

---

# Demans Etiyolojisi

Doç. Dr. Neşe ÖZTEKİN\*

## ETİYOLOJİK SINIFLAMA

### Dejeneratif ve Nondejeneratif

**D**emans terimi pek çok hastalığı kapsayan dikkiz entellektüel bozukluğu tanımlayan klinik sendroma verilen isimdir. Deliryum ve demansiyel sendromlar arasındaki esas ayırıcı anahtar deliryumun primer dikkat bozukluğu ile birlikte olması demansın ise kronik oluşudur. Bu ayrımlar tam olmayıp kısmi bir ayrıma yardımcı olabilir. Gerçekte deliryuma neden olan tüm etiyojiler demansa da neden olabilirler. Sendromun geri dönebilirliği esas olarak spesifik etiyojiye bağlıdır.

Demanslar dejeneratif, vasküler, travmatik demiyelinizan, neoplastik, infeksiyöz, inflamatuvar, hidrosefalik, sistemik ve toksik nedenler dahil çok çeşitli etiyojiler sonucu ortaya çıkar. Demans etiyojileri kabaca dejeneratif ve nondejeneratif olarak ikiye ayrılabilir. Dejeneratif beyin hastalıkları, Alzheimer hastalığının vakaların yarısını oluşturduğu göz önüne alınırsa, demansların en sık görülen etiyojisidir (Cummings ve Benson 1992). Altta yatan patolojik değişiklikler değişken olmakla birlikte her dejeneratif demansın karakteristik bir tutulum topografisi vardır.

Bazı dejeneratif beyin hastalıkları tutulan bölgelerde spesifik histolojik markerlerle ilişkilidir: Alzheimer hastalığında kortikal nöritik (senil) plaklar ve nörofibriler yumaklar; Parkinson hastalığında (PD) beyin sapı Lewy cisimleri; progresif supranükleer palside subkortikal nörofibriler yumaklar (Alzheimerdakilerden farklı) ve kortikobazal ganglionik dejenerasyonda kortikal ve subkortikal akromatik inklüzyon cisimleri. Lewy body demansı değişen derecelerde Alzheimer ve Parkinson hastalığındaki patolojik bulgulara benzer özellikler gösteren nozolojik olarak tartışılmalı bir dejeneratif hastalıktır (Perry ve ark. 1990, Hansen ve ark. 1990). Huntington hastalığı ve spinoserebellar dejenerasyon gibi diğer dejeneratif durumlar bölgesel olarak seçici fakat nonspesifik nöron kaybı ve gliozisle karakterizedir (Lund ve Manchester grupları 1994). Frontotemporal demans daha önce Pick hastalığı olarak adlandırılan selektif frontal ve temporal lob atrofisinden oluşur ve Pick cisimlerinin varlığı değişken bir özelliktir. Dejeneratif demansların çoğunda predispoze edici genetik faktörlerin herediter formları saptanmıştır, nondejeneratif demanslarda ise kalıtım nadir rastlanan bir bulgudur. Wilson hastalığı (bakır metabolizmasının otozomal resesif bozukluğu) ve adrenolökodistrofinin en sık görülen formları olan metakromatik adrenolökodistrofi (otozomal resesif) ve adrenolökodistrofi (X-linked) genç ve genç

---

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

**Tablo 1. Demansın yatak başı sınıflaması**

---

1) Demansın diğer medikal hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkili olduğu hastalıklar

AIDS

Endokrin bozukluklar: Hipotiroidi, Cushing, nadiren hipopituitarizm

Nutrisyonel eksiklik durumları: Wernicke-Korsakoff sendromu, subakut kombine dejenerasyon, pellegra

Kronik meningoensefalit: Parezi jeneral, meningovasküler sifiliz, kriptokokosis

Hepatolentiküler dejenerasyon

Kronik ilaç intoksikasyonları-karbonmonoksit dahil

Uzun süreli hipoglisemi-hipoksi

Paraneoplastik sendromlar

Ağır metal zehirlenmesi: Arsenik, bizmut, altın, mangan, civa

Diyaliz demansı

2) Demansın diğer nörolojik bulgularla birlikte, fakat başka medikal hastalığın aşikar bulgusu olmadan görüldüğü durumlar

A- Daima diğer nörolojik bulgularla birlikte olanlar

Huntington hastalığı

Schilder hastalığı ve ilişkili demiyelinizan hastalıklar

Lipid depo hastalıkları

Subakut spongioform ensefalopati

Creutzfeldt-Jakob hastalığı

Gertzman-Straussler Scheinker hastalığı

Serebroserebellar dejenerasyon

Serebral bazal gangliyonik dejenerasyon

Demans ve spastik parapleji

Progresif supranükleer palsi

Parkinson hastalığı

ALS ve ALS-parkinson-demans kompleksi

Diğer nadir herediter metabolik hastalıklar

B- Sıklıkla diğer nörolojik bulgularla birlikte olanlar

Multipl trombotik veya embolik serebral infarkt (Binswanger hastalığı)

Beyin tümörleri

Kafa travması

Marchiafava-Bignami hastalığı

Kominikan, normal basınçlı ve obstrüktif hidrocefali

Progresif multifokal lökoensefalopati

Lewy body hastalığı

3) Demansın nörolojik veya medikal hastalığın yegane bulgusu olduğu hastalıklar

Alzheimer hastalığı

Pick hastalığı

Bazı AIDS vakaları

Progresif afazi sendromları

Frontal lob demansı

Sınıflanamayan

---

**Tablo 2. Demansın kortikal ve subkortikal özelliklere göre etiyolojik sınıflaması**

1- Dejeneratif	Angüler girus sendromu
Kortikal demanslar	Vasküler demanslar
Alzheimer hastalığı	Binswanger hastalığı
Subkortikal demanslar	Laküner durum
Ekstrapiramidal sendromlar	İnfeksiyöz demanslar
Parkinson hastalığı	HIV demans
Progresif supranükleer palsi	Whipple hastalığı
Striatonigral dejenerasyon	Nörosifiliz
Shy-Drager sendromu	Demiyelinizan hastalıklar
Spinocerebellar dejenerasyon	Multipl skleroz
İdiyoptik bazal ganglion kalsifikasyonu	Çeşitli
Wilson hastalığı	Semptomatik hidrocefali
Huntington hastalığı	Depresyon ve demans
Nöroakantositoz	Multipl serebral infarktlar
Hallervorden-Spatz hastalığı	Toksik/metabolik bozukluklar
Progresif subkortikal gliosis	Eksiklik durumları (B <sub>12</sub> , niasin vs.)
Karışık kortikal/subkortikal demanslar	Endokrinopatiler
Frontotemporal demans (ALD demans kompleksi dahil)	Kronik alkol-ilaç kullanımı
Lewy body demans	Marchiafava-Bignami hastalığı
Kortikobazal gangliyonik dejenerasyon	Endüstriyel çevresel toksinler
Lökodistrofiler	Posttravmatik ensefalopati
Aderenokortikal lökodistrofi	Vaskülitler
Metakromatik lökodistrofi	3- Çeşitli
2- Nondejeneratif	Prion (yavaş virüs) hastalıkları
Multipl kortikal infarktlar	Şizofreni (gelişimsel)

erişkinlerde ortaya çıkan metabolik dejeneratif hastalıklardır. Benzer olarak Huntington hastalığı, spinocerebellar dejenerasyonun bazı formları, Alzheimer hastalığının familial variantları ve frontotemporal demans gibi otozomal dominant durumlar daha erken yaşlarda ortaya çıkarlar. Apolipoprotein E tip 4 alleli Alzheimer hastalığının erken formlarında bir marker olup, geç başlangıçlı familial formlarda daha yüksek insidanda saptanır (van Duijn ve ark. 1994, Strittmatter ve ark. 1991).

### KLİNİK PATOFİZYOLOJİ

Deliryumda entellektüel fonksiyondaki global dikkat bozukluğunun aksine demansiyel süreçler genellikle santral sinir sisteminin (SSS) selektif bölgelerini tutarlar (Cummings 1986). Tutulan nöronal sistemlerin değişik doğası ve topografisi belirgin entellektüel ve davranış bozukluklarına neden olur. Demanstaki patolojik süreç değişken olup, intrinsek moleküler ultrastrüktürel veya metabolik defektten, beyin yapısında gros değişikliklere varan bir değişkenlik gösterir. Klinik açıdan, kraniyal tomografi (CT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi

yapısal görüntüleme teknikleri sıklıkla gros yapısal değişikliklere neden olan hastalıkların gelişimi ve ayırıcı tanısı hakkında bilgi verir. Bunun örnekleri, kitle lezyonları, serebrovasküler hastalıklar, demiyelinizasyon, Huntington hastalığında görüldüğü gibi fokal veya bölgesel atrofi (kaudat), progresif supranükleer felçte (midbrain), frontotemporal demansta (frontal ve anterior temporal loblar) gözlenir. Radyolojik olarak gösterilebilen lezyon yoksa, bazı vakalarda MRI spektroskopisi veya single foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) gibi fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri altta yatan metabolik veya serebral perfüzyon bozukluğunu gösterebilir (Prichard ve Bress 1992, Brass 1992).

