

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI

**FRONTOTEMPORAL DEMANS
HASTALARINDA BEYİN MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME VOLUMETRİ
ÖLÇÜMLERİ İLE
NÖROPSİKOLOJİK TESTLERİN ve BEYİN
OMURİLİK SIVISI BİYOBELİRTEÇLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÜLŞAH GÖKÇE

Bu araştırma TÜBİTAK 112S335 destek yardımı ile
gerçekleştirilmiştir.

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI

**FRONTOTEMPORAL DEMANS
HASTALARINDA BEYİN MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME VOLUMETRİ
ÖLÇÜMLERİ İLE
NÖROPSİKOLOJİK TESTLERİN ve BEYİN
OMURİLİK SIVISI BİYOBELİRTEÇLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. GÜLŞAH GÖKÇE**

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. GÖRSEV YENER

İZMİR 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve ilgilerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Fethi İdiman, Prof.Dr. Egemen İdiman, Prof.Dr. Ahmet Genç, Prof.Dr. Kürşad Kutluk, Prof.Dr. Barış Baklan, Prof.Dr. Raif Çakmur, Prof.Dr. Görsev G.Yener, Prof.Dr. Vesile Öztürk, Prof.Dr. Gülden Akdal, Prof.Dr. Serkan Özakbaş, Prof.Dr. İbrahim Öztura, Prof.Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu, Prof.Dr. İhsan Şükrü Şengün, Doç.Dr. Erdem Yaka'ya saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamın her aşamasında gerek bilimsellik adına gerekse hayata dair değerli katkılarını gördüğüm, zor günlerinde dahi desteğini ve yardımını esirgemeyen sevgili hocam Prof. Dr. Görsev G.Yener'e teşekkür ederim.

Tez sürecinin her aşamasında yardımını esirgemeyen ve kendisini tanıdığım için çok memnun olduğum sevgili arkadaşım Nöroloji Nörofizyoloji Yandal Uzm.Arş.Gör.Dr. Nurhak Demir'e, uzmanlık eğitimine beraber başladığım, eğitimim boyunca ve tez süreci içerisinde birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşım Dr. Anıl Tanburoğlu'na teşekkür ederim.

Tezimin yürütülmesindeki katkı ve destekleri için DEÜTF Sinir Bilimleri sorumlusu Prof. Dr. Şermin Genç'e, Sinir Bilimleri Enstitüsü doktora öğrencisi Bio. Erden Eren, Uğur Tüfekçi ve diğer biyolog öğrenci arkadaşlara, Sinir Bilimleri Enstitüsü Uzm. Psk. Derya Durusu Emek'e, tezimin görüntüleme basamağında değerli katkılarından dolayı Prof.Dr. Emel Ada'ya ve Sinir Bilimleri Enstitüsü doktora öğrencisi Berrin Çavuşoğlu'na teşekkür ederim.

Zor ve güzel günleri paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire, sekreter ve personellerine teşekkür ederim.

Bu zorlu sürecin her anında yanımda olan değerli eşim Yağmur Emre Bölük'e ve aileme teşekkür ederim.

Saygılarımla
Dr.Gülşah Gökçe

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
İÇİNDEKİLER.....	2
TABLO LİSTESİ	5
ŞEKİL LİSTESİ	6
KISALTMALAR	7
ÖZET.....	8
ABSTRACT	10
1. GİRİŞ ve AMAÇ	12
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	12
1.2. Araştırmanın Amacı.....	12
1.3. Araştırmanın Hipotezi	12
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. Frontotemporal Demansa Genel Yaklaşım	13
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	13
2.1.2. Epidemiyoloji	13
2.1.3. Klinik	14
2.1.3.1. Davranışsal Tip FTD (dvFTD)	14
2.1.3.2. Progresif Akıcı Olmayan Afazi	14
2.1.3.3. Semantik varyant PPA (svPPA).....	15
2.1.4. Sınıflama.....	16
2.1.5. Tanı kriterleri	17
2.2. Tanı Kriterleri Dışındaki Frontotemporal Demans Tabloları	21
2.2.1. Frontotemporal Demans-Motor Nöron Hastalığı.....	21
2.2.2. Parkinsonizmlili Frontotemporal Demans (FTDP-17).....	21
2.2.3. Kortikobazal Dejenerasyon	21
2.3. Kognitif Değerlendirme	22
2.4. Nöropatolojik Değerlendirme.....	22
2.4.1. FTD-tau (Tauopatiler/Tau-pozitif FTD)	23
2.4.2. FTD-U /FTD-TDP	23
2.4.3. FTD-FUS	23
2.4.4. FTD-UPS	24

2.4.5.	FTD-ni	24
2.5.	Genetik Değerlendirme	24
2.6.	Nörogörüntüleme.....	25
2.7.	BOS Biyobelirteçleri.....	26
2.8.	Prognoz.....	27
3.	YÖNTEM.....	28
3.1.	Araştırmanın Tipi.....	28
3.2.	Araştırmanın yeri zamanı.....	28
3.3.	Araştırmanın örneklemi	28
3.4.	Araştırmanın sınırlılıkları	28
3.5.	Etik kurul onayı.....	28
3.6.	Verinin Toplanma Yöntemi.....	28
3.6.1.	Lomber ponksiyon.....	28
3.6.2.	Kognitif Ölçekler	29
3.6.2.1.	Mini-Mental Durum Muayenesi – MMSE	29
3.6.2.2.	Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)	30
3.6.2.3.	WMS-R görsel üretim testi	30
3.6.2.4.	WMS-R sayı menzili testi (SMT)	30
3.6.2.5.	Stroop testi	31
3.6.2.6.	Sözel Kategorik Akıcılık Testi.....	32
3.6.2.7.	Saat çizme Testi	32
3.6.2.8.	Klinik Demans Evreleme Ölçeği (KDE)	34
3.6.2.9.	Davranışsal ölçekler	34
3.6.2.10.	İşlevsel ölçekler	34
3.6.3.	MRG Ölçümleri.....	35
3.7.	Veri Analizi	35
3.8.	Araştırmanın planı ve zaman çizelgesi.....	36
4.	BULGULAR	37
4.1.	Olgu Grubu Özellikleri	37
4.2.	Nöropsikolojik değerlendirme.....	38
4.3.	Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulguları	40
4.4.	Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) protein değerleri.....	40
4.5.	Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) volümetrik ölçümleri ile Nöropsikolojik Değerlendirme ilişkisi.....	41

4.6.	Beyin omurilik sıvısı (BOS) biyobelirteçleri ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) volümetrik ölçümlerin ilişkisi.....	41
4.7.	BOS biyobelirteçleri ile Nöropsikolojik değerlendirme, işlevsellik ve davranış ölçeklerinin ilişkisi.....	42
4.8.	Görsel öğrenme puanlarının objektif yöntemle tahmin edilmesi:	43
5.	TARTIŞMA.....	44
5.1.	Klinik ve Nöropsikolojik Değerlendirme Çalışmaları	44
5.1.1.	Aile öyküsü	44
5.1.2.	Parkinsonizm	45
5.1.3.	Nöropsikolojik Değerlendirme	45
5.2.	MRG volümetri Çalışmaları.....	46
5.3.	BOS Biyobelirteç Çalışmaları	47
5.4.	Biyobelirteçlerin kombine kullanımı:.....	48
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	49
7.	KAYNAKLAR.....	51
8.	EKLER	58

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	Davranışsal varyant FTD Konsensus tanı kriterleri
Tablo 2	Progresif tutuk afazinin klinik tanı özellikleri
Tablo 3	Semantik varyant klinik tanı özellikleri
Tablo 4	Olgu grubu özellikleri
Tablo 5	Nöropsikolojik değerlendirme bulguları
Tablo 6	Manyetik rezonans görüntüleme bulguları
Tablo 7	Beyin omurilik sıvısı protein değerleri
Tablo 8	Manyetik rezonans görüntüleme volümetrik ölçümleri ile Nöropsikolojik değerlendirme ilişkisi
Tablo 9	Beyin omurilik sıvısı biyobelirteçleri ile manyetik rezonans görüntüleme volümetrik ölçümlerin ilişkisi
Tablo 10	BOS biyobelirteçleri ile nöropsikolojik değerlendirme, işlevsellik ve davranış ölçeklerinin ilişkisi

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1** Frontotemporal demansın klinik ve nöropatolojik olarak sınıflaması
- Şekil 2** dvFTD tanılı örnek bir hastanın kranial MRG'si
- Şekil 3** Abeta değeri ile görsel öğrenme puanının korelasyonu
- Şekil 4** Abeta değeri ile enstrümental günlük yaşam aktiviteleri skorunun korelasyonu

KISALTMALAR

FTD	Frontotemporal demans
FTLD	Frontotemporal lobar dejenerasyon
dv FTD	Davranışsal varyant frontotemporal demans
dl FTD	Dilsel varyant frontotemporal demans
svPPA	Semantik varyant primer progresif afazi
PPA	Primer progresif afazi (Progressive nonfluent aphasia)
PNFA	Progresif akıcı olmayan afazi
AH	Alzheimer hastalığı
HKB	Hafif kognitif bozukluk
KBD	Kortikobazal dejenerasyon
PSP	Progresif supranükleer palsi
ALS	Amiyotrofik lateral skleroz
MNH	Motor nöron hastalığı
p-tau	Fosforile tau
Abeta	Amiloid beta
MAPT	Mikrotübül-asosiye protein tau
PGRN/GRN	Progranulin
BOS	Beyin omurilik sıvısı
LP	Lomber ponksiyon
NPD	Nöropsikolojik değerlendirme
MMSE	Mini-mental Durum Testi
SBST	Sözel Bellek Süreçleri Testi
WMS-R	Wechsler bellek skalası
SÇT	Saat çizme testi
KDE	Klinik demans evrelemesi (Clinical demantia rating: CDR)
NPI	Nöropsikiyatrik envanter
EGYA	Enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
BT	Bilgisayarlı tomografi
SPECT	Tek foton emisyon tomografisi
PET	Pozitron emisyon tomografisi
SD	Standart deviasyon
AD	Anlamli değil
USB/KSB	Uzun süreli bellek/kısa süreli bellek

ÖZET

Giriş: Frontotemporal demans (FTD) nadir görülen, erken başlangıçlı, otozomal dominant kalıtılma olasılığı yüksek olan ve demans sıklığı içinde erken başlangıçlı demanslar arasında Alzheimer hastalığından (AH) sonra ikinci sıklıkla görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Genetik, görüntüleme yöntemleri ve nöropsikolojik testler tanı koyma ve sınıflamada yardımcıdır. Bu çalışmada MRG volümetrik ölçümlerin, nöropsikolojik testlerin ve BOS biyobelirteçlerin FTD hastalarındaki klinik sonuçları ve aralarındaki ilişki tartışılmıştır. Böylelikle objektif tanı araçları aracılığıyla subjektif olabilen işlevsellik ve nöropsikolojik değerlendirmelerin tahmin edilme olasılığı araştırılacaktır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya 01.01.2012-31.12.2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Demans polikliniğinde izlenmekte olan klinik konsensus tanı kriterleri ile FTD tanısı almış 20 hasta alınmıştır. Hastalardan ve hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alınmış, lomber ponksiyon yapılması amacı ile hastalar yatırılmış ve olası başka etyolojik nedenler dışlanması için rutin kan tetkikleri gönderilmiştir. Hastalara ADNI protokolü ile beyin MRG çekimi yapılmış, elde edilen MRG görüntüleri mim-LAVA programı kullanılarak tüm beyin ve normalize beyin volümleri ölçülmüştür. Hastalara nöropsikolojik test olarak; MMSE, Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST), Wechsler Bellek Skalası (WMS-R) Görsel Üretim alt testi, Stroop testi, Sözel Kategorik Akıcılık testi, Watson Saat Çizme testi, İleri ve Geri Sayı Menzili Testi uygulanmıştır. Hastaların klinik evre değerlendirmesi için Klinik Demans Evreleme Ölçeği (KDE), davranışsal açıdan değerlendirme için Nöropsikiyatrik Envanter (NPI), işlevsellik açıdan değerlendirme için Enstrümantal Günlük Yaşam Ölçeği (EGYA) kullanılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada FTD olgularında; BOS biyobelirteçleri ve MRG volümetrik ölçümleri elde edilmiş ve klinik parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır. Bulgularımız, laboratuvarımızın normatif değerlerine göre düşük total beyin volümü ve BOS'ta yüksek p-tau değerleri, düşük Abeta protein değerlerine işaret etmektedir. Nöropsikolojik testlerin tümü normatif değerlerin altında saptanmıştır. BOS biyobelirteçlerin, klinik parametrelerin ve MRG volümetrik ölçümlerin ilişkisi ikili olarak incelenmiş ve BOS Abeta protein oranı ile toplam beyin hacmi ilişkili bulunmuştur. Toplam beyin hacmi ile özellikle sözel bellek süreçleri testleri, görsel bellek testleri, frontal lob testlerinden Watson saat çizimi testi arasında yüksek derecede korelasyon saptanmıştır. BOS biyobelirteçleri ile Nöropsikolojik testlerden görsel öğrenim puanı ve enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri testi arasında yüksek derecede korelasyon bulunmuştur. Nöropsikolojik testlerden görsel öğrenme puanını tahmin etmede

normalize beyin volümü tek başına puanın %84'ünü açıklayabilecek kadar yüksek derecede ilişkili bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada MRG volümetrik ölçümleri ile görsel bellek, sözel bellek testleri ve frontal lob ilişkili testlerin arasında yüksek derecede ilişki saptanmıştır. Ayrıca BOS biyobelirteçleri ile görsel öğrenim puanı ve enstrümental günlük yaşam aktiviteleri testi arasında yüksek derecede ilişki bulunmuştur. Bu bulgular sübjektif sonuçlar verebilen, cinsiyet, eğitim ve kültürel özelliklere göre değişebilen Nöropsikolojik değerlendirme (NPD) ve işlevsellik değerlendirmeleri yanında, objektif BOS ve MRG belirteçlerinin tanı aşamasında FTD değerlendirilmesinde yararlı olacağına işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Frontotemporal demans, BOS biyobelirteç, Abeta protein, p-Tau, MRG volümetri.

ABSTRACT

Background: Frontotemporal dementia (FTD) is a rare neurodegenerative dementing illness with an early age onset and high rates of autosomal dominant heredity. It is the second prevalent dementia type before the age of 65. Genetics, neuroimaging, and neuropsychological tests are useful in diagnostics and clinical classification. In the present study, we aimed to explore MRI volumetry, neuropsychological tests, CSF biomarkers, and relations between these variables in a group of FTD subjects.

Methods: Twenty consecutive FTD subjects who were followed in DEUTF Neurology Department Dementia Clinic between the dates of 1.1.2012 and 31.12.2013 were included to the study. The diagnosis was based on the Consensus Criteria (Rascovsky et al, 2011) that included MRI and functional neuroimaging and clinical characteristics. The informed consent was obtained from all relatives and eligible subjects. Lumbar puncture was performed to all except one and routine dementia screening of blood tests was undertaken. Thirteen subjects underwent MRI imaging with ADNI protocol for neuroimaging acquisition. Images were analysed semi-automatically according to mimLAVA program for measuring total brain volume. Then, a brain volume ratio defined as normalized total brain volume to intracranial volume was calculated for each subject. Neuropsychological testing included Mini-Mental State Examination, Öktem's Verbal Memory Test, Wechsler Memory Scale (WMS-R), visual reproduction test, Stroop test, verbal categorical fluency test, Watson's clock drawing test, and digit span tests. Clinical severity of dementia was rated by Clinical Dementia Rating (CDR), behavioral scale was Neuropsychiatric Inventory, and functionality was assessed by means of Brody-Lawton's Instrumental Daily Living Scale (IADL).

Results: In the present study, CSF biomarkers p-tau and Abeta proteins differed in FTD from normative values of Neurosciences' laboratory. Also MRI total absolute or normalized brain volume measurements showed decreased volume in FTD in comparison to normative values of healthy controls from Neurosciences' laboratory. Some of the subjects were not eligible for formal neuropsychological tests due to disease severity or aphasia. All the subjects who underwent neuropsychological testing showed worse performance than the normative data. When the cross relations were examined between volumetry, CSF values and neuropsychological testing, following relations were noted: 1) CSF Abeta is correlated to brain volume, 2) among the neuropsychological tests, some of the verbal or visual memory parameters correlate to brain volume with high positive correlation coefficients, and with a moderate negative correlation to Watson's clock drawing test, 3) CSF Abeta is highly

correlated to Instrumental Activities of Daily Living (IADL) and visual production tests. Regression analysis indicated that normalized MRI volume can explain the variance of visual learning score in the subjects by 84 percent.

Discussion: This study indicates that CSF Abeta is related to MRI volume, visual memory, and functionality tests. Moreover, MRI volumetry measurements highly relate to verbal or visual memory values and some of the frontal lobe tests. These findings indicate that using MRI volumetry or CSF biomarkers along with clinical criteria help in diagnosis of FTD, since neuropsychological testing and functionality assessment cannot be reliable or eligible for some patients who cannot cooperate due to their disease severity or socio-cultural status.

Key words: Frontotemporal dementia, CSF biomarkers, p-tau, Abeta peptide, MRI volumetric analysis.

1. GİRİŞ ve AMAC

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Frontotemporal demans farklı genetik ve nöropatolojik nedenlerle frontal ve temporal bölgelerde oluşan atrofiye bağlı olarak meydana gelen ve etkilenen yere göre davranış veya dil ile ilgili işlevlerde ilerleyici bozulma gösteren nörodejeneratif bir hastalıktır. Tüm demanslar içinde görülme sıklığı nadir olsa da (%5-6) erken başlangıçlı demanslar içinde AH'den sonra ikinci sıklıkla görülür. Atmışbeş yaş öncesinde AH ile eş sıklıkta, 60 yaş öncesinde ise AH'den daha sık görülen nörodejeneratif doğada progresif bir demans nedeni olduğu bildirilmiştir. Farklı alt tipleri ve beraber görülen tablolar tanımlanmış olup, bu nedenle heterojen yapıda bir hastalık olarak bilinmektedir. FTD tüm klinik alt tipleri progresiftir. Günlük aktivitelerinde fonksiyonel kötüleşme mevcuttur. Sosyal ve kognitif açıdan kötüleşen hastalarda nörolojik özürllülük gelişmekte ve hayatlarını başkalarına bağımlı olarak yaşamak zorunda kalmaktadırlar. Genetik, görüntüleme yöntemleri ve nöropsikolojik testler tanı koyma ve sınıflamada yardımcıdır. Bu çalışma; FTD alt tipleri ve FTD ile örtüşen tabloları araştırmak, hasta ve hasta yakınlarına prognoza ve seyre ait bilgi vermek, gerekirse genetik danışmanlık yapmak ve kök hücre tedavi potansiyeli uygulamak açısından büyük önem taşır.

