



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

SEREBRAL AMİLOİD ANJİYOPATİ VE EPİLEPSİ NÖBETİ BİRLİKTELİĞİ

Dr. Hazal ÇAĞMAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İstanbul 2024





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

SEREBRAL AMİLOİD ANJİYOPATİ VE EPİLEPSİ NÖBETİ BİRLİKTELİĞİ

Dr. Hazal ÇAĞMAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Tuba CERRAHOĞLU ŞİRİN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İstanbul 2024

TEŞEKKÜR

Nöroloji uzmanlık öğrenimim süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen, hekimlik ahlakını, akademik yaklaşımını ve kişiliğini örnek aldığım, klinik şefi olduğu klinikte çalışmaktan onur duyduğum, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Serpil BULUT'a,

Uzmanlık öğrenimim süresince hekimlik ahlakını, akademik yaklaşımını ve kişiliğini her daim örnek aldığım, bilgisiyle her zaman bana yol gösteren, kendisinden pek çok deneyim ve bilgi edindiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gençer GENÇ'e,

Uzmanlık öğrenim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, hekimlik ahlakını, çalışma disiplinini ve kişiliğini. örnek aldığım, tez yazım süresince her türlü desteği veren değerli tez danışmanım Doç. Dr. Tuba CERRAHOĞLU ŞİRİN'e,

Uzmanlık öğrenimim boyunca çalışma fırsatı bulduğum, klinikte bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, bana yol gösteren ve akademik yaklaşımını bizlerden esirgemeyen Uzm. Dr. Ülgen YALAZ TEKAN ve Uzm. Dr. Burcu AYDIN İSLAM başta olmak üzere tüm saygıdeğer uzmanlarımıza,

Asistanlığın ilk günlerinden beri ekip olarak çalıştığımız ve bana her konuda yardımcı olan hemşire ve teknisyen arkadaşlarıma,

Asistanlığımın başından beri bana tecrübeleriyle yol gösteren ve yardımcı olan, üzerimde emeği olan değerli Tıbbi Sekreter Deniz ÇELİKEL ablama,

Asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Fatma HAKKOZ UZGUR, Dr. Sibğetullah YAĞIZ, Dr. Gonca KAPICIOĞLU, Dr. Nuray KÖSE, Dr. Sinem SÜER, Dr. Sibel ŞEN KILIÇ sevgili arkadaşlarım başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Ve son olarak hayatım boyunca desteğini, ilgisini ve sevgisini esirgemeyen canım annem Semra ÇAĞMAN ve babam Harun ÇAĞMAN'a teşekkür ederim.

İstanbul 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii

KISALTMALAR v

ŞEKİL LİSTESİ vii

TABLO LİSTESİ viii

ÖZET ix

ABSTRACT xiii

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 2

2.1 SEREBRAL AMİLOİD ANJİYOPATİ 2
2.1.1 Tanım, Epidemiyolojisi ve Serebral Küçük Damar Hastalığı 2
2.1.2 Patogenez 3
2.1.3 Histopatoloji 8
2.1.4 Risk Faktörleri 9
2.1.5 Herediter Serebral Amiloid Anjiyopati 11
2.1.6 Görüntüleme Bulguları 13
2.1.7 Klinik Prezantasyon 23
2.1.8 Tanı Kriterleri 32
2.1.9 Tedavi ve Yönetimi 36

2.2 İNFLAMASYON İLİŞKİLİ SEREBRAL AMİLOİD ANJİYOPATİ 41
2.2.1 Klinik Prezentasyon 41
2.2.2 Tanı Kriterleri 42
2.2.3 Tedavi ve Yönetimi 44

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 45

3.1 HASTA SEÇİMİ 45

3.2 VERİ TOPLAMA 45
3.2.1 Retrospektif Kısım 45
3.2.2 Prospektif Kısım 47
3.2.3 İstatiksel Yöntem 47

4. BULGULAR 49

4.1 DEMOGRAFİK VERİLER 49

4.2 KLİNİK BULGULAR 53
4.2.1 Epileptik Nöbetler ve Diğer Geçici Nörolojik Epizodlar 53
4.2.2 Kognitif Bozukluk/Demans Varlığı 60

4.3 İSTATİSTİK ANALİZ SONUÇLAR 61

5. TARTIŞMA 72

6. SONUÇ 92

7. KAYNAKLAR 93

8. EKLER 107

9. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ 113

KISALTMALAR

CAA : Cerebral Amyloid Angiopathy

Aβ : Beta Amiloid

SVD : Small Vascular Disease

PSE : Post-Stroke Epilepsy

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

HA : Hipertansif Arteriopati

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

APP : Amiloid Beta Prekürsör Protein

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

AH : Alzheimer Hastalığı

SMC : Smooth Muscle Cell

APOE : Apolipoprotein E

CAA-RI: Cerebral Amyloid Angiopathy Related İnflammation

ICH : Intracerebral Hemorrhage

CSS : Cortical Superficial Siderosis

CMB : Cerebral Microbleeding

CSAH : Conveksal Subaraknoid Hemorrhage

WMH : White Matter Hyperintensities

PVS : Perivascular Spaces

TFNES : Transient Focal Neurologic Episodes

BT **:** Bilgisayarlı Tomografi

CSD : Cortical Spreading Depolarizatio

TIA **:** Transient Ischemic Attack

EEG : Elektroensefalografi

ILAE **:** International Leauge Against Epilepsy

ARIA : Amyloid Related Imaging Abnormalities

ICAA : İnflamatuar CAA

ABRA : Aβ İle İlişkili Anjiiti

PACNS : Primer Merkezi Sinir Sistemi Anjiniti

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. 4
Şekil 2. 5
Şekil 3. 8
Şekil 4. 9
Şekil 5. 12
Şekil 6 ve 7. 14
Şekil 8. 15
Şekil 9. 18
Şekil 10. 19
Şekil 11. 21
Şekil 12. 36
Şekil 13. 43
Şekil 14. Çalışma Akış Şeması 49
Şekil 15. Muhtemel CAA Tanılı Nöbet Hastalarının Hemorajik MRG'leri 57
Şekil 16. Nöbet Geçirmeyen Olgudaki EEG görüntüsü 59

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Muhtemel CAA Hastalarının Ek Hastalıkları 50
Tablo 2. Muhtemel CAA Hastalarının Geçirdikleri İnme Türü ve İskemik İnmenin Yerleşimi 51
Tablo 3. Muhtemel CAA Hastalarında Hemorajik İnmenin Yerleşimi 51
Tablo 4. Muhtemel CAA Hastalarının Hemorajik ve Non-Hemorajik Lezyonları 52
Tablo 5. Muhtemel CAA Hastalarında Geçici Epizodik Olayların Dağılımı 54
Tablo 6. Muhtemel CAA Tanılı Nöbet Hastalarının Demografik Verileri, İnme Özellikleri Ve Nöroradyolojik Özellikleri 56
Tablo 7. Muhtemel CAA Tanılı Nöbet Hastalarının Anti-Nöbet İlaçları ve EEG Bulguları 58
Grafik 1. Muhtemel CAA Hastalarında Kognitif Bozukluk/Demans Varlığı 60
Grafik 2. Yaş ile Cinsiyet Arasındaki Bağlantının İncelenmesi 61
Tablo 8. Yaş ile Değişkenler Arasındaki Bağlantının İncelenmesi 62
Tablo 9. Lobar cMB Sayısı ile Değişkenler Arasındaki Bağlantının İncelenmesi 63
Tablo 10. Tüm Geçirilen ICH'ların Yerleşimi ile Değişkenler Arasındaki Bağlantının İncelenmesi 64
Tablo 11 Tüm Geçirilen ICH'ların Yerleşimi ile Değişkenler Arasındaki Bağlantının İncelenmesi 65
Tablo 12. Muhtemel CAA Hastalarında Epilepsi Nöbeti Varlığı ile Değişkenler Arasındaki Bağlantının İncelenmesi 65
Tablo 13.Muhtemel CAA Hastalarında Bağımsız Değişkenlerin Epilepsi Nöbeti Varlığına Etkisinin incelenmesi 67
Tablo 14.Muhtemel CAA Hastalarında Yaşın Epilepsi Nöbeti Varlığına Etkisinin incelenmesi 68
Tablo 15. Muhtemel CAA Hastalarında Kognitif Bozukluk/Demans ile Değişkenler Arasındaki Bağlantının İncelenmesi 69
Tablo 16. Muhtemel CAA Hastalarında Bağımsız Değişkenlerin Kognitif Bozukluk/Demans Varlığına Etkisinin İncelenmesi 70
Tablo 17. Muhtemel CAA Hastalarında Epilepsi Nöbeti ile Kognitif Bozukluk/Demans Varlığı Arasındaki Bağlantının İncelenmesi 71

ÖZET

SEREBRAL AMİLOİD ANJİYOPATİ VE EPİLEPSİ NÖBETİ BİRLİKTELİĞİ

Amaç: Serebral amiloid anjyiopati [Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA)] kortikal ve leptomeningeal intraserebral damar duvarlarında beta amiloid peptidin (Aβ) birikmesiyle karakterize kronik vasküler bir hastalıktır. İleri yaşta sık görülen bir antite olup hemorajik ve non-hemorajik lezyonlarla birlikte seyretmektedir. Klinik olarak hastalar baş ağrısı, fokal nörolojik defisitler, geçici nörolojik epizodlar epilepsi nöbetleri ve kognitif bozukluk/demans ile başvurabilir. Biz araştırmamızda CAA varlığında inme hastalarında epilepsi nöbeti sıklığını ve epilepsi riski ile ilgili faktörleri araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Method: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğinde, 1 Ocak 2019 ile 1 Ocak 2022 tarihleri arasında iskemik veya hemorajik inme tanısı ile yatan, 50 yaş ve 95 yaş arası hastaların klinik ve radyolojik tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Boston Tanı Kriterleri 2.0'a göre değerlendirilerek muhtemel CAA kriterlerini karşılayan hastalar tespit edildi. Hastaların nöbet geçirip geçirmediği, nöbet var ise nöbetin tipi, nöbetin indeks olay ile ilişkisi, nöbet önleyici ilaç kullanıp kullanmadığı araştırıldı. Aynı zamanda tüm hastaların demografik bilgileri, komorbid hastalıkları, geçirdikleri inme türü ve özellikleri analiz edilerek eşlik eden CAA ile ilişkili lezyonları not edildi. Hastaların diğer klinik prezantasyonlarından geçici fokal nörolojik epizodlar [Transient Focal Neurologic Epizozdes (TFNEs)] ve kognitif bozukluk/demans olup olmadığı not düşüldü. Tanı koyulan hastalar prospektif inceleme amacıyla muayeneye davet edildi ve kontrol elektroensefalografi (EEG) çekilerek, kognitif testleri yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, geçirdikleri inme türü ve hemorajik, non-hemorajik lezyonlarının epilepsi nöbetleri varlığı ile ilişkisi istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: 1699 inme hastasından %4,6'sına muhtemel CAA tanısı koyuldu. Kohortun yaş ortalaması 72,38 ± 10 idi. Hastaların %78,5'ini 65 yaş ve üstü hastalar, %67,1'ini erkek cinsiyeti oluşturmaktaydı. 65 yaş altında erkek cinsiyette muhtemel CAA oranı anlamlı derecede yüksekti (p=0,017). Hastaların %78,5'i akut iskemik inme ile başvururken, diğer %21,5 akut hemorajik inme ile başvurdu. Bu hastaların %16,5'inde akut semptomatik nöbet gözlemlendi. Epilepsi nöbeti geçiren hastaların yaş ortalaması 73 ve her iki cinsiyette de yaklaşık olarak aynı oranlarda görülmekteydi. Nöbet hastalarının tümünde nöbetler akut semptomatik ve fokal başlangıçlıydı. Bu hastaların %46,1'inde nöbetlerin sekonder yayılım gösterdiği ve yine aynı oranda hastada nöbetlerin takiplerde tekrar ettiği tespit edildi. Nöbetleri tekrar eden hastaların tümüne ve tek nöbet geçiren ancak ileride tekrarlama riski yüksek olanlara epilepsi tanısı koyulduğu gözlemlendi (%12,7). Çoğu hastada monoterapiyle nöbetler kontrol altındayken, %15,4 hastada politerapi ihtiyacı ve %7,6 hastada ise status epileptiktius geliştiği görüldü. Nöbetle gelen hastaların %69'u iskemik inme ile başvururken %31'i ise akut intraserebral hemoraji [Intracerebral Hemorrhage (ICH)] ile başvurdu. Akut ICH'la başvuran nöbet hastalarının hepsinde ICH lobar yerleşimliydi.%7,6 hastada ise eşlik eden dissemine kortikal yüzeyel siderozis [Cortical Superficial Siderosis (cSS)] bulunmaktaydı. %92,3 hastada lobar serebral mikrohemoraji [Cerebral Microbleeding (cMB)], %100 hastada ak madde hiperintensiteleri [White Matter Hyperintensities (WMH)] ve %84,6 hastada ise perivasküler boşluklar [Perivascular Spaces (PVS)] mevcuttu. Tüm kohortta akut ICH ile başvuran hastalar arasında, akut semptomatik nöbet ile başvuranların oranı %44,4'tü. Epilepsi nöbeti geçiren hastalarda kardiyak hastalık oranı %76,9 ve kardiyak hastalık varlığı nöbet riskini 4,8 kat arttırmaktaydı (p=0,042). Epilepsi nöbeti geçiren hastalarda 70 yaş ve üstünde olanların oranı %69,2 ve 70 yaş ve üstünde olmak nöbet oranlarını anlamlı derece artmaktaydı (p=0,035). Ek olarak, her yaş artışı nöbet riskini 1,1 kat arttırmaktaydı (p=0,007). EEG'leri çekilen 24 hastada, nöbet geçiren hastaların %66,7'sinde, nöbet geçirmeyen hastaların ise %53,3'ünde temel aktivitede yavaşlama ve epileptik odak gibi patolojik özellikler izlendi. Tüm hastaların %1,3'sinde TFNEs, %11,4'ünde geçici iskemik atak [Transient İschemic Attack (TIA)] tespit edildi. Kognitif bozukluk/demans hastaların %87'sinde mevcuttu. Tüm geçirilen ICH'lar değerlendirildiğinde, kognitif bozukluğu/demansı olanların %72,2'sinde lobar ICH görülürken, kognitif bozukluğu/demans

olmayanlarda ise sadece derin yerleşimli ICH görülmekteydi (p=0,013). Kognitif bozukluk ve epilepsi arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda inme geçiren muhtemel CAA'lı hastalarda, normal popülasyonda beklenen akut semptomatik nöbet oranlarından daha yüksek oranlarda nöbet varlığı tespit ettik. Bununla birlikte inme geçiren hastalarda CAA varlığında kardiyak hastalığın ve ileri yaşın nöbet riskini arttırdığını gözlemledik. Bu bilgilerle birlikte semptomatik nöbetler ve epilepsi için yüksek risk oluşturan CAA varlığında, kardiyak hastalığı olan ve ileri yaş hastalar nöbet riski açısından daha dikkatle izlenmeli ve takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Prospektif serebral amiloid anyiopati, epilepsi, nöbet, inme

ABSTRACT

ASSOCIATION OF CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY AND EPILEPTIC SEIZURE

Purpose: Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA) is a chronic vascular disease characterized by the accumulation of beta-amyloid peptide (Aβ) in the walls of cortical and leptomeningeal intracerebral vessels. It is a condition frequently observed in the elderly and is associated with both hemorrhagic and non-hemorrhagic lesions. Clinically, patients may present with headaches, focal neurological deficits, transient neurological episodes, epileptic seizures, and cognitive impairment/dementia. In our study, we aimed to investigate the frequency of epileptic seizures and the factors related to the risk of epilepsy in stroke patients with the presence of CAA.

Materials and Methods: The clinical and radiological medical records of patients aged between 50 and 95 years, who were admitted with a diagnosis of ischemic or hemorrhagic stroke between January 1, 2019, and January 1, 2022, in the Neurology Clinic at University of Health Sciences Istanbul Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, were retrospectively reviewed. Patients meeting the probable CAA criteria, as evaluated according to the Boston Diagnostic Criteria 2.0, were identified, and it was investigated whether they had seizures, the type of seizures if present, the relationship of the seizures to the index event, and whether they were using antiepileptic medication. Additionally, the demographic information of all patients, comorbid diseases, the type and characteristics of the stroke they experienced were analyzed, and accompanying CAA-related lesions were noted.. Other clinical presentations of the patients, such as transient focal neurological episodes (TFNEs) and cognitive impairment/dementia, were also noted. Patients diagnosed with CAA were invited for prospective examination, where control electroencephalography (EEG) was performed, and cognitive tests were administered. The relationship between patients' demographic characteristics, comorbidities, type of stroke, and hemorrhagic or non-hemorrhagic lesions, and the presence of epileptic seizures, was statistically analyzed.