### NÖROKİMYA

Çok fazla sayıda nörokimyasal lezyon demans oluşturabilir veya oluşumuna katkıda bulunabilir. Ara metabolizmadaki esansiyel kofaktör rollerine bağlı olarak vitamin B<sub>12</sub>, niasin veya Wernicke ensefalopatisinde olduğu gibi tiamin tipik olarak SSS bulgularına yol açar. Hipofiz ve tiroid fonksiyon bozuklukları da hem periferik hem de

santral sinir sistemi yollarında bozucu etkilere neden olabilirler. Kronik alkol, kokain, kurşun, civa veya alüminyum (kronik böbrek hastalığı) maruz kalma da karakteristik demans sendromlarına yol açabilir. Uzun süreli hipoksi ve karbonmonoksit zehirlenmesi, sırası ile hipokampus ve globus pallidusun hipoksiye duyarlılığını gösterecek şekilde demansa neden olur. Bazal ganglionlar özellikle metabolizma bozukluğu veya metalik maddelerin toksik düzeylerine bağlı zedelenmeye çok hassastır. Wilson hastalığında, bağlanmamış bakırın putamende selektif olarak depolanması bakır taşıyan protein olan seruloplazmin eksikliğine bağlıdır. Hallervorden-Spatz hastalığı, Fahr hastalığı ve manganez ensefalopatisi bazal ganglionlarda sırası ile demir, ferrokalsifik artıklar ve manganezin aşırı miktarda birikimine bağlıdır. Miyelin sentez enzimi aril sülfataz A eksikliği metakromatik lökodistrofideki dismiyelinizan demansın altında yatan nedendir. Vakaların çoğunda demans nedeni spesifik nörokimyasal veya biyolojik değişikliklere bağlı ise etiyolojiye yönelik tedaviler demansı geri döndürebilir veya ilerlemesini yavaşlatabilir.

Dejeneratif demansların çoğunda nörokimyasal değişikliklerin tipik olarak daha az tanımlanmış rolleri vardır. Fakat çeşitli santral nörokimyasal bozukluklar dejeneratif durumların klinik bulgularının ortaya çıkmasına katkıda bulunur. İki tip santral nörotransmitter sistemi vardır:

1) Lokal veya intrensek nörotransmitterler, örneğin; gamma-aminobütirik asit (GABA) ve glutamat.

2) Projeksiyon veya ekstrensek nörotransmitterler: Asetil kolin, dopamin-serotonin ve norepinefrin (Cummings ve Coffey 1994).

Glutamat ve GABA sırasıyla santral sinir sisteminin esas ekstatör ve inhibitör nörotransmitterleri olup genellikle lokal kortikokortikal ve kortikosubkortikal devrelerde nöronal enformasyon transferini sağlarlar. Bu aminoasit nörotransmitterlerin lokalize topografisi ve kanal spesifik oluşları neokortikal temelli entellektüel fonksiyonlardaki birleştirici rollerini gösterirse de bunları farmakolojik manipülasyondan uzaklaştırır.

Projeksiyon nörotransmitter sistemleri subkortikal ve beyin sapı nükleuslarından köken alır ve yaygın dağılımlı nöronal ağlarda düzenleyici bir

etki gösterirler (Cummings ve Coffey 1994, Mesulam 1990). Beyin sapı retiküler sisteminden (lateral dorsal tegmentum ve pedinkülopontin nükleus) çıkan kolinerjik projeksiyonlar nonspesifik talamik nükleuslarda ve bazal önbeyin bölgelerinde sonlanarak kortikal uyarılma ve dikkat mekanizmalarını aktive ederler. Bazal önbeyin kolinerjik nükleuslarının amigdal ve hipokampus gibi neokortikal ve limbik bölgelerle yaygın bağlantıları vardır ve Alzheimer hastalığında görülen hafıza ve diğer entellektüel bozuklukların patogeneğinde bu kolinerjik efferentlerin kesilmesinin rolü olduğu düşünülür. Parkinson hastalığında substansiya nigradan putamene giden dopaminerjik projeksiyonlar kesilmiştir ve bu tremor, rijidite ve bradikinezi gibi karakteristik motor semptomlara neden olur. Ventral tegmental bölgeden nükleus akübens, septal bölge, amigdal (mezolimbik yol) ve frontal lob bölgelerine (mezokortikal yol) giden dopaminerjik efferentler depresyon, mani ve psikozlarda görülen kognitif fonksiyon bozuklukları ve nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Wolfe ve ark. 1990, Cummings 1991). Lokus seruleus iki primer asendan noradrenerjik projeksiyonun başlangıcıdır. Midbrain nükleuslarından başlayarak neokortikal, talamik, bazal önbeyin ve medial temporal bölgelerde sonlanan dorsal bir yol ve altbeyin sapı bölgelerinden başlayan ve hipotalamus ve midbrain retiküler nükleuslarına projekte olan ventral bir yol. Bu noradrenerjik projeksiyonların uyarılma, seçici dikkat ve anksiyete durumlarını etkilediği düşünülmektedir (Mesulam 1990, Hoehn-Saric 1982). Serotonerjik projeksiyonlar beyin sapındaki median ve paramedian rafe nükleuslarından köken alır ve serebral hemisferlerde yaygın olarak dağılmıştır. Serotonin esas olarak yaygın nöronal sistemlerde inhibitör rol oynar: Anksiyete, dizinhibisyon ve agresyon serotonerjik fonksiyon değişiklikleri ile ilişkilidir (Palmer ve ark. 1988). Bu yaygın projeksiyon gösteren nörotransmitter sistemleri birlikte entellektüel fonksiyonun ana parçalarının altında yatan çok sayıda belirli nöronal devrenin ekstatör ve inhibitör tonusunu düzenler. Reseptör dansite ve subtiplerindeki bölgesel değişiklikler bu yaygın sistemler üzerinde bir cevap topografisi oluşumuna yol açar. Kognitif fonksiyonlar üzerindeki genel olarak indirekt etkileri davranış durumlarının modülasyonundaki entegre rollerine

paraleldir. Bu düzenleyici mozayikteki selektif bozukluklar karakteristik nörofizyolojik ve nöropsikiyatrik semptom paternlerinin ortaya çıkmasına yol açar.

### **KORTİKAL VE SUBKORTİKAL SENDROMLAR**

Demansların herbirinin kendi semptom dağılımları olan değişik etiyojileri vardır. Ayrıca genetik predispozisyon, eğitim, cinsiyet, yaşa bağlı değişiklikler, daha önceden mevcut beyin hastalığı, çevresel faktörler gibi çeşitli kişiye özgü faktörler demans yapan hastalığın ekspresyonuna katkıda bulunur. Demans yapan hastalığın etiyojistik ve kişisel heterojenitesine rağmen tutulan predominant nöroanatomik bölgeye göre iki temel nörodavranışsal özellik paterni gözlenmiş ve isimlendirilmiştir (Cummings 1993). Bir sendromik sınıflama Alzheimer hastalığı gibi kortikal demansları kapsar. Fakat burada subkortikal bölgelerde de sınırlı sayıda patolojik değişiklik mevcuttur. Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, PSP gibi ekstrapiramidal bozukluklar, subkortikal vasküler hastalık, beyaz cevher hastalıkları ve hidrosefaliyi kapsayan subkortikal demanslar, bazal ganglionlar, limbik ilişkili talamik nükleuslar ve beyin sapı bölgelerine atfedilebilen klinik semptomlarla ayırt edilir. Fonksiyonel anatomik açıdan, striatum, globus pallidus, anterior ve medial talamus midbrainin substansiya nigral parçaları prefrontal kortikal bölgelerle benzersiz nörodavranışsal ilişkileri olan bir seri devre ile bağlantılıdır (Cummings 1993). Bu devrelerin herhangi bir yerindeki lezyon veya frontotemporal demansta olduğu gibi hem kortikal hem de subkortikal düzeylerdeki devrelerin disfonksiyonu benzer klinik bozukluklara neden olur. Üçüncü bir kategori karışık olarak adlandırılır ve Lewy body demans, kortikobazal ganglionik dejenerasyon, bazı vasküler demanslar, yavaş virüs infeksiyonları gibi hem kortikal hem de subkortikal yapıların disfonksiyonunu gösteren semptomlara neden olur. Klinik açıdan semptom ve bulguların kortikal ve subkortikal paternlerinin ayırımı ayırıcı tanıya sistematik yaklaşımı hızlandırır. Kortikal ve subkortikal demansların klinik özellikleri spesifik kognitif ve davranışsal fonksiyonların altında yatan nöral bileşenlerin ayrı tutulumu sonucu meydana gelir. Kortikal demansların nörofizyolojik ve nöro-

davranışsal bileşenleri genellikle neokortikal bölgelerin fonksiyonel özelliklerini yansıtır. Serebral korteks bilgi işlemi için birbiri ile paralel ve seri bağlantılı fonksiyonel olarak spesifik terminallerden oluşmuş olarak düşünülebilir (Mesulam 1990). Bu kortikal temelli ağlarda yapısal veya fonksiyonel bir bozukluk lisan visuospatial fonksiyonlar ve matematik yetenekler gibi enstrümental entellektüel yeteneklerde bozukluklara neden olur. Elementer duyuşsal ve motor fonksiyon tipik olarak korunmuştur. Aksine subkortikal demanslar işlevsel fonksiyonlarda yavaşlama ve bozulma, affekt ve kişilik değişiklikleri, unutkanlık ve hareket bozuklukları ile karakterizedir (Albert ve ark. 1974, Cummings ve Benson 1984). Bu özellikler, nodları neokortikal nöronal bölgelere oranla fonksiyonel olarak daha az özel olan frontal subkortikal devrelerdeki bozukluklarla açıklanabilir. Subkortikal demansların bazı özellikleri deliryumu andırır.

### **ALZHEİMER HASTALIĞI**

Alzheimer hastalığı benzer klinik ve patolojik fenotiplerle sonuçlanan pek çok gendeki mutasyona bağlı kompleks bir hastalıktır. Kromozom 14, 1 ve 21 [presenilin (PS) 1, PS2 ve amiloid prekürsör protein]'de saptanan 3 lokus Alzheimer vakalarının %15-20'sinden sorumludur ve kromozom 19'da bulunan apolipoprotein E'deki (APOE) epsilon 4 allelin varlığı bir risk faktörü oluşturur (Pericak-Vance ve Hines 1995). Fakat hastaların çoğunu sporadik vakalar oluşturur (Inestrosa ve ark. 1996) ve bu nedenle bu vakalarda görülen progresif kognitif yıkımdan sorumlu bir mekanizmanın araştırılması zorunludur.

### **Risk Faktörleri**

**Yaş:** Yaş Alzheimer hastalığında en önemli risk faktörüdür. Alzheimer hastalığı 45 yaş ve altında başlayabilirse de genellikle başlangıç yaşı 60-65 olup, bu oran 80-90 yaşlarına kadar arttıktan sonra stabil olur.

