



Nöroloji Uzmanı
Doç. Dr. Tamer YAZAR



—THE—
NOTEBOOK



• Gısteriñde gıñarlı 20
• Haziran 2004 (A&E)

• Yönetmen: Nick Cassavetes

• Öykü: Nicholas Sparks

• Uyarlandığı eser: Defter



—THE— NOTEBOOK



Yazılan yazılabilmis bir
öyküyle içinde yaşayan ve
çerçevesindekiler tarafından Duke
diye çağrılan ihtiyar adam
sararmış defterinde yazılı olan bir
aşk hikayesini okumaya başlar.
Hikaye 1940 yılında başlar. Güney
Carolina'da yer alan Seabrook
Adası'nda Alie Hamilton isimli 17
yaşında bir genç kız gelir.



—THE— NOTEBOOK



Antes que se fuera a la guerra, el hombre y la mujer se conocieron en un campamento de refugiados. Aunque eran de diferentes culturas y clases sociales, se enamoraron profundamente. A pesar de las dificultades, se casaron y tuvieron un hijo. Pero la guerra los separó y el hombre nunca volvió. La mujer esperó durante años, pero nunca volvió a verlo. Finalmente, cuando la guerra terminó, el hombre regresó y se reencontró con la mujer. Aunque ya era mayor, se casaron de nuevo y vivieron felices hasta el final de sus días.



Alzheimer Hastalığı

- AH;
 - Demansın en yaygın nedeni
 - Yaşlanan popülasyonda önde gelen morbidite ve mortalite kaynaklarından biri
- Hücre dışı amiloid beta birikimi ile işaretlenen yaygın ve nöritik plaklar
- Hiperfosforile tau (p-tau) proteininin hücre içi birikiminden oluşan nörofibriler yumaklar
- Büyük randomize klinik araştırmalar, görüntüleme/BOS biyobelirteçlerini kullanarak AH'nin tedavisi ve önlenmesi için anti-amiloid ve diğer hastalık değiştirici tedavilere odaklanmıştır





Alzheimer Hastalığı bilinen
birimle ilgili üç hipoteze
odaklanmıştır,

• Hücre dışı amloid plakları

• Vasküler hastalık

• Yaşlı bireylerde görülen
Demans





(TAMEL olarak amiloid beta peptidlerinden oluşurlar.)

Genç, genetik olarak yüksek riskli bireylerde amiloid beta üretiminin artması ve yaşlı bireylerde metabolizmanın ve atılımının azalması





Vasküler demansın bağımsız bir belirleyicisidir, aynı zamanda artan amiloid birikimi ve nörodejenerasyonun da belirleyicisidir.





Alzheimer Hastalığıyla İlgili Sorular

Çocuklukta beyin etkileyen hastalıkların bireysel olarak değişen bileşiminden kaynaklanan bir sendromdur.

Bunlardan en yaygın olanı AD'dir ancak sıklıkla beynin diğer hastalıkları, vasküler beyin hasarı, Lewy cisimciği hastalığı ve hipofizial skleroz (HS) ile birlikte gelir.



Patoloji

- AH'nin nöropatolojik deęerlendirmesi,
 - hem nöropatolojik değişikliklerin deęerlendirilmesini hem de klinik, nöropsikolojik, nörogörüntüleme ve diğer laboratuvar verileriyle korelasyonu içerir.
- Amiloid beta peptidlerin hücre dışı birikimleri
- Nöronal hasarla ilişkili ve sıklıkla fosfo-tau immünoreaktivitesi olan distrofik nöritlerle amiloid betadan oluşun amiloid ile karakterize edilen nöritik plaklar
- Nörofibriler dejenerasyon: nörofibriler yumaklar





Bielschowsky lekesini takiben Alzheimer hastalığı olan insan beyninin fotomikrografisi
Leke, hücre dışı bir nöritik plaki (sağ üstte) ve intranöronal nörofibriler düğümü (sol altta) vurgulamaktadır

Patoloji

- AH nöropatolojik değişikliği üç parametreye göre sıralanır:
 - amiloid beta plak dağılım skoru,
 - nörofibriler dolaşma dağılım aşaması
 - nöritik plak yoğunluk skoru
 - Bu üç parametreye dayanarak düşük, orta veya yüksek düzeyde AH nöropatolojik değişikliğinin genel bir değerlendirmesi elde edilir.



