

KOGNİTİF BOZUKLUKLARIN AYIRICI TANISINA ALGORİTMİK YAKLAŞIM*

İ. Hakan Gürvit
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı,
Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi

I. Kognitif Bozukluk ve Demans Sendromu Kavramları

Kognitif bozukluklar merkez sinir sisteminde zihinsel işlevlerin alt yapısı olan nöral sistemlerin, yani limbik-paralimbik yapılar ve heteromodal asosiyasyon korteksleri ve onların subkortikal bağlantılarında yerleşik geniş boyutlu nörokognitif şebekelerin seçici olarak tutulduğu patolojik süreçlerin klinik gösterileridir. Demans sendromu birden fazla kognitif alana ait bulguların mevcudiyeti şeklinde bir tarz ve bunların günlük yaşamdaki alışılmış işlevselliği bozacak düzeye ulaşmış olması şeklinde bir şiddete sahip bir zihinsel bozukluğa karşılık gelir. Genel olarak kognitif bozukluklar ve özel olarak onun belli bir şiddetteki düzeyi olan demansların nörokognitif şebekelerin anatomik altyapılarına yatkınlık göstererek buraları farklı tarzlarda haraplayan (akut-kronik) çok sayıda hastalık tarafından meydana getirilebilecek klinik gösteriler olduğunu vurgulamak özellikle önemlidir. Yakın zamana kadar halen, çeşitli laboratuvar yöntemleriyle saptanabilen sekonder kognitif bozukluk nedenleri (örn., vasküler, enflammatuar veya sistemik) dışında kalan primer dejeneratif hastalıkların, örneğin Alzheimer hastalığının (AH) bir biyolojik işaretleyicisi olmadığından, klinisyen belli bir demans sendromunu saptadığında aslında belli bir duyarlılık ve özgüllükle o sendroma neden olması muhtemel hastalığı tahmin etmekteydi. Hastalığın kesin tanısı ise ancak patoloğun o hastalığa özgü patolojik işaretleyicileri saptamasıyla mümkün olmaktadır.

Bu tür hastalıklar için mevcut olan, büyük çoğunlukla laboratuvar desteği olmaksızın sadece klinik tanıma dayanan tanı kriterleri (örn., NINCDS-ADRDA, DSM-IV) kabul edilebilir duyarlılık düzeylerine ulaşsa da (gerçek hastaların tümüne ulaşabilme) özgüllükten oldukça taviz vermek (gerçekten hasta olmayanları ekarte edebilme) zorundaydılar. Düşük özgüllükler bu tanı kriterlerine dayanarak katılımcı toplanılan klinik çalışmalarda etki büyüklüklerinin düşmesine ve hatta kaybolmasına neden olmaktadır. Son çeyrek yüzyılda genel olarak dejeneratif hastalıkların özel olarak da AH'nin nörobiyolojisinin ve patogenetik mekanizmalarının kavranmasındaki başdöndürücü gelişmeler, nedene yönelik veya mekanizma temelli olarak adlandırılan tedavi olanaklarının sınanmasını gündeme getirdi. Diğer yandan da demans olarak arbitrer bir şekilde tanımlanmış olan şiddet aşamasının bu hastalıkların çok geç bir aşaması olduğu görülmüş oldu. Dolayısıyla 2000'li yılların başından beri demanslı olmayı şart koşan eski tanı kriterleriyle hasta toplayan bir düzineden fazla AH için dev boyutlu mekanizma temelli tedavi klinik çalışmasının, başlangıçta yarattıkları büyük umutlara rağmen neden eşit derecede büyük hayal kırıklıklarıyla ve büyük maddi kayıplarla negatif sonuçlandıkları anlaşılır olmaktadır: öncelikle bu çalışmaların özgüllük problemi gerçekte AH olmayan hastaların da çalışmaya dahil olmalarına neden olmaktadır; diğer yandan demans aşaması bir mekanizma temelli

*Ada Basın-Yayın tarafından Hakan Gürvit'in editörlüğünde 2014 yılında yayınlanacak olan "İlerleyici Kognitif Bozukluklar ve Demans" isimli kitabın Kısım II'sinden izin alınarak uyarlanmıştır.

tedavi (özellikle de daha pre-klinik evrede zirveye çıktığı anlaşılan amiloidozla ilintili değişikliklere yönelik olanların) girişiminin işe yaraması için muhtemelen çok gecikilmiş bir evre olmaktadır.

Bu sıralananlar da dahil olmak üzere bir dizi zorunluluk AH'nin demans öncesi evrelerini de tanıma gereğini ortaya çıkarmış, geçen yüzyılın sonlarına doğru hafif kognitif bozukluk (MCI) önce AH'nin pre-demans evresi olarak tarif edilmiş (Petersen et al., 1997), sonra bu evre MCI'nın amnestik alt tipine (aMCI) sınırlanmış, başka demansların prodromları olabilecek amnestik olmayan ve çoğul alan MCI alttıpleri de listeye eklenmiştir (Petersen et al., 2001). Ancak aynı problemin aMCI = prodromal AH tanımında artarak sürdüğü ortaya çıkmıştır: özgüllük daha da düşmektedir, tek bir MCI klinik çalışması başarılı olamamıştır. AH'ye özgü biyoişaretleyicilerle yapılan çalışmalarda hastalığın daha hiç bir klinik belirtisinin olmadığı evrede (pre-klinik AH) serebral amiloidoza özgü değişikliklerin giderek arttığı, bir kez ilk bellek problemleri ortaya çıktığında (MCI-AH veya prodromal AH) amiloidoz yükünün artık daha fazla değişmediği, fakat bu kez de patolojik tau proteini birikimine ait işaretleyicilerin devreye girdiği ve MCI-demans sürekliliğinde giderek etki dozlarını arttırdıkları ortaya konmuştur (Jack et al., 2010). Özgüllüğü arttırmak ve hastalığın çok erken evrelerini de tanıyabilmek ve bu evreleri birbirinden ayırabilmek için laboratuvar çalışmalarından elde edilecek kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllükte biyoişaretleyicilerin de, bu zamansal silsileyi de göz önünde tutarak yeni tanı kriterlerine eklenmesi kaçınılmaz olmuştur.

Nihayet yeni yüzyılın ikinci onyılına girerken artık miadını dolduran AH tanı kriterleri (NINCDS-ADRDA [McKhann et al., 1984]) değiştirilmiştir (enteresan bir anektod olarak 30 yıl önce kriterleri tarif eden her 2 kurum da bugün isimlerini değiştirmiş ve NINCDS NIA (Ulusal Yaşlanma Enstitüsü), ADRDA AA (Alzheimer Derneği) olmuştur, dolayısıyla yeni kriterlere NIA-AA kriterleri adı verilmiştir. Yeni tanı kriterlerinde AH için pre-klinik (AH-P), MCI (AH-M) ve demans (AH-D) olmak üzere 3 ayrı evre kabul edilmiş ve bu üç evreye özgü 3 farklı kriterler dizisi tanımlanmıştır (Sperling et al., 2011; Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011).

Bu makalede yeni NIA-AA kriterleri ile sonuçlanan demans öncesi evrelerin laboratuvar yöntemleri yardımıyla daha iyi tanımlandığı son gelişmeler de gözönüne alınarak sadece demanslarla sınırlanılmamış, farklı şiddetlerde olabilecek bir kognitif bozukluğun ayırıcı tanısına odaklanılmıştır. Kognitif bozukluğun öykü ve muayenesi ile klinik değerlendirilmesi, sonrasında yapılabilecek laboratuvar değerlendirmeler ayrı başlıklar halinde tartışılmış, son olarak da bu iki aşamadan elde edilen bilgiler ışığında yapılacak bir akıl yürütmeyi yansıtan bir ayırıcı tanı algoritması sunulmuştur.

II. Kognitif Bozuklukların Klinik Değerlendirmesi

Yakınma ve Öykü

Yeterince zamanın ayrılabilirdiği, dikkatli ve ayrıntılı sistematik olarak organize edilmiş bir öykü alma tekniği kognitif bozuklukların değerlendirilmesinde temel bir önem taşır. Kognitif bozukluklar büyük ölçüde öznel ve sosyo-kültürel görecelik sergilerler. Bu göreliliklerin bulandırıcı etkisini asgariye indirmek için hasta ve yakını ayrı ayrı sorgulanmalıdır. Bu sorgulama eşzamanlı olabileceği gibi hasta uyumu öyle gerektirdiği takdirde bir biri ardına tek tek görüşerek de yapılabilir. Öykü alma tekniği gereği başlangıç ve seyirin sorgulanmasıyla başlanması, sonrasında kognitif bozuklukların en mutad sunumlarının kognitif, işlevsel ve davranışsal olarak 3 kardinal alana ayrılarak organize edilmesi gerekir. Üç kardinal alana ait

olabilecek belirtiler ayrı ayrı sorgulandıktan sonra eşlikçi alanlar olarak adlandırılacak motor sistem bozuklukları, uyku bozuklukları ve otonom sistem bozuklukları sorgulanmalıdır.

Kognitif bozukluklar içinde sıklığı ve bir davranış nörolojisi polikliniğinde karşılaşılması beklenen tipik hasta bir AH demansı hastası veya unutkanlığı dolayısıyla AH endişesi taşıyan bir kişi olduğu için öykü, muayene ve ayırıcı tanı AH'nin bellek bozukluğu spektrumu protipik olarak kabul edilerek, gözlenen hastanın sergilediği özellikler ne derece bu prototiple uyumludur, mevcutsa hangi özellikler atipiktir sorularını cevaplayarak uygulanmalıdır.

Tipik yakınma sinsi başlamış, yavaş progresif seyretmiş bir bellek yakınmasıdır. Tipik başlangıç ve seyir yerine akut başlangıç, basamaksı, hızlı veya durağan seyir özellikleri atipik özelliklerdir ve AH dışı kognitif bozuklukları akla getirir. Bir çok hasta ve/veya yakını sorunu eş kaybı, bir cerrahi girişim gibi önemli bir olaydan sonra akut başlatmak ve bu olay öncesi mevcut olabilecek bir kognitif sorunu normal kabul etmek, bu olaya kadar olan seyri durağan olarak değerlendirmek eğiliminde olacaktır. Bu nedenle atipikliğe karar vermeden önce bu tutumlar dikkate alınmalıdır.

Bir inmeyle akut başlangıç ve 2.bir inmeyle bir basamak daha inene kadar plato çizen durağan seyir durumunda "akut başlangıç - basamaksı seyir", akut başlangıçtan sonra yavaş düzelleme veya stabil kalma durumunda "statik seyir", haftalar aylar içinde hızlıca yıkılmaya neden olan seyir için "hızlı seyir" başlıca atipik başlangıç ve seyir özellikleridir.

Kognitif alan 1. kardinal alandır. Tipik bellek yakınması başlangıç ve seyrin erken evresinde önde gelen yakınmanın yakın dönem olaylarının kaydedilememesine ilişkin olmasıdır. Giderek belirginleşen bir özel isimlerin, özel eşyanın konulduğu yerin, randevuların, ailenin yıldönümleri gibi önemli günlerinin unutulması, soru ve mevzu tekrarları, aktualitenin kaydedilemediğine dair örnekler bu yakınmanın günlük yaşamdaki tipik yansımaları olabilir. Hastanın kendisini ifade ederken aradığı kelimeyi bulamaması veya dış mekanda yolunu bulamaması gibi bellek dışı nöro-kognitif şebekelerin tutulumunu işaretleyen durumların da sıklıkla hasta veya yakını tarafından unutkanlık olarak ifade edilebileceğine dikkat edilmelidir.

Bellek dışı bir kognitif veya davranışsal başlangıç yakınması AH dışı durumları akla getirecek atipik özelliktir. Hastanın kendisini ifade ederken aradığı kelimeyi bulamaması, tutuk konuşması, tek tek kelimelerin anlamlarını kestirememesi gibi dilsel, dış mekanda yolunu bulamaması, gözünün önündeki nesnelere bulamaması gibi görsel-mekansal, ileriye yönelik plan yapamaması, günlük yaşama dair problemleri eskisi gibi çözememesi gibi yürütücü, alet kullanamaması, sakarlaşması gibi pratik, sosyal ortamda alışılacağı dışında uygunsuz, dürtüsel davranması, negatif geri bildirimlerle davranışını değiştirememesi, alışılacağı ilgilerini yitirmiş olması, başkalarının duygularını anlayamaz olması gibi sosyal kognisyon ve karar verme bozukluğunu düşündüren sunumlar başlıca bellek dışı sunum yakınmalarıdır.

İşlevsellik kognisyondan sonra sorgulanması gereken ikinci kardinal alandır. Hastanın yakınmasının günlük yaşam aktivitelerini etkilemesi ve bu nedenle artık eski işlevselliğini sürdürmez olması demans veya MCI ayırımında cevaplanması gereken temel sorudur. Özellikle erken dönemdeki hastaların inkar eğiliminde olabilecekleri dikkate alınarak mümkünse hasta yakını bu açıdan dikkatle sorgulanmalıdır (gerekirse yalnız). Profesyonel yaşamı sürdürmek, mali işleri çözmek, sosyal ortamda işlevsellik, ATM, cep telefonu, bilgisayar, internet gibi karmaşık yeni aygıtlarda kültürel düzeyden beklenen işlevsellik, kent içinde alışılacağı bağımsızlık, ev işlerinde eski

düzyeyde işlevsellik (mutfak becerilerinde kayıp, malzeme hataları dolayısıyla yemek lezzetinin bozulmasıyla yansıyabilir, yeni bir çamaşır/bulaşık makinesi, TV uzaktan kumandası öğrenilemeyebilir), kendine bakım (giyinme, banyo, sofra) sorgulanması gereken özelliklerdir. AH ve fronto-temporal demans (FTD) işlevsel kaybı bir birleriyle tam bir kontrast halinde sunabilirler: AH'de ev dışı bağımsızlık en erken, kendine bakım en son bozulurken FTD'de bunun tam tersine başlangıçta kendine bakım bozulurken ev dışındaki bağımsızlık uzun süre korunur.

Sosyal kognisyon ve karar verme altında sınıflanan disinhibisyon, apati, dürtüsellik ve empati kaybı dahil affektif ve psikotik bozukluk özellikleri, gözlebilir davranış bozuklukları üçüncü kardinal alan olan davranışsal alanı oluşturur. Davranışsal varyant FTD (dvFTD) sosyal kognisyon ve karar verme bozukluklarıyla sunulurken AH'nin şiddet spektrumunda bu alana ait özellikler tipik eşlikçiler olabilir. MCI ve/veya erken dönem AH'ye özellikle de yeti kaybı farkındalığına reaktif disfori/distimiden majör depresyona kadar değişebilecek depresif durumlar, anksiyete eşlik edebilir. Orta-ağır evre AH'de hezeyan ve hallusinasyonlar, ajitasyon, amaçsız tekrarlayıcı hareketler, dolanma-adımlama tipik davranışsal alan özellikleridir. Lewy cisimcikli demansta (LCD) erken dönemde görsel hallusinasyonlar bu hastalığın çekirdek tanı kriterleri içinde yer alır (McKeith et al., 2005). Bunlar farklı duysal modalitelerde de olabilen ve sürekli mevcut olan bir şiddette olabileceği gibi sadece rüyaların canlıymış gibi yaşantılandığı nispeten daha hafif bir şiddette de görülebilir. Erken dönemde hezeyanlar da bir LCD özelliğidir. Ailevi FTD-ALS'nin tipik nedeni olan *C9orf72* mutasyonlarında izole psikotik durum şeklinde sunum bildirilmiştir (Snowden et al., 2012 a ve 2012 b; Galimberti et al., 2013). dvFTD'de sosyal kognisyon bozukluğu özellikleri yanısıra alışılğıeldik ağız tadının değişmesi, oburlaşma, tatlı, şekerleme veya abur cubura düşkünlük, stereotipik beslenme gibi yeme davranışı bozuklukları, obsesif kompulsif, ritualistik düşünce ve davranışlar gözlenebilir.

Eşlikçi alanların ilki motor alandır. Yürüyüş bozukluğu (küçük adımlarla yürüme, dengesizlik, düşmeler vb.), hareketlerde yavaşlama, bakış, yüz ifadesi, konuşma, yutma bozuklukları, titreme, asimetrik beceriksiz/kullanışsız el, zaaf, kaslarda seyirme, erime gibi motor belirtiler sorgulanmalıdır.

İzole bir yürüyüş bozukluğu "alt beden yarısı parkinsonizmi"ni, özellikle titreme ve üst tarafta yavaşlıkla birlikte yürüyüş bozukluğu "klasik parkinsonizm"i, ön planda düşmelerle birlikte yürüyüş bozukluğu (konuşma, yutma ve bakış bozukluklarıyla birlikte olması kuvvetlendirir) progresif supranükleer paralizi (PSP) tarzını, asimetrik beceriksiz/kullanışsız el KBS tarzını, ön planda dengesizlik ve sarhoşvari bir konuşma bozukluğu serebellar tarzı, ön planda zaaf piramidal tarzı, ön planda kas erimesi ve seyirmeler (konuşma ve yutma güçlüğü kuvvetlendirir) ALS tarzını akla getirir.

Otonom belirtiler ikinci eşlikçi alandır. İnkontinans (mekanik nedenlerle açıklanamayan acele etme geçerlidir), empotans, ortostaz (ayağa kalktığında baş dönmesinin seyrek olmayan bir durum olması), konstipasyon, aşırı terleme gibi belirtilerinin mevcudiyeti sorgulanmalıdır. Birden fazla otonom belirtinin mevcudiyeti alfa sinüklepati (α -SN-pati) spektrumu hastalıkları (Parkinson hastalığı, LCD, multisistem atrofiler [MSA'lar]) akla getirir. İzole inkontinans alt beden yarısı parkinsonizmiyle birlikte Binswanger sendromu ve normal basınçlı hidrosefalinin (NBH) klasik triadının diğer iki bileşenidir.

Uyku bozuklukları veya parasomniler üçüncü eşlikçi alandır. Uyku sırasında konuşma, bağırma, el ve ayak hareketleri, yataktan düşme gibi durumlar REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB), kronik bir uykuya dalma güçlüğü insomnia, gündüzleri aşırı uyuklamak tek başınaysa aşırı gündüz uykusu (EDS), uyku sırasında aşırı horlama ve solunum durmasıyla

birlikte EDS gibi durumlar uyku apnesi, uykuya yatıldığında bacaklarda huzursuzluk hissi ve pareteziler nedeniyle uykuya dalamamak, kalkıp dolaşmak zorunda kalmak gibi durumlar huzursuz bacak sendromunu (RLS) düşündürür. Özellikle RUDB α -SN-patiler için tipiktir.

Kognitif bozukluğun seyrinde epileptik nöbetlerin de mevcudiyeti özellikle genç hastalarda Kufs hastalığı, Nasu Hakola hastalığı gibi özel hastalıkları akla getirir. AH ve vasküler demans (VaD) seyrinde de görüldüğünde sıradışı kabul edilmemelidir.

Öz ve Soy Geçmiş

Gerek kognitif bozukluk risklerini aydınlatmak ve gerekse de sekonder nedenleri ayırt edebilmek amacıyla ayrıntılı bir öz ve soy geçmiş sorgulaması yapılmalı ve hasta dosyasına genel bir "özellik yok" ibaresi yerine negatif bilgiler dahi tek tek kaydedilmelidir. Hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı, atheroskleroz gibi vasküler risk faktörleri VaD için olduğu kadar AH için de risk faktörleridir. Geçirilmiş inme, geçici iskemik ataklar yine VaD riskleridir. Şuur kayıplı kafa travması, açık kalp ameliyatı öyküsü, başta depresyon olmak üzere her hangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü, MSS'yi tutan her hangi bir nörolojik hastalık, başta hipotiroidi ve kronik karaciğer hastalığı olmak üzere sistemik hastalıklar kognitif bozukluk riskleri olarak tek tek sorgulanmalıdır.

Anne babadan başlayarak tüm kardeşler dahil yaşlarıyla kaydedilmeli, ana-baba akrabalığı sorgulanmalı, kognitif bozukluk, nörolojik veya psikiyatrik hastalıklar hepsi için ayrı ayrı sorgulanıp kaydedilmelidir.