**Genetik faktörler:** AD'li hastaların aile bireylerinde ne sıklıkta aynı hastalığı geliştirme olasılığının olduğu sıkça sorulan bir sorudur. Genelde hastalık ne kadar genç yaşta başlar ve şiddetli olursa olasılığın o kadar yüksek olduğu kabul edilir. Heston, hastalık 70 yaşından sonra ortaya çıkıyorsa soyundaki riskin normal popülasyona göre farklı olmadığını, fakat 70 yaşın-

dan önce başlıyorsa çocuklarındaki riskin %50'ye yaklaştığını bildirmiştir. (Heston ve ark. 1982, Hudson ve ark. 1983). Fakat Heyman ve arkadaşları (1984) soydaki demanslı hasta yaşı ile ebeveyn ve çocuklar arasındaki insidans arasında bir ilişki saptayamamışlardır.

Genetikçilerin verileri yorumlamaları da farklıdır; bazıları yaşa bağlı penetransı olan ve 90 yaşında %40 penetransa erişen predispoze edici otozomal dominant bir genin varlığını öne sürmüşlerdir. Diğerleri ise birden fazla lokustaki genlerin ilişkisi ile kontrol edilen poligenik bir kalıtımı öne sürmüşlerdir (Larsson ve ark. 1963, Roth 1955). Heyman ve arkadaşları familial paternin en iyi tipik otozomal dominant kalıtımlı tek bir gen ile açıklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Putatif geni taşıyan çeşitli etkilenmemiş akrabaların hastalığı ortaya çıkaracak yaşa varmadan başka nedenlerle ölmüş olabileceği varsayımını öne sürmüşler ve bu görüş diğer araştırmacılar tarafından da paylaşılmıştır (Breitner ve ark. 1984). Kallman, konkordans oranını dizigotik ikizlerde %8 monozigotlarda ise %42.8 bulmuştur (Kallman 1953). Diğer bazı ikiz çalışmalarında ise epsilon 4 homozigot olan vakalarda yüksek konkordans olmakla birlikte, epsilon 4 allelinin bulunmadığı erken başlangıçlı AD vakalarında çok az genetik etki olduğu gösterilmiştir (Huff ve ark. 1988, Breitner ve ark. 1995).

**Kromozom anomalileri:** Familial Alzheimer hastalığı fenotipik olarak başlangıç yaşı ile karakterize genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Bugüne dek yapılan çalışmalar erken başlangıçlı (<60 yaş) familial AD'de kromozom 1, 14 ve 21'de lokalize 3 gen, geç başlangıçlı familial AD'de (>60 yaş) ise kromozom 19'da tek bir genin kalıtsal risk faktörü olarak saptanması ile sonuçlanmıştır. AD ile sonuçlanan nöropatojenik süreçte beta amiloid depolanmasının önemi ile ilgili çok sayıda veri mevcuttur (Glennner ve Wong 1984). Gerçekten de AD ile ilgili tüm genetik veriler beta amiloid depolanmasının AD nöropatolojisine neden olan ortak patojenik sürecin altında yatan neden olduğunu düşündürmektedir. Down sendromlu orta yaşlı hastalarda (trizomi 21) aşırı miktarda beta-amiloid yapımı bildirilmiştir. Bu hastalarda muhtemelen beta-amiloid prekürsör proteini (APP) (Tanzi ve ark. 1987) kodlayan genin 21. kromozomda üç kopyasının varlığı

kaçınılmaz olarak AD ile ilişkili nöropatoloji ortaya çıkmasına neden olmaktadır. AD'de beta-amiloidin santral rolü ile ilgili diğer veriler APP geninin beta-amiloid parçasının çevresindeki mutasyonların keşfedilmesi ile ortaya çıkmıştır (Goate ve ark. 1991) ve bunlar tam penetrasyonlu olup erken başlangıçlı AD için deterministiktir. Fakat APP mutasyonları familial AD vakalarının sadece ufak bir kısmından (%2-3) sorumludur. Erken başlangıçlı AD vakalarının çoğu, biri kromozom 14'te lokalize presenilin 1 (PS1) diğeri ise kromozom 1'de lokalize presenilin 2 (PS2) olarak adlandırılan 2 gendeki mutasyonla ilişkilidir (Sherrington ve ark. 1995). Hasta ve bu geni taşıyan riskli taşıyıcılardan alınan plazma ve fibroblastların A-beta peptidinin daha uzun, daha amiloidojenik formunu (A-beta x-42) içerdiği görülmüştür (Scheuner ve ark. 1996). AD'de A-beta depolanmasının santral rolü ile ilgili son genetik veri AD nöropatolojisinde APOE'nin rolü ile ilgilidir. Kromozom 19'da APOE'nin spesifik allelinin (APOE4) kalıtımı geç başlangıçlı familial AD için riski destekler.

Familial AD'de ortak denominatör APP, PS1, PS2 ve APOE genleri ile ilgili beyin kan damarlarında ve senil plaklarda A-beta peptidin artmış oranda depolanması ise de, beta-pleated kılıf formasyonu içeren hangi A-beta formunun nörotoksik olduğu bilinmemektedir. Ayrıca bu A-beta yapılarının nöronlara direkt toksik mi oldukları veya glial/mikroglial aktivasyon, serbest radikal oluşumu ve kompleman aktivasyonu gibi nöron ölümüne yol açan sekonder reaksiyonları aktive mi ettikleri bilinmemektedir. Senil plakların (SP) kendilerinin AD patolojisinde sadece mezar taşlarını temsil ettikleri ileri sürülürse de; bugünkü çalışmalar daha ufak serbest dolaşan A-beta agregatlarının nöronal hücre ölümünden direkt veya indirekt olarak sorumlu olabileceğini göstermektedir. Fakat senil plak sayıları lokal nöronal dejenerasyonun yaygınlığı ile direkt bir korelasyon göstermemektedir.

A-beta ve beta-amiloid oluşumuna yol açan hücrel olaylar intrasellüler APP trafiği ve işlemini de kapsar (Gandy ve Greengard 1994). Son zamanlarda APP internalizasyonu APP sentezinde önem kazanmıştır; çünkü internalize edilen APP miktarı azaldığında APP salınımı artar (Koo ve Squazzo 1994).

Erken başlangıçlı familial AD genleri olan APP, PS1 ve PS2 genlerindeki patojenik mutasyonlar direkt olarak %100 penetrasyonlu AD'ye neden olur ve deterministik gen defektleri olarak kabul edilir. 60 yaşın üstünde başlayan bir diğer AD subseti vakalarında APOE geninin variantı (APOE4) AD için artmış riski gösterir. Familial AD ile ilişkili genetik değişikliklerin ortak sonucu beyinde A-beta peptidi birikimi ve beta-amiloid depolanmasıdır. Bu AD nöropatogenezinde anormal APP trafiği/yapımı ve A-beta yapım ve depolanması çevresinde merkezleşen ortak bir patojenik yol olduğunu düşündürür. APP ve presenilinlerdeki mutasyonlar "Dominant negatif" gen defektleri olarak çalışarak A-beta veya peptidin daha spesifik formları olan A-beta x-42 oluşumu ile sonuçlanmasına yol açar. Ayrıca APOE4 risk faktörünü taşıyan hastaların beyinlerinde APOE4 negatif AD hastalarının beyinlerine oranla daha fazla amiloid yükü bulunmuştur. Bu da APOE geninin bu polimorfik allelinin muhtemelen APOE reseptörünü (LRP) de tutarak beyinde A-beta oluşumu, agregasyonu ve klerensini etkileyerek AD'ye maruz kalma olasılığını arttırdığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak APOE4, yaştan sonra AD için ikinci en belirgin risk faktörüdür. Bu genetik ilişkinin hastalığın seyri, şiddeti ve klinik yönlerini ne dereceye kadar etkilediği bilinmemektedir (West ve ark. 1994, Bird 1995). Entellektüel fonksiyonları normal olan kişilerde bile A-beta depolanmasını artırır (Berr ve ark. 1994). APOE'nin spesifikliği de tartışma konusudur. APOE4 allellerinin sadece AD'de değil progresif supranükleler felç (PSP), Pick hastalığı, kortikobazal dejenerasyon (Schneider ve ark. 1995) amiloid anjiyopati (Greenberg ve ark. 1995), Down sendromu (van Gool ve ark. 1995) ve muhtemelen Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJD) (Amauyel ve ark. 1994) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. APOE, alfa1-antikimotripsin ve asetil kolinesteraz (AChE) dahil bazı hücrel proteinlerin beta-amiloid peptid (A-beta) depositleri ile birlikte lokalize oldukları bulunmuştur (Selkoe 1994, Moran ve ark. 1993). AChE kolinerjik iletimde anahtar rolü oynar ve non kolinerjik mekanizmalarda da rol alabilir (Inestrosa ve ark. 1987, Fernandez ve ark. 1996). AChE, preamiloid yaygın birikintiler, olgun senil plaklar ve serebral kan damarlarında mevcut olanlar gibi A-beta

depositleri ile birlikte bulunur (Moran ve ark. 1993, Geula ve Mesulam 1994). AD'li beyinde mevcut AChE aktivitesinin çoğu periferde bulunan nöritik komponentten ziyade, esas olarak senil plakların amiloid merkezi ile ilişkilidir (Geula ve Mesulam 1994). Primatlarda yapılan çalışmalar AChE'nin amiloid oluşumunun erken evrelerinde plaklarda depolandığını göstermiştir (Struble ve ark. 1982). Bu nedenle AChE'nin A-beta ile birlikte yoğun depolanması amiloid fibrillerin gelişiminde erken bir evreyi gösterir (Soto ve ark. 1994, Price ve ark. 1995). AD'de AChE'nin önemi diğer bazı faktörlerle de gösterilmiştir.

