2.2.3.3. Koruyucu Faktörler

Genel olarak antiinflamatuar olan çevresel etkilerin AH gelişme riskini azalttığı görülmektedir. Düşük kalorili diyetlerin, serbest radikal gelişimini azalttığı, beyinde nörojenezi ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) üretimini artırarak sağlıklı beyin yaşlanmasına neden olduğu bilinmektedir (73).

Kognitif uyarımların ve yüksek eğitim düzeyinin de koruyucu olduğu düşünülmektedir. Fiziksel egzersizin demans gelişimini azalttığı ve demans hastalarında kognisyonda ilerleme gösterdiği saptanmıştır (60, 74).

2.2.4. Patofizyoloji

1970'lerin sonunda AH olanların serebral korteksinde şiddetli kolinerjik eksiklik gözlenmiştir. Bu eksikliğin kaynağı; hipokampus ve neokortekse uzanan önbeyin bazalindeki (Meynert'in bazal nükleusu) kolinerjik nöronların azalmasıdır. Hayvanlar üstünde yapılan anatomik çalışmalar ve hayvanlar ve insanlar üstünde yapılan farmakolojik çalışmalar, bu kolinerjik gerekliliğin öğrenme ve hafıza için olduğunu göstermiştir. Bu gözlemlere göre, AH tedavisinde santral kolinerjik sistemin desteklenmesi gerektiği hipotezi ortaya çıkmıştır. Bu yaklaşım nörotransmitter eksikliği ile seyreden diğer nörodejeneratif hastalıklarda (Parkinson Hastalığı'nın tedavisinde levo-dopa olarak dopaminerjik takviye) anlamlı derecede başarı göstermiştir (33).

Mikroskopik olarak nöron kaybı ve büyük kortikal nöronlarda büzüşme görülmektedir. Klinik ölçümlere göre sinaptik kaybın demans ile yakından ilişkili kritik bir patolojik değişim olduğu saptanmıştır. Bu hücre kayıpları, büyük doku örneklerinde gözlenen jeneralize kortikal atrofiyle ilişkilendirilmiştir. Hastalığın ileri evrelerinde kortikal incelmeye sekonder olarak sulkuslarda genişleme, girus atrofisi ve ventriküler

dilatasyon gözlenir. Tipik olarak, oksipital uçlarda hafif, öncelikli olarak hipokampus ve amigdala atrofi nedeniyle lateral ventrikülün temporal boynuzunda dilatasyon belirgindir (75).

Hücre kaybı dışındaki histolojik özellikleri ilk olarak Alzheimer tarafından tanımlanmış olan miliyer cisimler ve yoğun fibril yumaklarıdır (76). Bunlar artık sırasıyla, senil veya nöritik plaklar ve NFY olarak adlandırılmaktadır (67). Nöritik plaklar amiloid bir çekirdekten oluşan ekstraselüler yapılardır (77).

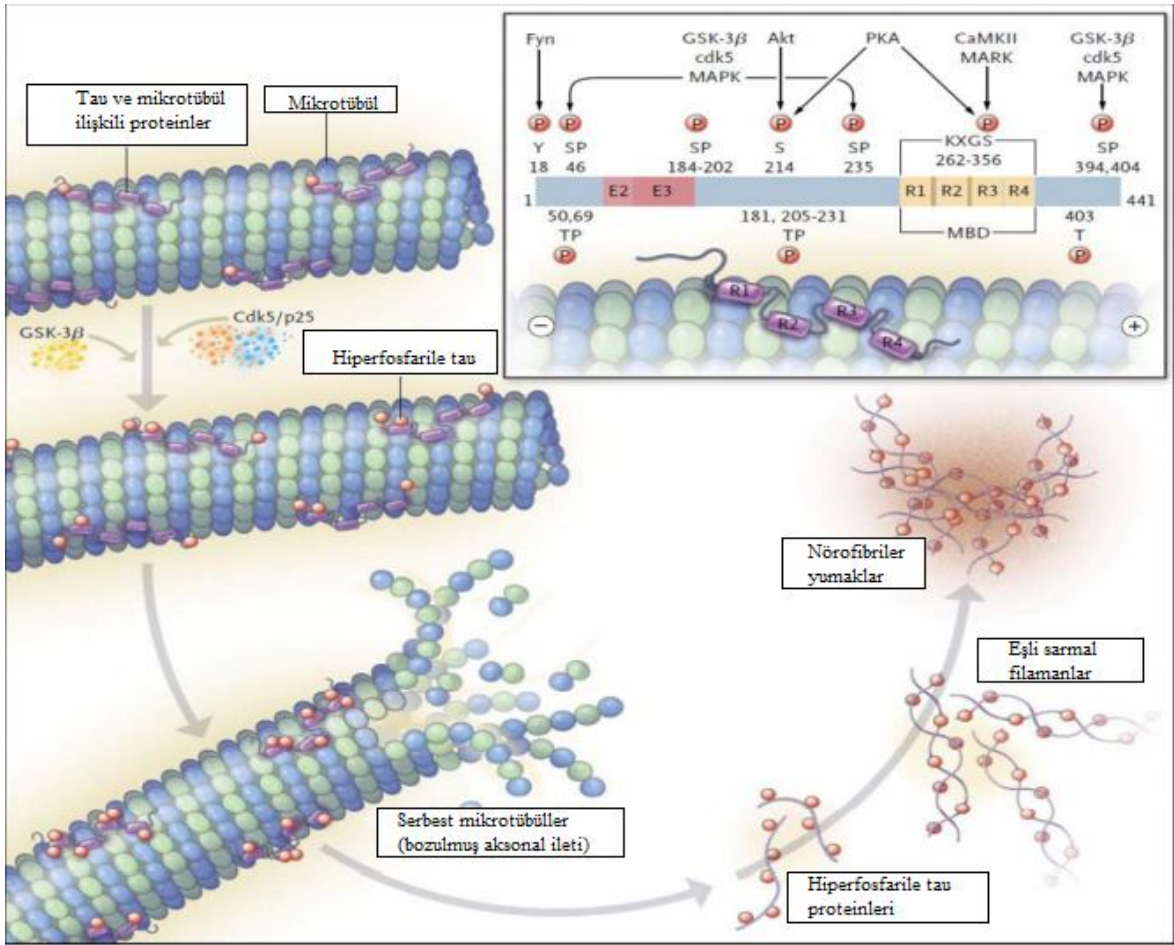
1980 ve 1990'ların sonunda gen mutasyonlarının bulunması familial AH ile ilişkilendirilmiş ve bu genlerin etkilerinin gösterildiği bir çalışmaya göre AH'de amiloid kaskad hipotezi ortaya çıkmıştır. Bu hipotez AH'ye neden olan A β yapımı ve amiloid depolanmasını göstermektedir (33). Amiloid kaskad hipotezine göre A β depolanması hastalığın başlangıcındaki esas tetikleyici olaydır ve sırasıyla tau proteini aracılığıyla nöral hasar, nöronal hücre ölümü ve demans tablosuna neden olmaktadır. (78)

21.kromozomda kodlanan ve hücre membran proteini olan APP (79), alfa,beta ve gama sekretazlar olmak üzere üç farklı proteolitik enzimin yürüttüğü post-translasyonel modifikasyona uğrarlar (63). Alfa-sekretaz APP'nin amiloid ucundan keser ve beta-amiloid yapımında görev almaz. Beta-sekretaz APP'den beta-amiloidin N-terminal ucunu serbestleştirir ve gama-sekretaz ise APP'nin transmembran bölgesindeki C-terminal ucunu serbestleştirir. Beta ve gama sekretazların kesim işlemleri sonucunda kalan proteolitik parçalar A β 40 ve A β 42'dir. Bu amiloidojen peptidler arasındaki fark C-terminal uçlarındaki iki aminoasittir (80).

A β 42, çözünür A β izoformlarının yapısal değişikliğe uğramasına neden olarak bunların da yanlış katlatılmasına sebep olur (81). A β depolanması ve diffüz plak yapımı lokal mikroglial aktivasyon, sitokin salınımı, reaktif astrositoz ve multi-protein enflamatuvar yanıtı yol açmaktadır. Ayrıca akson,dendrit ve nöronal hücre gövdesiyle ilişkili olan sinaps kaybı, nöron kaybı ve yaygın serebral atrofi gibi çok yönlü biyokimyasal ve yapısal değişiklikler de AH'de gözlenmektedir (82).

NFY, baskın olarak hiperfosforile tau proteininden oluşan intranöral sitoplazmik inklüzyonlardır. Tau proteini mikrotübül bağlanmasında görev alan normal bir ekzonal proteindir (82). Tau proteininin yapısı hiperfosforilasyonla bozulur ve buna bağlı olarak

mikrotübüller görev yapamazlar ve hücre işlevlerinde bozulma ve hücre ölümü ile sonuçlanan bir sürece giderler (1). Ubikuitin ve nörofilaman proteinlerinin NFY yapımında az katkısı olmaktadır. Nöritik plaklar gibi NFY da anormal agregasyon göstermektedirler. Hastalığın erken dönemlerinde NFY'nin dağılımının transenthorial başlayıp sonra hipokampus, amigdala ve neokortekse yayılması, bu patolojik değişikliklerin bölgesel seçiciliğini kanıtlamaktadır (84). Amiloid plak yükünden farklı olarak, NFY yapımının hafıza kaybı gibi spesifik defisitlerle ilişkili olduğu görülmektedir (85).



Şekil 2: Tau proteininin fosforilasyon bölgesi ile mikrotübüldeki bağlanma yerinin yapısı: Tau proteininin glikojen sentaz kinaz 3β (GSK-3β), siklin-bağımlı kinaz (cdk5) tarafından hiperfosforilasyonunun mikrotübüllerin serbestleşmesi ve sonrasında tau proteininin ayrılarak ikili sarmal filamanlar şeklinde agregasyonu ile sonuçlanması (86).

1991'de John Hardy ve çalışma arkadaşları Ailesel Alzheimer Hastalığı (AAH) olan nadir vakaların APP genindeki hatalı mutasyondan kaynaklandığını bulmuşlardır. Sonradan diğer AH ailelerinde farklı birçok sayıdaki APP mutasyonu bulunmuştur fakat ilk bulunan mutasyon hala daha en sık mutasyondur. Bu mutasyonlar iki gruba ayrılmıştır: EBAH'a neden olanlar ve AH ile birlikte veya AH olmadan gelişen serebral amiloidoza neden olanlardır. Serebral amiloidoza neden olan mutasyonlar APP'nin beta-amiloid bölgesinde kümelenmişken, EBAH'a neden olan ise transmembran bölgesindeki gama-sekretazın kesim alanında kümelenmiştir (80).

2.2.5. Alzheimer Hastalığı'nda Etkilenen Alanlar

Görüntüleme sonuçlarına göre AH'de en sık etkilenen bölgeler hipokampus, amigdala, entorinal korteksi içine alan medyal temporal bölgesi olarak bilinmektedir. Hastalığın ileri dönemlerinde temporo-parietal ve sonrasında frontal asosiasyon kortekslerinin de dahil olduğu gösterilmektedir (1).

Hipokampus temporal lobun tabanında yer almaktadır ve yeni edinilmiş bilgilerin sağlamlaştırılmasında önemli rol oynamaktadır. Tam tersine uzun-süreli hafızada temporal korteksin rol aldığı bilinmektedir.

Konuşmadan sorumlu olan lisan bölgesi frontal lobun merkezinde bulunmaktadır ve Broca merkezi olarak isimlendirilmektedir. Lisanın algılandığı alan ise parietal ve temporal lobların birleştiği alandadır ve hem sözel hem yazılı dili anlamamızı sağlamakta olup Wernicke alanı olarak isimlendirilmektedir. (87)

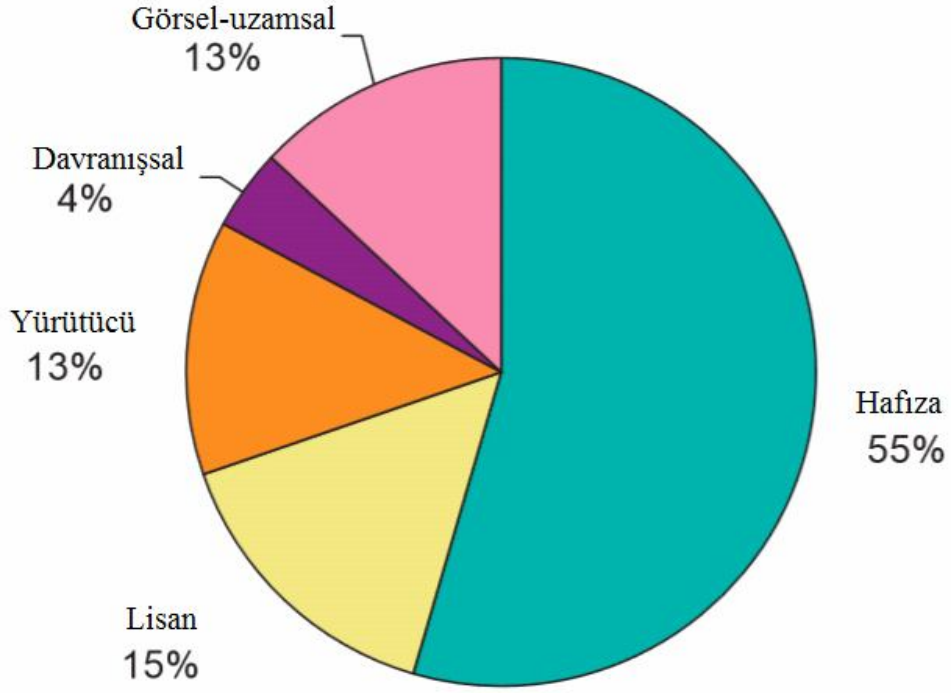
Sol posterior temporal ve parietal bölgelerin asimetric tutulduğu hastalarda; kelime bulma güçlüğü, tekrarlama bozukluğu ve anominin oluşturduğu logopenik afazi tablosu gözlenmektedir (89). AH'de görülen konuşma ve dil problemleri sol posterior parietal ve temporal lob hastalıklarıyla yakından ilişkilidir.

2.2.6. Klinik Bulgular

Alzheimer Hastalığı, çeşitli kortikal bölgelerin etkilenmesine bağlı olarak geniş spektrumdaki semptomlardan oluşan yavaş progresif bir hastalıktır. AH'nin başlangıcı sinsidir ve tanınması zordur. Çoğu hastada hiç veya çok az ve önemsiz derecede kognitif bozukluk gözlenmektedir. En sık karşılaşılan şikayet, insanların veya nesnelerin ismini unutma şeklinde olan epizodik hafıza kaybıdır. Hastalar genellikle uzak olaylardan çok yakın zamandaki olayları unutmaktan yakınmaktadırlar. Aynı soruları tekrar sormakta, kelime bulma güçlüğü, konuşmada duraksama, konuşmayı, randevuları ve ilaçlarını unutmaya başlamaktadırlar. Hafıza ve oryantasyon bozukluğu ile başlayan şikayetleri sırasıyla görsel-uzamsal işlevlerde, dil ve hesaplama, praksi, içgörü-öngörü-planlama gibi frontal ve yürütücü işlevlerde yavaş ve progresif etkilenme izlemektedir. Günlük yaşam aktivitelerinin daha kompleksleri olan finans ve araba kullanma ve alışveriş yapma daha zor hale gelmektedir (33,88).

Dil işlevlerinde; azalmış spontan verbal akıcılığa erken hafıza semptomları eşlik etmektedir fakat birçok hastada anomi ve akıcı olmayan belirgin kelime bulma sorunları, tereddüt etme ve nadiren parafaziler gözlenmektedir. Birçok hastada anlamının etkilendiği fakat tekrarlamamanın korunduğu transkortikal sensoryal afazi denen period görülmekte ve ardından anlamının ve tekrarlamamanın zayıfladığı Wernicke afazisine ilerlemektedir. İleri evre AH vakalarında sonunda global afazi ve mutizm gelişmektedir.