Kullanılan İlaçlar

Özellikle kognisyonu etkileyebilecek psikoaktif ilaçlar olmak üzere halen kullanılmakta olan ilaçlar dozlarıyla birlikte tek tek kaydedilmelidir.

Nöro-Kognitif Muayene

Nicel bir skorun elde edildiği en az bir kognitif tarama testi ve tek tek kognitif alanların salimliğine nitel olarak karar vermek amacıyla seçilmiş testlerden oluşan bir mental durum muayenesi (MDM) kullanılarak uygulanır.

Aşağıda Türkçe'ye de adapte edilip normatif çalışmaları genellikle bitirilmiş tarama testlerinden sözedilecektir. Kognitif tarama testleri içinde Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) bundan 40 yıl önce demans ve depresyonu bir birinden ayırt edebilmek amacıyla geliştirilmiş, zaman içinde tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kognitif tarama için en yaygın kullanılan test haline gelmiştir (Folstein et al., 1975). Eğitimden büyük ölçüde etkilendiği için duyarlılığı düşüktür. Yüksek eğitilmiş bireylerin MCI veya erken demans şiddetindeki kognitif bozukluklarında bu duyarlılık düşüklüğü çok aşikar olabilir. Tek bir hastaya tanı koyma amaçlı değil, uzunlamasına izlemde zaman içindeki bozulmayı belgelemek amaçlı kullanılmalıdır. Blessed Oryantasyon Bellek Konsantrasyon Testi (BOMC), MMSE'den de eski bir testin kısaltılmış bir versiyonudur (Katzman et al., 1983). Eğitimden daha az etkilenir. En erken evre demans ve MCI üzerine odaklanmasıyla bu evrelerde MMSE ve BOMC gibi tavan etkisi göstermeyecek tarama testlerinin geliştirilmesi de kaçınılmaz olmuştur. Bu nispeten yeni testlerin içinde Addenbrook Kognitif Muayenesi - Gözden geçirilmiş (ACE-R)

MMSE'yide içinde barındırması, test tamamlandığında MMSE skoru da dahil farklı kognitif alanlara ait alt skorlarla birlikte bir toplam skor vermesi açısından kullanışlı bir testtir (Mioshi et al., 2006). ACE-R'in alternatifi olarak Montreal Kognitif Değerlendirmesi (MOCA) (Nasreddine et al., 2005) veya Kısa Mental Durum Testi (STMS) (Kokmen et al., 1987) kullanılabilir. ACE-R

dışında başlıca AH düşünülerek geliştirilmiş olan bu testler AH dışı durumlarda da duyarlılık sorunu sergileyebilirler. Frontal Değerlendirme Bataryası (FAB) özellikle FTD'de (Dubois et al., 2000), Parkinson Hastalığı Demansı Kısa Taraması (PDD-SS) özellikle PH'da kullanılmak üzere geliştirilmiştir (Pagonabarraga et al., 2010).SCI nicelleştirilmek istendiğinde Kognitif Zorluklar Ölçeği (CDS) kullanılabilir (Derouesne et al., 1999).

Biz birimimizde kendi geliştirdiğimiz bir yarı-yapılandırılmış MDM kullanmaktayız.Bu MDM'de dikkat, episodik bellek, dil, görsel-mekansal işlevler, yürütücü işlevler ve praksis alanları genellikle birden fazla test kullanılarak muayene edilmektedir.Yapılandırma davranış nörolojisi eğitimi almakta olan bir klinisyen için kullanması gereken testler konusunda bir şablon görevi görerek faydalı olmaktadır.Tecrübeli bir klinisyen böyle bir şablona ihtiyaç duymadan da MDM'yi hastanın taleplerine uyarlayarak o anda esnek olarak belirleyebilir. Önemli olan MDM'nin sonunda kognitif profili, en bozuk kognitif alanın çekirdek olarak belirtileceği, daha az şiddette bozulmuş alanlar ve korunmuş alanlar olarak ifade edebilmektir. İyi belirlenmiş bir kognitif profil hemen daima kognitif bozukluğa yol açan bir hastalığa ilişkin bir sendromu, dolayısıyla bir anatomik yatkınlığı işaretleyecektir.Örneğin, episodik bellek çekirdekli bir kognitif profil limbik sistem yatkınlığını ve dolayısıyla bu yatkınlığın en sık temsilcisi olan AH'yi düşündürür.

İşlevsel Değerlendirme

Rutin günlük pratikte öykü sırasında işlevsel alan sorgulanırken tutulan notlar genellikle yeterli olurken bir araştırma çalışmasında işlevsel bozukluk nicelleştirilmek istenebilir. Bu amaçla kullanılan bir çok ölçek vardır. Bunlar arasında en pratik olarak demans evrlemek için kullanılan Klinik Demans Değerlendirme ölçeğinin (CDR) altı ekseninin toplamına karşılık gelen "kutu toplamları skoru" bir işlevsel skor olarak kullanılabilir (Morris 1993). Blessed Demans Ölçeği CERAD Versiyonu (BDRS-CERAD) (Tariot et al., 1995), Fiziksel Öz Bakım Ölçeği (PSMS) (Lawton ve Brody 1969), Fonksiyonel Aktiviteler Ölçeği (FAQ) (Pfeffer et al., 1982), Alzheimer Hastalığı Kooperatif Çalışması Günlük Yaşam Aktiviteleri Envanteri (ADCS-ADLI)(Galasko et al., 1997) Türkçede kullanılabilecek diğer ölçeklerdir.

Davranışsal Değerlendirme

Davranışsal alan nicelleştirilmek istendiğinde Türkçede bir dizi ölçek bulunabilir. Bunlardan özellikle depresyon için olanlar rutin günlük pratikte de sık kullanılanlardır. Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDS) (Yesavage 1988) ve onun kısa formu (GDS-SF) (Alden et al., 1989) yanısıra Cornell Demansta Depresyon Ölçeği (CDDS) (Alexopoulos et al., 1988) de özellikle yaşlı popülasyonlar ve demans için geliştirilmiş depresyon ölçekleridir. Nöro-Psikiyatrik Envanter (NPI) davranışsal alanda görülebilecek tüm belirtileri kapsayan ve özellikle de klinik çalışmalarda davranışsala alanı nicelleştirmek için yaygın biçimde kullanılan bir ölçektir (Cummings et al., 1994).Cambridge Davranış Envanteri (CBI) (Wedderburn et al., 2008) ve Frontal Davranışsal Envanter (FBI) (Kertesz et al., 1997) özellikle FTD'de kullanım için geliştirilmişlerdir. Apati ve ajitasyon daha hassasiyetle nicelleştirilmek istendiği takdirde Apati Değerlendirme Ölçeği (AES) (Marin et al., 1991) veya onun kısaltılmış formu olan Apati Ölçeği (AS) (Starkstein et al., 1992)ve Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri (CMAI) (Cohen-Mansfield et al., 1995) kullanılabilir.

Uyku Değerlendirmesi

Uyku bozuklukları da araştırma çalışmalarında nicelleştirilmek istenebilir. Bu amaçla Epworth Uykululuk Ölçeği (ESS) (Johns 1991) ve Mayo Uyku Soruşturması (MSQ) (Boeve et al., 2011) kullanışlı ölçekler olabilir.

Motor Değerlendirme

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği - Kısım 3 (UPDRS-III) (Goetz et al., 2007) ile Parkinsonizmin şiddeti nicelleştirilebilir.

Dalgalanmanın Değerlendirilmesi

LCD ve PHD'de dalgalanma nicelleştirilmek istendiği takdirde Dalgalanmanın Klinik Değerlendirmesi Ölçeği (CAFS) kullanılabilir (Walker et al., 2000).

Somatik Nörolojik Muayene

Bu tam bir klasik nörolojik muayene anlamına gelmekle birlikte pratikte kognitif bozukluklara hareket bozukluklarının eşlik etme sıklığı nedeniyle ağırlıklı hareket bozukluklarına ilişkin bulguların titizlikle aranmasıdır.

Klasik asimetric parkinsonizm, tremor, aksiyel baskın ve/veya simetric parkinsonizm, alt beden yarısı parkinsonizmi, vertikal bakış paralizisi, bulber bulgular, distoni ve/veya kullanışsız el, serebellar bulgular, piramidal bulgular, amyotrofi ve/veya fasikülasyon ayırıcı tanıda faklı antiteleri işaretleyebilecek somatik nörolojik muayene bulgularıdır.

Kognitif Bozuklukların Klinik Ayırıcı Tanısı

Kognitif bozukluklu hastanın muayenesi sonunda klinisyen bir klinik akıl yürütmeyle ayırıcı tanısını yapmalıdır. Bu akıl yürütme yukarıda sözedilen 3 kardinal alan ve 3 eşlik alanındaki belirti ve bulguların varlığı, ağırlığı ve hastalık seyrine katılım zamanlamalarına göre yapılır. Her şeyden önce bir "kognitif bozukluk"tan sözedebilmek için bu bozukluğun muayenede objektif olarak gösterilmiş olması gerekmektedir. Gösterilememişse "subjektif kognitif bozukluk" tanısı konulmuş demektir. İkinci olarak işlevsel alanda bozulma demans tanımı için gerek şarttır. Dolayısıyla, işlevsel alanda bozulma kararı "demans", tersine bu alanın korunduğu kararı ise "MCI" tanısı anlamına gelir. MCI'nın ayırıcı tanısı kognitif bozukluğun izole veya çoğul, amnestik veya non-amnestik çekirdekli olduğuna karar verme adımıyla ilerletilir. Bu adımla belirlenen her bir alt tipin belli bir klasik demansa dönüşme ihtimali daha yüksektir. Örneğin, AH izole veya çoğul amnestik MCI, FTD izole non-amnestik MCI, PH çoğul non-amnestik MCI ile daha fazla ilintilidir. Demansın ayırıcı tanısı, işlevsel bozulmaya da yolaçan kognitif alana ait bozulmanın profili, davranışsal alana ait bozukluğun olup olmaması, mevcut ise tabloya katılma zamanlaması ve ağırlığı, yine motor bozukluğun mevcudiyeti ve tabloya katılma zamanlaması, ağırlığı değerlendirilerek yapılır. Örneğin, AH öyküsü ağırlıklı olarak, profili amnestik olan izole kognitif demans olarak başlar, davranışsal ve motor bulgular tabloya ileri evrelerde katılır. LCD daha en erken evrelerden itibaren 3 kardinal ve 3 eşlik alanından özellikler gözlenebilen bir demanstır. PH, kortiko-bazal sendrom (KBS), progresif supranükleer paralizi (PSP), Huntington hastalığı (HH) hemen daima motor alan bulgularıyla sunulan, kognitif bozulmanın sonradan eklendiği hareket bozukluklarıdır. Genç başlangıç, hızlı seyir, nöbetlerin mevcudiyeti gibi atipik özellikler bu başlıkları taşıyan ayırıcı tanı listelerini göz önüne aldırır.

III. Kognitif Bozuklukların Değerlendirilmesinde Laboratuvar

Kognitif bozuklukların tanısında alışlageldik biçimiyle laboratuvar yöntemlerinin kullanımı ile NIA-AA kriterlerinde sözedilen AH tanısında biyoışaretleyici kullanımına bu ikinci durum henüz rutin kullanım için değil araştırma amaçlı önerildiği için ayrı başlıklar halinde değinilecektir.

Rutin Laboratuvar İncelemeleri

Uygun seçilmiş laboratuvar incelemeleri klinik akıl yürütmeye ulaşılan ayırıcı tanının kesinliğini arttıracak, klinik olarak karar verilemeyen atipik durumlarda tanıya yol gösterecektir.

Amerikan Nöroloji Akademisi'nin (AAN) 1994'te yayınladığı ve 2001'de güncellediği Uygulama Elkitabı'nın "Demans Tanı ve Değerlendirmesi" bölümünde aşağıdaki biyokimyasal testlerin rutin olarak yapılması gerektiği belirtilmiştir: tam kan sayımı, elektrolitler, kalsiyum, glukoz, BUN/kreatinin, karaciğer testleri, tiroid testleri, serum B12 vitamin düzeyi (Knopman et al., 2001). Klinik kuşku durumunda HIV ve sifilis serolojisi de yapılmalıdır. Elkitabı'nda diğer biyokimyasal testler, görüntüleme (BT/MRG), nöropsikolojik muayene, EEG ve lomber ponksiyon gibi inceleme yöntemlerinin, rutin dışında kalan özel durumlarda yapılabileceği belirtilmektedir. BT ya da MRG'nin, klinik değerlendirme tecrübeli bir klinisyen elinde yapıldığında veya hasta tipik olarak 60 yaşının üzerinde, sinsi başlangıçlı, fokal bulgular, nöbetler ya da yürüyüş bozuklukları göstermeyen bir demans tablosu sergilediğinde nadiren gerekeceği kaydedilir.

Nöropsikoloji SCi-MCI ayrımının kesinleştirilmesinde gereklidir. MCI'da alt tiplerin, demansta kognitif profilin netleştirilmesine yarayacaktır. Hukuki ehliyetin dokumantasyonunda da kullanılabilir.

AAN'in tavsiyelerine rağmen bazı otoriteler görüntülemenin rutin olması gerektiğini savunabilirler. Böylelikle örneğin, tesadüfi bir intrakranyal yer kaplayıcı lezyon ekarte edilebilir veya klinik olarak sessiz kalmış bir subkortikal iskemik vasküler hastalık dokumante edilebilir. Çok erken olgularda alışkın bir göz MRG'nin koronal T1 kesitlerinde gördüğü hippokampal atrofiyle klinik olarak arada kaldığı bir olguda AH kararı verebilir. Özgül fokal atrofi tarzlarının saptanması AH dışı demansların tanısında değerli olabilir. Öyküde bir ya da daha fazla lobe hematomla birlikte MRG'de gradyan eko tekniğiyle (GRE) saptanan mikro-kanamalar demansı serebral amiloid anjiyopatiyle (CAA) ilişkilendirebilir. Yine, hızlı seyirli bir demansta başta difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) olmak üzere FLAIR'de de görülebilen kortikal ve basal ganglionik-talamik yüksek sinyal CJH'yi işaretleyebilir. Ancak, sıklıkla rutin bir MRG taramasına dahil edilmedikleri için atrofi değerlendirilmek istendiğinde koronal T1 kesitlerin, CAA veya CJH'dan kuşkulandığında GRE veya DWI teknikli incelemelerin dahil edilmesi radyoloji laboratuvarından özel olarak talep edilmelidir.

FDG-PET AH ile AH dışı demansların ayrımında, özellikle de MRG'de özgül atrofi tarzı çok belirgin olmadığında fokal hipometabolizmayı göstererek ayırıcı tanıya yardım eder. dvFTD ile FTD-fenokopi sendromunun ayrımında metabolizmanın bozuk olması ilk, korunmuş olması ikinci durumu işaretler.

SPECT ile dopamin taşıyıcılarına işaretli iyot aracılığıyla yüksek affinite ile bağlanan ligandlar kullanılarak yapılan görüntüleme (DAT tarama) nigrostriatal dopaminerjik kaybı yansıtarak PH ve LCD'ye özgü bir biyoışaretleyici olarak kabul edilebilir. DAT tarama LCD'yi AH'den, PH'yi vasküler parkinsonizm, sekonder parkinsonizm, esansiyel tremor gibi durumlardan güvenle ayırırken, KBS, PSP, MSA gibi durumlar da nigrostriatal dopaminerjik disfonksiyona yolaçtıkları için bu atipik parkinsonizmlerden ayıramaz (Hauser ve Grosset 2012; Bajaj et al., 2013). Buna karşılık SPECT ile kardiyak MIBG taraması PH ve LCD'deki otonom

tutulunun myokardiyal postganglionik sempatik disfonksiyon şeklini, hatta otonom tutulum daha henüz subklinik iken dahi, klinik olarak otonom tutulumuna neden olan MSA'lar da dahil olmak üzere gösterek (Orimo et al., 2012) bu DAT taramanın açığına kapatabilir.

EEG'ye, nöbetlerin varlığında, CJH kuşkusunda başvurulabilir.

Lomber ponksiyon, metastatik kanser, MSS infeksiyonu kuşkusunu, reaktif sifilis serolojisi, hidrosefali, genç demans, hızlı seyirli ve atipik demans, immunosupresyon ve MSS vaskuliti kuşkusunu durumlarında rutin olarak yapılmalıdır.

Kognitif bozukluklar büyük ölçüde genetik faktörlerin de belirleyiciliği ile ortaya çıkarlar. Bunlar Mendelien geçişle belirlenen antiteler olabileceği gibi daha büyük sıklıkla genetik faktörlerin çevre ile karmaşık bir etkileşimleri sonucudurlar. Son 20 yıldaki nöro-genetikte izlenen başdöndürücü gelişmeler gerek ilk durumlarda olduğu gibi Mendelien nedensellik genlerini, gerekse de özellikle genom boyu asosiasyon çalışmalarının (GWAS) da etkisiyle çok sayıda çevresel etkileşimde rol oynayan risk genini ortaya çıkarmıştır. Spesifik antiteler için (örn., AH, PH, FTD, SCA, vb.) genetik paneller geliştirilmiştir ve famiyal olgularda ayırıcı tanı araştırmalarına genetik tanının da dahil edilmesi tanıyı kesinleştirebilir (örn., erişkinde kore ve kognitif bozuklukla sunulan bir hastanın huntingtin geninde patolojik sayıda CAG tekrarının saptanması HH tanısını kesinleştirir). Akraba evliliği aile öyküsünün diğer açılardan negatif olduğu durumlarda dahi resesif geçişli genetik durumları gözönüne almayı gerektirir. Bazı dominan geçişler tam penetranslı değildir ve dolayısıyla aile öyküsü negatif olabilir. Örneğin, FTD Mendelien genleri *PGRN* ve *C9orf72* mutasyonları sporadik gibi görülen olgularda da saptanabilir. Bu nedenle FTD fenotipleri içinde bu mutasyonları da akla getiren bazı atipik özellikler (*PGRN* için AH benzeri amnestik ve vizuo-spasyal özelliklerle birlikte asimetric pariyetal lobu da içeren frontotemporal atrofi; *C9orf72* için senil psikozla başlangıç silik ALS bulguları) negatif aile öyküsünde dahi bu mutasyonları aramayı gerektirebilir. Risk genleri içinde APOE polimorfizmi ve risk aleli olan $\epsilon 4$ 'ün normal popülasyondaki sıklığı dolayısıyla halen rutin tanı için kullanılmasa da erken başlangıç, non-amnestik sunum gibi atipik özelliklerin açıklanması bakımından bu tür soruların cevaplandırılması gerektiğinde APOE polimorfizmi incelenebilir.

Alzheimer Hastalığı Biyoişaretleyicileri

AH için geliştirilen biyoişaretleyici modeline göre biyoişaretleyiciler (1) A β birikim (amiloidoz) işaretleyicileri, (2) nörodejenerasyon işaretleyicileri olarak iki grupta sınıflanırlar. Birinci grup içinde BOS A β_{42} düzeylerinde düşme ve PET ile amiloid görüntüleme serebral amiloid yükünün artması bulunmaktadır. İkinci grup ise nöronal hasarı yansıtan BOS'ta yüksek tau ve fosfo-tau düzeyleri, sinaptik disfonksiyonu yansıtan FDG-PET ile posteriyor singulat, prekuneus ve temporopariyetal hipometabolizma, nörodejenerasyonu yansıtan yapısal MRG'de medyal temporal, paralimbik ve temporopariyetal atrofidir (Sperling et al., 2011).

Bu işaretleyiciler zamansal bir sıralamayla pozitifleşirler. Amiloidoz işaretleyicileri daha önce pozitifleşirler ve prelinik evre boyunca birikimlerini arttırarak yaklaşık 10 yıl içinde zirveye ulaşırlar. MCI'nın ilk saptanabilir olduğu evreye kadar geçen süreyi kognitif rezerv, APOE $\epsilon 4$ taşıyıcılığı ve eşlikçi vasküler patolojiler gibi durumların modifiye ettiği söylenebilir. Nörodejenerasyon işaretleyicilerinden öncelikle FDG-PET, ikinci olarak BOS-tau ve son olarak da yapısal MRG pozitifleşir. Yapısal MRG klinik belirtilerin şiddetiyle yakından korele eder.

