

Nöroloji Uzmanı  
Doç. Dr. Tamer YAZAR



"ANTHONY HOPKINS IS STUNNING.  
FLORIAN ZELLER MAKES HIS AUSPICIOUS DEBUT AS A FEATURE-FILM DIRECTOR."  
-Owen Gleiberman, VARIETY

"SHARP AND TEASINGLY DIABOLICAL.  
STUPENDOUS PERFORMANCE FROM ANTHONY HOPKINS."  
-Todd McCarthy, THE HOLLYWOOD REPORTER

"OLIVIA COLMAN GIVES AN AFFECTING  
AND TENDER PERFORMANCE."  
-Kevin Fallon, DAILY BEAST

"ENTRANCINGLY DIFFERENT—  
BROUGHT TO LIFE BY A HANDFUL OF BRILLIANT PERFORMANCES  
AND SOME VERY IMPRESSIVE SLEIGHT-OF-HAND."  
-David Ehrlich, INDIEWIRE

"ANTHONY HOPKINS IS UNFORGETTABLE  
A TOWERING PIECE OF ACTING THAT IS AS PRECISE  
AND EXACTING AS IT IS ENVELOPING."  
-Richard Lawson, VANITY FAIR

"ANTHONY HOPKINS  
AND OLIVIA COLMAN  
ARE ASTONISHING."  
-Donny Sheldon, AWARDS WATCH

SUNDANCE | TELLURIDE | TORONTO  
FILM FESTIVAL | FILM FESTIVAL | FILM FESTIVAL

ANTHONY HOPKINS OLIVIA COLMAN

# THE FATHER

A FILM BY FLORIAN ZELLER

SONY PICTURES CLASSICS LES FILMS DU CRU - FILM 4 - ORANGE STUDIO CANAL - CINÉ+ - EMBANKMENT FILMS - F COMME FILM TRADEMARK FILMS CINÉ+ FLORIAN ZELLER ANTHONY HOPKINS OLIVIA COLMAN "THE FATHER"  
MARK GATISS ANDREW POOTIS RUFUS SEWELL OLIVIA WELLS AND MADIA STACEY ANNA MARY SCOTT ROBBINS LUDOVIC ELMADI TORRES LAMPINOS PETER FRANCIS BEN SMITHARD  
HELOISE SPADOVE ALESSANDRO MAURECI LAUREN DARK OLLIE MAARDEN DANIEL BATTSEK TIM HASLAM HUGO GRUMBAR PAUL GRINDY ALICE DANSON CHRISTOPHE SPADOVE SIMON FRIEND  
DAVID PARFITT JEAN-LOUIS LIVI PHILIPPE CARASSONNE CHRISTOPHER HAMPTON FLORIAN ZELLER "THE FATHER" FLORIAN ZELLER FLORIAN ZELLER

www.thefathermovie.com www.sonyclassics.com  
PG-13 FIVE PARENTS STRONGLY CAUTIONED SOME MATERIAL MAY BE INAPPROPRIATE FOR CHILDREN UNDER 13  
trademark Sony Music Entertainment Inc. Viewfinder Embankment CANAL CINÉ+ Orange Studio EDC FILM SONY PICTURES CLASSICS

THE FATHER  
Yönetmen: Florian Zeller  
Oyuncular: Anthony Hopkins,  
Olivia Colman, Mark Gatiss,  
Ulke: Birleşik Krallık, Fransa



"ANTHONY HOPKINS IS STUNNING.  
FLORIAN ZELLER MAKES HIS AUSPICIOUS DEBUT AS A FEATURE-FILM DIRECTOR."  
-Owen Gleiberman, VARIETY

"SHARP AND TEASINGLY DIABOLICAL.  
STUPENDOUS PERFORMANCE FROM ANTHONY HOPKINS."  
-Todd McCarthy, THE HOLLYWOOD REPORTER

"OLIVIA COLMAN GIVES AN AFFECTING  
AND TENDER PERFORMANCE."  
-Kevin Fallon, DAILY BEAST

"ENTRANCINGLY DIFFERENT—  
BROUGHT TO LIFE BY A HANDFUL OF BRILLIANT PERFORMANCES  
AND SOME VERY IMPRESSIVE SLEIGHT-OF-HAND."  
-David Ehrlich, INDIEWIRE

"ANTHONY HOPKINS IS UNFORGETTABLE  
A TOWERING PIECE OF ACTING THAT IS AS PRECISE  
AND EXACTING AS IT IS ENVELOPING."  
-Richard Lawson, VANITY FAIR

"ANTHONY HOPKINS  
AND OLIVIA COLMAN  
ARE ASTONISHING."  
-Donny Sheldon, AWARDS WATCH

SUNDANCE  
FILM FESTIVAL

TELLURIDE  
FILM FESTIVAL

TORONTO  
FILM FESTIVAL

ANTHONY HOPKINS OLIVIA COLMAN

# THE FATHER

A FILM BY FLORIAN ZELLER

SONY PICTURES CLASSICS LES FILMS DU CRU - FILM 4 - ORANGE STUDIO CANAL - CINÉ+ - EMBANKMENT FILMS - F COMME FILM TRADEMARK FILMS - FLORIAN ZELLER ANTHONY HOPKINS OLIVIA COLMAN "THE FATHER"  
MARK GATISS IMOGEN POOTS RUFUS SEWELL OLIVIA WILLIAMS ANNA MARY SCOTT ROBBINS LUDOVIC EHRAUDI TORRES LAMPINOS PETER FRANCIS BEN SMITHARD  
HELOISE SPADINE ALESSANDRO MAUCERI LAUREN DARR OLLIE MADDEN DANIEL BATTSEK TIM HASLAM HUGO GRUMBAR PAUL GRINDY ALICE DANSON CHRISTOPHE SPADINE SIMON FRIEND  
DAVID PARFITT JEAN-LOUIS LIVI PHILIPPE CARASSONNE CHRISTOPHER HAMPTON FLORIAN ZELLER "THE FATHER" FLORIAN ZELLER FLORIAN ZELLER  
www.thefathermovie.com www.sonyclassics.com



Zeller'in 2017 yılında 'Les Parents' ile beraber devam eden yazdığı Christopher Hampton ile birlikte yazdığı bir Fransız-İngiliz ortak yapımı olan filmde, Anthony Hopkins, Olivia Colman, Mark Gatiss, Imogen Poots, Rufus Sewell ve Olivia Williams yer alıyor ve 'Jeney'in demans hastalığı ile başlı başına kurulan hastanaya oturma konularını anlatıyor.