Görsel-uzamsal işlevlerde bozulma; hastaların kaybolması veya yönlerini kaybetmesi şeklindedir. Kişisel eşyaların yer değiştirmesi yine görsel hafıza bozukluğunu işaret etmektedir. Yön kaybı, sağ posterior hipokampal ve parietal disfonksiyon ile yakından ilişkilidir. Hastalık ilerledikçe, oksipitotemporal "ne" bağlantısı daha çok etkilense de temporal ve parietal bölgelerin katılımından dolayı ventral "ne" ve dorsal "nerede" görsel yolların her ikisi de AH'ye bağlı olarak yetersiz hale gelebilmektedir (90). Yürütücü işlev bozukluğu (planlama, sıralama ve soyutlamada bozulma), agnozi (nesneleri tanımda güçlük) ve apraksi (öğrenilmiş motor aktivitenin yapılamaması) gibi diğer kognitif bozukluklar AH'nin orta-ileri evrelerinde sıklıkla gözlenmektedir.



Şekil 3: Alzheimer Hastalığı: Başlangıç semptomu olarak semptomların sıklığı (91)

AH'de davranışsal semptomlar da sık gözlenirler ve hastalık ilerledikçe değişkenlik gösterirler (92,93). Hastaların yaklaşık %80'inde nöropsikiyatrik semptomlar bildirilmiştir (94). Hastalığın ilk dönemlerinde en sık kişilik bozuklukları gözlenir ve hastalar içe kapanık daha sessiz hale gelirler. Bazı hastalarda ise çabuk sinirlenme gözlenebilir. Başlangıçta depresif belirtilere sık rastlanır (1). Bu hastalarda en sık apati, agresyon ve anksiyete görülür (95). Anksiyete ve sanrılar (genellikle paranoid) hastalık ilerledikçe yine sıklıkla görülmektedir (93). Halüsinasyonlar hastaların %25'inde gözlenmekle birlikte sıklıkla görseldir (1).

Tablo 3: Alzheimer Hastalığı'nın Klinik Belirtileri (1)

Kognitif Belirtiler

Progresif epizodik bellek bozukluğu
Anomi, zamanla akıcı afazi
Dikkat ve konsantrasyonda bozulma
Görsel-uzamsalişlevlerde bozulma, zamanla görsel agnozi
İçgörü, öngörü, planlama gibi yürütücü işlevlerde bozulma

Davranışsal ve Psikiyatrik Belirtiler

Kişilik değişiklikleri, içe kapanma, irritabilite
Hezeyanlar (sıklıkla çalınma), konfobulasyon
Halüsinasyonlar (daha çok görsel, nadiren işitsel)
Ajitasyon, agresyon
Uyku bozuklukları

Günlük Yaşam İşlevlerinde Bozulma

Para hesapları, fatura takiplerinde bozulma
Yeni aletlerin kullanımını öğrenememe
Yemeklerin tadında bozulma
Giysi seçiminde hatalar
Ev işleri ve ev düzeninde bozulma
Kişisel hijyende bozulma

Hastaların az bir kısmında miyoklonus, nöbetler veya spastik parapareziler görülebilir ve kilo kaybı ve ekstrapiramidal bulgular gözlenebilir. Hastalar kendi evlerinin içinde kaybolabilir ve aile üyelerini tanımayabilirler. Hastalığın ileri evrelerinde giyinme, saç tarama, yıkanma, tuvalet yapma ve yemek yeme gibi günlük yaşamın basit aktiviteleri de etkilenir. Kognitif ve fonksiyonel bozulmadan yıllar sonra hastalar vejetatif, cevapsız, yatağa bağımlı hale gelirler ve genellikle pnömoni veya diğer enfeksiyonlardan kaybedilirler (33).

2.2.7. Öykü, Nörolojik Muayene ve Laboratuvar İncelemeleri

AH tanısı koymada hastadan veya yakınından detaylı bir öykü alınması primer öneme sahiptir. İlk semptomun unutkanlık olması AH'yi diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırmaktadır (96).

Mental durum muayenesi, kognitif yakınması olanları değerlendirmede büyük bir öneme sahiptir. Bu amaçla en sık kullanılan Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE)'dir. Klinik olarak en sık kullanılan versiyonu 30 maddeden oluşan oryantasyon, konsantrasyon, lisan ve yapısal yetenekleri değerlendirme testidir (97). MMSE Skoru 20-25 arasında ise ilk evre (CDR puanı:1) hafif evredir. MMSE 10-19 arasında olan evre orta evre (CDR puanı:2), MMSE 0-9 arasına karşılık gelen evre ise ileri evredir (CDR puanı:3).

Mental durum muayenesi basit kognitif testleri içermekle birlikte gerekli görüldüğünde psikolog tarafından detaylı nöropsikolojik inceleme de yapılabilmektedir. Genel muayenede hastanın dikkati ve konsantrasyonu hakkında bilgi edinilir. Dikkati değerlendirmede hastadan rakamları ileri ve geri sayması, ayları veya günleri geriye doğru sayması veya 100'den 7 çıkararak geri sayması istenir. Kayıt ve hatırlama gibi hafızayı gösteren verileri değerlendirirken hastadan bir ismi veya adresi veya birkaç kelimeyi hemen ve bir süre sonra tekrar etmesi istenir. Hastanın yönergeleri anlamaması algısal dil problemlerini gösterir. Nominal afazi günlük hayatta anlaşılabilir. Hastaya nesnelere isimlerini söylemesi istenerek test edilir. Saat kadrani çizdirilerek veya asimetrik bir şeklin aynısını başka bir yere çizmesi istenerek görsel-uzamsal fonksiyonlar değerlendirilir. Parietal lob hasarında sağ ve sol ayımı bozulur, parmak agnozisi (parmakları isimlendiremez), asterognozi (gözleri kapalı iken avucuna yerleştirilen nesneyi tanıyamaz), giyinme apraksisi (giyinemez), topografik agnozi (yolu bulamaz) gelişir. Frontal lob etkilenmesinde perseverasyon gözlenir (98).

Hafif-orta düzey AH'ye kadar nörolojik muayene normal olabilir. Fokal bulgular hafıza bozukluğunun diğer sebeplerini açıklayabilir. Hastalığın ileri dönemlerinde hastalarda piramidal bulgular gözlenebilir (99).

Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) 2001 yılında demansın klinik değerlendirmesi için kullanılacak laboratuvar testlerini içeren bir düzenleme yaptı (100). Buna göre; kognitif etkilenmenin tedavi edilebilir nedenleri olan depresyon, hipotiroidizm,

elektrolit imbalansı ve vitamin B12 eksikliğinin taranması önerildi. Sifiliz taranmasının sadece klinik şüphe varlığında yapılması gerektiği vurgulandı. Klinik duruma göre kan sayımı, serum elektrolitleri, açlık kan şekeri, kan üre nitrojen / kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri gibi diğer laboratuvar testlerinin yapılması daha önceki rehberde önerilmişti. Seçilmiş hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı, insan immünyetmezlik virüs testi, toksikoloji taraması, idrarda ağır metal, akciğer grafisi, serum homosistein veya serum folat değerleri de istenebilir (101).

Elektroensefalografi (EEG) demans tanısında rutinde önerilmez ve AH'de genellikle normaldir. Eğer anormalse, non-spesifik jeneralize yavaşlama gösterebilir. Bunun yanısıra EEG, demansı deliryumdan ayırmada ve AH patolojisine % 17 oranında eşlik eden nöbetlerin tanısında kullanılır (102).

AH şüphesi olanlara tanı amacıyla BOS incelemesi yapılması AAN tarafından rutin olarak önerilmemektedir. Bazı durumlarda BOS çalışması AH'yi kognitif bozukluğun enflamatuvar, enfeksiyöz veya neoplastik sebeplerinden ayırmada yardımcı olur (100).

2.2.7.1. Biyobelirteçler

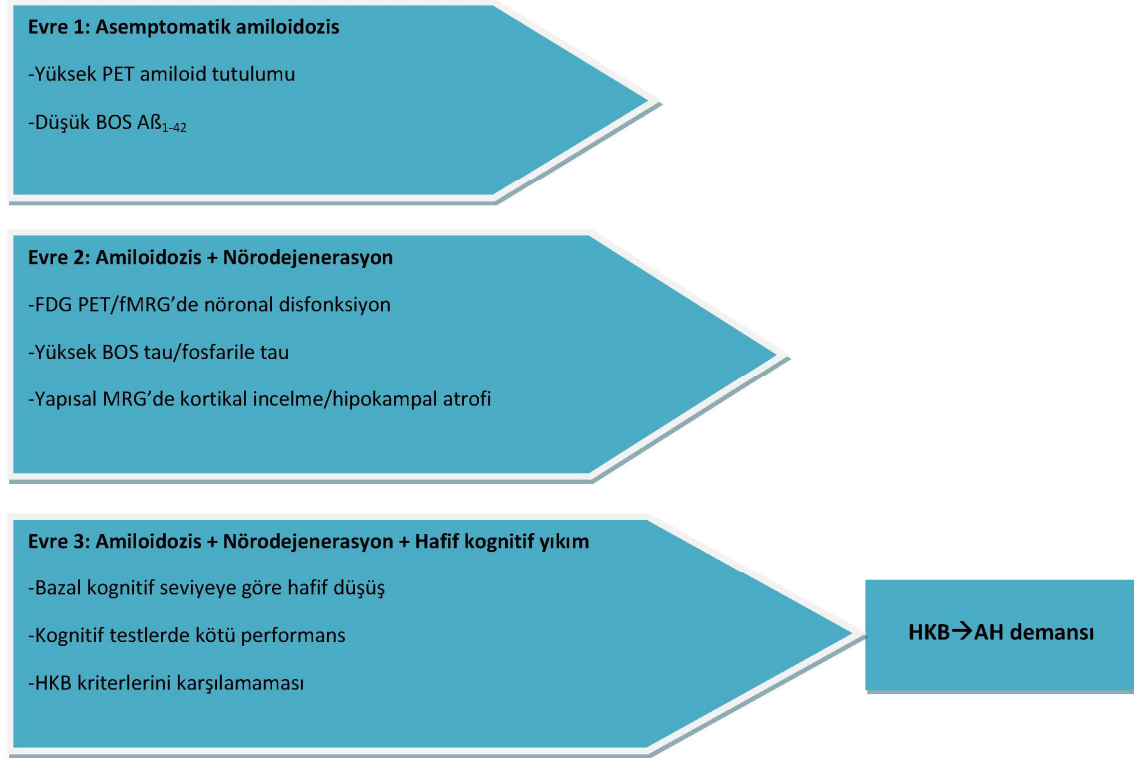
Biyobelirteçler, in vivo olarak ölçülebilen ve patofizyolojik olaylarla ilişkili hastalığın spesifik özelliklerini yansıtan parametreler (fizyolojik, biyokimyasal, anatomik) olarak tanımlanmaktadır. Önceleri biyobelirteç terimi ile sıvı analizi ifade edilirken artık hem sıvı örneği hem de görüntüleme yöntemlerinden bahsedilmektedir (103). AH patofizyolojisini tanımlamada birçok biyobelirteç geliştirilip kullanılmaktadır (17).

Nöronal hasarı yansıtan plaklar halindeki amiloid- β proteini ve artmış tau/fosfarile tau AH'nin ayırıcı özelliği olarak bilinmektedir. Artmış amiloid- β , tau artışından daha spesifik olmasından dolayı biyobelirteçler iki majör kategoride incelenmektedirler (103):

1. Amiloid- β birikimini gösteren biyobelirteçler: Amiloid PET görüntülemeye anormal tutulum ve azalmış BOS A β_{42}
2. Nöronal dejenerasyon veya hasarı gösteren biyobelirteçler: Artmış BOS tau (hem total hem fosfarile tau), PET görüntülemeye spesifik bölgelerde azalmış FDG tutulumu ve yapısal MR görüntülemeye spesifik bölgelerde atrofi

A- β biyobelirteçleri patofizyolojik süreci başlatan ve klinik semptomlardan önceki en dinamik belirteç iken nöronal hasarı yansıtan biyobelirteçler bu sürecin ilerlemesinde

yer olarak daha sonraları dinamikleşirler. Son kanıtlara göre; belirgin klinik semptomlardan 10-20 yıl öncesinde amiloid biyobelirteçleri anormalleşmektedirler. Nöronal biyobelirteçler klinik semptomlar ortaya çıkmadan hemen önce saptanabilmektedirler. Bu sebeptendir ki; klinik semptomların ilerlemesi nörodejeneratif belirteçlerin kötüleşmesine paralel olarak seyretmektedir.



Şekil 4: Preklinik AH'nın evrelendirmesi (104). Bazı kişiler Evre 1 veya Evre 2'nin ilerisine geçmezler. Evre 3 hastaların HKB ve AH demansına ilerleme olasılığı daha yüksektir. Kısaltmalar: AH, Alzheimer Hastalığı; A β , amiloid beta; PET, pozitron emisyon tomografi, BOS, beyin omurilik sıvısı; FDG, florodeoksiglukoz; fMRG, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme; sMRG, yapısal manyetik rezonans görüntüleme

2.2.7.2. Tanı Kriterleri

1983 yılında NINCDS (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke) ve ADRDA (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) tarafından oluşturulan bir grup, AH'nin klinik tanısı ve tanı kriterlerini belirlemek için toplandı. Tıbbi özgeçmiş, klinik muayene, nöropsikolojik testler ve laboratuvar incelemelerine dayanarak 1984 Temmuz ayında bir rapor yayınladılar (13). Bu

rapordaki kriterler NINCDS-ADRDA kriterleri olarak bilinmiş ve yaklaşık 27 yıl boyunca kullanılmıştır. Muhtemel AH tanısı koymada sensitivitesi %81, spesifisitesi %70'dir (100).

Bu kriterlere göre AH demansı klinik tanısı 2 basamaklıdır: Demans varlığını tanımlamak ve sonra NINCDS-ADRDA kriterlerine dayanarak AH paternini belirlemektir (13).

27 yıl sonra 2011 yılında bu kriterler, hem genel sağlık kuruluşları tarafından kolay ulaşılamayan nöropsikolojik testler, ileri görüntüleme yöntemleri ve BOS ölçümlerine gerek duymadan kolaylıkla ulaşılabilecekleri hem de klinik çalışmalarda yer alan uzman araştırmacıların rahatlıkla ulaşılabilecekleri yeni kriterler olması amacıyla revize edildi. Muhtemel AH ve Olası AH terimlerinin kullanımına devam edildi fakat bu tanımlara araştırmalarda kullanılmak üzere biyobelirteçler eklendi (6).

NINCDS-ADRDA kriterleri dışında 2010 yılında Bruno Dubois önderliğinde IWG (International Working Group) tarafından da yeni tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterlere göre prelinik ve prodromal evreler tanımlanmıştır (23) Hem NINCDS-ADRDA hem IWG kriterleri tanı kriterlerine biyobelirteçleri eklemiştir (105).

Biyobelirteçler demansın diğer nedenlerini dışlamada ve kesin olmayan veya atipik prezentasyonlu AH'nin tanısını koymada kullanılmaktadır. AH'yi demans gelişmeden önceki erken evrelerde tanımlamak, pre-klinik AH ve prodromal AH veya Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) gibi yeni medikal terminolojilerin kullanımına yol açmıştır (22,23).

Alzheimer Hastalığı'na bağlı demanslar NINCDS-ADRDA kriterlerine göre; 1) Muhtemel AH demansı, 2) Mümkün AH demansı, 3) AH patofizyolojik kanıt ile birlikte Muhtemel veya Mümkün AH demansı olmak üzere üç grupta incelenmektedir. İlk iki grup tüm klinik uygulamalarda kullanılırken son grup araştırma amaçlı oluşturulmuştur (6).

Muhtemel AH demansı:

1. Demans kriterlerini karşılmasına ek olarak aşağıdaki özellikleri içermesi gerekir:

A. Sinsi başlangıç. Semptomların aylar-yıllar içinde başlaması;

B. Gözlem ya da kanıtla saptanan kognitif beceri değişikliği;

C. Öykü ya da muayenede saptanan başlangıç ve en belirgin kognitif hasar için aşağıdaki kriterlerden en az biri

a. Amnestik başlangıç: AH demansında en sık klinik bulgudur. Öğrenme ve yeni öğrendiği bir bilgiyi geri çağırmada bozukluk ile birlikte en az bir adet kognitif alanın daha tutulması

b. Non-amnestik başlangıç:

b1. Lisan bozukluğu: Kelime bulma güçlüğü en belirgin özellik olmakla birlikte en az bir adet kognitif alanın daha tutulması

b2. Görsel-uzamsal bozukluk: Obje agnozisi, yüzleri tanımama, simultanagnozi, aleksi ile birlikte en az bir adet kognitif alanın daha tutulması

b3. Yürütücü işlev bozukluğu: Soyutlama, yargılama, problem çözmede bozukluk ile birlikte en az bir adet kognitif alanın daha tutulması

D. Bu bulguları açıklayacak diğer nedenlerin varlığında Muhtemel AH demansı tanısı konamaz.

1984 kriterlerine göre Muhtemel AH-D (Alzheimer hastalığı demansı) tanısı alan tüm hastalar, yeni kriterlere göre muhtemel AH-D tanısını karşılamaktadır.