Henüz bir biyoışaretleyici olarak yerleşmemiş olsa da fonksiyonel konnektivite MRG (fcMRI) olarak da adlandırılan istirahat durumu fMRG ile "olağan durum (default mode) şebekesi"nin (DMN) hipoaktivitesi nörodejenerasyon pozitivitesi öncesi saptanabilir bir durum olsa da bireylerarası değişkenliğin yüksek olduğu da bildirilmektedir.

IV. Ayırıcı Tanı Algoritmalarını Kullanım Kılavuzu

Liste I: Kognitif veya Davranışsal Yakınma ile Başvuru

Bu algoritmik ayırıcı tanı kılavuzu bir davranış nörolojisi veya kognitif bozukluklar kliniğine başvuran varsayımsal bir bireyin farklı tarz ve şiddetlerdeki yakınmalarına yaklaşımı içermektedir. Yakın dönemde ülkemizde de yaygın kabul görmesi beklenen NIA-AA AH tanı kriterleriyle (Sperling et al., 2011; Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011) uyumlu biçimde, başvuru yakınmasının hangi şiddet düzeyinde olduğunun saptanması ilk aşamadır. I listesinde bu anlayışa uygun biçimde klasik demans tarifiyle uyumlu işlevsel bozukluk yapmış çoğul kognitif bulgular II başlıklı ilk kategoriyi, işlevsel bozukluğa neden olmamış nesnel olarak gösterilebilen bozukluklar III başlıklı "hafif kognitif bozukluk" (MCI) kategorisini, nesnel olarak doküman edilemeyen ve dolayısıyla subjektif olarak adlandırılan yakınmalar ise IV başlıklı "subjektif kognitif bozukluk (SCI)" kategorisini oluşturmaktadır. Ayırıcı tanıya en şiddetli durumdan başlayıp hafife doğru ilerlemek sıradan akla aykırı gibi dursa da demans öncesi evrelerin AH harici demanslar için henüz yeni yeni tartışılıyor olması bunu zorunlu kılmaktadır.

Liste II: Alzheimer Hastalığı ve Diğer Demanslar

II listesi raslanma sıklığı açısından prototipik demans olan tipik sporadik AH tipi demansın tarifiyle başlamaktadır. Algoritmik dallanma bu tipik özelliklerden sapmalarla ilerlemektedir. Tipik yol IIA başlığıyla sonlanmaktadır. IIA eski NINCDS-ADRDA kriterlerinde olduğu gibi "Muhtemel AH" tanısıdır. Ancak yeni NIA-AA kriterlerinde biyoışaretleyiciler yardımıyla bu sendromik tanıyı hastalık tanısına doğru ilerletmek artık mümkün. Dolayısıyla amiloidozla ilintili ve nörodejenerasyonla ilintili laboratuvar incelemeleri tamamlandıktan sonra her iki grubun da pozitif olması NIA-AA terminolojisi ile "yüksek ihtimalli AH demansı"na karşılık geliyor. Gruplar içinde sonuçların tutarlı olmaması (bir kısmının pozitif, bir kısmının negatif olması gibi) veya bir grubun pozitif diğerinin negatif olması durumunda kullanılan terim "orta ihtimalli AH demansı". Her 2 grup da negatif olduğunda ise "düşük ihtimalli AH demansı" veya kullanılan terim motamo çevrildiği takdirde "AH demansı muhtemel değil" karşılığı olmaktadır.

II listesi IIA dışında temel atipik özellikleriyle IIB ve IIG arasında sıralanan (genç veya akut başlangıçlılık, hızlı seyirlilik, bellek dışı veya kognitif olmayan sunum, sekonder demans nedeni olmak) ana başlıkları içermektedir.

Liste IIB: Genç Başlangıçlı Demanslar

IIA listesi haricinde kalmak için ilk atipik özellik demansın geç başlangıçlı olması yerine genç başlangıçlı olmasıdır. Geç başlangıç için sınır yaş olan 65, yaşlılığın başlangıcı için biyolojik bir hakikate dayanan bir sınır olmak yerine tümüyle hukuki bir sınır olsa da tıbbi uygulamada pratik amaçlar açısından korunan bir sınırdır ve demans sınıflamalarında da gelenekselleşmiştir. Bu gerekçelerle bu çalışmada da 65 yaş altı başlangıç IIB listesine, yani "genç başlangıç" atipik özelliğine dahil olmak için yeterli

sayılmıştır. IIB listesinde çocukluk ve ergenlik çağı kognitif bozuklukları, yukarıda ifade edildiği üzere bunun bir erişkin davranış nörolojisi polikliniği başvurusu değerlendirilmesi olduğu düşüncesiyle istemli bir şekilde hariç tutulmuş ve başlangıç yaşının erken ucu 20 ile sınırlanmıştır. IIB listesindeki ilk dallanma olan "20-44 genç erişkin" ve "45-64 geç erişkin" sınıflandırması çok alışıldık bir ayırım olmamakla birlikte, ilk grubun primer olduğunda hemen daima genetik temelli, sporadik-edinsel olduğunda ise hemen daima sekonder nedensellikli olması, ikinci grubun ise yine sekonder demanslar yanısıra başlıca familial AH ve non-AH dejeneratif demanslardan oluşması böyle bir ayırımı pratik bir değer yüklemektedir (kapsamlı iki derleme için bkz. Sampson et al. 2004 ve Rossor et al., 2010).

Genç erişkin başlangıç içinde IIB1-4 resesif geçişli antiteleri oluşturmaktadır.

IIB1'de sıralanan "nöbetler ve genç başlangıçlı demans" prototipik olarak Kufs veya Parry hastalığı olarak bilinen erişkin nöronal seroid lipofusinoz (ANCL) antitesini akla getirmektedir. Epilepsi veya demans ile sunulmasına göre tip A (CLN4A) ve tip B (CLN4B) olarak ikiye ayrılır. Büyük sıklıkla resesif olmakla birlikte, *DNAJC5* (*CLN4*) gen mutasyonları tip A'nın nadir dominant nedenlerinden biri olarak bildirilmiştir (IIB4 listesinde) (Noskova et al., 2011). Tip A'nın en sık genetik nedeni *CLN6*'nın resesif geçişli mutasyonlarıdır (Arsov et al., 2011)(OMIM: 204300). Tip B'nin moleküler temeli çok iyi bilinmemekle birlikte en azından bir bölümü katepsin F (*CTSF*) genindeki resesif kalıtılan mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir (Smith et al., 2013) (OMIM: 162350). *CLN1* infantil başlangıçlı formdan sorumlu *PPT1* genindeki resesif kalıtmı mutasyonlara verilen isimdir (OMIM: 256730). Bu mutasyon nadir olarak *CLN4B* fenotipine de neden olmaktadır (van Diggelen et al., 2001; Ramadan et al., 2007). *CLN5* (*CLN5* geni), *CLN11* (*PGRN* geni) ve *CLN13* (*CTSF* geni) Kufs fenotipine de neden olabilen diğer otosomal resesif kalıtmı tiplerdir (OMIM: 256731, 614706 ve 615362). *PGRN*'nin otosomal dominant mutasyonlarının ailevi FTD nedenlerinden biriyken otosomal resesif mutasyonlarının daha ağır ve daha erken başlangıçlı Kufs nedenlerinden biri olması dikkate değerdir (Smith et al., 2012). Nasu-Hakola hastalığı klasik olarak el ve ayakta kemik kistlerinin eşlik ettiği *TREM2* ve *TYROBP* genlerindeki mutasyonlarla ilintili bir progresif lökoensefalopati olarak tanımlanmıştır (OMIM: 221770). Grubumuzun da dahil olduğu bir ekip yakın bir tarihte kemik kistleri olmaksızın nöbetler ve genç başlangıçlı dvFTD ile sunulan, *TREM2* mutasyonlarını homozigot olarak taşıyan, birbiriyle akraba olmayan 3 olgu ve bileşik heterozigot olarak taşıyan 2 kardeş bildirdi (Guerreiro et al., 2013 a ve 2013 b). Bu olguların ortak kranyal MR özelliği diğer bulgulara ek olarak korpus kallosum atrofileriydi. Bu bulgu Kufs'dan ayırıda çok faydalı olacakmış gibi görünüyor. Bizim de dahil olduğumuz bir uluslararası konsorsiyum *TREM2* mutasyonlarının otosomal dominant taşınması durumunda bir AH riski olduğunu daha önce göstermişti (Guerreiro et al., 2013 c).

Hareket bozukluklarıyla sunulan resesif geçişli demansları sıralayan IIB2 grubunda yer alan Wilson hastalığı (OMIM: 277900) *ATP7B* genindeki mutasyonlarla ilintili, ekstrapiramidal ve psikiyatrik bulgularla sunulan bir hastalıktır. Tipik korneal ve karaciğer tutulum bulguları olduğunda tanı güç değildir. Kranyal MR'da T2'de striatal ve talamik hiperintensite ve beyin sapında "çifte panda" görüntüsü bu hastalığın görüntüleme karakteristikleridir. Koreoakantositozis (OMIM: 200150) ve McLeod sendromu (OMIM: 300842) geleneksel olarak "nöroakantositozlar" içinde sınıflanan ve ortak özellikleri eritrositlerin akantosit adı verilen tipik morfolojik bozuklukları olan antitelere (bkz. Jung et al., 2011). Klinik ortak özellikler olan hareket bozuklukları,

kognitif ve davranışsal değişiklikler yanı sıra, ilkinde istemsiz dil çıkarma, dil ve yanak ısırma, ikincisinde dilate kardiyomyopati ayırıcı özelliklerdir. İlk VPS13A (CHAC) genindeki otosomal resesif, ikincisi XK genindeki X'e bağlı resesif geçişli mutasyonlarla ilintilidir. Beyinde demir birikimiyle ilintili nörodejenerasyonlar (NBIA) grubu (OMIM: 234200) kranyal MR'da demir birikimi delilleri olan T2 ağırlıklı kesitlerde striatal hipointensite ile kolaylıkla ayırt edilir. En sık görülen ve IIB2a'da sıralanan 4 biçimi, ilgili genetik mutasyonun yolaçtığı enzimatik bozuklukluğu tarif edecek şekilde adlandırılmıştır (PKAN: pentotinaz-kinaz [PANK2] asosiy nörodejenerasyon; PLAN: PLA2G6-asosiy nörodejenerasyon; MPAN: mitokondriyal membran protein asosiy nörodejenerasyon [C19orf12 mutasyonu]; BPAN: beta propeller protein- asosiy nörodejenerasyon).PKAN'ın eski ismi olan Halleorden-Spatz her iki hekimin de Nazi geçmişleri dolayısıyla terkedilmiştir.Bunlara ek olarak 5 tane daha çok nadir görülen genetik neden tanımlanmıştır. Neden olarak bu 9 gendeki mutasyonlardan biri gösterilemediği takdirde idyopatik NBIA tanısı konulur (kapsamlı yakın tarihli derlemeler için bkz. Schneider ve Bhatia 2013 ve Kruer ve Boddaert 2012).

IIB3 organomegaliyle giden gruptur. Bunlar arasında Gaucher hastalığı yine bir lizozomal birikim hastalığıdır. Glukoserebrosidaz (GBA) genindeki resesif geçişli mutasyonlar aynı isimli enzimin yetmezliğine neden olarak hastalığa yolaçmaktadır. Enteresan bir şekilde aynı mutasyonları heterozigot taşıyan ve Gaucher hastalığını geliştirmeyen bireylerde idyopatik Parkinson hastalığı riski 5 kata kadar artmaktadır. Bu durum PGRN mutasyonları için FTD-Kufs, TREM2 mutasyonları için AH-NHH ilişkisinin bir başka benzeridir.Bu üç durumda da işlev yitimi mutasyonları resesif geçtiğinde daha erken başlangıçlı ve daha ağır bir tablo ortaya çıkarken, dominan taşınması nispeten daha hafif seyirli daha geç başlangıçlı tablolara yolaçmaktadır (Neumann ve Daly 2013).Erişkin formu tip III Gaucher olarak da adlandırılır (OMIM: 231000). Hepatosplenomegali yanı sıra kognitif ve davranışsal bulgular, supranükleer paralizi ve diğer hareket bozuklukları ve nöbetlerin çeşitli bileşenleriyle sunulur. Erişkin Niemann-Pick, tip C olarak sınıflanan diğer bir nöroviseral lipid birikim hastalığıdır (OMIM: 257220). Tip A ve B'deki gen mutasyonu farklı iken tip C'ye neden olan mutasyon %95 sıklıkta NPC1, geri kalanlarda ise NPC2 genindeki resesif kalıtılan, lizozomal glikolipid transportunu bozucu işlev kaybına neden olan mutasyonlardır. Nörolojik tutulum kognitif ve davranışsal bulgular yanı sıra sıklıkla ataksi, vertikal bakış parezisi ve hareket bozukluklarıyla sunulur.Nöbetler daha seyrektr. Hepatomegaliye oranla, sıklıkla ancak ultrasonografi ile saptanabilen splenomegali hemen daima eşlik eder.

IIB4 listesi kranyal MR'da lökoansefalopatiyle giden resesif kalıtılan gruptur.Bunlardan erişkin metakromatik lökodistrofi (aMLD) (OMIM: 250100) sıklıkla şizofreni benzeri psikiyatrik belirtilerle başlar ve buna kognitif değişikliklerle birlikte başlıca yürüme güçlüğü ve postür bozuklukları ile yansıyan piramidal tutulum eklenir.Nedeni bu hastalıkta lizozomlarda biriken sulfatidlerin parçalanması ile görevli enzim olan arilsulfataz A'nın eksikliğine neden olan bu proteinin geni ARSA'nın mutasyonlarıdır.Daha seyrek olarak bu enzime yardımcı gibi çalışan bir ikinci protein olan saposin B'nin genindeki (PSAP) mutasyonlar da ilişkilendirilmiştir (OMIM: 249900).Bu listenin ikinci antitesi CARASIL subkortikal iskemik lökoansefalopatilerin resesif kalıtılan daha ender formudur (OMIM: 600142).Klinik tabloda IIB5'e dahil edilen CADASIL ile paylaştığı özellikler yanı sıra, alopesi, spondilartroz ve gonartroz gibi sinir sistemi dışı özellikler ayırt edici olabilir.HtrA serinpeptidaz/proteaz 1 (HTRA1) genindeki mutasyonlara bağlıdır.Mutant HTRA1'in proteaz aktivitesi

azalıp büyüme faktörü- β ailesinin sinyalizasyonunu baskılayamadığı, artan sinyalizasyonun arteriyopatiye yolaçtığı ileri sürülmüştür.

IIB5 listesi ağırlıklı olarak klasik nörodejeneratif hastalıkların otosomal dominant (OD) geçişli, genç erişkin başlangıçlı formlarından oluşmaktadır. Bu grup genç ve geç erişkin yaş dönemini bütünüyle kapsayan geniş bir başlangıç yaşı spektrumuna sahiptir. Familyal frontotemporal demans (fFTD) IIE ve IIF listelerinde, familyal Creutzfeldt-Jacob hastalığından (fCJH) IID listesinde sözedilecektir. Familyal Parkinson hastalığı (fPH) genetik nedenleri arasında hemen daima kognitif bozukluk ve demansa neden olan alfa-sinüklein genindeki (SNCA) multiplikasyon sayısının, Huntington hastalığında (HH) huntingtin (IT15) genindeki CAG tekrar sayısının, fCJH'da kodon 129'daki M/V polimorfizminin hastalığın daha erken başlangıcıyla korele olduğu bilinmektedir. Familyal parkinsonizm ve demans (veya familyal LCD [OMIM: 127750]) SNCA (PARK1/4) ve bir ölçüde de β -sinüklein (SNCB) gen mutasyonlarının sonucudur. *LRKK2*(PARK8) mutasyonları sonrası da bildirilmiştir. Daha nadir nedenler arasında C9orf72, PSEN2, PRNP ve PGRN bildirilmiştir. SNCA, SNCB ve γ -sinüklein (SNCG) polimorfizmleri sporadik LCD'nin de risk faktörleri olarak bildirilmiştir (Nishioka et al., 2010). Subkortikal iskemik lökoensefalopati ile serebral otosomal dominant arteriyopati (CADASIL) kalıtsal bir vasküler demans hastalığıdır (OMIM: 125310). *NOTCH3* genindeki mutasyonlara bağlı olarak Notch 3'ün amino ucu (ektodomen) proteolitik ürününün düz kas hücrelerinin sitoplazmik membranlarında anormal birikimine bağlıdır. Klinik minör inmelerle basamaksı ve/veya subklinik inmelerle progresif bir seyirle kognitif bozukluğun ilerlemesiyle karakterizedir. Migren öyküsü sıktır. Kranyal MR'da saptanan yaygın lökoensefalopatinin, hipertansiyon delilleri saptanmayan bir bireyde, klasik hipertansif subkortikal iskemik vasküler hastalıkta (Binswanger sendromu) alışılmadık bir biçimde anterior temporal beyaz maddeyi de tutması tipiktir. Fenotipik olarak tipik bir olguda *NOTCH3* mutasyon analizinin negatif olması liste IIG1'de sıralanan diğer herediter serebral küçük damar hastalıklarını (HCSVD) düşündürmelidir (bkz. Federico et al., 2012).

HH'yi diğer kore ile sunulan antitelerle birlikte ayrı bir liste halinde değerlendirmek ayırıcı tanıda kolaylık sağlayabilir. IIB5a listesi bu amaçla ayrılmıştır. "Huntington Hastalığı Benzeri" (HDL) adı verilen antiteler HH kliniğini taklit eden durumlardır (HH fenokopi) (bkz. Gövert ve Schneider 2013). Tipik HH kliniğiyle sunulan bir hastada HH gen mutasyonu analizi negatif sonuç verdiğinde öncelikle HDL'ler akla gelmelidir. Bunlardan HDL-3 infantil başlangıçlı ve resesif geçişli bir hastalık olduğundan bu listede yer almamaktadır. HDL-1 (OMIM: 603218) aslında bir familyal CJH fenotipidir. Sorumlu mutasyon prion proteini geninde (*PRNP*) oktapeptid tekrar artışlarıdır. HDL-2 (OMIM: 606438) hücre yüzeyinde ion kanalları ile iletişimi kolaylaştırmakla görevli junctophilin-3 isimli proteini kodlayan *JPH3* geninde dominant kalıtılan mutasyonlarla ilintilidir. HDL-4 ise SCA'lar arasında SCA-17 olarak da sınıflanmış olan TATA-box bağlanan protein (TBP) genindeki mutasyonlar sonucu görülen bir triplet tekrar hastalığıdır (OMIM: 607136). SCA1 (OMIM: 164400), 2 (OMIM: 183090) ve aynı zamanda Machado-Joseph hastalığı olarak da bilinen 3 (OMIM: 109150) sırasıyla ataxin 1, 2 ve 3 genlerindeki (*ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*) mutasyonlarla ilintili yine triplet tekrar hastalıklarıdır. SCA2'de demans daha mutad iken SCA1 ve 3'te kognitif bozukluk daha geri planda ve nadiren demans şiddetinde olmaktadır. Dentato-rubro-pallido-luysian atrofi (DRPLA [OMIM: 125370]) HH benzeri bir tablo yanısıra progresif myoklonus epilepsisi ve demans ile seyreden, atofin 1 (*ATN1*) geni mutasyonlarıyla ilintili bir triplet tekrar hastalığıdır. Nöroferitinopati (OMIM: 600886) kognitif bozukluğun bazen demans

şiddetinde olmayabileceği, kore, distoni, akinezi, katarakt bileşimleriyle sunulan, ferritin hafif zincir genindeki (FTL1) mutasyonlarla ilintili bir hareket bozukluğudur.