1.2. Araştırmanın Amacı

FTD hastalarında subjektif sonuç verebilen, eğitime, cinsiyete, sosyokültürel özelliklere bağlı olarak değişebilen, işlevsellik, davranış özellikleri ve nöropsikolojik değerlendirme ölçümlerinin objektif yöntemler ile belirlenebilmesi ve tüm bu parametrelerin, beyin volümetri ve BOS biyobelirteçleri ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

1.3. Araştırmanın Hipotezi

Hipotezler;

1. MRG volümetri ölçümleri ve NPD ölçümleri birbiriyle ilişkilidir.
2. BOS biyobelirteçleri ile MRG volümetri ölçümleri ilişkilidir.
3. BOS biyobelirteçleri ve NPD ölçümleri ilişkilidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Frontotemporal Demansa Genel Yaklaşım

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Frontotemporal demans (FTD) farklı genetik bulgular, farklı alt tipler ve farklı nöropatolojiler içeren klinik, nörodejeneratif bir sendromdur. Sıklıkla klinik tablodan söz ederken “Frontotemporal demans”, altta yatan nöropatolojiden bahsedilecekse “Frontotemporal lobar dejenerasyon” şeklinde kullanılmaktadır. Ancak bugüne kadar Pick hastalığı, Alzheimer dışı demans tipi Frontal lob dejenerasyonu, Ayırt edici Histopatolojisi Olmayan Demans (Dementia lacking distinctive histology), Semantik demans, Primer progresif demans, Frontotemporal lobar dejenerasyon, Frontotemporal demans ve kromozom 17 ilişkili parkinsonizm, ubiquitin-pozitif inklüzyonlu Frontotemporal lob dejenerasyonu gibi FTD’yi tanımlamak için farklı farklı terminolojiler de kullanılmıştır (1).

Tarihsel olarak bakarsak ilk kez Arnold Pick 1892’de davranışsal semptomları, progresif afazisi, ve solda fokal temporal lob atrofisi bulunan bir vaka bildirmiş ve yıllar sonra bu vakanın nöropatolojik incelemesini yapan Alois Alzheimer gördüğü bu argirofilik tau-pozitif intranükleer nöronal inklüzyonları “Pick Cisimcikleri” olarak nitelendirmiştir. Bu sebeple de uzun yıllar boyunca “Pick hastalığı” FTD ile birlikte kullanılmıştır. Genel bir tanım olarak FTD, bilinmeyen bir şekilde farklı nöropatolojik ve genetik nedenlerle genelde atrofinin frontal ve temporal bölgelerde oluştuğu, oluşan atrofiye bağlı olarak gelişen davranış veya dil ile ilgili işlevlerde progresif bozulmayla karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın ilerleyen evrelerinde bilişsel işlev bozuklukları da mutlaka tabloya eklenmektedir (2,3).

2.1.2. Epidemiyoloji

Post mortem çalışmalarda FTD’nin tüm demanslar içinde %5-6, erken başlangıçlı demanslar içinde ise %8-17 oranında olduğu bildirilmiştir (4). Genel olarak 65 yaşın altında Alzheimer hastalığı sonrası ikinci, 65 yaş üzerinde ise Alzheimer hastalığı ve Lewy cisimcikli demanstan sonra üçüncü en sık görülen demans tipi olduğu kabul edilmektedir. Ancak bazı yazarlar da FTD’nin 60 yaşından önce Alzheimer Hastalığı ile eşit veya daha sık olduğunu bildirmişlerdir (5-7). Hastalığın kesin prevalansı hakkında, az sayıda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda %9-22 gibi geniş bir prevalans aralığı tespit edilmiştir (8,9). Başlangıç yaşı ortalama 50-60 yaş olmakla beraber %10 hastada yaklaşık 70 yaş üstünde başlama bildirilmiştir. Familyal ve sporadik FTD’ler hastalık süresi ve başlama yaşı açısından birbirine benzerdir. Hastalığın görülme sıklığı cinsiyetle ilişkili olmadığı bilinmektedir (10).

2.1.3. Klinik

FTD'nin belli başlı iki kliniği vardır:

Birincisi davranışsal belirtilerin daha fazla olduğu “Davranışsal Tip FTD (dvFTD) veya Frontal Tip FTD (fvFTD)” ki sıklıkla FTD denilince akla gelen bu tiptir. FTD'lerin %50'sinden fazlası dvFTD alt tipindendir.

Diğeri ise farklı dil bozukluklarının ön planda görüldüğü “Dilsel Tip (dlFTD)” veya temporal tip (tmFTD)'tir (11). Dilsel tipi tanımlamak için progresif akıcı olmayan afazi (PNFA), semantik demans, frontotemporal demansın afazik tipi, frontotemporal lobar dejenerasyonun (FTLD) temporal tipi gibi terimler kullanılmıştır. Ancak bu terimlerin hiçbiri tüm dlFTD'nin alt tiplerini kapsamadığı için M.Mesulam dlFTD için Primer Progresif Afazi (PPA) terimini kullanmıştır (12). Gorno-Tempini ve arkadaşları ise PPA'yı dil fonksiyonlarındaki yitime göre “Agramatik PPA”, “Semantik PPA” ve “Logopenik PPA” olarak üç farklı alt tipini tanımlanmıştır (13). Bunlardan Logopenik PPA'nın histopatoloji sıklıkla AH'ye benzer iken, diğer iki tablo semantik demans ve progresif akıcı olmayan afazi olarak da isimlendirilir (14).

2.1.3.1. Davranışsal Tip FTD (dvFTD)

dvFTD'de özgün belirtiler davranışa ilişkindir. Sosyal iletişimde kayıp, kişisel iletişimde kayıp (apati, hiç durmadan yürüme, amaçsız dolaşma gibi), iç görü azlığı, duygusal küntlük (empati kaybı ve başkalarını umursamama gibi) ana klinik bulgulardır (15). Sosyal işlevlerde bozulmadan dolayı çoğu hasta öncelikle psikiyatri bölümüne başvurur. Kognitif bozukluk daha sonra gelişir. Ancak, sosyal sorunlarla başvuran hastaların çoğunda erken evrede bile frontal tipte yürütücü işlev bozukluğu görülebilir. Frontal atrofi bu olgularda daha çok simetrik ya da sağ taraf ağırlıklı olarak izlenir (16,17). En çok etkilenen frontal bölgeler; singulat, orbitofrontal, dorsolateral frontal korteks ve anterior insular bölgedir. Kognitif bakıda yürütücü işlev bozukluğu saptanması, beyin MRG'de frontal atrofi, tek foton emisyon tomografisinde (SPECT) frontal hipoperfüzyon görüntülenmesi ile psikiyatrik hastalıklardan ayırt edilmesinde yardımcıdır.

2.1.3.2. Progresif Akıcı Olmayan Afazi

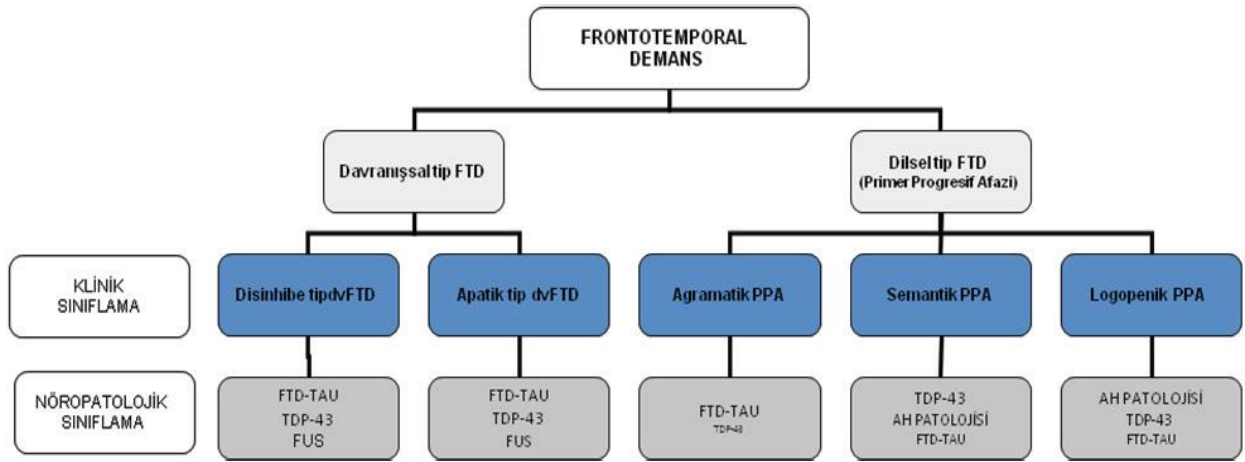
Konuşmada azalma ile belirli bu tabloda eforlu konuşma ve kekeleme izlenir. Fonemik parafaziler sık görülür. Semantik bozukluk olmadığı için hastalar ipuçlarına hızlı cevap verirler. İnsular etkilenmelerde tek heceli sözcükler söylenebilir, ama çoklu hecelerde zorluk başlar (18). Konuşma çıkış ve prozodi azalır. Hipofonik ve dizartrik konuşma amiyotrofik lateral skleroz (ALS), progresif supranükleer palsi (PSP) ve kortikobazal dejenerasyonda (KBD) olduğu gibi sık görülür. Alzheimer Hastalığında gelişebilen anguler girus

sendromunda aleksi ve agrafi de izlendiği için tanıda karışıklık olabilir. konstrüksiyon yeteneğinin salim olması progresif akıcı olmayan afazide ayırıcı bir özelliktir.

2.1.3.3. Semantik varyant PPA (svPPA)

Bu hastalarda daha çok temporal bölgenin anterior kısmı etkilenir. Simetrik ya da asimetrik sağ temporal tutulduğunda emosyonların algılanmasında ve dışavurumunda sorunlar yaşanırken; sol temporal etkilenmenin ağır olması durumunda lisan sorunları (akıcı afazi tipinde) ön planda izlenir. Hastalarda adlandırma ve genel bilgi son derece bozulmuştur (15). Kelimeler anlamını kaybeder. Frontal lob demansından farklı olarak apati görülmez. Empati kaybı erken belirtiler arasında saptanabilir. Bunun nedeni non-dominant amigdala etkilenmesine bağlı olarak yüz tanımanın bozulması olabilir (17). Semantik demans, sensoriyel afazinin sık görüldüğü Alzheimer hastalığı ile karışabilir. Ancak semantik demanslı olgularda, belleğin ve görsel mekansal işlevlerin görece korunması ile Alzheimer hastalığından ayırt edilmesinde yardımcıdır. Bu hastalar, mini mental durum testi puanları (MMSE) bir iken bile şekil kopyalama da başarılıdırlar (19). Bazı olgularda hipokampus atrofisi belirgin olarak izlenir.

Hiçbir FTD alt tipinde tek bir nöropatoloji yoktur ve muhtemeldir ki konu üzerindeki araştırmalar arttıkça bunun gibi yeni alt tipler de tanımlanması olasıdır. Şekil 1’de genel anlamda klinik ve nöropatolojik olarak FTD’nin tipleri verilmiştir.



Şekil 1. Frontotemporal demansın klinik ve nöropatolojik olarak sınıflaması (14)

2.1.4. Sınıflama

FTD klinik, genetik ve nöropatolojik açıdan oldukça heterojen olduğu için sınıflama yapma konusunda da çelişkiler yaşanmış ve ilk kez 1994'te Lund ve Manchester grupları tarafından belirlenen tanısal kriterler (21), 1998'de Neary ve arkadaşları tarafından (14) ve 2001'de de McKhann ve arkadaşları tarafından revize edilmiştir (22). Ancak sınıflama ile ilgili en son yaklaşım daha çok anatomik lokalizasyona, nöropatolojik yapılara, genetik özelliklere ve nörogörüntülemelere dayanarak yapılan FTD sınıflamasıdır. Otopsi çalışmalarında bugüne kadar kullanılan klinik kriterleriyle dvFTD tanısının %80-90 gibi yüksek oranlarda doğrulandığı bildirilmiştir. Ancak erken evrede sensitivite (%37) çok düşüktür (23,24). Rascovsky ve arkadaşlarının 3 yıllık hasta serisi ile yapılan son çalışması 2011 yılında yayınlanmış ve dvFTD konsensus tanı kriterleri son hali ile belirlenmiştir. Sensitivite ve spesivite değerleri Neary 1998 kriterlerine göre daha yüksek bulunmuştur (25). Tablo 1, tablo 2 ve tablo 3'te FTD tanı kriterleri belirtilmektedir.

2.1.5. Tanı kriterleri

Tablo 1. Davranışsal varyant FTD Konsensus Tanı Kriterleri (Rascovsky ve ark. 2011)

I. Nörodejeneratif hastalıklar

Aşağıdaki belirtiler dvFTD kriterlerini karşılaması için mevcut olmalıdır.

A. Gözlemde ya da öyküde davranışsal ve /veya kognisyon açısından progresif bozulma göstermelidir (bilirkişi tarafından sağlanan).

II. Mümkün dvFTD

Kriterleri karşılaması için aşağıdaki davranışsal/kognitif belirtilerden 3 tanesi olmalıdır (A-F). Araştırma; belirtilerin tek ya da nadir olmasından çok sürekli ya da tekrarlayıcı olmasını gerektirir.

A.* Erken davranışsal disinhibisyon (belirtilerden en az bir tanesi olmalıdır (A.1-A.3).

A.1. uygunsuz sosyal davranış

A.2. toplumsal görgü kurallarına uygunsuz davranma

A.3. impulsif, ölçüsüz, utandırıcı davranışlar

B. Erken apati ve durgunluk (belirtilerden en az bir tanesi olmalıdır (B.1-B.2).

B.1. apati

B.2. durgunluk

C. Erken sempati ve empati kaybı (belirtilerden en az bir tanesi olmalıdır (C.1-C.2).

C.1. Başkalarının ihtiyaç ve hislerine karşı tepkide azalma

C.2. Sosyal ilgide azalma

D. Erken perseveratif, stereotipik veya kompulsif/ritualistik davranışlar (belirtilerden en az bir tanesi olmalıdır (D.1-D.3).

D.1. Basit tekrarlayıcı hareketler

D.2. Kompleks kompulsif veya ritualistik davranışlar

D.3. Stereotipik konuşma

E. Hiperoralite ve yeme değişikliği (belirtilerden en az bir tanesi olmalıdır (E.1-E.3).

E.1. değişmiş besin tercihi

E.2. tıknır şekilde yeme, alkol ve sigara tüketiminde artma

E.3. yenilmeye uygun olmayan objelerin ağıza alınması

F. Nöropsikolojik profil: belleğin ve vizyospasyal fonksiyonların kısmen korunduğu yürütücü işlev bozukluğu (belirtilerin hepsi olmalıdır (F.1-F.3).

- F.1. yürütücü işlevlerde kayıp
- F.2. epizodik belleğin kısmi korunması
- F.3. vizyospasyal becerilerin kısmi korunması

III. Muhtemel dvFTD

Bütün belirtiler olmalıdır (A-C).

- A. Mümkün dvFTD kriterlerini karşılamalıdır.
- B. Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği ya da Fonksiyonel Aktiviteler Anket skorları veya hasta yakınının bilgilendirmesine dayanarak fonksiyonel gerileme anlamlı olmalıdır.
- C. Görüntüleme sonuçları dvFTD ile uyumlu olmalıdır (belirtilerden en az bir tanesi olmalıdır (C.1–C.2)).
 - C.1. MRG ya da BT’de frontal ve/veya anterior temporal atrofi
 - C.2. PET ya da SPECT’de frontal ve/veya anterior temporal hipoperfüzyon ya da hipometabolizma

IV. FTLD patolojisi ile kesin dvFTD

- A kriteri ile beraber B ya da C kriteri olmalıdır.
- A. Mümkün ya da muhtemel dvFTD kriterlerini karşılamalıdır.
- B. FTLD için biyopsi ile ya da post mortem histopatolojik kanıt
- C. Bilinen patolojik mutasyonun varlığı

V. dvFTD dışlama kriterleri

Herhangi bir dvFTD tanısı için A ve B kriterleri mutlaka negatif olmalı, mümkün dvFTD tanısı için C kriteri pozitif olabilir.

- A. Dejeneratif olmayan diğer sinir sistemi hastalıkları ve diğer medikal hastalıklar sebebi belirlenerek dışlanmalıdır.
- B. Davranışsal bozukluklar psikiyatrik tanılardan sebebi belirlenerek dışlanmalıdır.
- C. Biyobelirteçler Alzheimer hastalığı ya da diğer nörodejeneratif süreçler için güçlü gösterge olmalıdır.

*Erken kelimesi ilk üç yıl içinde belirtilerin başlaması anlamındadır.

Tablo 2. Progresif tutuk afazinin klinik tanı özellikleri (Neary ve ark.1998)

Ekspresif dil bozukluğu başlangıçta ve hastalığın seyri boyunca temel özelliştir. Diğer bilişsel işlevler salimdir veya görece olarak iyi korunmuşlardır.

I. Temel tanı özellikleri

A. Sinsi başlangıç, yavaş seyir

B. Tutuk spontan konuşma ve şunlardan en az biri: agramatizm, fonemik parafaziler, anomi

II. Destekleyici tanı özellikleri

A. Konuşma ve dil

1. Kekeleme veya oral apraksi

2. Tekrarlama bozukluğu

3. Aleksi, agrafi

4. Kelime anlamının erken dönemde korunmuş olması

5. Geç dönemde mutizm

B. Davranış

1. Sosyal yeteneklerin erken dönemde korunmuş olması

2. Geç dönemde FTD'ye benzer davranışsal değişiklikler

C. Fiziksel bulgular: geç dönemde kontralateral primitif refleksler, akinezi, rijidite ve tremor

D. İncelemeler

1. Nöropsikoloji: ağır amnezi ve algısal-mekansal bozukluk olmaksızın tutuk afazi

2. Elektroensefalografi: normal veya hafif asimetrik yavaşlama

3. Beyin görüntülemesi (yapısal ve/veya işlevsel): ağırlıklı dominant (genellikle sol) hemisferi tutan asimetrik bozukluk

Tablo 3. Semantik varyant klinik tanı özellikleri (Neary ve ark.1998)

Semantik bozukluk (kelime anlamının ve/veya nesne kimliğinin anlaşılmasında bozulma) başlangıçta ve hastalık seyri boyunca temel özelliştir. Otobiyografik bellek de dahil olmak üzere diğer bilişsel işlevler salimdir veya görece olarak iyi korunmuştur.