Kesinlik Seviyesi Yüksek Muhtemel AH demansı:

1. İlerleyici kognitif yıkımın kanıtı: MMTS ya da nöropsikolojik değerlendirme (NPD) testlerinde kötüleşme

2. Genetik mutasyon kanıtı: APP, PSEN 1 ve PSEN2'de olduğu gibi genetik mutasyonların olması. ApoE4 allel varlığı bu kategoride spesifik değildir.

Mümkün AH demansı:

1. Atipik Başlangıç: AH-D çekirdek kriterlerini karşılamasına rağmen kognitif bozuklukta ani başlangıç veya yetersiz öykü

2. Etiyolojik olarak miks başlangıç: AH-D çekirdek kriterlerini karşılamasına rağmen aşağıdaki kanıtların olması;

a. Eşlik eden serebrovasküler hastalık ile yakın zamanda kognitif kötüleşme veya çok sayıda veya yaygın enfarkt alanlarının olması veya ciddi ak madde hiperintensitesi

b. Lewy cisimcikli demans özelliklerinin olması

c. Kognisyona etki edebilecek başka bir nörolojik veya nörolojik olmayan başka bir hastalık veya ilaç kullanımının olması

1984 kriterlerinde Mümkün AH-D kriterlerini karşılayan hastaların tümü yeni kriterleri karşılamamaktadır.

AH patofizyolojik kanıt ile birlikte Muhtemel AH demansı:

AH patofizyolojisini göstermede kullanılan biyobelirteçler iki kategoride incelenir. Birincisi; A β depolanmasını gösteren düşük BOS A β ₄₂ ve pozitif Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) amiloid görüntülemesidir. İkincisi; nöronal dejenerasyon veya hasarın göstergesi olan artmış BOS tau (hem total tau hem fosforile tau), PET görüntülemesinde temporoparietal kortekste azalmış FDG tutulumu ve yapısal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) medyal, bazal ve lateral temporal lob ve medyal parietal kortekste atrofidir (6).

Alzheimer Hastalığı patofizyolojik kanıt ile birlikte Mümkün AH demansı:

AH demansı dışındaki demans kriterlerini karşılayan fakat biyobelirteç olarak AH patofizyolojisi veya AH nöropatolojik kriterleri ile uyumlu olan hastaları içerir. Örneğin, Lewy cisimcikli demans kriterlerini karşılayıp AH biyobelirteçleri pozitif saptanan hastaları gösterir.

Tablo 4: AH demansındaki biyobelirteçleri içeren kriterler (6). Kısaltmalar: AH: Alzheimer hastalığı, BOS: Beyin Omurilik Sıvısı, PET: Pozitron Emisyon Tomografisi, FDG: 18Florodeoksiglukoz, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

Tanı Kategorisi	AH etiolojisinde Biyobelirteç olasılıkları	Amiloid β (BOS, PET)	Nöronal hasar (BOS tau, FDG- PET, yapısal MRG)
Muhtemel AH demansı			
Klinik kriterlere dayalı	Bilgi yok	Ulaşılamıyor, belirsiz	Ulaşılamıyor, belirsiz
AH demansı	Orta	Ulaşılamıyor, belirsiz	Pozitif
patofizyolojik kanıt kategorileri	Orta	Pozitif	Ulaşılamıyor, belirsiz
	Yüksek	Pozitif	Pozitif
Mümkün AH demansı			
Klinik kriterlere dayalı	Bilgi yok	Ulaşılamıyor, belirsiz	Ulaşılamıyor, belirsiz
AH demansı	Yüksek, fakat		
patofizyolojik kanıt kategorileri	sekonder etiyojijiyi dışlatmaz	Pozitif	Pozitif
AH'ye bağlı olmayan demansın özellikleri	Düşük	Negatif	Negatif

Alzheimer Hastalığı'na bağlı olmayan demans

- 1) AH demansı klinik kriterlerini karşılamaz.
- 2) a. Muhtemel veya Mümkün AH kriterlerine bakmaksızın HIV demansı, Huntington Hastalığı demansı gibi diğer demansların tanısallık kanıtlarının olması
b. Mümkün AH kriterlerine bakmaksızın biyobelirteçlerin negatif olması

Hafif Kognitif Bozukluk ve Prodromal Alzheimer Hastalığı

Alzheimer Hastalığı'na bağlı HKB terimi ile AH'nin semptomatik predemans fazından bahsedilmektedir. Altta yatan patofizyoloji AH'ye bağlı olup, semptomu olan fakat demansı olmayan hastalar için kullanılmaktadır (23). HKB hastalarının klinik olarak AH demansına ilerlediğini gösteren yüksek kanıtlar saptanmıştır. NIA-AA görüşüne göre AH'ye bağlı HKB'de biyobelirteçlerin varlığı AH demansına ilerleme olasılığını arttırmaktadır. IWG ise predemans evresindeki (prodromal AH) AH klinik prezentasyonu olan kişilerin bir veya daha fazla biyobelirteç ile desteklenmesi halinde AH tanısı koymakta yeterli olduğunu savunmaktadır. Ayrıca IWG tanımlamasına göre AH tanısının demans tanısından bağımsız olduğu belirtilmektedir (106).

HKB- Tanı Kriterleri (23)

- 1)Kognisyonda değişiklik ile ilgili endişe: Kişinin daha önceki kognisyonunda değişme
- 2)Bir veya daha fazla kognitif alanda bozulma: Hastanın yaşı ve eğitim durumuna göre beklentinin altında, bir veya daha fazla kognitif alanda bozukluk
- 3)Bağımsız fonksiyonel yeteneklerin korunması: Kompleks aktivitelerde eskisine göre daha çok zaman harcama, daha az etkin olma ve daha fazla hata yapma
- 4)Demans olmaması: Tüm bu kognitif değişikliklerin sosyal ve mesleki becerileri bozmayacak derecede hafif olması

Bu kriterlere göre HKB diyebilmek için kognitif bozukluğa neden olabilecek diğer sistemik veya beyin hastalıklarını (vasküler, travmatik) dışlamak gerekmektedir.

Araştırmalara göre; klinik, kognitif ve etyolojik kriterlere göre HKB olup APOE4 pozitifliği saptananların, genetik mutasyon saptanmayanlara göre birkaç yıl içerisinde AH demansına ilerleme riski daha yüksek olasılıkta saptanmıştır.

Klinik ve kognitif olarak HKB sendromu ile uyumlu olan ve etyolojide AH düşünülen hastalarda tanının kesinliğini arttırmak için biyobelirteçler kullanılmaktadırlar.

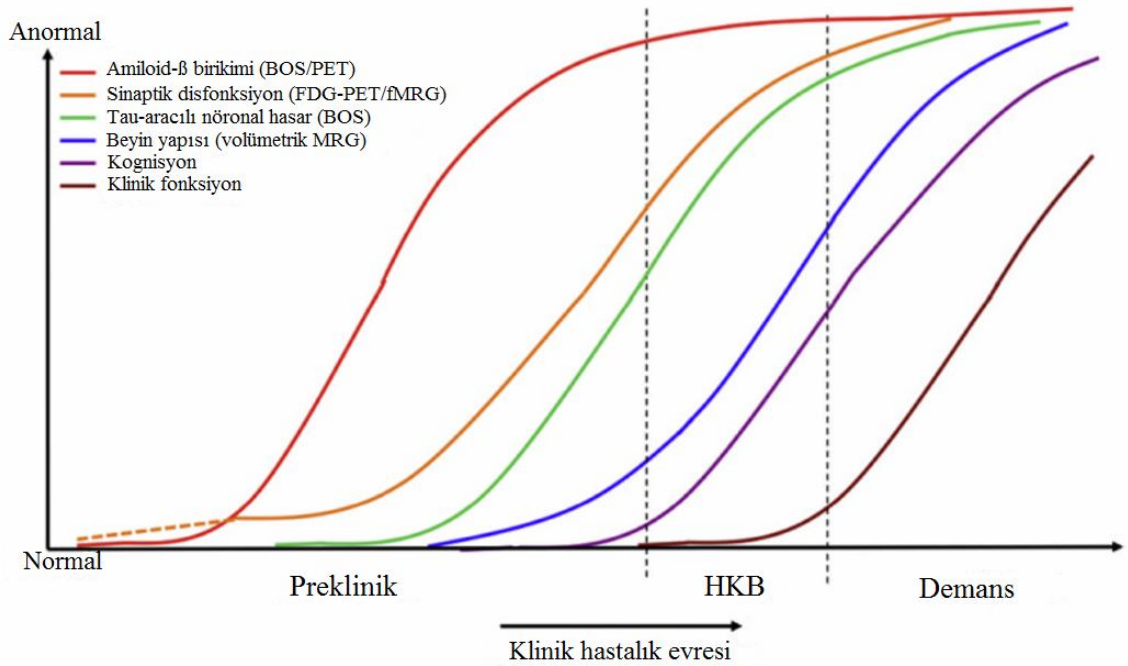
HKB'nin AH'na bağlı olma ihtimalinin yüksek olduğunu gösteren biyobelirteçler: Aβ pozitifliği ve nöronal hasar (tau, FDG veya yapısal MRG)

HKB'nin AH'na bağlı olma ihtimalinin orta seviyede olduğunu gösteren biyobelirteçler:

- Nöronal hasar biyobelirteçlerinin ölçülmediği veya ölçülemediği durumlarda A β pozitifliği veya
- A β biyobelirteçlerinin ölçülmediği veya ölçülemediği durumlarda nöronal hasar belirteç pozitifliği

Biyobelirteçler bilgi verici olmadığı zamanlarda veya elde edilemediğinde : Sonuçların belirsiz bir aralıkta olması veya birbirleriyle çelişmesi

HKB'un AH'na bağlı olmadığını düşündüren biyobelirteçler: Hem A β hem nöronal hasarı gösteren biyobelirteçlerin negatif olması

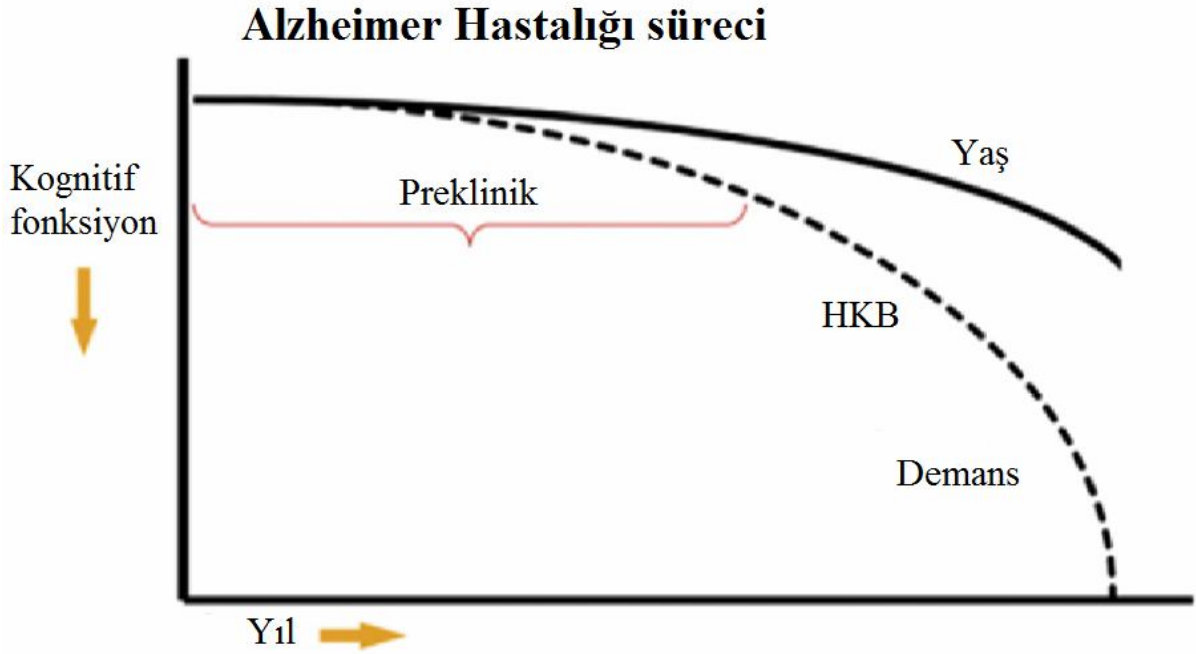


Şekil 5: Alzheimer hastalığı (AH) dinamik biyobelirteçlerini gösteren model (104)

AH-Preklinik evre

Yapılan klinik çalışmalara göre, HKB tanısı almadan yıllar önce hastaların kognitif durumlarında çok hafif bir şekilde bozulmalar gelişmektedir. Tam tersi, bazı yaşlı kişilerde

AH patofizyolojik olayları gösterilse bile yaşamları boyunca hiç bulgu vermemektedirler. Bu sebeplerden ötürü; prelinik evreden klinik evre olan HKB ve AH-D evrelerine ilerlemeden önce bu gidişatı gösteren biyobelirteç ve/veya kognitif profili belirlemek önem taşımaktadır. Laboratuvar ve klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar doğrultusunda AH'nin erken dönemlerinde başlanan tedavilerin hastalık modifikasyonunda daha başarılı olduğu gösterilmektedir. Nasıl ki Tip 2 diyabet, hipertansiyon, renal yetmezlik ve osteoporoz laboratuvar testleri ile tanı alıyor ve semptomların ortaya çıkmasını engelleyecek tedavi veriliyorsa AH da bir gün prelinik evredeyken biyobelirteçlerin kullanımıyla tanı alacaktır (104).



Şekil 6: Alzheimer hastalığı (AH) klinik eğrisi (104)

NIA-AA grubu, prelinik AH'nı sınıflamak için araştırma amaçlı bir evrelendirme yapmışlardır (104).

Evre 1; Asemptomatik serebral amiloidozis evresi: A β birikimini gösteren biyobelirteçlerin (amiloid-PET görüntülemesinde artmış tutulum ve/veya BOS örneklerinde azalmış A β ₄₂) varlığında ek olarak nörodejenerasyon veya ek kognitif ve/veya davranış semptomu olmayan grubu tanımlamaktadır.

Evre 2; Amiloid pozitifliği + sinaptik disfonksiyon ve/veya erken nörodejenerasyon kanıtı evresi: Amiloid pozitifliğine ek olarak nöronal hasar göstergeleri olan atılmış BOS tau veya fosfo-tau, FDG-PET görüntülemesinde AH benzeri paternde hipometabolizma, bazı anatomik bölgelerde kortikal incelme/gri madde kaybı ve/veya volümetrik MRG'de hipokampal atrofidir.

Evre 3; Amiloid pozitifliği + nörodejenerasyon kanıtı + hafif kognitif yıkım evresi: Biyobelirteç pozitifliğine ek olarak bu hastalarda normal sınırlarda olmakla birlikte eskisine göre kognitif durumlarında hafif azalma gösterilmektedir.

2.2.8. Görüntüleme Yöntemleri

Kognitif yakınması olan her hastaya yapısal, vasküler, metabolik, enflamatuvar, hormonal veya toksik nedenlere bağlı demansı dışlamak amaçlı en az bir kez bir görüntüleme (Bilgisayarlı tomografi-BT veya MRG) yapmak gerekmektedir (107). Bunun dışında, görüntüleme ile normal basınçlı hidrosefali (demans, yürüme bozukluğu, idrar inkontinansı) veya vasküler demans gibi nörolojik disfonksiyonun tedavi edilebilir nedenleri de dışlanmış olmaktadır. Demansa neden olan alternatif nedenler bir kere dışlandıktan sonra, atrofi ve ventriküler genişleme hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıktığından, erken evrede anatomik görüntüleme teknikleri demansın diğer formlarını ayırtetmede limitli kalmaktadır (108,109).