1- Entorinal kortekste açık boyanan nöronlar, hipokampusun CA1/subikulumu ve amigdala gibi AChE sistemleri AD'deki patolojik süreçten etkilenirler (Shen 1994).

2- AD'li hastalarda beyin spesifik bölgelerindeki kolinerjik sinir sonlanmalarının AChE'nin tetramerik globüler formunda azalmaya ve buna eşlik eden asimetrik AChE'de artışa (300-400 kat) neden olur (Inestrosa ve ark. 1997) ve bunun senil plakla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Nakamura ve ark. 1990).

**Protein anomalileri:** Nörofibriler yumakları oluşturan ve nöritik plakta yer alan çift helikal flamanların normal nörositoskeletonla ilişkisi olabileceği öne sürülmüştür. Bu yapılara lokalize olan sitoskeletal proteinlerin histokimyasal yöntemlerle perikaryon veya dendritik kompartmanlarda bulunduğu gösterilmiştir. Fakat Wood ve arkadaşları (1986), aksonlarda normalde bulunan mikrotübül asosiyasyon protein tau'ya karşı oluşan antikolların çift helikal flamanlarla reaksiyona girdiğini bulmuşlardır. Bu sitoskeletal proteinlerin sentez veya modifikasyonunun normal genle kodlandıktan sonra virüs, toksin veya anormal bir enzimle bozulması PHF oluşumunda bir mekanizma olarak öne sürülmüştür.

Benzer olarak amiloid nöritik plaklar ve serebral damar duvarları anormal protein içerir. Bu amiloidin intrensek nöral elemanlardan mı kaynaklandığı, yoksa infeksiyöz partiküllerin artışı mı olduğu bilinmemektedir. Gajdusek (1985) AD dahil tüm nörodejeneratif hastalıklarda sitoskeletal proteinlerin (nöroflamanlar) transportunun engellenmesinin ortak patogenezi oluşturabileceğini öne sürmüştür. Nöronal nöroflamanların

bu engellenmesi çift helikal flaman oluşumuna neden olur. Nöroflaman dejenerasyonu AD, Creutzfeldt-Jakob hastalığı ve Gertzman-Straussler sendromundaki amiloid oluşumu ile ilgili olabilir.

Nöronların protein sentezleme yeteneği nükleer hacim, nükleolar hacim ve sitoplazmik RNA içeriği ölçülerek değerlendirilir (Mann 1983, Mann ve ark. 1981). Mann ve Yates (1981) AD'den ölen hastaların beyinlerinde yaptıkları çalışmalarda nöronların protein sentez kapasitelerinin azaldığını saptamışlardır (Mann ve Yates 1981). Nörofibriler yumak içeren hücrelerde protein yapımındaki azalma daha belirgindi, fakat biyopsi çalışmaları nörofibriler yumaklardan bağımsız olarak protein sentezinde eşit miktarda azalma göstermiştir. Mann ve arkadaşları nükleer değişikliği izleyen yeni bir protein sentezi üzerinde durmuşlar ve genomun bir kısmındaki devrenin selektif olarak kapatılarak tercih edilen proteinin sentezlendiğini öne sürmüşlerdir. Sajdel-Sulkowska ve Marotta ise RNA degradasyonu düzeyinde posttranskripsiyonel değişiklik olasılığını araştırdılar (Sajdel-Sulkowska ve Marotta 1984). AD kortekste ribonükleer inhibitör kompleksteki bir bozukluk sonucu alkaline ribonükleaz aktivitesinde belirgin artışla ilişkili azalmış hücre RNA'sı buldular. Bu değişiklik AD beyinlerinde azalmış protein sentezine katkıda bulunabilir ve bazı nörotransmitter enzimlerindeki düşüş ve nöron kaybından sorumlu olabilir.

Ayrıca, yaşa uygun kontrollerle karşılaştırıldığında neokorteksten izole edilen total DNA oranı AD'li hastalarda daha fazladır (Mc Lachlan ve De Boni 1980, Mc Lachlan ve ark. 1984). RNA polimeraza daha az eu-proteinin ulaştığı düşünülür. AD'deki neokortikal kromatinden dinükleozomlarla ilişkili bağlayıcı proteinin bir komplemanı ekstre edilmiştir, bu artmış bağlayıcı histonlar ve bunların tuza dirençli salınımı diğer dejeneratif beyin hastalıklarında bulunmaz. Yazarlar, bu nedenle kromatin yapısındaki değişikliklerin AD için bir marker olabileceğini öne sürmüşlerdir.

**Çevresel faktörler ve toksinler:** Alüminyumun uzun süredir AD'nin patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. 1965'te Kato ve arkadaşları alüminyum tuzları kullanarak tavşan beyininde

nörofibriler dejenerasyon yapmayı başardılar (Klatzo ve ark. 1965). Fakat çift helikal flamanlar görülemedi. Crapper ve arkadaşları (1973) AD'li dört hastanın beyininde artmış alüminyum konsantrasyonu buldular. Sonuçta beyin dokusunda bölgesel değişiklikler olduğunu bildirdiler. Fakat bu verileri destekleyecek bulgular elde edilememiş olup geçerlilikleri tartışmalıdır (Mc Dermott ve ark. 1977, Mc Dermott ve ark. 1978). AD, amyotrofik lateral skleroz-parkinsonizm-demans ve Guamin amyotrofik lateral skleroz kompleksinde nörofibriler yumak içeren hücrelerde X-ray spektrometri ile alüminyum saptanması heyecana neden olmuşsa da diğer araştırmacılar bu gözlemi destekleyen bulgu elde edemediler. AD'de serum alüminyum düzeyleri normaldir. Bu serum ve beyin alüminyum düzeylerinin artmış olduğu renal diyaliz ensefalopatisinin aksinedir. Ayrıca diyaliz demanslı hastaların beyininde nörofibriler yumak bulunmaz ve klinik gidiş AD'den çok farklıdır.

Guam adası ve Japonya'nın Kii yarımadasında parkinsonizm-demans kompleksinin çok görülmesi hastalıkta rol oynayabilecek olası bir çevresel toksini akla getirmişse de, bu bölgelerde su ve toprağın incelenmesi yüksek oranda alüminyum, manganez ve çok düşük düzeyde kalsiyum ve magnezyum varlığını göstermiştir.

**İnfeksiyöz faktörler:** Gajdusek ve arkadaşları tarafından subakut spongiform ensefalopatilerin transmissible doğasının gösterilmesi (Kuru ve Creutzfeldt-Jakob hastalığı) AD'nin de transmissible viral bir demans olduğu spekülasyonuna yol açmıştır. Brown ve arkadaşları AD ve Creutzfeldt-Jakob hastalığının ortak özelliklerini gözden geçirmişlerdir. Her ikisi de benzer başlangıç yaşı olan presenil demanslardır ve progresif mental gerileme mevcuttur.

AD ve CJD arasında patolojik bir overlap da mevcuttur. AD nörofibriler yumaklar ve nöritik plaklar, CJD ise gri cevherde spongiform dejenerasyon ve gliosisle karakterize ise de hem biopsi hem de otopsi serilerinde bu özelliklerin birlikte olabildiği gösterilmiştir. Hem AD, hem de CJD'de familial kalıtım paterni vardır.

AD ve bir infeksiyon ajanı arasındaki belki de en önemli bağlantı koyun ve farelerde görülen ve bir spongiform ensefalopati olan scrapie çalış-

malarında elde edilmiştir. Wisniewski ve arkadaşları infeksiyöz ajanın inokülasyonu ile beyin dokusunda senil plakların oluştuğunu göstermişlerdir. Fakat scrapie asosiyel fibriller üzerinde elektron mikroskopisi ile yapılan çalışmalar, bu flamanların CJD'de daima mevcut olduğunu göstermesine rağmen AD'de saptanamamışlardır.

Deneyisel scrapie ve AD biyokimyasal düzeyde de benzerlikler gösterirler. Her ikisinde de beyindeki katekolamin transferaz (CAT) aktivitesi azalmıştır. Prionlar amiloid özellikleri olan rod artıkları içerirler. Benzer özellikleri olan rodlar CJD'li beyinlerde de bulunmuştur. AD insandan hayvana transfer edilemez.

**Otoimmün hipotez:** Halihazırda AD'nin otoimmün bir hastalık olduğuna dair elde çok az veri vardır. İmmüoglobulinleri nöritik plak amiloidinde lokalize edilmişlerse de bu plak amiloidinin spesifik bir immüoglobulin kökenli olduğu şüphelidir. Ayrıca HLA haplotipleri ile arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Bazı nörolojik hastalıklar spesifik yapılara, örneğin asetil kolin reseptörlerine serum antikorlarının bağlanması ile ilişkili ise de bu antikorların yaşa bağlı olarak artmadığı bilinmektedir.

**Travma:** Travma bu hastalıkta provakatif bir unsur olarak rol oynayabilir. Ayrıca demansia pugilistica tekrarlayan kafa travmaları sonucu boksörlerde görülen bir hastalıktır. Bu vakalarda septal fenestrasyon, forniks ve mamiller cisim atrofi substansiya nigra dejenerasyonu ve serebellar tonsillerde harabiyet görülmüştür. Limbik sistem çift helikal flaman ve daha az olarak nöritik plak içeren nörofibriller yumaklar gösterir.

**Apoptosis:** Apoptosis veya programlı hücre ölümü, akut nekrotik ölümün tersi olup, 1970'lerden beri incelenmektedir. Fakat nöronlara uygulanması ile son yıllarda dikkati çekmiştir. Bu hücre ölümü, özellikle kronik nörodejeneratif hastalık durumlarında çevre doku ve hücrelerde inflamasyona bağlı hasarı minimize etmek açısından uygundur. AD vakalarında postmortem beyin dokusunda DNA fragmentasyonuna ait veriler saptanmıştır. Ayrıca erken başlangıçlı AD'den sorumlu presenilin 2 proteinin fonksiyonu ile ilgili genetik çalışmalar, apoptosis bağlantılı gen ALG-3 ile yüksek oranda benzerlik göstermiştir.