Sporadik genç erişkin başlangıçlı demanslar (IIB6) tüm IIG listesini kapsayabileceği gibi oldukça nadir görülen bir dvFTD'yi de içerir. FUS proteini ("fused-in sarcoma") birikintileriyle giden 3 patolojik formdan biri atipik FTLD'nin (aFTLD-FUS) sporadik dvFTD'lerin en erken başlangıçlı olanıdır (Urwin et al., 2010). Daima sporadiktir. dvFTD'de hiç de mutad olmayan yüksek oranda psikoz eşliği, yapısal görüntüleme de kaudat atrofiyi diğer ayırt edici özellikleridir. Anılan bu özelliklerle patolojisi öngörülebilir yegane dvFTD alt tipi olduğu söylenebilir.

Geç erişkin başlangıçlı demanslarda karşılaşılabildiği en mutad antiteler erken başlangıçlı AH (EOAD) ile IIE ve IIF listelerinde sıralanan non-AH dejeneratif demanslardır. Bir EOAD olgusunda presenilin 1 ve 2 ile amiloid prekürsör protein (*PSEN1* [OMIM: 607822], *PSEN2*[606889] ve *APP* [OMIM: 104300]) genlerinde OD geçişli hastalıktan sorumlu mutasyonlar (IIB7) saptanmadığı takdirde, erken başlangıç APOE geninde $\epsilon 4$ aleli taşıyıcılığına (OMIM: 104310) (özellikle de homozigot durumunda iki kopya) bağlı olabilir (IIB8). APOE $\epsilon 4$ taşıyıcıları üretilip serebral parankime atılan $A\beta_{42}$ 'nin klirensinde daha yetersiz kalırlar. *PSEN1* ve *PSEN2* *APP*'yi intramembranöz domende kesen γ -sekretazın aktif katalitik parçalarıdır ve genlerindeki mutasyonlar daha fazla toksik amiloid- β ($A\beta_{42}$) fragmanı üretilmesine yolaçarlar. *APP* mutasyonlarının büyük bir bölümü genin γ -sekretazın proteolitik aktivite gösterdiği *APP* parçasının çok yakınındadır ve yine aşırı $A\beta_{42}$ üretimine yolaçarlar.

IIB9 listesini familyal serebral amiloid anjiyopati (fCAA) grubu oluşturmaktadır (OMIM: 605714). Bu grup özellikle lobar yerleşimli tekrarlayan hemorajik inmeler, bunlar sonucu gelişen ilerleyici kognitif kayıp ve demansla karakterize OD geçişli herediter vasküler kognitif bozuklukların bir kolunu oluşturmaktadır. Farklı tipleri ilk tanımlandıkları coğrafi bölgeye göre adlandırılmışlardır. Hollandalı tipi en sık görülenidir. Çoğunlukla inmeyle sunulur, inmeler tekrarladıkça nöbetler görülmeye başlar ve giderek demans gelişir. İzlandalı tipi diğerlerine göre daha genç yaşta, genç erişkinlik döneminde başlar. Arktik ve lowalı tiplerde inmeler seyrekler. Klinik belirtiler ilerleyici bellek veya diğer kognitif bozukluklar veya kişilik değişikliği ile sunulur. Familyal Britanyalı demansı ve familyal Danimarkalı demansı olarak da bilinen son 2 antitede de inmeler seyrekler. Her ikisi de progresif kognitif yıkım ve hareket bozukluklarıyla seyrekler. Danimarkalı tipte katarakt ve sağırılık da görülebilir. Sorumlu mutasyonlar 3 ayrı gende tanımlanmıştır. IIB9 listesinde sıralanan ilk 6 antite *APP* mutasyonlarına, İzlandalı tipi *CST3* mutasyonuna (OMIM: 105150), Britanyalı (OMIM: 176500) ve Danimarkalı tipleri (OMIM: 117300) ise *ITM2B* mutasyonlarına bağlıdır. Her 3 mutasyon da serebral arterlerde düz kaslarda yerleşen amiloid birikintilerine neden olurlar. İzlandalı tipi genellikle genç erişkin başlangıçlı dolayısıyla IIB5 içinde de yer almaktadır. fCAA'ya neden olan *APP* mutasyonlarının tümü de, *APP*-ilintili OD-AH'nin tersine, proteinin $A\beta$ fragmanına rasgelen bölgeyi kodlayan kısmında yer alırlar. AH'de parankimal amiloidoz ile APOE $\epsilon 4$ taşıyıcılığı ilişkisinin tersine CAA'da hemorajik inme riski ile APOE $\epsilon 2$ taşıyıcılığı arasında ilişki gösterilmiştir. *CST3* geni cystatin C isimli proteini kodlar. Bu protein katepsin ailesinden proteazları inhibe etmekle görevlidir. *ITM2B*'nin kodladığı protein olan *ITM2B*'nin apoptozda rol oynadığı sanılmaktaysa da *APP* işlenmesinde de rolü olabilir (bkz. Biffi ve Greenberg 2011).

Bu yaş grubunda görülmesi tipik olan Creutzfeldt-Jacob hastalığı (CJH)'nin (IIB10) bütün formları "hızlı seyirli demanslar" listesi IID'de bu seyrin

prototipik antitesi olarak daha ayrıntılandırılmıştır (IID1).IIE ve IIF listeleri CJH harici tüm non-AH dejeneratif demansları kapsamaktadır.IIE ve IIF antiteleri gibi, IIG'de sıralanan tüm sekonder demanslar için de bu yaş aralığı oldukça tipiktir.

Liste IIC: Akut Başlangıçlı Demanslar

İkinci atipik özellik olan sinsi başlangıç yerine akut başlangıç IIC listesini oluşturmaktadır.Bazen haftalar, daha çok aylar ve yıllar ile ifade edilen başlangıç sinsi terimiyle karşılanırken, ani veya saatler, günlerle ifade edilen başlangıç akut olarak karşılanabilir.IIC listesinin statik seyirli grubunu oluşturan antiteler daima ani bir şekilde başlarlar ve beyin o başlangıç hadisesi anında maksimum hasarını alır.Başlangıcı izleyen 1 yıl boyunca nöroplastisite mekanizmaları devreye girer ve hasarı onarmaya çabalar.Bu ilk 1 yılda bu onarım çabasına paralel bir klinik düzelme izlenir.Birinci yılın sonunda ise nöroplastisite eforu çok yavaşlar ve hatta pratik olarak biter.Dolayısıyla, 1.yıl sonunda hala tam olarak düzelme sağlanmamışsa izlenen kognitif problemler statik bir sekel olarak kalacaklardır. Bu statik sekel demans şiddetinde olabilir. Progresif seyirli koldaki demanslar tümüyle IID ("hızlı seyirli demanslar") listesinde de sıralanmışlardır.Bunlar hemen daima potansiyel olarak uygun müdahaleyle geri çevrilebilir durumlardır.Dolayısıyla müdahalenin zamanlaması ve uygunluğuna paralel olarak bu durumlara bağlı kognitif bozukluklar tam olarak düzelebilir veya çeşitli şiddetlerde kognitif sekellerin statik olarak izlendiği bir prognoz gözlenebilir. IIC listesi aynı zamanda "IIG Sekonder Demanslar" listesinin "Akut Başlangıçlı ve Hızlı Seyirli" kolunu oluştururlar

Liste IID: Hızlı Seyirli Demanslar

IID listesi yavaş seyirli olmak yerine hızlı seyirli olmak şeklindeki atipik özelliğe sahip demansları içermektedir (yakın tarihli bir derleme için bkz. Paterson et al., 2012).Yavaş seyirli demanslar yıllar içinde nihai evrelerine ulaşırlarken hızlı seyirli olanlar aylar içinde ulaşırlar. Yavaş seyirli olanlar nasıl AH prototipik demans sendromunu oluşturmakta ve ayırıcı tanı izlenmekte olan tablonun ne ölçüde tipik AH'ye benzediği ve hangi açılardan ayrıldığı şeklinde yapılmaktaysa, CJH da hızlı seyirli demanslar arasında prototipik kabul edilir (IID1). Halen seyrini değiştirecek etkili bir müdahale biçiminin olmaması nedeniyle CJH tanısı hastanın sonunun ilanı anlamına geldiğinden ve listeyi oluşturan diğer antitelerin çoğunun uygun tedaviyle geri dönüşlü sekonder demanslar (IID3-11) olmaları nedeniyle CJH'yı taklit edebilecek durumlar titizlikle ekarte edilmeye çalışılmalıdır.IID1'e dahil prion hastalıkları ayrı bir liste olarak ayrıntılandırılmıştır.Klasik olarak yavaş seyirli olan bir grup nörodejeneratif hastalık atipik bir şekilde hızlı, fulminan bir seyir gösterebilir (IID2).San Francisco grubunun otopsi doğrulamalı geniş hızlı seyirli demanslar serisinde IID2'de sıralanan bu grup sporadik CJH ve diğer prion hastalıklarından sonra ikinci en kalabalık grubu oluşturmuştur (Geschwind et al., 2008). Prognostik farklılıkları nedeniyle paraneoplastik limbik ansefalit grubu immün modulator tedaviye iyi cevap veren "hücre membran antijeni pozitif" IID3 grubu ve vermeyen "intraselüler antijen pozitif" IID4 grubu olarak ayrılmıştır. IID3-11 grubu aynı zamanda "IIG Sekonder Demanslar" listesinin "Hızlı Seyirli" kolunu oluştururlar.

Liste IID1: Prion Hastalıkları

IID1 listesinde prion hastalıkları ayırıcı tanısı daha geniş olarak sunulmaktadır. PRPN'nin 129. kodundaki polimorfizmin (metionin veya valin homozigot veya heterozigotluğu) sporadik hastalığın farklı klinik

fenotiplerini belirlediği ortaya konmuştur. Hastalık fenotipinin 2.bir modifiye edicisinin de farklı prion proteini (PrP^{Sc}) tipleri olduğu gösterilmiştir. Bu farklı tipler proteinin proteolize dirençli kısmının uzunluğuyla belirlenir. Amino ucunun başladığı rezidüye göre Parchi ve arkadaşları tarafından Tip 1 ve Tip 2 olarak adlandırılmış ve farklı prion suşları olarak değerlendirilmişlerdir (Parchi et al., 1996 ve Parchi et al., 2011). MM homozigot sCJH'lerin %96'sının Tip1, VV veya MV genotipli sCJD'lerin %86'sının Tip2 olduğu bilinmektedir. Özellikle iyatrojenik olgulardan anlaşıldığı üzere kodon 129'da valin varlığı inkübasyon süresini uzatmaktadır. Genel bir çıkarım olarak kodon 129 metionin homozigotluğu daha erken başlangıç ve daha hızlı bir hastalık seyri ve demans ile sunum, valin taşıyıcılığı ise tersine daha geç başlangıç, daha uzun hastalık süresi ve serebellar bulgularla sunum olduğu söylenebilir.

IID1a listesi familial prion hastalıklarını sıralamaktadır (kapsamlı gözden geçirmeler için bkz. Gambetti et al., 1995; Gambetti et al., 2003 ve Capellari et al., 2011). Bu antiteler otosomal dominant bir tarzda PRNP geninde oluşan mutasyonlar sonucu kalıtılır. Şimdiye kadar 50'den fazla farklı mutasyon bildirilmişse de 4 nokta mutasyonu (kodon 102, 178, 200 ve 210) ile 5 veya 6 oktapeptid tekrar insersiyonları şeklindeki mutasyonlar tüm fCJH olgularının %95'ini içerir (OMIM: 123400). Fenotip sCJH'ya benzeyebilir veya çok farklı olabilir (Gerstmann-Straussler-Scheinker [GSS] ve fatal familial insomni [FFI]). Birbirinin tıpkısı mutasyonlar bile kodon 129 polimorfizmine göre çok farklı fenotiplere yolaçabilirler (kodon 178 nokta mutasyonunda, kodon 129'da methionin homozigotluğu FFI'ya, valin homozigotluğu CJH'ye neden olur). familial CJH (fCJH), sCJH'ye göre daha erken başlayıp (geç 40-erken 50'ler), daha uzun sürebilir (22-24 ay). En sık görülen kodon 200 mutasyonları klinik olarak sCJH'ye benzer. GSS'nin (OMIM: 137440) başlangıç yaşı 20-40, süresi 5-11 yıl. Serebellar ataksi ve spastik paraparezi erken dönemde görülürken, demans ileri evrede katılır. Genellikle kodon 102 mutasyonu sonucudur. FFI'da (OMIM: 600072) başlangıç yaşı 20-72, seyir süresi 7-42 aydır. İlerleyici uykusuzluk, disotonomi, dizartri, ataksi, myoklonus, piramidal bulgular, nöbetler erken bulgulardır. Demans ileri evrede görülür. Polisomnografide uyku içcikleri ve REM kayıptır. HDL-1 (OMIM: 603218) tipik bir Huntington hastalığından ayırtedilemeyecek klinik özellikler ve seyir hızına sahip olabilir (Moore et al., 2001).

IID1b listesi edinsel veya bulaşıcı prion hastalıklarını sıralamaktadır. Bunlardan iatrojenik CJH (iCJH), kornea nakli yapılan, prion bulaşmış cerrahi aletlerle veya enfekte derin elektrodlarla nöroşirürjikal operasyon geçiren, kontamine büyüme hormonu, kontamine gonadotropin alan veya dura mater greftlemesi yapılan kişilerde ve vCJH'li hastalardan kan transfüzyonu yapılmış kişilerde gösterilmiştir (Brown et al., 2006 ve Brown et al., 2012). Fransa'da büyüme hormonu olguları Japonya'da dura mater greftlemesi en sık nedenlerdir. Klinik tablo sporadik hastalığa çok benzer. Hızlı seyirli demans dural greft olgularının mutad klinik sunumuyken, büyüme hormonu olguları dahil olmak üzere, periferik yolla hastalığı alanlarda ataksi çok daha sık görülen klinik sunum tarzıdır. Bulaşma ile hastalığın ortaya çıkması arasında geçen süre (inkübasyon periyodu), bulaşmanın doğrudan beyne (örn. cerrahi gereçler, dural greftler), ya da sistemik olarak (örn. hipofiz ekstresi) olmasına bağlı olarak, 2 ila 40 yıl arasında değişir. Dünya çapında ciddi denetimin etkileriyle son yıllarda iyiden iyiye kaybolmuş gibi görünmektedir.

Varyant CJH (vCJH) Britanya, Fransa ve İrlanda'da yaklaşık 50 genç hastada 1980'lerin sonu, 1990'ların başından itibaren bildirilmeye başlanmıştır (Hilton 2006). Henüz ABD'den ve ülkemizden bildirilen olgu yoktur. Britanya'dan bildirilen 35 olgunun ortalama başlangıç yaşı 29 (18-53). Aynı seride ölüme kadar geçen süre ortalaması 14 aydır (8-38) (Knight 2002).

Hastalık duysal ve psikiyatrik belirti ve bulgularla başlar. Ataksi, demans, istemsiz hareketler ve inkontinans gibi nörolojik özellikler tabloya 6 aylık bir süre sonrasında, daha ileri evrede katılırlar. Laboratuarda sCJH'nin tipik EEG bulguları (PSW) görülmez. MR'da posteriyor talamik bölgede yüksek sinyalin (pulvinar bulgusu veya golf sopası bulgusu) vCJH için yüksek özgüllük taşıdığı bildirilmiştir. Diğer insan prion hastalıkları ve bu arada sporadik CJH'nin tersine, tonsiller biyopsi ile hastalık yapan prion proteinin gösterilmesi vCJH için tanı koydurucudur ve %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.

Kuru, Yeni Gine'de Fore yerlileri arasında tarif edilmiş ve hastalığa neden olduğu kanıtlanan bölgeye özgü dinsel ritüelin terkedilmesiyle de artık görülmez olmuştur. Forelilerin geleneklerine göre, aile büyüğünün ölümünden sonra, onun bilgeliğini yeni kuşaklara geçirebilmek için beyni o ailenin kadınları ve her iki cinsiyetten çocukları tarafından yenir, ayrıca beden ve yüze sürülür. Etkenin konjonktivalar, deri ve sindirim sisteminden alınmasını izleyen inkübasyon periyodu sonrasında, sCJH'den farklı olarak demansın hiç görülmeyebileceği bir ilerleyici serebellar sendrom ortaya çıkar ve aylar içinde hastayı bağımlı kılar (Wadsworth et al., 2008).

IId1c ve IID1d listelerine dahil kodon 129 polimorfizmi ve PrP^{Sc} iki tipine dayanarak altı farklı sCJH alt tipi belirlenebilir (Parchi et al., 1999). Bunlardan Heidenhein varyantını (kortikal görsel algı bozukluklarıyla karakterize) da içeren klasik sunum kodon 129 polimorfizmi ve prion proteini tipine göre MM1 (%5 kadarı MV1 de olabilir) olarak adlandırılır. sCJH'nin %60-70'inden sorumlu olan bu tip ortalama 4 aylık bir seyre sahiptir. İrkilme myoklonisi, EEG'de periyodik keskin dalgalar (PSW) ve kranyal MR'da başlıca difüzyon ağırlıklı kesitlerde (DWI) olmak üzere kortikal (kurdelelenme) ve striatal hiperintensite gibi patognomik denilebilecek bulgular en fazla bu tipe özgüdür (Meissner et al., 2009). Nöronal hasarın işaretleri olan BOS tau ve protein 14-3-3 düzeyleri en fazla bu tipte yükselir. VV2 ve MV2 birlikte sCJH'nin %25'inden sorumlu ataksi ile sunulan, demansın ileri evrede katıldığı alt tiptir. VV2 6 ay ortalama MM1 gibi çok hızlı seyirliken, MV2 seyir ortalaması 17 ayı bulur ve serebellar sunuma afazi ve apraksi gibi "serebral" sunumlar eşlik edebilir. Kranyal MR'da diffüz talamik hiperintensite her ikisi için de tipik ortak bulgudur. PSW ancak %10'unda görülür. MM2 sCJH'nin %5-10'undan sorumludur. MM2-thalamik CJH da denilen bu alt tip "sporadik fatal insomnia" (sFI) adını hakedecek biçimde FFI benzeri bir tabloyla sunulur (Barash 2009). PSW yoktur. DWI kortikal kurdelelenme şeklindedir. En seyrek görülen sCJH VV1 alt tipidir ve ortalama 21 aylık süreyle en yavaş seyirliidir. Sunum dvFTD'yi andırır. PSW yoktur. DWI kortikal kurdelelenme şeklindedir.

Liste IIE: Bellek Dışı Kognitif Çekirdekli Demanslar

IIE listesi bellek dışı bir kognitif çekirdeğe sahip olmak şeklinde bir atipik özelliğe sahip demansları içermektedir. Bunlar hemen daima non-AH dejeneratif hastalıklar veya daha seyrek olarak da AH'nin atipik sunumlarıdır. Bu liste içinde ayırıcı tanı klinisyenden davranış nörolojisi, biyoışaretleyicilerin kullanımı, nörojenetik uygulamalar konusunda en fazla ekspertizi talep eden olabilir. Sosyal kognisyon ve karar verme otonom bir kognitif domen olarak giderek yerini almaktadır. Dolayısıyla elinizdeki sınıflamanın bundan bir sonraki revizyonunda bu sınıflamada IIF listesinde "davranışsal sunumlar" içinde sözedilen bozukları psikiyatrik veya psikotik sunumlara sınırlandırıp, sosyal davranım bozukluklarını (örn., disinhibisyon, dürtüsellik, empati kaybı, apati) ve dolayısıyla dvFTD'yi sosyal kognisyon ve karar verme bozukları adı altında IIE'ye dahil bir bellek dışı kognitif çekirdek olarak sınıflandırmak daha makul olabilir.

IIE sınıflandırması dil çekirdeğiyle başlayıp, görsel-mekansal, yürütücü ve apratik çekirdeklerle dallanmasını sürdürmektedir. Her bir çekirdek sendrom altında dilsel çekirdekte olduğu gibi sendromik nüanslarla, davranışsal veya hareket bozukluğu eşlikçilerinin mevcudiyeti ile veya biyoişaretleyici pozitifliği ve/veya familyal olgularda genetik nüanslarla daha ileri tanınan dallanmalar mümkündür. Amiloidoz delillerinin gösterilmesi ile, IIE6 haricinde, IIE1-7'nin tümünün de AH'nin atipik sunumları olduğu ileri sürülebilirse de sırasıyla IIE4, IIE3, IIE7 ve IIE1 en sık görülen atipik sunumlardır (Alladi et al., 2007).