I. Tanı özellikleri

A. Sinsi başlangıç, yavaş seyir

B. Aşağıdakilerle karakterize dil bozukluğu

1. Progresif, akıcı, içeriği boş spontan konuşma
2. Adlandırma ve anlama bozukluğu ile ortaya konan kelime anlamının kaybı
3. Semantik parafaziler ve/veya

C. Aşağıdakilerle karakterize algısal bozukluk

1. Prosopagnozi: aşina yüzlerin tanınmasında bozulma ve/veya
2. Asosiyatif agnozi: nesne kimliğinin tanınmasının bozulması

D. Algısal eşleme ve çizerek kopyalamanın korunmuş olması

E. Tek kelime tekrarlamanın korunmuş olması

F. Yüksek sesle okuma ve dikte ile ortografik olarak düzgün kelimeler yazma yeteneklerinin korunmuş olması

II. Destekleyici tanı özellikleri

A. Konuşma ve dil

1. Basınçlı konuşma
2. İdyosenkratik kelime kullanımı
3. Fonemik parafazilerin bulunmaması
4. Yüzey disleksi ve disgrafisi
5. Hesabın korunması

B. Davranış

1. Sempatik ve empatinin kaybı
2. Kısıtlı takıntılı uğraşlar
3. Hissizlik

C. Fiziksel bulgular

1. Primitif refleksler yoktur veya geç dönemde görülür
2. Akinezi, rijidite ve tremor

D. İncelemeler

1. Nöropsikoloji

a. Kelime anlama ve adlandırma ve/veya yüz ve nesne tanıma bozukluğuyla ortaya konan ağır semantik kayıp

b. Fonoloji, sentaks ve elemanter algısal süreçler, mekansal yetenekler ile gündelik belleğin korunmuş olması

2. Elektroensefalografi: normal

3. Beyin görüntülemesi (yapısal ve/veya işlevsel): ağırlıklı anterior temporal bozukluk (simetrik veya asimetrik)

2.2. Tanı Kriterleri Dışındaki Frontotemporal Demans Tabloları

Klasik FTD kliniğine hem klinik hem de patolojik olarak Parkinson benzeri sendromlar, progresif supranükleer palsi (PSP), kortikobazal sendromlar (KBS) ve motor nöron hastalıkları (FTD-MNH veya FTD-ALS) eşlik edebilir (20).

2.2.1. Frontotemporal Demans-Motor Nöron Hastalığı

FTD hastalarının ortalama %4-15'inde motor nöron hastalığı (MNH) görülür ve hastalığın bu hali FTD-MNH hastalığı olarak anılır (26). Kollarda ve dilde kas zayıflığı ve fasikülasyon en sık ve en erken bulgulardır. MNH'nin görüldüğü FTD hastalarının prognozu daha kötüdür ve yaşam beklentisi daha kısadır. Ancak bazı hastalarda tüm MNH kliniği görülürken bazılarında MNH oldukça sessiz veya subklinik olarak seyretmektedir. Nöropatolojik olarak FTD-MNH olan hastalarda frontotemporal korteksde, hipokampusda, striatumda, beyin sapı ve spinal kordda intranöronal ubikülin inklüzyonları vardır. FTD'de MNH erken veya geç dönemde başlayabilir (27,28). Klinik olarak tipik dvFTD'den farkı olmadığı söylenece de psikoz ve afazik semptomların FTD-MNH hastalarında daha yüksek oranda görüldüğü (26,29), hatta böyle semptomları ön planda olan hastalarda sonrasında MNH gelişiminin daha sık olduğu bildirilmiştir (30,31). Familial olgularda FTD-MNH hastalığının özellikle 9. kromozomda yerleşmiş 9q21-22 ile taşındığı, buna da C9ORF72 geninde hexanükleotid geniş tekrarının sebep olduğu bildirilmiştir (33). Familial ALS ya da FTD-MNH olgularında C9ORF72 geninin ilk intron bölgesinde meydana gelen hexanükleotid geniş tekrarı (GGGGCC) sonucu TDP-43 proteinopatisi saptanmıştır (34,35). dvFTD ile birlikteliği daha sık olsa da dlFTD tipinde de MNH görülebilir (32).

2.2.2. Parkinsonizmlili Frontotemporal Demans (FTDP-17)

FTD'ye eşlik eden parkinsonizm hastaların yaklaşık yarıya yakınında görülür ve sıklıkla da simetrik akinetik rigid bir sendrom şeklindedir (24). Tremor daha az sıklıkla görülür ve bu da istirahat tremoru şeklinde değil genelde postural özelliktedir (36). Parkinsonizmi olan hastaların hemen hepsi otozomal dominant geçişli dvFTD tanılı hastalardır. Parkinsonizmin eşlik ettiği FTD'ler genelde 17. kromozom ile ve sıklıkla da MAPT ve progranulin ile ilişkilidir ancak aynı zamanda CHMP2B ve FUS geninde de mutasyon bildirilmiştir. Bu hastalarda tedavi olarak L-dopaya yanıt kötüdür (20).

2.2.3. Kortikobazal Dejenerasyon

Kortikobazal dejenerasyon asimetric rijidite, apraksi ve yabancı el fenomeni ile karakterize bir klinik sendromdur. Bu tanı aynı zamanda bir patolojik tanıdır, çünkü kortikobazal dejenerasyon patolojik tanısı alan hastaların yarısından fazlasında asimetric rijidite ve apraksi gözlenmeyebilir (37). Patolojik olarak kortikobazal dejenerasyon tanısı alan

bazı hastalar progresif afazi ve frontotemporal demans kliniği gösterebilir (16). Bu bulgular frontal ve temporal loblar belirgin olarak etkilenmesine rağmen, frontotemporal demans sendromlarında komşu kortikal bölgelerin de klinik belirtilerin oluşumuna katkı sağlayabileceğini göstermiştir.

2.3. Kognitif Değerlendirme

Frontotemporal demanslı hastalar, belirgin bellek kusurları olmasa da, testlere ilgi duymadıkları ya da efor sarf etmedikleri için hafıza testlerinde değişken sonuçlar alabilirler. Frontotemporal demanslı hastaların dikkat ve yürütücü işlevlerinde bozulma olsa bile mini mental durum testi normal olabilir. Ayrıca mini mental durum testi FTD'nin ana semptomları olan apati, ajitasyon, disinhibisyon gibi davranış bozukluklarını değerlendirmede yetersizdir. Bu hastalar bellek testlerinde, Alzheimer hastalarından farklı olarak, ipuçlarıyla sözcükleri geri çağırma daha başarılıdır. MMSE skorları eşit olan FTD ve Alzheimer hastaları karşılaştırıldığında FTD'li hastalarda yargılama, problem çözme, toplumsal sorunlar, ev ve hobiler ve kişisel bakımda daha fazla bozulma saptanmıştır (38). Frontotemporal demanslı hastalar Alzheimer hastalığı'nın tersine fasiyal emosyonları tanımada güçlük yaşarlar ve sosyal becerilerin bozulmasında yüz tanıma güçlüğünün de rolü olduğu düşünülmektedir (39). Fasiyal emosyonların algılanmasındaki yetersizlik özellikle negatif emosyonların tanınmasında ortaya çıkmaktadır (40). Mini mental durum testi, Boston adlandırma testi ve verbal akıcılık testi frontotemporal demans, semantik demans ve Alzheimer hastalığında farklılıklar gösterir. Semantik demanslı hastalar kategorik sözel akıcılık ve Boston adlandırma testlerinde frontotemporal demans ve Alzheimer Hastalığına göre daha kötü performans gösterirler (41). Akıcı olmayan afazide dil dışı alanları yoklayan testlerin güvenilirliğini göstermek zordur; çünkü hafıza, dikkat ve muhakemeyi ölçen nöropsikolojik testler için dil yeteneği gerekmektedir.

2.4. Nöropatolojik Değerlendirme

FTD hastalarında ortak olan nöropatoloji; korteksin süperfisiyal tabakasında spongiosis ve nöron kaybıdır. Özellikle familial FTD'lerin moleküler özelliklere dayanılarak daha ayrıntılı sınıflaması yapıldığında insan vücudunda bulunan ancak nedeni bilinmeyen bir şekilde işlev değiştirerek bu hastalığa neden olan bir takım proteinler saptanmıştır. Bu tespit edilen anormal proteinlere göre de farklı nöropatolojilere dayanarak ileri bir sınıflama yapılmıştır. En genel anlamda belli başlı beş grup ve beraberinde bazı alt tipler tanımlanmıştır (20).

2.4.1. FTD-tau (Tauopatiler/Tau-pozitif FTD)

Mikrotübül stabilizasyonu ve aksonal transportta önemli bir rol oynayan tau proteini düşük molekül ağırlıklı bir proteindir (42). İnsan tau geni 17. kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir ve insan beyinde altı farklı tipi tanımlanmıştır. Tau geninde oluşan mutasyonlar tau proteinindeki mikrotübüllerin yapısını değiştirerek nöronal transportun bozulmasına ve bunun sonucunda nöron kaybına neden olmaktadır. Bu hastalarda yapısı bozulmuş ve hiperfosforile olmuş bu tau proteinler ya intranöronal nörofibriler yumaklarda ya da Pick cisimciklerinde birikim yaparlar. Taupatinin neden olduğu FTD kliniğiyle seyreden hastalıklar arasında MAPT mutasyonu pozitif olanlar, progresif supranükleer palsi, kortikobazal dejenerasyon, Pick hastalığı, ve demansın eşlik ettiği multisistem taupati (MSTD FTD) vardır (43). Bu grupta Pick cisimcikleri içeren alt grup hala Pick hastalığı olarak kullanılmaktadır.

2.4.2. FTD-U /FTD-TDP

(Ubikütinopatiler/Ubikütin-pozitif, TDP-43-pozitif, tau ve sinnüklein negatif inklüzyonlar)

FTD-U morfoloji ve ubikütinin birikimine göre dört farklı FTD kliniğinde görülür (44,45). TDP-A: Distrofik nöritler, nöronal intranükleer inklüzyonlar ve çok sayıda sitoplazmik inklüzyonlarla karakterize GRN mutasyonu pozitif olanlar; TDP-B: Hem yüzeyel hem de derin kortikal laminada çok sayıda nöronal sitoplazmik inklüzyonların görüldüğü FTD-MNH; TDP-C: Bol distrofiknöritler tespit edilen semantik demans; TDP-D: Çok sayıda intranükleer ve seyrek sayıda nöronal sitoplazmik inklüzyonlar ve distrofik nöritlerle karakterize VCP (valosin-containing protein) gen mutasyonu pozitif olanlar (44,46). TDP-C grubunda ayrıca; inklüzyon cisimcikli myopati ve kemiğin paget hastalığı da sayılabilir (47).

2.4.3. FTD-FUS

(Ubikütin-pozitif, TDP-43 negatif, FUS pozitif):

FTD-FUS çok küçük bir gruptur ve bunlarda Ubikütin pozitif olmasına rağmen TDP-43 negatiftir (48,49). FUS (fused-in-sarcoma) proteini 526 aminoasit içeren ve DNA tamiri ve RNA birleştirme regülasyonunda rol alan bir nükleer proteindir (50,51). Ancak bu FTD-FUS vakalarının hiçbirinde FUS gen mutasyonu yoktur. FTD-FUS hastaların genç başlangıçlı dvFTD kliniği, negatif aile öyküsü ve beyin MRG'lerinde kaudat atrofi saptanır (52, 53). FUS pozitif inklüzyonlar aynı zamanda nöronal aracılı filament inklüzyon hastalığında da bulunur ve bu hastalarda çoğunlukla piramidal ve ekstrapiramidal bulguların eşlik ettiği ve aile öyküsü olmayan dvFTD kliniği görmek mümkündür (54).

2.4.4. FTD-UPS

(Ubikütün-pozitif, TDP-43 negatif, FUS negatif):

FTD-UPS olarak bilinen bu grupta ubikütün-pozitif, TDP-43 negatif ve FUS antikoru negatiftir. Bu vakaların çoğunda mutasyon olarak CHMP2B (charged multivesicular body protein 2B) mutasyonu saptanır (55). Ayırt edici histolojisi olmayan demans (Dementia lacking distinctive histology) olarak anılan demans da bu gruptandır ve bunlarda FTD'ye özgün klinik ve atrofi olmasına karşın tespit edilmiş herhangi bir anormal protein birikimi yoktur ve CHMP2B mutasyonu ile ilgilidir (49).

2.4.5. FTD-ni

(İnklüzyonsuz grup):

Herhangi bir inklüzyon cismi saptanmayan gruptur (43).

Rohrer ve arkadaşları 95 FTD'li hastada yaptıkları nöropatolojik incelemede % 51 vakada TDP-43, % 44'inde tau ve % 5 vakada ise FUS patolojisi tespit ettiklerini bildirmişlerdir (56). Tanısı patolojik olarak da doğrulanmış 90 FTD'li hastanın incelendiği bir başka çalışmada taupati saptanan vakaların parkinsonizm ve ubikütün cisimcikleri olan vakaların ise daha çok MNH klinikleri olduğu bildirilmiştir (57). FUS patolojisi olan hastalarda FTLT-tau veya FTLT-TDP patolojisi olanlara göre frontal, paralimbik ve ciddi kaudat nukleus atrofisi daha görülür (52, 53, 56).

2.5. Genetik Değerlendirme

dvFTD vakalarının %40'ından fazlasında aile öyküsü vardır ve bunlarında yaklaşık %20-25'inde otozomal dominant kalıtım paterni bulunmaktadır (15, 58, 59). FTD' nin diğer alt tipi olan dlFTD'de kalıtım oranı dvFTD'den daha düşüktür. Bugüne kadar FTD'ye neden olan mutasyonların çoğu 17. kromozom üzerinde yerleşmiş olan MAPT ve progranulin genleri (GRN veya PGRN) olduğu şeklinde bilinmekteydi. Ancak son çalışmalarda artık %50 sinden fazlasında 9. Kromozomda yerleşmiş olan C9ORF72 geni olduğu belirtilmektedir (33,34). Familial FTD'lerin %20'sinde MAPT mutasyonu saptanmıştır (60). Ancak tau geninde MAPT dışında nadir olmakla beraber P301L, L315R, L266V ve R5H gibi 40'ın üzerinde mutasyon daha bildirilmiştir (59,61). GRN geni ise granulin geninin prekürsörü olan progranulini kodlar. Progranulin 593 aminoasit içeren nöronal sağ-kalım, nöronal onarım ve tümoral genезis gibi çok sayıda fonksiyonda rol alan glikoprotein yapısında bir gelişme faktörüdür. Ama ubikütün cisimcikli frontotemporal demansların bazılarında TDP-43 olarak da anılan ubikütine edilmiş proteinlerin anormal metabolizasyonu gibi patolojik süreçlerde de rol alır (62). Sporadik FTD vakalarının %5'inde ailesel FTD'lerin ise yaklaşık %10–20'sinde GRN mutasyonu pozitif bulunmuştur (63). Ancak GRN geninde 60'ın üzerinde farklı

mutasyon daha bildirilmiştir. Kromozom 17 dışında 3. kromozom (64,65) ve 9. kromozomda da mutasyonlar (47,66) hatta 14. kromozomda presenilin1 geninde mutasyonları olan FTD'li vakalar bildirilmiştir (67).

Farklı genetik tiplerin farklı tipte atrofiye neden oldukları gösterilmiştir. Örneğin GRN mutasyonu olanlarda asimetrik frontal, temporal ve inferior parietal lob atrofişi daha belirginken, MAPT mutasyonlularda simetrik anteromedial temporal lob ve orbitofrontal atrofisinin olduğu bildirilmiştir (68,69). Ancak buna karşın genotip ve fenotip arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

2.6. Nörogörüntüleme

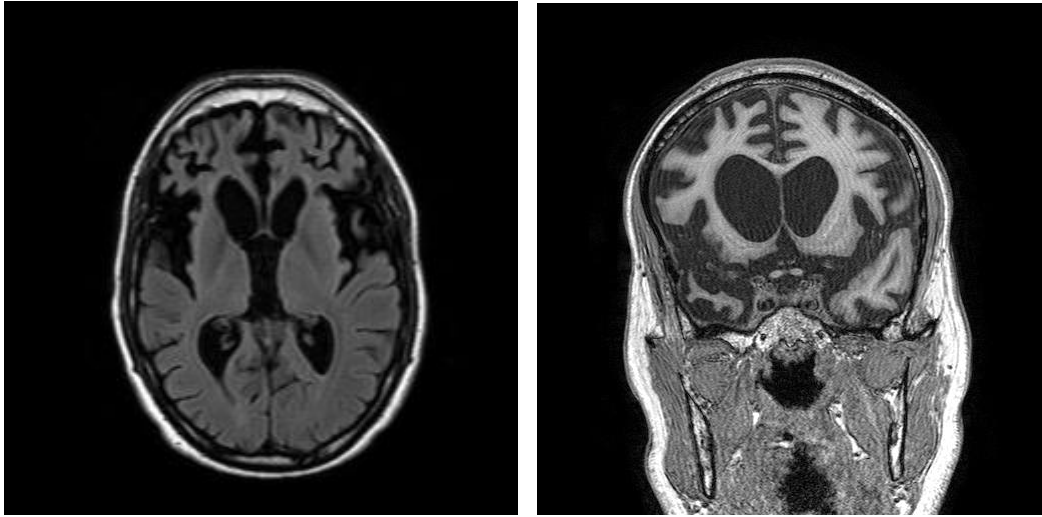
Görüntüleme yöntemleri ile alınan yapısal kesitler nörodejeneratif hastalıklarda beyin girus ve sulkuslarda oluşan volümetrik düşüşe karar vermeye yardımcıdır. Bu değişiklikler ise muhtemelen sinapslarda azalma, hücre büzülmesi ve nöron kaybına bağlı doku kaybına ikincil olarak oluşmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) daha çok akut olaylarda ve MRG çekimine ulaşılamayan yerlerde tercih edilse de hala bazı klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Çoğu nörodejeneratif hastalıkların tanımlamasında esas tercih MRG yönünde olmaktadır (108). dvFTD yeni tanı kriterleri nörogörüntüleme ile ilgili kriterler içermektedir (Rascovsky ve ark 2011).