Patoloji

- Bu temel özelliklere ek olarak, AH ile ilişkili olarak birçok başka patolojik değişiklik yaygın olarak gözlenmektedir:
 - Serebral amiloid anjiyopati sıklıkla parankimal amiloid beta birikimi olan vakalarda bulunur
 - Lewy cisimcikleri olarak bilinen anormal alfa-sinüklein birikimleri, bazı erken başlangıçlı ailesel AH tanılılarda
 - AH'li beyinlerde vasküler beyin hasarına sıklıkla rastlanır.
 - Hipokampal skleroz (HS), hipokampal formasyonda AH'deki nöropatolojik değişikliklerle orantısız olan piramidal hücre kaybı ve gliosis ile tanımlanır.
 - HS tek başına veya AH, frontotemporal lobe dejenerasyon veya vasküler beyin hasarı bağlamında gözlenebilir. Benzer bir lezyon kronik epilepside ve hipokampusa zarar veren diğer süreçlerde de görülebilir
- Çoğu amyotrofik lateral skleroz vakasında ve frontotemporal lobe dejenerasyon vakalarının bir alt grubunda görülen TAR DNA bağlayıcı protein 43 (TDP-43) AH'de de görülebilir



Patojenez

- AH'nin patogenezi belirsizliğini koruyor
- Tüm formlarının amiloid beta peptidlerinin aşırı üretimini ve/veya azalmış klirensini paylaştığı görülmekte
- Amiloid beta peptidleri, amiloid beta öncü protein (APP) geninden çevrilen ve beta-sekretaz ve gama-sekretaz ile parçalanan matur proteinin endoproteolitik bölünmesiyle üretilir .
- Presenilin, gama-sekretaz kompleksinin bir parçasını oluşturur
 - presenilin 1 (PSEN1) veya presenilin 2'deki (PSEN2) mutasyonlar amiloid beta üretimi veya amiloid betanın daha nörotoksik formlarının oluşması ile ilişkilidir
- AH'deki nihai nörotoksin tartışılmaktadır, ancak deneysel kanıtlar, fibriller olarak adlandırılan daha büyük agregatların aksine, oligomerler olarak adlandırılan amiloid beta peptidlerinin küçük agregatlarını vurgulamaktadır



Patojenez

- AH'nin patogenezinde ikinci bir protein tau
- Tau, mikrotübülün toplanmasına ve stabilizasyonuna yardımcı olan mikrotübülle ilişkili bir protein
 - AH'de tau hiperfosforile olur ve nöronal sitoplazma içindeki nörofibriler yumakların ana bileşeni olan eşleştirilmiş sarmal filaman tau'yu oluşturmak üzere toplanır.
 - Bu değiştirilmiş proteinin birikmesi deneysel modellerde nöronlar için toksiktir.
 - Ek olarak, tau'nun patolojik formlarının nöronlar arasında aktarımının, AH ilerledikçe beyindeki yayılımını açıkladığı öne sürülmüştür.



Alzheimer Hastalığı

- AH'nin kesin tanısı histopatolojik incelemeyi gerektirir, ancak AH'ye ilişkin çoğu çalışma vakaları tanımlamak için klinik kriterlere dayanmaktadır.
 - AH için daha hassas ve spesifik klinik kriterlerin benimsenmesinin yanı sıra serebral amiloid birikiminin antemortem değerlendirilmesine izin veren amiloid pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi nöropatolojinin in vivo ölçümüne yönelik teknikler,
 - Ek olarak, canlı beyindeki patolojik peptitleri daha da karakterize etmek amacıyla hiperfosforile edilmiş tau'yu (p-tau) değerlendirmek için yeni PET izleyicilerinin geliştirilme aşamasında olması önemlidir



Alzheimer Hastalığı

- AH'deki patolojik değişiklikler sıklıkla tek başına bulunmaz
- AH'nin klinik antemortem tanısı ile ölüm sonrası tanıları arasında çok yüksek bir korelasyon vardır.
- Ölüm öncesi demans veya AH tanısı olmadan ölen, 85 yaş üstü bireylerin yaklaşık üçte birinde AH'nin patolojik değişiklikleri görülmektedir.
- Demans nedeniyle ölen kişiler arasında serebrovasküler hastalık çok yaygındır ve demans nedeniyle ölen kişiler arasında AH patolojik değişiklikleri ile serebrovasküler hastalığın birlikte bulunması yaygındır.