# KLİNİK ÖZELLİKLER/TANI

- Yaşlı yetişkinleri etkileyen en sık demans nedeni
- Patogenezi belirsiz nörodejeneratif hastalık
- En erken klinik belirti seçici hafıza bozukluğu



# BAŞLANGIÇ YAŞI

- Tipik AH
  - Prevelans 65 yaş üstü her 5 yılda bir ikiye katlanır
- Erken başlangıçlı
  - 65 yaş altı/ AH tanılarının %5 i/ sıklıkla iş performans düşüklüğü ile başvuru/ net ailesel bağlantı yok/ nadir ailesel kümelenme/ hafıza kaybından ziyade dil, görsel veya duygudurum-davranışsal değişiklikler gibi bu hastalık için atipik semptomlar ile başlangıç



# BAŞLANGIÇ YAŞI

- Kalıtsal AH
  - Nadir/ 65 yaş altı/ sıklıkla ellili yaşlarda başlangıç
  - Tüm AH tanılıların %1 inden azı
  - Tipik olarak amiloid öncü proteini ( APP ), presenilin-1 ( PSEN1 ) ve presenilin-2 ( PSEN2 ) dahil olmak üzere beta-amiloid (A $\beta$ ) protein üretimini veya metabolizmasını değiştiren genlerdeki mutasyonlarla ilişkili otozomal dominant kalıtım
- Down Sendromu ilişkili AH;
  - Kromozom 21 trizomisine bağlı ek APP gen mutasyon artışı ile AH sıklığı



# AH- ANA SEMPTOMLAR

- Hafıza bozukluğu
  - En sık başlangıç semptomu
  - Deklaratif epizodik bellek (belirli bir zaman ve yerde meydana gelen olayların hafızası) kaybı belirgin/ büyük ölçüde hipokampus ve diğer medial temporal lob yapılarının etkilenmesine bağlı
  - İşlemsel hafızayı ve motor öğrenmeyi destekleyen subkortikal sistemler, hastalığın oldukça geç dönemlerine kadar nispeten korunmuştur.
  - Kelime dağarcığı ve kavramlar gibi gerçeklere ilişkin hafıza (anlamsal-semantic hafıza) genellikle daha sonra bozulur. Semantik bellek, özellikle ön temporal lobdaki neokortikal temporal bölgeler tarafından desteklenir.



# HAFIZA BOZUKLUĞU

- Olaysal bellekte (epizodic memory), anlık hatırlama (telefon numarasının hatırlanması vb), yakın bellek ve uzak bellek arasında kopukluk
- Hipokampus, entorhinal korteks ve medial temporal lob işlevselliği ile ilişkili yakın zamandaki olaylara ilişkin hafıza bozukluğu erken AH'de belirgin biçimde bozulmuştur.
- Anlık hafıza (prefrontal kortekslerde kodlanan), hipokampal fonksiyon olmadan hatırlanabilen, uzun süreler (yıllar) boyunca pekiştirilen anılar erken dönemde korunur.



# HAFIZA BOZUKLUĞU

- Uzun süreli ve kısa süreli bellek teknik terimlerinin yarattığı karışıklığı önlemek için AH tanılarda karakteristik hafıza bozukluğu için "yakın bellek bozukluğu" terimini kullanıyoruz.  
(birkaç dakikalık dikkat dağılmasından sonra birkaç kelimeyi hatırlayamama vb)
- Hastalar ve bakımverenler tipik olarak "kısa süreli hafıza" sorunları tanımlar
- Hastalardan bir dizi kelimeyi veya nesneyi, hemen ve ardından 5 ila 10 dakikalık bir gecikmeyle öğrenmeleri ve hatırlamaları istenerek kısa süreli hafıza test edilir /medial temporal lobun spesifik tutulumu



# YÜRÜTÜCÜ İŞLEV VE YARGILAMA/ PROBLEM ÇÖZME

- Erken evrelerde, yürütücü işlevdeki bozulma hafiften belirgin kadar değişebilir.
  - Çoğunlukla hasta semptomları eksik bildirir.
  - Aile bireyleri ve iş arkadaşları hastayı daha az organize veya daha az motive bulabilir.
  - Hastalık ilerledikçe genellikle görevleri tamamlayamama durumu ortaya çıkar.



# YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER

- Yürütücü işlevler, amaca yönelik davranışın gerçekleştirilebilmesi için gerekli olan üst düzey kognitif becerileri kapsayan bir şemsiye terim olarak kabul edilmektedir.
- Bu işlevler, karmaşık veya soyut kavramları anlamamızı, daha önce hiç karşılaşmadığımız sorunları çözmemizi, bir ileriye yönelik plan yapmamızı, karmaşık günlük durumlara uyum sağlamamızı ve ilişkilerimizi yönetmemizi sağlamaktadır
- Yürütücü işlevler literatürde en sık olarak prefrontal korteks (PFC) ile ilişkilendirilmiştir



# YÜRÜTÜCÜ İŞLEV VE YARGILAMA/ PROBLEM ÇÖZME

- İçgörünün azalması, AH'nin yaygın bir özelliğidir.
  - Hastaların eksikliklerini hafife almaları ve kendilerine işaret edildiğinde mazeretler veya açıklamalar sunmaları yaygındır.
  - İçgörü kaybı genel hastalık şiddetiyle birlikte zamanla artar ve davranışsal bozukluklarla ilişkili olabilir.
  - Göreceli olarak içgörüsü korunmuş olanların depresyona girme olasılığı daha yüksektir; içgörüsü daha fazla bozulmuş olanların ajite olmaları, çekingen olmaları ve psikotik özellikler sergilemeleri muhtemeldir.
  - İçgörü eksikliği güvenliği de etkileyebilir, çünkü hastalar artık etkili bir şekilde yerine getiremeyecekleri görevleri (örn. araba kullanmak) üstlenmeye çalışabilirler.