Results: Out of 1699 stroke patients, 4.6% were diagnosed with probable CAA. The average age of the cohort was 72.38 ± 10 years. Among the patients, 78.5% were 65 years or older, and 67.1% were male. The incidence of probable CAA was significantly higher in males under 65 years of age (p=0.017). Of the patients, 78.5% presented with acute ischemic stroke, while 21.5% presented with acute hemorrhagic stroke. Acute symptomatic seizures were observed in 16.5% of these patients. The average age of patients who experienced epileptic seizures was 73, and the seizures were seen at similar rates in both genders. In all patients who experienced seizures, the seizures were acute symptomatic and had a focal onset. In 46.1% of these patients, the seizures showed secondary generalization, and the seizures recurred in the same percentage of patients. All patients with recurrent seizures and those who had a single seizure but were at high risk for recurrence were diagnosed with epilepsy (12.7%). While seizures were controlled with monotherapy in most patients, 15.4% required polytherapy, and 7.6% developed status epilepticus. Among the patients who presented with seizures, 69% had ischemic stroke, while 31% had acute intracerebral hemorrhage (ICH). All of the acute ICH cases were lobar in location, and 7.6% of patients had accompanying disseminated cortical superficial siderosis (cSS). Lobar cerebral microbleeds (cMB) were observed in 92.3% of patients, white matter hyperintensities (WMH) in 100%, and perivascular spaces (PVS) in 84.6%. Among all patients who presented with acute ICH, the proportion of those who had acute symptomatic seizures was 44.4%. The rate of cardiac disease in patients with epileptic seizures was 76.9%, and the presence of cardiac disease increased the risk of seizures by 4.8 times (p=0.042). The proportion of patients aged 70 years and older with epileptic seizures was 69.2%, and being 70 years or older significantly increased the rate of seizures (p=0.035). Additionally, each year of age increased the risk of seizures by 1.1 times (p=0.007). Among the 24 patients who had EEG, pathological features such as slowing of basic activity and epileptic foci were observed in 66.7% of those who had seizures and in 53.3% of those who did not have seizures. TFNEs were detected in 1.3% of all patients, and TIA in 11.4%. Cognitive impairment/dementia was present in 87% of patients. Among all ICH cases, 72.2% of patients with cognitive impairment/dementia had lobar ICH, whereas those without cognitive

impairment/dementia had only deep ICH (p=0.013). No relationship was found between cognitive impairment and epilepsy.

Conclusion: In our study, we identified a higher incidence of seizures in stroke patients with probable CAA compared to the expected rates of acute symptomatic seizures in the general population. Additionally, we observed that the presence of cardiac disease and advanced age increased the risk of seizures in stroke patients with CAA. Based on these findings, in the presence of CAA, which poses a high risk for symptomatic seizures and epilepsy, elderly patients with cardiac disease should be followed more closely for seizure risk.

Keywords: Prospective cerebral amyloid angiopathy, epilepsy, seizure, stroke

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Serebral amiloid anjiyopati [Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA)] kortikal ve leptomeningeal intraserebral damar duvarlarında beta amiloid (Aβ) peptidin birikmesiyle karakterize, çoğunlukla sporadik ortaya çıkan, ileri yaşı etkileyen kronik ve ilerleyici vasküler bir hastalıktır (1). Bir ileri yaş hastalığı olan ve sıklıkla 70 yaş üstünde prevalansı artan CAA, serebral küçük damar hastalığının ([Small Vascular Disease (SVD)] bir alt tipidir ve hemorajik, non-hemorajik lezyonlar ile prezante olur. Klinik olarak fokal nörolojik defisitler, epilepsi nöbetleri ve kognitif bozukluk/demans ile birlikte seyredebilir (2). Bu durum ileri yaş hastalarda CAA'yı epilepsinin önemli bir nedeni yapmaktadır.

Toplumda semptomatik epilepsi idiopatik epilepsilerden daha sık görülmekte olup, akut semptomatik nöbet sıklığı yaklaşık %3-10 oranlarındadır, *Post-Stroke Epilepsi* (PSE) insidansının ise yaklaşık %7-15 olduğu bilinmektedir (3,4) Çeşitli klinik ve inme özellikleri, *post-stroke* nöbet gelişme riskini arttırabilmektedir. Özellikle mevcut lezyonun büyüklüğü, kortekse yakınlığı, anterior sistem enfarktları ve hemorajik inmeler artmış semptomatik nöbet riski ile ilişkilidir (4). Bugüne kadar CAA'lı hastalarda akut nöbet ve epilepsi riskini tahmin eden veriler oldukça eksiktir. CAA, hem iskemik inme hem de hemorajik inme seyri sık ve kortikal lezyon yükü fazla olan bir patoloji olması nedeniyle bu hastalarda epilepsi birlikteliğinin sık olabileceği hipotezinden yola çıkarak çalışmamızda birincil olarak CAA zemininde inme hastalarında epilepsi nöbetinin ve epilepsinin sıklığını göstermeyi amaçladık. İkincil amaç olarak, dahil ettiğimiz tüm hastaların demografik bilgileri, geçirdikleri inme türü ve CAA'nın lezyonlarını analiz ederek, bunların epilepsi nöbetleriyle olan ilişkisini ve bu verileri nöbet geçirmeyen hastalarda da inceleyerek, CAA patolojisinin tipik özelliklerini ve diğer klinik prezantasyonlarıyla ilişkisini araştırmayı planladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 SEREBRAL AMİLOİD ANJİYOPATİ

2.1.1 Tanım, Epidemiyolojisi ve Serebral Küçük Damar Hastalığı

Serebral amiloid anjiyopati, kortikal ve leptomeningeal intraserebral damarlarda Aβ peptidin birikmesiyle seyreden, yaşlı beyinde sık görülen bir patolojik bulgu ve oldukça yaygın bir klinik antitedir (1). Yaş arttıkça insidansı artar, 50 yaş sonrası daha sıklıkla görülmekte ve özellikle genel popülasyonda 70 yaş ve üzerinde sıklığı oldukça artmaktadır. Yapılan bir çalışmada CAA prevalansının, altıncı dekatta yaklaşık %30 civarında olduğunu, yedinci dekatta ise bu oranın %50'ye çıktığı bildirilmiştir (1). Eşlik eden Alzheimer'li beyinlerde ise bu oran %80 veya daha fazla görülmektedir (2). CAA, erkeklerde ve kadınlarda yaklaşık benzer oranlarda bulunmakta olup, prevalansının cinsiyete göre değiştiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır (5).

Serebral amiloid anjiyopati, SVD'nin bir alt tipidir. SVD terimi, beynin küçük damarları olan arteriolleri, venülleri ve kapiller damarları etkileyen herhangi bir patolojik süreci ifade etmektedir (6). SVD'nin terminolojisi ve fenotipleri, heterojen bir grubu tanımlar ve çeşitli klinik, radyolojik tablolarla karakterizedir. CAA'nın yanı sıra SVD'nin yaygın nedenleri arasında; hipertansif arteriopati (HA), genetik küçük damar anjiyopatisi, inflamasyon ve immün aracılı küçük damar hastalıkları ve venöz kollajenoz gibi hastalıklar yer almaktadır. Tüm SVD alt tiplerinde, prevalans yaşla birlikte artar ve önemli bir cinsiyet farklılığı yoktur (7). MRG'de laküner enfarktlar, ak madde hiperintensiteleri, genişlemiş perivasküler boşluklar, mikrohemorajiler ve bu bulgulara eşlik eden beyin atrofisi, SVD'yi tanımlayan karakteristik görüntüleme bulguları olup tanı da altta yatan arteriopatiye bağlı olarak farklı dağılım alanları ve karakteristik özellikler gösterir. Klinik prezantasyonda SVD yıllarca asemptomatik olabilmekle birlikte, laküner inme, demans, vasküler parkinsonizm, denge bozuklukları ve davranışsal semptomlar da sıklıkla gözlenebilmektedir (6). Bu durumda tüm SVD'ler, iskemik inmelerin %25'ine ve demansların %45'ine katkıda

bulunmaktadır (8). Bir SVD olan CAA, ileri yaşta inme, baş ağrısı, nöbetler, geçici defisitler ve kognitif bozukluk gibi klinikler ile prezante olarak, engelliliğe ve bakımevine geçişte önemli bir risk faktörü oluşturmakta, bu durum CAA'yı erken tanınması gereken bir vaskülopati yapmaktadır (6). CAA'da etkilenen vasküler yapılar çoğunlukla küçük, orta büyüklükteki damarlardır ve sıklıkla arteriyeldir (9).

2.1.2 Patogenez

2.1.2.1 Amiloid hastalıkları ve amiloid protein fizyolojisi:

Serebral amiloid anjiyopati'nin patogenezi ve beyin üzerindeki etkileri oldukça karmaşık olup, birçok mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Amiloid hastalıkları, toplu olarak protein katlanması bozuklukları olarak bilinen, kronik ve ilerleyici antitenin bir parçası olarak kabul edilir (10). Amiloid hastalıklarının patogenezinde, spesifik amiloid protein bileşenlerinin, normal olarak interstisyel sıvılarda bulunan çözünebilir monomerik formlarının, daha az çözünebilir veya çözünemeyen polimerik agregat formlarına yapısal geçişleri söz konusudur (11). Bu dönüşümden sorumlu olan patojenik mekanizma, kısmen tanımlanabilmiş olup, büyük ölçüde nedeni bilinmemektedir. Bu çözünemeyen polimerik formlar, proteolitik yıkıma karşı yüksek dirençlidir ve birikime oldukça yatkındır. Sonuç olarak, bu birikmeye eğilimli olan formlar elimine edilemediğinde ve bulunduğu dokuda biriktiğinde, hücre hasarına ve hücresel ölüme neden olur (11,12).

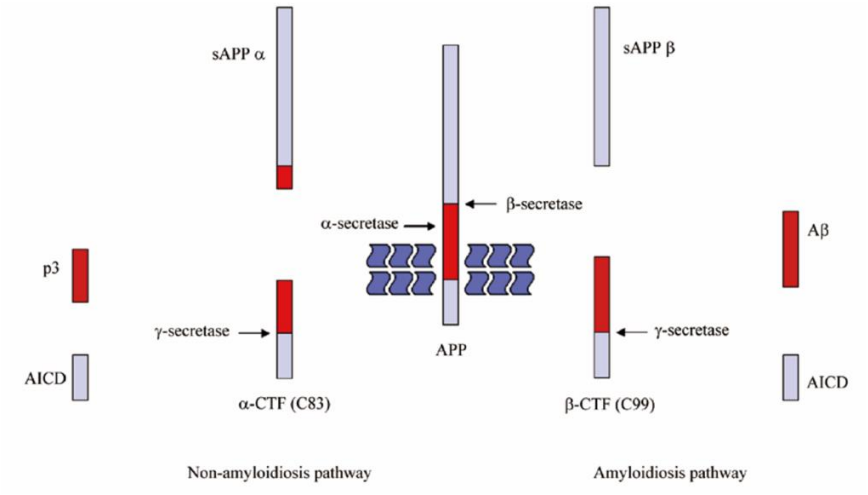
Günümüzde 30 farklı amiloid proteini insanlardaki amiloid hastalıkların sistemik ve/veya lokalize formlarıyla ilişkilidir. Bu amiloid alt birimlerinin yalnızca 7'si (Aβ, ACys, ATTR, APrP, AGel, ABri ve ADan) merkezi sinir sisteminde (MSS) fibriler birikimlerin oluşumuyla ilişkilidir ve bunların arasından sadece Aβ, spesifik olarak MSS ile sınırlı olduğu gösterilmiştir (Şekil 1), (8,13). İnsanlarda amiloid alt birim proteinlerin her biri, kendi amiloid prekürsör proteinlerinden enzimatik süreçlerle oluşmaktadır. Bu prekürsör proteinler farklı kromozomlar tarafından kodlanırlar ve çok çeşitli biyolojik işlevler sergilerler (12). Bununla birlikte, bu

farklılıklara rağmen, prekürsörlerden üretilen tüm amiloid alt birimleri morfolojik olarak ayırt edilemez ve uzun bükülmüş 6-8 nm genişliğinde Kongo kırmızısı pozitif filamentler halinde histolojik gözlemlenebilir (14).

Prekürsör protein	Amiloid alt birim	Fonksiyon
Cystatin C	ACys	Enzimatik inhibitör
Prion Protein	APrPSC	Enfeksiyöz ajan
Gelsolin	AGEL	Regülatör protein
Transtyretin	ATTR	Transport protein
Amiloid Beta Prekürsör Protein	Aβ	Bilinmiyor
Bri2 protein	ABri	Bilinmiyor
Bri2 protein	ADan	Bilinmiyor

Şekil 1. Merkezi sinir sistemi ile ilişkili olan ve fibriller halinde birikerek serebral amiloid anjiyopatiye neden olabilen amiloid alt birim proteinler ve prekürsörleri (11)

Serebral amiloid anjiyopatide en sık olarak biriken Aβ, Amiloid beta prekürsör protein (APP) adlı bir integral tip I transmembran proteinin enzimatik bölünme ürünüdür. Aβ peptidinin normal fonksiyonu net olarak bilinmemekle birlikte, nöronlar tarafından eksprese edilen APP ve diğer proteolitik fragmanları, nörogenez, nöronal migrasyon, nörit büyümesi, nöronal plastisite, nöronal adezyon, sinaptik fonksiyon, uyarılma/inhibisyon dengesinin kontrolü ve nöroproteksiyon gibi öğrenme ve hafıza gibi süreçlerde rol oynamaktadır (15). APP'nin iki tip işlenmesi vardır; bunlar amiloidiozis yol ve amiloidiozis olmayan yoldur. Aβ, amiloidojenik yolda üretilen bir amiloid alt birim peptidir (16), (Şekil 2).



Şekil 2. Non-amiloidojenik ve Amiloidojenik yollar 1 (16)

Amiloid beta prekürsör proteinin non-amiloidojenik yolda işlenmesinde, α sekretaz ile kesilerek; N terminal ucundan amiloid prekürsör protein alfa (APPsα) ve C terminal ucundan ise α C terminal fragmantını (α-CTF) oluşturur. Ardından α-CTF, γ sekretaz ile kesilerek; p3 ve APP'nin intraselüler parçasına (AICD) bölünür. APPsα'nin nörit büyümesini, sinaptogenezi, öğrenmeyi ve hafızayı destekleyebilirken, AICD, p53 ve neprilisin dahil bazı genlerin ekspresyonunu düzenleyebildiği bilinmektedir. APP'nin α sekretaz tarafından bölünmesi, APPsα nörotrofik olduğundan ve Aβ oluşumunu engellediğinden, amiloidiyozis dışı yolun koruyucu olduğu bilinmektedir (17).

Amiloid beta prekürsör proteinin amiloidojenik bölünme yolunda ise, APP, β sekretaz ile kesilerek; N terminal ucundan amiloid prekürsör protein β (APPsβ) ve C terminal ucundan ise β C terminal fragmantını (β-CTF) oluşturur. Ardından β-CTF, γ sekretaz ile kesilerek; 39-43aa uzunluğundaki Aβ peptid ve AICD ye bölünür (17).

Bölünmenin ardından Aβ peptidi, ya hücreler içinde tutulur ya da beyin interstisyel sıvısına salgılanır (16). Burada çözünebilir formlarda bulunan Aβ, beyin parankiminde yeniden dağıtılarak daha sonrasında intraselüler ve interstisyel sıvıdan

temizlenir. Beyinde çeşitli Aβ temizleme mekanizmaları mevcuttur. Bunlardan biri makrofajlar ve astroglialar aracılı olup, ekstraselüler protezlar (metalloproteinaz) ile degradasyonudur. Diğer bir eliminasyon yolu vasküler aracılı olmakla birlikte, bunlardan biri, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüne bağlı protein-1'in aracılık ettiği kan-beyin bariyeri boyunca Aβ'nın taşınması ve perivasküler drenajıdır. Başka bir vasküler eliminasyon yolunda da, Aβ'nın beyin omurilik sıvısına (BOS) ulaştığı ve oradan sistemik dolaşıma boşaltıldığı periarteriyel interstisyel sıvı drenaj yoludur. Bu yolun, beynin lenfatiklerine eşdeğer olduğu düşünülmektedir (16). Sağlıklı insanlarda BOS'daki Aβ peptidi, yaştan bağımsız olarak sabit seviyelerde kalır ve tüm mekanizmalar birleştirildiğinde, insan beyninden Aβ temizlenmesi Aβ'nin fraksiyonel üretimini aşmaktadır (18).