İnsidans ve Prevalans

- Dünya çapında tahminen 47 milyon insan demanstan etkilenmekte
- Yaşlı yetişkinler
 - AH, ilerleyen yaşla birlikte giderek artar
 - 2011 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 yaşın üzerinde klinik AH ile yaşayan tahmini 4,5 milyon kişi
 - 65 -74 yaş arası 0,7 milyon kişi,
 - 75 -84 yaş arası 2,3 milyon kişi
 - 85 yaş ve üzeri 1,8 milyon kişi
 - Bu rakamın 2050 yılına kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde 13,8 milyona ve dünya çapında 130 milyonun üzerine çıkacağı tahmin edilmekte
 - Demansın yaşa standardize edilmiş prevalansı çoğu gelişmiş ülkede yüzde 5 ila 7 arasında değişmekte



İnsidans ve Prevalans

- 24 boylamsal çalışmada,
 - demansın yaşa özel insidansı, 65-70 yaş arası için 1000'de 5
 - 85 yaş ve üzeri kişiler için 1000'de 60-80
- Rotterdam'da yapılan nüfus temelli bir çalışmada,
 - 2000 yılında demansın kısa süreli görülme sıklığı
 - 60 ila 69 yaşları için 1000'de 1,
 - 70 ila 79 yaşları için 1000'de 6,4
 - 80 ila 89 yaşları için 1000'de 26
- Demans yaşlı yetişkinlerde yaygın bir ölüm nedeni
 - 65 yaş ve üzeri 22.896 yetişkinle yapılan Medicare araştırmasında, 15 hastalık tüm ölümlerin yüzde 70'inden sorumluydu
 - Demans, ölümlerin yüzde 19'unu oluşturarak kalp yetmezliğinden sonra ikinci ölüm nedeni



İnsidans ve Prevalans

- Genç yetişkinler
- İngiltere'de yapılan toplum temelli çalışma, 45-64 yaş arası bireyler arasında 100.000 de 4,2 oranında bir AH insidansı bildirmiştir
- Birleşik Krallık'ta yapılan diğer bir araştırma,
 - 30 ila 65 yaşları arasındaki bireylerde demans görülme sıklığının yaklaşık 100.000 de 54
 - Bu hastalarda demansın en yaygın nedenleri Alzheimer (yüzde 34), vasküler demans (yüzde 18), frontotemporal demans (yüzde 12), Lewy cisimcikli demans (yüzde 7), alkole bağlı demans (yüzde 10) ve diğerleridir. (yüzde 19).



İnsidans ve Prevalans

- Çok sayıda çalışma, yüksek gelirli ülkelerde tüm nedenlere bağlı demans prevalansının zaman içinde azalıyor olabileceğini bildirmiştir
- Rotterdam'da yapılan toplum temelli bir çalışmada, 1990 ile 2000 yılları arasında tüm yaş gruplarında demans insidansında azalma olduğu rapor edilmiştir.
- Framingham Kalp Çalışması'ndan elde edilen verileri kullanan başka bir çalışmada,
 - Demansın kümülatif beş yıllık görülme oranı 1970'lerin sonunda 100 kişi başına 3,6'dan 2000'lerin sonlarında 100 kişi başına 2,0'a düştü.
 - Düşüşün boyutu vasküler demansta AH demansına göre daha fazlaydı ve aynı zaman diliminde hipertansiyon, atriyal fibrilasyon ve felç oranları da düştü.
 - Eğitim seviyelerinin artması ve damar hastalığı risk faktörlerinin daha iyi önlenmesi ve tedavisine bağlandı



Preemptomatik Dönem

- Beyindeki patofizyolojik süreçlerin başlangıcı ile AH'nin klinik semptomlarının gelişimi arasında uzun bir preemptomatik dönem vardır;
 - Rotterdam Çalışmasında demans tanısı konulduğunda ortalama yaş 82 idi ve bu hastalardaki hafıza şikayetleri tanıdan 16 yıl önce başlamıştı
- Uzun preemptomatik dönem, amiloid beta öncü protein (APP), presenilin 1 (PSEN1) veya presenilin 2 (PSEN2) 'deki genetik mutasyonlara bağlı olarak dominant kalıtsal AH'li ailelerde gösterilmiştir
 - Bu tür mutasyonlar, ailesel, 35-50 yaşları arasında tanı alan erken başlangıçlı AH'nin neredeyse yüzde 100'ünde görülüyor