# DiğER BilişSEL ALANLARDAKI BOZULMALAR

- Görsel-uzaysal bozukluklar nispeten erken dönemde ortaya çıkarken, dildeki bozukluklar genellikle hastalığın seyrinde daha sonra ortaya çıkar.
- Bu eksiklikler sinsice geliŐir ve ilerler.
- Daha nadir olarak, dil bozuklukları, görsel-uzaysal anormallikler ve hatta yürütücü işlevler en belirgin başlangıç semptomu olabilir.



# DAVRANIŞSAL VE PSİKOLOJİK BELİRTİLER

- Nöropsikiyatrik belirtiler, özellikle hastalığın orta ve geç döneminde yaygındır.
- İlgisizlik, sosyal kopukluk ve sinirlilik gibi nispeten hafif semptomlarla başlayabilir.
- Ajitasyon, saldırganlık ve psikoz (halüsinasyonlar, sanrılar, yanlış tanımlama sendromları) gibi davranışsal bozukluklar hasta yönetiminde daha önemli problemlerdir.



# DiğER BELİRTİ VE SEMPTOMLAR

- Apraksi -Dispraksi
  - Öğrenilmiş motor görevleri yerine getirmede zorluk.
  - Genellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde hafıza ve dildeki eksiklikler ortaya çıktıktan sonra ortaya çıkar.
  - Dispraksi, klinik olarak ortaya çıkmadan önce hastadan ideomotor görevleri yerine getirmesi istenerek ("bana tarağı nasıl kullanacağını göster vb) ortaya çıkarılabilir.
  - Klinik dispraksi, önce karmaşık, çok adımlı motor aktivitelerde, daha sonra giyinme, yemek için mutfak eşyaları kullanma ve diğer kişisel bakım görevlerinde ilerleyici zorluklara yol açar ve AH'nin orta ve geç evrelerinde bağımlılığa önemli bir katkıda bulunur.



# KOKU ALMA BOZUKLUĞU

- Koku alma işlevindeki değişiklikler AH hastalarında yaygın
- Tanı amaçlı araştırılmıştır/basit koku tespit testinin öngörü değeri sınırlıdır ve standartlaştırılmış değerlendirmenin zorlukları nedeniyle koku değerlendirmesinin tanıda yaygın kullanımını sınırlıdır.
- Ayrıca koku alma bozukluğu, hastalar veya aileleri tarafından sıklıkla fark edilen bir klinik semptom değildir.



# UYKU BOZUKLUKLARI

- AH tanılı hastalarda yaygın
- AH tanılı hastalar, yaşlı yetişkinlerle karşılaştırıldığında yatakta uyanık olarak daha fazla zaman geçirir ve uykuları daha parçalı olur.
- Bu tür değişiklikler, bilişsel açıdan normal olan ancak A $\beta$  birikimine dair biyobelirteç kanıtı bulunan hastalar da dahil olmak üzere, hastalık sürecinin çok erken dönemlerinde ortaya çıkabilir (preklinik evre).



# NÖBET

- Hastaların yüzde 10 ila 20'sinde,
- Genellikle hastalığın ileri evrelerinde,
- AH'nin otozomal dominant formları da dahil olmak üzere daha genç hastalar, hastalığın erken döneminde ortaya çıkabilen nöbetler açısından daha yüksek risk altında olabilir.
- Baskın nöbet tipi,
  - Farkındalığın bozulduğu fokal motor olmayan nöbettir; semptomlar sıklıkla medial temporal lob başlangıcını düşündürür (örn. amnestik nöbetler, açıklanamayan duygular, metalik tat, artan epigastrik duyum)



# MOTOR BELİRTİLER

- Erken evrelerde, AH tanılı hastaların bilişsel muayene dışında nörolojik muayeneleri genellikle normaldir.
  - Piramidal ve ekstrapiramidal motor belirtiler, miyoklonus ve nöbetler ortaya çıksa da bunlar tipik olarak geç dönem bulgularıdır.
  - Erken ve orta evrelerde klinik olarak belirginse, alternatif tanılar dikkate alınmalıdır.
- Normalden daha hızlı kötüleşen hastalarda miyoklonus ortaya çıkabilir.
  - Benzer şekilde, ilkel refleksler (kavrama, gegenhalten vb) ve idrar kaçırma AH'nin geç belirtileridir.



# ATİPİK BULGULAR

- Hastaların az bir kısmı klasik ilerleyici amnestik demansla başvurmaz.
- Nöropatolojik çalışmalar, en belirgin klinik bozuklukların anatomisine karşılık gelen, atipik bir nöroanatomik dağılıma uyar ve nörogörüntüleme çalışmaları sıklıkla buna karşılık gelen bulgulara sahiptir.
- Bazı vaka serileri, bu atipik formların, otozomal dominant ailesel mutasyonlardan birini taşımayan, erken başlangıçlı (65 yaş öncesi) hastalarda daha yaygın olduğunu ileri sürmektedir.
- Posterior kortikal atrofi
- Primer progresif afazi
- Diseksekütif veya "frontal" varyant



