

Mikst Demanslar

Ali Özeren

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA

GİRİŞ

'Mikst demans' terimi erişkinlerde ortaya çıkan ve birden çok nedene bağlı olduğu düşünülen demans olguları için kullanılan bir terimdir. Demansın bir formuna sahip bir kişi bir başka demans formuna karşı korunmalı değildir. Bu gerçekten yola çıkılarak ortaya konan bu terim, klinik olarak kararsız bir durumu ifade eder ve tıptaki genel yaklaşım olan 'bir neden-bir hastalık' kavramına ters düşer. Bugünkü klinik pratikte sıklıkla Alzheimer hastalığı (AH) ile vasküler demansın birlikte bulunduğu olgular için kullanılmaktadır. Bu yazıda, son yıllarda giderek artan demans araştırmalarının ışığında ciddi biçimde gündeme gelen bu terimin kavramsallaştırılması ile ilgili sorunlar, bu bağlamda mikst demansın gerekçeleri ve tanı özellikleri gözden geçirilecektir.

Mikst demans terimi farklı demans nedenlerinin bir arada bulunduğu her durum için kullanılabilir. Bu durumlara örnek olarak AH'na eşlik eden vitamin B12 yetmezliği ya da vasküler demansa eşlik eden hipotiroidizm ya da frontotemporal demansa eşlik eden vasküler demans gibi durumlar verilebilir. Kuşkusuz bu birlikliklere örnekler daha da artırılabilir. Bu kadar gevşek bir tanısal yapılanmada duyarlılık ve özgüllük sorunları ön plana çıkmaktadır. Bu bağlamda AH ile vasküler demansın aynı olguda birlikte görülme olasılığının diğer kombinasyonlardan daha yüksek olacağını öngörebiliriz. Bu durum klinik pratiğe de yansımış ve mikst demans terimi AH ile vasküler patolojilerin bir arada bulunduğu varsayılan olgular için kullanılır olmuştur.⁽¹⁻³⁾

Anahtar Kelimeler: mikst demans, alzheimer hastalığı, vasküler demans

Yazışma Adresi: Dr. Ali Özeren

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı, Balcalı, 01330, Adana

Tel: 0322 338 60 60/3206 aliozeren58@hotmail.com

Dergiye Ulaşma Tarihi: 02.12.2003

Kabul Tarihi: 02.12.2003

ABSTRACT

Mixed Dementias

The term 'mixed dementia' is used to describe adult-onset dementia due to a combination of various etiologies. In contrary to the general principle of medical sciences "one cause-one disease" concept, this term is used to describe patients having both Alzheimer's disease and vascular dementia.

The data on mixed dementia indicate the presence of a relation, more than by chance alone, between the two pathological processes. The evidence are microvascular pathology in Alzheimer's disease, causal relationship between stroke and dementia, resemblance of the clinical courses of vascular dementia and Alzheimer's disease at least in some of the patients, identical vascular and genetic risk factors, white matter abnormalities, cholinergic deficits and response to treatment. Pathological, clinical and epidemiological studies suggest relation and/or interaction between vascular dementia and Alzheimer's disease. Vascular pathology contribute to the development of dementia with mechanisms other than infarction. At least in sporadic Alzheimer's disease cases, effects of vascular pathology should be taken into consideration.

According to our current clinical approach, the diagnosis of mixed dementia must include the following criteria⁽¹⁾ the clinical diagnostic criteria of both Alzheimer's disease and vascular dementia; ⁽²⁾ Hachinski ischemic score of 5-6⁽³⁾ hippocampal atrophy consistent with Alzheimer's disease along with cerebrovascular lesions on neuroimaging studies. Definite mixed dementia diagnosis is possible only in a patient with both stroke and dementia having pathologic findings of Alzheimer disease. This leads to problems of sensitivity and specificity in forming diagnostic criteria. In the future, Bayesian approach with its mathematical basis, probably will be more important in developing diagnostic criteria for mixed dementia.

Key Words: mixed dementia, alzheimer's disease, vascular dementia

1. MİKST DEMANSIN KAVRAMSALLAŞTIRILMASINDA İLK ADIM: İKİ PATOLOJİNİN BİRLİKTELİĞİ

Aynı beyinde Alzheimer ve vasküler patolojilerin birlikte ve bunun da klinik yansımalarının 'saf' olgulardan daha farklı olabileceğini gösteren çalışmalar, klinik yansımaların altın standart sayılan nöropatolojik bulgularla karşılaştırıldığı çalışmalardır. Patolojik olarak AH tanınan olguların % 18-39'unda vasküler lezyonlar saptanmaktadır⁽⁴⁻⁶⁾. Vasküler patolojilerin AH'nın klinik gidişine etkisi tartışmalıdır.⁽⁶⁾ Bu bağlamda Rahibe Çalışması⁽⁷⁾ özel bir önemi hak etmektedir. Bu çalışmada, 76-100 yaşlarında, AH'nın nöropatolojik ölçütlerini karşılayan olgularda eşlik eden iskemik lezyonların klinik gidiş üzerine etkileri araştırılmıştır. Nöropatolojik olarak incelenen 102 olgunun 61'inde AH tanınmış ve bunların içinde, çoğunluğu laküner infarkt olmak üzere, iskemik lezyonları ve Willis poligonunda aterosklerozu bulunan olgularda demansın şiddetinin daha belirgin olduğu ve bu olguların daha hızlı ilerleme gösterdikleri saptanmıştır. Daha da ilginç iskemik lezyonların kognitif durumla gösterdikleri bu ilişki plak ve yumakçık sayısından daha da belirgindir. Toplama dayalı, prospektif MRC-CFAS Çalışmasında⁽⁸⁾ ise 209 otopsi olgusunda kognitif bozulma ile en büyük korelasyonu gösteren bulguların Alzheimer patolojisinin yanı sıra vasküler patolojiler olduğu gösterilmiştir.

Yukarıda sayılan nöropatolojik veriler iki patolojinin sıklıkla bir arada bulunabildiğini göstermektedir. Bu bağlamda, iki patolojinin bu birlikteliği ile ilgili olarak Hachinski ve Munoz'un⁽⁹⁾ sordukları soruları sormanın zamanıdır; iki patoloji nedensel olarak birbirlerini etkilemekte midir? Yoksa iki patoloji birbirlerinin etkilerini mi arttırmaktadır? Ya da iki patoloji birer epifenomen olarak mı bir arada bulunmaktadırlar?

2. MİKST DEMANSIN GEREKÇELERİ

Kanıt dayalı tıpta güvenilir bir testin belirli bir hastalığı yeterli duyarlılık ve özgünlükte tanıyabilmesi beklenir. Bu ise bir 'altın standart' sayesinde mümkündür. Altın standart sayılabilecek böylesi bir veri en azından vasküler demans için bugüne kadar elde edilememiştir. Heterojen vasküler süreçlerin klinik ve patolojik süreçlere katkısını onaylayan mikst demans tanısı için de benzer durum söz konusudur. Hatta mikst demansta, ek dejeneratif patolojinin de varlığı nedeniyle, bu belirsizlik daha da belirgindir. Bu bağlamda mikst demansın varlığına ilişkin olarak, yine kanıt dayalı tıp aracılığı ile elde edilen veriler gözden geçirilecektir.