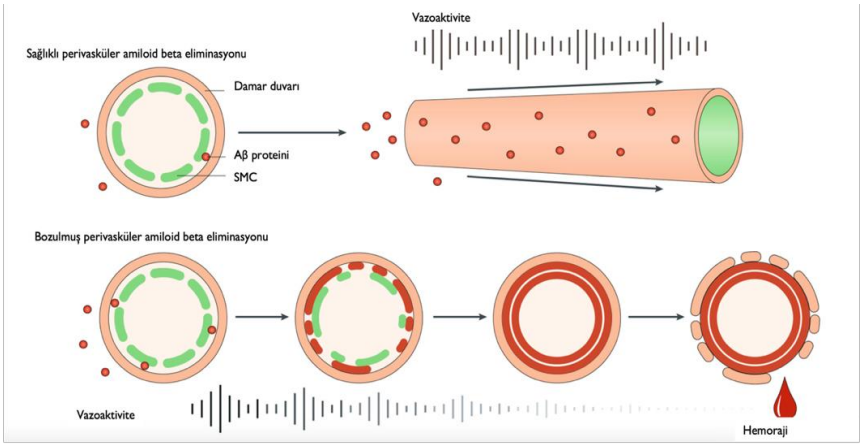
2.1.2.2 Sporadik serebral amiloid anjiyopatinin oluşumu:

Serebral amiloid anjiyopati yaygın olarak sporadik veya çok daha nadir olan herediter formlarda ortaya çıkabilmektedir (22). CAA, en basit yoluyla Aβ üretimi ve temizlenmesindeki dengesizlikten kaynaklanan bir vaskülopatidir. Sporadik CAA'da vasküler birikimin nedeninin, artmış Aβ üretimi tarafından olduğuna dair kanıtlar az iken, azalmış peptit temizliğinden kaynaklandığına yönelik bilgiler üzerinde yoğunlaşılmaktadır (19,20). Beynin küçük damarları kan-beyin bariyeri boyunca, Aβ'nın interstisyel sıvılardan perivasküler drenajı ile eliminasyonu sürecinde önemli bir rol oynamaktadır (21). Bu nedenle CAA'nın protein eliminasyonu başarısızlığı olan bir anjiyopati olduğu görüşü geliştirilmiş ve hastalığın patofizyolojik temelini açıklamak için kullanılmıştır.

Lenfatik drenajın başarısızlığı sporadik CAA'nın mevcut patogenezi açıklayan mekanizmalar içerisinde en yaygın olanıdır (22). Perivasküler drenaj yolların fonksiyonu yaşla birlikte, nedeni net olarak bilinmeyen sebeplerle giderek zayıflar (23). Bunun sonucunda Aβ eliminasyonu azalarak perivasküler bölmede giderek daha fazla sıkışır ve küçük arterlerin bazal membranları boyunca birikmeye başlar. Bu durum mevcut drenaj yollarını tıkayarak ve interstisyel sıvıların durgunluğuna yol açarak perivasküler drenaj fonksiyonunu daha da bozar. Böylelikle bu durum vasküler

hasar yollarının aktivasyonuna, bozulmuş vasküler fizyolojiye, vasküler ve parankimal Aβ birikiminin daha da artmasına yol açan ve kendi kendini güçlendiren bir yolu harekete geçirir (23,24).

Serebral amiloid anjiyopati'de damar duvarlarında birikim gösteren amiloid protein yapısı, sıklıkla 40 amino asit uzunluğundaki Aβ40'dır ve iki aminoasit daha uzun olan Aβ42'den daha çözünürdür (25). Bu iki molekülün beyin ve damar duvarlarındaki dağılımı farklılık göstermektedir. Aβ40 sıklıkla vasküler alanda birikim göstererek CAA ile ilişkili iken, Aβ42 parankimal birikimden sorumlu olup Alzheimer Hastalığındaki (AH) plakların yapısını oluşturur (20). Vasküler ve parankimal alanda biriken Aβ'nın doğal çözünür formlarında meydana gelen konformasyonel geçişler sonucunda çözünemeyen oligomerik yapılarına dönüştüğü ve kendi birikmesini kolaylaştırarak oluşturduğu β-tabaka yapılarının içeriğini arttırdığı kabul edilir (16). Aβ'nın bu oligomerik yapıları nöronal hücrelerde sinaptik bozulma ve nörotoksisiteye neden olan en güçlü toksik aktiviteyi sergiliyor gibi görünmektedir. Sonuç olarak biriken Aβ, vasküler reaktivitede oluşturduğu değişiklik sonucunda serebral mikrosirkülasyonda bozukluk ve kronik hipoperfüzyona neden olmaktadır. Bunun sonucunda da inflamatuar sitokinlerin salınması, kompleman sisteminin aktivasyonu, oksidatif stres, kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin değişmesi ve hücre toksisitesi dahil olmak üzere ikincil bir olaylar dizisi tetiklenmektedir (26). Sonuç olarak biriken Aβ proteinin birçok mekanizma yoluyla, nörodejeneratif süreçleri başlattığı ve hızlandırdığı görülmektedir (27), (Şekil 3).

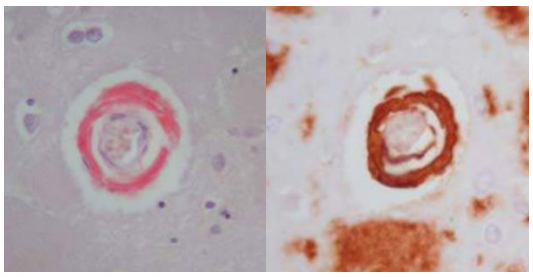


Şekil 3. Vasküler alanda biriken amiloid beta protein, düz kas hücrelerinin yerini alarak vasküler yapının stabilitesini etkiler (28)

2.1.3 Histopatoloji

Nöropatolojik bakıda, azalmış drenaj sonucunda damar duvarlarındaki Aβ birikimleri, esas olarak fibriller halinde ve düz kas hücrelerinin [Smooth Muscle Cell (SMC)] çevresinde birikim gösterir (28). Non-fibriller, monomerik ve oligomerik Aβ formları da ayrıca SMC'ler içinde birikim gösterebilmektedir (29). CAA'da damar duvarlarındaki amiloid birikim miktarına ve damar duvarındaki SCM'lerin kaybına bağlı olarak, CAA için bir nöropatolojik derecelendirme sistemi (hafif, orta, şiddetli) önerilmiştir (30). CAA'nın şiddetine bağlı olarak, öncelikle Aβ birikimleri, tunika mediyanın abluminal kısmında veya sıklıkla SMC'lerin çevresinde ve tunika adventisyanın içerisinde yerleşim göstermektedir. CAA'nın şiddeti arttıkça Aβ proteini, damar duvarının tüm katmanlarına yerleşir ve bu da SMC'lerin kaybı ile sonuçlanır. Aβ birikimleri zamanla SMC'lerin yerini alır ve kan damarları duvarlarında aselüler bir kalınlaşma ile sonuçlanır. Bu sürecin sonucunda vasküler yapı ciddi bir biçimde bozulur ve *double barreling* görüntüsü, vasküler alanda daralma, mikroanevrizma oluşumu, fibrinoid nekroz, hiyalin dejenerasyonu ve perivasküler sızıntı gelişebilir (Şekil 4), (29,30). Bunların yanı sıra endotelyal hücreler genellikle bu birikimlerden etkilenmez ve oldukça ileri CAA'da bile endotelyal hücreler genellikle iyi korunmuştur (11). Damar duvarlarındaki normal anatomik elemanların

kaybıyla birlikte gelişen yapısal bozulma, hem azalan kan akımına bağlı gelişen iskemik lezyonlardan, hem de damar duvarlarının sızıntıya yatkınlığı sonucunda gelişen hemorajik lezyonlardan sorumlu olacaktır (26).



Şekil 4. a) Kongo kırmızısı pozitif kortikal arterioller, b) Aβ birikimi sonucunda damar duvarlarında genişleme ve *double barreling* görüntüsü (30)

2.1.4 Risk Faktörleri

Genetik, CAA için değiştirilemez, güçlü ve bilinen tek risk faktörüdür (31). Apolipoprotein E (ApoE) geninin polimorfizimi ve spesifik alelleri, sporadik CAA gelişme riskiyle ilişkilendirilen en güçlü genetik risk faktörleridir. ApoE geni hastalığın ortaya çıkışı üzerine olan etkisi yanı sıra hastalığın şiddetinin ve seyrinin de bağımsız bir belirleyicisidir (29). ApoE geninin üç aleli mevcut olup, bunlar E2, E3 ve E4'dür. Bu aleller beyindeki lipit metabolizmasında ve lipitlerin taşınmasında önemli bir rol oynayan ApoE proteinin, yapısını ve fonksiyonunu belirler (32). ApoE beyinde temel olarak Aβ proteinin taşınmasında ve eliminasyonunda görevli olup, bu alellerin varlığında amiloid üzerinden etki ederek parankimal ve vasküler amiloidozda rol oynar. Dolayısıyla bu alelleri taşıyanlarda kişilerde, Aβ ilişkili hastalıkların ortaya çıkış riski artmaktadır. Özellikle E4 ve E2 alelleri, CAA'nin sporadik vakalarıyla güçlü bir şekilde ilişkilendirilirken, E3 alelin hastalıklar üzerine ilişkisi henüz net olarak bilinmemektedir (33).

Apolipoprotein E4 alelinin varlığında, Aβ'nın eliminasyonu etkilenerek, vasküler ve parankimal alanda birikimin arttığı ve plak oluşumuna yol açtığına

inanılmaktadır (34). Bu yolla E4 aleli taşıyıcıları hem CAA, hem de AH geliştirme açısından yüksek bir risk altındadır. AH'nin gelişmesi yanında, daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına da sebebiyet vermektedir (35). CAA patolojisine sahip ve bu aleli taşıyanlarda, amiloidden etkilenen damarların sayısal olarak artmasından ziyade, etkilenen damarlarda artmış Aβ brikimi tespit edilmiştir. Bu da E4 aleli taşıyanların, CAA gelişme olasılığının artmasının yanı sıra, taşımayanlara göre daha ağır semptomlarla ve daha şiddetli bir tabloyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (32). E4 alelleri aynı zamanda hastalığın inflamatuar formlarıyla da [Cerebral Amyloid Angiopathy related inflammation (CAA-ri)] birliktelik göstermekte olup, yapılan bir çalışmada CAA-ri hastalarının %59-%77'ında E4 aleli taşıdığı bildirilmiştir (36). Aynı çalışmada inflamatuar olmayan CAA'da, bu alel taşıyıcılığı yaklaşık %5 oranlarında gözlemlenmiştir (36).

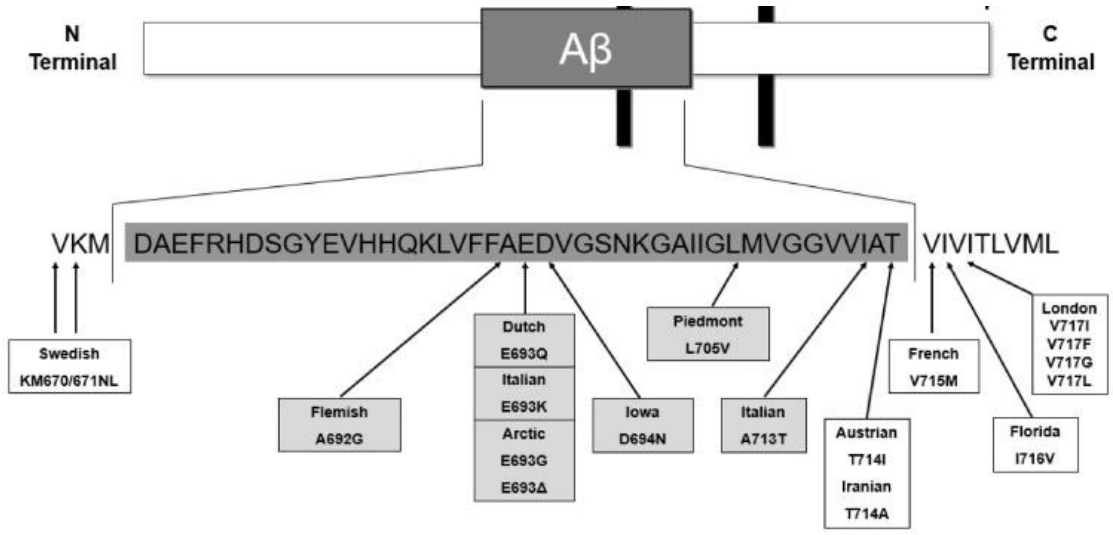
Apolipoprotein E2 aleli varlığı da CAA'nın ortaya çıkma olasılığını arttırmakta ancak bu risk E4 aleline göre daha düşük düzeyde gözlemlenmektedir (35). Öte yandan E2 taşıyıcıları, CAA hastalarında özellikle artmış intraserebral hemoraji [Intracerebral Hemorrhage (ICH)] riski ile ilişkili olup, daha büyük hematom hacmi ve daha kötü fonksiyonel sonuç ile birlikteliği gösterilmiştir (35,37). Yakın zamanda, E2 aleli ile yaygın kortikal yüzeysel sideroz [Cortical superficial siderosis (cSS)] arasında güçlü bir ilişki olduğu da bildirilmiş olup, bu durum E2 aleli varlığının CAA'nın hemorajik lezyonlarıyla güçlü birlikteliğini ve buna bağlı hastalık seyri ve şiddeti üzerindeki etkisini göstermektedir (37,38) E4 alelinin aksine, E2 alelinin AH üzerinde koruyucu bir etki göstermesi, bu alellerinin katkılarının birbirinden farklı ve bağımsız mekanizmalarla olabileceği öne sürülmüştür (39).

Serebral amiloid anjiyopati oluşumunda risk oluşturan diğer gen mutasyonları arasında, transforme edici büyüme faktörü-β1, presenilin 1, α1-antikimotripsin, neprilisin, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüyle ilişkili protein ve anjiyotensin dönüştürücü enzim yer alır. Genetik varyasyonları Aβ'nın birikmesine ve vasküler alanda değişikliklere sebep olarak, CAA oluşumuna katkıda bulunabilir. Bu genler arasındaki etkileşim diğer genetik ve çevresel faktörlerle birlikte, CAA'nın karmaşık patogenezine katkıda bulunmaktadır (34).

2.1.5 Herediter Serebral Amiloid Anjiyopati

Herediter serebral amiloid anjiyopati, genellikle sporadik formlardan daha erken başlangıç yaşı, daha şiddetli klinik seyir ve nöronal yıkım ile karakterizedir (40, 41). Sporadik CAA'nın aksine herediter formlar son derece nadirdir ve seçilmiş ailelerde otozomal dominant olarak ortaya çıkma eğilimindedir (26).

Serebral amiloid anjiyopati'nin hem sporadik hem de kalıtsal formlarında yer alan en yaygın amiloid alt birimi Aβ peptid olmakla birlikte herediter CAA ile karakterize bu nadir ailesel hastalıklarda, başka amiloid alt birim proteinlerinin de rol oynadığı bildirilmiştir (2). Diğer amiloid proteinleri ile ilişkilendirilen bu hastalıklarda, in vivo amiloid fibrillerinin oluştuğu ve biriktiği 7 protein ve bununla ilişkili hastalık tanımlanmıştır. Tanımlanan bu hastalıklardan bazıları; ACys birikmesiyle giden, İzlanda tipi herediter amiloidoz, ATTR birikimi ile giden familyal meningo-vasküler amiloidoz, PrPSc birikmesiyle birlikte ailesel prion hastalığının varyantları ve AGel birikimi ile giden Fin tipi amiloidozdur. Bu ailesel hastalıklarda, sporadik formlarda olduğu gibi serebral ve leptomeningeal damarların amiloid alt birim proteinler ile tutulumu mevcuttur. Herediter formların çoğu sıklıkla kognitif bozukluğa neden olurken, sporadik formda sık olarak izlenen lobar ICH, tüm herediter formlarının tutarlı bir özelliği değildir. Özellikle Aβ dışı amiloid protein birikimi ile ilişkili herediter formlarda lobar ICH çok daha nadir görülmekteyken, ACys birikimi ile karakterize İzlanda tipi herediter amiloidoz bu durumun bir istisnasıdır (26).