Presemptomatik Dönem

- Diğer bir çalışmada, ortalama yaşı 39 olan 88 taşıyıcı değerlendirildi
 - BOS amiloid beta 1'den 42'ye kadar olan azalmanın hastalığın başlangıcından 25 yıl önce ortaya çıktığı görüldü;
 - Pozitron emisyon tomografisi (PET) taramasında Pittsburgh bileşiği-B (PiB) tutulumu, BOS'ta fosfo-tau ve MRI de beyin atrofisinin ölçümleri ile beyindeki amiloidin, hastalık başlangıcından yaklaşık 15 yıl önce mevcut olduğu görülmekte
 - Biyobelirteçler genel popülasyonda AH için semptom öncesi bir dönemi tanımlıyor
 - PET'te amiloid pozitifliğinin yanı sıra beyaz cevher lezyonları, nörodejenerasyon
 - MRI'da hipokampal atrofi bulguları,
 - bilişsel gerileme ve demans ile ilişkili



Genetik Risk Faktörleri

- Yaşın yanısıra, AH için belirlenen risk faktörleri,
 - ailede demans öyküsü,
 - beyindeki amiloidi etkileyen genlerdeki nadir, baskın olarak kalıtsal mutasyonlar
 - apolipoprotein E (APOE) epsilon 4 (e4) alelidir.
- Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı
 - AH'nin genetik temeli, vakaların yüzde 1'inden azını oluşturan erken başlangıçlı formda açık
 - Erken başlangıçlı AH,
 - amiloid beta öncü proteini (APP), presenilin 1 (PSEN1) ve presenilin 2 (PSEN2) dahil olmak üzere amiloid beta protein üretimini, toplanmasını veya temizlenmesini değiştiren genlerdeki mutasyonlarla ilişkili otozomal dominant kalıtım modelini takip eder .
 - taşıyıcıların yaşamları boyunca hastalığa yakalanma şansının neredeyse yüzde 100 olduğu anlamına gelir.
 - Mutasyonu olmayan diğer erken başlangıçlı vakalar klinik olarak 65 yaşından önce ortaya çıkabilir. Bu bireyler beklenenden daha yüksek APOE e4 kalıtımına sahip olsa da , hepsinde bu durum söz konusu değildir ve bu erken başlangıçlı grup tam olarak anlaşılammıştır



Genetik Risk Faktörleri

- Geç başlangıçlı AH
 - genetik temeli daha karmaşıktır
 - çevresel ve epigenetik etkilerle etkileşim ve çeşitli genetik faktörler suçlanmakta
 - Geç başlangıçlı AH için kesin olarak belirlenmiş genetik risk faktörü APOE'dir
 - Bir e4 aleli taşıyanların AH geliştirme olasılığı, taşıyıcı olmayanlarla karşılaştırıldığında iki ila üç kat daha fazladır
 - iki e4 aleli taşıyanların olasılığı yaklaşık 8 ila 12 kat artar.
 - İlişkinin gücü cinsiyet, ırk ve vasküler risk faktörleri gibi çeşitli faktörlerden etkilenir



Aile Öyküsü

- Ailede demans öyküsü AH için bir risk faktörüdür
- Birinci derece akrabasında demans bulunanlarda risk yüzde 10-30 oranında artmakta
- Geç başlangıçlı AH'li iki veya daha fazla etkilenmiş kardeşi olan bireylerde üç kat daha fazla AH riski var
- 2003 tarihli bir çalışma, 85 yaş veya üzeri AH tanısı alan hastaların birinci derece akrabalarının hastalık riskinin kontrol grubununkine benzer olduğunu
 - Erken başlangıçlı, mutasyonla ilişkili olmayan hastalığı olan hastaların akrabalarında artan AH riskinin, akrabalar gençken yüksek yaşlandıkça düşük
 - Erken başlangıçlı bir hastanın akrabalarında AH gelişmesi riski akraba 50-54 yaşlarındayken %19,7 iken 90 ila 94 yaşlarında 1,2' ye düştü.