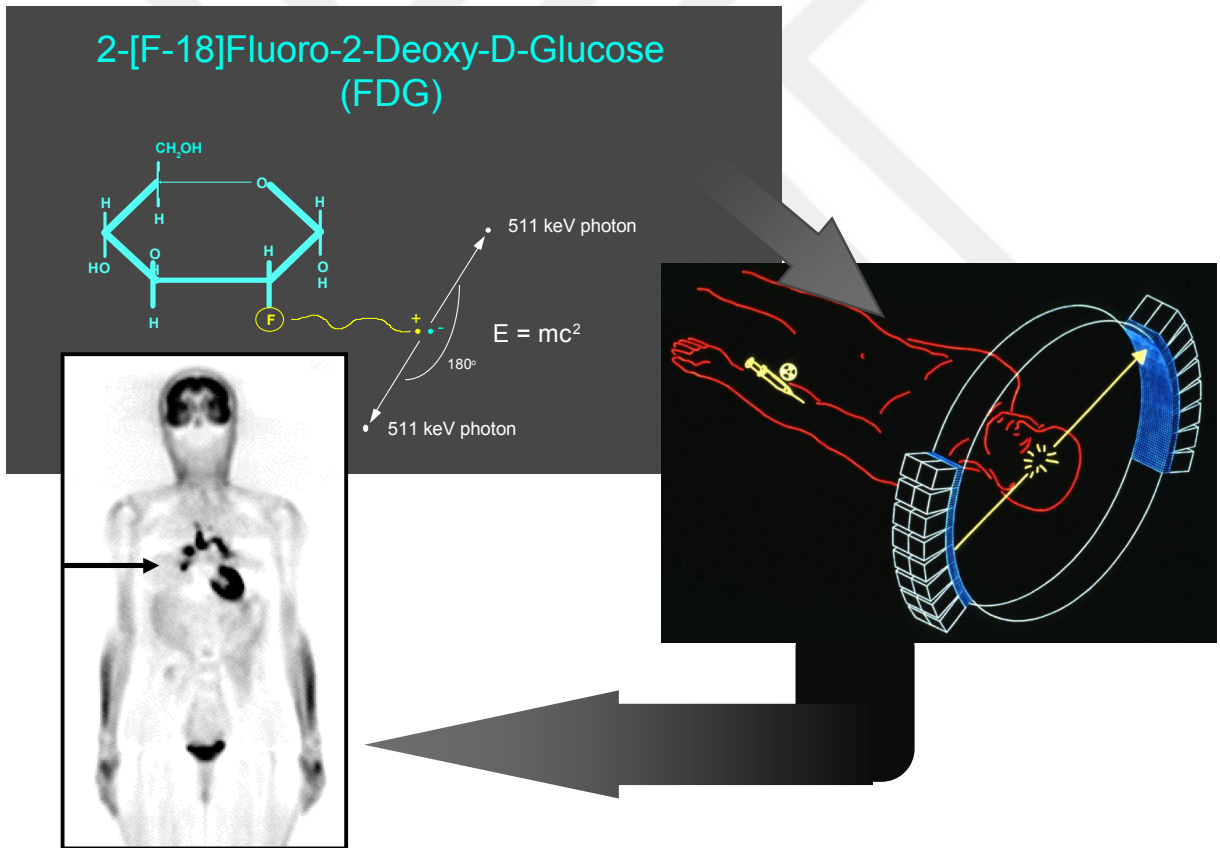
Alzheimer hastalığında MRG ve BT özellikle medyal temporal yapılarda, genellikle spesifik olmayan jeneralize atrofi gösterirler (110). Volümetrik ölçümlerde hipokampüs ve entorinal kortekste gözlenen atrofi AH için sensitiftir fakat bu diğer demans alt gruplarında ve normal yaşlanmada olabileceğinden spesifik değildir (67).

Beyin perfüzyon SPECT ve FDG-PET gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri, AH ve diğer demansların ayırıcı tanısında ve HKB evresinden AH demans evresine geçişin tahmininde kullanılmaktadır. Prospektif çalışmalarda SPECT, FDG-PET görüntülemeden daha düşük sensitiviteye ve demans alt tiplerinin ayırıcı tanısında farklı spesifite ve sensitivitelere sahip olarak bulunmuştur (111-113).

2.2.8.1. Beyin ¹⁸F-DG PET Görüntüleme

Beyin, glikoz tüketimi çok fazla olan ve böylece bir glikoz analogu olan ¹⁸F-2-floro-2-deoksi-D-glikoz (FDG) tutulumu çok yüksek olan bir organdır. Ayrıca, gri madde ve korteksten beyaz maddenin daha az tutulum gösterdiği heterojen bir tutulum paterni mevcuttur (114).

Pozitron emisyon tomografi (PET), isminden anlaşıldığı üzere, fizyolojik beyin olaylarını etiketlemek için pozitron kullanır. Bu pozitif yüklü pozitronlar stabil değildir ve milimetrelık mesafelerde bir elektron ile reaksiyona girerek birbirinden yaklaşık 180 derece uzağa hareket edecek şekilde bir enerjiyle iki foton üretirler. Bir halka dedektör ile bu sinyaller kaydedilir ve böylece bu bölgeler ve yoğunluklarını tanımlamamızı sağlar (115).



Glukoz analogu olan FDG heksokinaz tarafından fosforile edilerek nöronlar içinde tutularak tutulur. Böylece, nöronal ve sinaptik fonksiyonla ilişkili olan görüntüleme ve serebral glikoz metabolizma hızını ölçmemizi sağlar (116).

Azalmış metabolizmayı görebilmek için süperfisyal ve derin gri maddenin FDG metabolizması karşılaştırılır ve daha sonra sağ-sol asimetrisi açısından karşılaştırılır. Demansın diğer tiplerinde farklı bölgelerde ve sağ-sol değişkenlik gösteren hipometabolizma alanları saptanabilir. Bu bölgelerdeki metabolizmayı rakamsal olarak gösteren sayısal analitik programları kullanılır. PET görüntülerinin anatomik olarak standardizasyonu, standart bir beyin atlası kullanarak görüntülerin steryotaktik oryantasyonda yeniden düzenlenmesi ile sağlanır. Bölgesel kortikal metabolik aktiviteyi göstermek için, geleneksel ROI analiz yöntemi veya buna alternatif bir yaklaşım olan, üç boyutlu steryotaktik yüzey projeksiyonu kullanılır. Sonraki adım, verilerin referans bölgeye göre normalizasyonunun yapılmasıdır. Normal referans verilere göre azalmış ya da artmış metabolik aktivite saptanır (117).

Standardized uptake value (SUV), FDG-PET görüntüleme için sıklıkla kullanılan prelinik ve klinik görüntü analiz parametresidir (118). SUV, görüntü hacmindeki toplam uygulanan maddeye göre normalize edilmiş madde konsantrasyonu olarak tanımlanır. SUVmax prognoz ve tedavi değerlendirmesi için bir değer biçimi olarak kullanılır (119).

İntravenöz olarak uygulanan FDG, sakin ve sessiz bir ortamda, hasta istirahat halindeyken, duysal ve motor uyarılardan uzak kalacak şekilde verilir. Enjeksiyon öncesi hiperglisemiye dışlamak için kan şekeri mutlaka kontrol edilir (120).

FDG-PET'de görülen değişik paterndeki tutulumlar frontotemporal demans (FTD), AH, Lewy cisimcikli demans (DLB) gibi demansın alt tiplerinin tanısında oldukça duyarlıdır. Normal veya korunmuş serebral tutulum paterni, primer nörodejeneratif hastalığa bağlı depresyon gibi geri dönüşlü bozuklukların ayırımında yardımcı olur (116).

Sağlıklı kişilerin PET görüntülemesinde putamen, kaudat nükleus, ve talamus gibi subkortikal gri maddede daha fazla FDG tutulumu gözlenirken gri ve ak madde karışık olan globus pallidusta daha az tutulum gözlenir. Primer görme korteksi ve posterior singulat korteks/preküneusta yoğun FDG tutulumu gözlenir (121). Normal yaşlanmaya bağlı olarak en fazla FDG tutulumunun azaldığı bölgeler; bilateral superior medyal

frontal, motor, anterior ve orta singulat korteksler, bilateral parietal bölgeler (sol baskın), süperior ve inferior parietal kortekslerdir. Süperior temporal polden insula ve orbitofrontal kortekse kadar uzanan alan da etkilenir. En az hipometabolizma ise; bilateral medyal temporal loblarda (hipokampüs, amigdala, parahipokampal girus) gözlenir (122). Hem singulat girus hem de preküneus birçok nörodejeneratif hastalıkta erken dönemde etkilenirler ve bu sebeptendir ki demansı olan hastaların görüntülerinde dikkatle incelenmelidir (107).

Alzheimer hastalığında posterior singulat girus, preküneus ve posterior temporal ve parietal korteksler klasik tutulum bölgeleridir. İleri evre AH'de hipometabolizma prefrontal asosiasyon korteksi ve frontal loba kadar uzanır fakat anterior singulat girus korunmuştur. Kompleks cümleleri anlamada problemi olan hastalarda Wernicke alanı (dominant hemisferde süperior temporal korteksin posterior parçası), yüz tanıma problemi olan hastalarda ise füziform girusta (inferior temporalden oksipital loba kadar olan alan) hipometabolizma gözlenir (120). Hemisfer tutulumu asimetric veya unilaterale olabilir. AH'de primer görme korteksi, bazal ganglia, talamus, serebellum ve beyin sapı korunmuştur (107).

Nörodejeneratif hastalıkların erken teşhisinde ve HKB'den AH-D'ye geçişin tahmininde FDG-PET yardımcı olmaktadır. Yapılan bir çalışmada; AH'ye bağılı demansta posterior singulat girus, preküneus, inferior parietal ve orta temporal loblarda azalmış serebral glikoz metabolizması saptanmışken HKB'de sadece posterior singulat girusta hipometabolizma gözlenmiştir (123).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya İstanbul Bilim Üniversitesi Nöroloji polikliniğine 2013-2016 yılları arasında başvurmuş ve NINCS-ADRDA klinik tanı kriterlerine göre AH ile uyumlu olan 74 hastanın etik kurul onamları alındıktan sonra verileri retrospektif olarak tarandı. Dahil edilen hastaların, cinsiyet ve yaş farkı gözetmeksizin, ayırıcı tanı amacıyla Siemens Biograph 16.LSO.PET.BT cihazı ile çekilmiş FDG-PET görüntüleri incelendi. Siemens Syngo via MI neurology analysis kantitatif analiz programı kullanılarak hastalar Biograph HD (SMART NEURO AC) database veritabanında değerlendirildi.

Hastalarda 7 bölgenin (amigdala, hipokampus, inferior frontal girus-orbital bölgesi, mezyal temporal, posterior singulat, preküneus, superiorfrontal girus-dorsolateral bölgesi) SUV max değerleri ve FDG-PET görüntülerindeki bölgesel metabolizma farklılıklarındaki standart sapma değerleri karşılaştırıldı. Hastalar cinsiyet ve yaşa (65yaş altı ve 65 yaş üstü) göre ikişerli grup olarak karşılaştırıldı.

Çalışmamız İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar numarası: 29.11.2016/55-40).

Dahil edilme kriterleri:

1. Klinik olarak Alzheimer tipi demans tanısı almış olması
2. Tanı-ayırıcı tanı için PET-CT yapılmış olması
3. Eşlik eden başka kognitif bozukluk yapacak tıbbi durum olmaması
4. Eşlik eden major psikiyatrik bozukluk olmaması

Dışlanma kriterleri:

1. Alzheimer tipi demans dışındaki demansı olanlar
2. Alzheimer tipi demans dışında kognitif bozukluk yapabilecek diğer durumlar
3. Majör psikiyatrik bozukluğu olan hastalar

İstatistik hesaplamalar için “SPSS version 16 for Windows” programı kullanıldı. Hastaların SUV max değeri ve beyin metabolizma farklılıkları oranlarının karşılaştırılması için , independent-Sample T test, One-Sample T test ve pearson korelasyon analiz testi kullanıldı. Veriler; ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İstatistiksel olarak 0,05’in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.



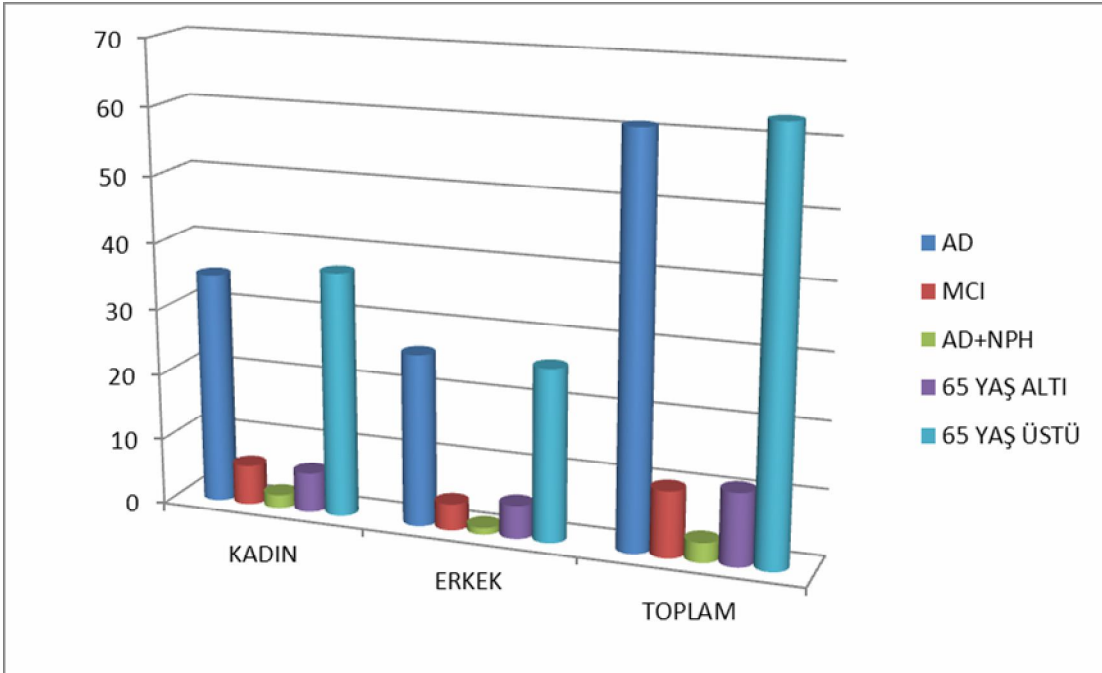
4. BULGULAR

Çalışma grubumuzda AH tanısı almış, FDG-PET görüntüleri olan 74 hasta değerlendirmeye alındı.

Bu hastaların 31'i (%41.9) erkek, 43'ü (%58.1) kadındır. Hastaların 11'i (%14.9) 65 yaş altı erken dönem ve 63'ü (%85.1) 65 yaş üstü geç dönem olarak iki grupta incelenmiştir. 65 yaş altı hastaların 6'sı kadın, 5'i erkektir. 65 yaş üstü hastaların 37'si kadın, 26'sı erkektir.