Şekil 5. APP gen mutasyonları (26)

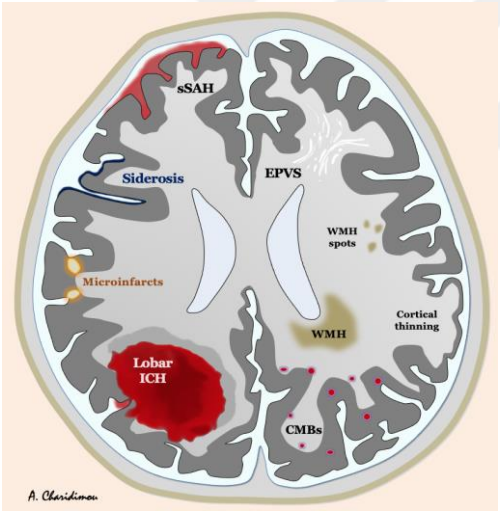
Moleküler analiz çalışmaları herediter CAA ile giden bu herediter hastalıklarda bazı mutasyonlar tespit etmiştir. Aβ protein birikimi ile giden kalıtsal formlara spesifik olarak 21. kromozomdaki APP genindeki nokta mutasyonlar sebebiyet vermektedir ve genellikle otozomal dominant formda kalıtılmaktadır (29). APP geni üzerinde çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır ve çoğunlukla tek aminoasit substitüsyonlarıyla oluşmaktadır (42). Bu gen üzerindeki mutasyonlar sadece herediter CAA patolojisi ile değil aynı zamanda erken başlangıçlı AH ve Down Sendromu ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. Sadece bu mutasyonlardan 3'ü (E693Q, E693K, L705V) nörofibriler patoloji veya parankimal Aβ plakları olmaksızın sadece CAA patolojisi ile ilişkilidir (43). E693G ve D694N gibi diğer varyantlar ise hem AH hem de CAA özellikleriyle kendini gösterdiği bilinmektedir (Şekil 5). Ek olarak APP geninin artan kopya sayısı da erken başlangıçlı AH, Down sendromu ve ağır CAA patolojisi ile sonuçlanmaktadır (44).

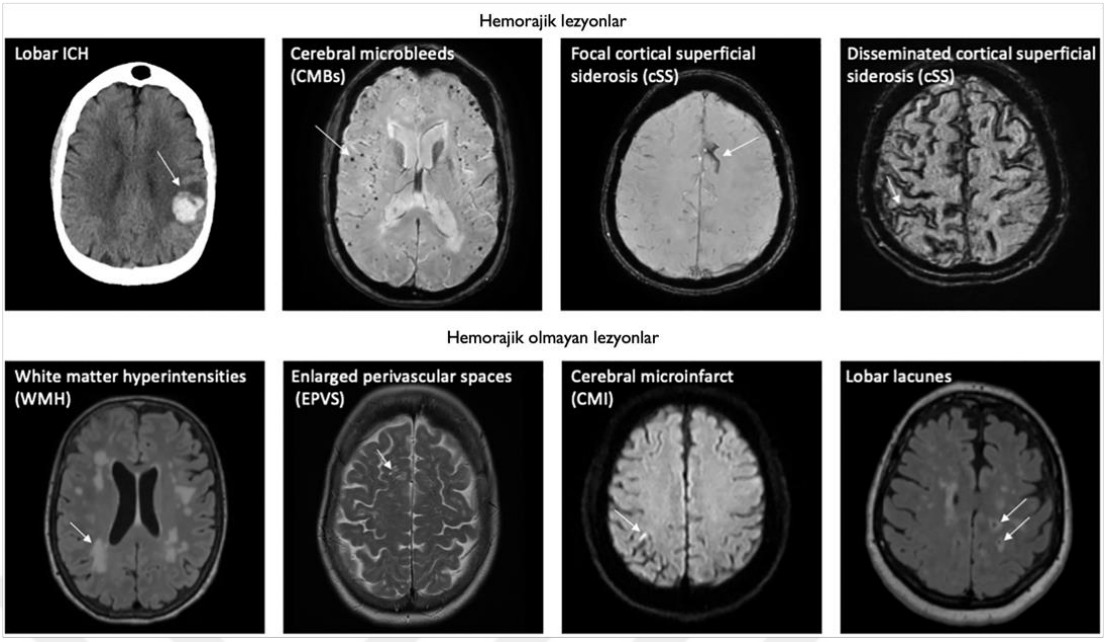
Farklı APP gen mutasyonları taşıyan bireyler; erken başlangıç yaşı, şiddetli nöropatoloji ve klinik gibi ortak özellikler barındırırken, her form başlangıç prezantasyonu ve prognoz açısından farklılıklar gösterebilmektedir (45). Bu mutasyonlar arasında E693Q mutasyonunun neden olduğu amiloidoz-Dutch tipi,

herediter CAA'nın ilk ve en iyi araştırılan edilen formu olup ilk inme yaşı sıklıkla 50 yaş civarıdır ve ağır kognitif bozukluk ile seyretmektedir (46).

2.1.6 Görüntüleme Bulguları

Serebral amiloid anjiyopati'nin görüntüleme bulgularında; ICH, serebral mikrohemorajiler [Cerebral Microbleeding (CMB)], konveksal subaraknoid kanama [Conveksal Subaraknoid Hemorrhage (cSAH)], cSS gibi hemorajik lezyonlar görülebilmekle birlikte, ak madde hiperintensiteleri [White Matter Hyperintensities (WMH)], perivasküler boşluklar [Perivascular Spaces (PVS)], laküner enfarktlar gibi iskemik lezyonlar da gözlemlenebilir (1). Görüntüleme örnekleri Şekil 6 ve 7'da sunulmuştur.





Şekil 6 ve 7. CAA'nın hemorajik ve iskemik lezyonları (52)

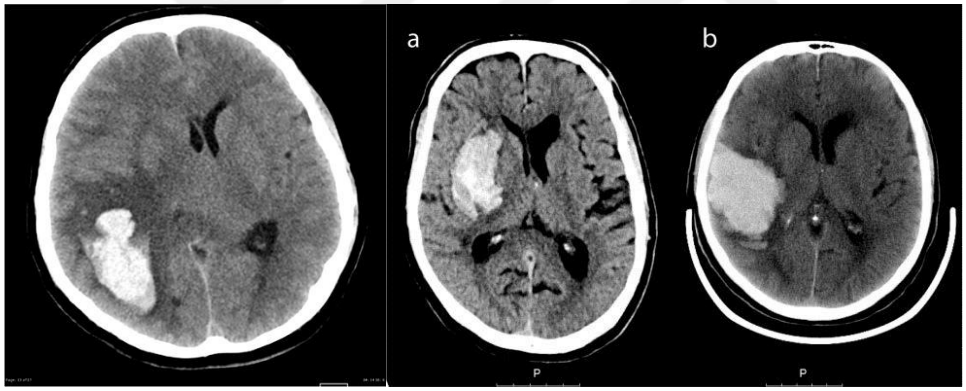
2.1.6.1 Intraserebral Hemoraji:

Hemorajik inmeler, iskemik inmelerden sonra ikinci en sıklıkta görülen inme alt tipi olup tüm inmelerin %10-%20'sini kapsamaktadır. Parankimin tutulduğu kanamalar "intraparankimal" veya "intraserebral" kanama olarak tanımlanmaktadır. ICH genellikle vasküler anormalliklere ikincil olarak arterlerin rüptüre olmasından kaynaklanan ve ciddi sekellere veya ölüme yol açabilen bir durumdur (47).

Oluşum nedenine intraserebral kanamalar göre travmatik veya travmatik olmayan (spontan) kanama olarak sınıflandırılabilir. Spontan ICH etiyolojisinin yaklaşık %80'ini SVD oluşturmaktadır (47). Bir SVD alt tipi olan CAA, spontan ICH'ların en sık nedenlerinden biri olup %3,8 ila %20'sini oluşturur. Bu da CAA'yı, HA'den sonra, spontan ICH'ın önde gelen ikinci nedeni yapar (32). Genel olarak ICH erkeklerde daha sık görülürken, CAA ile ilişkili ICH kadınlarda daha yaygındır (49).

Serebral küçük damar hastalığı, farklı alt tip arteriopatileri içermektedir. CAA patolojisindeki amiloid birikimine bağlı gelişen arteriopati, kortikal ve leptomeningeal

damarlara yatkınlık oluşturarak sıklıkla lobar yerleşimli ICH'a sebep olur (50). Bunun yanı sıra hipertansiyon, ateroskleroz gibi vasküler risk faktörlerine sekonder gelişen ve derin perforatör damarları etkileyen HA, non-lobar (bazal ganglia ve thalamus) yerleşimli ICH'a sebep olur (Şekil 8). Bu bulgular, farklı vaskülopati türlerinin farklı arteriyolleri etkilediğini göstermekte olup, yüzeysel kortikal arteriyoller potansiyel olarak CAA'ya karşı daha hassas iken, derin perforan arteriyoller arteriyoloskleroza karşı daha hassas olduğuna işaret etmektedir (32,50). CAA'da derin supratentoryal tutulum oldukça nadir görülmekte olup bu oran bir çalışmada %5 olarak bildirilmiştir (32). Öte yandan lobar ICH varlığı ise çoğunlukla CAA patolojisini düşündürmektedir. Yakın zamanlı yapılan bir otopsi çalışmasında, lobar ICH hastaların %58'inde CAA patolojisi saptanmıştır (51). Ayrıca başka bir çalışma lobar kanamaların %74 kadarının CAA patolojisine atfedilebileceğini öne sürmektedir (51).



Şekil 8. Lobar intraserebral hematom a. Derin yerleşimli hematom ve b. Lobar yerleşimli hematom (51,52)

Serebral amiloid anyiopatide tutulumun özellikle posterior kortikal damarlarda baskın olduğu bilinmektedir (50). Bu nedenle CAA'ya ikincil oluşan lobar ICH'da, temporal, oksipital ve parietal loblar en sık olarak etkilenir. Daha az yaygın olarak tutulan alanlar arasında ise serebellar korteks ve vermis bulunmaktadır (52).

Serebral amiloid anjiyopatiye bağlı ICH'ın yıllık tekrar etme oranları yaklaşık %10 oranlarındadır ve diğer ICH sebeplerinden daha yüksektir (53). Yüksek rekürens

oranların yanı sıra, tüm CAA fenotipleri ICH nüksünde aynı riske sahip gözükmemektedir. Örnek olarak, cMB varlığı niceliksel artışa bağlı bir risk artışına neden olurken, dissemine cSS mevcudiyeti cMB varlığına kıyasla daha güçlü bir artan lobar ICH riski ile ilişkilidir (53). Benzer bir şekilde, sentrum semiovale içinde artmış PVS ve artmış WHM miktarı yüksek ICH riski ile ilişkilendirilmiştir (52). ApoE alellerinden, E2 aleli taşıyıcılığı ise E4 aleline göre artmış ICH ve diğer hemorajik lezyon riski ile daha yakından ilişkidedir (54).

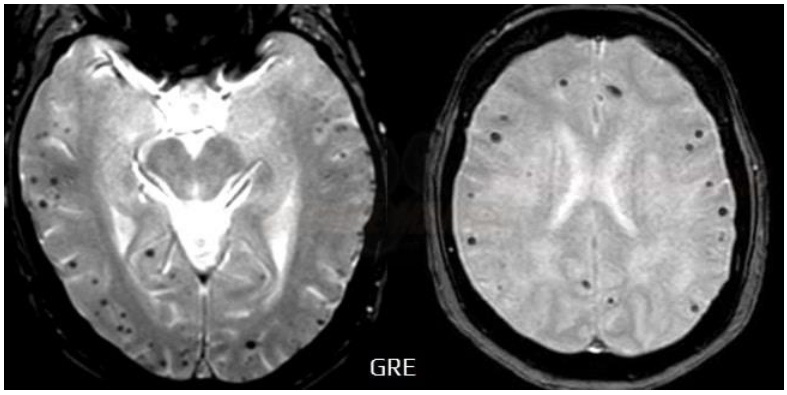
Lobar hematomlar CAA'nın bilinen en ciddi komplikasyonudur ve toplam mortalite oranı yaklaşık %10-40'larda gözükmektedir (55). Yayınlarda CAA ile ilişkili kanamaların, hipertansif kanamalara göre daha az mortaliteye sahip olduğu belirtilmekte ancak tekrar etme sıklığının yaygın olmasından ötürü CAA ilişkili ICH'ın daha yüksek mortaliteye neden olduğu görülmektedir (56).

2.1.6.2 Serebral Mikrohemorajiler:

Serebral mikrohemorajiler, fokal kronik hemosiderin birikim alanlarıdır. MRG tekniklerinin yaygın olarak uygulanmasından bu yana giderek daha da fazla tanınmaya başlanmıştır. cMB'yi oluşturan hemosiderin birikintileri süperparamanyetiktir ve MRG'nin manyetik alanına getirildiğinde önemli ölçüde mıknatıslanmaya sahiptir. T2 ağırlıklı gradient-recalled eko (GRE) MRG'de ve sensitive weight imaging (SWI) MRG'de oldukça duyarlıdır ve hipointens lezyonlar olarak görülmektedir (57). cMB'ler, sıklıkla MRG'de rastlantısal bir görüntüleme bulgusudur ve klinik seyiri sıklıkla asemptomatiktir. Boyutları yaklaşık olarak 2-5 mm arasında değişmekte olup, 10 mm üzerindeki hemosiderin birikimleri makrohemorajiler olarak adlandırılır (58).

Yerleşimine bakılmaksızın cMB varlığı ileri yaş ile artış göstermektedir ve yapılan bir çalışmada erkeklerin kadınlara göre daha sık cMB'ye sahip olduğu izlenmiştir (58). Yaşın yanı sıra, hipertansiyon, ateroskleroz, CAA gibi SVD'ye bağlı veya nadiren kardiyak cerrahiye ikincil olarak da cMB'ler gelişebilir (59). CAA ilişkili cMB'lerin varlığı, CAA'nın diğer hemorajik lezyonlarında farklı olarak ApoE4 aleli taşıyıcılığı ile yüksek birliktelik göstermektedir (59).

İntraserebral hemorajilere benzer bir şekilde cMB'ler, yerleşim yerine göre lobar veya non-lobar (derin) olarak sınıflandırılabilir. Lobar yerleşimli mikrohemorajiler sıklıkla CAA ile ilişkili iken, derin yerleşimli mikrohemorajiler arteriyoloskleroz ile ilişkili olma eğilimindedir (60). Lobar cMB'ler kendi içerisinde sınıflandırıldığında ise, esas olarak intrakortikal ve jukstakortikal bölgelerdeki mikrohemorajilerin CAA ile güçlü ilişkide olduğu, buna karşılık subkortikal alandaki lobar cMB'lerin ise muhtemelen altta yatan derin perforatör arteriolosklerozdan kaynaklandığı düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan ICH hastalarını kapsayan bir çalışmada, hastaların mikrohemorijileri yerleşim yerine göre kendi içinde sınıflandırılmış ve amiloid PET görüntülemeleri ile korele edilmiştir. Analizin sonucunda amiloid yükünün ve buna bağlı olarak CAA patolojisinin, yüksek oranda intrakortikal/jukstakortikal lobar mikrohemorajilerlerle ilişkili olduğunu, hipertansiyon ve diğer vasküler risk faktörlerine bağlı gelişen HA patolojisinin ise subkortikal lobar ve derin yerleşimli mikrohemorajilerlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir (61). Bu ilişki subkortikal lobar cMB'lerin muhtemelen altta yatan CAA'nın sonucu olmadığını ima eder. Yine lobar ICH'li hastalar üzerinde yapılan başka bir otopsi çalışmasında da, hastalarda cMB'lerin çoğunlukla (%71) korteksin yüzeysel katmanlarında bulunduğunu görülmüş olup, lobar ICH ve intrakortikal lobar cMB ilişkisi gösterilmiştir (50). CAA ile ilişkili cMB'ler kortikal yerleşimin yanı sıra,tıpkı CAA ilişkili ICH gibi, oksipito-parieto-temporal alanlar gibi beyinin posterior alanlarına eğilim oluşturmaktadır (62), (Şekil 9).



Şekil 9. Lobar CMB'ler (62)

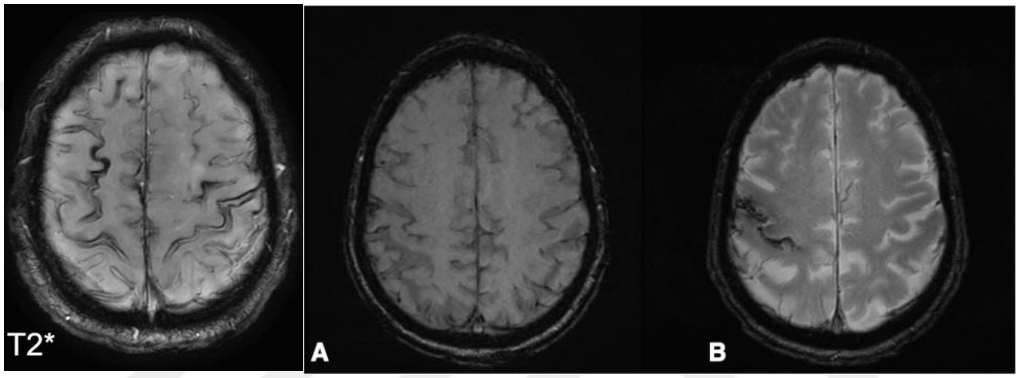
Serebral mikrohemorajilerin varlığı sıklıkla asemptomatik kliniğe sebebiyet vermekle birlikte, yerleşim yerine göre ve etkilediği alana göre klinik de oluşturabilir. cMB mevcudiyeti sıklıkla artmış ICH riski ile birliktelik göstermektedir (63). Bir çalışma lobar cMB'ye sahip hastalarda yıllık ICH riskini yaklaşık %5 oranında bulmuştur (63). SVD'ye bağlı gelişen cMB'lerin, zamanla niceliksel olarak artması beklenen bir bulgudur ve bu durum aynı zamanda ICH rekürens oranını da arttırarak progrnoza etki etmektedir (64).