Mikst demansın varlığına ilişkin gerekçeler iki patolojik

süreç arasında tesadüften öte ilişkilerin var olabileceğini ortaya koymuştur. Bu gerekçeler şu başlıklar altında toplanabilir; (a) AH'nda mikrovasküler patoloji; (b) İnmedemans ilişkisi; (c) Klinik gidiş özellikleri; (d) Ortak vasküler risk faktörleri; (e) Ortak genetik faktörler; (f) Beyaz cevher değişiklikleri, (g) Ortak kolinerjik yetmezlik ve tedaviye yanıt özellikleri.

a) Alzheimer Hastalığında Mikrovasküler Patoloji

AH'ndaki kapiller dejenerasyon hemen tüm Alzheimer'li hasta beyinlerinde gözlenmektedir⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Farklı histolojik yöntemlerle yapılan ve ışık ve elektron mikroskopisinde en sık saptanan bu değişiklikler bazal membranda kalınlaşma, endotelial bası, lümende daralma (atrofik damarlar) ve perisit dejenerasyonudur. Daha da ilginç bu değişikliklerin en sıklıkla ve ilk olarak bellek ve öğrenme ile ilişkili hipokampusda görülmesidir.^(11,15) Amiloid anjiyopatiden bağımsız olarak ortaya çıkan bu değişiklikler nörofibriler yumak formasyonu ve neokortikal Aβ depolanması ile belirli bir korelasyon göstermekte^(11,12), buna karşın hastalığın nöropatolojik evreleri ile bu paralellik gözlenmemektedir⁽¹⁴⁾.

AH'ndaki bu vaskulopatinin kesin nedeni tam olarak belirlenmemiştir. Bununla birlikte, rodentlerde, bilateral karotid arter oklüzyonu ile yaratılan kronik hipoperfüzyonla da, birinci yıl sonunda, infarkt, hemoraji ya da beyaz cevher değişikliği olmaksızın, AH'ndaki kapiller değişikliklerin ortaya çıktığı gösterilmiştir⁽¹³⁾. Benzer deneysel çalışmalarda kronik serebral hipoperfüzyonun ılımlı kognitif bozukluk (IKB) benzeri tablolara yol açtığı, bunun olası nedenlerinin ise hipokampal sitokrom oksidaz aktivitesinde azalma, CA1'deki mikrotübülle ilişkili protein-2 kaybı, monoamin nörotransmitter turnover'ındaki değişiklikler, postsinaptik kolinerjik aktivitede azalma, beynin glukoz kullanımında azalma, reaktif glioz, oksidatif stres ve damar kalsifikasyonunun bir işaretleyicisi olan matrix metalloproteinase-2'de artış olabileceği ileri sürülmüştür.⁽¹⁵⁾

Tüm bu deneysel çalışmalar AH'nda ortaya çıkan vaskulopatinin hastalığın temel patolojik özelliklerinden biri olduğunu, büyük olasılıkla klasik Alzheimer patolojilerinden bağımsız olarak ortaya çıktığını, kronik hipoperfüzyon sonucu oluşan patolojik değişikliklere oldukça benzediğini ve diğer patogenetik mekanizmalara aracılık yapan bir işlev görebileceğini düşündürmektedir.

b) İnme-Demans İlişkisi

İnme demans riskini arttırmaktadır. İnmeden sonra, değerlendirme süresine ve tanı için kullanılan ölçütlere bağlı olarak, % 13.6-32.4 olguda demans gelişmektedir.⁽¹⁶⁻²²⁾

(Tablo 1). İnme, direkt etkileri (multipl ya da stratejik lokalizasyonlarda lezyonlar, büyük ya da küçük arter hastalığına bağlı infarktlar, hemorajinin direkt etkileri, nöbet, intrakranial hemoraji ya da serebellar infarkt sonrası hidrocefali gibi) ya da eşlik eden dejeneratif demans patolojisinin demans ortaya çıkarma eşliğini düşürerek demansa yol açabilir^(23,24). Burada 'inme sonrası demans' olarak tanınan olguların ne kadarının aslında 'inme öncesi demans'ı da içerdiği sorusu gündeme gelmektedir. Henon ve ark⁽²⁰⁾ tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada 202 inme (iskemik ve hemorajik) olgusunda inmeden önceki demansın varlığı IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly) kullanılarak araştırılmış ve 33 olguda (% 16.3) inmeden önce de demansın var olduğu ve bu olguların sadece birinde inme öncesi dönemde demansın tanındığı gösterilmiştir. Barba ve ark.'nın⁽²²⁾ çalışmasında ise inme öncesi demans sıklığı % 10 bulunmuştur.

Inme sonrası demans gelişimine AH'nın önemli bulgularından biri olan medial temporal lob atrofisinin (MTLA) katkısı tartışmaya açıktır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada inme öncesi dönemde demansı bulunmayan 144 iskemik inme olgusu 3 yıl süre ile izlenmiş ve demans gelişen 34 (% 23.6) olgunun 23'ünde (% 67.6) MTLA saptanmış ve MTLA'nın yaş, diyabet, klinik defisitinin ağırlığı ve lökoaraiosis ile birlikte demans gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir⁽²⁵⁾. Benzer yaklaşımla yapılan bir başka çalışmada ise MTLA'nın AH, vasküler demans ve Lewy cisimciği demansında benzer sıklıkta bulunduğu gösterilmiştir⁽²⁶⁾.

Inme-demans ilişkisi tartışmaya açıktır. Bununla birlikte, şimdiye kadar elde edilen veriler, inme ile demans arasında, sadece vasküler tutuluşla açıklanabilenden daha fazla bir ilişkinin ya da etkileşimin olabileceğini düşündürmektedir.

c) Klinik Gidiş Özellikleri

AH'nda semptomlar sinsi başlar ve klinik seyir ilerleyicidir. Buna karşın vasküler demansa serebrovasküler hastalığa bağlı olarak gelişen akut başlangıç, olasılıkla tekrarlayan yeni vasküler süreçlere bağlı fluktuasyonlarla giden (basamaklı) kognitif bozulma söz konusudur. Bunun yanı sıra kognitif işlevlerde 'yamalı' defisit profili gözlenir⁽²⁷⁾. Hatta bazen tutuk afazi, dizartri ya da ihmal fenomeni gibi bulgular demans tablosunu maskeleyebilirler⁽²⁷⁻²⁹⁾. İki sürecin klinik gidiş özellikleri arasındaki farklılıklar ayırıcı tanıda önem kazanır ve bu durum vasküler demansın tanı ölçütlerine de yansımıştır⁽³⁰⁻³²⁾. Bununla birlikte, bu klasik öğretinin tersine vasküler demans olarak tanınan olguların en azından bir bölümünde klinik gidiş her zaman basamaklı gidiş göstermeyebilir⁽³³⁻³⁴⁾. İnme geçiren olgularda demansın gelişim sürecinin araştırıldığı Columbia Çalışmasında⁽³³⁾ vasküler demans olarak tanınan olgularda kural olarak fluktuasyonların gözlemlendiği, bu özelliğin yeni vasküler süreç geçiren olgularda daha belirgin olduğu, ancak bununla birlikte olguların bir bölümünde yavaş ilerleyici gelişim izlendiği tesbit edilmiştir. Fischer ve ark⁽³⁴⁾ multi-infarkt demans tanısı alan olguların % 54'ünde klinik başlangıcın sinsi olduğunu, % 50 olguda ise klinik gidişin tedrici ilerleyiş gösterdiğini, sadece % 34 olguda karakteristik basamaklı

Tablo 1. Prospektif inme kohort çalışmalarında demans prevalansı.