Kazanılmış Risk Faktörleri

- Hipertansiyon
 - Kesitsel ve uzunlamasına kohort çalışmalarında demans ve AH riski ile ilişkilendirilmiştir
 - 83-96 yaşları arasındaki demans tanısı olmayan yaşlı yetişkinlerden oluşan bir kohortta, ateroskleroz, kan basıncından ve apolipoprotein E (APOE) genotipinden bağımsız olarak doğrudan amiloid beta plak birikimi ile ilişkilendirildi
 - Gözlemsel çalışmalar hipertansiyon tedavisinin demans riskini azalttığını öne sürerken, antihipertansif ilaç tedavilerine ilişkin klinik araştırmalar demans riskinde tutarlı bir azalma göstermemiştir.



Kazanılmış Risk Faktörleri

■ Dislipidemi

- Gözlemsel veriler genellikle orta yaştaki yüksek LDL veya total kolesterol ile AH riski arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.
- 2002 tarihli bir çalışma, orta yaştaki (ortalama yaş 50) yüksek total kolesterolün, APOE genotipi, eğitim düzeyi, sigara içme durumu ve alkol tüketiminden bağımsız olarak üç kat daha yüksek AH ihtimalini ortaya çıkarmıştır
- Kolesterolün, amiloid beta oluşumunu ve/veya birikmesini artırarak AH riskini artırabileceği veya serebrovasküler risk, inflamasyon veya tau metabolizması gibi amiloid olmayan faktörleri etkileyebileceğini destekleyen çalışmalar mevcut
- AH için potansiyel bir önleyici tedavi olarak kolesterol düşürücü tedaviye büyük ilgi olmuştur. Kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalık riski daha yüksek olan hastalarda yapılan randomize çalışmalar, statinlerin biliş açısından koruyucu bir etkisini göstermemiştir



Kazanılmış Risk Faktörleri

- Serebrovasküler hastalık
 - Serebrovasküler hastalık ve AH sıklıkla bir arada bulunur. Serebral küçük damar hastalığı yaşlanmada yaygındır ve sıklıkla AH ile birlikte görülür.
 - Hem AH'li fare modellerinde hem de insan çalışmalarında beta amiloid birikmesinden önce azalan beyin kan akışı gözlemlenmiş ve amiloid temizlenmesinin bozulması yoluyla amiloid birikimine doğrudan katkıda bulunduğu öne sürülmüştür
 - Popülasyona dayalı bir kohort çalışmasında, azalmış serebral kan akışı, özellikle beyaz madde anormallikleri ile birlikte artan AH riski ile ilişkilendirilmiştir
 - Otopsi serilerinde AH patolojik değişiklikleri olanların yüzde 34-50'sinde vasküler beyin hasarı bulunmuş
 - Destekleyici şekilde, vasküler demans tanısı alan hastaların yaklaşık üçte birinde otopside AH bulgusu olan patolojik değişiklikler saptanmıştır olacaktır



Kazanılmış Risk Faktörleri

- Serebrovasküler hastalık
- APOE e4 aleli , artmış kardiyovasküler hastalık ve AH riski ile ilişkilidir
- Serebrovasküler hastalık,
 - AH hastalarında daha kötü bilişsel performansla ilişkilendirilmiştir
 - Klinikopatolojik çalışmalar, serebrovasküler hastalığın, nöropatolojik AH tanısı olan hastalarda klinik demans eşiğini düşürdüğünü ileri sürmektedir
 - Çok sayıda çalışma, Willis çemberindeki ateroskleroz, periventriküler beyaz cevher lezyonları, serebral mikro kanamalar dahil olmak üzere serebrovasküler hastalığın çeşitli nörogörüntüleme veya patolojik belirteçleri ile ilişkili olarak AH riskinde artış bulmuştur.