# ATİPİK BULGULAR/POSTERİOR KORTİKAL ATROFİ

- İlerleyici kortikal görme bozukluğu
- Genellikle ilk önce okuma ve araba kullanma gücünü gibi görsel şikayetler
- Üç veya daha fazla bulgu;
  - Uzay algısı açığı / Simultanagnosia (yeterli görme keskinliğine rağmen görsel bir sahneyi entegre edememe)/ Nesne algılama açığı/ Yapısal dispraksi/ Çevresel agnozi/ Okülomotor apraksi (bakışları yeni bir hedefe doğru şekilde yönlendiremememe)/ Giyinme apraksisi/ Optik ataksi/ Aleksi/ Sol-sağ yönelim bozukluğu/ Akalkulia/ Ekstremitte apraksisi/ Algılayıcı prosopagnozi/ Agrafi/ Görme alanı kusuru/ Parmak agnozisi



# ATİPİK BULGULAR/POSTERİOR KORTİKAL ATROFİ

- İleriye dönük hafıza işlevi, konuşma ve görsel olmayan dil işlevleri, yürütücü işlevler, davranış ve kişilik göreceli korunmuştur.
- Nörogörüntüleme genellikle baskın oksipitoparietal veya oksipitotemporal atrofi, hipometabolizma veya hipoperfüzyon
- Bipariyetal varyantı olan bazı hastalar dispraksi ile ortaya çıkar ve giyinme gibi basit iki elle yapılan görevleri tamamlamakta zorluk çekerler.
- Ek olarak görsel-uzamsal yönelim bozukluğu, disgrafi ve anlamsal hafıza bozukluklarıyla birlikte dil bozukluğunu içerebilir Nöropatolojik inceleme ve nörogörüntüleme çalışmaları iki taraflı parietal lobların belirgin tutulumunu göstermektedir.



# ATİPİK BULGULAR/PRİMER PROGRESİF AFAZİ

- PPA,
  - Erken dönemlerde, hafızanın ve diğer bilişsel işlevlerin göreceli olarak korunmasıyla birlikte ilerleyici dil güçlüğü ile karakterize edilen, klinik ve patolojik olarak heterojen bir nörodejeneratif bozukluk
- Dil bozukluğunun türüne bağlı olarak PPA üç alt sınıfa ayrılır: Akıcı olmayan (non-fluent), anlamsal (semantik) veya logopenik.
- PPA genellikle Alzheimer patolojisinden ziyade FTD ile ilişkilidir. Bununla birlikte, otopside üçte bir hastada AH patolojisi ilişkili olduğu görülmüş



# ATİPİK BULGULAR/PRİMER PROGRESİF AFAZİ

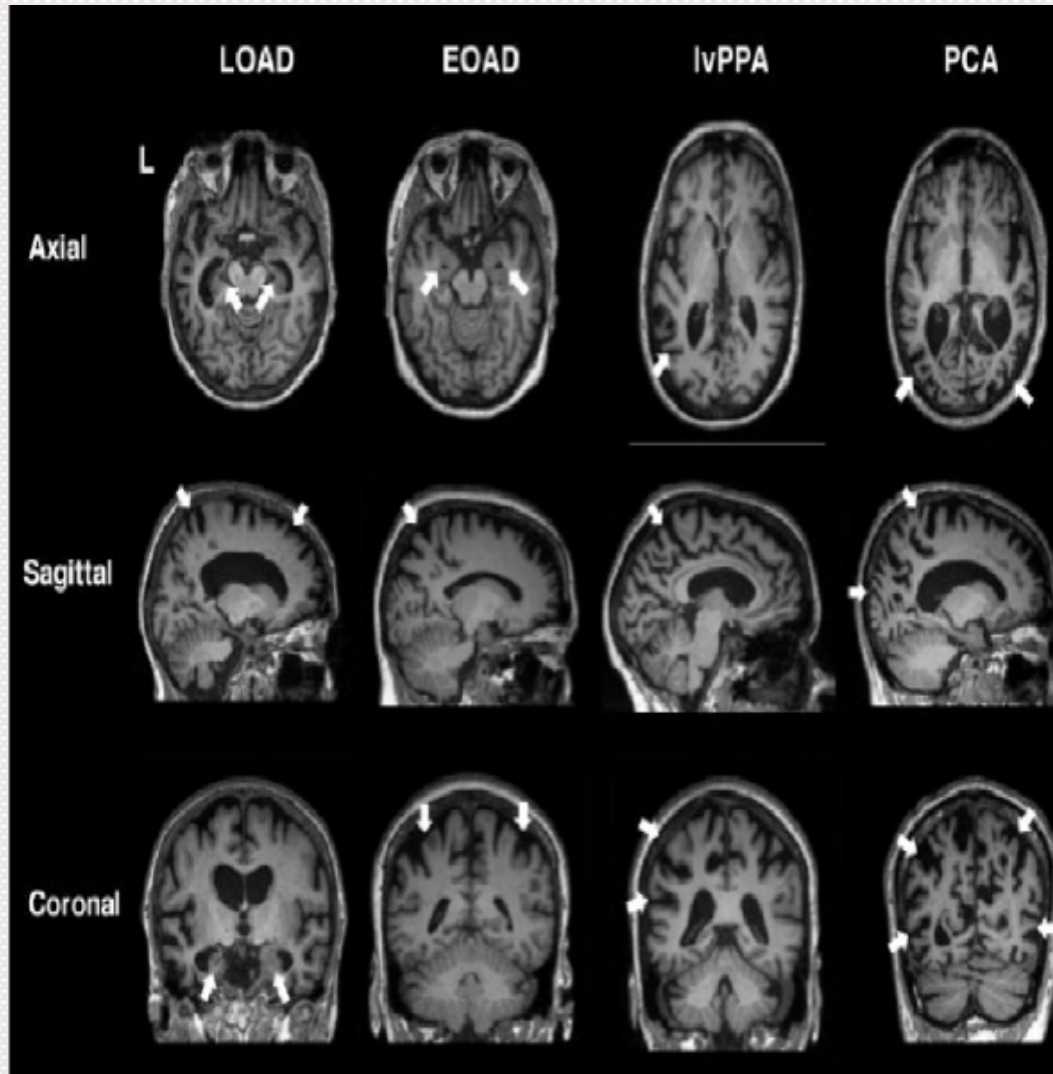
- PPA'nın AH'ye bağılı olması muhtemel klinik varyantı, sık kelime bulma duraklamaları ve majör dilbilgisi veya anlama eksiklikleri olmaksızın parafazik konuşma hataları ile karakterize edilen logopenik varyanttır
- AH patolojisi bazen PPA'nın akıcı olmayan veya semantik varyantları olan hastalarda da bulunur, ancak bu daha az yaygındır
- Logopenik varyant PPA'lı hastalarda, yapısal görüntüleme sol arka perisilviyan veya parietal atrofiyi gösterir .
  - 18-F florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) ve SPECT, aynı alanlarda hipometabolizma veya hipoperfüzyon