AH için özellikle hipokampus ve entorinal kortekste sağlıklı kontrollere göre belirgin volümetrik küçülme saptanmıştır (70). Özellikle hafif kognitif etkilenme döneminden AH ye geçiş sırasında hipokampal volüm ile pariyetal ve lateral temporal kortikal volüm ölçümlerinde düşüş saptanmasında MRG volümetrik ölçümlerin yapılması progresyonu göstermede önemlidir (71).

Bu yapısal volümetrik ölçümler özellikle fokal dejenerasyonla giden FTD hastaları için kullanışlıdır. FTD heterojen bir hastalık olup, fokal dejenerasyon olarak anterior frontal, temporal ve insular bölgelerde atrofi meydana gelmektedir. Bu fokal nörodejenerasyon da ilgili bölümlerdeki patolojik değişikliklerin sonucudur. Yapılan bir çalışmada dvFTD hastalarında frontal lob volümetrik ölçümünde AH ve sağlıklı kontrollere göre daha fazla küçülme saptanmıştır. Hedef alanlar özellikle ventromedial frontal korteks, posterior orbitofrontal alanlar, insula ve anterior singulat kortekstir ki bu da AH'den görüntüleme açısından ayırt etmemize yardımcı olur. Frontal lobtaki atrofi daha çok lateraldedir (17). Özellikle karar verme ve empati kurma frontol lob ile ilgili özelliklerdir. dvFTD'deki atrofi özellikle frontal bölgedeki emosyonel işleme sistemleri ile ilgili alanı içerir, bu da dvFTD hastalarında görülen davranışsal bozuklukları açıklamaktadır. Atrofi özellikle sağ frototemporal bölgede görülmektedir ve atrofisinin olduğu alanla ilgili değişik davranışsal

belirtiler ortaya çıkmaktadır. Disinhibisyon dv FTD’de çok sık karşılaşılan bir belirtidir ve özellikle medial orbitofrontal korteks ile ilgilidir (72,73). Şekil 2’de çalışmamızdaki bir dv FTD’li hastanın MRG görüntüsü verilmiştir. Semantik varyant FTD’de frontal lob volümü görece korunmuştur, özellikle sol anterior temporal lob, temporal lob neokorteks alanında emosyonel işleme için kritik bir bölge olan amigdalada volüm kaybı görülür (72,74). Yapılan bir çalışmada FTD alt tipleri beyinde gelişen atrofiler açısından kendi içinde karşılaştırılmış ve dvFTD’deki frontal lobta görülen atrofi semantik varyant PPA grubundan daha fazla, semantik varyant PPA’da ise fuziform girusta dvFTD’ye göre daha fazla atrofi saptanmıştır. Akıcı olmayan PPA’da ise diğer iki alt gruba göre pariyetal lobta daha fazla atrofi görülmüştür. Ventromedial prefrontal korteks volümündeki değişiklik ile davranışsal semptomatoloji arasında anlamlı bağlantı saptanmıştır (75).

Volümetrik ölçümler nörodejenerasyonu daha iyi karakterize etmek ve demans tanısı adı altında sınıflandırmayı daha iyi yapabilmek adına destekleyicidir. Volümetrik çalışmaların amacı beyin volümündeki fokal değişikliklerle demansta görülen kognitif değişikliklerin arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamaktır. Yapılan çalışmalarda AH’de hipokampus volümü ile epizodik bellek arasında korelasyon bulunmuş (76,77), AH dışı demanslarda özellikle FTD’de ise dilin anatomik temeli (78), kelime seçimi, emosyonel yüz ifadesi (74) ve empatiyi (79) daha iyi anlamamızı sağlamıştır.



Şekil 2: 38 yaşında dvFTD tanılı erkek hastanın kranial MRG görüntülemesi

2.7. BOS Biyobelirteçleri

BOS biyobelirteçlerine bakıldığında amloid beta (Abeta), tau ve fosforile tau (p-tau) yapılan tekrarlanmış çoğu çalışma ile AH tanısında ve AH ile diğer demansların ayrımında kullanışlı olduğu önerilmektedir (80,81).

FTD için biyobelirteçlere bakıldığında yapılan çalışmalar tartışmalı farklı sonuçlar göstermektedir. Tau değeri için yapılan çalışmalarda normal (82) , artmış (83) ya da AH ve sağlıklı kontrol grubu arasında (84) bir değerde olduğu şeklinde farklı sonuçlar vardır. Benzer şekilde Abeta değeri için AH ve sağlıklı kontrol grubu arasında bir değerde olduğu şeklinde sonuç göstermiştir (84). Son yapılan çalışmalar göre Abeta1-42/Abeta1-38/p-tau arasındaki oran özellikle AH'nin diğer demanslardan ayırt edici güçlü tanısal değere sahip bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir (85). Yürüyen çalışmaların analizlerinde BOS Abeta (1-38), Abeta(1-40), Abeta (1-42), total tau, fosforile tau(p-tau) değerleri dvFTD, PPA, AH ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılmış (86); p-tau değeri yüksek, Abeta (1-42)/Abeta (1-40) ve Abeta (1-42/Abeta 1-38) oranları düşük saptanmıştır. FTD grubundan PPA hastalarında diğer gruplara oranla Abeta(1-38) değeri azalmış, tau ve p-tau değerleri yüksek olarak bulunmuştur (86). Yürüyen başka bir çalışmada ise bu çalışmadaki FTD hastalarının BOS p-tau ve Abeta 42 düzeyi ile sağlıklı kontrollerin BOS değerleri karşılaştırılmış, p-tau düzeyinde artma, Abeta düzeyinde düşme, p-tau/Abeta oranında artma saptanmıştır (87).

Ayrıca MAPT ve GRN mutasyonu taşıyan hastaların BOS profili normal bulunmuş ve bu da taunun nörodejenerasyonun göstergesi olarak spesifik olmayan bir belirteç mi sorusunu akla getirmiştir (88). Buna bağlı olarak bellek kusuru olan ve normal BOS profili taşıyan hastalarda GRN mutasyonu olabileceği ihtimali taşımaktadır.

2.8. Prognoz

FTD tüm klinik alt tipleri progresiftir. Günlük aktivitelerinde fonksiyonel kötüleşme mevcuttur. Sosyal ve kognitif açıdan kötüleşen hastalarda nörolojik özürülük gelişmekte ve hayatlarını başkalarına bağımlı olarak yaşamak zorunda kalmaktadırlar. Yapılan meta-analiz çalışma sonuçlarına göre FTD spektrum hastalarının hayatta kalma sürelerinde farklı yüksek değişkenlikler saptanmıştır (89). En agresif alt tipi olarak FTD-MNH birlikteliği olduğu görülmüş ve bu hastalarda semptomların başlamasında 3-5 yıl içinde hayatlarını kaybettiği bildirilmiştir. Semantik alt tipinde ise bir dekattan daha fazla yaşadıkları bildirilmiştir (90). En çok amaçsızca gezinme, uygunsuz davranışlar, apati, inkontinans, mutizm ve disfaji gibi belirtiler nedeni ile hastalar kaybedilmekte ve bu belirtiler nedeni ile başkalarına ihtiyaç duymaktadırlar. Diğer nörodejeneratif hastalıklara bakıldığında FTD hastalarının bakım yükü daha fazladır (91).

3. YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma prospektif açık bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın yeri zamanı

Çalışma 01.01.2012-31.12.2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı ve Sinir Bilimleri Anabilim Dalı ile ortaklaşa yürütülmüştür.

3.3. Araştırmanın örnekleme

Çalışmaya; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Demans polikliniğinde izlenmekte olan, klinik konsensus tanı kriterleri (25) ile FTD tanısı almış 20 hasta alınmıştır.

3.4. Araştırmanın sınırlılıkları

Hastaların klinik evrelerinin ileri olması nedeni ile nöropsikolojik testler ve MRG çekimi her hastaya uygulanamamıştır. Bu durum çalışmada olgu sayısında azalma yaratmıştır. Olgu sayısı azlığı nedeni ile hastalara alt klinik sınıflama yapılamamıştır.

3.5. Etik kurul onayı

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Sinir Bilimleri tarafından TÜBİTAK destekli yürütülen 32-SBKAEK protokol no'lu etik kurul onayı verilmiştir.

3.6. Verinin Toplanma Yöntemi

01.01.2012-31.12.2013 tarihleri arasında hasta ve hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alınarak hastalar servis ünitesine yatırılmış, değerlendirmeleri yapılmıştır. Tüm hastalardan olası başka etyolojik nedenler dışlanması amacı ile rutin kan tetkikleri hastanemiz merkez laboratuvarında gönderilmiştir. Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alınmış ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır.

3.6.1. Lomber ponksiyon

Tüm hastalardan 20g (gauge) LP iğnesi kullanılarak 10cc BOS materyali alınmıştır. BOS örneği standart tüplere uygun şartlar içerisinde alınmış ve standardizasyona uygun şekilde ilgili laboratuvarlara ulaştırılmıştır. BOS örneğinin bir bölümünden biyokimyasal ve olası enfeksiyon parametreleri gönderilmiş ve hastanemiz merkez laboratuvarında çalışılmıştır. BOS örneğinin diğer bölümü BOS proteinlerinin çalışılması üzere DEÜTF Araştırma Laboratuvarına gönderilmiştir. Örnekler Araştırma Laboratuvarına ulaştığında 2 saat içinde (hepsi 2. saatinde) 10 dk boyunca 2000xg'de oda sıcaklığında santrifüj edildi. Daha sonra 500ul hacme sahip polypropylene test tüplerine 500 ul olacak şekilde aliquotlandı.

Son olarak -80 derecede saklandı. Çalışmaya kadar örneklerle çözme-dondurma yapılmadı. Örnekler ELİSA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı.

3.6.2. Kognitif Ölçekler

Hasta ve hasta yakınlarına deneyimli bir nöropsikolog ve nörolog tarafından nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Tüm olgulara uygulanan nöropsikolojik değerlendirme bataryasında yer alan testlerden en önemlileri aşağıda tanıtılmaktadır.

Hastalara; MMSE, Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) ile, Wechsler Bellek Skalası (WMS-R) Görsel Üretim alt testi, Stroop testi , Sözel Kategorik Akıcılık testi, Watson Saat Çizme testi, İleri ve Geri Sayı Menzili Testi uygulandı.

Hastaların klinik evre değerlendirmesi için Klinik Demans Evreleme Ölçeği (KDE), davranışsal açıdan değerlendirme için Nöropsikiyatrik Envanter (NPI), işlevsellik açısından değerlendirme için Enstrümantal Günlük Yaşam Ölçeği (EGYA) kullanılmıştır.

3.6.2.1. Mini-Mental Durum Muayenesi – MMSE

Muhtemelen en yaygın kullanılan kognitif tarama aracıdır. Orijinal olarak depresyonu demanstan ayırmak için geliştirilmiştir. Kognitif bozukluğun ağırlığının ve zaman içinde değişikliklerinin nicel bir ölçütü olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Günümüze kadar duyarlılık ve güvenilirliğini arttırmak amaçlı çok sayıda değişiklik önerisi geliştirilmiştir. MMSE, isminden de anlaşılacağı gibi yönergenin ifade edilmesi ve puanlama için standart kurallar koyar. Cerrahpaşa Geriatrik Psikiyatri ekibi (Güngen ve ark.) tarafından Türkçe standardizasyonu da yapılmıştır (93). Aynı ekip tarafından önerilen okur-yazar olmayanlar için de bir modifikasyon mevcuttur. Bu çalışmada MMSE'nin duyarlılığı 0.91, özgüllüğü 0.95 gibi çok yüksek bulunmuşsa da, bu yüksek rakamlar çalışmada normal ve demansın tanımlanmasındaki metot ile ilintili olabilir. Gürvit ve arkadaşları tarafından yapılan Kadıköy İstanbul'da, 1019 yetmiş yaş üzeri yaşlıların taranması ile gerçekleştirilen Türkiye Alzheimer hastalığı Prevalans çalışmasında (Turkish Alzheimer's Prevalence Study - TAPS) (94) 24 puanlık sınırın demansı belirlemedeki duyarlılık ve özgüllüğü %75 olarak belirlenmiştir (95). En yüksek puanın 30 olduğu MMSE, 10 puanlık zaman ve mekan oryantasyonu, 3 kayıt ve 3 hatırlama olmak üzere 6 puanlık bellek, 5 puanlık dikkat, 8 puanlık dil ve 1 puanlık görsel-mekansal işlevleri ölçen maddelerden oluşur. Genel olarak dil maddelerinin çok kolay, 100'den geriye 7'şer çıkartmayla (7'lik dizi) değerlendirilen dikkat maddelerinin çok zor olduğu söylenebilir. Yine de, bu dünya çapında en yaygın biçimde kullanılan testin pratikte tek bir hastada tanı amaçlı değil de kognitif bozulma konusunda genel bir fikir edinme ve zaman içinde değişimi izlemede kullanıldığı takdirde çok yararlı olduğu açıktır (107). (Ek.3)

3.6.2.2. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)

Bir kelime listesini öğrenmeye dayalı olan test Rey tarafından geliştirilmiştir (1964). Türkiye standardizasyon, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Öktem tarafından SBST adıyla yapılmıştır (96). Bu test ile birlikte bellek ile ilgili birçok parametrenin araştırılması mümkündür. Uygulanması sırasında ilk 15-20 dakikalık sürede kısa süreli sözel bellek (KSB) değerlendirilirken; anlık bellek, bilginin öğrenilmesi/kazanılması, akılda tutma ve geri çağırıp söyleme işlevleri değerlendirilir. Aradan geçen 30 dakikanın ardından değerlendirilen uzun süreli sözel bellekte (USB) ise hatırlama: geciktirilmiş serbest hatırlama ve geciktirilmiş tanıma olarak değerlendirilir. İlk tekrarın sonunda hatırladığı kelime sayısı ile anlık öğrenmesi değerlendirilirken, 10 tekrar içinde hatırlayabildiği en yüksek kelime sayısına ve toplam öğrenme puanına bakarak öğrenme becerisine bakılır. Bu sayede KSB'den USB'ye bilgi transferi; USB'de bilgiyi koruyabilme, geri çağırma/tanıyarak hatırlama gibi bilişsel süreçler incelenir.

SBST, on beş kelimelik bir listeden hastanın aklında kalan kelimelerin puanlanması ile değerlendirilir. Bu test sırasında kelime listesi, her bir kelime bir saniye hızda okunacak şekilde toplam on kez yüksek sesle okunur. Her denemenin sonunda katılımcıdan listede yer alan mümkün olduğunca çok kelime hatırlayıp söylemesi istenir. Yaklaşık otuz dakika sonra kelimeler tekrar okunmadan katılımcıdan aklında kalan kelimeleri söylemesi istenir (geciktirilmiş geri çağırım). Hatırlayamadığı kelimeler var ise katılımcının daha uzun bir liste içinden esas listedeki kelimeleri tanıması beklenir (geciktirilmiş tanıma). Testin sonuçlarına göre hipokampal bellek kaybı, dikkate sekonder bellek kaybı gibi bozulmalar değerlendirilebilir. Bu çalışmada da katılımcıların bellek bozulmalarının olup olmadığını görmek, var olanların durumunu belirlemek amacıyla kullanılmıştır. (Ek.8)

3.6.2.3. WMS-R görsel üretim testi

Görsel Üretim Testi'nde, Üç geometrik şekilden her biri on saniye süreyle hastaya gösterilir. Hastadan, kendisine gösterilen şekilleri aklında tutması ve aklında kalan şekli kağıda çizmesi istenir (kısa süreli hatırlama). Aradan yarım saat geçtikten sonra, bu kez hastaya şekiller gösterilmeden, aklında kalan şekli çizmesi istenir (gecikmeli hatırlama).

3.6.2.4. WMS-R sayı menzili testi (SMT)

SMT, iki alt basamakta değerlendirilir. Her basamakta 2 denemenin yer aldığı rastgele 2-8 basamaklı sayı dizilerinden oluşan ileri sayı menzili (İSM) ile her basamakta yine 2 denemenin yer aldığı 2-7 basamaklı rastgele sayı dizilerinden oluşan geri sayı menzili (GSM) testini içermektedir. İSM ve GSM için her bir sayı bir saniye hızda okunur. Sayı dizisi

tamamlandıktan İSM için okunan sayıyı aynı sırayla geri söylemesi istenir. GSM’de ise katılımcıdan okunan sayıları sondan başa doğru tekrar etmesi istenir. İki denemede üst üste hata yapılırsa test sonlandırılır (97).

Her iki testte de temel olarak işitsel dikkat ile kısa süreli akılda tutabilme kapasitesi değerlendirilir. İSM daha çok dikkatin sürdürülmesini ölçerken; GMS testi çalışma belleği ve mental takip becerisi doğrultusunda uyarıyı manipüle etme becerisini değerlendirir (98). (Ek.6)

3.6.2.5. Stroop testi

Stroop Testi ilk olarak 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiştir. Bu testte dikkat edilen uyarıcılarla dikkat edilmemesi gereken uyarıcıları paralel olarak işleme yeteneği, çeldiriciler karşısında bilgi işleme hızı ölçülür. Bunun ötesinde, kişinin oluşturduğu algısal kurulumunu değişen talepler doğrultusunda (özellikle bir bozucu etki altında) değiştirebilme becerisini değerlendirir. Bu sayede, alışılan davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan davranışa rotasyon becerisi irdelenir (99, 100).

Stroop birçok frontal lob işlevini bir arada ölçen son derece karmaşık bir testtir (99). Bozucu etkisinin yanı sıra bu testin dikkati ölçmede de önemli bir değerlendirme olduğunu belirtmiştir. Birden çok işlevin değerlendirildiği bu testin Türkiye standardizasyonu Bilnot Bataryası kapsamında yapılmıştır (100).

Testin altında yer alan üç temel alt test bulunmaktadır. İlk olarak, katılımcılardan kutu içindeki renklerin adlandırılması istenir. Başarıyla tamamlanması durumunda ikinci görev olan ifade ettikleri renkten farklı bir renkte yazılmış kelimelerin okunması ve son olarak da ifade ettiklerinden farklı renkte yazılmış kelimelerin basım renginin söylenmesidir. Bu alt testlerin değerlendirilmesi sırasında tamamlama süresi, hata sayısı ve düzeltme sayısı olarak üç puan türü hesaplanır.