Apoptosisin AD yanı sıra HIV ensefalopatisi, Huntington hastalığı ve stroke'daki geç nöronal hücre ölümünden sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (Geers ve Nuydens 1997).

### **ALZHEİMER HASTALIĞININ LEWY BODY VARYANTI VEYA LEWY BODY HASTALIĞI**

Son yıllarda progresif demans ve Parkinson hastalığı (PD) benzeri semptomlar ile karakterize ve genellikle diffüz lewy body hastalığı (DLBD) olarak adlandırılan yeni bir klinik antite ile ilgili çok sayıda yayın vardır.

Lewy body'ler PD'den ölen kişilerin substansiya nigralarının pigmentli nöronları, lokus seruleus, ve dorsal vagal nükleuslarında bulunan sferik inklüzyonlardır. Genellikle nükleusa yakın yerleşimli olup rutin Hematoksilin-Eozin boyasından sonra parlak kırmızı renkte görülürler. Son yıllarda kortekste yerleştiklerine dair veriler vardır. Bu kortikal Lewy body'leri subkortikal olanlar kadar kolay saptamak mümkün değildir. Daha soluk renkte olup çevresel haloları yoktur. Kortikal Lewy body'ler iki değişik kortekste bulunurlar. Birincisi uzun süreli PD, diğeri ise şiddetli ve hızla gelişen demansı olan hastalardır.

DLBD terimi çok sayıda Lewy body'si olan vakalarda kullanılır ve çeşitli durumları kapsar. Bu heterojeniteyi çok sayıda Lewy body'si olan vakalara verilen çeşitli isimler de gösterir. Bunlar: DLBD, Lewy body demans, Lewy body tip senil demans ve AD'nin Lewy body varyantıdır. Bu isimlerin hepsi hızla ilerleyen demans semptomlarını gösterir. Demansın hastalığın klinik olarak ayırımını sağlayan özel semptomları olduğu öne sürülmektedir (Mc Keith ve ark. 1992). En sık gözlenen karakteristikler semptomların fluktuasyonu, ağır psikiyatrik semptomlar, özellikle halüsinasyonlar, ekstrapiramidal semptom ve bulgulardır.

DLBD veya AD'nin Lewy body varyantının AD'den sonra en sık görülen demans nedeni olduğu ileri sürülmektedir.

### **FOKAL KORTİKAL ATROFİLER**

DLBD ve AD'nin Lewy body varyantı otopsi bulguları temelinde tanımlanmıştır. Diğer demans türleri patolojilerinden ziyade klinik farklılıkları ile tanımlanmışlardır. Bu klinik semptomların doğalarından bağımsız olarak lezyonların topog-

rafisine göre saptanır. Bu nedenle patolojik demans sınıflandırmasına tam uymazlar.

### **Primer Progresif Afazi**

1982'de Mesulam, aşikar demans olmaksızın yavaş progresif afazisi olan altı hasta tanımladı. Patolojileri yapılamadı. Mesulam, daha önce tanımlanan vakalarla birlikte (Cole ve ark. 1979) bunun yeni bir antite olduğunu bildirdi. Bugüne kadar yayımlanan vakaların çoğunda patolojik marker bulunamamıştır. Lisan bölgelerini kapsayan büyük kortikal alanlarda bazı kromotolitik nöronlarla birlikte nöron kaybı ve gliosis, hafif spesifik laminar spongiosis bulunabilir. Vakaların çoğunda AD patolojisi esas bulgudur, bazı vakalarda Pick cisimleri de bulunmuştur.

### **Frontal Lob Dejenerasyonu veya Frontal Lob Tipi Demans ve Diğer Lober Atrofiler**

Frontal Lob Dejenerasyonu (FLD) ilk kez İsveç'te (Brun 1987) uygun nöropsikiyatrik ve serebral kan akımı değişiklikleri olan bir patolojik antite olarak tanımlanmıştır. Esas olarak sol serebral hemisfer tutulursa da klinik tablo nonfluent afazi ile karakterizedir. Fluent afazi ve vizüel agnozi bilateral temporal lob tutulumu ile ilgilidir.

### **Progresif Apraksi (Kortikobazal dejenerasyon)**

İzole, bazen tek taraflı, genellikle ekstrapiramidal semptomların eşlik ettiği, yıllar içinde gelişen bir apraksidir. Nöropatolojik incelemede substansiya nigra da nöron kaybı görülür. Kalan nöronların bazıları fibriler, tau-pozitif inklüzyonlar içerir. Nöron kaybı ve gliosis paryetal lobda belirgin olup, büyük akromatik nöronlar görülür. Bu durum ilk kez Rebeiz ve arkadaşları (1968) tarafından kortikodentatonigral dejenerasyon olarak tanımlanmıştır. Bugün ise kortikobazal dejenerasyon denir. Bilinen risk faktörü yoktur. Frontal ve paryetal korteks atrofi ile ilişkilidir. Konvolusyonel atrofi, motor tutulumun belirgin olduğu ekstremitenin çaprazındaki serebral hemisferde daha belirgindir. Kortikal hücre kaybı, Pick hücreleri, yanı sıra SN, lokus seruleus, talamus, lentiform nükleus, subtalamik nükleus, red nükleus ve midbrain tegmentumunda hücre kaybı ve gliosis görülür (O'Brien ve ark. 1992). Temporal ve hipokampal bölgelerde genellikle patoloji yoktur.

### **Parkinson Hastalığı ve Demans**

PD'deki demansın nörofizyolojik profilinin AD'den farklı olduğu görüşü tartışmalıdır. Bazı yazarlar her iki demansın etiyolojik ve fenomenolojik açıdan farklı olduğunu ileri sürerlerse de (Cummings 1986) diğerleri, aralarındaki benzerliklerin farklılıklardan fazla olduğunu ileri sürmektedir (Brown ve Marsden 1988, Whitehouse 1986). Muhtemelen en önemli farklılık kısa süreli hafızadadır. Parkinsonda kısa süreli hafıza daha iyi korunmuştur

PD'de demansa tipik nörofizyolojik defisit patneri; medyal SN dejenerasyonu ile birlikte, bununla bağlantılı limbik ve frontal bölgelerde nigral dopaminerjik projeksiyonların kaybı (Rinne ve ark. 1989) ve kolinerjik eksiklik (Dubois 1990). Fakat çeşitli diğer nörotransmitter sistemler de etkilenir.

Parkinsondaki demansın doğası değişmekle birlikte konuşma bozukluğu diğer demans yapan hastalıklara nazaran daha az dikkat çekicidir. Vizuospasial motor fonksiyon da etkilenir. Rossor'un hipotezine göre PD ve AD spinal korddan önbeyine giden devamlı bir ağ oluşturan özelleşmemiş dendritik patneri olan hücreleri tutarlar. Tipik PD patolojisi olan PD'li hastaların beyinlerinde süperpoze olan AD benzeri değişiklikler görülebilir. PD'li beyinlerde nörofibriler yumaklar, senil plaklar ve granülovakuoler dejenerasyon görülmüştür. Striatonigral dejenerasyonu olan vakalarda da AD patolojisi görülmüştür.

**Kolinerjik değişiklikler:** Demanslı PD'li bazı hastalarda CAT aktivitesi azalmıştır. Ayrıca AD patolojisi olsun olmasın PD'de düşük CAT ve AchE aktivitesi bildirilmiştir. Whitehouse ve arkadaşları PD ve demansı olan hastaların beyinlerinde nbM dejenerasyonu bulurken, demanssız hastalarda bu bulguya rastlamadılar. Ayrıca nbM dejenerasyonu AD patolojisi bulunmayan PD'li hastalarda da görüldü. Gaspar ve Gray 32 idiopatik PD'li hastada nbM ve CAT değişiklikleri ile nörofibriler yumaklar ve senil plaklar arasında bir ilişki bulamadılar.

### **PD DEMANSININ KLİNİKOPATOLOJİK VARYASYONLARI**

Demansı olan fakat klinik PD olmayan bazı vakaların beyinlerinde SN, lokus seruleus veya

beyinde daha yaygın olarak Lewy cisimleri saptandı. Ayrıca AD'li beyinlerin %10'unda Lewy body'ler bulunur. Fakat bu iki patoloji arasındaki overlap halihazırda çözülememiştir.

### **Pick hastalığı**

Pick hastalığı dejeneratif demansların nadir görülen bir formu olup, klinik tabloyu AD'den ayırmak çok zor olabilir. Aynı bir klinikopatolojik antite olup olmadığı konusundaki tartışmalar da devam etmektedir. Otopsi serilerinde AD ile kıyaslandığında 50:1 oranında görülür. Familial vakalar bildirilmiş olmakla birlikte genetik bir patern saptanamamıştır.

Patolojik özelliği olan argentofilik sitoplazmik inklüzyonlar ilk kez 1911'de Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. İmmünohistokimyasal çalışmalar Pick cisimciklerinin nöroflaman ve tübüllerin yanı sıra nörofibriler yumaklarla da aynı antijenik determinantları taşıdığını göstermiştir. Çift helikal flamanlara karşı oluşan antikörlerin sadece nörofibriler yumaklarla ve nöritik plaklarla değil Pick cisimcikleri ile de reaksiyona girdiği gösterilmiştir. AD ve Pick hastalığının fibröz nöronal hücre iskeletinin reorganizasyonuna neden olan ortak moleküler bir sürecin morfolojik variantları da olabileceği öne sürülmüştür.

Pick body'ler sabit bir bulgu olmayıp uzun süreli vakalarda görülmezler. Kortikal CAT düzeyleri ile birlikte muskarinik reseptör konsantrasyonunda azalma da bildirilmiştir. Nörotransmitter değişiklikleri esas olarak serotonin kapsar. Serotonin reseptör sayısı düşer, postsinaptik serotonin azalır (Sparks ve ark. 1994). CAT aktivitesi normal kontrollerle aynıdır ve skopolamin infüzyonu hastayı düzeltmez (Friedland ve ark. 1993). Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve beyin dokusu çalışmaları dopaminin göreceli olarak korunduğunu, fakat somatostatinin azaldığını gösterir.