2.1.6.3 Kortikal Yüzeyel Siderozis ve Konveksal Subaraknoid Hemoraji:

Travmatik olmayan konveksal subaraknoid kanama, kanamanın sıklıkla beynin konveksitelerine yerleşimli, bir veya birkaç kortikal sulkusta prezante subaraknoid kanamanın atipik bir sunumudur. Kanamanın parankime, interhemisferik fissürlere, ventriküllere ve bazal sisternaya yayılımı beklenmez. cSAH'ın nedenleri çok çeşitlidir, CAA birlikteliği sık olmakla birlikte bunun dışında reversible serebral vazokonstriksiyon sendromu, serebral venöz tromboz, vasküler malformasyon, vaskülit, beyin tümörleri ve iki taraflı internal karotid arter stenozu etiyolojide suçlanmıştır (65). cSS ise subaraknoid boşlukta ve yüzeysel kortikal katmanlarda, kan ürünlerinin varlığını ifade eder. Bu kan ürünlerinin leptomeningeal arterlerden subaraknoid aralığa sızıntısı ve/veya primer cSAH'ın kronik formu, cSS olarak tanımlanır. CAA'nın zamanla damarların bütünlüğünü bozan kronik mikrovasküler bir süreç olması, kırılgan Aβ yüklü leptomeningeal damarlardan kan sızıntısı gelişmesine ve cSAH ile cSS oluşumuna neden olur (66). Bu hemorajik lezyonların gelişme riski, ICH gibi yüksek oranda ApoE2 alel taşıyıcılığıyla ilişkilendirilmiştir (67).

Kortikal yüzeyel siderozis ve cSAH, CAA'nın tanısal ve prognostik açıdan, en spesifik ve önemli biyobelirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir (68). Hemosiderine duyarlı GRE ve SWI MRG sekanslarda ,serebral konveksiteler ve leptomeningeal boşluk boyunca gözlemlenir ve karakteristik olarak eğrisel hipointens bir lezyon olarak tespit edilir (67). SWI sekanslarının yanı sıra, Diffuzyon MRG'de

diffuzyon kısıtlanmasına sebebiyet vererek, yüksek sinyalli bir lezyon olarak görülebilir. cSS ve cSAH, CAA'nın eş değer MRG markerları olmakla birlikte, cSS cSAH'ın kronik formu olarak değerlendirilmektedir. cSS gyruslar ve sulkuslar arasındaki dağılımına göre fokal veya dissemine olabilir. Fokal formu, tek bir gyrusu etkilemekte (ikinci bir bitişik gyrusa uzansa bile), dissemine/yaygın tanımlaması ise ayrı gyrusların tutulumu veya komşu üç veya daha fazla gyrusun tutulumunu içermektedir (69), (Şekil 10).



Şekil 10. Fokal ve dissemine cSS (67)

Serebral amiloid anjiyopatinin zamanla ilerlemesi ile cSS de zamanla progresyon gösterebilir (70). CAA tanısı almış, cSS olgularının takip edildiği prospektif bir çalışmada, CAA'lı hastaların yaklaşık üçte birinin 1 yıllık MRG takibinde, cSS'in progresyon gösterdiği izlenmiştir (69). Başka bir raporda, ilerlemiş ve ağır CAA ile başvuranlarda %40-60 civarında cSS varlığı gösterilmiştir (70).

Kortikal yüzeyel siderozis klinik olarak geçici fokal nörolojik epizodlar [Transient focal neurologic episodes (TFNES)] ve epilepsi nöbetleriyle sıklıkla birliktelik gösterir ve spontan ICH ile prezante olabilir (52). cSS gelecekteki lobar ICH'nin en güçlü ve bağımsız habercilerinden biri olarak gözükmektedir (66). Özellikle bu risk multifokal/dissemine ve geniş yerleşimli cSS ile anlamlı bir şekilde artmaktadır. Yakın zamanda yapılan prospektif bir çalışma, bilateral dissemine cSS'li

hastalarda yıllık lobar ICH nüks oranlarının %27 olduğunu bulmuştur (68). Bu yüksek risk nedeniyle cSS saptanan hastalarda, ICH gelişim riski açısından yakın takip etmek önemli gözükmektedir.

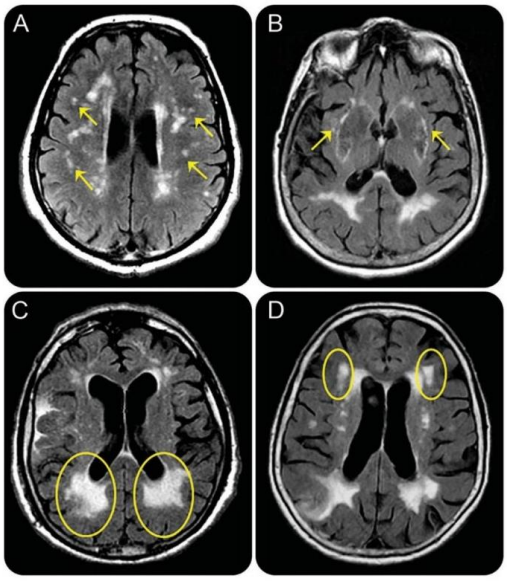
Kortikal yüzeyel siderozis ve ICH'i birbirine bağlayan mekanizmalar belirsizliğini korumakla birlikte, patolojik çalışmalar cSS'nin lokal leptomeningeal damarlarda Aβ artışı ile ilişkili ancak global serebovasküler Aβ yükünün azalması ile ilişkili olduğunu gözlemlemiştir (52). Buna karşılık, cMB'ler artan global serebrovasküler Aβ yükü ile ilişkilidir. Bu bulgular, cSS ve ApoE2 alelinin daha belirgin leptomeningeal hastalık ve potansiyel olarak daha yüksek ICH riski ile birliktelik gösterirken, lobar CMB varlığı, ApoE4 aleli ve belirgin kortikal tutulum, birlikteliği ayrı bir antiteyi oluşturmaktadır. Bu hastalar karşılaştırıldığında farklı CAA fenotiplerinin olabileceği hipotezine yol açmıştır (52).

2.1.6.4 Ak Madde Hiperintensiteleri:

Ak madde hiperintensiteleri, T2 ağırlıklı fluid ile zayıflatılmış inversiyon (FLAIR) MRG'de görülebilen yüksek sinyalli lezyonlardır (72). SVD ile güçlü bir şekilde ilişkili olup mevcut lezyonların etiyolojisinin kronik mikrovasküler iskemi yoluyla meydana geldiği bilinmektedir. Hem CAA hem de HA, WMH'ye yol açan mikroanjiyopatik subkortikal hasara önemli katkılarda bulunmaktadır (71). Şiddetli olduğunda WMH, Bilgisayarlı Tomografi'de de (BT) düşük sinyalli lezyonlar olarak görülebilirler. Bu lezyonların boyutu MRG'de Fazekas derecelendirme ölçeği kullanılarak değerlendirilmektedir (52).

Ak madde hiperintensiteleri, ventriküllerin çevresinde (periventriküler) ve ak maddede subkortikal alanda (periventriküler alana değmeyen) yaygın olarak görülmektedir. Subkortikal WMH, yerleşim yerine göre 4 alanda sınıflandırılabilmektedir. 1. Multiple subkortikal noktasal yerleşim (multispot), 2. Bazal ganglia çevresi yerleşim (peri-bazal ganglia), 3. Geniş (5mm>) anterior yerleşim, 4. Geniş (5mm>) posterior yerleşim (71), (Şekil 11). Multispot ve posterior yerleşimli WMH, özellikle CAA patolojisini düşündürmektedir (72). Bu normal

yaşlılarda görülen frontal baskın lokalize WMH'dan farklıdır (73). Hemorajik lezyonlarda da olduğu gibi derin bazal ganglia içerisindeki ve çevresi yerleşim gösteren WMH'lar, CAA patolojisinden ziyade HA patolojisini düşündürür. Bir hemisferde (ICH'dan etkilenmeyen) 10'dan fazla multispot WMH varlığı, HA ile karşılaştırıldığında CAA'lı hastalarda önemli ölçüde daha yaygın olduğu bulunmuştur; bu, uygun durumda CAA teşhisini onaylayacak önemli bir özelliktir (52). Bu iki SVD türü, WMH paternlerinde oldukça belirgin olarak örtüşebilir, bu nedenle çoğu durumda lökoriazisin büyük olasılıkla multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Yine de bazı bireylerde CAA ve HA'nın baskın lokalizasyonları tanımlanabilir (71). WMH'ın posterior yerleşim yeri, CAA'nın amiloid birikiminin posterior kortikal damarlara yerleşim yatkınlığıyla korele gözükmektedir. Bu durumda multispot ve posterior WMH dağılımının, CAA'nın hemorajik lezyonlarının yokluğunda bile, CAA'nın bağımsız bir belirleyicisi olabildiğini göstermektedir (72).



Şekil 11. a. Multispot WMH, b. Peri-bazal ganglia WMH, c. Posterior WMH, d. Anterior WMH (71)

Serebral amiloid anjiyopati patolojisinde WMH yükünün fazlalığı, vasküler Aβ yükü ile yüksek derecede ilişkide olup aynı zamanda artmış cMB sayısı ve yüksek

lobar ICH riski ile yakın ilişkidedir (71). Artan WMH yükü özellikle CAA'nın diğer iskemik lezyonlarıyla birlikte kognitif bozukluğa ve vasküler demansa yüksek oranda katkıda bulunmaktadır (74).

2.1.6.5 Perivasküler Boşluklar:

Perivasküler boşluklar, beyin parankimi boyunca ilerleyen perforan arteriyolleri ve venülleri çevreleyen, BOS ile dolu alanlardır (75). PVS, genişlediğinde T2 ağırlıklı MRG'de yüksek sinyalli uzun yapılar olarak görünür hale gelir. Genişlemiş PVS, SVD'nin ayırt edici nörogörüntüleme belirtisi olarak tanınmaktadır (57,76).

Perivasküler boşlukların genişlemesine yol açan kesin mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamakla birlikte, PVS'de sıvı birikiminin ve genişlemesinin, perivasküler beyin klirensinin bozulması nedeniyle meydana geldiği öne sürülmüştür (75). Çözünebilir atık ürünlerinin, beyinden PVS yoluyla temizlendiği ve kan damarları duvarlarındaki patolojik değişikliklerin (yaşla birlikte arterioskleroz, lipohyalinoz ve vasküler Aβ birikimi gibi) perivasküler hasara neden olarak beynin klirensinin bozulmasına ve dolayısıyla sıvı durgunluğuna, bunun sonucunda bağlantı boyunca PVS'nin genişlemesine yol açar (75,76). Bunun yanı sıra, perivasküler temizlenmenin işlevsizliği, beyinden atıkların etkili bir şekilde uzaklaştırılamamasına sebep olarak vasküler Aβ birikimini daha da hızlandırabilir. Dolayısıyla perivasküler temizlenmenin fonksiyon bozukluğunu artırabilir. Bu kısır döngü daha önce bahsedildiği gibi CAA ve AH gibi nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde önde gelen mekanizma olduğu düşünülmektedir (76).

Küçük damar hastalığının bir belirteci olan PVS'nin topografisi, altta yatan SVD'ye göre farklılık göstermektedir (71). Sentrum semiovale içinde dağılım gösteren PVS, CAA'nın belirgin bir nörogörüntüleme özelliğiyken, bazal ganglia çevresine yerleşmiş PVS, büyük oranda SVD'nin diğer bir alt tipi olan HA'nın göstergesidir (71). Ek olarak PVS'nin yaygınlığı ile hastalığın histopatolojik şiddeti arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır.

2.1.6.6 Laküner Enfarktlar:

Laküner enfarktlar, serebral arterin perforatör dalının tıkanmasından kaynaklı iskemi sonucu oluşan ve boyutu 3mm-15mm arası değişkenlik gösteren ovoid küçük enfarktlardır (77). Lakünler SVD'nin diğer MRG belirteçlerine sıklıkla eşlik eder ve onlar gibi topografik dağılım gösterir. CAA patolojisi ile ilişkili laküner enfarktlar lobar yerleşimlidir ve sentrum semiovale içinde yerleşim gösterir. Bunun yanı sıra HA'ya sekonder gelişen laküner enfarktlar ise bazal ganglia içinde ve çevresinde veya derin ak madde yerleşimlidir (77,78). Yapılan bir çalışmada derin yerleşimli lakünlerin oranı CAA'da %2'ken, HA'da %15 olarak bildirilmiştir (52).

Serebral amiloid anjiyopatinin diğer MRG belirteçlerinden WMH, PVS ve cMB'DE olduğu gibi lobar lakünlerin varlığı ve fazlalığı, CAA patolojisinin ciddiyeti ve tekrarlayan ICH riski ile yakın ilişkilidir (77).

2.1.7 Klinik Prezantasyon

Serebral amiloid anjiyopati patolojisine sahip hastalar başvuru sırasında sıklıkla asemptomatik olabilir. Yaşlı hastaların yaklaşık %15'inde, CAA'nın radyolojik kanıtlarına tesadüfen rastlandığı raporlanmıştır (79). Asemptomatik kliniğin yanı sıra hastalar; fokal nörolojik defisitler, baş ağrısı, epileptik nöbetler, TFNEs ve kognitif bozukluk/demans ile de başvurabilmektedir (34). CAA'nın klinik belirtilerinin görülme riskinin yaşla birlikte arttığı bilinmektedir.

2.1.7.1 Geçici fokal nörolojik epizodlar:

Geçici fokal nörolojik epizodlar, CAA hastalarında ortaya çıkabilen motor, somatosensoriyel, görsel veya dil işlevlerindeki kısa süreli bozukluklardır. Bunlar çoğunlukla dakikalar süren ve tekrarlayan, stereotipik ataklardan oluşur (80). Sıklıkla yayılan bir patern sergileyen semptomlar, dakikalar içinde serebral kortekste temsil edildiği bitişik vücut kısımlarına (örneğin elden kola, yüze) yayılır. CAA hastalarında nispeten yaygın olarak gözüken TFNEs, bir seride CAA vakaların yaklaşık %15'inde bildirilmiştir (81).

Geçici fokal nörolojik epizodların çoğu dakikalar ile saatler arasında sürer ve tipik olarak 24 saat içinde çözülür (82). Bu süreç çoğu zaman 30 dakikadan kısadır (83). 172 CAA tanılı hasta üzerinde yapılan çok merkezli retrospektif bir kohort çalışmasında, epizodlar hastaların %44'ünde <6 dakika, %70'inde <30 dakika ve %96'sında ≤3 saat altında sürmüştür (81).

Bu geçici epizodlar, pozitif ve negatif semptomları içeren çeşitli semptomlar ile prezante olabilmektedir (80,82). Esas olarak ise somatosensoriyel veya motor semptomlar gösterirler ve çeşitli klinik ile başvurabilirler. Aynı kohort çalışmasında, TFNEs'nin klinik fenomenolojisi araştırılmış ve baskın olarak pozitif (aura benzeri, %52) veya baskın olarak negatif (geçici iskemik atak benzeri, %48) semptomlar eşit derecede ve yaygın olarak görülmüştür (81). Yaklaşık %25 hastada ise hem pozitif hem de negatif semptomlar bildirilmiştir. En sık görülen pozitif semptom, çoğunda vücudun bitişik bölgelerine kademeli olarak yayılan, geçici parestezilerden oluşmuş (%32) ve bu duysal semptomlara sahip tüm vakalarda ağız veya el etkilenmiştir. Negatif semptomlar fokal parezi (<%20) ve disfaziyi (%28) içerirken, az hastada ekstremitede jerk atakları (<%20) ve gene az hastada bulanık görme veya görme kaybı, titreme veya yanıp sönen ışıklar ve geçici zig-zaglar (teikopsi) içeren geçici görme bozuklukları (<%20) bildirilmiştir. Çoğu katılıcının (%68) birden fazla ilk sunuma benzer bir şekilde seyreden stereotipik epizodları raporlanmıştır (81). Bu fenomenoloji daha önceden yapılan diğer sistematik bir çalışmadan daha farklı sonuçları bildirmekle birlikte diğer incelemede pozitif duyusal semptomlar yüksek sıklıkta (%80) görülürken, negatif semptomlar daha az sıklıkta gözlemlenmiştir (%40), (84).