Yazar(lar)	Ölçüt	Süre	n	Yaş	Dışlama Ölçütleri	İnme tipi	Prevalans (%)
Tatemichi ve ark (1990) (16)	Klinik yargı	7-10 gün	726	> 60	ciddi afazi	ii	16.0
Tatemichi ve ark (1992) (17)	DSM-III-R	3 ay		251	> 60	ciddi afazi	ii 26.3
Censori ve ark (1996) (18)	NINDS-AIREN	3 ay	110	40-80	önceki inme ve demans	ii	13.6
Pohjasvaara ve ark (1997) (19)	DSM-III DSM-III-R DSM-IV NINDS-AIREN ICD-10	3 ay	451	55-85	ciddi afazi	ii	25.5 20.0 18.4 21.1 6.0
Henon ve ark (1997) (20)	IQCODE DSM-IV	önceki demans	202 102	>40 (42-101)	ciddi afazi	ii,Hi	16.3 32.4
van Kooten ve ark (1998) (21)	DSM-III-R	3-9 ay	300	>55	ciddi afazi	GIA, ii,PISH	23.7
Barba ve ark (2000) (22)	DSM-III-R DSM-IV NINDS-AIREN	3 ay	251	69±13	ciddi afazi	ii,Hi	30.0

Kısaltmalar: ii: İskemik inme; Hi: Hemorajik inme; GIA: Geçici iskemik atak, PISH: Primer intraserebral hemoraji.

kötüleşme izlendiğini bildirmişlerdir. Vasküler demansa ait patolojik özellikler gösteren olguların 1/3-1/2'sinde inme öyküsü bulunmaz ve 'sessiz' ve tekrarlayıcı inmelerin bazen tedrici ilerleyiş gösteren demansa yol açabildikleri gösterilmiştir.⁽³⁵⁾

Klasik olarak vasküler demans olgularında yürütücü işlev bozukluklarının ön planda, buna karşın bellek bozukluğunun daha geri planda olduğu bilinir.^(27,35) Bununla birlikte, özellikle dejeneratif patolojilerin eşlik ettiği durumlarda ya da örneğin medial temporal lob tutuluşu gibi bellek mekanizmalarından sorumlu yapıların vasküler hasarlanması sonucu ciddi düzeyde bellek bozuklukları da görülebilir. Kısacası vasküler demans olarak tanıyan olguların bir bölümünde 'yamalı' kognitif defisit görülmeyebilir. Columbia Çalışmasında⁽³³⁾ yönelim, dikkat ve dil bozuklukları kadar bellek bozukluğunun da inme sonrası demans gelişiminde sık görüldüğü ve yeni gelişen nöropsikolojik bulguların 'fokal' tutuluşu her zaman yansıtmayabileceği gösterilmiştir.

Vasküler demans ile AH arasındaki klinik ayrışımın her zaman klasik öğretiye uymayabileceği gösterilmiştir. 'Saf' olgular için geçerli olabilecek bu öğretinin mikst patolojiye sahip olgularda geçerli olmayacağı varsayılmalıdır.

d) Ortak Vasküler Risk Faktörleri

İnme risk faktörlerinin vasküler demans ile ilişkisi açıktır. Ancak son yıllarda yapılan bir dizi çalışma ile bazı inme risk faktörlerinin vasküler demansın yanısıra AH ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bugün artık çok sayıda inme risk faktörünün AH için de belirli düzeylerde risk oluşturabildiklerini biliyoruz. Bunlar hipertansiyon, ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, plazma kolesterol ve homosistein yüksekliği, diyabet ve sigara kullanımıdır (Tablo 2).

Tablo 2. Vasküler demans ve Alzheimer Hastalığı İçin Ortak İnme Risk Faktörleri⁽⁶²⁾

Yaş
Ailede demans öyküsü
Geçici iskemik ataklar
İnme(ler)
Ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı
Periferik arter hastalığı belirleyicilerinde artış – homosistein, kolesterol
Kan basıncının disregülasyonu – hipertansiyon veya hipotansiyon
Tip II diyabet
Sigara kullanımı
Apolipoprotein E-e4 alleli ve diğer polimorfizmler

Hipertansiyon. Tüm inme tipleri için hipertansiyon en önemli risk faktörüdür. Bu gerçekten hareketle, hipertansiyon vasküler demans için de risk faktörüdür. Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan tarama ve önleme çalışmalarında hipertansiyonun vasküler demansın yanı sıra AH için de risk faktörü olduğu ortaya konmuştur.⁽³⁶⁻³³⁾ Gözlemsel tarama çalışmalarından elde edilen veriler, gerek sistolik gerekse de diyastolik kan basıncı ile kognitif işlevler arasında negatif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Sadece birkaç çalışmada böylesi bir ilişki bulunmamış^(44,45), buna karşın göreceli olarak daha iyi dizayn edilmiş diğer çalışmalarda kuvvetli negatif korelasyon net olarak saptanmıştır. 70 ve daha üzeri yaşlardaki kişilerin 15 yıl boyunca izlendiği, longitudinal bir çalışmada demans gelişimi ile kan basıncı arasındaki ilişki araştırılmıştır.⁽³⁷⁾ 70 yaşında iken demansı bulunmayan olgular üç yaş grubuna (70-75, 75-79 ve 79-85) ayrılmış ve 15 yıl boyunca periyodik olarak izlenmişlerdir. 70 yaşında iken sistolik hipertansiyonu ve 75 yaşında iken diyastolik hipertansiyonu olan olgularda 79-85 yaşlarında demansın daha sık olarak geliştiği görülmüştür. 70 yaşında diyastolik hipertansiyonu olan olgularda AH'nın, 75 yaşında diyastolik hipertansiyonu olan olgularda ise vasküler demansın daha sık geliştiği, 85 yaşında iken BBT'de (bilgisayarlı beyin tomografisi) beyaz cevher lezyonu bulunan olguların kan basınçlarının, bu bulgunun bulunmadığı olgulardan daha yüksek bulunduğu gözlenmiştir. Yazarlar, önceden var olan hipertansiyonun, vasküler demansın yanısıra AH'nın da ortaya çıkış riskini arttırdığını ve demans gelişiminde hipertansiyonun yarattığı küçük damar hastalığı ve beyaz cevher lezyonlarının önemi üzerinde durmuşlardır. Framingham Çalışması'nda⁽³⁶⁾ 1956-64 yılları arasında, iki yıllık aralarla toplam beş muayenesi yapılan, 1,702 inme geçirmemiş kişiye 1976-1978 yılları arasında ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme yapılmıştır. Kan basıncı düzeyinin ve hipertansiyon süresinin, diğer inme risk faktörlerinden bağımsız olarak kognitif işlevlerle ters ilişki içinde olduğu ortaya konmuş ve bu ters ilişkinin tedavi edilmemiş hipertansiflerde daha da belirgin olduğu vurgulanmıştır. Hipertansif yaşlı kişilerde kognitif durumun öngörülmesi ile bunu belirleyen faktörlerin analizinin yapılmasını amaçlayan bir başka kohort çalışmasında, sistolik hipertansiyonun geç yaşlarda ortaya çıkan kognitif bozulmanın önemli belirleyicilerinden biri olduğu ortaya konmuştur.⁽⁴¹⁾ Benzer bulgular Honolulu-Asya Çalışmasından elde edilmiştir.⁽⁴²⁾ Bu çalışmada 1965-1971 yılları arasında izlenen, 45-68 yaşları arasındaki, 3,703 Japon kökenli Amerikalı erkek, 1991 yılında, yeniden, bu kez demans gelişimi açısından değerlendirilmiştir. Tedavi alan hipertansif kişilerde demans gelişimi açısından herhangi

bir risk görülmezken, tedavi almayan kişilerde, ileri yaşlarda gerek vasküler demansın gerekse de AH'nın daha sık geliştiği gözlenmiştir. Diğer yandan, çok yaşlı (75-101 yaşları arasında) kişilerin 40 ay boyunca izlendiği bir başka çalışmada ise sistolik kan basıncının düşürülmesinin kognitif işlevlerde bozulmayla sonuçlandığı gözlenmiştir.⁽⁴⁶⁾