Test materyali, kırmızı, mavi ve yeşil renkli 60 kutucuk ve uyumsuz renklerle yazılmış 60 adet rastgele sıralanmış kırmızı, yeşil ve mavi kelimelerinden oluşur. Her görev için katılımcıdan mümkün olduğunca hızlı olması beklenir. İkinci görev olan kelimelerin okunması ve üçüncü görev olan kelimelerin renklerinin söylenmesi arasındaki süre farkı enterferansa duyarlılığı, üçüncü görevde yapılan hata sayısı ise uygun olmayan cevabı baskılama becerisini ölçmektedir. Çalışma dahilinde tamamlama süreleri incelenmiştir. (Ek.9)

3.6.2.6. Sözel Kategorik Akıcılık Testi

Sözel akıcılık testleri genel olarak iki tip değerlendirme ile ölçülür: fonemik ve semantik akıcılık. Fonemik akıcılıkta katılımcıdan bir dakika süre içinde belirli bir harf ile başlayan olabildiğince çok kelime üretmesi istenirken, semantik akıcılıkta belirli bir kategori altında kelime üretmesi istenir (hayvan ismi, alışveriş listesi, vs.)

Bu test sırasında, kelime bilgisi, semantik belleğin kullanma, uzun süreli sözel bellek, dikkat, bilgi işleme hızı, kelime dağarcığı, çalışma belleği, ilgisiz kelimelerin baskılanması ve yürütücü işlevler gibi pek çok bilişsel işlev değerlendirilir (101). Değerlendirme sonucunda görülen bozulmalar birçok farklı nöropsikiyatrik etkilenmeye işaret edebilir (AH, şizofreni, Parkinson hastalığı, depresyon vs.).

Sözel kategorik akıcılık testleri kültürel olarak oldukça farklılık göstermektedir. Kempler ve arkadaşları 1998'deki çalışmalarında İspanyolca konuşanların, Çince, İngilizce ve konuşanlara göre daha az hayvan ismi ürettiklerini ve Vietnam dilinde konuşanların en fazla hayvan ismi ürettiklerini göstermişlerdir (102). Bunun sebebinin dillerdeki hayvan isimlerinin uzunluklarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu sebeple, kullanıldığı ülkenin lisanına uygun normatif değerlendirmenin yapılması gerekmektedir. Testin Türk toplumu için olan norm çalışmaları Bingöl ve ark. tarafından 1994 yılında yapılmıştır (101). (Ek.7)

3.6.2.7. Saat çizme Testi

Saat çizme testi (SÇT) birçok nöropsikolojik bileşeni değerlendiren ve demans taramasında yaygın olarak kullanılan pratik bir araçtır. Görsel uzaysal işlevler ile yürütücü işlevleri değerlendirmeye yarar. SÇT kolay uygulanması kısa sürmesi, puanlamanın basit olması, demans tanısında duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olmasından ötürü iyi bir tarama aracı olarak görülmektedir. SÇT demans taramasında yaygın olarak kullanılan MMSE'nin yeterince değerlendiremediği yürütücü işlevler ve görsel uzaysal işlevleri değerlendirdiği için iki testin birlikte kullanılmasının demans tanısı için duyarlılığı arttırdığı öne sürülmektedir. SÇT ile ilgili çalışmalarda sıklıkla önceden çizilmiş dairenin/saat kadranı kullanılmıştır. SÇT için daha önce Shulman ve ark., Sunderland ve ark, ile Watson ve ark, (103) tarafından geliştirilmiş olan, ve sık kullanılan üç farklı puanlama yönteminin Türkçe uyarlamalarının, 65 yaş ve üzerindeki demans hastaları ile sağlıklı kontrollerde geçerlilik ve güvenirliklerinin araştırılması ve psikometrik özellikler bakımından MMSE ile karşılaştırılması Can ve ark. tarafından yapılmıştır (104). Bu çalışmada hastalarımıza 0-7 puan

zerinden değerlendirilen ve hata sayısı arttıkça puanın artması şeklinde yapılan Watson Saat izme Testini uygulanmıştır (Ek.5).

3.6.2.8. Klinik Demans Evreleme Ölçeği (KDE)

Clinical Dementia Rating Scale (CDR)

KDE, kognitif bozukluğun şiddetini ve demansın geldiği evreyi derecelendirmede kullanılan bir ölçektir. Bu ölçek; bellek, oryantasyon, yargılama-problem çözme, ev dışında işlevsellik, ev yaşamı-hobiler, kişisel bakım değerlendirmesini içerir. Hasta ve yakınlarıyla ayrı ayrı görüşme yapıldıktan sonra kognitif durum daha ağırlıklı ve öncelikli olmak üzere hekim tarafından sonuçlar değerlendirilir. Bu sonuç doğrultusunda;

evre 0: normal yaşlılık evresi,

evre 0.5: kuşkulu demans, HKB,

evre 1: hafif şiddette demans,

evre 2: orta şiddette demans,

evre 3: ağır evre demansa karşılık gelmektedir.(Ek.4)

3.6.2.9. Davranışsal ölçekler

Nöropsikiyatrik Envanter – NPI

Günümüzde araştırma çalışmalarında, özellikle de ilaç çalışmalarında davranışsal sonlanım ölçütü olarak en sıklıkla kullanılan ölçektir (107). Hasta yakını görüşmesi ile puanlanır. Toplam 12 davranışsal alan (1. Hezeyanlar, 2. Hallüsinasyonlar, 3. Ajitasyon/Saldırganlık, 4. Depresyon/Disfori, 5. Anksiyete, 6. Elasyon/Öfori, 7. Apati/Kayıtsızlık, 8. Disinhibisyon, 9. İritabilite/Labilite, 10. Anormal motor davranış, 11. Uyku/Gece davranışları, 12. İştah ve Yeme değişimleri) öncelikle tarama sorularıyla ilgili semptomun bulunup bulunmaması açısından sorgulanır. Bulunmuyorsa bir sonraki alana geçilir. Hasta yakını o semptomun varlığını teyit ederse, o alana ait daha spesifik sorularla ayrıntılandırılır. Sonrasında da semptomun sıklığı (“1 nadir”den, “4 çok sık-her gün”e) ve şiddeti (“1 hafif”ten, “3 ağır”a) için verilen sayısal değerlerin çarpılması o maddenin skorunu oluşturur. Azami puan 144 olabilir. Her madde için o semptomun hasta yakını için doğurduğu sıkıntı 6 puan üzerinden (0 hiçten 5 çok ağıra) ayrıca hesaplanır. Türkçe uyarlaması ve geçerlilik-güvenilirlik çalışması Gürvit ve ark. tarafından 2005 yılında gerçekleştirilmiştir (105).

3.6.2.10. İşlevsel ölçekler

Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA)/Enstrümental Günlük Yaşam

Aktiviteleri Ölçeği (ADL/IADL/EGYA)

Modifiye OARS Enstrümanı adıyla da anılan bu ölçek (106) iki kısımdan oluşur: kendine bakımla ilgili 9 maddelik birinci kısım (GYA) ve alet kullanımı, ev ve sokaktaki GYA’larla ilgili 7 maddelik ikinci kısım (EGYA). Her madde 3 puanlık bir ölçekte

değerlendirilir (0= bozukluk yok, 2= ağır bozukluk). GYA ve EGYA alt skorları ve ikisinin toplamından oluşan bir toplam skor verilir.

Hasta yakını görüşmesi ile doldurulur. Eğer bir maddede sorgulanan işlevde bozulmaya karar verilmişse, o işlevin yerine getirilmesi için gerekli yardım düzeyinin kısmi veya tam olmasına göre 1 veya 2 puan alır.

3.6.3. MRG Ölçümleri

Hastalara ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) protokolü ile MRG çekimi yapılmıştır.

ADNI Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü: Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan 1.5T Philips Intera ve Achieva manyetik rezonans (MR) tarayıcısı (Philips Medical Systems, Cleveland, OH) kullanıldı. Aksiyel düzlemde TR: 25 ms, TE: 6,053 ms, flip angle: 8°, FOV: 240 mm + 220 mm, kesit kalınlığı 1.20 mm, NSA=1 ve matriks: 192 olacak biçimde 3D T1-FFE (3 boyutlu T1 ağırlıklı gradient echo) sekansında görüntüler elde edildi. Ayrıca, nöroradyolojik anormallikleri araştırmak amacıyla aksiyel düzlemde TSE T2 ağırlıklı ve proton dansite görüntüleri (TR:2200 ms, TE:120/20 ms, FOV:240 mm, matriks:256, kesit kalınlığı:5, NSA:1) elde edildi.

Elde edilen MRG görüntüleri semi-otomatize mim-LAVA programı kullanılarak tüm beyin volümü ve intrakranial (parankim) volümleri ölçülerek birbirlerine oranları hesaplanmıştır.

Daha önceki bir çalışmadan elde edilen sağlıklı bireylerin MRG ölçüm verileri ile hasta grubunun MRG volümetri değerleri karşılaştırılmıştır.

3.7. Veri Analizi

Veri, SPSS 15.0 paket programı kullanılarak çözümlendi. Tanımlayıcı çözümlemede hasta ve kontrol gruplarının dağılımları, ortalama ve standart sapmaları değerlendirildi. Karşılaştırmaların tümünde parametrelerin dağılımı normal dağılıma uymadığından nonparametrik testler kullanıldı. Grup karşılaştırmaları için Mann- Whitney U testi, korelasyon analizleri için Spearman testi kullanıldı. Çoklu değişken içeren NPD korelasyon testlerinde Tip 1 hata olmaması için $p < 0.01$ altındaki değerler, diğer korelasyon testlerinde ise $p < 0.05$ altındaki değerler anlamlı kabul edildi.

3.8. Araştırmanın planı ve zaman çizelgesi

	2012				2013				2014
	Ocak - Mart	Nisan - Haziran	Temmuz - Eylül	Ekim - Aralık	Ocak - Mart	Nisan - Haziran	Temmuz - Eylül	Ekim - Aralık	Ocak - Nisan
Projelendirme	+	+							
Veri toplama	+	+	+	+	+	+	+	+	
Laboratuvar analizi						+	+	+	
Veri girişi						+	+	+	
Analiz								+	+
Yazım								+	+
Düzeltilme								+	+
Sunum									+

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Demans polikliniğinde izlenmekte olan klinik konsensus tanı kriterlerine göre (Rascovsky ve ark. 2011) muhtemel FTD tanısı almış 20 hasta alınmıştır.

4.1. Olgu Grubu Özellikleri

Hastaların yaş ortalaması 57.3 ± 10.5 (en küçük=38, en büyük=75)'ti. Dokuzu kadın (%45), on biri erkekti (%55). Hastalığın başlangıç yaş ortalaması 54.7 ± 10.2 (minimum:36.5, maximum:73), hastalık süresi ortalaması 2.8 ± 1.2 'ydi. Hastaların %25'inde pozitif aile öyküsü mevcuttu, %30'unda parkinsonizm bulguları saptandı.

MMSE puan ortalamaları toplam 30 puan üzerinden 15.9 ± 7.5 olarak saptandı. Olguların yedisine kognitif durumlarının uygun olmaması nedeniyle test uygulanamadı. Davranış ölçeği olan NPI ortalaması 25.4 ± 19.9 , işlevsellik ölçümü olan EGYA ortalaması 3.0 ± 2.4 bulundu. Hastaların işlevsellik ve davranış test ölçümleri normatif değerlere göre düşük saptandı.

Hastaların 7'si KDE evre 2, 13'ü KDE evre 3'teydi. Bu sonuca göre hastalarımız orta ve ileri evre FTD olgularıydı (Tablo 4).

Tablo 4. Olgu Grubu özellikleri

	(ortalama $\pm$ SD)
Yaş	57.3 ± 10.5
Cinsiyet (K/E)	9/11
Eğitim (yıl) (ort $\pm$ SD)	6.9 ± 4.9
Başlangıç yaşı (yıl) (ort $\pm$ SD)	54.7 ± 10.2
Hastalık süresi (yıl)	2.8 ± 1.2
Aile öyküsü (%)	25
El tercihi (% sağ)	100
Parkinsonizm (%)	30
MMSE	15.9 ± 7.5
NPI	25.4 ± 19.9
EGYA	3.0 ± 2.4

MMSE: Mini mental durum muayenesi, NPI: Nöropsikiyatrik envanter, EGYA : Enstrümental günlük yaşam aktiviteleri; SD: Standart deviasyon

4.2. Nöropsikolojik değerlendirme

Hastaların bellek ile ilgili nöropsikolojik testlerinde;

Sözel bellek testleri on dört hastaya uygulanabildi. SBST öğrenme puanı ortalama değeri 43.2 ± 23.0 , SBST serbest hatırlama ortalama değeri 1.3 ± 2.2 , SBST uzun süreli toplam ortalama değeri 8.0 ± 5.8 , SBST anlık öğrenme ortalama değeri 2.28 ± 1.26 , SBST tanıma ortalama değeri 6.6 ± 5.6 bulundu. Hastalara uygulanan sözel bellek testlerinin ortalama değerleri normatif değerlere göre düşük saptandı.

Görsel bellek testleri on üç hastaya uygulanabildi. Görsel kısa süreli spontan hatırlama ortalama değeri 2.6 ± 3.4 , görsel tanıma ortalaması 1.0 ± 3.0 , görsel uzun süreli spontan hatırlama ortalaması 1.2 ± 3.5 , görsel uzun süreli tanıma ortalaması 1.0 ± 3.8 , görsel uzun süreli toplam ortalaması 1.2 ± 3.8 , görsel öğrenme ortalaması 3.6 ± 4.2 bulundu. Hastalara uygulanan görsel bellek testlerinin ortalama değerleri normatif değerlere göre düşük saptandı.

Frontal lob ile ilişkili nöropsikolojik testler on dört hastaya uygulanabildi. İleri sayı menzili ortalaması 3.2 ± 2.0 'di. Geri sayı menzili ortalaması 1.5 ± 1.8 'di. Stroop ortalaması 103.0 ± 61.0 'di. Kategorik akıcılık testi (hayvan listesi) ortalaması 6.9 ± 4.6 'ydı. Boston adlandırma ortalaması 10.8 ± 4.0 'di. Watson saat çizimi ortalaması 5.5 ± 2.1 'di. Hastalara uygulanan frontal lob ile ilişkili testlerinin ortalama değerleri normatif değerlere göre düşük saptandı.

Hastaların davranış ölçeği ile ilişkili nöropsikolojik testlerinde; NPI ortalaması 25.4 ± 19.9 'du. Bu değerler davranış sorunu olmayan bireyler için 0 olması gerekirken yüksek değerlere işaret etmekteydi (Tablo 5).

Tablo 5. Nöropsikolojik değerlendirme bulguları

	Ortalama $\pm$ SD	Normatif değerler
Bellek ilişkili testler		
SBST öğrenme puanı	43.2 $\pm$ 23.0	121
SBST serbest hatırlama	1.3 $\pm$ 2.2	13
SBST uzun süreli toplam	8.0 $\pm$ 5.8	14
SBST anlık öğrenme	2.28 $\pm$ 1.26	Minimum 4
SBST tanıma	6.6 $\pm$ 5.6	Minimum 13
Görsel kısa süreli spontan hatırlama	2.6 $\pm$ 3.4	9.2 $\pm$ 3.30
Görsel tanıma	1.0 $\pm$ 3.0	Minimum 3
Görsel uzun süreli spontan hatırlama	1.2 $\pm$ 3.5	8.40 $\pm$ 3.87
Görsel uzun süreli tanıma	1.0 $\pm$ 3.8	Minimum 3
Görsel uzun süreli toplam	1.2 $\pm$ 3.8	11.33 $\pm$ 1.85
Görsel öğrenme	3.6 $\pm$ 4.2	11.07 $\pm$ 2.08
Frontal lob ilişkili testler		
İleri sayı menzili	3.2 $\pm$ 2.0	3.93 $\pm$ 1.31
Geri sayı menzili	1.5 $\pm$ 1.8	4.12 $\pm$ 1.53
Stroop	103.0 $\pm$ 61.0	53 $\pm$ 24
Kategorik akıcılık testi (Hayvan listesi)	6.9 $\pm$ 4.6	19 $\pm$ 5
Boston adlandırma	10.8 $\pm$ 4.0	Minimum 12
Saat çizimi (Watson)	5.5 $\pm$ 2.1	0-7 arası
Davranış durumu		
NPI	25.4 $\pm$ 19.9	0-144 arası

SD: Standart deviasyon NPI: Nöropsikiyatrik Envanter, SBST: sözel bellek süreçleri testi, EGYA: Enstrümental günlük yaşam aktiviteleri

4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulguları

Hastaların (n=13) MRG tüm beyin volüm ortalaması 765.51 ± 89.2 ml, normalize beyin MRG volüm ortalaması 0.586 ± 0.058 'di. Sinirbilimleri Laboratuvarımızda yürüten başka bir çalışmadaki sağlıklı bireylerin MRG volümetri değerleri ise 928.6 ± 72.2 ml ve normalize beyin volüm ortalaması 0.677 ± 0.033 saptanmıştır. Bu normatif değerleri gösteren sağlıklı bireylerin (n=34) yaş ortalamaları (68.94 ± 6.09) çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamalarına göre daha fazla olmasına rağmen, FTD grubu anlamlı olarak düşük beyin volümetri değerleri göstermiştir ($p < 0.0001$). (MRG değerleri sağlıklı bireyler ile Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır) (Tablo 6).

Tablo 6: Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulguları

	Ortalama $\pm$ SD	Normatif değerler
MRG tüm beyin (ml)	765.51 ± 89.24	928.6 ± 72.2
MRG oran	0.586 ± 0.058	0.677 ± 0.033

MRG tüm: Tüm beyin parankim volümü, MRG oran: intrakraniyal volüm/tüm beyin parankim volümü

4.4. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) protein değerleri

Hastaların (n=18) p-tau ortalaması 26.8 ± 34.0 pg/dl bulundu. Hastaların p-tau ortalaması referans değerlere göre yüksekti. Abeta ortalaması 642.01 ± 334.6 pg/dl'ydı. Abeta ortalaması referans değerlere göre düşük saptandı. P-tau/Abeta ortalaması 0.05 ± 0.079 'du. p-tau/Abeta ortalaması referans değerlere göre yüksek bulunmuştur (Eren ve ark. 2014) (Tablo 7).