Kortikal somatotopi ile uyumlu belirti ve semptomların yavaş yayılan paterni, geçici ve stereotipik doğası olan TFNEs'nin en göze çarpan özelliğidir. Bu özellikler, yüzeysel hemorajik lezyonlara yanıt olarak ortaya çıkan ve yayılan depresyon olarak da bilinen kortikal yayılan depolarizasyon [Cortical Spreading Depolarization (CSD)] fenomenini içermektedir (80). CSD, nöronlar ve muhtemelen beyin dokusundaki tüm hücre tiplerinin depolarizasyonuyla ilişkili elektrofizyolojik bir olgudur (85). Nöronal membran potansiyellerinin kaybı sinaptik iletimi engeller ve sonuç olarak CSD sırasında tam bir elektrofizyolojik sessizlik oluşur. CSD'nin depolarizasyonu kimyasal yolla çoğu zaman bitişik kortikal bölgelere yavaş bir şekilde yayılır. Bu da TFNEs için

neredeyse patognomonik olan nörolojik defisitlerin yavaş, somatotopik yayılımını açıklar. Bu nedenle CAA ile ilişkili geçici epizodların yayılım paterni altta yatan mekanizma olarak CSD'yi güçlü bir şekilde desteklemektedir (80).

Epizodların klinik özellikleri subkortikal bir kökenden ziyade kortikal bir kökene işaret etmektedir ve bunlar sıklıkla anatomik olarak cSS, cSAH ve lobar ICH gibi hemorajik lezyonlarla koreledir (81). Dolayısıyla TFNEs'nin, CAA'nın hemorajik bileşenleriyle ve özellikle cSAH ve cSS ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. TFNEs ile prezante olan CAA hastalarının nörogörüntülemesinde cSS prevalansı, TFNEs'si olmayanlara karşılaştırıldığında, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%50'ye karşın %19), (81).

Bu geçici epizodların altta yatan cSAH ile ilişki olabileceği ve bu patolojilerin CSD'yi tetiklediğine dair güçlü kanıtlar mevcut olup farklı mekanizmalar öne sürülmüştür (80,81). Deneysel veriler, kan maruziyetinin direkt olarak CSD'yi tetiklemediğine ancak hemolizli kanın, güçlü bir yüksek potasyum içeriği nedeniyle CSD'yi tetiklediğine inanılmaktadır. Bu durum, kortikal bir sulkusta hapsolmuş cSAH'in, hemoliz ürünlerinin kalıcı bir kaynağı olarak görev yapmasına ve bunun sonucunda kortikal depresyona sebep olmaktadır. Diğer bir görüş de sulkal cSAH, komşu kortekse lokal mekanik baskı uygulayarak ve kortikal arteriyel veya venöz tromboza neden olarak CSD oluşumuna neden olabilmektedir. CSD'yi tetikleyen diğer potansiyel bir mekanizma ise, cSAH'ın neden olduğu vazospazm olabilir. Ancak vazospazmın TFNEs'den daha yavaş bir olay olması nedeniyle bu daha az olasıdır. CSD'nin diğer bir potansiyel tetikleyicisi de serebral iskemi olarak bilinmektedir. CAA'da fokal serebral iskeminin yaygın olması nedeniyle patolojik kortikal arteriyollerde tekrarlayan iskemik olayların, tekrarlayan stereotipik CSD'yi tetiklemesi olasıdır. Bu mekanizma CAA patolojisine ikincil gelişen cSAH varlığında Diffuzyon MRG'de görülebilen difüzyon kısıtlanmalarına açıklamaktadır (80).

Serebral amiloid anjiyopati ile ilişkili TFNEs'den sonra akut semptomatik ICH riski oldukça yüksektir ve TFNEs varlığı gelecekteki semptomatik kanama riskinin en güçlü habercilerindendir. Yapılan meta-analizi çalışmaların sonucunda, TFNEs'nin ortaya çıkmasından sonraki 2 ayda, gelecekteki semptomatik ICH riskinin yaklaşık

%24'e kadar yükseldiği raporlanmıştır. Bu risk pozitif semptomları olan hastalar ile negatif semptomları olan hastalar arasında benzer olarak bulunmuştur (81). TFNEs sonrası ICH riskinin yüksek olması, TFNEs'nin direkt bir sonucu mu yoksa fokal epizodların cSS ve cSAH ile olan birlikteliğinin sebebi mi net olarak bilinmemektedir (86).

Genel popülasyonda CAA ile ilişkili TFNEs'nin görülme sıklığı ile ilgili, genel olarak yeterince tanınmaması nedeniyle, fazla veri bulunmamaktadır (81). Klinik tanıdaki zorluk benzer semptomların; geçici iskemik atak [Transient Ischemic Attack (TIA)], auralı migren ve fokal nöbetler gibi diğer durumlarda da ortaya çıkmasıdır. Dolayısıyla TFNEs diğer nörolojik bozuklukları taklit edebilir ve bunlarla sık olarak karışabilir (87).

Geçici iskemik atak ile karşılaştırıldığında, TFNE's'nin komşu vücut bölgelerine yayılması ve stereotipik bir şekilde tekrarlama olasılığı daha yüksektir (88). Bir çalışmada şüpheli TIA vakalarının %1'nin, CAA ile ilişkili TFNE olduğu bildirilmiştir (80). Bu oran düşük olmamakla birlikte, TFNE olan hastalara TIA tanısı koyularak antitrombotikleri ile tedavi edilmesi, ICH riskini daha da arttıracağından ayrıcı tanı daha titizlikle yapılmalıdır.

Aynı zamanda bir nöbet taklitçisi olan TFNEs kolaylıkla fokal epilepsi nöbetleri ile karışabilmektedir. Oluşum mekanizmaların tamamen farklı olmasıyla ayrılan bu iki antitede elektroensefalografi (EEG) ayırıcı tanı için belirleyici olabilmektedir (89). EEG'de herhangi bir epileptiform aktivite görülmemesi ve geçici epizodların genellikle epileptik nöbetlerden daha uzun sürmesi ayırıcı tanıya katkı sağlamaktadır. TFNEs'li CAA hastalarından oluşan vaka serilerinde, spesifik bir EEG paterni bildirilmemiş ve analiz edilen hastaların sadece bir kısmında fokal yavaşlama aktivitesi gösterilmiştir (89). Bu ayrım klinik açıdan sıklıkla güç olmakla birlikte, çoğu zaman TFNEs, fokal nöbet olarak düşünülerek nöbet önleyici ilaçlar ile tedavi edilebilmektedir (90). Yapılan farklı bir kohort çalışmasında, TFNEs tanısı alan CAA hastaların yarısına daha sonra nöbet tanısı konulduğu raporlanmıştır (82). Bu veriler TFNEs tanısı konulan hastalarda, nöbetlere yönelik yüksek şüphenin sürdürülmesinin ve ayırıcı tanının net yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

2.1.7.2 Epileptik nöbetler

2.1.7.2.1 Post-stroke epilepsi:

Serebrovasküler hastalıklar, özellikle yaşlılar arasında nöbet ve epilepsi gelişiminin en yaygın nedenlerinden biridir (91). İnme sonrası ortaya çıkan erken ve geç nöbetler patofizyolojik mekanizmalar açısından farklılıklar göstermektedir. Bu iki durum hem prognoz, hem de tekrarlama riskli açıdan birbirinden farklı sonuçlara yol açmaktadır (91).

Erken veya akut semptomatik nöbetler, tanımı gereği, bir olayın hemen yakınında meydana gelen nöbetler olarak tanımlanır (92). Süre açısından indeks olaya göre değişmekte olup bu durum inme için, inmeden sonra ilk 7 gün içinde ortaya çıkan nöbetler olarak tanımlanır. Akut semptomatik nöbetlerin neredeyse tümü iskemiden sonraki 24 ila 48 saat içinde ortaya çıkmakta olduğu bilinmektedir (92). Yapılan çalışmalar hem iskemik hem hemorajik inme sonrası gelişen erken nöbet insidansını yaklaşık %3-10 olarak tanımlamış (4,93) ve bu vakaların %9-19'unda status epileptikus geliştiği görülmüştür (93).

İnmeden 7 gün ve daha sonrasında ortaya çıkan nöbetler ise geç veya uzak semptomatik nöbetler olarak tanımlanırlar (93). İnemeden sonra tek bir uzak semptomatik nöbetin on yılda tekrarlama riski %70 kadar yüksek bir orandadır. Bu oran, inme sonrası birinci yılda en yüksek iken, üçüncü yıldan sonra ise en az görülmektedir. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'ne [International Leauge Against Epilepsy (LAE)] göre, tekrarlama riski yüksek ise tek bir nöbet bile PSE olarak tanımlanabilir (91). Toplumda PSE insidansının yaklaşık %7-15 olarak raporlanmıştır ve 65 yaş üstü hastalarda yeni gelişen nöbetlerin yaklaşık yarısından azını oluşturmaktadır (4,91).

Çeşitli klinik ve inme özellikleri, akut semptomatik nöbet ve PSE riskini arttırabilir. Bu durum mevcut lezyonun büyüklüğü, kortekse yakınlığı, yaş ve birçok faktöre bağlıdır. Hemorajik inmeler, kortikal lezyonlar, anterior sistem enfarktları,

iskemik enfarkt içi hemorajik transformasyon gelişimi artmış epilepsi nöbet riski ile ilişkilidir (4).

2.1.7.2.1 Serebral amiloid anjiyopatide epilepsi:

Serebrovasküler bir hastalık olan CAA'nın nöbetleri tetikleyebileceği ve epilepsi gelişiminde bir predispozan faktör olduğu bilinmektedir (89). CAA'da nöbet gelişimine yol açan patogenetik mekanizmalar belirsiz olmakla birlikte, CAA'nın alt grupları ve farklı prezantasyonları nöbet oluşumuna farklı bir mekanizma ile neden olabilmektedir. Epileptik nöbetler transient natürleri nedeniyle, klinik pratikte TFNEs gibi diğer durumlarla karıştırılabilmekte olup, ayrıcı tanı iyi bir şekilde yapılmalıdır (89).

Serebral amiloid anjiyopati özellikle akut semptomatik nöbetlerle ilişkili olabilen ICH'a yüksek yatkınlığa ve diğer hemorajik lezyonlara neden olur (27). CAA'da damar yükü ilerleme eğilimi gösterdiğinden, hastalar semptomatik nöbetlerin tekrarlaması konusunda sürekli bir riske sahip olduğu bilinmektedir (94).

Serebral amiloid anjiyopati ve epileptik nöbetler üzerine literatürde veriler oldukça az olup, CAA'nın tüm alt grupları ve epilepsi üzerine yapılan sadece iki çalışma bulunmaktadır. Bunlardan ilki, Freund ve ark.'ın 2024 yılında yeni yayımlanan çalışmasında 284 CAA tanılı hasta prospektif olarak 35 ay boyunca izlenmiştir. Kohortun ortalama yaşı 73 olan bu çalışmada, CAA hastalarının 56'sına (%20) izlem sırasında CAA ile ilişkili nöbet tanısı konulmuştur (82). Çalışmanın sonucunda; lobar ICH, cSS ve CAA-ri'nin bağımsız olarak nöbet geliştirme riskinin diğer antitelere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiş ve bu kohortta nöbetler artan mortaliteyle ilişkili bulunmamıştır (82). İkinci çalışmada ise Tabaee ve ark.'nın yakın tarihli yaptığı retrospektif incelemede ise 96 tane CAA hastasının 13 aylık takip periyodunda, 33 hastaya (%34) epilepsi tanısı koymuştur (90). Araştırmanın sonucnda CAA-ri ve inflamatuar olmayan CAA'nın alt grubundaki cSS varlığı ile epilepsi gelişimi anlamlı şekilde korele olduğu gösterilmiştir (90).

Bu iki çalışmanın verdiği bilgilerle birlikte, CAA'da nöbetlerin görülme sıklığının CAA alt gruplarında ve ilişkili olduğu patolojik antiteler ile değişmekte olduğu görülmektedir (95). Özellikle CAA-ri'nin varlığı bağımsız olarak nöbetlerle yüksek derecede ilişkilidir ve nöbet insidansını %42'ye kadar çıkmaktadır (95). Bunun yanı sıra nöbetlerin varlığı, CAA-ri'nin tanı kriterinde yer almaktadır. CAA-ri'de nöbet gelişiminin patolojik mekanizmasında, amiloid beta oto-antikorları suçlanmakta olup, immün aracılı bir sürecin var olduğu düşünülmektedir. Nöbetler başvuru semptomu olarak değerlendirildiğinde, inflamatuar olmayan CAA'da nöbetler nadiren indeks olaylar olarak rapor edilirken, CAA-ri'de başvuru sırasında hastaların yaklaşık üçte birinde nöbetler görülebildiği bildirilmiştir (94,96).

İnflamatuar olmayan CAA analiz edildiğinde ise, özellikle cSS, cSAH ile prezantasyonu nöbetler için güçlü risk faktörleri olarak gözükmektedir (97). Kortikal düzeyde hemosiderin birikiminin proepileptojenik irritatif etki oluşturarak nöbetlere neden oluyor olabilir (82). CAA tanısı net olmayan cSAH'li 24 hastayla yapılan bir çalışmada, hastaların %21'inde nöbet gözlemlenmiştir (98). ICH varlığında ise nöbet sık görülebilmekte olup, genel olarak akut ICH hastalarının %2-40'ı nöbetle başvurduğu raporlanmıştır (98). CAA'nın lobar ICH ile sık birlikteliği ön planda değerlendirildiğinde bu riskin yüksek olduğu söylenebilir.

Serebral amiloid anjiyopatinin özellikle hemorajik lezyonlarının nöbet riskini arttırdığı düşünülürse, cMB için bu durum farklılık göstermekte ve farklı veriler bulunmaktadır. Bir çalışmada izole cMB varlığı daha düşük nöbet insidansı ile ilişkilendirilirken (82), aksine diğer bir incelemede CAA hastalarında cMB varlığında daha sık nöbet izlendiği bildirilmiştir (99).

2.1.7.3 Kognitif bozukluk ve demans

Yaşa bağlı kognitif bozukluk üzerine yapılan çalışmalar, nörodejeneratif hastalık ile vasküler hastalık arasındaki etkileşime odaklanmaktadır (100). Çok sayıda literatür, yaşlanan beyindeki bilişsel bozukluğun tipik olarak örtüşen nörodejeneratif ve serebrovasküler patolojilerden kaynaklandığını ileri sürmektedir (101). Bir vasküler

hastalık olan CAA, beyin parankiminde hemorajik ve iskemik hasara sebebiyet vererek veya AH'nin nörodejenerasyonunu güçlendirerek, kognitif bozukluğa katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu da CAA'nın bilişsel gerilemenin önemli bir nedeni olabileceği ve demans oluşumunda önemli bir rol oynayabileceğinin kuvvetli bir göstergesidir (102).

Alzheimer hastalığı, demansın en sık görülen tipidir ve patolojik olarak tau ve ubikuitin içeren nörofibriler yumakların intranöronal birikimi ve beyin parankiminde Aβ'nin hücre dışı birikimi ile karakterizedir (102). CAA ve AH sıklıkla aynı beyinde birlikte ortaya çıkmaktadır ve AH'li beyinlerde yaklaşık olarak %80-90 oranlarında CAA patolojisi gösterilmiştir (100). Bu birliktelik diiğer vasküler ve nörodejeneratif patolojilerinkine göre çok daha yüksek orandadır (100). Bu birlikteliğin temel sebebi her iki patolojide de, Aβ'nin ortak rolü olmasıdır. CAA'da Aβ birikimi vasküler alanda gözlemlenirken, AH'de bu protein, nöritik plakların birincil bileşeni olarak yer almaktadır. Ayırt edici diğer bir faktör ise, baskın olan Aβ izoformudur ve spesifik olarak daha uzun Aβ42 proteini AH ile ilişkili plaklarda bulunurken, Aβ40 olan 2 aminoasit daha kısa formu vasküler alanda biriken CAA'da bulunan baskın formdur (103). Bazı çalışmalar beyindeki Aβ 40/42 arasındaki dengenin AH ve CAA'da Aβ birikiminin yerini (parankimal veya vasküler) belirlemede etkin olduğunu bulmuştur (104). İki hastalığında ortaya çıkış mekanizması net bilinmemekle birlikte, Aβ40'ın yanlış katlandığı sürecin AH izoformu olan Aβ42'nin yanlış katlanma mekanizması ile benzer olduğu düşünülmektedir; bu da iki hastalığın oluşumunda örtüşme potansiyeli olabileceğini göstermektedir (104).