IIE1-3'e dahil edilen ilerleyici dil bozuklukları öncelikle primer progresif afazi (PPA) tanısını gerektirirler (Gorno-Tempini et al., 2011). Çekirdek kognitif bozukluğun dilsel olması gerekliliği şeklinde özetlenebilecek PPA tanı kriterleri dolduğu takdirde bu bozukluğun sentaktik, semantik veya fonolojik özellikte olmasına göre sırasıyla agramatik, semantik ve logopenik varyant (IIE1: avPPA, IIE2: svPPA, IIE3: lvPPA) ayırıcı tanısı yapılır. IIE1 ve IIE2 frontotemporal dejenerasyonlar (FTLD) klinik sınıflamasında dilsel varyantlar progresif tutuk afazi (FTLD-PNFA) ve semantik demans (FTLD-SD) olarak da yer alır (Neary et al., 1998). IIE1 en erken dönemde konuşma apraksisi ile sunulabilir. Seyri içinde yürütücü bozukluk, dvFTD özellikleri, parkinsonizm veya ALS özellikleri şeklinde motor bulgular eşlik edebilir. Yapısal görüntüleme dikkat edilmezse gözden kaçırılacak asimmetrik sol peri-sylvien genişleme görüntüleme özelliğidir. Familyal olgular en sıklıkla *PGRN* mutasyonlarıyla ilintilidir. IIE2'ye hemen daima dvFTD özellikleri eşlik eder. ALS ve parkinsonizm eşliği mutad değildir. Yapısal görüntülemesinde asimmetrik sol baskın temporopolar atrofi karakteristiktir. Daha seyrek olarak sağ baskın olabilir (sağ temporal varyant FTLD). Bu durumda tek kelime anlama bozukluğu meşhur yüzlerin tanınmasında bozulmadan sonra tabloya eklenir. Sağ temporal varyant çok nadiren familyal olduğunda *MAPT* mutasyonlarıyla ilintilidir. IIE3'e Gerstmann sendromu özellikleri sunumda eşlik edebilir ve zaman içinde vizuo-spasyal bozukluklar, bazen de Balint sendromu özellikleri şeklinde tabloya katılabilir. Asimmetrik sol inferiyor pariyetal atrofi yapısal görüntüleme gözden kaçabilir. Bu durumda FDG-PET ile anılan bölgedeki aşikar hipometabolizma karakteristiktir.

IIE4'te posterior kortikal atrofi yer almaktadır. Temel olarak simultanagnozinin ön planda olduğu bir progresif Balint sendromudur. Sıklıkla bir atipik AH sunumu olmakla birlikte (amiloid görüntüleme ile doğrulanabilir), LCD gösterisi olduğunda görsel hallüsinasyonlar ve parkinsonizm gibi LCD özellikleri de saptanabilir. Özellikle de asimmetrik atrofiyle birlikte bir kortiko-bazal dejenerasyon (KBD) sunumu da olabilir. Hızlı seyirli şekli bir CJH gösterisi olabilir. Yapısal ve fonksiyonel görüntüleme simetrik veya asimmetrik oksipitopariyetal atrofi ve hipometabolizma karakteristiktir. Seyri içinde Gerstmann sendromu özellikleri tabloya katılabilir (Crutch et al., 2012).

IIE5'te yeralan dvFTD IIF1 listesinde ayrıntısıyla tartışılmıştır. Bir kısım bildirimler dvFTD'nin yürütücü bozukluk olmaksızın da sunulabileceğini tartışırken bunun bir istisna olması ve dvFTD'lilerin kayda değer bir çoğunluğunun geriye sayı menzili, leksikal sözel akıcılık, İz Çizme B ve Stroop gibi testlerde doküman edilebilen yürütücü bozukluk sergilemeleri daha muhtemeldir (Hornberger et al., 2008).

IIE6 hareket bozukluğu ve yürütücü bozukluk birlikteliği için tam anlamıyla kapsayıcı bir liste değildir. Bu antitelere IIF listesinin "motor sunum" bölümünde daha ayrıntıyla yer verilmiştir.

IIE7'de yeralan kortiko-bazal sendromun (KBS) temel klinik özelliği asimetrik progresif apraksidir (Armstrong et al., 2013). Farklı patolojik korelatlarını yansıtan nüanslar olsa da temel görüntüleme özelliği esas olarak klinikle uyumlu asimetrik fronto-pariyetal atrofi ve hipometbolizmadır (Whitwell et al., 2010). Familyal olduğunda eşit sıklıkta *PGRN* ve *MAPT* mutasyonlarıyla ilintilidir. ALS eşlik ediyorsa *C9orf72*, kranyal MR'da yaygın beyaz madde bozukluğu eşlik ediyorsa *CSF1R* mutasyonları akla gelmelidir. İkinci durumda patolojik tanı "sferoidli herediter difüz lökoansefalopati"ye (HDLS) karşılık gelir (Rademakers et al., 2011). Sporadik olgularda en fazla KBD patolojisi beklense de AH, progresif supranükleer paralizi (PSP) ve FTLD-tau veya FTLD-TDP de KBS fenotipiyle sunulabilir (Lee et al., 2011).

Liste IIF: Non-Kognitif Sunumlu Demanslar

IIF listesi tek başına veya kognitif sunumla eş zamanlı, bir davranışsal veya genellikle klasik bir hareket bozukluğu olan bir motor sunuma sahip olmak şeklinde bir atipik özelliğe sahip demansları içermektedir. Bu listeye dahil antitelerin ayırıcı tanısında akıl yürütme tarzı ve tanısına ulaşılan antiteler IIE listesiyle büyük ölçüde örtüşmektedir. IIF1, IIE5 olarak da kodlanmış olan dvFTD'dir ve geniş dallanmalarıyla ayrı bir liste olarak IIF'nin ardından sunulmuştur.

IIF2, IIG1 ve IIG2 olarak "sekonder demanslar" listesinde de yer almaktadır. Alt beden yarısı parkinsonizmi en sık olarak "subkortikal iskemik vasküler hastalık" (SIVH) olarak da adlandırılan hipertansif iskemik lökoansefalopati ve/veya multipl laküner durumla karakterize intrakranyal hipertansif küçük damar hastalığının motor gösterisidir. Vasküler parkinsonizm adı da verilir. Kognitif bozukluk ve inkontinans triadıyla birlikte Binswanger sendromu adını alır. İskemik lökoansefalopati mevcut olmaksızın aynı triad normal basınçlı hidrosefalinin (NBH) de klinik sunumudur. Klasik asimetrik Parkinsonizmin başlıca REM-uykusu davranış bozukluğu (RUDB), otonom tutulum bulguları ve hallüsinasyonlardan oluştuğu şeklinde özetlenebilecek, alfa sinükleopati (α SN-pati) özelliklerinden biri veya bir kaç tarafından eşlik edildiği durumlar IIF3 grubunu oluşturur. Bu özellikler aksiyel baskın bir Parkinsonizme eşlik ettiğinde yine IIF3 grubu içinde sıralanmış multisistem atrofi-Parkinsonizm'in (MSA-P) aksiyel biçimi (IIF5) akla gelir. Bu özellikler mevcut olmadığında ise ilk durumda (asimetrik baskın) KBS (IIF4), ikinci durumda ise (aksiyel baskın, sıklıkla vertikal bakış parezisi ile birlikte) PSP (IIF6) düşünülmelidir.

Motor sunum piramidal bir sendrom tarzında olduğunda, amyotrofinin de varlığında AL) tanısı zor olmayabilir. Ancak bunlar yoksa primer lateral sklerozu (PLS) da akıldan çıkarmamak gerekir. ALS veya PLS eşliği FTD-ALS tanısına (IIF7) karşılık gelir ve familial olduğu takdirde genetik açıdan IIF1'de gösterilen ALS eşliği gibi düşünülmeli ve öncelikle *C9orf72* mutasyonu akla gelmelidir.

IIF8 temel fenomenolojisi kore olan hareket bozukluğu sunumlarıdır. Bunlar IIB2 ve IIB5a içinde ayırıcı özellikleri yukarıda tartışılmış olan resesif ve dominan geçişli genetik hastalıklardır.

Hareket bozukluğunun temel özelliği ataksi olduğunda, buna α SN-pati eşliği multisistem atrofi-serebelları (MMSA-C) akla getirmelidir (IIF9). Kranyal görüntülemelerde pontin ve serebellar atrofi karakteristiktir. Kognitif bozukluğun şiddetinin demans düzeyinde olması beklenmez. α SN-pati bulguları olmadığı takdirde IIF10 listesi söz konusudur. Familyal özellik mevcutsa IIB5a'da sözedilen dominan geçişli antitelerin ataksi baskın sunumları (DRPLA ve SCA1-3) ve IID1a içinde sözedilmiş olan bir fCJH olan GSS akla

gelebilir. Sporadik olgularda ise IID1d'de sözedilmiş olan CJH'nın VV2 ve MV2 alt tipleri düşünülmelidir.

Geç başlangıçlı bir psikoz (IIF11) familial olduğunda sıklıkla *C9orf72* mutasyonlarıyla ilintilidir (Snowden et al., 2012 b) ve bu antiteye seyri içinde dvFTD ve ALS özelliklerinin katılımı kuvvetle muhtemeldir. Sporadik ve genç erişkin başlangıçlı olduğunda ise IIB6 ve IIF1c'de ifade edilen aFTLD-FUS akla gelmelidir.

Liste IIF1: Davranışsal Varyant Fronto-Temporal Demans

Klinik tanı kriterleri yakın tarihte revize edilmiştir (Rascovsky et al., 2011). Geniş bir genetik ve patolojik heterojenite sergileyen dvFTD (IIF1) nadir olarak progresif olmayan tam bir taklit şeklinde sergilenebilir. Bipolar bozukluk, şizoid, şizotipal kişilik bozuklukları, Asperger sendromu gibi primer psikiyatrik hastalıkların geç transformasyonları olarak düşünülen bu duruma FTD-fenokopi sendromu adı verilmektedir (IIF1a). Bu antitede yapısal ve fonksiyonel görüntüleme normaldir ve uzunlamasına izlemde bozulma saptanmaz (Kipps et al., 2010).

dvFTD çok nadiren AH'nin atipik sunumlarından biri de olabilir (fv-AH; IIF1b) (Woodward et al., 2010). Familialite özelliğinin sıklığı nedeniyle (yaklaşık %40) bu listede özellikle genetik nüanslar üzerinde durulmuş, dominant geçişli formunun izole sunumu veya eşlik edebilecek ALS veya Paget ve inklüzyon cismi myoziti gibi MSS dışı tutulumlara göre en muhtemel gen mutasyonları sıralanmıştır.

Sporadik olguların nöropatolojik karşılığını iki nadir durum dışında kestirmek şimdilik mümkün değildir. Bu iki durumdan ilki serebral amiloidoz delilleriyle ayırt edilebilen fv-AH (IIF1b), ikincisi ise daha önce IIB6 ve IIF11'de sözedilen ve sporadiklik, genç erişkin başlangıç, psikotik eşlikçiler ve kaudat atrofisiyle ayırt edilen aFTLD-FUS'tur (IIF1c). Arta kalan sporadik dvFTD (IIF1d) büyük ölçüde bir taupati veya TDP-43-opati iken çok daha düşük oranda bir FUS-opatidir. Tek tek olgularda saptanabilir bir protein birikimi gösterilememekte ve dolayısıyla bunlar inklüzyonsuz FTLN (FTLN-ni) patolojik tanısını almaktadırlar (Mackenzie et al., 2009 ve Mackenzie et al., 2011).

Familial olgulara ALS eşliği sıktır (IIF1e) ve öncelikle *C9orf72* mutasyonlarını akla getirir (De Jesus Hernandez et al., 2011 ve Renton et al., 2011). TDP-43, FUS ve ubiquilin 2 proteinleri genleri olan *TARDP*, *FUS* ve *UBQLN2* mutasyonları büyük çoğunlukla izole ALS ile ilintili olmakla birlikte az sayıda FTD-ALS olguları da bildirmiştir (Seelaar et al., 2011 ve Synofzik et al., 2012). dvFTD'ye Paget hastalığı tarzı bir kemik tutulumu ve/veya inklüzyon cisimciği myoziti (IBM) tarzı bir müsküler tutulumun eşlik etmesi (IIF1f) hemen daima *VCP* mutasyonlarını akla getirir (Mehta et al., 2013). Kranyal görüntülemelerde lökoansefalopati *CSF1R* mutasyonlarıyla ilintili olduğunda antitenin patolojik karşılığı HDLS'dir (IIF1g). Hiç bir ayırt edici özelliği olmayan dvFTD'ler (IIF1h) ise *MAPT*, *PGRN* ve *CHMP2B* mutasyonlarıyla sunulur. dvFTD'nin resesif geçişli nedenselliği formel olarak tanımlanmamışsa da yukarıda IIB1'de ayrıntısıyla belirtildiği gibi *TREM2* homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonları (Nasu-Hakola hastalığı olarak bilinen) dvFTD'nin ilk resesif geçişli genetik nedeni olarak ifade edilebilir (IIF1i).

Liste IIG: Sekonder Demanslar

IIG listesi sekonder demansları listelemektedir. Bunlar büyük çoğunlukla akut veya subakut başlangıçlı (IIG5) ve/veya hızlı seyirli (IIG6) olurlar. IIG4 grubu daha önce IIC, IIG5 ise IID listesinde 3-11 alt grupları olarak

sıralanmıştı. Diğer sekonder demanslar yavaş seyirli vasküler demanslar (VaD), yer kaplayıcı lezyonlar ve diğerleri olarak sınıflanmıştır.

IIG1 listesini, IIB5'te tanımlanan CADASIL ve "diğer HCSVD", IIB4'te tanımlanan CARASIL ve IIB9'da tanımlanan fCAA grubu oluşturmaktadır. HCSVD grubunu Tip IV Kollajen ilintili SVD (COL4A1-SVD) ve otosomal dominan retinal vaskülopati ve serebral lökoansefalopati (AD-RVCL) antiteleri oluşturur. COL4A1-SVD (OMIM: 607595) COL4A1 mutasyonları sonucu fetal dönem ile genç erişkinlik arası görülebilen intraserebral küçük damarların yanısıra renal ve retinal başta olmak üzere multisistem vasküler tutulum yapan bir lökoansefalopatidir (Vahedi ve Alamowitch 2011). Axenfeld-Rieger anomalisi adı verilen oküler ön kamara bozuklukları sık eşlikçilerdendir. Multipl serebral anevrizmalar, nefropati ve kas kramplarıyla karakterize özel bir fenotipi HANAC adını alır (OMIM: 611773). AD-RVCL TREX1 gen mutasyonları sonucu görülen bir retinal ve serebral küçük damar hastalığıdır (OMIM: 192315) (Yamamoto et al., 2011).

IIG2 en sık görülen VaD nedenlerini listelemektedir (Gorelick et al., 2011 ve Jellinger 2013). Bunlar arasında birden fazla orta-büyük boy arterin tıkanmasıyla oluşan multipl kortiko-subkortikal teritoryal enfarktların sonucu olana "multi-infarakt demans" (MID) adı verilir. Seyir tipik olarak bir serebral infarkt ile akut başlangıçlı ve ikinci bir infarkta kadar bir ölçüde düzelme gösterirken, ikinci bir infarktla daha da bozulacak şekilde basamaksıdır.

Aslında muhtemelen VaD'nin en sık nedenini küçük damar hastalığı (SVD) oluşturmaktadır. SVD hipertansif olduğunda SIVH şemsiyenin majör bileşeni olduğu söylenebilecek "arteriosklerotik lökoansefalopati" (Binswanger sendromu), multipl laküner infarktlardan oluşan "laküner durum" ve daha sıklıkla da bunların birlikte sunumlarına karşılık gelir. Bu lökoansefalopati bilgisayarlı tomografide lökoareozis adı verilen periventriküler hipodansite ile yansır. Kranyal MR'da T2 ağırlıklı kesitlerde çok daha iyi tespit edilebilen bozukluk beyaz maddede fokal iskemi odaklarından, bunların birleşmeleriyle oluşan (konfluens) yaygın bozukluğa kadar bir şiddet ölçeğinde derecelendirilebilir. CADASIL'den farklı olarak temporal lobu, özellikle de anterior bölgelerini tutmaz. SVD inmeleri bir veya bir kaç gün için hissedilen bir ekstremitte zaafı veya izole dizartri, disfaji tarzı minör inmeler olduğunda seyirdeki vasküler bileşen ayırt edilebilse de bunlar tümüyle sublinik kaldığında seyir AH'nin kronik progresif gidişinden ayırt edilemez. Gerçekte AH ve VaD birbirlerine alternatif tanılar olmaktan çok birarada durumlardır ve bu birlikteliğe karşılık gelen tanı "Karma demans" olması gerekmektedir. Birlikte klinik pratikte bu tanı olması gerektiğinden çok daha ender konmaktadır.

Sporadik CAA hipertansif olmayan SVD'nin ana temsilcisidir (Charidimou et al., 2012). Klinik sunum ve seyir IIB9'da tanımlanan fCAA'ya çok benzer. fCAA'ya göre daha geç başlar ve daha selim seyredir. Bazılarının görüntülenebilmesi için suseptibilite ağırlıklı görüntüleme (SWI), gradyan eko (GRE), difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) gibi özel MR yöntemlerinin de kullanılması gereken tekrarlayan lobar hematomlar, kortikal mikro-kanamalar (CMB'ler), serebral konveksitede sınırlı subaraknoid kanama alanları (cSAH), kortikal yüzeysel siderozis, kortiko-subkortikal mikro-infaraktlar, posteriyor baskın iskemik lökoansefalopati odakları ile gider. Kognitif bozulma ve demans tekrarlayan lobar hematomlarla ilişkili olabileceği gibi, kanama olmaksızın da izlenebilir. Bu durumda CMB'ler, mikro-infaraktlar ve lökoansefalopatiyle ilişkili olması düşünülmektedir. IIB9'da fCAA için belirtildiği gibi APOE ε4 taşıyıcılığı amiloidozun yaygınlığı, ε2 taşıyıcılığı damar cidarı hasarı ve buna bağlı lobar hematom riski ile ilişkilidir. AH'de biriken temel amiloid türevi olan Aβ⁴²'nin tersine vasküler amiloid temel olarak Aβ₄₀'dir.

Serebral loblar tümü de tutulabileceği gibi en sık ve en şiddetli tutulan yapı oksipital lobdur. Derin gri madde yapıları korunur. sCAA'nın ender bir şekli hızlı seyirli kognitif yıkıma yolaçan (IID5 listesinde geçmektedir) ve serebral amiloid anjeitis adı verilen inflammatuar tipidir.

IIG3 listesi uygun bir zamanlamayla tanısı konulup müdahale edilebildiği takdirde geri dönüşlü olabilecek bir antite olmasından kaynaklanan önemi dolayısıyla tek başına NBH'yı içermektedir. NBH'ya alt beden yarısı parkinsonizmi tarzındaki motor sunumu dolayısıyla yukarda IIF2 listesinde değinilmişti. Triadın bileşenleri nihai aşamalarına ulaşmadan yapılacak bir şant operasyonunun başarı şansı büyüktür (Hebb ve Cusimano 2001). Bu nedenle kognitif bozukluk demansa, yürüme bozukluğu sandalyeye bağımlılığa ve inkontinans da sürekli bezlenmeye dönüşmeden müdahale edilmelidir (Saito et al., 2011). İskemik lökoensefalopatisiz ve midsagittal kesitte gergin korpus kallosumun saptandığı kranyal görüntüleme ve 30 cc'lik beyin-omurilik sıvısı tahliyesine olumlu cevap tanı koydurucudur. Tahliye sonrası iyilik hali 1 gün kadar sürebilir ve en nesnel olarak yürüyüşün bir ölçüde düzelmesi şeklindedir. Sfinkter kontrolünün de daha iyi olduğu hasta ve yakınları tarafından bildirilebilir. Kognitif iyiliği nesnel olarak belirlemek genellikle mümkün olmasa da hastaların 1 gün boyunca daha ilgili, daha istekli olmaları hasta yakınlarının dikkatini çekebilir.