# ATİPİK BULGULAR/DİSEKSEKÜTİF VEYA "FRONTAL" VARYANT

- Amneziye göre yürütücü işlevlerde belirgin eksiklikler gösterir.
- 88 hastadan oluşan bir vaka serisinde,
  - Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) frontoparietal kortikal bölgelerde belirgin atrofi,
  - Klinik gidişatın daha hızlı ilerlemeyi içerdiği
  - Apolipoprotein E ( APOE)  $\epsilon$ 4 alelinin prevalansının diğer hastalara kıyasla daha düşük olduğu bildirildi





# KLİNİK DEĞERLENDİRME

- Sinsi başlangıçlı, hafızada ilerleyici azalma ve işlevsellikte bozulma
- Ayrıntılı kognitif ve genel nörolojik muayene
- İlaçların olumsuz etkileri, depresyon ve metabolik bozukluklara dikkat
- Demansın varlığını ve ilerlemesini belgelemek için standartlaştırılmış zihinsel durum ölçekleri
- Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE), Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) veya klinik demans derecelendirme (CDR)



Değer düşüklüğü	Yok (0)	Şüpheli (0,5)	Hafif (1)	Orta (2)	Şiddetli (3)
Hafıza	Hafıza kaybı yok veya hafif, sürekli olmayan unutkanlık yok	Sürekli hafif unutkanlık; olayların kısmi hatırlanması	Orta derecede hafıza kaybı; son olaylar için daha belirgin; kusur günlük aktiviteleri engelliyor	Şiddetli hafıza kaybı; yalnızca çok iyi öğrenilen materyaller korunuyor; yeni malzeme hızla kayboldu	Şiddetli hafıza kaybı; sadece parçalar kaldı
Oryantasyon	Tamamen odaklı	Zaman ilişkilerinde tam oryantasyon veya hafif zorluk	Zaman ilişkilerinde orta zorluk; sınavdaki yere yönelik; başka bir yerde coğrafi oryantasyon bozukluğu olabilir	Zaman ilişkilerinde ciddi zorluk; genellikle zaman ve sıklıkla mekan yönelimi bozulur	Yalnızca kişiye yönelik
Yargı ve sorun	Günlük sorunları çözer ve iş ve mali işleri iyi yönetir; Geçmiş performansla göre iyi bir yargı	Sorunları çözmeye hafif bozulma, benzerlikler, farklılıklar	Sorunları ele almada orta derecede zorluk, benzerlikler, farklılıklar; sosyal yargı genellikle korunur	Sorunları, benzerlikleri, farklılıkları ele almada ileri derecede bozukluk; sosyal muhakeme genellikle bozulur	Yargıda bulunamamak veya sorunları çözememek
Topluluk ilişkileri	İş, alışveriş, gönüllülük ve sosyal gruplarda olağan düzeyde bağımsız işlev	Bu aktivitelerde hafif bozulma	Bu faaliyetlerde bağımsız olarak çalışmasa da bazılarıyla hâlâ meşgul olabilir; gündelik muayeneye göre normal görünüyor	Ev dışında bağımsız işlev iddiası yok; aile evinin dışındaki görevlere götürülebilecek kadar iyi görünüyor	Ev dışında bağımsız işlev iddiası yok; aile evinin dışındaki görevlere alınamayacak kadar hasta görünüyor
Ev ve hobiler	Evde yaşam, hobiler, entelektüel ilgilerin iyi sürdürülmesi	Ev yaşamı, hobiler, entelektüel ilgiler biraz bozulmuş	Evdeki işlevlerde hafif ama kesin bozulma; daha zor işlerden vazgeçildi; daha karmaşık hobiler ve ilgi alanlarının terk edilmesi	Yalnızca basit işler korunmuştur; ilgi alanları çok kısıtlı, bakımsız	Evde önemli bir işlev yok
Kişisel Bakım	Tamamen kişisel bakım yeteneğine sahip	Tamamen kişisel bakım yeteneğine sahip	Yönlendirilmeye ihtiyaç var	Giyinme, hijyen ve kişisel eşyaların saklanması konusunda yardıma ihtiyaç duyar	Kişisel bakım konusunda çok fazla yardıma ihtiyaç duyar; sık idrar kaçırma

# NÖROPSİKOLOJİK TESTLER

- Hastanın zaman içerisinde takip edilebilmesi için bir temel oluşturmak
- Farklı nörodejeneratif demans formları arasında veya nörodejeneratif demans ile serebrovasküler hastalık veya depresyon gibi diğer bilişsel bozukluk etiyolojileri arasında ayırım yapılmasına yardımcı olmak
- Araç kullanma, mali kararlar ve artan denetim ihtiyacına ilişkin yeterlilikleri değerlendirmek ve önerilere rehberlik etmek
- Tedavi stratejileri belirlemek



# NÖROGÖRÜNTÜLEME

- MRI
  - Yaygın/fokal atrofi
  - Hipokampal veya medial temporal lob atrofi
  - AH de hipokampal hacim ölçümü, hafif bilişsel bozukluğun (MCI) demansa ilerleme oranlarını tahmin edebilir
- FDG-PET ve SPECT
  - Hipokampus, precuneus (mesial parietal), lateral-parietal- posterior temporal kortekste hipometabolizma (PET) ve hipoperfüzyon (SPECT) tespiti
  - Uygulamada FDG-PET, atipik prezentasyonları olan hastalarda AH'yi FTD'den ayırmada ve aynı zamanda depresyon gibi nörodejeneratif olmayan durumlardan ayırmada yararlı olabilir