İki hastalığın sık görülmesinin yanı sıra, CAA patolojisinin varlığı AH'deki nörodejenerasyon sürecini arttırabilir (105). CAA'da Aβ'nın perivasküler birikimi, serebral endotel hücre fonksiyon bozukluğuna ve nöronal ölüme yol açmaktadır. CAA tarafından indüklenen mikrovasküler dejenerasyon ise sonuç olarak hipoperfüzyon, nöroinflamasyon, kan-beyin bariyeri disfonksiyonu ve oksidatif stresle sonuçlanır ve bu da nörodejeneratif sürece daha fazla katkıda bulunur (105). Bir diğer yandan, CAA'nın beyin için lenfatik drenaj olarak görev yapan perivasküler yollar boyunca, Aβ'nın eliminasyonundaki başarısızlığı temel patolojiyi oluşturur. Bunun sonucunda

Aβ kendi vasküler birikiminin yanında parankimal birikimi de bu yolla arttırabilir ve. AH patogenezine katkıda bulunur (106).

Alzheimer hastalığı ve CAA'nın bilişsel fonksiyon üzerindeki etkileri ise patolojik süreçlerin neden olduğu kümülatif beyin hasarlarından kaynaklanmaktadır (98). İki patolojinin de sık birlikteliklerine karşılık, beyin hasarına yol açtığı mekanizmalar büyük oranda örtüşmemektedir. AH'ye bağlı beyin hasarı daha çok artmış ekstraselüler parankimal Aβ'nın tetiklediği sinaps ve nöron kaybı, bununla birlikte hiperfosforile tau içeren nörofibrilerin oluşturduğu hasara bağlanmaktadır (98). CAA'da ise bu hasar daha çok vasküler alanda olup damarları daha kırılgan hale getirerek vasküler yoldan neden olmaktadır (107,100). Klinik açıdan bakıldığında, AH ve CAA birlikteliği daha ciddi kognitif bozukluk ve daha hızlı bilişsel gerileme ile yüksek ilişkilidir. Bu da kognisyon bozukluğu üzerine ortak katkıları olduğunu göstermektedir (107). Bu hem CAA'sı olan hem de AH'si olan kişilerin, saf AH'li kişilere göre yaşamları boyunca daha ağır kognitif bozukluk gösterdiği ve daha düşük bilişsel puanlara sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (108).

Alzheimer hastalığı birlikteliği dışında CAA'nın kognisyon üzerindeki bağımsız etkisinin incelenmesi, diğer demans türlerinin ve yaşa bağlı diğer patolojilerin birlikte var olması sebebiyle kafa karıştırıcıdır (22). Çoğu durumda CAA, bilişsel duruma bağımsız olarak da katkıda bulunduğu görülmektedir (22). CAA ile ilişkili beyin hasarı, vasküler bütünlüğünün kaybı ve buna bağlı hemoraji ya da iskemi ile vasküler disfonksiyondan kaynaklanmaktadır. Bu durumda özellikle non-hemorajik lezyonlar, CAA'daki kognitif bozukluk ile en yüksek ilişkidedir. Bu da ak maddedeki sinapsal bağlantının bozulmasının, vasküler demansta birincil olarak rol oynadığını düşündürmektedir (109).

Serebral amiloid anjiyopatinin hemorajik ve non-hemorajik lezyonlarının kognitif gerileme ve demans ile ilişkisi, mevcut lezyonların yerleşimi ve sayısal olarak fazlalığıyla da aynı zamanda ilişkilidir (110). Bir görüntüleme çalışmasında artmış WMH, PSV ve lobar cMB'lerin artmış bilişsel bozulmanın ve aynı zamanda demans şiddetinin bağımsız bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur. Bu durum CAA'nın lezyon yükünün fazla olduğu ileri durumlarda, kognisyonda orantılı olarak kötüleşme

beklenebilir. Sistematik bir incelemede, patolojik olarak tanımlanan CAA'yı demansla ilişkilendiren çalışmalar incelenmiş ve CAA'nın sıklığı ve şiddeti, demansı olan yaşlı bireylerde demansı olmayanlara göre artmış olarak gösterilmiştir (102,111).

Serebral amiloid anjiyopatinin prezantasyon şekli ve ciddiyeti yanı sıra, CAA'nın dağılımı da kognisyonu farklı şekilde etkileyebilir (111). CAA, sıklıkla beynin posterior bölgelerinde yerleşim göstermesine karşın klinik demans ile arasındaki ilişkinin amiloid patolojisinin frontal bölge tutulumunda en güçlü olarak ortaya çıktığı rapor edilmiştir (111). Bunun dışında nadir olarak CAA'da biriken Aβ peptidi inflamasyonu tetikleyerek CAA-ri'ye sebebiyet verebilir ve bu durum non-inflamatuar forma göre ciddi bilişsel gerilemeyle birlikte seyredebilir (102).

Serebral amiloid anjiyopatinin kognitif bozulmasının nöropsikolojik profilini inceleyen çalışmaların çoğunda sıklıkla düşük algısal hız, epizodik ve semantik bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerde bozukluk dikkat çekmektedir (22,112). CAA hastaları ve AH hastalarının ayrı olarak karşılaştırıldığı bir incelemede, CAA hastalarının büyük bir kısmında (%79), düşük bilişsel performans ve hafif kognitif bozukluk ile ilişkili sonuçlar mevcuttu. Nöropsikolojik profil karşılaştırıldığında ise, yürütücü işlev puanları her iki grupta benzer şekilde düşük iken, bellek testleri CAA hastalarında nispeten daha iyiydi. Bu çalışmada AH ile birliktelik göstermeyen saf CAA'nın genel bilişsel profilinin, AH'den ziyade klasik vasküler demansdaki profil ile daha ilişkili olduğunu göstermektedir. Yani AH ile birliktelik göstermeyen saf CAA'nın bilişsel profilini özetlemek gerekirse yürütücü işlev bozukluğu, düşük algısal hız ve göreceli olarak daha iyi epizodik hafıza olarak özetlenebilmektedir. Aynı çalışmada, CAA'daki daha düşük işlem hızı puanları, artmış WMH ve daha düşük global beyin hacimleriyle ilişkilendirilmiştir (112).

2.1.8 Tanı Kriterleri

Serebral amiloid anjiyopati tanısı için altın standart yöntem post-mortem beyin otopsisi veya biyopsi örneklerinden elde edilen histopatolojik analizdir (113). Biyopsi örneklerinin olmadığı durumlar için, Boston tanı kriterleri muhtemel (probable) ve olası (possible) CAA'yı yalnızca klinik bilgi ve görüntüleme bulgularına dayanarak invaziv olmayan tanıya izin vermektedir (113).

Tek merkezli bir çalışmada ilk kez 1995'de formüle edilen Boston tanı kriterleri v1.0'da, beyin parankiminde 2'den fazla hemorajik lezyonun gösterilmesi tanı için yeterliydi (116). Bu kriterlerde hemorajik lezyonlar ICH ve cMB ile sınırlıydı ve bu durum ICH dışı prezantasyonlar için sınırlama oluşturmaktaydı. 2010 yılında mevcut tanı kriterleri güncellenerek modifiye Boston tanı kriterleri v1.5 oluşturuldu (114). Modifiye edilen kriterlerde hemorajik lezyonlara cSS eklendi ve ayrı bir hemorajik lezyon olarak tanımlandı.

Bu zamana kadar güncellenen tanı kriterlerinde CAA'nın non-hemorajik prezantasyonların yokluğu ve spesifitesinin yeterli olmaması nedeniyle 2022 yılında tekrar güncellenerek modifiye Bostan tanı kriterleri v2.0 sunuldu (114). Bu versiyonun oluşturulmasında, CAA'nın klinik ve MRG'leri ile tanısına yönelik kriterleri güçlendirmek amacıyla, Charidimou ve ark çok merkezli retrospektif bir çalışma yürüttü. Spontan ICH veya TFNEs veya kognitif bozukluk/demans nedeniyle hastaneye başvuran tüm hastaların, MRG'leri incelendi ve yapılabilenlere histopatolojik analizler yapıldı. 218 uygun hasta seçilerek hastaların MRG'leri ve patoloji sonuçları karşılaştırıldı. Tüm kriterler tekrardan gözden geçirilerek yeni versiyon oluşturuldu.

Sunulan yeni kriterlerde en belirgin değişiklik, muhtemel CAA tanısı için dissemine cSAH veya cSS varlığının tek başına 2 hemorajik lezyon olarak sayılması ve hemorajik lezyon kriterlerini tek başına karşılamasıydı. Diğer bir belirgin değişiklik ise WMH ve PVS gibi non-hemorajik lezyonların tanı kriterlerine dahil edilmesiydi. Her ne kadar ak madde lezyonları CAA için tam anlamıyla spesifik veya duyarlı olmasa da, çalışmanın verileri bunların tek bir hemorajik lezyonla birlikte varlığında, muhtemel veya olası CAA tanısı için yeterli olduğunu göstermiştir. Çalışmada aynı zamanda hemorajik ve non-hemorajik lezyonların lokalizasyonun, CAA'ya bağlı SVD tanımlamasında önem arz ettiği vurgulanmış, lobar ve kortikal yerleşim tanı kriterlerinde yerini almıştır. Yeni revizyon ile birlikte, CAA tanısında daha spesifik ve daha duyarlı bir güncelleme gerçekleştirilmiş olup, yanlış pozitif vakaların sıklığında azalma amaçlanmıştır (114). Şekil 12'de tanı kriterleri ayrıntılı olarak sunulmaktadır.

	Boston Tanı Kriterleri 2.0
1.Kesin CAA	*Tüm beyin post-mortem değerlendirmede:* Spontan intraserebral hemoraji, transient fokal nörolojik epizod, konveksal subaraknoid kanama veya kognitif bozukluk/demans ile prezantasyon Ağır CAA ile karakterize vaskülopati Başka bir tanısal lezyonun yokluğu
2.Destekleyici patolojik bulgu ile birlikte Muhtemel CAA	*Klinik veri ve patolojik dokuda (evaküe edilmiş hematom veya kortikal biyopsi):* Spontan intraserebral hemoraji, transient fokal nörolojik epizod, konveksal subaraknoid kanama veya kognitif bozukluk/demans ile prezantasyon Herhangi bir derecede CAA ile karakterize doku örneği Başka bir tanısal lezyonun yokluğu
3.Muhtemel CAA	*Klinik veri:* 50 yaş üstü Spontan intraserebral hemoraji, transient fokal nörolojik epizod veya kognitif bozukluk/demans ile prezantasyon *MR görüntülemede:* **Lobar hemorajik lezyonlardan en az 2 tanesinin kombinasyonu:** Spontan intraserebral hemoraji,

	Serebral mikrohemorajiler Fokal kortikal süperfisiyal siderozis/fokal konveksal subaraknoid kanama **Veya** **<u>1 tane</u> lobar hemorajik lezyon ve <u>1 tane</u> ak madde özelliği:** Sentrum semiovalde ağır perivasküler boşluklar Multispot ak maddede hiperintensiteleri Herhangi bir derin hemorajik lezyonun yokluğu (intraserebral hemoraji veya serebral mikrohemorajiler) Hemorajik lezyon başka bir neden ile açıklanamaz Serebellumdaki hemorajik lezyonlar lobar veya derin hemorajik lezyon olarak değerlendirilmemeli
4.Olası CAA	*<u>Klinik veri:</u>* 50 yaş üstü Spontan intraserebral hemoraji, transient fokal nörolojik epizod veya kognitif bozukluk/demans ile prezantasyon *<u>MR görüntülemede:</u>* **Lobar hemorajik lezyonlardan <u>1 tanesi</u>:** Spontan intraserebral hemoraji, Serebral mikrohemorajiler Fokal kortikal süperfisiyal siderozis/fokal konveksal subaraknoid kanama

	Veya **<u>1 tane</u> ak madde özelliği:** Sentrum semiovalde ağır perivasküler boşluklar Multispot ak maddede hiperintensiteleri Herhangi bir derin hemorajik lezyonun yokluğu (intraserebral hemoraji veya serebral mikrohemorajiler) Hemorajik lezyon başka bir neden ile açıklanamaz Serebellumdaki hemorajik lezyonlar lobar veya derin hemorajik lezyon olarak değerlendirilmemeli

Şekil 12. Boston Tanı Kriterleri 2.0 (114)

2.1.9 Tedavi ve Yönetimi

Şu anda serebral amiloid anjiyopatinin seyrini etkileyebilecek ve değiştirebilecek herhangi bir tedavi mevcut değildir (34). Ancak devam eden araştırmalar, hastalığın farklı evrelerinde amiloid birikimini hedeflemeyi amaçlayan çeşitli tedavi yaklaşımlarını araştırmaktadır. Bu yaklaşımlar arasında Aβ'ın çözünebilir formlarının antikor aracılı uzaklaştırılması, Aβ üretiminin engellenmesi ve Aβ klirensinin arttırılması üzerine temel olarak yoğunlaşılmaktadır (34).

Amiloid beta proteinin antikor aracılı olarak uzaklaştırılması özellikle AH araştırmalarında önemli bir odak noktası olmuş ve hastalık patofizyolojisindeki örtüşme nedeniyle CAA'lı hastalar için de değerlendirilmiştir. Bu noktadaki çalışmalarda gelişen başarısızlık veya yan etkiler nedeniyle birçok çalışma yarıda durdurulmuş ancak aducanumab, lecanemab ve donanemab denemeleri AH hastalarında pozitif bulgular vermiştir (98). Bu araştırmalar sonucunda. bu tedaviler

sadece bilişsel ve işlevsel gerilemede önemli bir yavaşlamayı değil, aynı zamanda serebral amiloid birikintilerinin de dikkate değer bir şekilde ortadan kaldırılmasını hedeflemiştir (116).

Alzheimer hastalarında test edilen bu immunoterapiler, MRG ile tespit edilebilen amiloid ile ilişkili görüntüleme anormallikleri [Amyloid Related Imaging Abnormalities (ARIA)] olarak adlandırılan nöroradyolojik bulgularla ilişkilendirilmiştir. ARIA'nın altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamasa da mevcut bilgiler nöritik plakların antikor aracılı parçalanmasının ardından vasküler alanda biriken Aβ'nın serbest kaldığını ve bunun da perivasküler inflamasyona ve bozulmuş perivasküler klirense yol açtığı düşünülmektedir (98). Bu yan etkilerden ötürü şimdiye kadar anti-amiloid immünoterapiler, CAA hastalarında tek bir çalışmada test edilmiş ve olumsuz sonuçlar vermiştir (115).

Çözünür amiloidin uzaklaştırılmasını hedefleyen tedaviler de araştırılmış ve Tramiprosatın adlı ajan, fare modellerinde çözünebilir Aβ bağlanma ve vasküler alandaki amiloid konsantrasyonunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. CAA hastalarını içeren tek bir çalışmada test edilmiş ve etkinliğini konusunda yeterli veri henüz mevcut değildir (117).

Amiloid beta proteinin proteolitik degradasyonun arttırılması ve intravasküler alanda Aβ birikimine yol açan süreci bloke ederek Aβ üretiminin önlemesi diğer tedavi seçenekleri arasındadır ancak şu anda öncü proteini hedef alan geliştirilmesine yönelik çabalar devam etmekte olup, henüz herhangi bir sonuç mevcut değildir (34).

2.1.9.1 Hemorajik Lezyonların Riskini Arttıran Durumlar ve Yönetimleri:

Serebral amiloid anjiyopati hemorajik ve iskemik lezyonlar ile inme için büyük bir risk oluşturmaktadır (5,6). Hastalık sürecini değiştirebilecek bir tedavi olmamasına karşın bu lezyonların ortaya çıkışına neden olabilecek riskler tanınmalı ve önlem alınmalıdır.

2.1.9.1.2 Hipertansiyon:

Arteriyel hipertansiyon, CAA ile ilişkili ICH'ın en önemli etiyolojik nedenini oluşturmasa da kan basıncının sıkı yönetimi CAA'lı kişilerde ICH riskini azaltmakta kritik bir öneme sahiptir. Hem derin hem de lobar ICH hastalarında yapılan gözlemsel çalışmalar, her iki grupta da yüksek kan basınçları ile tekrarlayan hemoraji riski arasında bir birliktelik bulmuştur. Artmış spontan ICH riski yanı sıra, kan basıncındaki artışın CAA'nın diğer hemorajik ve iskemik lezyonlarının progresyonu ile de ilişkili olduğu bilinmektedir (53). Bu bulgular ve araştırmalar, CAA tanısı alan hastaların kan basınçlarının ideal olarak <120/80 mmHg düzeyinde tutulması gerektiğini bildirmektedir (118). Aynı zamanda kan basınçlarındaki değişkenliğin de (ani artma ve azalma) bu riski büyük oranda arttırdığı bilinmekte ve tansiyon yönetimin, stabilizasyonun sıkı olarak yapılması gerekmektedir (52).