IIG4 listesi, burda tüketmek mümkün olmayan sayısız sekonder nedenin biraraya getirilmiş şekli olan tek bir "Diğerleri" başlığını içermektedir. Buraya girebilecek antitelerin daha mutad olarak IIG6 listesine sokulacakken sıradışı bir şekilde yavaş seyirli olmaları nedeniyle IIG4'e dahil oldukları söylenebilir.

IIG5 listesi daha önce IIC listesinde yer almış ve yukarda sözedilmiş olan akut başlangıçlı demansları kapsamaktadır. VaD'in IIG listesinde ayrıntıyla tartışılması nedeniyle, bunlar arasından sadece birinden, stratejik inme demansından daha etraflı söz etmek uygun olacaktır. Stratejik infarktlar geniş boyutlu nörokognitif şebekelerin subkortikal bileşenlerini hasarlayarak bu şebekelerin diskoneksiyonuna neden olan görelî küçük fakat işlevsel olarak stratejik lokalizasyondaki infarktlardır (Grysiewicz ve Gorelick 2012). Baziler arter tepesinden tek bir gövdeyle çıkan talamoperforan arterlerin bu gövdesinin tıkanmasıyla gelişen bilateral medyal talamik infarktların prefrontal bağlantılı dorsomedyal çekirdekleri hasarlaması, posteriyor komunikan arter kökenli polar arterin tıkanması sonucu Papez devresinin bir parçası olan, mamiller cisimciklerden gelen fornixin hedefi talamik anterior grup çekirdeklerin hasarlanması veya kapsula interna genusunun en ventralinde bir lakuner infarktın anterior singulat korteks ile ventral kaudat başı arasındaki bağı kopartması bu stratejik lokalizasyonlara örnektir. Bu hastalar inme sonrası akut-subakut dönemlerde kognitif defisitlerini en ağır biçimde sergilerlerken, izleyen aylarda, nöroplastisite etkisiyle yaklaşık 1 yıl sürecek şekilde düzelmeye eğilimi sergilerler ve sonrasında ise statik bir kognitif sekel taşırlar. IIG6 listesi daha önce IID listesinde 3-11 arası listelenmiş olan hızlı seyirli sekonder demansları kapsar.

Liste III: Hafif Kognitif Bozukluk

Hafif kognitif bozukluk (MCI) listesi (Liste III) revize Petersen kriterleri uyarınca dallanıp MCI alttiplerini belirledikten sonra, NIA-AA MCI kriterlerine göre "Alzheimer hastalığına bağlı MCI" (AH-MCI) ve diğer antitelere bağlı MCI'ların ayırıcı tanısını amaçlamaktadır.

Liste III'te olmanın koşulu Liste I'de mental durum muayenesi ve/veya nöropsikolojik muayene ile MCI tanısının konulmuş olması olduğuna göre bu aşamada atılması gereken ilk adım bu muayenelerin ortaya koyduğu kognitif

bozulmanın profiline karar vermektir. Bu amnestik (aMCI) veya non-amnestik (naMCI) çekirdekli bir kognitif ptofil olabilir. İkinci adım ise saptanan çekirdeğin çoğul bozukluklar arasında mı (multi domen MCI [mdMCI]) yokda izole mi (tek domen MCI [sdMCI]) olduğunu belirlemektir. Bu adımlar revize Petersen kriterlerine göre 4 MCI alttipini belirlemiş olacaktır (Petersen et al., 2001).

Bu 4 alttipin her biri farklı ihtimaliyet düzeylerinde farklı antitelerin öngörücüleridir. Örneğin, AH atipik formları da gözönüne alındığında bunların her biriyle sunulabileceği gibi, tipik formu düşünüldüğünde en sıklıkla sd-aMCI sunumunun AH ilintili olması muhtemeldir. Bunu gibi dilsel varyant FTD'lerin en sıklıkla sd-naMCI, PH ilintili MCI (PH-MCI) ve vasküler kognitif bozukluğun (VKB) md-naMCI şeklinde sunulmaları beklenir.

MSS'yi ve zihinsel işlevleri etkileyebilecek her hangi bir neden (nörolojik, psikiyatrik, sistemik nedenler [sekonder nedenler]), demans şiddetinde olması gerekmeksizin saptanabilir bir kognitif bozukluğa neden olduğu takdirde MCI kriterlerini de otomatik olarak dolduracaktır. Bu sekonder nedenler non-kognitif özellikleriyle zaten tanıları konulmuş ise kognitif bileşenleri olan MCI ayrıca bir ayırıcı tanı güçlüğü yaratmayacaktır (örn., Parkinson hastalığı seyrinde kognitif bozukluk: PH-MCI).

Sonraki adımda amiloidoz delillerinin gösterilmesi MCI'nın AH ilintili olduğunu ortaya koyacaktır (IIIA). NIA-AA kriterleri bu adımdan sonra nöronal hasar delillerinin de pozitif olması durumunda "yüksek ihtimalli", bu incelemenin negatif olması veya yapılamaması durumunda "orta ihtimalli" AH-MCI alt tanıları belirtmektedir (Albert et al., 2011).

Amiloidoz delillerinin negatif olduğu durumda mevcut tanı kriterlerinin demansı şart koştuğu sinsi başlangıçlı AH dışı antiteleri düşünmek gerekir. Bu antitelerde de aynı AH'de olduğu gibi biyoişaretleyici yetersizliği nedeniyle demans öncesi evrenin iyi tanınamamış olduğu düşünülebilir. Bunların ikisi üzerlerinde henüz bir uzlaşımın olduğu söylenemese de LCD ve FTD'dir. Örneğin LCD'deki kognitif bozukluk demans şiddetinde olması gerekmeksizin sergilediği Parkinsonizm ve diğer α -SN özellikleriyle (bkz. IIF3) ve biyoişaretleyici yardımıyla LC-MCI veya diğer bir ismiyle pre-LCH tanısı koydurabilir (IIIB) (Fujishiro et al., 2013 b). Burda kullanılacak spesifik biyoişaretleyiciler SPECT ile kardiyak MIBG ve serebral DAT taramadır. Demanssız hastalarda FDG-PET ile primer vizüel korteks hipometabolizmasının LCD'ye dönüşümün öngörücüsü olduğu ileri sürülmüştür (Fujishiro et al., 2013 a).

FTD'nin demans öncesi evresi için (prodromal dvFTD) işlevsellik bozulmaksızın alışlageldik sosyal davranışta gözlenen değişikliği tanımlamak üzere "hafif davranışsal bozukluk" (MBI) terimi önerilmiştir (IIIC) (Taragano et al., 2009). Bu bireyler klasik nöropsikolojik bataryalarda yürütücü işlevler testleri dahil normal performans gösterebilirler. Dolayısıyla MBI'lı bireyleri nesnel olarak saptayabilmek için bataryalara karar verme ve zihin teorisi testleri gibi sosyal kognisyon testlerinin de dahil edilmesi gerekir.

AH de dahil tüm sinsi başlangıçlı nörodejeneratif hastalıkların famiyal formlarının mutasyonlarını taşıyan bireyler demans geliştirmeden önce bir evrede MCI kriterlerini dolduran kognitif bozukluk sergileyebilirler (IIID). Bu tanı endeks olgunun aile bireylerinin genetik ve nöropsikolojik olarak taranmasıyla konulabilir.

IIIE listesi IIG listesinin demans şiddetinde olmayan kognitif bozukluk sergileyen hastaları kapsayan aynıdır diye düşünülebilir. "Vasküler kognitif bozukluk" (VKB) serebrovasküler hastalıklar ilintili kognitif bozukluğu demans şiddetini aramaksızın tümüyle kapsayan bir terim olarak giderek yaygın bir kullanım bulmuştur (Jellinger 2013). Kognitif bozukluk demans şiddetine ulaştıktan sonra cerrahi müdahalenin kognitif açıdan çok da yüzgüldürücü

olmadığı NBH'yı MCI aşamasında yakalayıp müdahale etmek önem taşımaktadır. Yaşlılık depresyonu demans düzeyine kıyasla çok daha sıklıkla MCI'ya yolaçacaktır. Saf depresif MCI anti-depresan tedaviye cevap verirken depresyonla birlikte sunulmuş olan AH-MCI'da depresif belirtiler düzelirken MCI sebat edecektir. MSS'yi etkileyen tüm sistemik hastalıklar (örn., karaciğer yetmezliği, Hashimoto tiroiditi) demanstan daha sıklıkla konfüzyonel durum veya MCI'ya neden olurlar. MCI tanısı için kullanılan kriterler (bir veya birden fazla alanda veya testte bozukluk) ve bozukluğun tanımında kullanılan kesme noktasına (1, 1.5 veya 2 standart sapma) göre PH'lı hastalar en erken dönemde %25-90 arasında değişen oranlarda MCI düzeyinde kognitif bozukluk sergilerler (Litvan et al., 2012 ve Liepelt-Scarfone et al., 2011). Multipl skleroz, epilepsi gibi nörolojik, şizofreni, obsesif-kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıkları olan bireyler nöropsikolojik muayeneden geçirildikleri takdirde MCI kriterlerini dolduracak kognitif bozukluk taşıyor olmaları kuvvetle muhtemeldir.

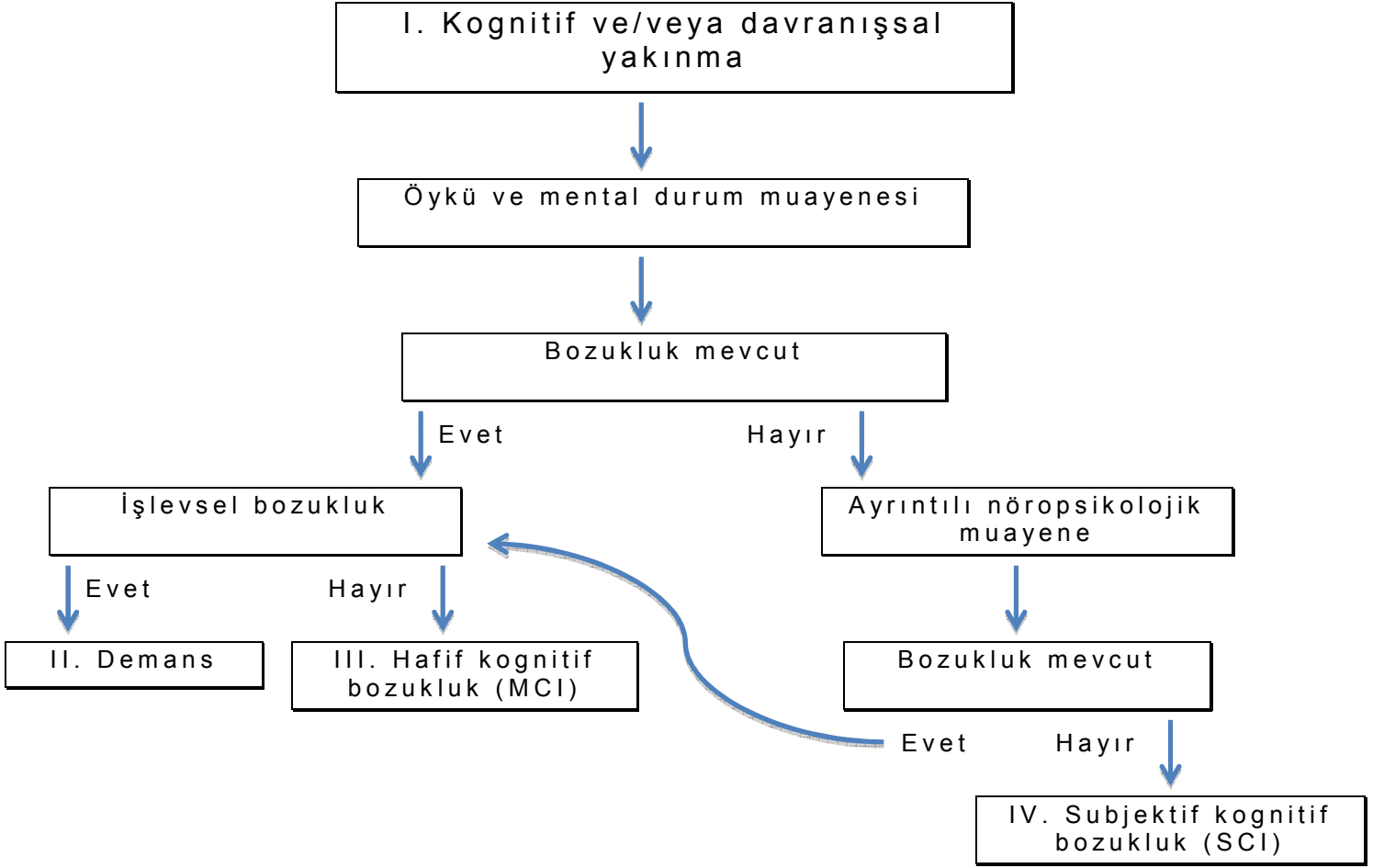
Liste IV: Subjektif Kognitif Bozukluk

Subjektif kognitif bozukluk (SCI) kavramı, özellikle de bellek bozukluğu yaşlılıkta doğal karşılanan, bir hastalığa karşılık gelmesi beklenmeyen bir durum iken öncelikle, özellikle de kentli nüfusta AH konusundaki duyarlılığın artması, son yıllarda ise AH'nin demans öncesi evrelerinin biyoışretleyiciler yardımıyla tanınır olmasıyla giderek artan bir önem kazanmaktadır. SCI'lı bireyler giderek daha fazla tıbbi yardım arar olmuşlardır. NIA-AA kriterleri ilk iki listede demans ve MCI'yı önce birer sendrom olarak tanıyıp sonra biyoışretleyiciler yardımıyla AH açısından ihtimaliyet düzeyini belirleyen bir akıl yürütme sergilerken SCI için farklı bir tutum alınmıştır (Sperling et al., 2011). Üçüncü listede "pre-klinik AH" biyoışretleyiciler yardımıyla doğrudan tanımlanmaktadır. Bu kriterlere göre kognitif açıdan tümüyle normal bir kişide sadece amiloid işretleyicilerinin pozitif olduğu durum (serebral amiloidozis) evre I, hem amiloidhem de nöronal hasar (nörodejenerasyon) delillerinin saptandığı yine kognitif açıdan normal birey evre II'ye karşılık gelmektedir. SCI'ya karşılık gelebilecek MCI düzeyine ulaşmayan "belli belirsiz kognitif bozulma" evre II'ye eklendiğinde ise birey evre III olarak sınıflanmaktadır. Bu haliyle NIA-AA "pre-klinik AH" kriterleri risk altındaki bireylerin AH açısından taranmaları araştırma çalışmalarında kullanışlı olabilir. Bu risk altında bireylerin bir kısmı ayrıntılı bir nöropsikolojik muayene sonrası tümüyle normal kognisyona sahip olarak değerlendirilebilirler. Normal kognisyona sahip bu bireyler biyoışretleyici değerlendirmesi sonrasında ise evre I veya evre II olarak sınıflandırılacakları gibi her iki biyoışretleyici grubunun da negatif olması durumunda "AH yok" veya evre 0 olarak da sınıflanabilirler (Sperling et al., 2013). Yukarıda daha önce sözedildiği gibi, bu ayırıcı tanı algoritması bir erişkin davranış nörolojisi polikliniğine farklı şiddetlerde olabilecek bir kognitif yakınmayla başvuruyu ön kabul olarak aldığından SCI'yı aynı demans ve MCI gibi ayırıcı tanısı gereken bir sendrom gibi değerlendirmektedir (Stewart 2012). Bu nedenle bir klinik pratik ortamında liste IV daha kullanışlı olabilir.

SCI'lı bireylerin uzunlamasına izlendiklerinde nöropsikolojik olarak uzun yıllar normal aralıkta performans göstermelerine rağmen bireysel performanslarının düşebildiği bildirildiğinden bu bireyleri izlemek önemlidir (Scheef et al., 2012). SCI'nın yenilikle başa çıkma güçlüğü, bu güçlüğü aşinalık stratejisi ile kompanse etmek oduğunu ileri süren kognitif modeller bulunmaktadır (Wilson et al., 2006). Buna göre yaşla ilintili bellek problemlerinin öğrenilecek enformasyonun zamansal ve mekansal bağlamsal ayrıntılarının kaydedilemeyip sadece enformasyon unsurlarının kaydedilmesi

olduğu söylenebilir.Elimizdeki mevcut bellek testleri bu kompensasyon stratejisini tespit edebilecek Şekilde dzenlenmemiŐlerdir. Yukardaki varsayım doğruysa bu bireylerin defisitlerinin objektif olarak saptanabilmesi için aşinalık ve bağlamsal hatırlama sorunsalına da hitap edebilecek yeni testler geliŐtirilebildiđi takdirde SCI'lı bireylerin en azından bir kısmı artık "subjektif" olarak sınıflanamayacağından ileride bu bireylere farklı bir isim bulmak gerekecektir.

Liste IV'teki ilk dallanma NIA-AA'de evre I'e karşılık gelen sadece amiloidoz delillerinin varlığıdır. Ancak NIA-AA'de evre I normal kognisyonu Şart koŐtuđundan IV-A tanısı "Tesadüfi SCI - evre I pre-klinik AH birlikteliği" olarak tanımlanmıştır. Evre II (hem amiloidoz, hem nörodejenerasyon delilleri) + SCI NIA-AA'de otomatikman evre III olduğu için liste IV'te evre II yoktur ve IV-B tanısı evre III'e karşılık gelmektedir.IV-B'nin "yaşla ilintili unutkanlık" (AAMI) tanısına karşılık geldiği de ileri sürülebilir (Crook et al., 1986).NIA-AA AH tanısına odaklı olduğu için amiloidozu Şart koşan bir bakıŐa sahiptir. Oysa ki gerçek hayatta, örneğin risk altındaki bireylerin taramalarında hiç de seyrek olmayarak amiloidozun negatif, nörodejenerasyonun ise pozitif olduğu durumlara raslanılmaktadır (IV-C). Bu bireyler "non-Alzheimer patoloji kuŐkusu" teriminin İngilizce kısaltması olan SNAP adıyla etiketlenmektedirler (Sperling et al., 2013). İsminden de anlaŐılacađı gibi SNAP tanısı alan bireylerin yeterince izlendikleri takdirde AH dışı nörodejeneratif hastalıklara evrilebilmelerimuhtemeldir. Hem amiloidoz hem de nörodejenerasyon delillerinin negatif olması (IV-D) ise SCI'nın non-dejeneratif olduğunu gösterir ki böylesi bir ayırıcı tanı eforu sonrası ulaşılan IV-D tanısı artık kullanımdan kalkmıŐ olan "selim yaşlılık unutkanlığı" terimini (Kral 1962) yeniden canlandırabilir.



II. Demans

Geç yaşta, sinsi başlangıçlı, yavaş ilerleyici seyirli, episodik bellek bozukluğu çekirdekli çoğul kognitif bozuklukların saptandığı, eşlikçi sunum bulgularının (davranışsal, motor, otonom gibi) mevcut olmadığı, diğer demans nedenlerinin ekarte edilebildiği tipik öykü ve muayene bulguları.