# NÖROGÖRÜNTÜLEME

- Tau PET:
  - [Flortausipir F-18](#) , AH açısından değerlendirilen bireylerde nörofibriler yumak yükünün belirlenmesi için FDA tarafından onaylandı; frontotemporal lobe dejenerasyon (FTLD) gibi AH dışı tauopatilerin ölçümünde kullanışlı değil
- Amiloid PET
  - Amiloid PET izleyicileri ( [florbetapir F-18](#) , [flutemetamol F-18](#) , [florbetaben F-18](#) ) beyindeki amiloid lezyon yükünü ölçer ve tanı/ayırıcı tanıda yararlıdır.
  - Amiloid PET görüntülemenin klinik karar vermede kullanımına ilişkin Aralık 2017'de tamamlanan bir çalışma ( [NCT02420756](#) ) amiloid PET sonucunun klinik yönetimi ve etiyolojik tanıyı önemli ölçüde etkilediğini ortaya çıkardı. Semptomatik hastada pozitif tarama, kişinin amiloid plak patolojisine sahip olduğunu gösterir



# BIYOBELİRTEÇLER

	Pathophysiologic marker	Topographic marker	Marker of neuronal injury/ degeneration
<b>Cerebrospinal fluid</b>			
A $\beta$ 42 or A $\beta$ 42:A $\beta$ 40 ratio	Yes	No	No
Total tau, phospho-tau	Yes	No	Yes
<b>PET</b>			
Amyloid tracer uptake	Yes	No	No
Fluorodeoxyglucose	No	Yes	Yes
<b>Structural MRI</b>			
Medial temporal lobe atrophy	No	Yes	Yes



# BIYOBELİRTEÇLER

- Topografik/nörodejeneratif biyobelirteçler
  - MRI'da medial temporal lob atrofisi ve FDG-PET'te temporoparietal bölgelerde azalmış glukoz metabolizması
- A $\beta$  protein birikiminin moleküler biyobelirteçleri:
  - Düşük BOS A $\beta$ 42 (veya A $\beta$ 42:A $\beta$ 40 oranı)
  - Amiloid PET izleyicilerinden birini kullanarak pozitif amiloid PET görüntüleme
- Tau birikiminin biyobelirteçleri (nörofibriler yumakların önemli bir bileşeni) şunları içerir:

Artmış BOS toplam tau ve fosfo-tau

Flortaucipir F-18k ullanılarak Tau PET görüntüleme



# BIYOBELİRTEÇLER

- Plazma biyobelirteçleri umut vericidir ancak şu anda klinik uygulamada yerleşik bir role sahip değildir
- Azalan APOE ve APOE  $\epsilon$ 4 plazma seviyelerinin yanı sıra diğer çeşitli plazma/serum ve BOS proteinleri demansı olmayan kişilerde ve MCI hastalarında AH öngörüsü açısından değerli
- Plazma fosfo-tau 181 ve fosfo-tau 217 ölçümleri ,
  - BOS fosfo-tau ölçümleri ile güçlü korelasyon ve amiloid-tau PET görüntüleme ile ilişki göstermiştir
- Benzer şekilde, bir immünopresipitasyon ve sıvı kromatografi-kütle spektrometresi tahlili kullanılarak yapılan  $\beta$ 42/ $\beta$ 40 plazma ölçümü, amiloidin saptanmasında ümit verici



# GENETİK

- Rutin değerlendirmede genetik test önerilmemektedir.
- APOE genotiplemesi AH için klinik kriterlere göre çok az katkıda bulunur
- APP , PSEN1 ve PSEN2 mutasyonlarına yönelik genetik testler ticari olarak mevcuttur
- Erken başlangıçlı vakalarda düşünülebilir



# TEŞHİS

- National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA)
- The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) criteria



# ALZHEİMER HASTALIĞINA BAĞLI MAJÖR NÖROBİLİŞSEL BOZUKLUK İÇİN DSM-5 KRİTERLERİ

A. Bir veya daha fazla bilişsel alanda daha önceki bir performans düzeyine göre önemli bilişsel gerilemenin kanıtı\*:

Öğrenme ve hafıza.

Dil.

Yürütücü işlev.

Karmaşık dikkat.

Algısal-motor.

Sosyal biliş.

B. Bilişsel eksiklikler günlük aktivitelerdeki bağımsızlığı engeller. En azından, faturaları ödemek veya ilaçları yönetmek gibi günlük yaşamın karmaşık araçsal faaliyetlerinde yardıma ihtiyaç duyulmalıdır.

C. Bilişsel bozukluklar yalnızca hezeyan bağlamında ortaya çıkmaz.

D. Bilişsel bozukluklar başka bir ruhsal bozuklukla (örn. majör depresif bozukluk, şizofreni) daha iyi açıklanamaz.

E. En az iki bilişsel alanda sinsi başlangıçlı ve yavaş yavaş ilerleyen bozulma vardır.

F. Aşağıdakilerden herhangi biri:

Aile geçmişinden veya genetik testlerden Alzheimer hastalığına neden olan genetik mutasyonun kanıtı.

Aşağıdakilerin üçü de mevcuttur:

1) Bellek ve öğrenmede ve en az bir diğer bilişsel alanda gerilemenin açık kanıtı.

2) Uzun süreli duraklamalar olmadan, bilişte sürekli ilerleyen, kademeli düşüş.

3) Karışık etiyolojiye dair kanıt yok (yani diğer nörodejeneratif bozuklukların veya serebrovasküler hastalığın veya bilişsel gerilemeye muhtemelen katkıda bulunan başka bir nörolojik, zihinsel veya sistemik hastalığın veya durumun bulunmaması).