Tablo 7: Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) protein değerleri

	FTD	Sağlıklı bireyler
	Ortalama $\pm$ SD	Referans değerler*
p-tau (pg/dl)	26.8 ± 34.0	23.1 ± 4.0
Abeta (pg/dl)	642.01 ± 334.6	1246.1 ± 60.9
p-tau/Abeta	0.05 ± 0.079	0.019 ± 0.066

*Eren ve ark, 2014

4.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) volümetrik ölçümleri ile Nöropsikolojik Değerlendirme ilişkisi

Toplam beyin hacmi ile sözel bellek süreçleri testi yüksek derecede ($r=0.81$, $p=0.008$) pozitif korele bulundu. Normalize MRG beyin volümü değeri ile SBST öğrenme puanı ($r=0.82$ $p=0.007$), Görsel spontan hatırlama ($r=0.85$ $p=0.007$), Görsel öğrenme puanı ($r=0.85$ $p=0.007$) pozitif korele; Watson saat çizimi ($r=-0.84$ $p=0.008$) ile negatif korele bulundu. MRG tüm beyin ve normalize beyin hacimleri sözel bellek, görsel bellek ve frontal lobla ilişkili testlerle yüksek derecede ilişkili saptandı (Tablo 8).

Tablo 8: Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) volümetrik ölçümleri ile Nöropsikolojik Değerlendirme ilişkisi

	SBST ögr. Puanı	Görsel spontan hatırlama	Görsel ögr. Puanı	SBST tanıma	SÇT (Watson)
MRG tüm(ml)				0.81 0.008	
MRG oran	$r=0.82$ $p=0.007$	0.85 0.007	0.85 0.007		-0.84 0.008

4.6. Beyin omurilik sıvısı (BOS) biyobelirteçleri ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) volümetrik ölçümlerin ilişkisi

Abeta değeri ile normalize beyin volümü arasında yüksek derecede pozitif korelasyon saptandı ($r=0.62$, $p=0.039$) (Tablo 9).

Tablo 9: Beyin omurilik sıvısı (BOS) biyobelirteçleri ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) volümetrik ölçümlerin ilişkisi

	MRG tüm	MRG oran
Abeta (pg/dl)	AD	$r=0.62$ $p=0.039$
p-tau (pg/dl)	AD	AD
Ptau/ Abeta	AD	AD

AD: anlamlı değil

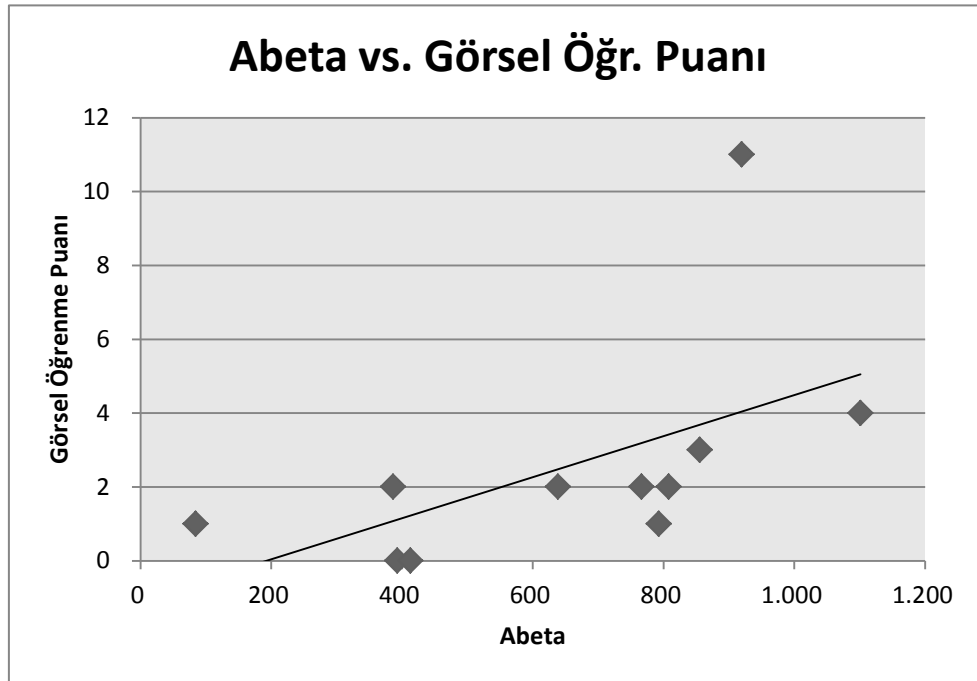
4.7. BOS biyobelirteçleri ile Nöropsikolojik değerlendirme, işlevsellik ve davranış ölçeklerinin ilişkisi

Abeta değeri ile Görsel öğrenme puanı arasında ($r=0.74$ $p=0.008$) ve EGYA arasında ($r=0.64$, $p=0.004$) yüksek derecede pozitif korelasyon bulundu. p-tau değeri ve p-tau/Abeta değeri hiçbir nöropsikolojik test ya da işlevsellik ve davranış skoru ile ilişkili bulunmadı (Tablo 10). Şekil 3 ve şekil 4'te korelasyon grafiği gösterilmiştir.

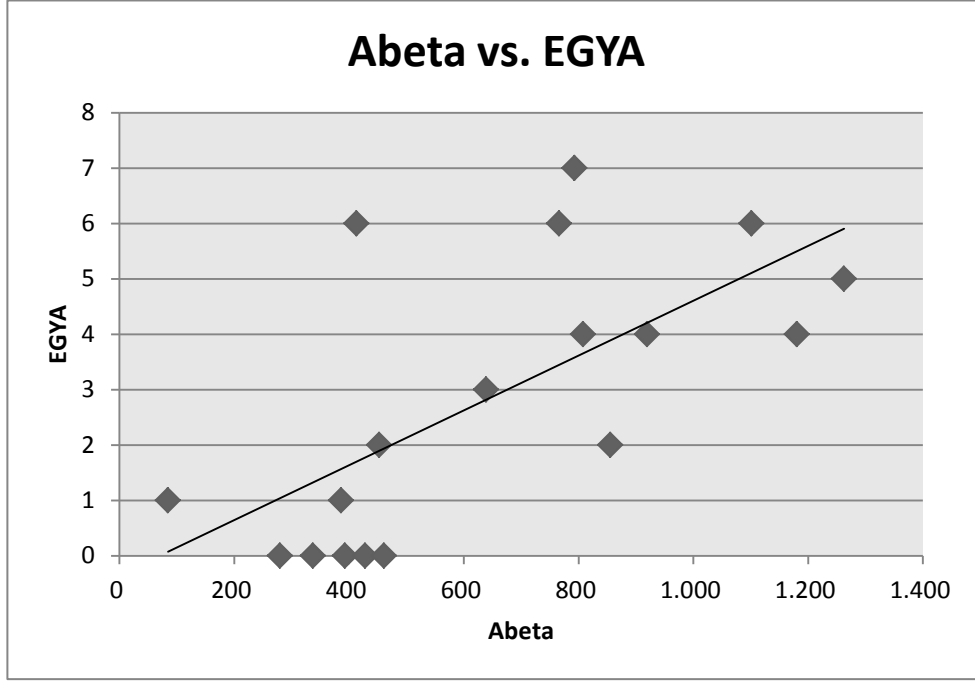
Tablo 10: BOS biyobelirteçleri ile Nöropsikolojik değerlendirme, işlevsellik ve davranış ölçeklerinin ilişkisi

	Görsel öğrenme puanı	EGYA toplam skor
Abeta (pg/dl)	$r=0.74$ $p=0.008$	$r=0.64$ $p=0.004$
Ptau (pg/dl)	AD	AD
p-tau/Abeta	AD	AD

AD: anlamlı değil



Şekil 3 Abeta değeri ile görsel öğrenme puanının korelasyon grafiği



Şekil 4. Abeta değeri ile enstrumental günlük yaşam aktiviteleri korelasyon grafiği

4.8. Görsel öğrenme puanlarının objektif yöntemle tahmin edilmesi:

Nöropsikolojik testlerden görsel öğrenme puanı, hem MRG volümetri hem de Abeta değerleri ile yüksek korelasyon gösterdiği için, olgularda görsel öğrenme puanını tahmin etmek için regresyon analizi uygulandı. Bağımlı değişken olarak görsel öğrenme puanı seçildi. Bağımsız değişkenler olarak normalize beyin volümü ile BOS Abeta düzeyleri alınarak lineer model oluşturuldu. Buna göre görsel öğrenme puanı= $4.908 + 1.73 * \text{Abeta} + -0.873 * \text{MRG oran}$ formülü ile ANOVA değerlerine göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan, anlamlılık eğilimi gösteren ($F_2=7.968$, $p=0.063$) formül elde edildi. Bu formüle göre R değeri 0.917 ve formülün görsel öğrenme puanını tahmin etme oranı % 84.0 olarak bulundu.

5. **TARTIŞMA**

Bu çalışmada FTD olgularında BOS biyobelirteçleri ve MRG volümetrik ölçümleri elde edilmiş ve klinik parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır. Bulgularımız, laboratuvarımızın normatif değerlerine göre düşük total beyin volümünü ve BOS'ta yüksek p-tau, düşük Abeta protein değerlerine işaret etmektedir. Bu bulgular daha önce literatürde (82, 83, 84, 86) bildirilen sonuçları konfirm etmektedir. Bu çalışmada daha önce hiç incelenmemiş olan FTD'de BOS biyobelirteçlerinin, klinik parametreler ve MRG volümetrik ölçümlerin birbirleri ile ilişkisi ikili olarak incelenmiştir. BOS Abeta protein oranı ile toplam beyin hacmi ilişkili bulunmuştur. Toplam beyin hacmi ile özellikle sözel bellek süreçleri testleri, görsel bellek testleri ve Watson saat çizme testi arasında yüksek derecede ilişki saptanmıştır. Nöropsikolojik testlerle BOS biyobelirteçleri arasında görsel öğrenim puanı ve enstrumental günlük yaşam aktiviteleri testi ile ilişki saptanmıştır. FTD'de MRG volümetri ve BOS biyobelirteçlerini kombine kullanan ve NPD ile ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan bu çalışma dünya literatürüne katkı sunmaktadır.

Frontotemporal demans (FTD) farklı klinik sunumlar, farklı genetik bulgular ve farklı patolojiler içeren nörodejeneratif bir hastalıktır. Tüm demanslar içinde görülme sıklığı nadir olsa da (%5-6) erken başlangıçlı demanslar içinde AH'den sonra ikinci sıklıkla görülür. Atmış beş yaş öncesinde AH ile eş sıklıkta, 60 yaş öncesinde ise AH'den daha sık görüldüğü bildirilmiştir (5). FTD'de erken ve doğru tanı koymak; tedaviyi düzenlemek; ALS, KBD, PSP gibi komorbid FTD ile örtüşen tabloları araştırmak; hastaya ve yakınlarına prognoza ait bilgi vermek; gerekirse genetik danışmanlık yapmak ve kök hücre tedavi potansiyelini araştırmak (92) açısından büyük önem taşır.

Demansa erken tanı için MRG volümetri ve BOS biyobelirteçleri gibi objektif verilerin araştırılması son yıllarda büyük gelişme kaydetmiştir (75, 108). Gerek genetik mutasyonları klinik tablo ile karşılaştırmalı gösteren araştırmalar, gerekse MRG veya BOS ile ilgili biyobelirteçlere ait çalışmalar son yılların gözde araştırma konuları arasındadır.

5.1. **Klinik ve Nöropsikolojik Değerlendirme Çalışmaları**

5.1.1. **Aile öyküsü**

Bu çalışmada hastaların %25'inde pozitif aile öyküsü mevcuttur. Aile öyküsü sorgulaması önemlidir, çünkü dvFTD vakalarının %40'ından fazlasında aile öyküsü vardır ve bunlarında yaklaşık %20-25'inde otozomal dominant kalıtım paterni bulunmaktadır (15, 58, 59). FTD' nin diğer alt tipi olan dlFTD'de kalıtım oranı dvFTD'den daha düşüktür. Bugüne

kadar FTD'ye neden olan mutasyonların çoğu 9.kromozomda C9ORF72 geni olmak üzere (33,34) ve 17. kromozom üzerinde yerleşmiş olan MAPT ve progranulin genlerinde (GRN veya PGRN) bulunmaktadır. Familial FTD'lerin %20'sinde MAPT mutasyonu saptanmıştır (60). Sporadik FTD vakalarının %5'inde, familial FTD'lerde ise yaklaşık %10–20'sinde GRN mutasyonu pozitifdir (63). Ayrıca farklı genetik tiplerin farklı tipte atrofiye neden oldukları gösterilmiştir. Örneğin GRN mutasyonu olanlarda asimetric frontal, temporal ve inferior pariyetal lob atrofisi daha belirginken, MAPT mutasyonlularda simetrik anteromedial temporal lob ve orbitofrontal atrofisinin olduğu bildirilmiştir(68,69). Buna karşın genotip ve fenotip arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

5.1.2. Parkinsonizm

Bu çalışmada hastaların %30'unda parkinsonizm tablosu saptanmıştır. FTD kendi alt tipleri dışında başka tablolarla beraber görülebilir. FTD'ye eşlik eden parkinsonizm tablosu hastaların yaklaşık yarıya yakınında görülür (24). Parkinsonizmi olan hastaların hemen hepsi otozomal dominant geçişli dvFTD tanılı hastalardır. Parkinsonizmin eşlik ettiği FTD'ler genelde 17. Kromozom (sıklıkla MAPT) ve progranulin ile ilişkilidir, ancak aynı zamanda CHMP2B ve FUS geninde de mutasyon bildirilmiştir. Bu hastalardaki parkinsonizm L-dopaya yanıtı kötüdür (24,36).

5.1.3. Nöropsikolojik Değerlendirme

Frontotemporal demanslı hastaların dikkat ve yürütücü işlevlerinde bozulma olsa bile hastalığın erken dönemlerinde bellek kusuru çok fazla olmadığı için MMSE normal olabilir(38). Bu çalışmada NPD uygulanabilen hastaların MMSE ortalamaları toplam 30 puan üzerinden 15.9 ± 7.5 olarak saptanmıştır. Bu sonuç hastaların 7'si orta evre, 13'ü ileri evre demans olması ile açıklanabilir.

MMSE global bir kognitif ölçek olup FTD'nin kognitif semptomları olan yürütücü işlev veya disinhibisyon gibi davranış bozukluklarını değerlendiremez. MMSE skorları eşit olan FTD ve Alzheimer hastaları karşılaştırıldığında FTD'li hastalarda yargılama, problem çözme, toplumsal sorunlar, ev ve hobiler ve kişisel bakımda daha fazla bozulma saptanmıştır (107, 93, 94, 95).

Günümüzde araştırma çalışmalarında, özellikle de ilaç çalışmalarında davranışsal sonlanım ölçütü olarak en sıklıkla kullanılan ölçek NPI'dır. Azami puan 144 olup puanların yüksek olması davranış sorunlarının artmasına işaret eder (107). Bu çalışmada FTD hastalarında NPI ortalaması 25.4 ± 19.9 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler davranış sorunu

olmayan bireyler için 0 olması gerekirken orta derecede davranış bozukluklarına işaret etmektedir.

SBST bir kelime listesini öğrenmeye dayalıdır. Türkiye’de standardizasyon, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Öktem tarafından SBST adıyla yapılmıştır (96). Bu test ile birlikte bellek ile ilgili birçok parametrenin araştırılması mümkündür. KSB’den USB’ye bilgi transferi; USB’de bilgiyi koruyabilme, geri çağırma/tanıyarak hatırlama gibi bilişsel süreçler incelenir. Testin sonuçlarına göre hipokampal bellek kaybı, dikkate sekonder bellek kaybı gibi bozulmalar değerlendirilebilir. Görsel bellek testlerinde ise hastadan, kendisine gösterilen şekilleri aklında tutması ve aklında kalan şekli kağıda çizmesi istenir (kısa süreli hatırlama). Aradan yarım saat geçtikten sonra, bu kez hastaya şekiller gösterilmeden, aklında kalan şekli çizmesi istenir (gecikmeli hatırlama). Bu çalışmada saptanan sözel ve görsel bellek testlerindeki düşme hastalarımızın orta ve ileri evre demanslı olmaları ile açıklanabilir (38). Yine aynı nedenle hastalarımızın yürütücü işlevlerini yansıtan işlevsellik skorları (EGYA) ve frontal lob ilişkili kognitif testler (leksikal ve kategorik akıcılık ileri ve geri sayı menzili, saat çizme testi) normatif değerlere göre düşük saptanmıştır.

5.2. MRG volümetri Çalışmaları

Görüntüleme yöntemleri ile alınan yapısal kesitler nörodejeneratif hastalıklarda beyin girus ve sulkuslarda oluşan volümetrik düşüşe karar vermeye yardımcıdır. Bu değişiklikler ise muhtemelen sinapslarda azalma, hücre büzülmesi ve nöron kaybına bağlı doku kaybına ikincil olarak oluşmaktadır. Çoğu nörodejeneratif hastalıkların tanımlamasında esas tercih MRG yönünde olmaktadır (108). dvFTD’de yeni tanı kriterleri nörogörüntüleme ile ilgili kriterler içermektedir. Bu tanı kriterleri muhtemel dvFTD için; MRG ya da BT’de frontal ve/veya anterior temporal atrofi ve PET ya da SPECT’de frontal ve/veya anterior temporal hipoperfüzyon ya da hipometabolizmanın olması ve bunlardan en az birini karşılaması şeklindedir (25). Bu volümetrik ölçümler özellikle fokal dejenerasyonla giden FTD hastaları için kullanışlıdır. AH’ye göre FTD hastalarında görüntülemelerde alt tiplerine göre daha fokal atrofiler görülmektedir. FTD heterojen bir hastalık olup, fokal dejenerasyon olarak anterior frontal, temporal ve insular bölgelerde atrofi meydana gelmektedir. Bu fokal nörodejenerasyon da ilgili bölümlerdeki patolojik değişikliklerin sonucudur (17).Yapılan çalışmalarda FTD alt tiplerinde farklı beyin alanlarında atrofi izlenmiştir. dvFTD’deki atrofi özellikle frontal bölgedeki emosyonel işleme sistemleri ile ilgili alanı içerir. Bu bulgu da dvFTD hastalarında görülen davranışsal bozuklukları açıklamaktadır. dvFTD’de atrofi özellikle sağ frontotemporal bölgede görülmektedir ve atrofının olduğu alanla ilgili değişik

davranışsal belirtiler ortaya çıkmaktadır (72,73). Semantik varyant FTD'de frontal lob volümü görece korunmuştur; özellikle sol anterior temporal lob ve amigdalada volüm kaybı görülür. Temporal lob neokorteks alanında yer alan amigdala emosyonel işleme için kritik bir bölgedir (74). Benzer evredeki AH olguları FTD olguları ile karşılaştırıldığında, beyin volümü kaybı FTD olgularında daha yüksek olarak bildirilmiştir. Bu nedenle görüntülemelerde ağır atrofiler FTD tanısını koymada yardımcı olabilir (109). Bu çalışmada FTD olgularının beyin volümetrik ölçümleri literatüre benzer şekilde düşük saptanmıştır.