Demansın önlenmesinde antihipertansif tedavinin etkisinin gösterilmesi de hipertansiyonun demans gelişimindeki rolünü ortaya koyan indirekt, ancak oldukça gerçekçi bir veri sağlamaktadır. Plasebo kontrollü Avrupa Sistolik Hipertansiyon Çalışmasında⁽³⁹⁾, 60 yaşın üzerinde, izole sistolik hipertansiyonu olan kişilerde, antihipertansif tedavinin iki yıl sonundaki demans gelişim sıklığına etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 60 yaş ve üzerindeki, demansı olmayan ve sistolik hipertansiyonlu (160-219 mmHg) olgular alınmış ve aktif tedavi grubunda nitrendipin, enalapril ve hidroklorotiazid kullanılmıştır. Kognitif durum MMSE (Mini Mental State Examination) ile değerlendirilmiş ve demans tanısı DSM-III-R kriterlerine göre konmuştur. İki yıl sonunda aktif tedavi grubunda sistolik kan basıncının önemli oranda kontrol altına alındığı ve bu grupta demans gelişim sıklığının plasebo grubunun yaklaşık yarısı kadar olduğu gösterilmiştir. Yazarlar 1000 hipertansif yaşlı kişiye uygun antihipertansif tedavi verildiğinde, 5 yılda 19 olguda demans gelişiminin engellenebileceğini öngörmüşlerdir. Vasküler Yaşlanma Epidemiyolojisi Çalışmasında⁽⁴⁰⁾ 59-74 yaşları arasındaki 1,389 kişi, 4 yıl süre ile izlenmiştir. Çalışmanın başlangıcında hipertansif olan 167 olgunun 81'i farklı antihipertansif ilaçlar kullanmışlardır. Dördüncü yılın sonunda tedavi almayan hipertansiflerdeki kognitif işlev bozukluğu riski normotensiflerden yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde tedavi almayan hipertansiflerdeki risk, tedavi alan hipertansiflerden daha yüksektir.

İyi dizayn edilmiş çalışmalarla hipertansiyonun demans gelişimindeki rolü net biçimde ortaya konmuştur. Hipertansiyon-demans ilişkisi, tesadüfi bir ilişkinin oldukça ötesindedir⁽⁴⁷⁾.

Ateroskleroz, koroner kalp hastalığı ve hiperkolesterolemi. Jeneralize ateroskleroz ile AH arasındaki ilişki en güçlü şekilde Rotterdam Çalışmasında (38) ortaya konmuştur. Bu çalışmada 284 demans (207 AH, 50 vasküler demans ve 27 diğer demanslar) ve 1698 normal kontrol olgusunda ateroskleroz skoru araştırılmıştır. Ateroskleroz skoru karotid arterlerdeki duvar kalınlığı, sistolik kan basıncı, periferik arter hastalığı ve apoE polimorfizminden oluşmaktadır. Ateroskleroz skoru vasküler demanslı olgularda daha belirgin olmakla birlikte ($p < 0.002$), Alzheimer hastalarında da yüksek bulunmuştur ($p = 0.0002$). Diğer

demans olguları ile böylesi bir ilişki saptanmamıştır. Bir patoloji çalışmasında apoE e4'e bağlı aortik sklerozun AH'nda üç kez daha sık görüldüğü bildirilmiştir.⁽⁴⁸⁾ Karotid ateroskleroz beyaz cevher lezyonlarını ve sessiz infarkt oluşumlarına^(49,50) ya da serebral hipoperfüzyona⁽⁵¹⁾ yol açarak kognitif işlev bozukluklarına yol açmaktadır.

Miyokard infarktının AH insidensini arttırdığını bildiren bir çalışmanın⁽⁵²⁾ yanısıra, iki otopsi çalışmasında da koroner kalp hastalığında senil plak miktarının arttığı gösterilmiştir^(53,54). Atrial fibrilasyonda da AH riski belirgin şekilde artmaktadır⁽⁵⁵⁾.

Özellikle düşük dansiteli lipoproteinde (LDL) daha belirgin olmak üzere, plazma kolesterol düzeyindeki yükseklik ateroskleroz ve dolayısıyla iskemik kalp hastalığı riskini artırır. Olguların longitudinal olarak izlendiği topluma dayalı iki çalışmada AH'nın başlamasından 15-30 yıl önce, bu kişilerde kolesterol düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir.^(56,57) Kolesterolde zengin diyet nöronlardaki apo E'nin immunoreaktivitesini artırır ve böylelikle kanda dolaşan kolesterolün serebral konsantrasyonunun da yükselmesine yol açar. Statin grubu ilaçlarla yapılan deneysel ve klinik çalışmalar da hiperkolesteroleminin AH'nın patogeneğinde ciddi bir rol oynadığını ve risk faktörü olarak belirlediğini ortaya koymuştur. Hücrel kolesterolün lovastatinle düşürülmesi APP'nin Aβ'ya dönüşümünü azaltmakta⁽⁵⁸⁾, simvastatin hipokampal nöronlarda ve mikst kortikal nöronlarda intra ve ekstrasellüler Aβ-42 ve Aβ-40 düzeylerini düşürmektedir.⁽⁵⁹⁾ Bu deneysel çalışmaların sonuçlarını retrospektif ya da gözlemsel ilaç çalışmaları da desteklemiş ve statinlerin demans riskini anlamlı düzeyde düşürdükleri gözlenmiştir^(60,61).

Diabetes mellitus. Diyabetin kognitif bozukluk ve AH için orta derecede risk faktörü olduğu belirlenmiştir^(62,63). Rotterdam Çalışmasında⁽⁶⁴⁾ 55 yaşın üzerinde, iki yıllık süreyi kapsayan izlem sonunda, diabetes mellitusun AH riskini iki kat arttırdığı ortaya konmuştur. Bu çalışmada ilginç şekilde insülin kullanan olgularda demans riski daha yüksek bulunmuştur. Bir başka çalışmada tip II diyabette AH rölatif riski 1.3, inme ile ilişkili demans rölatif riski 3.4 bulunmuştur.⁽⁶⁵⁾ Honolulu-Asya Çalışmasında⁽⁶⁶⁾ ise AH ile diyabet arasında ilişki bulunmamıştır.

Sigara kullanımı. Vasküler hastalıklar için güçlü bir risk faktörü olduğu bilinen sigaranın AH'ndan koruyucu etkisi olduğunu bildiren ilk çalışmaların^(67,68) sonuçları daha sonra yapılan ve olguların longitudinal olarak izlendiği çalışmalarla desteklenmemiştir⁽⁶⁹⁾. Sigaranın AH üzerindeki etkisi tartışmaya açıktır. Burada bazı genetik yatkınlıkların da eşlik ediyor olması olasıdır. Buna en iyi kanıt, AH ile sigara kullanımı arasında paralel ilişkiyi gösteren Rotterdam

Çalışmasında bu ilişkinin apoE e4 alleli taşımayan kişilerde gösterilmiş olmasıdır.⁽⁶⁹⁾

e) Ortak Genetik Faktörler

Yakın zamanlarda AH'na ve vasküler demansa yol açabileceği düşünülen, giderek artan sayıda ortak genetik faktörler tanımlanmaya başlanmıştır (Tablo 3). Bunların içinde şu ana dek apoE e4 allelinin geç başlangıçlı AH için risk faktörü olduğu kesin kanıtlarla ortaya konmuştur. Apo E yüksek düzeyde kolesterol içeren hücrelerden daha az seviyede kolesterol içeren hücrelere kolesterol transferini kontrol ederek lipid metabolizmasını düzenleyen plazma lipoproteinidir. Beyinde astrositlerde sentezlenir ve dendrit yeniden modellenmesi ile beyin hasarlanması sonrasında sinaptogenezde rol oynar. 19. kromozomda yerleşik bir gen tarafından kodlanan üç isoformu vardır. İşte bu allellerden e4 alleli kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarla ilişki göstermektedir.⁽⁶³⁾ ApoE e4 alleli orta yaşlarda ortaya çıkan koroner kalp hastalığı ve ateroskleroz ile pozitif ilişki gösterirken, benzer ilişki özellikle geç başlangıçlı AH ile de gözlenmektedir.^(62,70) Bir apoE e4 alleli taşıyanlar AH için orta derecede riske sahipken, iki alleli de taşıyanlarda bu risk daha fazladır. ApoE ayrıca AH'ndaki serebral amiloid anjiyopati (SAA) ve SSA ile ilişkili intraserebral hemoraji gelişimi için de güçlü bir risk faktörüdür⁽⁷¹⁾. ApoE e4 ile ilgili bir başka dikkat çekici bulgu, bu allelin jeneralize ateroskleroz ve lökoaraiosis ile gösterdiği kuvvetli ilişkidir.^(38,63) Rotterdam Çalışmasında⁽³⁸⁾ herhangi bir demans tipinin (AH ve vasküler demans dahil) gelişiminde aterosklerozun şiddeti ile apoE e4 allelinin paralel ilişki içinde oldukları gösterilmiştir.