### **PROGRESİF SUPRANÜKLEER FELÇ (PSP)**

Subkortikal demansların bir formudur. Histolojik göstergesi derin gri cevherde (globus pallidus, dentat nükleus, substansiya nigra, subtalamik nükleus ve sup. kollikulus) globöz nörofibriler yumak formasyonudur. Bu yumaklar normal nöron sitoplazmasının yerini alır. Bu tübüller tipik AD olan vakalardaki nörofibriler yumaklarla birlikte görülebilir (Golbe ve ark. 1988).

Substansiya innominata ve frontal kortekste düşük CAT aktivitesi, korpus striatumda ise düşük dopamin ve homovalinik asit (HVA) konsantrasyonu saptanmıştır (Lees 1990). Bu nedenle PSP'de hem kolinerjik hem de dopaminerjik sistemlerin tutulduğu düşünülür.

### **HUNTINGTON HASTALIĞI**

Penetrasyonlu, otozomal dominant bir hastalık olup progresif istemsiz koreiform hareketler, psikiyatrik bulgular ve demansla karakterizedir. Genetik mutasyonun kromozom 4'ün kısa kolunda anstabil trinükleotid tekrarlaması olduğu bildirilmiştir (Huntington Disease Collaborative Study Group 1993). Demansın derecesi motor tutulumun şiddeti ile doğru orantılıdır.

### **CREUTZFELDT - JAKOB HASTALIĞI (CJD)**

Esas klinik özelliği demans ve miyoklonustur. Buna şiddetli bir startle reaksiyonu eşlik eder. Orta yaş başlangıçlı demansla karakterizedir. 30 yaşın altında nadir olmakla birlikte bu yaş grubunda otopsi hipofiz havuzundan hazırlanan insan büyüme hormonu kullanılan vakalarda ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bazı vakalarda hayvana transmisyon mümkün olup bu vakaların klinik seyri daha kısa olduğu bildirilmiştir (Matthews 1991).

Belirgin patolojik bulgusu gri cevherde spongiform değişikliklerdir. Yaygın beyaz cevher dejenerasyonu olan vakalar da bildirilmiştir. Gibbs ve Gajdusek hastalığın infeksiyöz naturünü göstermişlerdir (Brown ve ark. 1986). CJD, kuru ve scrapie gibi transmissible hastalıklarda mikroskopik değişikliklerin tipik triadı olup, bunlar: nöron kaybı, status spongiosus ve hipertrofik astrositlerdir.

Miyoklonusun varlığı gibi klinik benzerliklerin yanı sıra Alzheimer hastalığı ile biyokimyasal ve patolojik overlap da vardır. Amiloid plaklar vakaların %9'unda görülürse de hastalığın uzun sürmesine bağlayanlar olmuştur. Wisniewski ve arkadaşlarının farelere scrapie ajanı enjekte ederek amiloid plak oluşumuna yol açmaları bir diğer bağlantıyı gösterir. Ayrıca scrapie infeksiyonu olan hayvan beyinlerinde CAT azalmıştır. Bu üç hastalıkta görülen scrapie asosiyel fibriller infektif partiküller olabilir. Bu fibrillerin kongofilik oluşu ki bu bir amiloid özelliğidir, AD'deki

amiloidin de infeksiyöz natürde olduğunun ileri sürülmesine yol açmıştır. Gajdusek scrapie asosiye fibrillerin akson boyunca nöroflamanların yavaş aksonal transportunu bozan ve bazen amiloid birikimine neden olan nöroflaman benzeri atipik virüsler olduğunu öne sürmüştür (Gajdusek 1986). Benzer patogenik mekanizmanın, yani nöroflamanların aksonal transportunun bozulmasının AD ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda da rol oynayabileceğini öne sürmüştür (Matthews 1991).

#### **GERTSMANN - STRAUSSLER SENDROMU**

Nadir görülen familial bir hastalık olup CJD ile aynı patolojik özellikleri taşır. Ayrıca inokülasyonla insan olmayan primatlara transmisyonu da yapılmamıştır.

Beyaz ve gri cevherde multisentrik plaklar ve spongioform dejenerasyon görülür. Nörofibriler yumak saptanmamıştır. Düşük kortikal CAT düzeyleri de bildirilmiştir.

#### **SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA DEMANS**

Son yüzyılda vasküler demansla ilgili kavramlar çok değişmiştir. Demansların en sık görülen ikinci nedeni olmakla birlikte nörosifiliz ve son yıllarda Alzheimer hastalığı ile sıkça karışır. Halen klinik tartışmalar devam etmektedir. Bu birkaç gözleme dayanmaktadır.

1- Vasküler demans tek bir durum olmayıp çeşitli etiyojilere bağlıdır; bunların klinik bulguları ve tedavileri değişebilir.

2- Bugünkü tanım Alzheimer temeline dayanır ve belirgin hafıza kaybını gerektirir; bu her tür vasküler demansa uyarlanamayabilir.

3- Demans tanısı için gerekli kognitif bozukluk çok şiddetli olup, erken vakaların gözden kaçmasına neden olur.

4- Majör inmenin dahil edilmesi

5- İntrakraniyal ve subaraknoid kanamanın dahil edilmesi

6- Lökoareosisin rolü

7- Demansla uyumlu infarktın hacim ve yerleşimi

Bu konularda tam bir görüş birliğine varılamaması tam için büyük kısıtlamalar getirmektedir.

Vasküler demansla ilgili risk faktörlerinin stroke ile aynı olup olmadığı bilinmemektedir. Vasküler demans daha çok ufak damar hastalığına bağlı olduğu için hipertansiyon uygun olmayan bir risk faktörü olabilir de bu ispatlanmış değildir. Bir çalışma hipertansiyon, kalp hastalığı, diyabet, hiperlipidemi, sigara, karotis üfürümlerini normal kontrollerle kıyaslandığında risk faktörü olarak kabul etmiş fakat alkolü risk faktörü olarak almamıştır (Meyers ve ark. 1988). Bu da stroke'un etiyojisi ile benzerlik gösterir. Diğer çalışmalar hipertansiyon, yaş, erkek cinsi, eğitim, ırk, daha önceye ait stroke, diabet, kalp hastalığı, EKG değişiklikleri, hematokrit, miyokard infarktüsü öyküsü ve proteinüriyi risk faktörü olarak göstermiştir (Ladurnar ve ark. 1982). Bazı çalışmalar ise diğer sık görülen risk faktörleri ile ilgili negatif sonuçlar vermiştir (Tatemichi ve ark. 1993). Bunlar kalp hastalığı, artmış viskosite ve fibrinojen, obezite, alkol, sigara, glukoz intoleransıdır.

Bugünkü kriterlerin tümü vasküler demansı tek bir durum olarak tanımlamaktadır. Bu önemli bir yanıltır; çünkü kognitif yıkıma yol açabilecek vasküler lezyonlar çok çeşitli etiyojilere bağlıdır ve farklı nedenler farklı tedaviler gerektirir. Hipotansiyon, lökoryozis ve tam olmayan infarkt alanlarının tümü kognitif bozuklukla birliktedir. CT'de görülen lökoryozis kognitif fonksiyonları etkiler (Miyao ve ark. 1992). MRI'da saptanan lökoryozisin kognitif yıkım ile ilişkisi daha azdır. Bazı çalışmalarda kognitif yıkımın derecesi ile lökoryozisin yaygınlığı arasında ilişki saptanmıştır (Brettler ve ark. 1994). Fakat diğer çalışmalar yaşa uygun düzeltme yapıldıktan sonra bu ilişkinin önemsiz olduğunu göstermiştir. Sonuçta, minör derecelerdeki lökoryozis kognitif fonksiyonu etkilese bile etkisi çok hafif olabilir. Bu alandaki ilerlemeler vasküler demans teriminden uzaklaşarak vasküler kognitif bozukluk (VCI) gibi yeni bir kavrama ulaşılmasına neden olmuştur. Bu daha geniş kavram, vasküler demans olarak tanımlanan vakaların yanı sıra noniskemik vakalar ve majör inmeleri de kapsar.

#### **Subkortikal Aterosklerotik Ensefalopati (Binswanger Hastalığı)**

Vasküler demansın bir formu olarak kabul edilir (Hatchinski ve ark. 1987). Erkeklerde daha

fazladır ve 60-70 yaşları arasında siktir. Vakaların %80'inde iyi kontrol edilmemiş hipertansiyon öyküsü vardır. Vasküler hastalık için risk faktörleri ve diyabet mevcuttur (Babikian ve Ropper 1987). Demans değişken olmakla birlikte ilk semptom olması şart değildir. Demans 3-10 yılda gelişir ve progresiftir.

Yapılan çalışmalar Binswanger hastalığının klinik bir sendrom olup sadece MRI tanısının yeterli olmadığını göstermiştir. Klinik korelasyon olmaksızın MRI'da yaygın lökoryozis Binswanger hastalığı anlamına gelmez.

### **HİDROSEFALİDE DEMANS**

Adams ve arkadaşlarının okült normal basınçlı hidrosefalide kronik progresif demansı tanımlamaları, hidrosefalinin demansın tedavi edilebilir tiplerinden biri olması dolayısı ile çok ilgi uyandırmıştır (Black 1980).

Vakaların çoğunda hidrosefaliye yol açan etiyolojik faktörler bilinmemektedir. Bilinen nedenler subaraknoid kanama (SAK), serebral travma ve tüberküloz, kriptokokosis veya parazitik enfestasyonlar gibi kronik meningeal infeksiyonlardır (Hanley ve ark. 1990). Pıhtının, BOS dolaşımını mekanik olarak tıkamasına bağlı olarak akut hidrosefali subaraknoid kanamadan bir kaç gün sonra gelişir (Vanneste ve ark. 1992). Kronik BOS obstrüksiyonu leptomeningeal fibrosis ile birlikte olup 10-14 gün sonra ortaya çıkar. SAK'lı vakaların %50'sinde semptomların başlangıcı ani iken diğerlerinde SAK sonrası 1-2 ay sonra ortaya çıkar. Travmayı izleyen vakalarda ise semptomların başlangıcı genellikle 1-2 yıl sonradır. Meningeal infeksiyonlara bağlı hidrosefali demans sendromunda süre değişkendir. Özellikle mantar infeksiyonlarında baş ağrısı ve mental fonksiyon değişiklikleri ile birlikte kominikan hidrosefali bulguları infeksiyon bulgularından çok daha belirgindir. Bu nedenle demans ve hidrosefali vakalarının tümünde BOS incelemesi yapılmalıdır.