Bu çalışmada toplam beyin hacmi ile NPD testleri arasında özellikle sözel bellek süreçleri testleri, görsel üretim testleri ile pozitif ilişki bulunmuştur. Hastaların bellek ile ilgili test skorları düştükçe beyin volümlerindeki azalma da dikkati çekmektedir.

Saat çizme testi (SÇT) birçok nöropsikolojik bileşeni değerlendiren ve demans taramasında yaygın olarak kullanılan pratik bir araçtır. Görsel uzaysal işlevler ile yürütücü işlevleri değerlendirmeye yarar. Bu test 0-7 puan üzerinde değerlendirilir ve hata yaptıkça puan artar (103). Bu çalışmada toplam beyin hacmi ile Watson saat çizme testi arasında negatif ilişki bulunmuştur. Yürütücü işlevleri değerlendiren, frontal lob ile ilişkili olan bu testte FTD hastalarının performansındaki düşüklük beklendiği üzere beyin volüm oranlarındaki azalma ile yüksek derecede ilişkili bulunmuştur.

5.3. BOS Biyobelirteç Çalışmaları

BOS biyobelirteçlerine bakıldığında Abeta ve p-taunun AH ile diğer demansların ayırımında kullanışlı olduğu önerilmektedir (80,81). FTD için biyobelirteçlere bakıldığında yapılan çalışmalar tartışmalı farklı sonuçlar göstermektedir. Tau değeri için yapılan çalışmalarda normal (82), artmış (83) ya da AH ve sağlıklı kontrol grubu arasında (84) bir değerde olduğu şeklinde farklı sonuçlar vardır. Benzer şekilde Abeta değeri için AH ve sağlıklı kontrol grubu arasında bir değerde olduğu şeklinde sonuç göstermiştir (84). FTD heterojen bir hastalık olması nedeni ile farklı çalışmalarda farklı p-tau ve Abeta değerleri bulunmuş ve belirli bir cut-off değeri henüz tespit edilememiştir (9,86). Ancak dvFTD yeni tanı kriterlerinde dışlama kriterleri arasına; mümkün dvFTD için biyobelirteçler Alzheimer hastalığı ya da diğer nörodejeneratif süreçler için güçlü gösterge olmalıdır maddesi girmiştir (25). Çalışmamızda incelenen p-tau değerleri normatif değerlere göre yüksek ve Abeta değeri normatif değerlere göre düşük saptanmıştır. Taupatinin neden olduğu FTD kliniğiyle seyreden hastalıklar arasında MAPT mutasyonu pozitif olanlar, progresif supranükleer palsi, kortikobazal dejenerasyon, demansın eşlik ettiği multisistem taupati (MSTD FTD) vardır (43). Bu olgularda p-tau nun yüksek olması beklenirken diğer alt tiplerden semantik varyant için progranulin düzeylerinin yüksekliği biyobelirteç olarak alınmakta ve p-tau yüksekliği

beklenmemektedir. Bizim serimizdeki 6 olgu olasılıkla taupati göstermeyen alt grupta yer almaktadır. Genetik ve patolojik açıdan heterojen bir hastalık olan FTD için BOS biyobelirteçleri açısından genetik çalışmalarla destekli BOS incelemelerine ihtiyaç görülmektedir. Bu sonuçla Abeta değerinin FTD’de bellek ve işlevsellik açısından yardımcı bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir ancak kesinleştirilmesi için daha geniş serilerde incelemelere ihtiyaç vardır.

5.4. Biyobelirteçlerin kombine kullanımı:

İstatistiksel anlamlılığa ulaşmayan ancak eğilim olarak saptanan bir modele göre görsel öğrenme puanı, MRG oran ve BOS Abeta düzeyi birlikte alındığında %84 oranında tahminleme değerine ulaşmaktadır.

Bu çalışmada Abeta değeri ile görsel bellek ve EGYA testleri arasında ilişki saptanmıştır. p-tau değeri hiçbir nöropsikolojik test ya da işlevsellik ve davranış skoru ile ilişkili bulunmamıştır. Taupatinin FTD kliniği ile seyreden diğer hastalıklarla da birlikteliği olması (43) ve bizim serimizde 6 olgunun olasılıkla taupati göstermeyen alt grupta yer alması ile açıklanabilir. EGYA sorgulamasında hastaların işlevselliğine yönelik durumu değerlendirilir. BOS biyobelirteçleri ile işlevsellik arasında yüksek derecede bir ilişki saptanması bu olguların BOS incelemelerinin işlevselliği objektif olarak belirlemede önem taşıyacağını işaret etmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada FTD olgularında klinik parametreler, BOS biyobelirteçleri, MRG volümetrik ölçümleri ve bunlar arasındaki ilişki çalışılmıştır. Klinik parametrelerle ilgili olarak genetik geçiş özelliği olduğu bilinen FTD hastalarında özellikle aile öyküsü ve parkinsonizm, altta yatan genetik bozukluk hakkında bilgi verebileceğinden mutlaka sorgulanmalıdır. Ancak sporadik olgularda da genetik mutasyon saptandığı için tüm hastalara genetik çalışmaların yapılması önerilmelidir.

Beyin görüntüleme yöntemleri yeni tanı kriterlerine girmiş olup tüm olgulara MRG volümetri ölçüm analizlerinin yapılması tanı ve ayırıcı tanı açısından büyük önem taşımaktadır. Bunların dışında hastalara nükleer görüntüleme yöntemlerinden pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon tomografi (SPECT) yöntemleri de kullanılarak çalışmalar yapılabilir, ancak bu incelemeler hem pahalı hem de radyonüklid içerdiği için yaygın kullanılmamaktadır.

Çalışmamızda BOS biyobelirteçlerinin saptanmasında örnek alımı için hastalara lomber ponksiyon yapılmış ve bu işlem için hastaların servise yatırılması gerekmiştir. Günümüzde demans rutin incelemeleri arasında BOS incelemelerinin yapılması gerekmektedir. Demans olgularının hastaneye yatmadan BOS incelemelerinin yapılması için poliklinik şartlarının buna daha uygun hale getirilmesi ve sosyal güvenlik kurumlarınca bu testlere yönelik geri ödeme şartlarının sağlanması gerekmektedir.

Bu çalışmada daha önce hiç incelenmemiş olan BOS biyobelirteçlerinin, klinik parametrelerin ve MRG volümetrik ölçümlerin ilişkisi ikili olarak incelenmiş ve BOS Abeta protein oranı ile toplam beyin hacmi ilişkili bulunmuştur. Toplam beyin hacmi ile özellikle sözel bellek süreçleri testleri, görsel bellek testleri, Watson saat çizimi testi ile ilişkili saptanmıştır. BOS biyobelirteçleri ile nöropsikolojik testlerden görsel öğrenim puanı ve enstrumental günlük yaşam aktiviteleri testi ilişkili saptanmıştır. Literatürde FTD’de BOS ve MRG gibi tanı araçlarını kombine kullanan araştırma bulunmamaktadır. Bu açıdan bu çalışmanın dünya literatürüne katkı sunan bir çalışma olduğu inancındayız.

Bu çalışmanın daha geniş serilerde alt grup analizleri yapılarak tekrarlanması önem taşıyacaktır. Bu sayede demanslı olgularda son derece sübjektif değerlendirmeler içeren işlevsellik durumunun ya da nöropsikolojik testlerin, MRG volüm analizleri veya BOS biyobelirteçleri aracılığıyla tahmin edilme olasılığı doğacaktır. İlerideki çalışmalarda genetik analizlerin eklendiği, alt klinik grupların daha fazla sayıda olduğu ve daha erken evredeki

FTD olgularının ağırlıklı olduğu serilerin multimodal (MRG, BOS, klinik, genetik) incelenmesinin büyük önem taşıdığı inancındayız.

7. **KAYNAKLAR**

- [1] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) 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* 34:939-944
- [2] Pick A. U ber die Beziehungen der senilen Hirnatropie zur Aphasie. *Pragen Medizinischen Wochenschrift* 1892;17:165-7.
- [3] Alzheimer A. U ber eigenartige Krankheitsfa lle des spa teren Alters. *Zbl Ges Neurol Psych* 1911;4:356-85.
- [4] Barker WW, Luis CA, Kashuba A et al. 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 Oct- Dec;16(4):203-12.
- [5] Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002;58(11):1615-1621.
- [6] Knopman DS, Petersen RC, Edland SD, Cha RH, Rocca VA. The incidence of frontotemporal lobar degeneration in Rochester, Minnesota, 1990 through 1994. *Neurology* 2004;62(3):506-508.
- [7] Harvey JR. Epidemiology of presenile dementia. In: Hodges J, ed. *Early onset dementia: A multidisciplinary approach.* New York NY: Oxford University Press Inc; 2001;1-23.
- [8] Rosso SM, Donker Kaat L, Baks T, et al. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain* 2003;126:2016-22.
- [9] Borroni B, Alberici A, Grassi M, et al. Is frontotemporal lobar degeneration a rare disorder? Evidence from a preliminary study in Brescia County, Italy. *J Alzheimers Dis* 2010;19:11e6.
- [10] Seelaar H, Kamphorst W, Rosso SM, et al. Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. *Neurology* 2008;71:1220e6.
- [11] Perry RJ, Hodges JR. Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;54(12):2277-84.
- [12] Mesulam MM, Weintraub S. Primary progressive aphasia and kindred disorders. In: C.Duyckaerts, I.Litvan(Eds.), *Handbook of Clinical Neurology*, Vol.89.Elsevier,2008 pp:573-587.
- [13] Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP et al. Cognition and Anatomy in Three variants of Primary Progressive Aphasia. *Ann Neurol* 2004;55:335-46
- [14] Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-54.
- [15] Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *The Lancet Neurology* 2005; 4(11):771-780.
- [16] Radford NG, Woodruff B. Frontotemporal dementia. *Continuum, Dementia* 2004;10(1):58-80.
- [17] Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, et al. Common and differing patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology* 2002;58(2):198-208.
- [18] Dronkers NF. A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature* 1996;384:159-61.
- [19] Miller BL, Cummings JL, Boone K, Prince F, Ponton M, Cotman C. Emergence of artistic talent in frontotemporal dementia. *Neurology* 1998;51:978-81.
- [20] Babacan-Yıldız G., Alzheimer Dışı Demanslar 2: Frontotemporal Demans. *Geriatric ve Geriatrik Nöropsikiyatri* Mart 2012, Yıl:3 Sayı:1

- [21] The Lund and Manchester Groups. Consensus statement: clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 44:16–8.
- [22] McKhann GM, Albert M, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2001; 58: 1803–9.
- [23] Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, et al. Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol* 2005;57:480-8.
- [24] Forman MS, Farmer J, Johnson JK, et al. Frontotemporal dementia: clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 2006;59:952-62.
- [25] Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia, *Brain: A Journal of Neurology*, 2011; 134; 2456–2477
- [26] Neary D, Snowden JS, Mann DMA, Northen B, Goulding PJ, Macdermott N. Frontal-lobe dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1990;53(1):23-32.
- [27] Seelaar H, Schelhaas HJ, Azmani A, et al. TDP-43 pathology in familial frontotemporal dementia and motor neuron disease without Progranulin mutations. *Brain* 2007;130:1375-85.
- [28] Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology* 2002;59:1077-9.
- [29] Hodges JR, Davies R, Xuereb J, Kril J, Halliday G. Survival in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2003;61(3):349-354.
- [30] Nitrini R, Rosemberg S. Psychotic symptoms in dementia associated with motor neuron disease: a pathophysiological hypothesis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10(4):456- 458.
- [31] Bak TH, O'Donovan DG, Xuereb JH, Boniface S, Hodges JR. Selective impairment of verb processing associated with pathological changes in Brodmann areas 44 and 45 in the motor neurone disease-dementia-aphasia syndrome. *Brain*. 2001; 124(pt 1):103-120
- [32] Caselli RJ, Windebank AJ, Petersen RC, Komori T, Parisi JE, Okazaki H, Kokmen E, Iverson R, Dinapoli RP, Graff-Radford NR, et al. Rapidly progressive aphasic dementia and motor neuron disease. *Ann Neurol*. 1993 Feb;33(2):200-7.
- [33] Hosler BA, Siddique T, Sapp PC, Sailor W, Huang MC, Hossain A, Daube JR, Nance M, Fan C, Kaplan J, Hung WY, McKenna-Yasek D, Haines JL, Pericak-Vance MA, Horvitz HR, Brown RH Jr, Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21–q22. *JAMA* 2000, 284:1664–1669
- [34] DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M et al. , Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011, 72:245–256
- [35] Renton AE, Majounie E, Waite A, Simo'n-Sa'nchez J, Rollinson S et al., A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS– FTD. *Neuron* 2011, 72:257–268
- [36] Le Ber I, Guedj E, Gabelle A, et al. Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2006;129: 3051-65.
- [37] Boeve BF, Maraganore DM, Parisi JE, et al. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology* 1999;53:795-800.

- [38] Rosen HJ, Narvaez JM, Hallam B, et al. Neuropsychological and functional measures of severity in Alzheimer disease, frontotemporal dementia, and semantic dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18:202-207.
- [39] Lavenex I, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Van der Linden M. Perception of emotion in frontotemporal dementia and in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13: 96-101.
- [40] Fernandez-Duque D, Black SE. Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2005;43:1673-1687.
- [41] Diehl J, Monsch AU, Aebi C, et al. Frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer's disease: the contribution of standard neuropsychological tests to differential diagnosis. *J Geriatr Psychiatr Neurol* 2005;18:39-44.
- [42] Brunden KR, Trojanowski JQ, Lee VM. Evidence that nonfibrillar tau causes pathology linked to neurodegeneration and behavioral impairments. *J Alzheimer's Dis.* 2008;14:393-399.
- [43] Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010;119:1-4.
- [44] Sampathu DM, Neumann M, Kwong LK, et al. Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 2006;169:1343-52.
- [45] Mackenzie IR, Baborie A, Pickering-Brown S, et al. Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration: classification and relation to clinical phenotype. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006;112:539-49.
- [46] Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007;114:5-22.
- [47] Watts GD, Wymer J, Kovach MJ et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet.* 2004 Apr;36(4):377-81. Epub 2004 Mar 21.
- [48] Mackenzie IR, Foti D, Woulfe J, et al. Atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, TDP-43-negative neuronal inclusions. *Brain* 2008;131:1282-93.
- [49] Urwin H, Josephs KA, Rohrer JD, et al. FUS pathology defines the majority of tau- and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2010;120:33-41.
- [50] Vance C, Rogelj B, Hortobagyi T, et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* 2009;323:1208-11.
- [51] Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2009;323:1205e8.
- [52] Seelaar H, Klijnsma KY, de Koning I, et al. Frequency of ubiquitin and FUS-positive, TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol* 2010;257:747-53.
- [53] Josephs KA, Whitwell JL, Parisi JE, et al. Caudate atrophy on MRI is a characteristic feature of FTLTD-FUS. *Eur J Neurol* 2010;17:969-75.
- [54] Neumann M, Roeber S, Kretschmar HA, et al. Abundant FUS immunoreactive pathology in neuronal intermediate filament inclusion disease. *Acta Neuropathol* 2009;118:605-16.