Özetle, hipertansiyon ve ApoE e4 alleli dışında kalan vasküler ve genetik risk faktörlerinin demans gelişimindeki kesin nedensel rollerinin net olarak belirlendiğini söylemek bugün için mümkün olmasa da⁽⁷²⁾, gelecekte bu birlikliklerin demans patogenezindeki rolleri daha iyi anlaşılacak ve bu da genel anlamda demans gelişim sürecini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

f) Beyaz Cevher Değişiklikleri (Lökoaraiosis)

İlk kez BBT'de hipodens subkortikal alanları tanımlamak için, 1987'de Hachinski ve ark⁽⁷³⁾ tarafından kullanılan lökoaraiosis terimi nörogörüntüleme yöntemlerinin yaygın klinik kullanımı ile güncellik kazanmıştır. Artık günümüzde T2 ağırlıklı MR'larda gözlenen beyaz cevher lezyonlarını tanımlamakta kullanılmaktadır. Lökoaraiosis normal yaşlı kişilerin yanı sıra demanslı (vasküler demans ve AH) olgularda da yüksek oranda görülmektedir.⁽⁷⁴⁾ Lökoaraiosis ile inme-demans ilişkisini ilk olarak ayrıntılı şekilde araştıran Inzitari

Tablo 3. Demans gelişiminde olası genetik risk faktörleri (62 ve 72'den değiştirilerek).

Yaşla ilişkili genler

- Oksidatif stres
 - Nitrik oksid sentaz
 - Paraoksanoz
 - Superoksid dismutaz
 - Katalaz
 - Glutasyon peroksidaz
 - Scavenger reseptörleri
- Hormonal düzenleme
 - Östrojen reseptörleri
 - Östrojen düzenleyici genler
- Apopitoz ile ilişkili genler
 - Bcl2
 - İnterlökin-10
 - Fas-L
 - CTLA-4

İnflamasyon/immün yanıt

- Akut faz mediatörleri
 - Tümör nekroz faktör-alfa
 - İnterlökin-1
 - İnterlökin-6
- Hücre adezyon molekülleri/reseptörleri
 - İntersellüler adezyon molekülleri
 - Vasküler hücre adezyon molekülleri
 - Lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1
- Kompleman sistemi/inhibitörleri
 - C1q, C3d, C4d, C7, C9
 - C1 inhibitörü
 - C4 bağlanma proteini
 - Vitronectin
 - Clusterin
- Sitokinler ve reseptörleri
 - Transforme edici büyüme faktörü-8
 - İnterferonlar
- Mikrogladaki immün işaretleyiciler
 - Plasminojen aktivatör inhibitörü-1
 - Metalloproteinazlar

Vazoregülasyonla ilişkili genler

- Renin
- Anjiotensinojen
- Anjiotensinojen reseptörleri
- Endotelin
- Endotelin reseptörü
- Natriüretik peptidleri/reseptörleri

Apolipoprotein E metabolizması

- Apolipoprotein E
- Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü
- Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü ile ilişkili protein
- Çok düşük dansiteli lipoprotein reseptörü
- Apolipoprotein E reseptörü 2
- Lipoprotein lipaz

Aterosklerozda olası rolü olan senil plak proteinleri

- Koagülasyon gaktörleri
 - Doku plasminojen aktivatörü
 - Trombin
 - Hageman faktörü
- Büyüme faktörleri ve diğerleri
 - Temel fibroblast büyüme faktörü
 - Kollagen, Laminin

ve ark.⁽⁷⁵⁾ bu bulguyu inme geçiren olgularda inme geçirmeyen olgulara göre 4 kez fazla bulmuşlardır. Daha sonra yapılan diğer prospektif çalışmalarda da lökoaraiozisin özellikle inme sonrası demans gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuş, multi-infarkt demans tanısı alan olguların ise % 100'üne yakınında lökoaraiozis saptandığı gösterilmiştir.^(76,77) Bununla birlikte AH'nda da MR bulgusu olarak % 50-93 oranında görülebilmektedir^(78,79). Lökoaraiozisin önemi burada ortaya çıkmakta, bu bulgu, o anki ya da sonradan gelişebilecek kognitif bozukluğun önemli bir endikatörü olarak kabul görmektedir.⁽²³⁾

Lökoaraiozis-inme risk faktörleri ilişkisinin araştırıldığı üç önemli çalışmadan Rotterdam Çalışmasında⁽⁸⁰⁾ geçirilmiş inme öyküsü, faktör VIIC, fibrinojen düzeyi ve karotid arter hastalığı, Kardiyovasküler Sağlık Çalışmasında⁽⁸¹⁾ yaş, sessiz inme, hipertansiyon, zorlu ekspirasyon volümünde azalma ve düşük gelir düzeyi, İsveç Çalışmasında⁽⁸²⁾ ise arteriyel hipertansiyon lökoaraiozis için risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bizim yaptığımız bir çalışmada da anjiyografi ile koroner arter hastalığı tanınan olgularda saptanan lökoaraiozisi belirleyen ön önemli faktörlerin koroner ve karotid ateroskleroz olduğu belirlenmiştir⁽⁵⁰⁾ (Tablo 4).

Tablo 4. Koroner arter hastalığında lökoaraiozis⁽⁵⁰⁾.

	Lökoaraiozis (+) (n=31)	Lökoaraiozis (-) (n=41)	p
Yaş	56.6	51.8	.0077
Cinsiyet (E/K)	20/11	27/14	AD
Anjiyografi skoru	1.77	0.87	.0003
Gensini skoru	41.8	18.1	.0013
Karotid stenoz,%	38.7	14.6	.0393
Hipertansiyon,%	54.8	53.6	AD
D.mellitus,%	22.5	21.9	AD
Sigara,%	54.8	58.5	AD
Hiperlipidemi,%	25.8	19.5	AD

AD: Anlamlı değil.

Lökoaraiozisin patogenezi ile ilgili literatürü gözden geçiren Pantoni ve Garcia⁽⁸³⁾, klinik, patolojik, fizyopatolojik ve deneysel verilerin lökoaraiozisin kökeninin iskemik olduğunu gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (Tablo 5). Lökoaraiozisin yaşlanmanın yanısıra kronik hipertansiyon ve diyabetle paralellik göstermesi, ayrıca inme geçiren olgularda daha sık görülmesi bu düşünceye katkı sağlamaktadır.

Yaşlanma, kronik hipertansiyon ve diyabet gibi inme risk faktörleri beyaz cevherdeki küçük çaplı penetran arteriollerde arteriolosklerotik değişiklikleri ortaya çıkarmaktadır. Bu patolojide düz kas hücreleri fibro-hiyalin

Tablo 5. Lökoaraiozisin İskemik Kökeni ile İlgili Kanıtlar⁽⁸³⁾.