Bu sendromun patofizyolojisi ile bazı yönler tam aydınlatılamamıştır. Erken dönemde diensefalik ve hipokampal yapılarda bozukluğu düşündürecek şekilde aksiyel demans semptomları olabilir. Bu, kortikal fonksiyon tutulumunun daha nadir oluşu ile desteklenir.

### **TOKSİK VE METABOLİK ENSEFALOPATİLER**

Bu durumlarda ortaya çıkan demans nonspesifik olmakla birlikte diğer klinik bulgular altta yatan hastalığı saptamaya yardımcı olabilir. Asteriksiz ve miyoklonus bu tür iki fenomendir. Üremik ensefalopati, kronik pulmoner yetmezliğe bağlı demansta hepatik ensefalopatide ve hipomagnezemide görülür.

### **HİPOKSİ**

Hipoksi SSS'nin tüm kısımlarını etkilerse de en hassas bölgeler serebral ve serebellar hemisferlerin gri cevheri ve hipokampusun piramidal hücre tabakasıdır. Bu nedenle demans kısa süreli ve hafif hipoksinin yegane bulgusu olabilir. Bu tür hipoksik ensefalopati cerrahi anestezi, kısa süreli kardiyak ve solunum aresti, karbonmonoksit subklinik maruz kalma veya atmosferik oksijen basıncının düşüklüğünde ortaya çıkabilir.

### **HİPOGLİSEMİ**

Hipoksi ve kronik hipogliseminin klinik bulguları pek çok yönden aynıdır. Akut hipoglisemide adrenal modüler cevabı gösteren ajite konfüzyonla birlikte demans tablosu olabilir.

### **ELEKTROLİT VE SIVI METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI**

Hipoparatiroidi ve psödohipoparatiroidili hastalarda hiperkalsemi ile birlikte mental ve kognitif bozukluklar bildirilmiştir. Demans nadiren magnezyum, sodyum veya potasyum metabolizması bozuklukları sonucu görülür.

### **PERNİSİYÖZ ANEMİ**

Vitamin B<sub>12</sub> eksikliğine bağlı olarak meydana gelir. Demans hafıza dahil tüm entellektüel fonksiyonları kapsar

### **KANSERİN UZAK ETKİSİ**

Demans nadiren tek başına veya kanserin uzak etkisine bağlı diğer nörolojik bulgularla birlikte görülür ve kortikal bir süreci düşündürecek bulguları vardır. Bazı vakalarda amigdala ve hipokampus veya beyin sapında inflamatuvar değişiklikler (limbik ensefalit) olabilir. Fakat otopsilerin çoğunda mental değişikliklerden sorumlu lezyonlar saptanamamıştır.

## WERNICKE - KORSAKOFF VE SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN İLGİLİ NUTRİSYONEL BOZUKLUKLARI

Kronik alkolizmle birlikte sık olmasına karşın nutrisyonel bozukluğa yol açan diğer durumlar, yani uzun süreli kusma, gastrointestinal malig-nite, dializ ve AIDS ile birlikte de görülebilir.

Bugün genel olarak Wernicke ensefalopatisinin direkt olarak ağır avitaminoz, özellikle tiamin (B<sub>1</sub>) eksikliğine bağlı olduğu kabul edilmiştir. Otopside tiamin bağımlı enzimlerde ağır düşüklük bulunur (Butterworth ve ark. 1993). Tiamin eksikliği primer olarak diyetle eksik almaya bağlı ise de genetik yatkınlığa bağlı metabolizma bozukluğunun da rol oynadığı düşünülmektedir (Martin ve ark. 1993). Tiamindeki aşırı düşüş enerji metabolizması bozukluğu ve sonuçta hücre ölümü ile sonuçlanan bir seri metabolik bozukluğu tetikler. Tiamin eksikliğinin yanı sıra alkolün direkt toksik etkileri de alkolik Wernicke - Korsakoff sendromunda nöropatolojiye katkıda bulunur.

## AIDS DEMANS KOMPLEKSİ

Subkortikal demans olarak sınıflandırılır (Price ve ark. 1988). Nöropatogenezi tam anlaşılama-makla birlikte temporal bir gidişi vardır ve bu üç bileşenin dinamik ilişkisini gerektirir. Bunlar: Virüs, immün sistem ve santral sinir sistemidir (Price 1994, Price 1995). Bu modelde virüs primer agonist ve patolojik süreci başlatıcı, immün sistem ise hem koruyucu, hem de immünopatolojiye neden olacak ikinci bir agonist rolünü oynar. Hedef santral sinir sistemindeki hem primer, hem de sekonder immünolojik süreçlerdir. İmmün sistem HIV tarafından hem immün supresyon, hem de immün aktivasyon yolu ile etkilenir. İmmün sistem HIV1 infeksiyonunu başta viral replikasyonu kontrol ederek ve viral varyantların seçimine katkıda bulunarak etkiler. Hem HIV1, hem de immün sistem santral sinir sistemi üzerinde infeksiyon, virüs kodlu nörotoksinlerin eliminasyonu ve hücre kodlu nörotoksinlerin uyarılması ile etki eder. Zamanla immün sistem viral replikasyon üzerindeki kontrolünü kaybeder ve değişik hücre tropizmi ve virulansı olan virüs varyantları ortaya çıkar.

## KAYNAKLAR

- Amatuel P, Vidal O, Laplace J (1994) The apolipoprotein E allele epsilon 4 is linked to increased deposits of the amyloid beta peptide (A-beta) in cases with or without Alzheimer disease. *Neurosci Lett*, 178:221-224.
- Babikian V, Ropper AH (1987) Binswanger Disease: A review. *Stroke*, 18:2-12.
- Berr C, Hauw JJ, Delere P ve ark. (1994) Apolipoprotein E allele epsilon 4 is linked to increased deposits of the amyloid beta peptide (A-beta) in cases with or without Alzheimer disease. *Neurosci Lett*, 178:221-224.
- Bird T (1995) Apolipoprotein E genotyping in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Ann Neurol*, 38:2-4.
- Black PML (1980) Idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 82:171-177.
- Breitner JCS, Folstein MF, Murphy EA (1984) Model for age dependent incidence supports dominant gene in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease: Advances in Basic Research*, RJ Wurtman, SH Corkin, JH Grawden (Ed), s.433.
- Breitner J, Welsh K, Gau B ve ark. (1995) Alzheimer disease in National Academy of Sciences national research study of aging in twin veterans. *Arch Neurol*, 52:763-771.
- Brettler MM, van Amrogen NM, van Swieten JC ve ark. (1994) Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance. The Rotterdam Study. *Stroke*, 25:1109-1115.
- Brun A (1987) Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type I: neuropathology. *Arch Gerontol Geriatr*, 6:193-208.
- Brown RG, Marsden CD (1988) "Subcortical Dementia": The neurophysiological evidence. *Neurosci*, 25:363-387
- Brown P, Cathala F, Castaigne P ve ark. (1986) Creutzfeldt Disease: Clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol*, 20:597-602.
- Butterworth RE, Krill JK, Harper CG (1993) Thiamine dependent enzyme changes in the brains of alcoholics: Relationship to the Wernicke - Korsakoff syndrome. *Alcoholism Clin Exp Res*, 17:1084-1088.
- Cole M, Wright D, Banker BO (1979) Familial aphasia due to Pick's disease. *Ann Neurol*, 6:158.
- Crapper DR, Kristinan SS, Dalton AJ (1973) Brain aluminium distribution in Alzheimer disease and experimental neurofibrillary degeneration. *Science*, 180:511-513.
- Cummings JL (1986) Subcortical dementia: Neuropsychology, neuropsychiatry and pathophysiology. *Br J Psychiatry*, 149:682-697.
- Cummings JL (1991) Behavioral complications of drug treatment of Parkinsons, disease. *J Am Geriatr Soc*, 39:708-716.