Hastaların tanılarında, 61'i (%82.4) AH-D (Alzheimer hastalığı demansı), 10'u (13.5) HKB (hafif kognitif bozukluk) ve 3'ü (%4.1) AH-D+NBH (alzheimer hastalığı demansı+normal basınçlı hidrosefali) tiptedir. Tanısı AH-D olanların 35'i kadın, 26'sı erkektir. Tanısı HKB olanların 6'sı kadın, 4'ü erkektir ve tanısı AH-D+NPH olanların 2'si kadın, 1'i erkektir. (Tablo 5)

Tablo 5: Çalışma grubunun cinsiyete göre tanı ve yaş dağılımı



Çalışmada Amigdala, Hipokampus, İnférieur frontal girus-orbital bölgesi, Mezyal temporal, Posterior singulat, Preküneus, Superior frontal girus-dorsolateral bölge olmak üzere 7 bölgenin sağ ve sol kısımları ile birlikte incelendi. Çalışmada tüm bölgeler tek tek analiz edildiğinde p değerleri <0.05 olduğu görülmektedir. Her bir grubun aldığı ortalama, standart sapma, standart hata, minimum, maksimum ve p değerleri verilmiştir. (Tablo 6)

Tablo 6: Çalışma grubu bölge verileri

Bölge	Ortalama ± Standart sapma	Standart hata	Minimum	Maksimum	P değeri
Amigdala Sol SUV max değeri	5.3423 ± 2.24496	.26097	1.93	15.09	,000
Amigdala Sol SD değeri	1.5122 ± 2.29961	.26732	-4.00	8.20	,000
Amigdala Sağ SUV max değeri	5.2781 ± 2.21150	.25708	1.74	15.50	,000
Amigdala Sağ SD değeri	1.9757 ± 2.57537	.29938	-6.80	9.30	,000
Hipokampus Sol SUV max değeri	5.5962 ± 2.27652	.26464	1.56	14.96	,000
Hipokampus Sol SD değeri	.6243 ± 1.58086	.18377	-2.70	4.30	,001
Hipokampus Sağ SUV max değeri	5.6296 ± 2.28064	.26512	1.58	15.00	,000
Hipokampus Sağ SD değeri	.8689 ± 1.79740	.20894	-4.60	5.40	,000
İnférieur frontal girus-orbital Sol SUV max değeri	7.1186 ± 2.89990	.33711	2.04	16.50	,000
İnférieur frontal girus-orbital Sol SD değeri	-2.7135 ± 2.40333	.27938	-15.50	.50	,000
İnférieur frontal girus-orbital Sağ SUV max değeri	7.4174 ± 2.99454	.34811	2.15	15.07	,000
İnférieur frontal girus-orbital Sağ SD değeri	-1.4297 ± 1.77113	.20589	-10.50	1.30	,000
Mezyal temporal Sol SUV max değeri	6.1903 ± 2.38141	.27683	1.95	15.09	,000
Mezyal temporal Sol SD değeri	.5000 ± 1.83758	.21361	-4.40	5.20	,022
Mezyal temporal Sağ SUV max değeri	6.3065 ± 2.49095	.28957	1.16	15.50	,000
Mezyal temporal Sağ SD değeri	.8626 ± 1.83903	.21378	-4.20	4.90	,000
Posterior singulat Sol SUV max değeri	7.2761 ± 3.05259	.35486	2.17	14.02	,000
Posterior singulat Sol SD değeri	-1.0500 ± 1.10407	.12835	2.12	13.70	,000
Posterior singulat Sağ SUV max değeri	7.2215 ± 3.04290	.35373	-4.40	1.00	,000
Posterior singulat Sağ SD değeri	-.2959 ± .95307	.11079	-2.80	1.40	,009
Preküneus Sol SUV max değeri	7.9539 ± 3.28500	.38187	2.50	18.70	,000
Preküneus Sol SD değeri	-.9095 ± 1.71186	.19900	-7.00	2.10	,000
Preküneus Sağ SUV max değeri	7.9980 ± 3.25665	.37858	2.43	16.06	,000
Preküneus Sağ SD değeri	-.7703 ± 1.58924	.18475	-4.90	1.90	,000
Superior frontal girus-dorsolateral Sol SUV max değeri	7.4588 ± 2.75878	.32070	2.43	13.27	,000
Superior frontal girus-dorsolateral Sol SD değeri	-1.7135 ± 1.88885	.21957	-9.00	1.40	,000
Superior frontal girus-dorsolateral Sağ SUV max değeri	7.5832 ± 2.77320	.32238	2.00	13.44	,000
Superior frontal girus-dorsolateral Sağ SD değeri	-1.2554 ± 1.82022	.21160	-9.20	2.80	,000

Çalışmada her bölge ayrı ayrı karşılaştırıldı. Bölgelerde kadın-erkek, 65 yaş altı ve 65 yaş üstü, AH-D ve HKB olarak ikşerli gruplar halinde değerlendirilmektedir (AH-D+NBH olan 3 hasta AH-D grubuna dahil edilmektedir).

Amigdala bölgesi için cinsiyet ile bölgeler arasında istatistiksel anlamda fark görülmemektedir ($p>0.05$). (Tablo 7)

Tablo 7: Çalışma grubu cinsiyete göre amigdala bölgesi verileri

	Cinsiyet	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
Amigdala suv sol	K	43	5.4860	2.59397	.39558	,520
	E	31	5.1429	1.66518	.29907	,491
Amigdala suv sağ	K	43	5.4135	2.52090	.38443	,539
	E	31	5.0903	1.71498	.30802	,514
Amigdala sd sol	K	43	1.1674	2.38674	.36397	,130
	E	31	1.9903	2.11807	.38042	,123
Amigdala sd sağ	K	43	1.7674	2.58786	.39464	,416
	E	31	2.2645	2.57197	.46194	,416

Amigdala bölgesi yaşa göre 65 yaş altı ve 65 yaş üstü karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel anlamda fark görülmedi ($p>0.05$). (Tablo 8)

Tablo 8: Çalışma grubu yaşa göre amigdala bölgesi verileri

	Yaş	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
Amıgdala suv sol	Erken	11	5.3273	2.67311	.80597	,981
	Geç	63	5.3449	2.18666	.27549	,984
Amıgdala suv sağ	Erken	11	5.2200	2.32304	.70042	,926
	Geç	63	5.2883	2.21073	.27853	,929
Amıgdala sd sol	Erken	11	.7000	2.38034	.71770	,206
	Geç	63	1.6540	2.27489	.28661	,238
Amıgdala sd sağ	Erken	11	1.0636	1.73912	.52437	,205
	Geç	63	2.1349	2.67360	.33684	,102

Amıgdala bölgesi tanıya göre AH-D ve HKB olarak karşılaştırılmaktadır. AH-D+NBH tanılı 3 hasta AH-D grubuna dahil edilmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemektedir ($p>0.05$). (Tablo 9)

Tablo 9: Çalışma grubu tanıya göre amigdala bölgesi verileri

	Tanı	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
Amıgdala suv sol	AD	64	5.3188	2.30828	.28854	,821
	MCI	10	5.4930	1.88483	.59604	,796
Amıgdala suv sağ	AD	64	5.2905	2.28625	.28578	,904
	MCI	10	5.1990	1.75293	.55433	,885
Amıgdala sd sol	AD	64	1.4969	2.28855	.28607	,886
	MCI	10	1.6100	2.49375	.78859	,895
Amıgdala sd sağ	AD	64	2.0250	2.43812	.30477	,680
	MCI	10	1.6600	3.47250	1.09810	,755

Hipokampus bölgesi cinsiyete göre karşılaştırılmaktadır. Karşılaştırılan gruplar arasında istatistiksel anlamda fark görülmemektedir ($p>0.05$). (Tablo 10)

Tablo 10: Çalışma grubu cinsiyete göre hipokampus bölgesi verileri

	Cinsiyet	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
Hipokampus suv sol	K	43	5.7312	2.57567	.39279	,552
	E	31	5.4090	1.80580	.32433	,529
Hipokampus suv sağ	K	43	5.7595	2.53958	.38728	,567
	E	31	5.4494	1.88933	.33933	,549
Hipokampus sd sol	K	43	.3721	1.65102	.25178	,106
	E	31	.9742	1.43084	.25699	,099
Hipokampus sd sağ	K	43	.6674	1.84349	.28113	,259
	E	31	1.1484	1.72180	.30924	,254

Hipokampus bölgesi yaşa göre 65 yaş altı ve 65 yaş üstü dönem olarak karşılaştırılmaktadır. Gruplar arasında istatistiksel anlamda fark görülmemektedir ($p>0.05$). (Tablo 11)

Tablo 11: Çalışma grubu yaşa göre hipokampus bölgesi verileri

	Yaş	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
Hipokampus suv sol	Erken	11	5.7855	2.70258	.81486	,767
	Geç	63	5.5632	2.21732	.27936	,801
Hipokampus suv sağ	Erken	11	5.7564	2.52180	.76035	,843
	Geç	63	5.6075	2.25723	.28438	,857
Hipokampus sd sol	Erken	11	.7091	1.59903	.48213	,849
	Geç	63	.6095	1.59016	.20034	,852
Hipokampus sağ	Erken	11	.7273	1.55119	.46770	,779
	Geç	63	.8937	1.84704	.23271	,754

Hipokampus bölgesi tanıya göre AH-D ve HKB olarak karşılaştırılmaktadır. AH-D+NBH tanılı 3 hasta AH-D grubuna dahil edilmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemektedir ($p>0.05$). (Tablo 12)

Tablo 12: Çalışma grubu tanıya göre hipokampus bölgesi verileri

	Tanı	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
Hipokampus suv sol	AD	64	5.5673	2.31763	.28970	,785
	MCI	10	5.7810	2.09583	.66276	,772
Hipokampus suv sağ	AD	64	5.5736	2.30472	.28809	,597
	MCI	10	5.9880	2.20028	.69579	,592
Hipokampus sd sol	AD	64	.5875	1.57928	.19741	,616
	MCI	10	.8600	1.65543	.52349	,635
Hipokampus sd sağ	AD	64	.8109	1.82166	.22771	,486
	MCI	10	1.2400	1.67279	.52898	,470

İnferior frontal girus-orbital bölgesi cinsiyete göre karşılaştırılmaktadır. Karşılaştırılan gruplar arasında istatistiksel anlamda fark görülmemektedir ($p>0.05$). (Tablo 13)

Tablo 13: Çalışma grubu cinsiyete göre inferiorfrontal girus-orbital bölgesi verileri

	Cinsiyet	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
İnferiorfrontal Girus-Orbital Suv Sol	K	43	7.2584	3.05225	.46546	,629
	E	31	6.9248	2.71173	.48704	,622
İnferiorfrontal Girus-Orbital Suv Sağ	K	43	7.5984	3.15547	.48120	,544
	E	31	7.1665	2.78723	.50060	,536
İnferiorfrontal Girus-Orbital Sd Sol	K	43	-2.7116	2.69384	.41081	,994
	E	31	-2.7161	1.97368	.35448	,993
İnferiorfrontal Girus-Orbital Sd Sağ	K	43	-1.4860	1.97768	.30159	,750
	E	31	-1.3516	1.46512	.26314	,738

İnferior frontal girus-orbital bölgesi yaşa göre 65 yaş altı ve 65 yaş üstü dönem olarak karşılaştırılmaktadır. Gruplar arasında istatistiksel anlamda fark görülmemektedir ($p>0.05$). (Tablo 14)

Tablo 14: Çalışma grubu yaşa göre inferiorfrontal girus-orbital bölgesi verileri

	Yaş	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
İnferiorfrontal girus-orbital suv sol	Erken	11	7.3191	3.20088	.96510	,806
	Geç	63	7.0837	2.87063	.36167	,823
İnferiorfrontal girus-orbital suv sağ	Erken	11	7.7164	3.28864	.99156	,722
	Geç	63	7.3652	2.96568	.37364	,746
İnferiorfrontal girus-orbital sd sol	Erken	11	-2.9727	4.55853	1.37445	,701
	Geç	63	-2.6683	1.85340	.23351	,831
İnferiorfrontal girus-orbital sağ	Erken	11	-1.6818	3.20057	.96501	,612
	Geç	63	-1.3857	1.42409	.17942	,769

İnferior frontal girus-orbital bölgesi tanıya göre AH-D ve HKB olarak karşılaştırılmaktadır. AH-D+NBH tanılı 3 hasta AH-D grubuna dahil edilmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemektedir ($p>0.05$). (Tablo 15)

Tablo 15: Çalışma grubu tanıya göre inferiorfrontal girus bölgesi verileri

	Tanı	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
İnferiorfrontal girus-orbital suv sol	AD	64	7.0588	2.93428	.36678	,656
	MCI	10	7.5020	2.78410	.88041	,650
İnferiorfrontal girus-orbital suv sağ	AD	64	7.3313	2.99579	.37447	,535
	MCI	10	7.9690	3.08555	.97574	,553
İnferiorfrontal girus-orbital sd sol	AD	64	-2.8266	2.50886	.31361	,309
	MCI	10	-1.9900	1.45484	.46006	,150
İnferiorfrontal girus-orbital sd sağ	AD	64	-1.5016	1.83264	.22908	,381
	MCI	10	-.9700	1.28932	.40772	,273

Mezyal temporal bölgesi cinsiyete göre karşılaştırılmaktadır. Karşılaştırılan gruplar arasında biri hariç istatistiksel anlamda fark görülmemektedir ($p>0.05$). Sadece mezyal temporal sol bölge standart sapma (SD) değerinde erkek hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ($p:0.046$) fark görülmektedir. (Tablo 16)

Tablo 16: Çalışma grubu cinsiyete göre mezyal temporal bölgesi verileri

	Cinsiyet	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
Mezyal temporal suv sol	K	43	6.3772	2.67188	.40746	,430
	E	31	5.9310	1.91979	.34481	,406
Mezyal temporal suv sağ	K	43	6.5942	2.67634	.40814	,245
	E	31	5.9074	2.18799	.39297	,229
Mezyal temporal sd sol	K	43	.1488	1.92705	.29387	,052
	E	31	.9871	1.61116	.28937	,046
Mezyal temporal sd sağ	K	43	.6372	1.84352	.28113	,217
	E	31	1.1752	1.81598	.32616	,216

Mezyal temporal bölgesi yaşa göre 65 yaş altı ve 65 yaş üstü dönem olarak karşılaştırılmaktadır. Gruplar arasında istatistiksel anlamda fark görülmemektedir ($p>0.05$). (Tablo 17)

Tablo 17: Çalışma grubu yaşa göre mezyal temporal bölgesi verileri

	Yaş	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
Mezyal temporal suv sol	Erken	11	6.5273	2.63173	.79350	,614
	Geç	63	6.1314	2.35298	.29645	,648
Mezyal temporal suv sağ	Erken	11	6.5055	2.46213	.74236	,776
	Geç	63	6.2717	2.51389	.31672	,776
Mezyal temporal sd sol	Erken	11	.4545	2.30624	.69536	,930
	Geç	63	.5079	1.76565	.22245	,943
Mezyal temporal sağ	Erken	11	.5364	2.00214	.60367	,527
	Geç	63	.9195	1.82026	.22933	,563

Mezyal temporal bölgesi tanıya göre AH-D ve HKB olarak karşılaştırılmaktadır. AH-D+NBH tanı 3 hasta AH-D grubuna dahil edilmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemektedir ($p>0.05$). (Tablo 18)

Tablo 18: Çalışma grubu tanıya göre mezyal temporal bölgesi verileri

	Tanı	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
Mezyal temporal suv sol	AD	64	6.1467	2.40596	.30074	,694
	MCI	10	6.4690	2.31920	.73340	,691
Mezyal temporal suv sağ	AD	64	6.2284	2.46927	.30866	,499
	MCI	10	6.8060	2.70672	.85594	,538
Mezyal temporal sd sol	AD	64	.4312	1.82059	.22757	,419
	MCI	10	.9400	1.98450	.62755	,461
Mezyal temporal sd sağ	AD	64	.8016	1.83576	.22947	,474
	MCI	10	1.2530	1.90947	.60383	,498

Posterior singulat bölgesi cinsiyete göre karşılaştırılmaktadır. Karşılaştırılan gruplar arasında istatistiksel anlamda fark görülmemektedir ($p>0.05$). (Tablo 19)

Tablo 19: Çalışma grubu cinsiyete göre posterior singulat bölgesi verileri

	Cinsiyet	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
Posterior singulat suv sol	K	43	7.5207	3.09205	.47153	,421
	E	31	6.9368	3.01408	.54134	,419
Posterior singulat suv sağ	K	43	7.4505	3.09749	.47236	,450
	E	31	6.9039	2.98650	.53639	,447
Posterior singulat sd sol	K	43	-1.1372	1.08584	.16559	,427
	E	31	-.9290	1.13554	.20395	,431
Posterior singulat sd sağ	K	43	-.4116	.99981	.15247	,221
	E	31	-.1355	.87466	.15709	,211

Posterior singulat bölgesi yaşa göre 65 yaş altı ve 65 yaş üstü olarak karşılaştırılmaktadır. Gruplar arasında istatistiksel anlamda fark görülmemektedir ($p>0.05$). (Tablo 20)