# MCI- HAFIF BİLİŞSEL BOZUKLUK

- MCI, genel bilişsel ve sosyal işlevselliğin korunduğu, ileriye dönük uzun süreli hafıza bozukluğu
  - Amnestik MCI sıklıkla AH'nın erken bir aşamasını temsil eder ve demansa ilerleme oranı yılda yaklaşık yüzde 10 ila 15'tir.
  - MCI'li araştırma deneklerinden oluşan bir kohort üzerinde hem amiloid hem de nöronal hasar biyobelirteçleri olan bireylerde, üç yıl içinde AH demansına doğru yaklaşık yüzde 60 ilerleme oranı tespit edilmiş.



# MCI- HAFIF BİLİŞSEL BOZUKLUK

- AH'ye bağlı MCI için klinik tanı kriterleri (NIA-AA):
  - Hasta veya bilgi veren kişi tarafından bildirilen veya klinisyen tarafından gözlemlenen biliőle ilgili bir endiőe
  - Bir veya daha fazla bilişsel alanda yaş veya eğitimle açıklanamayan bozulmanın nesnel kanıtı
  - Fonksiyonel yeteneklerde bağımsızlığın korunması
  - Bozukluklar demans kriterlerini karőılamıyor



# PREKLİNİK AH

- AH'nin moleküler patolojisinin beyinde mevcut olduğu ancak henüz klinik olarak ifade edilmediği aşama
- Bireyler tanım gereği asemptomatiktir ve bilişsel olarak normaldir.
- Klinik öncesi AH, biyobelirteç ölçümleriyle tanımlanır ve yalnızca erken müdahale stratejilerine yönelik klinik araştırmalarda kullanılması önerilir
- The International Working Group (IWG) ye göre klinik öncesi AH iki grubu kapsar;
  - AH riski altında olan asemptomatik, laboratuvar veya görüntüleme biyobelirteçleri ile AH moleküler patolojisine dair kanıt bulunan, bilişsel açıdan normal bireyler/semptomatik AH'ye ilerlemenin kaçınılmaz olup olmadığı şu anda bilinmemektedir.
  - Presemptomatik AH aynı zamanda AH'ye neden olan baskın olarak kalıtsal bir gen mutasyonunun bilişsel olarak normal ve asemptomatik taşıyıcılarını da ifade eder. AH semptomlarının bu bireylerde normal bir yaşam süresi boyunca gelişmesi neredeyse kesindir.



# KLİNİK ÖNCESİ ALZHEİMER HASTALIĞI İÇİN ÖNERİLEN EVRELEME

## Stage 1

### Asymptomatic amyloidosis

- High PET amyloid tracer retention
- Low CSF A $\beta$ <sub>1-42</sub>

## Stage 2

### Amyloidosis + neurodegeneration

- Neuronal dysfunction on FDG-PET/fMRI
- High CSF tau/p-tau
- Cortical thinning/hippocampal atrophy on sMRI

## Stage 3

### Amyloidosis + neurodegeneration + subtle cognitive decline

- Evidence of subtle change from baseline level of cognition
- Poor performance on more challenging cognitive tests
- Does not yet meet criteria for MCI

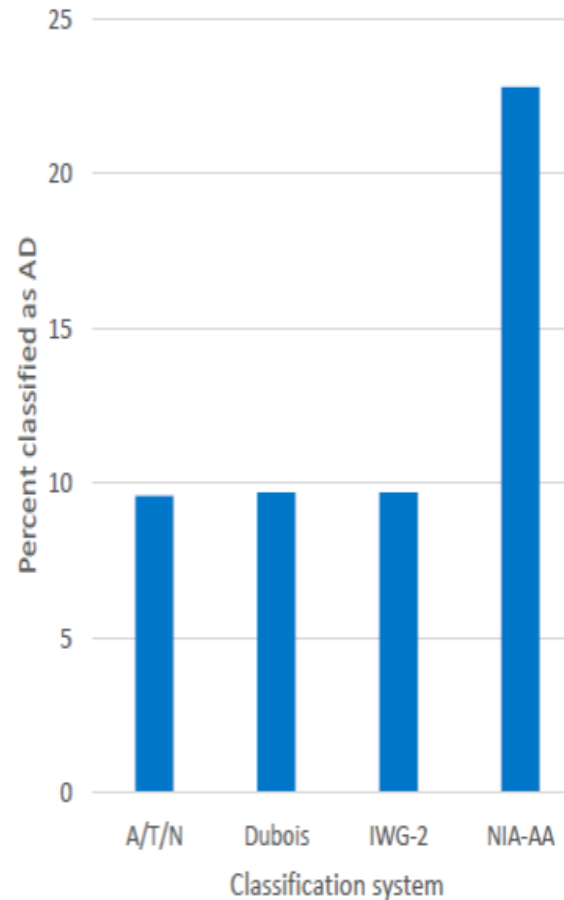
MCI ➡ AD dementia



# Preclinical AD

Jack, et. Al. Alz and Dementia. 2018

AT(N) profiles	Biomarker category	
A-T-(N)-	Normal AD biomarkers	
A+T-(N)-	Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's continuum
A+T+(N)-	Alzheimer's disease	
A+T+(N)+	Alzheimer's disease	
A+T-(N)+	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change	
A-T+(N)-	Non-AD pathologic change	
A-T-(N)+	Non-AD pathologic change	
A-T+(N)+	Non-AD pathologic change	



A = biomarkers for A $\beta$  such as cortical Amyloid PET binding and low CSF A $\beta$

T = biomarkers for fibrillar Tau such as cortical Tau PET scan binding and elevated CSF pTau

(N) = Biomarkers of neurodegeneration or neuronal injury such as elevated CSF total Tau, FDG-PET hypometabolism, and atrophy on MRI