Klinik

Serebrovasküler hastalık geçiren olgularda sık görülmesi
İnme risk faktörü bulunan olgularda sık görülmesi
İzleme çalışmalarında, lökoaraiozisli olgularda inme ve miyokard infarktüsü gibi vasküler hastalıkların sıklıkla gelişmesi

Patolojik

İnsandaki hipoksik/iskemik lökoensefalopatiye histolojik olarak benzemesi
Beyaz cevheri besleyen ufak damarlarda yapısal değişiklikler
Venüllerdeki değişiklikler
Komplet infarkt sınırındaki lezyonlarla yapısal benzerliği

Fizyopatolojik

Sirkadyen kan basıncı değişikliklerinin disregülasyonu
Otoregülasyon bozukluğu
İskemiye bağlı olarak kan-beyin bariyerindeki bozukluklar

Deneysel

Siçanlarda oligodendrositlerin ve miyelinli aksonların iskemiyeye aşırı duyarlılığı
Siçan ve gerbillerde oluşturulan kronik serebral hipoperfüzyonda oluşan patolojilere gösterdiği benzerlik.

materyelle yer değiştirmekte ve bu da damar duvarının kalınlaşması ile lümenin daralmasına yol açmaktadır. Lökoaraiotik alanlarda hemen daima arterioloskleroz saptanır ve sonunda lokalize iskemik alanlar, kavitasyonlar ve diffuz rerefaksiyon alanları gelişir. Buna karşın Alzheimer hastalığında gözlenen lökoaraiozisin ise kortikal nöron kaybına sekonder gelişen wallerian dejenerasyon veya amiloid anjiyopati sonucu geliştiği ileri sürülmüşse de⁽⁸³⁾, lökoaraiozisin vasküler demansta ve AH'nda gerçekten farklı mekanizmalarla mı ortaya çıktığı sorusu henüz tam olarak yanıtlanmamıştır. Bu bağlamda AH'ndaki dejeneratif süreçle vasküler / aterosklerotik sürecin nasıl bir etkileşimle ya da birikici etki ile lökoaraiozise yol açtığı ise henüz tartışmaya açılmamıştır.

g) Ortak Kolinerjik Yetmezlik ve Tedaviye Yanıt Özellikleri

AH tek bir nörotransmitter sistemindeki yetmezlikle açıklanamayacak kadar karmaşık bir hastalıktır. Bununla birlikte kolinerjik yetmezliğin hastalığın önemli bir bileşeni olduğu anlaşılmıştır ve bu anlayış bize tedavide önemli yaklaşımlar yapabilmemize olanak sağlamıştır.⁽⁸⁴⁾ Buna karşın AH'nın bu en önemli biyokimyasal bulgusuna diğer demans tiplerinde vurgu yapılmamıştır. Oysa örneğin multi-infarkt demansta ve mikst demansta da kolinasetiltransferaz gibi presinaptik kolinerjik göstergelerin etkilendiği

gösterilmiştir.^(85,86) Vasküler demanslı olgularda yapılan ve beynin farklı bölgelerinde kolinasetiltransferaz aktivitesinin araştırıldığı araştırmaları gözden geçiren Court ve ark⁽⁸⁷⁾, kolinasetiltransferaz aktivitesindeki azalmanın ortalama % 40'dan fazla olduğunu bildirmişlerdir. Vasküler demansta kolinerjik yetmezlikten en fazla etkilenen bölgeler temporal korteks, hipokampus ve bazal ganglionlardır. Vasküler demansta ciddi kolinerjik tutuluşun varlığına ilişkin bir başka katkı da hayvan modellerinde yaratılan serebral iskemi sonrasında başta hipokampus ve temporoparietal korteks olmak üzere beynin değişik bölgelerinde asetilkolin ve kolin aktivitesinin azalmasıdır.^(87,88)

AH'ndan sonra ikinci en sıklıkta demans nedeni olan vasküler demansta da kolinerjik yetmezliğin varlığı tedavide yeni bir açılıma yol açmış ve asetilkolinesteraz inhibitörlerinin (ACEi) vasküler demanstaki etkileri gündeme gelmiştir. Bu bağlamda ACEi'nin vasküler demanstaki olumlu etkileri donepezil^(89,90) ve galantaminle^(91,92) yapılan randomize, çift kör ve plasebo kontrollü, rivastigminle⁽⁹³⁾ yapılan açık çalışmalarla gösterilmiştir. Kolinerjik yetmezlik bulgusu AH ve vasküler demans için ortak bir biyokimyasal tutuluş bulgusudur. İlaç çalışmaları da bu kanyı destekleyen bulgular vermiştir.

3. MİKST DEMANS TANISI

Bugünkü klinik anlayışımıza göre bir olguda mikst demans tanısının konabilmesi için (a) Hachinski iskemik skoru (HİS) 5-6 olmalıdır; (b) AH ve vasküler demansla ilgili tüm tanı ölçütleri karşılanmalıdır; (c) Beyin görüntüleme çalışmalarında AH ile ilişkilendirilecek (hipokampal atrofi gibi) bulgular ile vasküler lezyonlar gösterilmelidir. Kesin tanı ise ancak inme geçirmiş bir olguda AH ile ilgili patolojik tanı ölçütlerinin gösterilmesi ile mümkündür. Bu yaklaşımın klinik pratiğe uygulanması kolay değildir ve tanı ölçütü geliştirmede duyarlık ve özgüllük sorunlarını karşımıza çıkarmaktadır. Bu ölçütler içinde klinik yaklaşım yapabilmemize olanak sağlayan ölçüt yine HİS'dir. HİS'de inme risk faktörleri ile geçirilmiş serebrovasküler hastalığa ait fokal semptom ve bulgular ön plana çıkmaktadır. HİS nörogörüntüleme yöntemlerinden elde edilen verileri (örneğin lökoaraiosis) içermemektedir. Sonradan HİS'in nörogörüntülemeyi de içeren versiyonları uygulamaya konmuş olsa dahi, son derecede heterojen vasküler süreçlere eklenen dejeneratif patolojilerin birlikteliği ile ortaya çıkan mikst demans tanısında güvenilir ve özgüllüğü yüksek tanı ölçütleri geliştirmek çok da kolay gözükmemektedir. Bu güçlüğü aşmaya yönelik olarak başlatılan CIVIC Çalışması (94) klinik yaklaşımlar yapabilmemize olanak tanımaktadır. Kanada'da,

7 merkezde, hastane tabanlı olarak gerçekleştirilen bu çalışmada mikst demans tanı ölçütleri olarak AH'nı telkin eden klinik gidişi olan olgular ve fokal nörolojik semptomları veya nörogörüntülemelerde iskemi bulguları olan olgular alınmış ve mikst demanslı olguların klinik ve nörogörüntüleme özellikleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre bir Alzheimer hastasında vasküler katkı gösteren bulgular ani başlangıç, adım adım kötüleşme, fluktuasyonlar, inme öyküsü, fokal nörolojik semptom ve bulgular, erken dönemde yürüme bozukluğu, nöbet ve üriner inkontinansın gelişmesi ve yamalı kognitif defisitinin varlığıdır.

Nörogörüntülemelerde beyaz cevher değişiklikleri vasküler demans ve mikst demanslı olgularda birbirine yakın oranda görülürken, AH'nda ve diğer demans tiplerinde daha düşük oranda gözlenmiştir. Klinik özellikleri mikst demansı düşündürülen olguların % 4'ünde nörogörüntülemelerde (BBT) hiçbir iskemi bulgusunun olmayışı ilginç bir veri olarak yorumlanmıştır. Kaliforniya Alzheimer Hastalığı ve Tanı ve Tedavi Merkezi kökenli bir çalışmada, 9 merkeze bellek sorunu nedeniyle başvuran 1701 yaşlı bireyin bir yıllık izlemi sonunda mikst demanslı olguları AH'ndan ayırt ettiren en önemli bulguların kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, inme, geçici iskemik atak, genel anestezi almış olma ve klinik muayenede depressif mizaç, fokal motor veya duysal bulgular ile yürüme bozukluğunun olduğu belirlenmiş, buna karşın hastalığın gidişi açısından AH ile mikst demansı ayırt ettirici bir özelliğin saptanamadığı bildirilmiştir.⁽⁹⁵⁾