- Cummings JL (1993) Frontal subcortical circuits and human behaviour. *Arch Neurol*, 50:873-880.
- Cummings JL, Benson DF (1984) Subcortical dementia. *Arch Neurol*, 41:874-879.
- Cummings JL, Benson DF (1992) *Dementia: A Clinical Approach*. 2. baskı, Boston, Heinemann-Butterworth.
- Cummings JL, Coffey CE (1994) *Neurobiological Basis of Behaviour. Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*, CE Coffey, JL Cummings (Ed), Washington DC, American Psychiatry Assoc Press, s.72-96.
- Dubois B, Pillon B, Lhermitte F ve ark. (1990) Cholinergic deficiency in frontal dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 28:117-121.
- Fernandez HL, Moreno RP, Inestrosa NC (1996) Tetrameric (G4) acetylcholinesterase: structure, localization, and physiological regulation. *J Neurochem*, 66:1335-1340.
- Friedland RP, Koss E, Lerner A ve ark. (1993) Functional imaging of the frontal lobes and dementia. *Dementia*, 4:192-205.
- Gajdusek DC (1985) Hypothesis: Interference with axonal transport of neurofilament as a common pathogenetic mechanism in certain diseases of the central nervous system. *N Eng J Med*, 312:713.
- Gandy SE, Greengard P (1994) Processing of Alzheimer A beta-amyloid precursor protein: cell biology, regulation, and role in Alzheimer disease. *Int Rev Neurobiol*, 36:29-50.
- Geula C, Mesulam MM (1994) *Alzheimer Disease*, RD Terry, R Katzman, KL Bick (Ed), New York, Raven Press, 263-291.
- Glennner GG, Wong CW (1984) Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 120:885-890.
- Goate A, Chartier-Harlin M, Mullan M ve ark. (1991) Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349:704-706.
- Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS ve ark. (1988) Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 38:1031-1034.
- Greenberg S, Rebeck G, von Sattel JPG ve ark. (1995) Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol*, 38:254-259.
- Hansen L, Salmon D, Galasko D ve ark. (1990) The Lewy body variant of Alzheimer's disease: A clinical and pathological entity. *Neurology*, 40:1-8.
- Hatchinsky VC, Potter P, Merskey H (1987) Leuko-areosis. *Arch Neurol*, 44:21-23.
- Hanley DF, Borel CV, Herdman S (1990) Normal pressure hydrocephalus. *Current therapy in Neurological diseases*, RT Johnson (Ed), 3. baskı, Philadelphia, Deck, s.305-308.
- Heston LL, Mastri KR, Anderson VE ve ark. (1981) Dementia of the Alzheimer type: Clinical, genetics, natural history and associated conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 38:1085.
- Heyman A, Wilkinson WE, Harwitz BJ ve ark. (1987) Alzheimer's Disease: Genetic aspects and associated clinical disorders. *Ann Neurol*, 14:507.
- Hoehn-Saric R (1982) Neurotransmitters in anxiety. *Arch Gen Psychiatry*, 39:735-742.
- Hudson AJ, Forell MKA, Kalkins K ve ark. (1983) Gertzman-Straussler-Scheinker disease with coincidental familial onset. *Ann Neurol*, 14:670-678.
- Huntington Disease Collaborative Research Group (1993) A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington Disease chromosome. *Cell*, 72:971-982.
- Huff F, Auerbach J, Chakravarti A ve ark. (1988) Risk of dementia in relatives of patients with Alzheimer disease. *Neurology*, 38:786-790.
- Inestrosa NC, Alvarez A, Perez CA ve ark. (1996) Acetylcholinesterase accelerates assembly of amyloid-beta-peptides into Alzheimer's fibrils: possible role of the peripheral site of the enzyme. *Neuron*, 16:881-891.
- Inestrosa NC, Roberts WL, Marshall TL ve ark. (1987) Acetylcholinesterase from bovine caudate nucleus is attached to membranes by a novel subunit distinct from those of acetylcholinesterases in other tissues. *J Biol Chem*, 262:4441-4444.
- Inestrosa NC, Alvarez A, Garrido J ve ark. (1997) Acetylcholinesterase promotes Alzheimer beta-amyloid fibril formation. *Alzheimer's Disease: Biology, Diagnosis and Therapeutics*. K Iqbal ve ark. (Ed), John Wiley and Sons, s.500-582.
- Kalman FJ (1953) *Heredity in health and mental disorder*, New York, WW Norton.
- Klatzo I, Wisniewski H, Streicher E (1965) Experimental production of neurofibrillary degeneration I: Light microscopic observations. *J Neuropathol Exp Neurol*, 24:187-196.
- Ladurnar G, Iliff LF, Lehner H (1982) Clinical factors associated with dementia in ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 45:97-101.
- Larsson T, Sjögren T, Jacobson G (1963) Senile dementia. *Acta Psychiatr Scand*, 39(suppl 167):3.
- Lees AJ (1990) *Progressive Supranuclear Palsy. Subcortical Dementia*, JL Cummings (Ed), New York University Press.
- Lund and Manchester Groups (1994) Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57:416-418.
- Mann DMA, Yates O (1981) The relationship between formation of senile plaques and neurofibrillary tangles and cholinergic nerve cell metabolism in Alzheimer type dementia. *Mech Aging Dev*, 17:395.

- Mann DM (1983) Changes in protein synthesis: Alzheimer Disease, B Reisberg (Ed), New York, Free Press, s.107-115.
- Mann DM, Neory D, Yates PN (1981) Alterations in protein synthetic capability of nerve cells in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 44:97-102.
- Martin PR, Mc Cool BA, Singleton CK (1993) Genetic sensitivity to thiamine deficiency and development of alcoholic organic brain disease. *Alcoholism Clin Exp*, 17:31-37.
- Matthews WB (1991) Slow viruses and the central nervous system. Philadelphia, Decker, s.329-342.
- McKeith IG, Perry RH, Fairbairn AF ve ark. (1992) Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Psychol Med*, 22:911-922.
- McLachlan DR, de Boni U (1980) Etiologic factors in senile dementia of the Alzheimer type. Aging of the brain and dementia. Aging series, L Amaducci, AN Davidson, P Antuano (Ed), New York, Raven Press, 13:173.
- McLachlan DR, Lewis PN, Lukiw WJ (1984) Chromatin structure in dementia. *Ann Neurol*, 15:329-334.
- Mesulam MM (1984) Slowly progressive aphasia without generalised dementia. *Ann Neurol*, 11:593-598.
- Mesulam MM (1990) Large scale neurocognitive networks and distributed processing for alterations of language and memory. *Ann Neurol*, 28:597-613.
- Miyao S, Takano A, Teramoto J ve ark. (1992) Leukoencephalopathy in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke*, 23:1434-1438.
- Meyer JS, Mc Clintic KL, Rogers RL ve ark. (1988) Aetiologic considerations and risk factors for multifarct dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51:1489-1497.
- Moran MA, Mufson EJ, Gomez-Ramos P (1953) *Acta Neuropathol*, 85:362-369.
- Nakamura S, Kawashimo S, Nakarig S ve ark. (1990) *J Neurol Trans Am Suppl*, 30:13-23.
- O'Brien J, Egger S, Syed G ve ark. (1992) A study of regional blood flow and cognitive performance in Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55:1182-1187.
- Palmer AM, Stratmann GC, Procter AW ve ark. (1988) Possible transmitter basis of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 23:616-620.
- Pericak-Vance MA, Hines JL (1995) Genetic Susceptibility to Alzheimer disease. *Trends Genet*, 11:504-508.
- Perry R, Irving D, Blessed G ve ark. (1990) Senile dementia of the lewy body type: A clinical and neurophysiologically distinct form of dementia in the elderly. *J Neurol Sci*, 95:119-139.
- Price DL, Sisodia SS, Gongy SE (1995) Amyloid beta amyloidosis in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*, 8:268-274.
- Price RW, Brew B, Sidtis JJ ve ark. (1988) The brain in AIDS: Central nervous system HIV infection and the AIDS dementia complex. *Science*, 239:586.
- Price RW (1994) Understanding the AID dementia complex. HIV, AIDS and the brain, RW Price, SW Perry (Ed), New York, Raven Press, s.1-45.
- Price RW (1995) Management of the AIDS dementia complex and HIV infection of the nervous system. *AIDS*, 9 (suppl A):221-236.
- Prichard JW, Bress LM (1992) New anatomical and functional imaging methods. *Ann Neurol*, 32:395-400.
- Rebeiz J, Kolodney E, Richardson E (1968) Cortico-dentonigral degeneration with neuronal achromatosis. *Arch Neurol*, 18:20-33.
- Rinne JO, Rummukainen J, Paljarvi L ve ark. (1989) Dementia in Parkinson's disease is related to the neuronal loss in medial substantia nigra. *Ann Neurol*, 26:47-50.
- Sajdel-Sulkowska EM, Marotta CA (1984) Alzheimer disease brain alterations in RNA levels and in a ribonuclease inhibitor complex. *Science*, 225:947-949.
- Scheuner D, Eckman C, Jensen M ve ark. (1996) Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat Med*, 2:864-870.
- Schneider J, Gearing M, Robbins R ve ark. (1995) Apolipoprotein E genotype in neurodegenerative disease. *Ann Neurol*, 38:131-135.
- Selkoe DJ (1994) Alzheimer's disease: a central role for amyloid. *J Neuropathol Exp Neurol*, 53:438-447.
- Shen ZX (1994) Acetylcholinesterase provides deeper insights into Alzheimer's disease. *Med Hypoth*, 43:21-30.
- Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y ve ark. (1995) Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 29:754-760.
- Soto C, Brarics MC, Alvarez J ve ark. (1994) Structural determinants of the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *J Neurochem*, 63:1191-1198.
- Sparks DL, Danner FW, Davis DG ve ark. (1994) Neurochemical and histopathologic alterations characteristic of Pick's disease in a non-demented individual. *J Neuropathol Exp Neurol*, 53:37-42.
- Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmecher D ve ark. (1991) Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta amyloid and increased frequency of type 4 allele in late onset familial Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci*, 90:1977-1981.
- Struble RG, Cork LC, Whitehouse PJ ve ark. (1982) Cholinergic innervation in neuritic plaques. *Science*, 216:413-415.
- Tatemichi TK, Desmond DW, Paik M ve ark. (1993) Clinical determinants of dementia related to stroke. *Ann Neurol*, 33:568-575.

Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC ve ark. (1987) Amyloid beta protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science*, 235:880-884.

vanDuijn CM, de Kniff P, Cruts A ve ark. (1994) Apolipoprotein E allele in a population based study of early onset Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 7:74-78.

vanGool W, Evenhus H, van Duijn CM (1995) A case controlled study of apolipoprotein E phenotype in Alzheimer disease associated with Down syndrome. *Ann Neurol*, 35:225-230.

Vanneste J, Augistin P, Davies GA ve ark. (1992) Normal pressure hydrocephalus. *Arch Neurol*, 49:366-370.

West H, Rebeck G, Growdan J ve ark. (1994) Apolipoprotein E4 affects neuropathology but not clinical progression in Alzheimer's disease (abst). *Neurobiol*, (suppl 1):2829.

Wolfe N, Katz DI, Albert ML ve ark. (1990) neurophysiological profile linked to low dopamine in Alzheimer's disease, major depression and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53:915-917.

Wood JG, Mirra SS, Pollock NJ ve ark. (1986) Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease share antigenic determinants with the axonal microtubule associated protein Tau. *Proc Natl Acad Sci*, 83:4040-4043.