Kazanılmış Risk Faktörleri

- Periferik ve kardiyovasküler ateroskleroz
 - Karotis intima media kalınlığı ve koroner arter kalsifikasyonu ölçümleri de dahil olmak üzere periferik aterosklerotik hastalık yükünün belirteçleri, artan demans ve AH riskiyle ilişkilendirilmiş
- Tip 2 diyabet ve obezite
 - AH riskinin yaklaşık 1,5 kat artmasıyla ilişkilendirilmiştir
 - Hiperinsülinemi ve insülin direncinin beyindeki doğrudan etkilerinin yanı sıra insülin ve amiloid beta metabolizması arasındaki olası ilişki aktif araştırma alanlarıdır
 - Bazı çalışmalar, hem amiloid betayı hem de insülini metabolize eden insulin-degrading enzyme-insülin parçalayıcı enzimin (IDE) oligomerik beta amiloid birikiminde rol oynadığını ileri sürmektedir



Kazanılmış Risk Faktörleri

- Yaşam tarzı ve aktivite
 - Fiziksel olarak aktif bireylerde Alzheimer dahil olmak üzere bilişsel gerileme ve demans görülme sıklığı ve prevalansı daha düşüktür.
 - 16 prospektif çalışmanın bir meta-analizi, daha az aktif olanlarla karşılaştırıldığında, fiziksel olarak aktif olanlarda genel demansta yüzde 28'lik bir azalma ve AH'de yüzde 45'lik bir azalma olduğunu ileri sürdü
 - Klinik araştırmalar, egzersizin bilişsel işlevi iyileştirdiğini ve aynı zamanda hipokampal ve toplam beyin hacmini de artırabileceğini göstermiştir



Kazanılmış Risk Faktörleri

- Beyin travması
 - 30 dakika veya daha fazla bilinç kaybıyla birlikte şiddetli beyin travması öyküsü, artan AH riskiyle ilişkilendirilmiştir
 - Şiddetli beyin travmasından kısa bir süre sonra beyinde artan amiloidin bulunmasıyla nedensel bir ilişki öne sürülmüştür
 - 1589 olgulu bir otopsi çalışmasında, kişinin kendisinin bildirdiği travmatik beyin hasarı ile AH herhangi bir ilişki bulunamadı



Kazanılmış Risk Faktörleri

- İlaçlar
 - Birçok çalışma, yaşlı yetişkinlerde belirli ilaç sınıflarının (örneğin, benzodiazepinler, antikolinergikler, antihistaminikler, opioidler) kullanımı ile bilişsel bozukluk arasında bir ilişki bulmuştur.
- Benzodiazepinler
 - Benzodiazepin kullanımı ile demans riski arasındaki ilişkiye ilişkin mevcut veriler çelişkilidir.
 - Kanada'da 2000 yaşlı yetişkinin yer aldığı bir vaka kontrol çalışmasında, 180 günden fazla süreyle benzodiazepin kullanımı AH riskinde 1,5 kat artışla ilişkilendirildi
 - Daha uzun maruz kalma ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip ilaçların artan riskle ilişkili olduğu bir doz-yanıt etkisi gözlemlendi.
 - Farklı çalışmalar, uzun süreli benzodiazepin kullanımı ile demans olayı arasında anlamlı bir ilişki bulamadı



Kazanılmış Risk Faktörleri

- Antikolinerjikler
 - Antikolinerjiklerin demansla ilişkilendirildiği çok sayıda çalışma mevcut
- Proton pompa inhibitörleri
 - Proton pompa inhibitörleri (PPI'ler) ile AH riski arasındaki ilişki hakkında çelişkili veriler
 - Bir çalışmada PPI kullanımının, demans ve AH demans riskini artırdığı bildirildi
 - Buna karşılık, 70.000 AH vakası ve 280.000 kontrolün yer aldığı büyük bir vaka kontrol çalışması PPI kullanımı ile AH arasında herhangi bir ilişki bulamadı.



Çevresel Risk Faktörleri

- Pasif içicilik
 - Çin'de 60 yaş ve üzeri 2692 hiç sigara içmeyen kişi üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada, pasif içicilik maruziyeti artan AH riski ile ilişkilendirilmiştir
- Hava kirliliği
 - Hayvan çalışmaları ve sınırlı insan epidemiyolojik verileri, hava kirliliğinin AH için potansiyel bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.
 - Küçük şehirlerde yaşayan yetişkinlerle karşılaştırıldığında, yüksek düzeyde hava kirliliği ile bilinen Mexico City ve Monterrey'de yaşayan yetişkinlerden alınan beyin otopsi örneklerinde,
 - hipokampus ve frontal loblarda amiloid plaklarda ve enflamasyonda bir artış tanımlanmıştır.
- Pestisitler
 - Çeşitli çalışmalar, pestisitlere mesleki veya çevresel maruz kalmanın AH için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir
 - Bir vaka kontrol çalışması, patolojik olarak doğrulanmış 86 AH vakasında ve 79 kontrolde serum diklorodifenildikloroetilen (DDE) düzeylerini incelemiş ve AH'li kişilerde DDE düzeylerinin 3,8 kat daha yüksek olduğunu bulmuştur