Tablo 20: Çalışma grubu yaşa göre posterior singulat bölgesi verileri

	Yaş	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
Posterior singulat suv sol	Erken	11	7.6000	3.81811	1.15120	,706
	Geç	63	7.2195	2.93230	.36943	,758
Posterior singulat suv sağ	Erken	11	7.5291	3.80193	1.14632	,719
	Geç	63	7.1678	2.92419	.36841	,769
Posterior singulat sd sol	Erken	11	-1.5000	1.45877	.43983	,144
	Geç	63	-.9714	1.02461	.12909	,272
Posterior singulat sağ	Erken	11	-.6273	.97785	.29483	,214
	Geç	63	-.2381	.94467	.11902	,242

Posterior singulat bölgesi tanıya göre AH-D ve HKB olarak karşılaştırılmaktadır. AH-D+NBH tanılı 3 hasta AH-D grubuna dahil edilmektedir. Gruplar arasında bir bölge hariç istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemektedir ($p>0.05$). Sadece posterior singulat bölgesi sağ kısımda SD değerleri arasında ($p:0.047$ ve $p:0.040$) istatistiksel anlamda fark görülmektedir. (Tablo 21)

Tablo 21: Çalışma grubu tanıya göre posterior singulat bölgesi verileri

	Tanı	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
Posterior singulat suv sol	AD	64	7.1700	3.06574	.38322	,453
	MCI	10	7.9550	3.03283	.95906	,462
Posterior singulat suv sağ	AD	64	7.1077	3.07423	.38428	,419
	MCI	10	7.9500	2.87479	.90909	,410
Posterior singulat sd sol	AD	64	-1.1234	1.13833	.14229	,149
	MCI	10	-.5800	.72999	.23084	,061
Posterior singulat sd sağ	AD	64	-.3828	.94961	.11870	,047
	MCI	10	.2600	.81131	.25656	,040

Preküneus bölgesi cinsiyete göre karşılaştırılmaktadır. Karşılaştırılan gruplar arasında istatistiksel anlamda fark görülmemektedir ($p>0.05$). (Tablo 22)

Tablo 22: Çalışma grubu cinsiyete göre preküneus bölgesi verileri

	Cinsiyet	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
Preküneus suv sol	K	43	8.1805	3.37240	.51429	,489
	E	31	7.6397	3.18758	.57251	,485
Preküneus suv sağ	K	43	8.2695	3.37319	.51441	,402
	E	31	7.6213	3.10245	.55722	,396
Preküneus sd sol	K	43	-.7140	1.43138	.21828	,250
	E	31	-1.1806	2.03264	.36507	,278
Preküneus sd sağ	K	43	-.5953	1.50475	.22947	,279
	E	31	-1.0100	1.72334	.31464	,291

Preküneus bölgesi yaşa göre 65 yaş altı ve 65 yaş üstü olarak karşılaştırılmaktadır. Gruplar arasında istatistiksel anlamda fark görülmemektedir ($p>0.05$). (Tablo 23)

Tablo 23: Çalışma grubu yaşa göre preküneus bölgesi verileri

	Yaş	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
Preküneus suv sol	Erken	11	8.4509	3.91074	1.17913	,590
	Geç	63	7.8671	3.19180	.40213	,647
Preküneus suv sağ	Erken	11	8.3836	3.72463	1.12302	,673
	Geç	63	7.9306	3.19670	.40275	,710
Preküneus sd sol	Erken	11	-1.6091	2.61245	.78768	,143
	Geç	63	-.7873	1.49919	.18888	,332
Preküneus sağ	Erken	11	-1.2300	2.53774	.80250	,327
	Geç	63	-.6921	1.41311	.17803	,528

Preküneus bölgesi tanıya göre AH-D ve HKB olarak karşılaştırılmaktadır. AH-D+NBH tanılı 3 hasta AH-D grubuna dahil edilmektedir. Gruplar arasında bir bölge hariç istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemektedir ($p>0.05$). Sadece sağ preküneus SD değerleri arasında istatistiksel anlamda fark ($p:0.037$ $p:0.009$) görülmektedir. (Tablo 24)

Tablo 24: Çalışma grubu tanıya göre preküneus bölgesi verileri

	Tanı	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
Preküneus suv sol	AD	64	7.8366	3.15375	.39422	,441
	MCI	10	8.7050	4.14501	1.31077	,539
Preküneus suv sağ	AD	64	7.8912	3.22850	.40356	,480
	MCI	10	8.6810	3.53022	1.11635	,519
Preküneus sd sol	AD	64	-.9297	1.79547	.22443	,799
	MCI	10	-.7800	1.08710	.34377	,720
Preküneus sd sağ	AD	64	-.9206	1.62512	.20475	,037
	MCI	10	.2100	1.02681	.32470	,009

Superior frontal girus-dorsolateral bölgesi cinsiyete göre karşılaştırılmaktadır. Karşılaştırılan gruplar arasında istatistiksel anlamda fark görülmemektedir ($p>0.05$). (Tablo 25)

Tablo 25: Çalışma grubu cinsiyete göre superiorfrontal girus-dorsolateral bölgesi verileri

	Cinsiyet	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
Superiorfrontal girus-dorsolateral suv sol	K	43	7.5851	2.75181	.41965	,646
	E	31	7.2835	2.80424	.50366	,647
Superiorfrontal girus-dorsolateral suv sağ	K	43	7.7856	2.88698	.44026	,464
	E	31	7.3026	2.62778	.47196	,457
Superiorfrontal girus-dorsolateral sd sol	K	43	-1.8349	1.96903	.30027	,519
	E	31	-1.5452	1.78976	.32145	,512
Superiorfrontal girus-dorsolateral sd sağ	K	43	-1.4395	2.01011	.30654	,309
	E	31	-1.0000	1.51305	.27175	,287

Superior frontal girus-dorsolateral bölgesi yaşa göre 65 yaş altı ve 65 yaş üstü dönem olarak karşılaştırılmaktadır. Gruplar arasında istatistiksel anlamda fark görülmemektedir ($p>0.05$). (Tablo 26)

Tablo 26: Çalışma grubu yaşa göre superiorfrontal girus-dorsolateral bölgesi verileri

	Yaş	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
Superiorfrontal girus-dorsolateral suv sol	Erken	11	7.5882	3.01788	.90992	,867
	Geç	63	7.4362	2.73655	.34477	,878
Superiorfrontal girus-dorsolateral suv sağ	Erken	11	7.7173	3.10945	.93753	,863
	Geç	63	7.5598	2.73713	.34485	,877
Superiorfrontal girus-dorsolateral sd sol	Erken	11	-2.5091	3.09466	.93307	,131
	Geç	63	-1.5746	1.58877	.20017	,349
Superiorfrontal girus-dorsolateral sağ	Erken	11	-2.1091	3.25375	.98104	,092
	Geç	63	-1.1063	1.42884	.18002	,337

Superior frontal girus-dorsolateral bölgesi tanıya göre AH-D ve HKB olarak karşılaştırılmaktadır. AH-D+NBH tanılı 3 hasta AH-D grubuna dahil edilmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemektedir ($p>0.05$). (Tablo 27)

Tablo 27: Çalışma grubu tanıya göre superior frontal girus-dorsolateral bölgesi verileri

	Tanı	Sayı(n)	Ortalama	Std.sapma	Std.hata	P değeri
Superior frontal girus-dorsolateral suv sol	AD	64	7.3977	2.75674	.34459	,633
	MCI	10	7.8500	2.88769	.91317	,652
Superior frontal girus-dorsolateral suv sağ	AD	64	7.5172	2.75087	.34386	,608
	MCI	10	8.0060	3.02969	.95807	,640
Superior frontal girus-dorsolateral sd sol	AD	64	-1.7297	1.95859	.24482	,854
	MCI	10	-1.6100	1.43948	.45520	,820
Superior frontal girus-dorsolateral sd sağ	AD	64	-1.2609	1.89122	.23640	,948
	MCI	10	-1.2200	1.35466	.42838	,934

Tablo 28: Çalışma grubu SUV ile SD değerleri korelasyon verileri

Bölge	Sol korelasyon	Sağ korelasyon
Amigdala bölgesi	0.279	0.303
Hipokampus bölgesi	0.197	0.220
İnferior frontal girus-orbital bölgesi	0.214	0.114
Mezyal temporal bölgesi	0.048	-0.012
Posterior singulat bölgesi	0,272	0.281
Preküneus bölgesi	0.145	0.285
Superior frontal girus-dorsolateral bölgesi	-0.097	0.206

5. TARTIŞMA

Alzheimer Hastalığı, hafıza bozukluğundan yargılama ve mantık yürütme bozukluğuna kadar geniş bir kognitif tutulumla seyreden, merkezi sinir sisteminin ilerleyici nörodejeneratif bir hastalığıdır. AH'nin 1984 NINCDS-ADRDA tanı kriterlerinde tıbbi özgeçmiş, klinik muayene, nöropsikiyatrik testler ve laboratuvar incelemeleri yer almaktadır (13). Bu eski kriterlerin AH-D tanısı koymak için duyarlılığı %81, özgüllüğü %70 olarak belirtilmektedir (100). Hastalığın erken dönemlerinde semptomların silik olması, hasta ve/veya hasta yakınlarının klinik durumu inkar etmeleri nedeniyle doktora ilk başvuruda AH-D yüksek oranlarda yanlış tanı almaktadır. Knopman ve arkadaşlarının çalışmasında, ilk başvuruda hastaların ancak %28'i AH-D tanısı almaktadır. Geriye kalan %72'lik grup ise %35 oranında AH dışı demans, %21 oranında diğer hastalıklar, %14 oranında depresyon, %14 oranında normal yaşlanma, % 9 oranında inme olarak tanı almaktadır ve %7'lik bir grup ise tanı alamamaktadır (124). Bu sebeple yalnızca klinik temele dayalı olarak yapılan yanlış tanıların sıklığı biyobelirteçlerin de yeni kriterlere dahil edilmesine yol açmaktadır (9).

Yapılan çalışmalara göre AH, klinik semptomlarının izlenmediği sadece patolojik değişikliklerin görülmesiyle karakterize prodromal dönem ile başlar, bunu yıllar içinde klinik semptomların eklenmesiyle ortaya çıkan AH klinik evresi izler (13). Bu nedenle 2011 yılında önerilen tanı kriterlerinde biyobelirteçlere de yer verilmiştir. Bu biyobelirteçler hastalığın klinik bulgularından 10-20 yıl önce saptanabilmekte ve biyobelirteç yüküne paralel olarak klinik progresyon gözlenmektedir (18-21). Hastalığın erken evrede tanınması daha etkin tedavi ve klinik seyrin yavaşlatılmasına imkan sağlayabilir (24). Biyobelirteç tayini ile aynı zamanda demansın diğer nedenleri ve atipik prezentasyonla giden AH-D nedenleri tanınmaktadır (22,23). AH patofizyolojisinin tanımlanmasında BOS biyobelirteçleri ve moleküler görüntüleme yöntemleri olarak birçok biyobelirteç kullanılmaktadır (17). Biz çalışmamızda nörodejenerasyonun önemli bir göstergesi olan FDG-PET görüntüleme yöntemi kullanılmış olan hastaları retrospektif olarak inceledik.

Alzheimer Hastalığı'nda görülen nörodejenerasyonun göstergesi olan azalmış serebral glikoz metabolizmasını ve perfüzyonunu FDG-PET ile gösterebilmekteyiz. Metabolizmanın en sık azaldığı bölgeler bilateral temporoparietal korteksler, posterior singulat girus ve hastalığın ileri dönemlerinde frontal kortikal alanlar olarak belirtilmektedir (123).

Yirmiyedi çalışmayı kapsayan bir meta-analizde AH'nin tanısında FDG-PET kullanımının duyarlılığı %91, özgüllüğü %86 olarak gözlenmektedir. Bu analizin sonuçları klinik kılavuzlar, MRG, BT, SPECT ve biyobelirteçler gibi diğer tanı yöntemlerine göre FDG-PET'in tanı doğruluğunun daha yüksek olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar FDG-PET'in aynı zamanda AH'nin sağlıklı kişilerden ve diğer demans nedenlerinden ayrılmasında kullanılabileceğini belirtmektedir (125).

Mosconi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AH'nin sağlıklı kişilerden ayrımının yapılmasında FDG-PET'in duyarlılığı % 99, özgüllüğü % 98, DLB hastalarının ayrımında duyarlılığı % 99, özgüllüğü % 71, FTD hastalarında ayrımında ise duyarlılığı % 99, özgüllüğü %65 olarak belirtilmektedir (126).

Silverman ve ark'nin yaptığı çalışmada sadece AH-D grubunda 97 hastanın 91'inde PET ile doğru tanı almışken (duyarlılık %94) AH-D olmayan grupta ise 41 hastanın 30'unda PET görüntüleme AH-D'nin olmadığı doğru olarak gösterilebilmiştir (özgüllük %73) (127).

Tüm bu çalışmalar dikkate alındığında, klinik pratikte AH-D düşündüğümüz hastaların takipleri sırasında invivo olarak kesin tanılarının konmasında ya da HKB tanısı ile takip edilen hastaların AH-D paterni ile uyumlu azalmış FDG tutulumunun gösterilerek demans evresine progresyon sürecinin kontrolünde ya da atipik başlangıçlı AH hastalarında tanı koymada arada kalındığında PET görüntülemesindeki tutulum bölgelerinin doğrultusunda doğru tanı almasında moleküler görüntülemenin yüksek duyarlılığı saptanmaktadır.

Küntzelmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AH demansı olan hastalar ve HKB hastalarının FDG-PET görüntülemeleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış. AH-D grubunda bilateral temporoparietal bölgeler ve posterior singulat girusta hipometabolizma izlenirken HKB'de yalnızca sol posterior temporal lob ve sol anguler girusta

hipometabolizma gösterilmiştir (128). Bu sebeple, PET görüntülemeye serebral glukoz metabolizmasının değerlendirilmesi AH-D tanısını koymayı ve hastalık progresyonunun takibini kolaylaştırmaktadır (129).

Bu çalışmada AH klinik tanı kriterlerini karşılayan 74 hastanın tümünün moleküler görüntüleme bulgularının AH lehine olduğu, klinik tanı kriterleri ile moleküler görüntüleme tanılarının yüksek korrelasyon gösterdiği izlenmiştir. AH-D ve HKB tanılarını ile incelenen bu hastaların amigdala, hipokampus, inferior frontal girus-orbital bölgesi, mezyal temporal, posterior singulat, preküneus, superior frontal girus-dorsolateral bölgelerinde hipometabolizma gözlemlendi ve bu hipometabolizmanın standart sapma değerleri bilateral olmak üzere istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Klinik olarak tanı almış olan bu hastaların görüntülemelerindeki hipometabolizmanın varlığı AH-D ve HKB'nin kesin tanısında biyobelirteçlerin bize yol gösterici olduğunu vurgulamaktadır. Literatür sonuçlarına göre AH'nin ileri evrelerinde frontal lob tutulumu saptanırken bizim çalışmamızda HKB tanısı ile izlenen hastalarda da tutulumun frontal alanlara yayıldığı gözlenmektedir. Bu hastaların takibinde ileri evrede FTD olabileceğini ya da frontal bölge tutulumu ile başlayan AH-D'deki atipik prezentasyonu da akla getirmektedir.

Sole ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; AH-D hastalarında sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında posterior singulat korteks, preküneus ve bilateral temporoparietal alanlarında, HKB hastalarında ise posterior singulat kortekste sınırlı (AH-D hastalarına göre belirgin şekilde azalmış) hipometabolizma gözlenmektedir. Yine aynı çalışmada HKB ile kıyaslandığında AH-D hastalarında bilateral temporal, parietal ve oksipital alanlarında daha fazla hipometabolizma saptanmaktadır. AH-D hasta grubunun %86'sında posterior singulat kortekste, %71'inde preküneusta azalmış metabolizma gözlenmektedir. Temporal korteks hastaların %71'inde , parietal korteks %64'ünde ve frontal korteks %36'sında etkilenmektedir. HKB grubunda ise; genellikle asimetric olmak üzere 9 hastada (%56) posterior singulatta, 7 hastada (%44) temporal kortekste, 3 hastada frontal kortekste, 3 hastada motor kortekste, 3 hastada anterior singulatta ve 1 hastada preküneusta hipometabolizma gözlenmektedir. Hiçbir HKB hastasında parietal alanlarda azalmış tutulum saptanmamaktadır (123). Bizim çalışmamızda ise; AH-D ve HKB hastalarının birbirleri ile karşılaştırılmasında her iki grupta da sağ posterior singulatta ve preküneusta anlamlı derecede hipometabolizma gözlenmiştir. Hastalığın erken dönemi olan HKB

evresinde dahi posterior singulat ve preküneus tutulumunun yapılan çalışmalarla uyumlu şekilde tutulduğu izlendi.