- [55] Holm IE, Isaacs AM, Mackenzie IR. Absence of FUS-immunoreactive pathology in frontotemporal dementia linked to chromosome 3 (FTD-3) caused by mutation in the CHMP2B gene. *Acta Neuropathol* 2009; 118:719e20.
- [56]. Rohrer JD, Lashley T, Schott JM et al. Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2565-81.
- [57]. Forman MS, Farmer J, Johnson JK, et al. Frontotemporal dementia: clinico-pathological correlations. *Ann Neurol*. 2006;59:952–962.
- [58] Boxer AL, Miller BL. Clinical features of frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2005;19(Suppl 1): S36.
- [59] Rosso SM, van Herpen E, Pijnenburg YA. et al. Total tau and phosphorylated tau 181 levels in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia due to P301L and G272V tau mutations. *Arch Neurol*. 2003 Sep;60(9):1209-13
- [60] Snowden JS, Pickering-Brown SM, Mackenzie IR et al. Progranulin gene mutations associated with frontotemporal dementia and progressive non-fluent aphasia. *Brain*. 2006 Nov;129(Pt 11):3091-102.
- [61] Bird TD, Nochlin D, Poorkaj P, Cherrier M, Kaye J, Payami H, Peskind E, Lampe TH, Nemens E, Boyer PJ, Schellenberg GD. A clinical pathological comparison of three families with frontotemporal dementia and identical mutations in the tau gene (P301L) *Brain*. 1999 Apr;122 (Pt 4):741-56.
- [62] Zhang YJ, Xu YF, Dickey CA, et al. Progranulin mediates caspase- dependent cleavage of TAR DNA binding protein-43. *J Neurosci*. 2007;27:10530–10534.
- [63] Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, Boeve B, Baker M, Adamson J, et al. Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Hum Mol Genet*, 2006; 15: 2988–3001.
- [64] Holm IE, Englund E, Mackenzie IR, et al. A reassessment of the neuropathology of frontotemporal dementia linked to chromosome 3. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007;66:884–891.
- [65] Gydesen S, Brown JM, Brun A, et al. Chromosome 3 linked frontotemporal dementia (FTD-3). *Neurology*. 2002;59:1585– 1594.
- [66] Kovach MJ, Waggoner B, Leal SM, et al. Clinical delineation and localization to chromosome 9p13.3-p12 of a unique dominant disorder in four families: hereditary inclusion body myopathy, Paget disease of bone, and frontotemporal dementia. *Mol Genet Metabol*. 2001;74:458–475.
- [67] Raux G, Gantier R, Thomas-Anterion C, et al. Dementia with prominent frontotemporal features associated with L113P presenilin 1 mutation. *Neurology*. 2000;55:1577–1578.
- [68] Rohrer JD, Lashley T, Schott JM et al. Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2565-81.
- [69] Whitwell JL, Avula R, Senjem ML, et al. Gray and white matter water diffusion in the syndromic variants of frontotemporal dementia. *Neurology* 2010;74:1279–1287.
- [70] Appel J, Potter E, Shen Q, et al. A comparative analysis of structural brain MRI in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Behav Neurol* 2009;21:13–19.
- [71] Risacher SL, Saykin AJ, West JD, Shen L, Firpi HA, McDonald BC. Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Curr Alzheimer Res* 2009;6:347–361.
- [72] Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*. 2005; 128:2612–2625. [PubMed: 16195246]

- [73]. Peters F, Perani D, Herholz K, et al. Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006; 21:373–379. [PubMed: 16534207]
- [74] Rosen HJ, Wilson MR, Schauer GF, et al. Neuroanatomical correlates of impaired recognition of emotion in dementia. *Neuropsychologia* 2006;44:365–373.
- [75] Lua PH, Mendez MF, Leea GJ, Leow AD, et al. Patterns of Brain Atrophy in Clinical Variants of Frontotemporal Lobar Degeneration, *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013 ; 35(1-2): 34–50
- [76] Cahn DA, Sullivan EV, Shear PK, et al. Structural MRI correlates of recognition memory in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 1998;4:106–114.
- [77] Petersen RC, Jack CR, Jr., Xu YC, et al. Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology* 2000;54:581–587.
- [78]. Brambati SM, Myers D, Wilson A, et al. The anatomy of category-specific object naming in neurodegenerative diseases. *J Cogn Neurosci* 2006;18:1644–1653.
- [79] Rankin KP, Gorno-Tempini ML, Allison SC, et al. Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease. *Brain* 2006;129:2945–2956.
- [80] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010; 9:1118–1127
- [81] Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B, Blennow K. Evaluation of CSF-tau and CSF-Aβ42 as diagnostic markers for Alzheimer's disease in clinical practice. *Arch Neurol* 2001; 58:373–379
- [82] Mecocci P, Cherubini A, Bregnocchi M, Chionne F, Cecchetti R, Lowenthal DT, Senin U. Tau protein in cerebrospinal fluid: a new diagnostic and prognostic marker in Alzheimer's disease? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998; 12:211–214
- [83] Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Diehl J, Lautenschlager N, Theml T, Heldmann B, Drzezga A, Jahn T, Förstl H, Kurz A. Tau and Aβ42 protein in CSF of patients with frontotemporal degeneration. *Neurology* 2002; 58:1622–1628
- [84] Gabelle A, Roche S, Ge'ny C, Bennys K, Labauge P, Tholance Y, Quadrio I, Tiers L, Gor B, Boulanghien J, Chaulet C, Vighetto A, Croisile B, Krolak-Salmon P, Perret-Liaudet A, Touchon J, Lehmann S. Decreased sAβPPb, Aβ38, and Aβ40 cerebrospinal fluid levels in frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis* 2011; 26:353–363
- [85] Welge V, Fiege O, Lewczuk P, Mollenhauer B, Esselmann H, Klafki HW, Wolf S, Trenkwalder C, Otto M, Kornhuber J, Wiltfang J, Bibl M. Combined CSF tau, p-tau181 and amyloid-beta 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2009; 116(2):203–212
- [86] Bibl M, Mollenhauer B, Lewczuk P, Esselmann H, Wolf S, Otto M, Kornhuber J, Rütger E, Wiltfang J. Cerebrospinal fluid tau, p-tau 181 and amyloid-b38/40/42 in frontotemporal dementias and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 31(1):37–44
- [87] Eren E., Keskinoglu P, Tüfekçi U, Gokce G, Tanburoglu A, et al. Learning Objective: Assignment of universal biomarker cutoff values is necessary for the usefulness of CSF AD biomarkers. Department of Neuro Science, Department of Neurology, 9 Eylül Üniversitesi Medical School; Izmir 2014
- [88] Carecchio M, Fenoglio C, Cortini F, Comi C, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in progranulin mutations carriers. *J Alzheimers Dis* 2011; 27:781–790

- [89] Brodaty H, Seeher K, Gibson L. Dementia time to death: a systematic literature review on survival time and years of life lost in people with dementia. *Int Psychogeriatr* 2012;24:1034-45.
- [90] Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain* 2005;128:1996-2005.
- [91] Seltman RE, Matthews BR. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2012;26:841-70.
- [92]. Lee SE, Tartaglia MC, Yener G, Genç S, et al. Neurodegenerative Disease Phenotypes in Carriers of MAPT p.A152T, A Risk Factor for Frontotemporal Dementia Spectrum Disorders and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013 Mar 25. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23518664.
- [93] Güngen C, Ertan T, Eker E et al. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13: 273-281.
- [94] Harmancı H, Emre M, Gurvit H et al. Risk factors for Alzheimer disease: a population-based case-control study in Istanbul, Turkey. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17:139-45.
- [95] Bilgiç B, Gürvit H, Hanağası H et al. Erken evre Alzheimer hastalığı ve demanssız kognitif bozukluk tanılı hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması. 38. Ulusal Nöroloji Kongresi. Antalya 2002. *Türk Nöroloji Dergisi* (özel sayı). s.41.
- [96] Öktem, Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) – Bir Ön Çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1992; 29: 196-206.
- [97] Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1987.
- [98] Kurt, P, Yener G, Oguz, M. Impaired digit span can predict further cognitive decline in older people with subjective memory complaint: a preliminary result. *Aging Ment Health*., 2011; 15: 364-369.
- [99] MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect. An integrative review. *Psychol Bull*, 1991; 109:162-203.
- [100] Karakaş S, Başar E. Nöropsikolojik değerlendirme araçlarının standardizasyonu nöropsikolojik ölçümlerin elektrofizyolojik ölçümlerle ilişkileri. 1993; TÜBİTAK-TBAG. Proje No: TÜBİTAK-TBAG 17-2.
- [101] Van der Elst, W, Van Boxtel, MPJ, Van Breukelen GJP, Jolles, J. Normative data for the Animal, Profession and Letter M Naming verbal fluency tests for Dutch speaking participants and the effects of age, education, and sex. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2006; 12: 80–89.
- [101] Bingöl A, Eroğlu G, Haktanır I ve ark. (1994) Türk toplumunda sözel akıcılık becerisi; bir standardizasyon çalışması. 15. Ulusal Nöroloji Kongresinde sunulmuştur (Adana).
- [102] Kempler, D, Teng, EL, Dick, M, Taussig, M, Davis, DS. The effects of age, education, and ethnicity on verbal fluency. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1998; 4: 531–538.
- [103] Watson YI, Arfken CL, Birge SJ. Clock completion: an objective screening test for dementia. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:1235-40.
- [104] Can SS, Ozel Kizil ET, Varli M, Turan E, Atli T. Psychometric Properties of the Turkish Versions of Three Different Clock Drawing Tests in Patients with Dementia. *Archives of Neuropsychiatry* 2010; 47: 91-5
- [105] Akça-Kalem Ş, Hanağası H, Cummings JL, Gürvit H. Validation study of the Turkish translation of the Neuropsychiatric Inventory (NPI). 21st International Conference of Alzheimer's Disease International, Sept. 28-Oct. 1, 2005 Istanbul, Turkey. Abstract Book P47, p. 58.
- [106] Fillenbaum G. Screening the elderly: a brief instrumental activities of daily living measure. *J Am Ger Soc* 1985; 33: 698-705.

- [107] Gürvit H, Baran B. Scales in Demantia and Cognitive Disorders. *Nöropsikiyatri Arflivi* 2007; 44: 58-65
- [108] Tartaglia MC, Rosen HJ, Miller BL. Neuroimaging in Dementia. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics* 2011; Vol. 8, 82-92
- [109] Frings L, Yew B, Flannagan E, et al. Longitudinal Grey and White Matter Changes inFrontotemporal Dementia and Alzheimer’s Disease. *PLOS ONE* 2014, 9(3), e90814

8. EKLER

EK 1.Etik Kurul Formu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU				
BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO	32-SBKA EK		
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alzheimer Ve Parkinson Hastalığı İçin Biyomarkır Geliştirilmesi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Şermin GENÇ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinir Bilimleri A.D		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
FAZ 3		☒		
FAZ 4		☐		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
	Yüksek Doz Araştırması	☐		
Diğer ise belirtiniz		İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSSEL ARAŞTIRMA		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Mevcut	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER	☐			

EK 2.Gönüllü Bilgilendirme Onam Formu

Alzheimer Hastalığı (AH) ve Parkinson Hastalığı (PH), ileri yaşta sıklıkla karşımıza çıkan nörolojik hastalıklardır. AH ve PH toplumdaki genel ölüm nedenleri sıralamasında üst sıralarda yer almaktadır. AH’da kognitif fonksiyonlarda kayıp ile birlikte bellek bozukluğu en önemli klinik bulgularıdır. Bu bulgulara ileri dönemde fiziksel fonksiyonlarda da kayıp eklenir. AH’nın klinik tanısı demansa yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile yapılmaktadır. PH’de ise titreme, sertlik ve hareketlerde yavaşlama en önemli semptomlardır. Daha sonraki dönemde duruşsal bozukluklar da semptomlara eklenmektedir. Parkinson hastalığının tanısı ise nörolojik muayene ve benzer klinik tabloların semptomlarının ekarte edilmesi ile konmakta ve Levodopa kullanımı sonucu düzelme ile kontrol edilmektedir. Bu çalışmada, Alzheimer ve Parkinson hastalarında hastalığın tanısında ve tedavinin izlenmesinde kullanılan geçerli biyomarker testlerin örnek alımından standardizasyonuna kadarki aşamalarının standardizasyonu amaçlanmıştır.

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Demans polikliniğinde izlenen, klinik olarak Alzheimer veya Parkinson tanısı almış hastalar arasından 30 kişi erken dönem demans, 30 kişi geç dönem demans ve 30 kişi Parkinson hastası alınacaktır. Kontrol grubu olguları cerrahi girişim için epidural anestezi uygulanacak kişilerden oluşturulacaktır. ***Gönüllülerden örnek alma işleminin gönüllüye herhangi bir olumsuz risk veya rahatsızlığı olmayacaktır. Gönüllülerden araştırma için yalnızca bir defa örnek alınacak ve testlere tabi tutulacaktır.*** Tüm hasta ve kontrollerden bir kez koldan 10 ml kan örneği ve lomber ponksiyon ile 5 ml Beyin Omurilik Sıvısı örneği alınacaktır. Kontrol grubundan BOS alma işlemini çalışmada yer alan Anestezi Profesörü Dr. Leyla İyilikçi gerçekleştirecektir. Hastalardan ise bu işlemleri Nöroloji Anabilim Dalından Dr. Anıl Tanburoğlu ve Dr. Gülşah Gökçe gerçekleştirecektir. ***Kan örnekleri, örneklerden elde edilen serumlar ve BOS örnekleri çalışma bitiminde imha edilecektir.***

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Araştırmanın gönüllüye herhangi bir yararı olmayacaktır. Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmamanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık

kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası :

Adresi :

Tarih:

İmza:

Hasta Yakınının;

Adı Soyadı:

Telefon Numarası :

Adresi :

Tarih:

İmza:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırma Yapan Araştırmacının

Adı Soyadı: Şermin Genç

Tel: 02324122601

02322390077

Tarih:

İmza:

EK 3. Mini Mental Durum Testi Formu

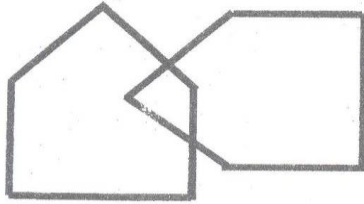
MMSE (MMBT-DEU)

TOPLAM SKOR=

1. Bugün ☐ tarih ☐ yıl ☐ ay ☐ gün ☐ mevsim nedir?
2. Neredeyiz? ☐ hastane ☐ kat ☐ semt ☐ şehir ☐ ülke
3. Şimdi biraz hafızanızı muayene etmek istiyorum. Şu söyleyeceğim üç cismi benden sonra tekrarlayın ve aklınızda tutun. Sonra tekrar bu üç cismi soracağım. (İlk tekrar skoru belirler. Hasta tümünü tekrar edinceye dek en fazla altı kez tekrarlanır)
☐ top ☐ kitap ☐ elbise
4. Şimdi 100'den geriye 7'ser 7'ser sayın. (Her doğru çıkarma için bir puan verilir. Eğer bunda hata yaparsa DÜNYA kelimesinin harfleri önce teker teker söylenir ve hasta yönlendirilir, ardından harfleri tersten söylemesi istenir.)
☐ 93 ☐ 86 ☐ 79 ☐ 72 ☐ 65 (veya ☐ A ☐ Y ☐ N ☐ Ü ☐ D)
5. Daha önce tekrarladığınızı istediğim üç cismi hatırlayabilecek misiniz?
☐ top ☐ kitap ☐ elbise
6. Şunun adı nedir?
☐ kalem ☐ saat
7. Şunu aynı benim söylediğim gibi tekrarlayın:
☐ Eğer ben gelirse o gidecek
8. Söylediğimi aynen yapın (Yalnız bir defa söylenir, hastaya doktor sözünü bitirene dek beklemesi söylenir):
☐ bu kağıdı sol elinizle alın ☐ iki elinizle ortadan ikiye katlayın ☐ masanın üstüne bırakın
9. Aklınıza gelen herhangi bir cümleyi yazın ☐ (Cümle anlamlı olmalıdır. Gramer hataları veya kelimeyi yazarken harf atlamaları affedilir.)
10. Bu yazıyı okuyun ve ne diyorsa yapın:

☐ GÖZLERİNİZİ KAPAYIN

11. Şu şekli aynen çizin



EK 4. Klinik Demans Evrelemesi Ölçeği -KDE (Morris 1997)

CDR	1. Bellek	2. Oryantasyon	3. Yargılama – Problem çözme
0	Bellek kaybı yok ya da hafif ve belirsiz unutkanlık	Tümüyle oryante	Günlük problemler ve çalışma hayatı ve mali işlerle ilgili problemleri iyi çözer; yargılama iyidir
0,5	Hafif fakat aşikar unutkanlık; olayların kısmen hatırlanabilmesi; "selim" unutkanlık	Zaman ilişkilerinde hafif güçlük dışında tümüyle oryante	Problem çözme, benzerlik ve farklılıkları kavramakta hafif bozukluk
1	Orta düzeyde unutkanlık, yakın dönem olayları için daha belirgin; unutkanlık günlük aktiviteleri etkiliyor	Zamanda orta düzeyde güçlük; muayene sırasında mekana oryante, dışarıda coğrafi disoryantasyonu olabilir	Orta düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle korunmuştur
2	Ağır düzeyde unutkanlık; yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyel tutulabilir; yeni materyel hızla yitirilir	Zaman ilişkilerinde ağır düzeyde güçlük; genellikle zamana, sıklıkla da mekana disoryante	Ağır düzeyde bozukluk; genellikle toplumsal yargılama da bozuktur
3	Ağır düzeyde unutkanlık; yalnızca parçacıklar kalır	Yalnızca kişilere oryante	Yargılama ve problem çözme tümüyle bozuk
CDR	4. Ev dışında işlevsellik	5. Ev yaşamı – Hobiler	6. Kişisel bakım
0	İşte, alışverişte, gönüllü gruplar ve toplumsal gruplar içinde her zamanki düzeyde bağımsız işlevsellik	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgiler iyi korunmuş	Kendine bakıma tümüyle muktedir
0,5	Anılan aktivitelerde hafif bozulma	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgilerde hafif bozulma	
1	Anılan aktivitelerden bazılarını halen sürdürse de, bağımsız işlev görememe; yüzeysel bir bakışla hala normal görünebilir	Evdeki işlevlerde hafif fakat aşikar bozulma; güç ev işleri, karmaşık hobiler ve ilgiler terk edilmiş durumda	Gayrete getirilmesi gerekiyor
2	Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş / Ev dışında aktivitelere götürülebilecek kadar iyi görünür	Yalnızca basit işler yapılabilir; ilgiler son derece sınırlı	Giyinme, hijyen ve diğer kişisel bakım için yardım gerekiyor
3	Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş / Ev dışında aktivitelere götürülemeyecek kadar hasta görünür	Evde kayda değer bir işlevselliği yok	Kişisel bakım için önemli ölçüde yardım gerekir, genellikle inkontinansdır.

EK 5. Watson Saat Çizme Puanlama Sistemi

- Daireyi ortadan ve 12 rakamının ya da 12'ye iyi karşılık gelen noktanın ortasından geçen bir çizgi ve bunu dik olarak kesen ikinci bir çizgi ile dört eşit kadrana bölünüz.
- Her kadrandaki basamakları 12'den başlayarak saat yönünde sayınız. Her basamağı yalnızca bir kez sayınız. Eğer basamak diğer kadranın referans çizgisi üzerinde yer alıyorsa, bu basamak çizginin saat yönüne doğru düşen kadrana dahilinde değerlendirilir. Her kadranda 3 basamak olması doğru kabul edilir.
- İlk 3 kadrandaki basamak sayılarında hata varsa 1 puan verilir. Dördüncü kadrandaki basamak sayılarında herhangi bir hata varsa 4 puan verilir.

EK 6. Sayı Menzili Testi Formu

WMS V (sayı dizileri)

DÜZ

582	6439	42731	619473	5917423	58192647
694	7286	75836	392487	4179386	38295174

skor:

TERS

24	283	3279	15286	539418	8129365
58	415	4968	618463	724856	4739128

skor:

EK 7. Sözel Kategorik Akıcılık Testi Formu

HAYVAN

0 - 15sn	15 - 30 sn	30 - 45 sn	45 - 60 sn

EK.8 Sözel Bellek Süreçleri Testi

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ
(B Listesi)

An.Bel :
Öğ. P :

EYÖ :
Ken.Hat :

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Kıtap	Çiçek	Tren	Halı	Çayır	Keman	Tuz	Parmak	Elma	Baca	Düğme	Anahtar	Köpek	Bardak	Çingirak	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																
Top.Hat :																

Form/Na620c - 12/98

EK9. Stroop Testi Formu

STROOP TESTİ:

Adı Soyadı:

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