ÖZET

Nöritik plaklar, nükleer angiotensin II ve nörofibiller yumaklar

ÖZET

Aβ'nin patogenezi ve oluşumunu korurken, Aβ'nin tüm formlarının amiloid beta peptidleri olarak bilinen bir protein ailesinin aşırı üretimini ve/veya azalmış konsantrasyonunu paylaştığı görülmektedir.

Aβ'nin patogenezi içinde ayrıca mikrotübül birleşimine yardımcı olan mikrotübül ile ilişkili bir proteo-oligomerin rolü de görülmüştür.



ÖZET

Kasın lakun histopatolojik modelleri gerektirir.

Beyindeki biyokimyasal değişikliklerin başlangıcı ile AH'nin klinik semptomlarının gelişimi arasında uzun bir presemptomatik dönem vardır.



ÖZET

Epidemiyoloji ve risk faktörleri: AH sıklığı ile ileri yaşla birlikte artar. Demans küresel prevalansı 2015 yılında 100 milyonu üzerine çıkacağı tahmin edilmektedir.

İleri yaş: Demansın yaşa göre standartlaştırılmış prevalansı dünyanın çöğü bölgesinde yüzde 3 ila 7 arasında değişmektedir.

Genetik faktörler: Yaşlı yarı öre AH için en ağır şekilde belirlenmiş risk faktörleri ailede demans öyküsü, beyindeki amiloid etki ve diğer genetik varyasyonlar olarak kardiyomyopati ve apolipoprotein E (APOE) epsilon 4 (e4) alelidir.

ÖZET

Yaskuler risk faktörleri: Serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, diyabet ve kolesterol düzeyleri yüksekliği, başlıca risk faktörleri demans riskini artırır.

Yaşam tarzı risk faktörleri: Veriler sosyal, bilişsel ve fiziksel aktivitelerin ve diğer demans riskleri arasındaki ilişkiyi göstermektedir.



"RIVETINGLY TOLD.
GRIPS YOU LIKE
A GREAT THRILLER."
-John Powers, VOGUE

"A WORLD-CLASS MASTERPIECE.
FLAWLESSLY CRAFTED, BRILLIANTLY PERFORMED
AND ELEGANTLY PHOTOGRAPHED."
-Joe Morgenstern, THE WALL STREET JOURNAL

"A SUPERB WORK.
A TRIUMPH OF THE HIGHER
PRIORITIES OF MOVIE MAKING."
-Wesley Morris, BOSTON GLOBE



WINNER - GOLDEN BEAR
GRAND JURY PRIZE BEST
PICTURE
WINNER - SILVER BEAR
BEST ACTOR - BEST ACTRESS
BERLIN INTERNATIONAL FILM FESTIVAL
NEW YORK
TELLURIDE - TORONTO
FILM FESTIVALS
ACADEMY AWARDS®
OFFICIAL IRAN ENTRY
BEST FOREIGN LANGUAGE FILM

A SEPARATION

A SONY PICTURES CLASSICS RELEASE A FILM BY ASGHAR FARHADI WITH LEILA HATAMI PEYMAN MOADI SHAHAB HOSSEINI SAREH BAYAT SARINA FARHADI
BABAK KARIMI ALI-ASGHAR SHAHBAZI SHIRIN YAZDANBAKHSH KIMIA HOSSEINI AND MERILA ZAREI "A SEPARATION" WRITTEN AND DIRECTED BY ASGHAR FARHADI
DIRECTOR OF PHOTOGRAPHY MAHMOOD KALARI EDITOR HAYEDEH SAFIYARI SOUND DESIGNER MOHAMMAD REZA DELPAK SOUND EDITOR REZA NARIMZADEH SET DESIGNER KEYVAN MOGHADAM
COSTUME DESIGNER KEYVAN MOGHADAM MAKE UP MEHRDAD MIRKIAM EXECUTIVE PRODUCER NEGAR ESKANDARFAR PRODUCER ASGHAR FARHADI INTERNATIONAL SALES MEMENTO FILMS INTERNATIONAL
WITH THE PARTICIPATION OF DREAMLAB FILMS DEVELOPED WITH THE SUPPORT OF THE MPA APSA ACADEMY FILM FUND AN INITIATIVE OF THE MOTION PICTURE ASSOCIATION AND THE ASIA PACIFIC SCREEN AWARDS