Drzezga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre; 22 HKB hastası incelenmiş olup ve bu hastalardan 1 yıl sonra 8 tanesinde AH-D gelişmiş, 12 tanesi hala HKB olarak kalmıştır. AH-D gelişmiş olan HKB hastalarının ilk bakılan görüntülerinde hipokampüsta, parahipokampal kortekste ve parietal ve posterior singulat kortekste hipometabolizma gözlenirken 1 yıl sonraki görüntülerinde sağ orta frontal girusta belirgin olmak üzere sol orta frontal girus, sol parietal korteks ve posterior singulat korteks ve sağ medyal frontal kortekslerinde azalmış metabolizma gözlenmektedir. HKB olarak devam eden hastalarda anlamlı bir metabolik değişiklik gözlenmezken medyal frontal bölgelerde (süperior frontal girus ve medyal frontal girus) hafif bir metabolizma azalması saptanmaktadır (130). Mielke ve arkadaşlarının yaptığı FDG-PET çalışmasında demansın temporoparietal asosiyasyon korteksindeki azalmış glikoz metabolizması ile ilişkili olduğu ortaya çıkmaktadır (131). Bunun tam tersine Brown ve arkadaşlarının çalışmasında frontal bölgenin tek-foton emisyon tomografisi- single photon emission tomography (SPECT) ile incelenmesi ve kognisyon arasında bir korelasyon saptanmaktadır. Bu çalışmaya göre, frontal kortekste fonksiyon bozukluğunun posterior asosiyasyon korteksindeki bozukluktan daha çok kognisyon ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (132).

AH'de bölgesel olarak gözlenen nörofibriler yumaklar, nörodejenerasyon ve atrofiye sekonder saptanan azalmış glukoz metabolizmasının hastalığın başlangıç yaşı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. EBAH'larda tipik olarak temporal ve parietal bölgelerin hipometabolizması gözlenmiştir (133-135). Kantarci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, HKB hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre temporoparietal FDG hipometabolizması gözlenirken, iki grup arasındaki farkın ilerleyen yaşla birlikte azaldığı saptanmıştır. Genç HKB hastalarında genç sağlıklı kontrol grubuna göre temporoparietal bölgede daha az FDG tutulumu gözlenmiş fakat aynı iki grubun ileri yaş karşılaştırmasında fark gözlenmemiştir. Bu çalışmaya göre 73 yaşında veya daha genç yaştaki HKB hastalarında aynı cinsiyet ve yaş aralığındaki sağlıklı kontrol grubuna göre; posterior singulat girus, lateral temporal ve parietal kortekslerde azalmış FDG tutulumu gözlenirken, ileri yaş grubunda daha çok frontal lob ve sol lateral parietal bölgelerde hipometabolizma

gözlenmiştir (136). Bizim yaptığımız çalışmada ise hastalar 65 yaş altında ve 65 yaş üstünde olarak ayrıldığında tutulum açısından anlamlı bir fark gözlenmedi.

Bölgeler cinsiyete göre karşılaştırıldığında ise sadece sol mezyal temporal bölgede erkeklerde hipometabolizmanın daha belirgin olduğu gözlenmiştir.

Alzheimer Hastalığı demansı veya AH dışı demans tanısında hem NIA-AA hem de IWG biyobelirteçlerin önemini vurgulamaktadır. Biyobelirteçlerin tanı kriterlerine dahil edilmesi AH tanısının doğruluk oranını yükseltmektedir. Glukoz metabolizma bozukluğunun son noktasının Diabetes Mellitus (DM) olması gibi benzer şekilde AH'nin de son noktası AH'ye bağlı demanstır. Serum glukoz seviyesinin takibi ile glukoz metabolizma bozukluğu monitorize edilebildiği gibi biyobelirteçler ile AH de takip edilebilir (137).

Sonuç olarak; klinik olarak AH-D ve HKB hastalarının tümünün PET görüntülemelerinde AH ile uyumlu hipometabolizma paterni gözlenmektedir. Moleküler görüntüleme ile demans evresinden önce hastalığı tanıyabilmemiz tanı ve tedavi için önemli avantaj sağlamaktadır. Non-invazif olması PET görüntülemenin BOS biyobelirteçlerine göre uygulanabilirliğini arttırmaktadır. Tüm bu yeni biyobelirteçler bizlere tanı kolaylığı sağlasa da yine de kesin tanı patolojik tanıdır. Ancak yapılan çalışmalar moleküler görüntüleme tanısı ile patolojik tanının yüksek korrelasyon gösterdiğine işaret etmektedir. Bizim çalışmamız da mevcut tanı kriterleri ile konulan klinik tanının moleküler görüntüleme tanısı ile yüksek uyum içinde olduğunu göstermiştir.

6. KAYNAKLAR

1. Emre M, Gürvit H, Bilgiç B: Demanslar Ve Zihinsel İşlevlerin Diğer Bozuklukları. In Emre M (ed): Nöroloji Temel Kitabı, 1. Baskı. İstanbul, 2012; 935-1033.
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013; 9: 63–75.
3. Braak and Braak, 1991; Nordberg, 2001; Thal et al., 2002; Ingelsson et al., 2004; Mattson, 2004; Price et al., 2009
4. Higuchi M, Lee VMY, Trojanowski JQ. Pathobiological features in neurodegenerative diseases: an overview. In: Numura Y, Takeda T, Okuma Y, eds. International Congress Series 1260: The Senescence-Accelerated Mouse (SAM): An Animal Model.
5. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239–259.
6. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-269.
7. Shaw LM, Vanderstichele H, Knopik-Czajka M, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* 2009; 65: 403–413.
8. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 619–627
9. Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014; 370: 322–33.
10. Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M et al. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005; 46: 1625–1632.
11. Perani D, Della Rosa PA, Cerami C, et al. Validation of an optimized SPM procedure for FDG-PET in dementia diagnosis in a clinical setting. *Neuroimage Clin* 2014; 6: 445–454.

12. Womack KB, Diaz-Arrastia R, Aizenstein HJ, et al. Temporoparietal hypometabolism in frontotemporal lobar degeneration and associated imaging diagnostic errors. *Arch Neurol* 2011; 68: 329–337.
13. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939–944.
14. Davis DG, Schmitt FA, Wekstein DR, et al: Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:376-388
15. Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, et al: Neuropathology of cognitively normal elderly. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:1087-1095
16. Price JL, Morris JC: Tangles and Plaques in nondemented aging and preclinical Alzheimer's disease, *Ann Neurol* 1999;45:358-368
17. Hampel H, Frank R, Broich K, et al: Biomarkers for Alzheimer's disease: Academic, industry and regulatory perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:119-128
18. Jack Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al: Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-128
19. Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, et al: Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* 2009;132:1310-1323
20. Perini RJ, Fagan AM, Holtzman DM: Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature* 2009;461:916-922
21. Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, et al: Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* 2009; 132:1355-1365
22. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56:303–308.
23. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):270-279.
24. DeKosky ST, Marek K. Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. *Science* 2003; 302: 830–834
25. Gurvit IH: Demans sendromu. Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. *Nöroloji Ders Kitabı. Güneş Kitabevi.* 2002; 367-415.

26. Chertkow H, Feldman HH, Jacova C, Massoud F. *Alzheimers Res Ther*. 2013 Jul 8;5(Suppl 1):S2. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia.
27. American Psychological Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed.: DSM-IV. 4th edition. Washington, DC: American Psychological Association; 1994.
28. American Psychological Association: *Text Revision of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed.: DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychological Association; 2000.
29. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC: Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256:240-246.
30. Lopez OL, Becker JT, Klunk W, Saxton J, Hamilton RL, Kaufer DI, Sweet RA, Cidis Meltzer C, Wisniewski S, Kamboh MI, DeKosky ST: Research evaluation and diagnosis of probable Alzheimer's disease over the last two decades: I. *Neurology* 2000; 55:1854-1862.
31. Feldman H, Levy AR, Hsiung GY, Peters KR, Donald A, Black SE, Bouchard RW, Gauthier SG, Guzman DA, Hogan DB, Kertesz A, Rockwood K; ACCORD Study Group: A Canadian cohort study of cognitive impairment and related dementias (ACCORD): study methods and baseline results. *Neuroepidemiology* 2003; 22:265-274.
32. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013
33. Turner RS. Neurologic Aspects of Alzheimer's Disease. *Handbook of dementia : psychological, neurological, and psychiatric perspectives*. Lichtenberg PA, Murman DL, and Mellow AM 2003; 1:1-24.
34. Moller HJ, Graeber MB. The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248(3):111–122.
35. Kung HC, Hoyert DL, Xu J, et al. Deaths: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep* 2008; 56: 1-120.
36. Esiri MM, Chance SA. Cognitive reserve, cortical plasticity and resistance to alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2012;4(2):7.

37. Kokmen E, Beard CM, Offord KP, Kurland LT. Prevalence of medically diagnosed dementia in a defined United States population: Rochester, Minnesota, January 1, 1975. *Neurology* 1989;39(6):773–6.
38. Kukull WA, Ganguli M. Epidemiology of dementia: concepts and overview. *Neurol Clin* 2000;18(4):923–950.
39. Bachman DL, Wolf PA, Linn R, Knoefel JE, Cobb J, Belanger A, D'Agostino RB, White LR. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. *Neurology* 1992;42(1):115–119.
40. Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci* 2003;26:81–104.
41. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Sczufca M; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366 (9503):2112–2117.
42. Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina AM, Winblad B, Jönsson L, Liu Z, Prince M. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimers Dement*. 2016 Aug 29. pii: S1552-5260(16)30043-7
43. Vardarajan BN, Faber KM, Bird TD, Bennett DA, Rosenberg R, Boeve BF, Graff-Radford NR, Goate AM, Farlow M, Sweet RA, Lantigua R, Medrano MZ, Ottman R, Schaid DJ, Foroud TM, Mayeux R; NIA-LOAD/NCRAD Family Study Group. Age-specific incidence rates for dementia and Alzheimer disease in NIA-LOAD/NCRAD and EFIGA families: National Institute on Aging Genetics Initiative for Late-Onset Alzheimer Disease/National Cell Repository for Alzheimer Disease (NIA-LOAD/NCRAD) and Estudio Familiar de Influencia Genética en Alzheimer (EFIGA). *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):315-23. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5570.
44. Edland SD, Rocca WA, Petersen RC, Cha RH, Kokmen E. Dementia and Alzheimer disease incidence rates do not vary by sex in Rochester, Minn. *Arch Neurol*. 2002 Oct;59(10):1589-93.
45. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE, Hofman A. *BMJ*. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. 1995 Apr 15;310(6985):970-3.
46. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan;9(1):63-75.e2.

47. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, Lushsinger GA, Ogunniyi A, Perry EK, Patocnik F, Prince M, Stewart R, Wimo A, Zhang ZX, Antuono P, World Federation of Neurology Dementia Research Group. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol.* 2008 Sep;7(9):812-826.
48. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, Bilgic B, Hanagası H, Sahin H, Gurol E, et al. The Prevalence of Dementia in an Urban Turkish Population. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008; 23; 67-76.
49. Borenstein AR, Copenhaver CI, Mortimer JA. Early-life risk factors for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20(1):63–72.
50. Plassman BL, Havlik RJ, Steffens DC, Helms MJ, Newman TN, Drosdick D, Phillips C, Gau BA, Welsh-Bohmer KA, Burke JR, Guralnik JM, Breitner JC. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology* 2000;55(8): 1158–1166.
51. Mayeux R, Ottman R, Maestre G, Ngai C, Tang MX, Ginsberg H, Chun M, Tycko B, Shelanski M. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein epsilon 4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45(Pt 1):555–557.
52. Guo Z, Cupples LA, Kurz A, Auerbach SH, Volicer L, Chui H, Green RC, Sadovnick AD, Duara R, DeCarli C, Johnson K, Go RC, Growdon JH, Haines JL, Kukull WA, Farrer LA. Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology* 2000; 54(6):1316–1323.
53. Jordan BD, Relkin NR, Ravdin LD, Jacobs AR, Bennett A, Gandy S.. Apolipoprotein E epsilon4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. *JAMA* 1997;278(2):136–140.
54. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63(7):1187–1192.
55. Craft S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer disease: pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20(4): 298–301.
56. Decarli C. Vascular factors in dementia: an overview. *J Neurol Sci* 2004;226(1–2):19–23.
57. Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study. *Neurology* 2001;56(12):1683–9.
58. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging* 2000;21(2):153–60.

59. Petrovitch H, White LR, Izmirilian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, Nelson J, Davis DG, Hardman J, Foley DJ, Launer LJ. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging* 2000; 21(1):57–62.
60. Hickman RA, Faustin A, Wisniewski T. Alzheimer Disease and Its Growing Epidemic: Risk Factors, Biomarkers, and the Urgent Need for Therapeutics. *Neurol Clin.* 2016 Nov;34(4):941-953.
61. Brickell KL, Steinbart EJ, Rumbaugh M, Payami H, Schellenberg GD, Van Deerlin V, Yuan W, Bird TD. Early-onset Alzheimer disease in families with late-onset Alzheimer disease: a potential important subtype of familial Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2006 Sep;63(9):1307-1311.
62. Deary IJ, Whiteman MC, Pattie A, Starr JM, Hayward C, Wright AF, Visscher PM, Tynan MC, Whalley LJ. Apolipoprotein e gene variability and cognitive functions at age 79: a follow-up of the Scottish mental survey of 1932. *Psychol Aging.* 2004 Jun;19(2):367-71.
63. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)* 2006;368(9533):387-403.
64. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995;375 (6534):754–760
65. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, Yu CE, Jondro PD, Schmidt SD, Wang K, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995;269(5226):973–977.
66. Rogaeva EA, Fafel KC, Song YQ, Medeiros H, Sato C, Liang Y, Richard E, Rogaev EI, Frommelt P, Sadovnick AD, Meschino W, Rockwood K, Boss MA, Mayeux R, St George-Hyslop P. Screening for PS1 mutations in a referral-based series of AD cases: 21 novel mutations. *Neurology* 2001;57(4):621–625.
67. Matthews BR, Miller BL: Alzheimer's disease. In Miller BL, Boeve BF (eds): *The Behavioral Neurology of Dementia*, Cambridge University Press 2009; 5:56-73.
68. Evenhuis HM. The natural history of dementia in Down's syndrome. *Arch Neurol* 1990;47(3):263–267.
69. Schupf N, Kapell D, Nightingale B, Lee JH, Mohlenhoff J, Bewley S, Ottman R, Mayeux R. Specificity of the fivefold increase in AD in mothers of adults with Down syndrome. *Neurology* 2001;57(6):979–984.
70. Kalaria RN. Vascular basis for brain degeneration: faltering controls and risk factors for dementia. *Nutr Rev.* 2010 Dec;68 Suppl 2:S74-87.

71. McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, Stein TD, Alvarez VE, Daneshvar DH, Lee HS, Wojtowicz SM, Hall G, Baugh CM, Riley DO, Kubilus CA, Cormier KA, Jacobs MA, Martin BR, Abraham CR, Ikezu T, Reichard RR, Wolozin BL, Budson AE, Goldstein LE, Kowall NW, Cantu RC. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*. 2013 Jan;136(Pt 1):43-64.
72. Shively S, Scher AI, Perl DP, Diaz-Arrastia R. Dementia resulting from traumatic brain injury: what is the pathology? *Arch Neurol*. 2012 Oct;69(10):1245-1251.
73. Esiri MM. Ageing and the brain. *J Pathol*. 2007 Jan;211(2):181-187.
74. Groot C, Hooghiesmstra AM, Raijmakers PG, van Berckel BN, Scheltens P, Scherder EJ, van der Flier WM, Ossenkoppele R
75. Corey-Bloom J. Alzheimer's Disease. In Miller A (ed.) *Continuum: Dementia*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004:29–57.
76. Graeber MB, Mehraein P. Reanalysis of the first case of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249 (Suppl 3):10–13.
77. Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, Vigo-Pelfrey C, Mellon A, Ostaszewski BL, Lieberburg I, Koo EH, Schenk D, Teplow DB, et al. Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature* 1992;359(6393):322–325.
78. Reitz C. Alzheimer's Disease and the Amyloid Cascade Hypothesis: A Critical Review. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2012, 369808, 11 pages
79. Bayer TA, Cappai R, Masters CL, Beyreuther K, Multhaup G. It all sticks together-the APP-related family of proteins and Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 1999 Nov;4(6):524-528
80. Shu H: Neurogenetics of Dementia. In Miller BL, Boeve BF (eds): *The Behavioral Neurology of Dementia*, Cambridge University Press 2009; 3:27-44.
81. Walsh DM, Selkoe DJ. Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease. *Neuron* 2004;44(1):181–193.
82. Sagar H. Barage, Kailas D. Sonawane. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. Elsevier 2015; *Neuropeptides* 52 (2015) 1–18.
83. Iqbal K, Alonso Adel C, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, Gong CX, Khatoon S, Li B, Liu F, Rahman A, Tanimukai H, Grundke-Iqbal I. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 2005;1739(2–3):198–210.
84. Braak E, Griffing K, Arai K, Bohl J, Bratzke H, Braak H. Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249(Suppl 3): 14–22.