# AYIRICI TANI

- Vasküler demans ve diğer nörodejeneratif demanslar (Lewy cisimcikli demans-DLB ve frontotemporal demanstır-FTD).
- Vasküler demans,
  - İskemik/hemorajik inme veya küçük damar hastalığı
- DLB,
  - AH'den sonra en sık görülen ikinci dejeneratif demans
  - Görsel halüsinasyonların belirgin erken görünümü, parkinsonizm, bilişsel dalgalanmalar, disotonomi, hızlı göz hareketi (REM) uyku davranış bozukluğu ve nöroleptik duyarlılık



# AYIRICI TANI

- FTD,
  - Frontal ve/veya temporal lobların fokal dejenerasyonu ile karakterize, nöropatolojik ve klinik olarak heterojen bir hastalıktır.
  - Kişilikte erken değişiklikler, sosyal/duygusal davranış ve yürütücü işlevlerde bozulma, davranışsal varyant FTD'nin belirgin klinik özellikleridir.
  - PPA, kademeli olarak ilerleyen dil bozukluğunun temel özellik olduğu bir FTD biçimidir.



# ÖZET VE ÖNERİLER

- Başlangıç yaşı
  - AH genellikle ileri yaşlar
  - Görülme sıklığı 65 yaş üstü ile katlanarak artmaktadır.
  - Erken başlangıçlı (semptomların 65 yaşından genç bir kişide başlaması) AH için olağandışıdır ve vakaların hepsinde olmasa da bazılarında aileseldir.
  - Ailesel erken başlangıçlı AH, vakaların yüzde 1'inden azını oluşturur ve sıklıkla otozomal dominant kalıtım modelini izler.



# KLİNİK ÖZELLİKLER

- Bilişsel etkilenme
  - Sinsi/ilerleyici
  - Yakın bellek kusuru
  - İleri evrelerle beraber yürütücü işlev bozuklukları, görsel-uzamsal beceriler, dil işlevi bozulur ve davranışsal belirtiler
- Nöropsikiyatrik ve davranışsal semptomlar
- Bilişsel olmayan nörolojik bozukluklar – Piramidal ve ekstrapiramidal motor belirtiler, miyoklonus ve nöbetler geç evrelerde
- Atipik sunumlar
  - Posterior kortikal atrofi
  - Primer progresif afazi
  - Diseksekütif veya "frontal" varyant



# KLİNİK SEYİR/TEŞHİS

- Klinik seyir
  - Tanı sonrası ortalama yaşam süresinin 8 ile 10 yıl
  - 3 - 20 yıl arası değişebilir
- Teşhis
  - Sinsi başlangıçlı, hafızada ilerleyici azalma ve işlevsellikte bozulma
  - Nöropsikolojik testler /MMSE-MoCA- NPT
- Seçilmiş vakalarda (örn. genç yaşta başlayan veya atipik prezentasyonları olanlarda), 18-F florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET), beyin omurilik sıvısı (BOS) testi veya amiloid/tau PET dahil olmak üzere diğer görüntüleme veya biyobelirteç testleri



JULIE  
CHRISTIE

GORDON  
PINSENT

OLYMPIA  
DUKAKIS

A FILM BY SARAH POLLEY

# AWAY FROM HER

BASED ON THE SHORT STORY,  
*"THE BEAR CAME OVER THE MOUNTAIN"*  
BY ALICE MUNRO

THE FILM PART OF FRONTRUNNERS ASSOCIATION CAPRI RELEASES  
KAWAII FILMS / ESCAPE PRODUCTIONS WITH JULIE CHRISTIE, GORDON PINSENT, OLYMPIA DUKAKIS  
AND FROM HEARST, KRISTEN THOMPSON AND MICHAEL INOUPET AND WENDY CREWSON  
WITH JOHN BUCHANAN, ANDERSON TESSA HARRISON AND JANE SUTHERLAND  
MUSIC BY KAUFMAN GUNN AND JONATHAN SCHEMATA AND DAVID WILKINS. COSTUME DESIGNER LUC MONTPELLIER  
EDITED BY KEVIN CROGAN, CHRIS WAINWRIGHT AND VICTORIA HERTZ  
PRODUCTION DESIGNER SHANE OUEL, EXECUTIVE PRODUCERS SARAH POLLEY  
PRODUCED BY "THE BEAR CAME OVER THE MOUNTAIN" / ALICE MUNRO AND SARAH POLLEY



Gösterildiği Yıllar: 2008  
2009 (Berlinale Krallığı)

Yönetmen: Sarah Polley



JULIE  
CHRISTIE

GORDON  
PINSENT

OLYMPIA  
DUKAKIS

A FILM BY SARAH POLLEY

# AWAY FROM HER

BASED ON THE SHORT STORY,  
"THE BEAR CAME OVER THE MOUNTAIN"  
BY ALICE MUNRO

THE FILM PART OF FRONTRUNNERS ASSOCIATION CAPRI RELEASES  
KAWAII FILMS / ESCAPE PRODUCTIONS with JULIE CHRISTIE, GORDON PINSENT, OLYMPIA DUKAKIS  
AND FROM HER, KRISTEN THOMPSON AND MICHAEL MCKEET with WENDY CREWSON  
with JOHN BUCHANAN, JESSICA HAYDEN, JANE SUTHERLAND  
with KATHLEEN CUMMINGS AND JACQUELINE SLEIGHT with DAVID WILSON, JACQUELINE HILL, MONTY PEREIRA  
with FROM HER, KRISTEN THOMPSON, GORDON PINSENT, OLYMPIA DUKAKIS  
with FROM HER, KRISTEN THOMPSON, GORDON PINSENT, OLYMPIA DUKAKIS  
with FROM HER, KRISTEN THOMPSON, GORDON PINSENT, OLYMPIA DUKAKIS



Film ve izlenim için bu filmi  
izleyin. Yaşamın  
ikiyi baharına gelmiş gibi  
bambaşka bir gerçeğe ulaşma  
yolunu Alzheimer'a  
yakalanmıştır. Günün başta  
yeni bir fikir ve kaybolur. Fakat  
bulduğunda ikili bir karar  
birlikte