© ALL RIGHTS RESERVED
MEMENTO FILMS DREAMLAB WWW.ASEPARATION.COM WWW.SONYCLASSICS.COM SONY PICTURES CLASSICS

A SEPARATION

Bir Ayrılık (Ayrılık) 2011 İran draması filmi. Asghar Farhadi tarafından yönetilen ve Leila Hatami, Peyman Moaadi, Shahab Hosseini, Sareh Bayat ile Sarina Farhadi'nin oynadığı 2011 İran drama filmi.



"RIVETINGLY TOLD.
GRIPS YOU LIKE
A GREAT THRILLER."
-John Powers, VOGUE

"A WORLD-CLASS MASTERPIECE.
FLAWLESSLY CRAFTED, BRILLIANTLY PERFORMED
AND ELEGANTLY PHOTOGRAPHED."
-Joe Morgenstern, THE WALL STREET JOURNAL

"A SUPERB WORK.
A TRIUMPH OF THE HIGHER
PRIORITIES OF MOVIE-MAKING."
-Wesley Morris, BOSTON GLOBE



WINNER - GOLDEN BEAR
GRAND JURY PRIZE BEST
PICTURE

WINNER - SILVER BEAR
BEST ACTOR - BEST ACTRESS
BERLIN INTERNATIONAL FILM FESTIVAL

NEW YORK
TELLURIDE - TORONTO
FILM FESTIVALS

ACADEMY AWARDS®
OFFICIAL IRAN ENTRY
BEST FOREIGN LANGUAGE FILM

A SEPARATION

A SONY PICTURES CLASSICS RELEASE A FILM BY ASGHAR FARHADI WITH LEILA HATAMI PEYMAN MOADI SHAHAB HOSSEINI SAREH BAVAT SARINA FARHADI BABAK KARIMI ALI-ASGHAR SHAHBAZI SHIRIN YAZDANBAKHSH KIMIA HOSSEINI AND MERILA ZAREI "A SEPARATION" WRITTEN AND DIRECTED BY ASGHAR FARHADI DIRECTOR OF PHOTOGRAPHY MAHMOOD KALARI EDITOR HAYEDEH SAFIYARI SOUND DESIGNER MOHAMMAD REZA DELPAK SOUND EDITOR REZA NARIMZADEH SET DESIGNER KEYVAN MOGHADAM COSTUME DESIGNER KEYVAN MOGHADAM MAKE UP MEHRDAD MIRKIANI EXECUTIVE PRODUCER NEGAR ESKANDARFAR PRODUCER ASGHAR FARHADI INTERNATIONAL SALES MEMENTO FILMS INTERNATIONAL WITH THE PARTICIPATION OF DREAMLAB FILMS DEVELOPED WITH THE SUPPORT OF THE MPA APSA ACADEMY FILM FUND AN INITIATIVE OF THE MOTION PICTURE ASSOCIATION AND THE ASIA PACIFIC SCREEN AWARDS

© ALL RIGHTS RESERVED
Memento DreamLab WWW.ASEPARATION.COM WWW.SONYCLASSICS.COM SONY PICTURES CLASSICS

A SEPARATION

Bosonius'un orta sınıf ahlakıyla ilgili ve aile baskısı için ailesinin baskı tutmasını eleleyen etkilerle konu edinmektedir. 61. Berlin Film Festivali'nde En İyi Film dalında Altın Ayı ve En İyi Erkek Oyuncu ile En İyi Kadın Oyuncu dalalarında Gümüş Ayı kazanan ve Altın Ayı kazanan ikinci İran filmi olan 84. Akademi Ödülleri'nde En İyi Yabancı Film seçildi.