Mikst demans tanısı koymaya yönelik girişimlerin güvenilirlik kazanması hastanın semptom ve bulgularını ayrıntılı olarak tanısal girişim içinde kullanan, geçerli tanı ölçütlerinin geliştirilmesi ile mümkündür. Matematik tabanlı, vektör tanıları olarak da isimlendirilen Bayesian yaklaşımlarla tek bir klinik antiteye katkıda bulunan tanıların derecesini daha kesine yakın bir şekilde tahmin etmek mümkün olabilir.⁽⁹⁶⁾

Geleneksel istatistik yöntemlerden önemli farkları bulunan Bayesian yaklaşımda tanı olasılıkları araştırılır. Veri tabanlarından elde edilen verilerin giderek artmaya başlaması ile kullanım alanı bulmaya başlamıştır. Veri tabanından elde edilen öncül olasılığı (prior probability) takiben, semptom kategorilerinin hangi hastalığa daha uygun olduğu hesaplanarak ardıl olasılık (posterior probability) elde edilir. Bayesian yaklaşım, mikst demans olgularının tanınmasında, hatta örneğin tek bir olgu temelinde, o olgunun hangi oranda dejeneratif hangi oranda vasküler kökenli olabileceği konusunda biz klinisyenlere katkılar sağlayabilecektir.

4. SONUÇLAR

Mikst demans terimi geleneksel tıp anlayışına uymayan, kararsız bir terimi ifade etse de, kanıta dayalı tıbbın kazandırdığı veriler ışığında, 'demans sendromu' olan bir olguda AH ile vasküler demansın hiç de küçümsenmeyecek oranda bir arada buldukları düşünülmelidir. Konunun altın standardı olan nöropatolojik çalışmalar bu varsayımı oldukça güçlendirmektedir. Serebrovasküler hastalıklar ve AH arasında oldukça karmaşık etkileşimler söz konusudur. Vasküler patoloji infarkt dışı mekanizmalarla da demans gelişimine katkıda bulunmaktadır. En azından 'sporadik' Alzheimer hastalarında vasküler bir katkının olabileceği akılda tutulmalıdır. Demans sendromu bulunan bir olguya etyolojik açıdan yaklaşıırken gözlenen olası iç içe geçişleri ve/veya etkileşimleri mutlaka göz önünde bulundurmak uygun olacaktır (bkz. kapakta yer alan şekil).

KAYNAKLAR

1. Rockwood K. Lessons from mixed dementia. *Int Psychogeriatr* 1997;9:245-249.
2. Rockwood K. The mixed dementia. In: *Vascular Cognitive Impairment*. Erkinjuntti T, Gauthier S (editörler). London, Martin Dunitz, 2002: 501-512.
3. Bullock R. Defining mixed dementia. In: *Proceedings of Third International Congress on Vascular Dementia*. Bologna, Monduzzi Editore, 2003:27-34.
4. Galasko D, Hanseln LA, Kazman R, ve ark. Clinical- neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementias. *Arch Neurol* 1994;51:888-895.
5. Gearing M, Mira SS, Hedreen JC, ve ark. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45:461-466.
6. Jellinger KA. Small concomitant cerebrovascular lesions are not important for cognitive decline in severe Alzheimer disease (letter). *Arch Neurol* 2001;58:520-521.
7. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, ve ark. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997;277:813-817.
8. Esiri MM, Matthews F, Brayne C, ve ark. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 2001;357:169-175.
9. Hachinski V, Munoz D. Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease: Cause, effect or epiphenomenon? *Ann NY Acad Sci* 1997;826:1-6.
10. Claudio L. Ultrastructural features of the blood-brain barrier in biopsy tissue from Alzheimer's disease patients. *Acta Neuropathol* 1996;91:6-14.
11. Buee L, Hof PR, Delacourte A. Brain microvascular changes in Alzheimer's disease and other dementias. *Ann NY Acad Sci* 1997;826:7-24.
12. Kalaria RN. Cerebrovascular degeneration is related to amyloid- β protein deposition in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1997;826:263-271.
13. De Jong GI, De Vos AI, Jansen Steur ENH, Luiten PGM. Cerebrovascular hypoperfusion: A risk factor for Alzheimer's disease? Animal model and postmortem human studies. *Ann NY Acad Sci* 1997;826:56-74.
14. De Jong GI, Farkas E, Plass J, ve ark. Cerebral hypoperfusion yields capillary damage in hippocampus CA1 that correlates to spatial memory impairment. *Neuroscience* 1999;91:203-210.
15. de la Torre JC. Alzheimer disease as a vascular disorder. Nosological evidence. *Stroke* 2002;33:1152-1162.
16. Tatemichi TK, Foulkes MA, Mohr JP, ve ark. Dementia in stroke survivors in stroke data bank cohort. Prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings. *Stroke* 1990;21:858-866.
17. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, ve ark. Dementia after stroke: Baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology* 1992;42:1185-1193.
18. Corsari B, Manara O, Agostinis C, ve ark. Dementia after first stroke. *Stroke* 1996;27:1205-1210.
19. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Dementia three month after stroke. Baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki stroke aging memory study (SAM) cohort. *Stroke* 1997;28:785-792.
20. Henon H, Pasquier F, Durieu I, ve ark. Preexisting dementia in stroke patients. Baseline frequency, associated factors, and outcome. *Stroke* 1997;28:2429-2436.
21. van Kooten F, Bots ML, Breteler MM, ve ark. The Dutch Vascular Factors in Dementia Study: Rationale and design. *J Neurol* 1998;245:32-39.
22. Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, ve ark. Poststroke dementia. Clinical features and risk factors. *Stroke* 2000;31:1494-1501.
23. Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol* 1997;244:135-142.
24. van Kooten F, Koudstaal PJ. Epidemiology of post-stroke dementia. *Haemostasis* 1998;28:124-133.
25. Cordoliani-Mackowiak M-A, Henon H, Pruvo J-P, ve ark. Poststroke dementia. Influence of hippocampal atrophy. *Arch Neurol* 2003;60:585-590.
26. O'Brien JT, Metcalfe S, Swann A, ve ark. Medial temporal lobe width on CT-scanning in Alzheimer's disease: comparison with vascular dementia, depression and dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:114-118.
27. Özeren A. Vasküler demans. In: *Alzheimer ve Diğer Demanslar*. Modern Tıp Seminerleri: 26. Selekler K (editör). Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, 2003:83-97.
28. Özeren A, Sarıca Y, Mavi H, Yıldız M. Neglect phenomenon in vascular dementia. *Ann Med Sci* 1998;7:40-42.
29. Hier DB, Hagenlocker K, Shindler AG. Language disintegration in dementia: effects of etiology and severity. *Brain Lang* 1985;25:117-133.
30. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, ve ark. Vascular dementia; Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
31. Chui HC, Victoroff JJ, Margolin D, ve ark. Criteria for the diagnosis of the ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDDTC). *Neurology* 1992;42:473-480.
32. World Health Organization. ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for research. Geneva, WHO, 1993.
33. Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, ve ark. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:202-207.
34. Fischer P, Gatterer R, Marterer A, ve ark. Course characteristics of in the differentiation of dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia. *Acta Psychiatrica Scand* 1990;81:551-553.
35. Desmond DW. Cognitive patterns. In: *Vascular Cognitive Impairment. Preventable Dementia*. Bowler JV, Hachinski V (editörler). Oxford, Oxford University Press, 2003:126-138.
36. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, ve ark. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1993;138:353-364.
37. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, ve ark. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141-1145.
38. Hofman A, Ott A, Breteler MMB, ve ark. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam

- Study. *Lancet* 1997;349:151-154.
39. Forette F, Seux M-L, Staessen JA, et al: Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Sys-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-1351.
 40. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch. Cognitive decline in individuals with high blood pressure. *Neurology* 1999;53:1948-1952.
 41. Cervilla JA, Prince M, Joels S, ve ark. Long-term predictors of cognitive outcome in a cohort of older people with hypertension. *Br J Psychiatry* 2000;177:66-71.
 42. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, ve ark. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2000;21:49-55.
 43. Glynn RJ, Neckett LA, Hebert LE, ve ark. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA* 1999;281:438-445.
 44. Scherr PA, Hebert LE, Smith IA, Evans DA. Relation of blood pressure to cognitive functions in the elderly. *Am J Epidemiol* 1991;134:1303-1315.
 45. Desmond DW, Tatemichi TK, Paik M, Stern Y. Risk factors for cerebrovascular diseases as correlates of cognitive function in a stroke-free cohort. *Arch Neurol* 1993;50:166-170.
 46. Waldstein SR. Hypertension and neuropsychological function: a lifespan perspective. *Exp Aging Res* 1995;21:321-352.
 47. Özeren A, Bakar M, Karayaylı İ. Demans ve Hipertansiyon. Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi, 2003.
 48. Kalaria RN. Apolipoprotein E, arteriosclerosis and Alzheimer's disease. *Lancet* 1997;349:1174-1175.
 49. de Leeuw FE, de Groot JC, Bots ML. Carotid atherosclerosis and cerebral white matter lesions in a population based magnetic resonance imaging study. *J Neurol* 2000;247:291-296.
 50. Özeren A, Acartürk E, Koç F, ve ark. Silent cerebral lesions on magnetic resonance imaging in subjects with coronary artery disease. *Jpn Heart J* 1998;39:611-618.
 51. de la Torre JC. Cerebral hypoperfusion, capillary degeneration, and development of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000;14 (suppl 1):S72-81.
 52. Aronson MK, Ooi WL, Morgenstern H, ve ark. Women, myocardial infarction, and dementia in the very old. *Neurology* 1990;40:1102-1106.
 53. Sparks DL, Hunsaker JC III, Scheff SW, ve ark. Cortical senile plaques in coronary artery disease, aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1990;11:601-607.
 54. Soneira CF, Scott TM. Severe cardiovascular disease and Alzheimer's disease: Senile plaque formation in cortical areas. *Clin Anatomy* 1996;9:118-127.
 55. Ott A, Breteler MMB, De Bruyne MC, ve ark. Atrial fibrillation and dementia in a population based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997;28:316-321.
 56. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, ve ark. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998;17:14-20.
 57. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, ve ark. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population study. *Br Med J* 2001;322:1447-1451.
 58. Simons M, Keller P, De Strooper B, ve ark. Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:6460-6464.
 59. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, ve ark. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Aβ42 and Aβ40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:5856-5861.
 60. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, ve ark. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-1631.
 61. TenDam VH, Bollen EL, Wstendorp RG, ve ark. Role of statins in prevention of stroke and dementia. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;6:1918-1921.
 62. Kalaria RN, Skoog I. Overlap with Alzheimer's disease. In: *Vascular Cognitive Impairment*. Erkinjuntti T, Gauthier S (editörler). London, Martin Dunitz, 2002: 145-166.
 63. Skoog I, Gustafson D. Vascular disorders and Alzheimer's disease. In: Bowler JV, Hachinski V (editörler). *Vascular Cognitive Impairment. Preventable Dementia*. Oxford, Oxford University Press, 2003:260-276.
 64. Ött A, Stolk RP, van Harskamp F, ve ark. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology* 1999;53:1937-1942.
 65. Luchsinger JA, Tang M-X, Stern Y, ve ark. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in multi-ethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2001;154:635-641.
 66. Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, ve ark. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology* 1999;52:971-975.
 67. Graves AB, van Duijn CM, Chandra V, ve ark. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20 (suppl.2):S48-57.
 68. van Duijn CM, Hofman A. Relation between nicotine in take and Alzheimer's disease. *Br Med J* 1991;302:1491-1494.
 69. Ött A, Slooter AJ, Hofman A, ve ark. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet* 1998;351:1840-1843.
 70. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988;8:1-21.
 71. Premkumar DRD, Cohen DL, Hedera P, ve ark. Apolipoprotein E ε4 allele in cerebral amyloid angiopathy and cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1996;148:2083-2095.
 72. Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F. Vascular risk factors in dementia. *J Neurol* 2000;247:81-87.
 73. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol* 1987;44:21-33.
 74. Özeren A. Lökoaraziois ve demans. *Demans Dergisi* 2001;1:74-78.
 75. Inzitari D, Diaz F, Fox AF, ve ark. Vascular risk factors and leuko-araiosis. *Arch Neurol* 1987;44:42-47.
 76. Miyao S, Takano A, Teramoto J, Takahashi A. Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke* 1992;23:1434-1438.
 77. van Kooten F, Maasland L, Dippel DWJ, ve ark. CT-scan abnormalities in relation to dementia in patients with stroke. *Cerebrovasc Dis* 1997;7(suppl):42.
 78. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, ve ark. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJNR* 1987;8:421-426.
 79. Mirsen TR, Lee DH, Wong CJ, ve ark. Clinical correlates of white matter changes on MRI scans of the brain. *Arc Neurol* 1991;48:1015-1021.
 80. Breteler MMB, van Swieten JC, Bots ML, ve ark. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology* 1994;44:1246-1252.
 81. Longsterth Jr WT, Manolio TA, Arnold A, ve ark. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1274-1282.
 82. Lindgren A, Roijer A, Rudling O, et al. Cerebral lesions on magnetic resonance imaging, heart disease and vascular risk factors in subjects without stroke: a population-based study. *Stroke* 1994;25:929-934.
 83. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leuko-araiosis. A review. *Stroke* 1997;28:652-659.
 84. Guela C, Mesulam M-M. Cholinergic systems in Alzheimer disease. In: Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS (editörler). *Alzheimer Disease*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999:269-292.
 85. Perry EK, Gibson PH, Blessed G, ve ark. Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. Choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase activities in necropsy brain tissue. *J Neurol Sci* 1977;34:247-265.
 86. Bowen DM, Benton JS, Spillane JA, ve ark. Choline acetyltransferase activity and histopathology of frontal neocortex from biopsies of demented patients. *J Neurol Sci* 1982;57:191-202.
 87. Court JA, Perry EK, Kalaria RN. Neurotransmitter control of the cerebral vasculature and abnormalities in vascular dementia. In: *Vascular Cognitive*

-
- Impairment. Erkinjuntti T, Gauthier S (editörler). London, Martin Dunitz, 2002: 167-185.
88. Kimura S, Saito H, Minami M, ve ark. Pathogenesis of vascular dementia in stroke-prone spontaneously hypotensive rats. *Toxicology* 2000;153:167-178.
89. Black S, Roman GC, Geldmacher DS, ve ark. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia. Positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 2003;34:2323-2332.
90. Wilkinson D, Doody R, Helme R, ve ark. Donepezil in vascular dementia. *Neurology* 2003;61:479-486.
91. Erkinjuntti T, Kurz a; Gauthier S, ve ark. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1283-1290.
92. Erkinjuntti T, Kurz A, Small GW, ve ark. An open-label extension trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia. *Clin Ther* 2003;25:1765-1782.
93. Moretti R, Torre P, Antonello RM, ve ark. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: an open 22-month study. *J Neurol Sci* 2002;203-204:141-146.
94. Rockwood K, MacKnight C, Wentzel C, ve ark. The diagnosis of "mixed" dementia in the consortium for the Investigation of vascular impairment of cognition (CIVIC). *Ann NY Acad Sci* 2000;903:522-528.
95. Corey-Bloom J, Galasko D, Hofstetter CR, ve ark. Clinical features distinguishing large cohorts with possible AD, probable AD, and mixed dementia. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:31-37.
96. Mitnitski AB, Graham JE, Mogilner AJ, Rockwood K. Vector diagnostics in dementia derived from Bayes' theorem. *Am J Epidemiol* 1997;146:665-671.