Evet

IIA. Muhtemel Alzheimer hastalığı
(NIA-AA PRAD)

Biyoişaretleyici
tarama

Amiloidoz ve nörodejenerasyon
işaretleyicileri pozitif

Evet

1/2
pozitif

Hayır

Yüksek
ihtimalli AH
demansı
(NIA-AA-DAD)

Orta ihtimalli
AH demansı
(NIA-AA-
intDAD)

Düşük
ihtimalli AH
demansı
(NIA-AA-
nonDAD)

Hayır

Atipik özellik başlangıç yaşıyla
ilintili

Evet

Hayır

IIB. Genç
Başlangıçlı
Demanslar

Evet

Hayır

Atipik özellik akut başlangıçla
ilintili

IIC. Akut
Başlangıçlı
Demanslar

Evet

Hayır

Atipik özellik hızlı seyirle ilintili

IID. Hızlı
Seyirli
Demanslar

Evet

Hayır

Atipik özellik bellek dışı kognitif
sunumla ilintili

IIE. Bellek Dışı
Kognitif Çekirdekli
Demanslar

Evet

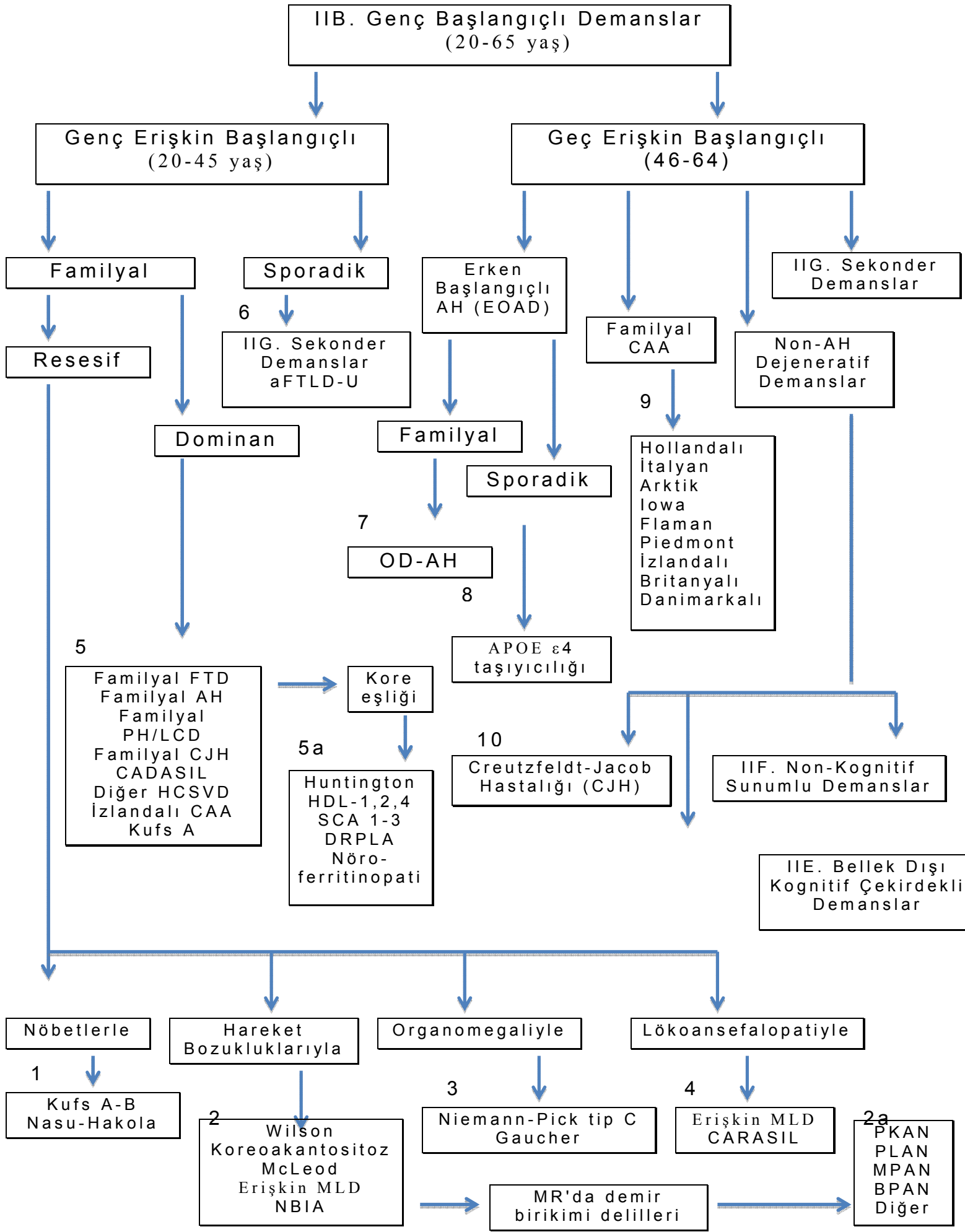
Hayır

Atipik özellik non-kognitif
sunumla ilintili

IIF. Non-Kognitif
Sunumlu Demanslar

Atipik özellik diğer nörolojik/sistemik demans
nedenlerinin mevcudiyeti ile ilintili

IIG. Sekonder
Demanslar



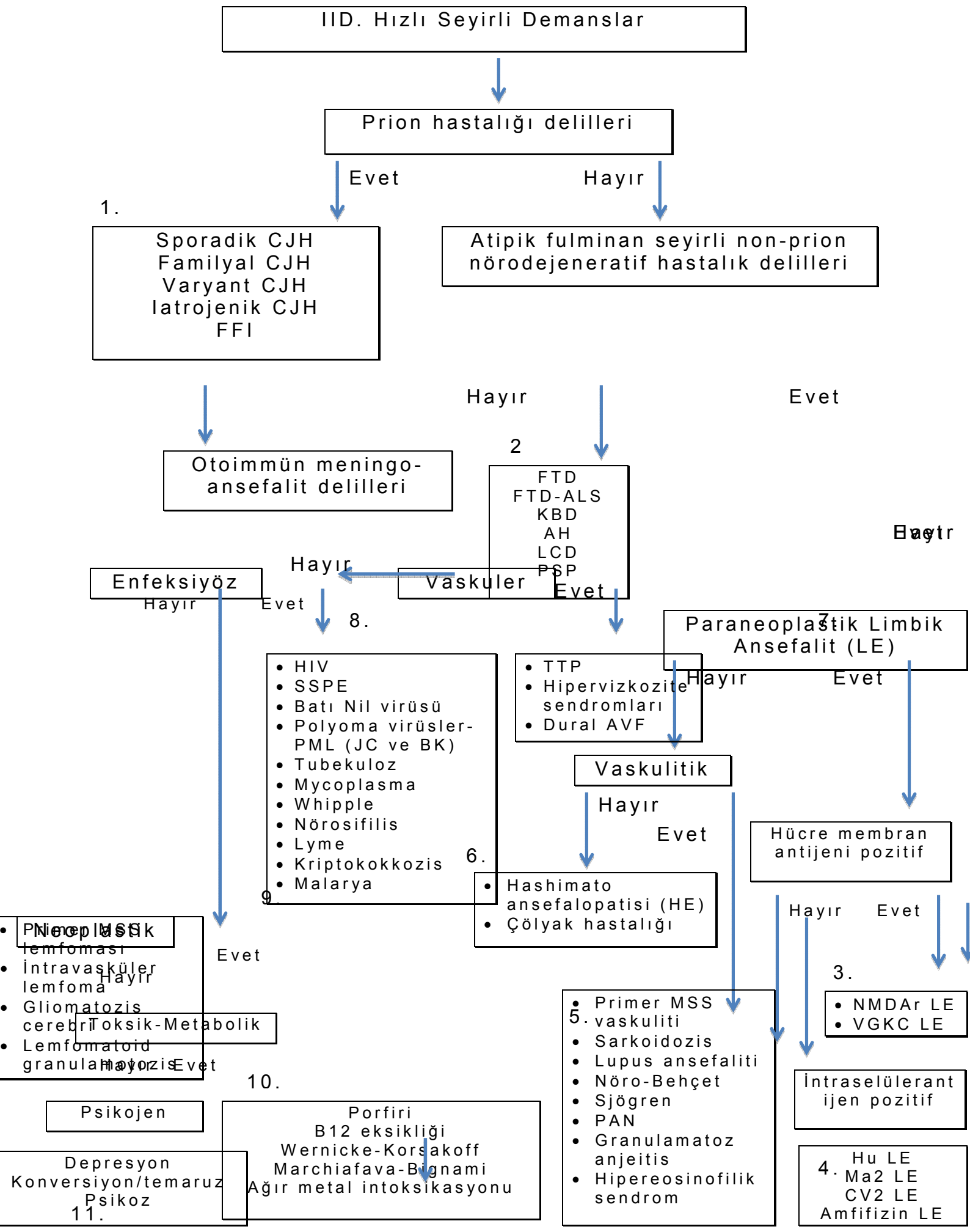
IIC. Akut Başlangıçlı Demanslar

Statik Seyirli

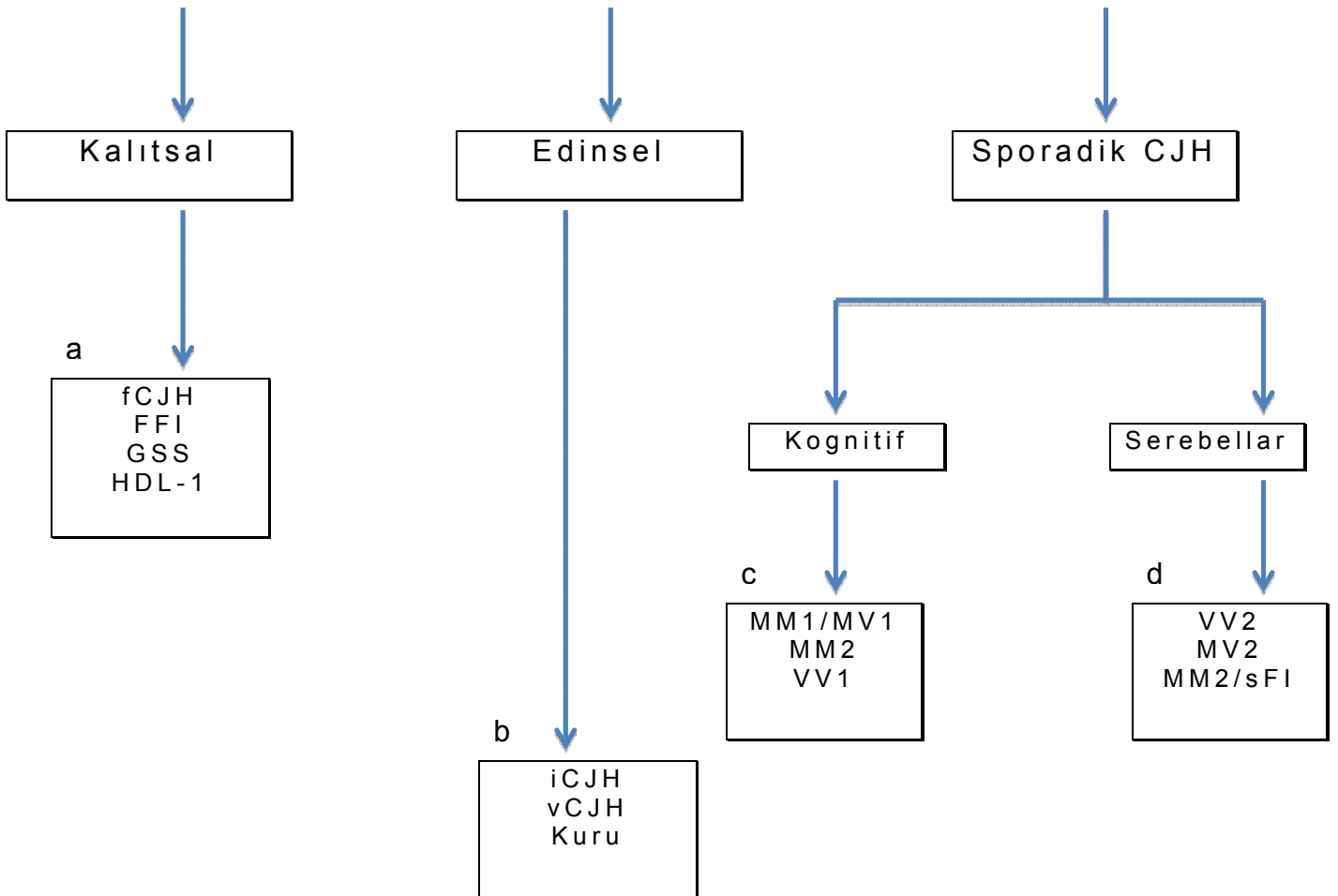
Travmatik Beyin Hasarı
Anoksik Ansefalopati
Hemorajik İnme
Stratejik Serebral Enfarktüs
Dural arterio-venöz fistül
Wernicke-Korsakoff Hastalığı

Progresif Seyirli

Enfeksiyöz Meningo-ansefalitler
Enflammatuar/otoimmün meningo-
ansefalitler
İntrakranyal Yer Kaplayıcı Lezyonlar
Hashimoto Ansefalopatisi
Karaciğer Ansefalopatisi



IID1. Prion Hastalıkları



IIE. Bellek Dışı Kognitif Çekirdekli Demanslar

Progresif dil bozukluğu - Primer progresif afazi (PPA)

Evet

Hayır

Agramatizm

Progresif görsel-mekansal bozukluk

Evet

Hayır

Evet

Hayır

Agramatik varyant PPA

1
Posterior Kortikal Atrofi (PKA)

4

Tek kelime anlama bozukluğu

Biyoişaretleyici tarama

Progresif Yürütücü Bozukluk

Evet

Hayır

Evet

Evet

Hayır

2
Semantik varyant PPA

Amiloidoz delilleri

Eşlikçi emosyonel/davranışsal bulgular

Kelime bulma güçlüğü, fonolojik hatalar

Evet Hayır
AH-PKA

Evet Hayır

Progresif apraksi

3
Logopenik varyant PPA

LCD CJH

Eşlikçi motor bulgular

7
Kortikobazal sendrom (KBS)

Biyoişaretleyici tarama

5
Davranışsal varyant FTD

6
PHD
LCD
PSP
KBD
HH
VaD
NPH

Biyoişaretleyici tarama

Amiloidoz delilleri

Evet Hayır
AH ilintili IvPPA non-AH IvPPA

AH ilintili KBS

Evet

Hayır

Familyal

Evet

MAPT

Hayır

TDP-43-opati

KBD
PSP
FTLD

8
Evet
MAPT
PGRN
C9orf72
CSF1R

Evet
PGRN
C9orf72

Familyal

Familyal

Hayır

Tauopati

Hayır

IIF. Non-Kognitif Sunumlu Demanslar

Davranışsal/emosyonel sunum

Evet

Hayır

1

Davranışsal varyant
FTD (dvFTD)

Motor sunum

Evet

Hayır

Parkinsonizm

Psikotik
sunum

Evet

Hayır

11

C9orf72
aFTLD

Alt beden yarısı

Serebellar sendrom

Evet

Hayır

Hayır

Evet

2
VaD
NPH

Piramidal sendrom

Evet Hayır

α SN-pati
özellikleri

Asimetrik/vertikal

Evet

Hayır

Evet

Hayır

Evet

Hayır

2
VaD
NPH

7
FTD-ALS

Kore

9
MSA-C

α SN-pati
özellikleri

Evet

Hayır

Evet

Hayır

3
LCD
PHD
MSA-P

4
KBS

Aksiyel

8
Huntington
HDL-1,2,4
SCA 1-3
DRPLA
Nöro-
ferritinopati
Nöro-
akantositozlar
NBAI

10
DRPLA
SCA
GSS
VV2/MV2-CJH

3
LCD
PHD
MSA-P

4
KBS

α SN-pati
özellikleri

Evet

Hayır

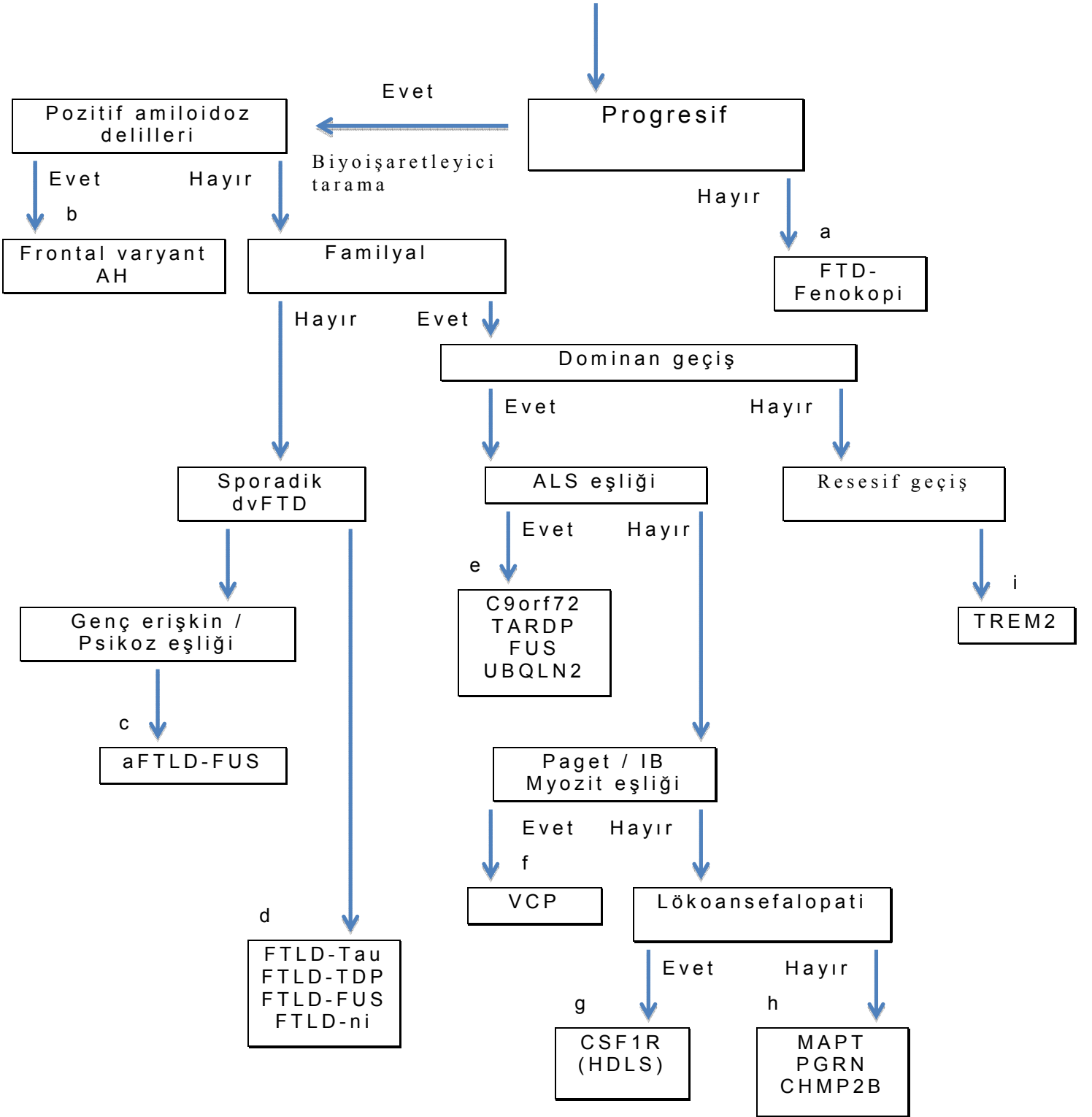
5

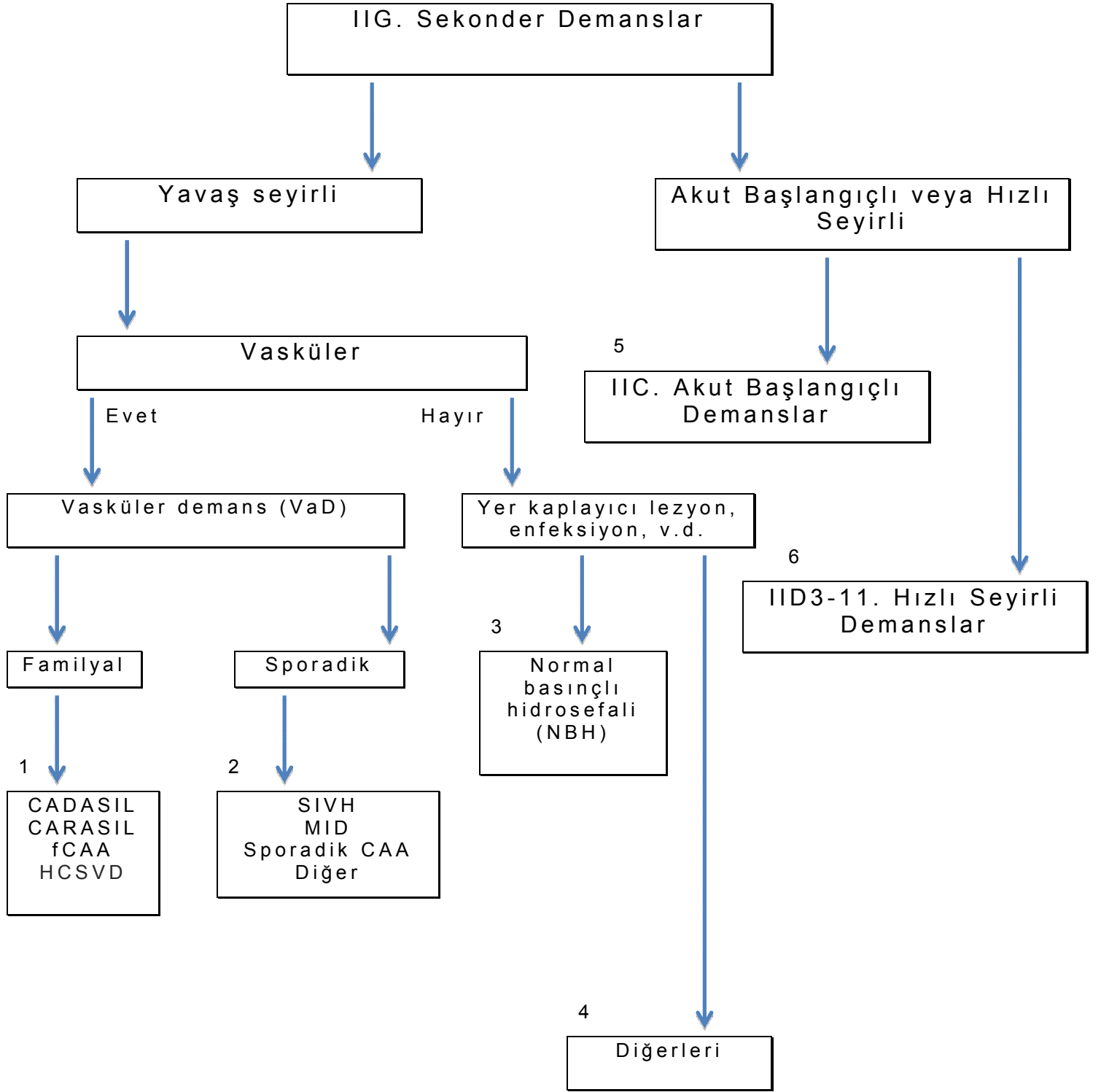
MSA-P

6

PSP

IIF1. Davranışsal varyant FTD
(dvFTD)