85. Hyman BT, van Hoesen GW, Damasio AR, Barnes CL. Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 1984;225(4667): 1168–1170.
86. Henry, W., Querfurth, M.D., LaFerla, F.M., 2010. Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 362, 329–344
87. Discovering The Brain-Sandra Ackerman for the Institute of Medicine, National Academy of Sciences National Academy Press-Washington,D.c,1992- Chapter 2:Major Structures and functions of the brain
88. Morris J. Clinical presentation and course of Alzheimer disease. In Terry R, Katzman R, Bick K, Sisodia S (eds.) *Alzheimer Disease*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:11–24.
89. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, Johnson JK, Weiner MW, Miller BL. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004; 55(3):335–346.
90. McMonagle P, Deering F, Berliner Y, Kertesz A. The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology* 2006;66(3):331–338.
91. Krueger CE, Kramer JH: Mental Status Examination. In Bruce L. Miller, Bradley F. Boeve (eds): *The Behavioral Neurology of Dementia*, Cambridge University Press 2009; 6:74-84.
92. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002;288(12):1475–1483
93. Tatsch MF, Bottino CM, Azevedo D, Hototian SR, Moscoso MA, Folquitto JC, Scalco AZ, Louzã MR. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease and cognitively impaired, nondemented elderly from a community-based sample in Brazil: prevalence and relationship with dementia severity. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(5):438–445.
94. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004;351(1):56–67.
95. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46(1):130–135.
96. Caselli RJ, Beach TG, Yaari R, Reiman EM. Alzheimer's disease a century later. *J Clin Psychiatry* 2006;67(11):1784–1800.
97. Sano M, Weber C: Psychological Evaluation and Nonpharmacologic Treatment and Management of Alzheimer's Disease. *Handbook of Dementia*. Peter A. Lichtenberg, Daniel L. Murman, and Alan M. Mellow 2003; 2:25-47.

98. Eastley R, Wilcock GK: Assessment of Dementia. In Burns A, O'Brien J, Ames D (eds): *Dementia Burns*, 3th edition, London, 2005; 4:38-44.
99. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, Waters C, Jimison P, Shepherd E, Sevush S, Graff-Radford N, Newland D, Todd M, Miller B, Gold M, Heilman K, Doty L, Goodman I, Robinson B, Pearl G, Dickson D, Duara R. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16(4):203–212.
100. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC. 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):1143–1153.
101. American Academy of Neurology. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter for diagnosis and evaluation of dementia. [Summary statement.] *Neurology* 1994;44(11):2203–2206
102. Mendez MF, Catanzaro P, Doss RC, ARguello R, Frey WH 2nd. Seizures in Alzheimer's disease: clinicopathologic study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7(4):230–233.
103. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):257-262.
104. Reisa A. Sperlinga, Paul S. Aisenb, Laurel A. Beckettc, David A. Bennettd, Suzanne Crafte, Anne M. Faganf, Takeshi Iwatsubog, Clifford R. Jack Jr.h, Jeffrey Kayei, Thomas J. Montinej, Denise C. Parkk, Eric M. Reimanl, Christopher C. Rowem, Eric Siemersn, Yaakov Sterno, Kristine Yaffep, Maria C. Carrilloq, Bill Thiesq, Marcelle Morrison-Bogoradr, Molly V. Wagsterr, and Creighton H. Phelpsr. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on AgingAlzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* . 2011 May ; 7(3): 280–292.
105. Ruan Q, D'Onofrio G, Sancarolo D, Bao Z, Greco A, Yu Z. Potential neuroimaging biomarkers of pathologic brain changes in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease: a systematic review. *BMC Geriatrics* (2016) 16:104
106. Chertkow H, Feldman HH, Jacova C, Massoud F. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2013 Jul 8;5(Suppl 1):S2.

107. Brown RK, Bohnen NI, Wong KK, Minoshima S, Frey KA. Brain PET in suspected dementia: patterns of altered FDG metabolism. *Radiographics*. 2014 May-Jun;34(3):684-701.
108. Matsunari I, Samuraki M, Chen WP, Yanase D, Takeda N, Ono K, Yoshita M, Matsuda H, Yamada M, Kinuya S. Comparison of 18F-FDG PET and optimized voxel-based morphometry for detection of Alzheimer's disease: aging effect on diagnostic performance. *J Nucl Med*. 2007 Dec;48(12):1961-1970.
109. Meltzer CC, Zubieta JK, Brandt J, Tune LE, Mayberg HS, Frost JJ. Regional hypometabolism in Alzheimer's disease as measured by positron emission tomography after correction for effects of partial volume averaging. *Neurology*. 1996 Aug;47(2):454-461.
110. Zakzanis KK, Graham SJ, Campbell Z. A meta-analysis of structural and functional brain imaging in dementia of the Alzheimer's type: a neuroimaging profile. *Neuropsychol Rev* 2003;13(1):1-18.
111. Mattman A, Feldman H, Forster B, Li D, Szasz I, Beattie BL, Schulzer M. Regional HmPAO SPECT and CT measurements in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci* 1997;24(1):22-28.
112. Bonte FJ, Weiner MF, Bigio EH, White CL, III. Brain blood flow in the dementias: SPECT with histopathologic correlation in 54 patients. *Radiology* 1997;202(3):793-797.
113. Van Gool WA, Walstra GJ, Teunisse S, Van der Zant FM, Weinstein HC, Van Royen EA. Diagnosing Alzheimer's disease in elderly, mildly demented patients: the impact of routine single photon emission computed tomography. *J Neurol* 1995; 242(6):401-405.
114. Kennedy C, Sakurada O, Shinohara M, Miyaoka M. Local cerebral glucose utilization in the newborn macaque monkey. *Ann Neurol*. 1982 Oct;12(4):333-340.
115. Ebmeier KP, Sutherland JK, Dougall NJ. Functional imaging. *Dementia Burns*. Burns A, O'Brien J, Ames D 2005; 9:94-103
116. Eisenmenger LB, Huo EJ, Hoffman JM, Minoshima S, Matesan MC, Lewis DH, Lopresti BJ, Mathis CA, Okonkwo DO, Mountz JM. Advances in PET Imaging of Degenerative, Cerebrovascular, and Traumatic Causes of Dementia. *Semin Nucl Med*. 2016 Jan;46(1):57-87.
117. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med*. 1995 Jul;36(7):1238-1248.
118. Byrnes KR, Wilson CM, Brabazon F, von Leden R, Jurgens JS, Oakes TR, Selwyn RG. FDG-PET imaging in mild traumatic brain injury: a critical review. *Front Neuroenergetics*. 2014 Jan 9;5:13.

119. Lindholm H, Staaf J, Jacobsson H, Brodin F, Hatherly R, Sánchez-Crespo A. Repeatability of the Maximum Standard Uptake Value (SUVmax) in FDG PET. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2014 Feb;23(1):16-20.
120. Herholz K. Guidance for reading FDG PET scans in dementia patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 58:332-343
121. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1997 Jul;42(1):85-94.
122. Kalpouzos G, Chételat G, Baron JC, Landeau B, Mevel K, Godeau C, Barré L, Constans JM, Viader F, Eustache F, Desgranges B. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol Aging.* 2009 Jan;30(1):112-124.
123. Del Sole A, Clerici F, Chiti A, Lecchi M, Mariani C, Maggiore L, Mosconi L, Lucignani G. Individual cerebral metabolic deficits in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: an FDG PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Jul;35(7):1357-1366
124. Knopman D et al, Consumer Health Sciences,LLC. Alzheimer's Caregiver Project. 1999
125. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, et al. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011;26:627-645.
126. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med.* 2008;49:390-398.
127. Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001; 286: 2120-2127
128. Küntzelmann A, Guenther T, Haberkorn U, Essig M, Giesel F, Henze R, Schroeter ML, Schröder J, Schönknecht P. Impaired cerebral glucose metabolism in prodromal Alzheimer's disease differs by regional intensity normalization. *Neurosci Lett.* 2013 Feb 8;534:12-7.
129. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, BarbergerGateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734–746.
130. Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003 Aug;30(8):1104-13.

131. Mielke R, Heiss WD. Positron emission tomography for diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neural Transm Suppl* 1998; 53:237–250.
132. Brown DR, Hunter R, Wyper DJ, et al. Longitudinal changes in cognitive function and regional cerebral function in Alzheimer's disease: a SPECT blood flow study. *J Psychiatr Res* 1996; 30:109–126.
133. Kim EJ, Cho SS, Jeong Y, et al. Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients. *Brain* 2005;128: 1790–801
134. Sakamoto S, Ishii K, Sasaki M, et al. Difference sincerebral metabolic impairment between early and late onset types of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2002;200:27–32
135. Mosconi L, Brys M, Glodzik-Sobanska L, et al. Early detection of Alzheimer's disease using neuroimaging. *Exp Gerontol* 2007;42:129–138
136. Kantarci K, Senjem ML, Lowe VJ, Wiste HJ, Weigand SD, Kemp BJ, Frank AR, Shiung MM, Boeve BF, Knopman DS, Petersen RC, Jack CR Jr. Effects of age on the glucose metabolic changes in mild cognitive impairment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Aug;31(7):1247-1253.
137. Karlawish J, Jack CR Jr., Rocca WA, Snyder HM, Carrillo MC. Alzheimer's disease: The next frontier-Special Report 2017. *Alzheimers Dement*. 2017 Apr;13(4):374-380.

7. EKLER

EK 1 - ETİK KURUL ONAYI



T. C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 44140529 / 2016-131
Konu : Tez çalışması

29.11.2016

Doç. Dr. Barış TOPÇULAR
Nöroloji

Aşağıda belirtilen çalışmanız 29.11.2016 tarihli Üniversitemiz Klinik Araştırmaları Etik Kurulu toplantısında incelenmiş, çalışmanın yapılmasında etik ve bilimsel açıdan bir sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir. Kurul kararı ilişikte sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize saygılarımla rica ederim.


Prof. Dr. Numan ERMUTLU
Başkan

Çalışmanın Adı: "Alzheimer Tipi Demansda Klinik ve Moleküler Görüntülemenin Tanısal Korrelasyonu" başlıklı tez çalışması.

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Barış TOPÇULAR, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Nöroloji Anabilim Dalı

Diğer Araştırmacılar: Uzmanlık Öğrencisi Dr. Özge AKIN GÖKÇEDAĞ

Proje İle İlgili Temas Kurulacak Kişi: Doç. Dr. Barış TOPÇULAR, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı

Merkez sayısı: Tek merkezli

EK 2 - STANDARDİZE MİNİMENTAL TEST

Standardize Mini Mental Test			
Ad Soyad	:	Tarih	:
Yaş	:	Meslek	:
Akıl İl.	:	Toplam puan	:

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 kaçını katınız

KAYIT HAFIZASI
(Toplam puan 3)

Sizce bir anda söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın.
(Aşa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanımı) Her doğru isim 1 puan

DİKKAT ve HESAP YAPMA
(Toplam puan 3)

100'den geriye doğru 7 çıkılarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65)

HATIRLAMA
(Toplam puan 2)

Yukarıda tekrar enjünie kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Aşa, Bayrak, Elbise)

LİSAN
(Toplam puan 5)

a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saset, kalem) 2 puan (20 sn süre)

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn süre) 1 puan

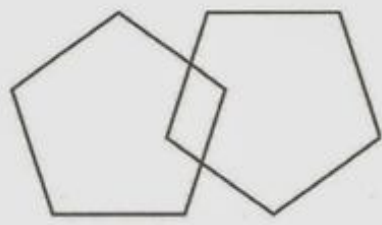
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söyledigimi yapın. "Masada duran kağıda sağ/sol elinizle alın, iki elinizle itkiye kaldırın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan.

d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yarıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (aşağıda)

e) Şimdi vereceğim kağıda aldınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)

f) Sizce göstereceğim şeklin aynısını çizin (aşağıda) (1 puan)

GÖZLERİNİZİ KAPATIN



EK 3 - KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (CDR)

	(0) Kognitif yeterlilik	(0.5) Hafif kognitif bozukluk	(1) Hafif demans	(2) Orta demans	(3) Şiddetli demans
Bellek	Bellek kaybı yoktur ya da hafif değişken unutkanlık vardır.	Daimi hafif unutkanlık vardır. Olayların kısmen anımsanması, benign unutkanlık.	Orta düzeyde bellek kayıpları vardır. Kısa süre önceki olaylarda daha belirgin, eksiklik günlük aktiviteleri etkiler.	Ciddi bellek kaybı vardır. Yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyaller hatırlanır, yeniler hızla kaybedilir.	Ciddi bellek kaybı vardır. Bellekten yalnızca fragmanlar kalmıştır.
Oryantasyon	Tam oryantedir.	Zaman ilişkilerinde hafif güçlük dışında tam oryantedir.	Zaman ilişkilerinde biraz güçlük görülür. Muayene sırasında zaman ve kişi oryantasyonu tamdır, coğrafi oryantasyon bozuktur.	Zaman ve yer oryantasyonu genellikle bozuktur.	Yalnız kişi oryantasyonu vardır.
Muhakeme ve problem çözme	Gündelik problemleri çözer, işle ilgili ve mali meseleleri iyi idare eder, geçmiş performans hakkında muhakeme iyidir.	Problem çözmede, benzerlikleri ve farklılıkları bulma konusunda hafif bozulma vardır.	Problemleri ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları bulmada orta dereceli güçlük görülür. Sosyal muhakeme genellikle korunmuştur.	Problemleri ele almada, benzerlikleri, farklılıkları bulma konusunda ciddi bozukluk vardır. Genellikle sosyal muhakeme bozulmuştur.	Karar vermeye ya da problem çözmeye yetkin değildir.
Toplum meseleleri	Meslek hayatında, alışverişte, gönüllü gruplarında, sosyal gruplarda olağan düzeyde bağımsız fonksiyon vardır.	Bu aktivitelerde hafif bozukluk vardır.	Bazıları ile ilişkisi hala sürüyor olsa da, bu aktivitelerde bağımsız olarak yer alma konusunda tam yetkin değildir.	Ev dışındaki bağımsız fonksiyonlarda sahte tavır yoktur. Aile ortamı dışındaki aktivitelere götürülebilecek gibi iyi durumda görünür.	Ev dışındaki bağımsız fonksiyonlarda sahte tavır yoktur. Aile ortamı dışındaki aktivitelere götürülemeyecek kadar hasta görünür.
Ev ve hobiler	Ev yaşantısı, hobiler, entellektüel ilgiler sürmektedir.	Ev yaşantısı, hobiler, entellektüel ilgiler hafif bozulmuştur.	Ev içi etkinlikte hafif fakat kesin bozukluk vardır. Daha güç işler, karmaşık hobiler terk edilmiştir.	Yalnızca birkaç iş korunmuştur. Çok kısıtlı ilgiler zayıf bir şekilde sürmektedir.	Ev içerisinde belirgin hiçbir etkinlikte bulunamaz.
Kişisel bakım	Kişisel bakım konusunda tam olarak yetkindir.	Kişisel bakım konusunda tam olarak yetkindir.	Yönlendirilmeye gereksinim duymaktadır.	Giyinme, hijyen, kişisel eşyaların saklanması gibi konularda yardıma ihtiyacı vardır.	Kişisel bakım konusunda çok fazla yardıma ihtiyacı vardır. Sık inkontinans görülür.