III. Hafif Kognitif Bozukluk (MCI)

Nöropsikooji

Bellek Bozukluğu

Evet

Hayır

Amnestik MCI (aMCI)

non-amnestik MCI (naMCI)

Nöropsikooji

Nöropsikooji

Multipl kognitif bozukluk

Multipl kognitif bozukluk

Evet

Hayır

Evet

Hayır

Çoğul alan aMCI (md-aMCI)

Tek alan aMCI (sd-aMCI)

Çoğul alan naMCI (md-naMCI)

Tek alan naMCI (sd-naMCI)

Sekonder nedenler

Biyoişaretleyici tarama

Hayır

Evet

E

Amiloid birikimi delilleri

Evet

Hayır

A

Prodromal AH (AD-MCI)

α -SN delilleri

Evet

Hayır

VKB
NBH
PH-MCI
Depresyon
Diğer nörolojik
Sistemik
Diğer psikiyatrik

Nöronal hasar delilleri

Prodromal LCH

Hafif davranışsal bozukluk (MBI)

Evet

Hayır

Evet

Hayır

C

D

Yüksek ihtimalli AD-MCI

Orta ihtimalli AD-MCI

Prodromal dvFTD

Famlyal nörodejeneratif hastalık mutasyon taşıyıcılığı

IV. Subjektif Kognitif Bozukluk (SCI)

Biyoişaretleyici tarama

Amiloid birikimi delilleri

Evet

Hayır

Nörodejenerasyon delilleri

Nörodejenerasyon delilleri

Hayır

Evet

Evet

Hayır

IVA. Raslantısal Evre I Pre-klinik Alzheimer hastalığı (PCAD-I)

IVC. Muhtemel non-Alzheimer patoloji (SNAP)

IVD. Non-dejeneratif SCI

IVB. Evre III Pre-klinik Alzheimer hastalığı (PCAD-III)

Aşağıdakilerden biri veya birkaçı mevcut:
• REM-UDB
• Kronik konstipasyon
• Anosmia

Biyoişaretleyici tarama

Pre-klinik LCH

Referanslar

- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270-9.
- Alden D, Austin C, Sturgeon R. A correlation between the Geriatric Depression Scale long and short forms. *J Gerontol*. 1989 Jul;44(4):P124-5.
- Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry*. 1988 Feb 1;23(3):271-84.
- Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*. 2007 Oct;130(Pt 10):2636-45.
- Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013 Jan 29;80(5):496-503.
- Arsov T, Smith KR, Damiano J, Franceschetti S, Canafoglia L, Bromhead CJ, et al. Kufs disease, the major adult form of neuronal ceroid lipofuscinosis, caused by mutations in CLN6. *Am J Hum Genet*. 2011 May 13;88(5):566-73.
- Bajaj N, Hauser RA, Grachev ID. Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (123I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Mar 13.
- Barash JA. Clinical features of sporadic fatal insomnia. *Rev Neurol Dis*. 2009 Summer;6(3):E87-93.
- Biffi A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J Clin Neurol*. 2011 Mar;7(1):1-9.
- Boeve BF, Molano JR, Ferman TJ, Smith GE, Lin SC, Bieniek K, et al. Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in an aging and dementia cohort. *Sleep Med*. 2011 May;12(5):445-53.
- Brown P, Brandel JP, Preece M, Sato T. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: the waning of an era. *Neurology*. 2006 Aug 8;67(3):389-93.
- Brown P, Brandel JP, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis*. 2012 Jun;18(6):901-7.
- Capellari S, Strammiello R, Saverioni D, Kretschmar H, Parchi P. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease and fatal familial insomnia: insights into phenotypic variability and disease pathogenesis. *Acta Neuropathol*. 2011 Jan;121(1):21-37.
- Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Feb;83(2):124-37.
- Cohen-Mansfield J, Werner P, Watson V, Pasis S. Agitation among elderly persons at adult day-care centers: the experiences of relatives and staff members. *Int Psychogeriatr*. 1995 Fall;7(3):447-58.
- Crook TH, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S: Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change - Report of a National Institute of Mental Health work group. *Dev Neuropsychol* 2: 261-276, 1986
- Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol*. 2012 Feb;11(2):170-8.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994 Dec;44(12):2308-14.
- DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011 Oct 20;72(2):245-56.
- Derouesne C, Thibault S, Lagha-Pierucci S, Baudouin-Madec V, Ancrì D, Lacomblez L. Decreased awareness of cognitive deficits in patients with mild dementia of the Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999 Dec;14(12):1019-30.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1621-6.
- Federico A, Di Donato I, Bianchi S, Di Palma C, Taglia I, Dotti MT. Hereditary cerebral small vessel diseases: a review. *J Neurol Sci*. 2012 Nov 15;322(1-2):25-30.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.

- Fujishiro H, Iseki E, Kasanuki K, Chiba Y, Ota K, Murayama N, et al. A follow up study of non-demented patients with primary visual cortical hypometabolism: Prodromal dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci.* 2013 Jul 26.
- Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, Kasanuki K, Chiba Y, Ota K, et al. Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics.* 2013 Jun;13(2):128-38.
- Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997;11 Suppl 2:S33-9.
- Galimberti D, Fenoglio C, Serpente M, Villa C, Bonsi R, Arighi A, et al. Autosomal Dominant Frontotemporal Lobar Degeneration Due to the C9ORF72 Hexanucleotide Repeat Expansion: Late-Onset Psychotic Clinical Presentation. *Biol Psychiatry.* 2013 Sep 1;74(5):384-91.
- Gambetti P, Parchi P, Chen SG. Hereditary Creutzfeldt-Jakob disease and fatal familial insomnia. *Clin Lab Med.* 2003 Mar;23(1):43-64.
- Gambetti P, Parchi P, Petersen RB, Chen SG, Lugaresi E. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: clinical, pathological and molecular features. *Brain Pathol.* 1995 Jan;5(1):43-51.
- Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol.* 2008 Jul;64(1):97-108.
- Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord.* 2007 Jan;22(1):41-7.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011 Sep;42(9):2672-713.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011 Mar 15;76(11):1006-14.
- Govert F, Schneider SA. Huntington's disease and Huntington's disease-like syndromes: an overview. *Curr Opin Neurol.* 2013 Aug;26(4):420-7.
- Grysiewicz R, Gorelick PB. Key neuroanatomical structures for post-stroke cognitive impairment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012 Dec;12(6):703-8.
- Guerreiro R, Bilgic B, Guven G, Bras J, Rohrer J, Lohmann E, et al. A novel compound heterozygous mutation in TREM2 found in a Turkish frontotemporal dementia-like family. *Neurobiol Aging.* 2013 Jul 17.
- Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogava E, Majounie E, et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013 Jan 10;368(2):117-27.
- Guerreiro RJ, Lohmann E, Bras JM, Gibbs JR, Rohrer JD, Gurunlian N, et al. Using exome sequencing to reveal mutations in TREM2 presenting as a frontotemporal dementia-like syndrome without bone involvement. *JAMA Neurol.* 2013 Jan;70(1):78-84.
- Hauser RA, Grosset DG. [123I]FP-CIT (DaTscan) SPECT brain imaging in patients with suspected parkinsonian syndromes. *J Neuroimaging.* 2012 Jul;22(3):225-30.
- Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery.* 2001 Nov;49(5):1166-84; discussion 84-6.
- Hilton DA. Pathogenesis and prevalence of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Pathol.* 2006 Jan;208(2):134-41.
- Hornberger M, Piguet O, Kipps C, Hodges JR. Executive function in progressive and nonprogressive behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology.* 2008 Nov 4;71(19):1481-8.
- Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 2010 Jan;9(1):119-28.
- Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment-a critical update. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:17.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991 Dec;14(6):540-5.
- Jung HH, Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:68.
- Katzman R, Brown T, Fuld P, Peck A, Schechter R, Schimmel H. Validation of a short Orientation-Memory-Concentration Test of cognitive impairment. *Am J Psychiatry.* 1983 Jun;140(6):734-9.

- Kertesz A, Davidson W, Fox H. Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci.* 1997 Feb;24(1):29-36.
- Kipps CM, Hodges JR, Hornberger M. Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: recent developments and clinical implications of the 'bvFTD phenocopy syndrome'. *Curr Opin Neurol.* 2010 Dec;23(6):628-32.
- Knight R. Epidemiology of variant CJD. *Dev Biol (Basel).* 2002;108:87-92.
- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001 May 8;56(9):1143-53.
- Kokmen E, Naessens JM, Offord KP. A short test of mental status: description and preliminary results. *Mayo Clin Proc.* 1987 Apr;62(4):281-8.
- Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J.* 1962 Feb 10;86:257-60.
- Kruer MC, Boddart N. Neurodegeneration with brain iron accumulation: a diagnostic algorithm. *Semin Pediatr Neurol.* 2012 Jun;19(2):67-74.
- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969 Autumn;9(3):179-86.
- Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, Wilson SM, Seeley WW, DeArmond SJ, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol.* 2011 Aug;70(2):327-40.
- Liepert-Scarfone I, Graeber S, Feseker A, Baysal G, Godau J, Gaenslen A, et al. Influence of different cut-off values on the diagnosis of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011;2011:540843.
- Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012 Mar;27(3):349-56.
- Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol.* 2009 Jan;117(1):15-8.
- Mackenzie IR, Neumann M, Cairns NJ, Munoz DG, Isaacs AM. Novel Types of Frontotemporal Lobar Degeneration: Beyond Tau and TDP-43. *J Mol Neurosci.* 2011 May 21.
- Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res.* 1991 Aug;38(2):143-62.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005 Dec 27;65(12):1863-72.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984 Jul;34(7):939-44.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):263-9.
- Mehta SG, Khare M, Ramani R, Watts GD, Simon M, Osann KE, et al. Genotype-phenotype studies of VCP-associated inclusion body myopathy with Paget disease of bone and/or frontotemporal dementia. *Clin Genet.* 2013 May;83(5):422-31.
- Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, Collie D, Summers DM, Almonti S, et al. MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology.* 2009 Jun 9;72(23):1994-2001.
- Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006 Nov;21(11):1078-85.
- Moore RC, Xiang F, Monaghan J, Han D, Zhang Z, Edstrom L, et al. Huntington disease phenocopy is a familial prion disease. *Am J Hum Genet.* 2001 Dec;69(6):1385-8.
- Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993 Nov;43(11):2412-4.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):695-9.

- 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 Dec;51(6):1546-54.
- Neumann H, Daly MJ. Variant TREM2 as risk factor for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):182-4.
- Nishioka K, Wider C, Vilarino-Guell C, Soto-Ortolaza AI, Lincoln SJ, Kachergus JM, et al. Association of alpha-, beta-, and gamma-Synuclein with diffuse lewy body disease. *Arch Neurol*. 2010 Aug;67(8):970-5.
- Noskova L, Stranecky V, Hartmannova H, Pristoupilova A, Baresova V, Ivanek R, et al. Mutations in DNAJC5, encoding cysteine-string protein alpha, cause autosomal-dominant adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis. *Am J Hum Genet*. 2011 Aug 12;89(2):241-52.
- Orimo S, Suzuki M, Inaba A, Mizusawa H. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jun;18(5):494-500.
- Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Martinez-Corral M, et al. PDD-Short Screen: a brief cognitive test for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Mar 15;25(4):440-6.
- Parchi P, Castellani R, Capellari S, Ghetti B, Young K, Chen SG, et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 1996 Jun;39(6):767-78.
- Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol*. 1999 Aug;46(2):224-33.
- Parchi P, Strammiello R, Giese A, Kretzschmar H. Phenotypic variability of sporadic human prion disease and its molecular basis: past, present, and future. *Acta Neuropathol*. 2011 Jan;121(1):91-112.
- Paterson RW, Takada LT, Geschwind MD. Diagnosis and treatment of rapidly progressive dementias. *Neurol Clin Pract*. 2012 Sep;2(3):187-200.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001 Dec;58(12):1985-92.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:65-9.
- Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Jr., Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*. 1982 May;37(3):323-9.
- Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, Rutherford NJ, Finch N, Soto-Ortolaza A, et al. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet*. 2012 Feb;44(2):200-5.
- Ramadan H, Al-Din AS, Ismail A, Balen F, Varma A, Twomey A, et al. Adult neuronal ceroid lipofuscinosis caused by deficiency in palmitoyl protein thioesterase 1. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):387-8.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2456-77.
- Renton AE, Majounie E, Waite A, Simon-Sanchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. 2011 Oct 20;72(2):257-68.
- Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol*. 2010 Aug;9(8):793-806.
- Saito M, Nishio Y, Kanno S, Uchiyama M, Hayashi A, Takagi M, et al. Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2011 Jan;1(1):202-11.
- Sampson EL, Warren JD, Rossor MN. Young onset dementia. *Postgrad Med J*. 2004 Mar;80(941):125-39.
- Scheef L, Spottke A, Daerr M, Joe A, Striepens N, Kolsch H, et al. Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. *Neurology*. 2012 Sep 25;79(13):1332-9.
- Schneider SA, Bhatia KP. Excess iron harms the brain: the syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *J Neural Transm*. 2013 Apr;120(4):695-703.
- Seelaar H, Rohrer JD, Pijnenburg YA, Fox NC, van Swieten JC. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 May;82(5):476-86.

- Smith KR, Dahl HH, Canafoglia L, Andermann E, Damiano J, Morbin M, et al. Cathepsin F mutations cause Type B Kufs disease, an adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Mol Genet.* 2013 Apr 1;22(7):1417-23.
- Smith KR, Damiano J, Franceschetti S, Carpenter S, Canafoglia L, Morbin M, et al. Strikingly different clinicopathological phenotypes determined by progranulin-mutation dosage. *Am J Hum Genet.* 2012 Jun 8;90(6):1102-7.
- Snowden JS, Rollinson S, Lafon C, Harris J, Thompson J, Richardson AM, et al. Psychosis, C9ORF72 and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Oct;83(10):1031-2.
- Snowden JS, Rollinson S, Thompson JC, Harris JM, Stopford CL, Richardson AM, et al. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain.* 2012 Mar;135(Pt 3):693-708.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):280-92.
- Sperling RA, Karlawish J, Johnson KA. Preclinical Alzheimer disease-the challenges ahead. *Nat Rev Neurol.* 2013 Jan;9(1):54-8.
- Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1992 Spring;4(2):134-9.
- Stewart R. Subjective cognitive impairment. *Curr Opin Psychiatry.* 2012 Nov;25(6):445-50.
- Synofzik M, Maetzler W, Grehl T, Prudlo J, Vom Hagen JM, Haack T, et al. Screening in ALS and FTD patients reveals 3 novel UBQLN2 mutations outside the PXX domain and a pure FTD phenotype. *Neurobiol Aging.* 2012 Dec;33(12):2949 e13-7.
- Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, Sarasola DR, Serrano CM, Lon L, et al. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *J Clin Psychiatry.* 2009 Apr;70(4):584-92.
- Tariot PN; Mack JL; Patterson MB; Edland SD; Weiner M; Fillenbaum G; Blazina L; Teri L; Rubin E; Mortimer J; Stern Y. Blessed G; Tomlinson B; Roth M. Herndon RM. Blessed dementia rating scale [BDRS] CERAD version (1995). *Handbook of Neurologic Rating Scales.* New York: Demos Vermande (1997). Pg. 137-138, 151-152, 158.
- Urwin H, Josephs KA, Rohrer JD, Mackenzie IR, Neumann M, Authier A, et al. FUS pathology defines the majority of tau- and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol.* 2010 Jul;120(1):33-41.
- Vahedi K, Alamowitch S. Clinical spectrum of type IV collagen (COL4A1) mutations: a novel genetic multisystem disease. *Curr Opin Neurol.* 2011 Feb;24(1):63-8.
- van Diggelen OP, Thobois S, Tilikete C, Zobot MT, Keulemans JL, van Bunderen PA, et al. Adult neuronal ceroid lipofuscinosis with palmitoyl-protein thioesterase deficiency: first adult-onset patients of a childhood disease. *Ann Neurol.* 2001 Aug;50(2):269-72.
- Wadsworth JD, Joiner S, Linehan JM, Asante EA, Brandner S, Collinge J. Review. The origin of the prion agent of kuru: molecular and biological strain typing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008 Nov 27;363(1510):3747-53.
- Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT, et al. The Clinician Assessment of Fluctuation and the One Day Fluctuation Assessment Scale. Two methods to assess fluctuating confusion in dementia. *Br J Psychiatry.* 2000 Sep;177:252-6.
- Wedderburn C, Wear H, Brown J, Mason SJ, Barker RA, Hodges J, et al. The utility of the Cambridge Behavioural Inventory in neurodegenerative disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 May;79(5):500-3.
- Whitwell JL, Jack CR, Jr., Boeve BF, Parisi JE, Ahlskog JE, Drubach DA, et al. Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology.* 2010 Nov 23;75(21):1879-87.
- Wilson IA, Gallagher M, Eichenbaum H, Tanila H. Neurocognitive aging: prior memories hinder new hippocampal encoding. *Trends Neurosci.* 2006 Dec;29(12):662-70.
- Woodward M, Jacova C, Black SE, Kertesz A, Mackenzie IR, Feldman H. Differentiating the frontal variant of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010 Jul;25(7):732-8.
- Yamamoto Y, Craggs L, Baumann M, Kalimo H, Kalaria RN. Review: molecular genetics and pathology of hereditary small vessel diseases of the brain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011 Feb;37(1):94-113.
- Yesavage JA. Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol Bull.* 1988;24(4):709-11.