2.1.9.1.3 Statin Kullanımı:

Serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıkların ikincil korunma alanında sık kullanılan statin tedavisi, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerinin azalmasına sebep olmaktadır. Düşük LDL düzeylerinin (70-80 mg/dL'den az) ve artmış ICH riski arasında farklı çalışmalar mevcuttur (119,120,121). SPARCL çalışması yüksek doz statin kullanımını artmış, ICH riski ile ilişkilendirmiştir (119). Diğer bir prospektif bir çalışma ise, 100.000'e yakın hastayı 9 yıllık takip süresi boyunca takip etmiş ve LDL düzeyleri <70 mg/dL olan katılımcılarda hem lobar hem de derin ICH riskinin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuştur (120). Prospektif Framingham çalışması ise statin kullanımı ile derin ICH arasında bir ilişki olduğunu ancak lobar ICH ile olmadığını göstermiştir (121). Benzer olarak uzun süre boyunca takip edilen 300.000 hasta üzerinde yakın zamanda yapılan bir gözlemsel çalışma, statin kullanımıyla ICH riskinde azalma olduğunu ortaya koyarken, sadece düşük LDL seviyeleri ile bu riskin arttığını belirtmiştir (122). SVD'de statinlerin potansiyel yararları göz önüne alındığında, mevcut öneriler kılavuzlara göre net endikasyonu olan CAA'lı hastalarda statin tedavisinin sürdürülmesi yönündedir (52).

2.1.9.1.4 Antitrombotik kullanımı:

Araştırmalar herhangi bir nedenle (birincil veya ikincil koruma) antitrombotik kullanımının ICH risk oranlarını hafif oranda arttırdığını göstermiştir (52). Ek olarak, antitrombotik ilaç kullanmayanlarla karşılaştırıldığında kullananlarda cMB'ler daha yaygın olarak görülmüştür. Farklı çalışmalar değerlendirildiğinde RESTART çalışması ikincil korunma için antiplatelet tedavisi alan ve ICH ile başvuran hastalarda, antitrombotik tedavisi tekrar başlandığında ICH nüksünde anlamlı bir fark bulmamıştır. Bu da ikincil korunma için antiplatelet tedavinin faydalarının muhtemelen ICH ile ilişkili riskleri aştığını düşündürmüştür (123).

Bu verilerle birlikte mevcut kılavuzlar, CAA'lı hastaların antiplatelet kullanımı için açık ve kanıta dayalı bir endikasyonu olmadığı sürece serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıkların birincil koruması için antiplatelet ajanlardan kaçınılmasının gerektiği ancak ikincil korumanın gerektiği durumlarda mevcut tedavinin devamının uygun olacağı yönündedir (124).

2.1.9.1.5 Antikoagülasyon:

Antikoagülasyon kullanımının istenmeyen etkileri arasında ICH, en yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olması nedeniyle en korkulan komplikasyondur (125). Başlangıçta kanama riski düşük olan hastalarda bile, Vitamin K antagonistinin ve yeni oral antikoagülanların kullanımı, ICH ve buna bağlı mortalite riskini önemli ölçüde (2-5 kat) arttırır. Genel popülasyonda hemorajik komplikasyonlar, yeni oral antikoagülanlarda, vitamin K antagonistine göre daha az sıklıkta ortaya çıkmaktadır (126). Ancak CAA patolojisi olan ve ICH için yüksek risk taşıyan hastalarda net bir endikasyon yok ise her türlü antikoagülasyon tedaviden kaçınılması gerektiği vurgulanmaktadır. Yapılan bir incelemede, antikoagülasyon kullanımı ile ICH gelişen hastaların 3 aylık mortalitesi yaklaşık %50 olarak görülmüştür (52).

Antikoagülasyon kullanımı ve cMB artış riski arasında farklı veriler mevcuttur. Antikoagülasyon kullanımı ile cMB'lerin artmadığı yönünde bilgiler varken, sayısal olarak hafif oranda arttığına yönelik raporlarda gözlemlenmiştir (128).

Mevcut önerilerde ideal olan, yüksek ICH riski nedeniyle, tüm CAA hastalarında ömür boyu antikoagülasyondan kaçınılmasıdır; ancak bazı durumlarda antikoagülasyonun potansiyel faydaları ve özellikle kısa süreli antikoagülan kullanımının risklerden daha ağır basabileceği durumlar vardır (52,55). Bu durumlar incelikle karar verilerek hasta ve hastalık bazında ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Bunlar non-valvüler atrial fibrilasyonu olan hastalarda sol atrium apendiks kapama, intra-kardiyak, derin ven trombozu veya pulmoner tromboemboli hastalarında sadece kısa süreli antikoagülan kullanımı ile maruziyet süresini en aza indirmek gibi farklı tedavi seçenekleri göz önüne alınmalıdır.

2.2 İNFLAMASYON İLİŞKİLİ SEREBRAL AMİLOİD ANJİYOPATİ

Serebral amiloid anjiyopatinin ayrı bir alt kümesi olan CAA-ri, çok nadir görülen bir klinik antiteyi temsil eder (129). CAA-ri, vasküler sistemdeki amiloid birikimine karşı inflamatuar yanıtla karakterize, çeşitli klinik prezantasyonlara ve karakteristik radyolojik bulgulara sahip, CAA'nın nispeten nadir ve agresif bir alt tipi olarak tanınmaktadır (32). Literatür verilerine bakıldığında cinsiyet açısından eşit gözükmekte olup, ortalama prezantasyon yaşı 67'dir ve inflamatuar olmayan CAA'dan görece daha genç yaş insidansına sahiptir (130).

Histopatolojik olarak serebral kan damarların ve leptomeningeal damarların duvarlarında Aβ birikimine ek olarak, belirgin perivasküler veya intramural/transmural inflamatuar yanıt mevcuttur. Şu anda çoğu kanıt, inflamasyonun, vasküler alanda biriken Aβ proteinine karşı otoimmün bir yanıt tarafından tetiklendiği hipotezini desteklemektedir (131). Farklı patolojik mekanizmalar ve vasküler alandaki farklı etkilerine bakılarak, CAA-ri'nin iki patolojik alt tipi artık genel olarak kabul görmektedir: 1. İnflamatuar CAA (ICAA) ve 2. Aβ ile ilişkili anjiit (ABRA). ICAA, non-destrüktif perivasküler inflamatuar reaksiyon ile karakterize iken; ABRA, sıklıkla granülomatöz oluşumuyla birlikte, intramural/transmural inflamatuar yanıt olarak karakterize edilir (132). ABRA'dan etkilenen hastaların damar duvarlarında fibrinoid nekroz gibi anjiyodestrüktif değişiklikler bulunabilir. Ana görüş, granülomatöz inflamasyonun ABRA'nın patolojik özelliği olduğu, ancak ICAA'nın olmadığı yönündedir (131,133). Ancak tüm vakaların %50'sinde ICAA ve ABRA modelleri arasında örtüşme görülebilir (133).

Apoliprotein E4 aleli şu anda CAA-ri için bilinen tek risk faktörüdür ve birçok çalışma, ApoE4 homozigotluğunun CAA-ri ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermektedir. CAA-ri hastalarının %59-%77'ında ApoE4 aleli taşıdığı bildirilmiştir (134).

2.2.1 Klinik Prezantasyon

İnflamasyon ilişkili serebral amiloid anjiyopati klinik olarak çok çeşitli olabilmektedir. İnflamatuar olmayan CAA'dan farklı olarak, akut veya subakut başlangıçlı kognitif bozukluk, CAA-ri'nin en sık görülen semptomudur (%48). Bu

hastalarda sık görülen diğer klinik tablolar sırasıyla baş ağrısı (%32), nöbetler (%32) ve tutulum yerine bağlı olarak fokal nörolojik defisitler (%27) gelmektedir (141).

İnflamasyon ilişkili serebral amiloid anjiyopatide nöbetler iyi karakterize edilmemiştir ancak genellikle jeneralize olduğu varsayılmaktadır. Bir araştırmada özellikle ABRA'nın jeneralize nöbetlerle ortaya çıktığı ve sıklıkla ensefalopati ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ensefalopatinin sık görüldüğü göz önüne alındığında, non-konvülsif nöbetlerin sıklığı düşünülenden daha fazla olabilir (36).

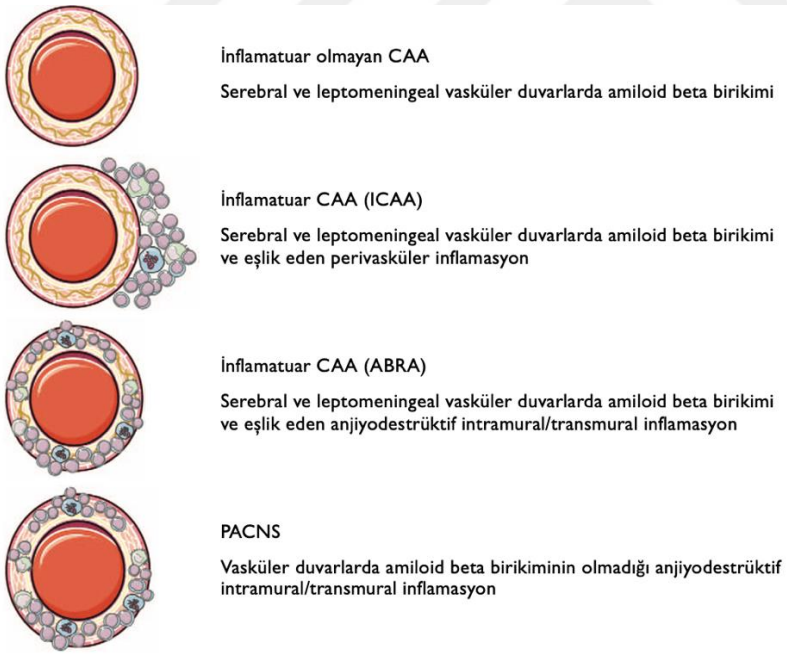
2.2.2 Tanı Kriterleri

İnflamasyon ilişkili serebral amiloid anjiyopati tanısı için CAA tanı kriterlerini karşılayan olgularda çeşitli laboratuvar tetkiklerle inflamatuar biyobelirteçlerde artış gözlenebilmektedir (96,133). Bir diğer laboratuvar değerlendirme olan Lomber ponksiyon ile BOS incelemesi de tanısal açıdan ve ayırıcı tanıya yönelik inceleme için önemli gözükmektedir. CAA-ri hastalarında, BOS analizi sıklıkla yüksek protein (%80) ve pleositoz (%45) içermektedir ancak bu bulgular her zaman mevcut olmamakla birlikte, tanıda ne duyarlı ne de spesifiktir (96).

Nörogörüntülemede, yamalı veya konfluens gösteren çoğunlukla asimetrik veya nadiren simetrik olabilen T2 ve FLAIR'da hiperintens ak madde lezyonları ile karakterizedir (135). Ak madde lezyonları belirgin vazojenik ödem oluşturarak kitle etkisi gösterebilir. Bunun yanı sıra, ICH, cMB ve cSS gibi CAA'nın tipik hemorajik lezyonları da sıklıkla CAA-ri'ye eşlik eder. ICH prezantasyonu inflamatuar olmayan CAA hastalarına göre daha nadir gözükmekle birlikte lobar cMB'lerin görülme sıklığı (%17) ve toplam cMB sayısı (%85), CAA-ri hastalarında anlamlı derecede daha yüksektir. Ancak cMB'lerin tipik posterior dağılımı, CAA-ri de sık olarak gözlenmez (139). Bu bulgunun olası bir açıklaması, vasküler alandaki amiloid proteinine karşı oluşan immün yanıt, antikorlar aracılığıyla yayılarak beynin birçok bölgesini etkilemektedir. Hemorajik lezyonların dışında hastaların büyük bir bölümü de iskemik enfarkt ile de gelebilir. Bu durum ABRA'da görece daha sıktır (36). Leptomeningeal veya parankimal kontrastlanma artışı sıklıkla mevcut olabilir ve inflamatuar olmayan CAA hastalarına oranla önemli ölçüde daha sık görülür. Yapılan çalışmalarda bu oran

yaklaşık %70'e karşılık %7 olarak bildirilmiştir (136). CAA-ri alt tiplerinde kontrastlanma, ABRA hastalarında ICAA hastalarına göre daha sık olduğu bilinmektedir. Bunun sebebi, ICAA hastalarında, vasküler yapıların ABRA vakalarına göre daha az destrükte olmasıyla açıklanabilmektedir (143). Bu nedenle ICH yokluğunda leptomeningeal kontrastlanmanın varlığı, CAA'lı bir hastada vasküler inflamasyona sahip olma olasılığını artırır (134, 136).

İnflamasyon ilişkili serebral amiloid anjiyopati ayırıcı tanısında, primer merkezi sinir sistemi anjiniti (PACNS), ensefalitler, MSS tümörleri (özellikle primer merkezi sinir sistemi lenfoması) ve posterior reversible ensefalopati sendromu açısından ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir (136). Özellikle ABRA, PACNS ile benzer anjiyodestrüktif değişikliklere sahip olması nedeniyle benzer patolojik özellikleri paylaşır (32), (Şekil 13).



Şekil 13. CAA, CAA-ri ve PACNS (131)

Tanı için altın standart test otopsi veya beyin biyopsisidir. Ancak biyopsi invazif bir işlemdir ve CAA-ri, klinik ve tamamlayıcı MRG bulguları ile de teşhis edilebilir. İmmünsupresif tedavinin hastalıkta etkili olması nedeniyle, zamanında tanı ve tedaviye erken başlanması çok önemlidir (134,137). Bu nedenle klinik ve nöroradyolojik bulgular ABRA veya ICAA ile uyumlu olduğunda şüphelenilen hastalarda, patolojik doğrulama olmadan uygun tedavi geciktirilmeden başlanmalıdır (32, 130, 134).

2.2.3 Tedavi ve Yönetimi

Şu anda etkili bir tedavisi olmayan CAA'nın aksine CAA-ri hastalarında immünsüpresif tedavinin, semptomları ve görüntüleme anormalliklerini hafifletebildiğini ve CAA-ri'nin prognozunu iyileştirebildiğini bilinmektedir (137). Hastalarda 3-5 gün boyunca yüksek doz kortikosteroid (1gr/gün) tedavisini takiben, hızlı klinik, radyolojik yanıtlar ve düşük remisyon oranları gösterilmiştir (131). Bazı vakalarda steroidlerin kesilmesi sonrasında CAA-ri tekrarlayabilmektedir. Relaps oranları tedavi edilenlerde yaklaşık %26, edilmeyenler de ise %70 raporlanmıştır (138). Bu nedenle çoğu olguda en az 6 ay idame oral steroidler ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (36).

Başlangıç tedavisi hastaların %75'inden fazlasında olumlu yanıtlar vermektedir (138). Bir araştırma, tanıdan sonraki 1 yıllık takip süresince, tedavi alan hastaların %55'i sekelsiz veya hafif sekel ile iyileştiğini bildirmiştir (96).

Nadir vakalarda tedavisiz spontan iyileşme de gözlemlenmiştir. Bu da CAA-ri seyrinin nadir de olsa kendi kendini sınırlayabileceğini düşündürmektedir (137). Ancak yaygın görüş, tedavi edilmeyen hastaların çoğunda prognoz kötü olduğundan, tanıdan şüphelenildiğinde immunsupresif tedaviye hemen başlanılması önerilmektedir (140). CAA-ri hastalarında klinik sonlanım için negatif prognostik faktörler gecikmiş tedavi, BOS pleositozu yokluğu, leptomeningeal kontrastlanmanın olmaması ve kognitif fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır (134).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 HASTA SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Nöroloji kliniğinde, 1 Ocak 2019 ile 1 Ocak 2022 tarihleri arasında iskemik veya hemorajik inme tanısı ile yatan, 50 yaş ve 95 yaş arası hastaların , klinik ve radyolojik tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Boston Tanı Kriterleri 2.0'a göre muhtemel ve olası CAA kriterlerini karşılayan hastalar tespit edilerek çalışmaya dahil edildi.

Tanısal doğrulama amacıyla hastaların klinik ve radyolojik tıbbi kayıtları birbirine kör 2 bağımsız nörolog tarafından incelendi. Herhangi bir nedenden ötürü MRG'si olmayan, inme veya CAA tanısı net olmayan, indeks olaydan sonraki klinik verileri eksik olan ve daha önce bir epilepsi sendromuna sahip olan hastalar çalışmadan dışlandı. Muhtemel CAA tanısı konulan hastalar prospektif inceleme amacıyla, muayeneye davet edildi ve daveti kabul eden hastalara kontrol EEG çekilerek, kognitif testleri yapıldı. Çalışma, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi inceleme kurulu ve etik standartlar komitesi tarafından onaylandı (26.03.2024 tarihli, 4355 sayılı onay), (EK-1).

3.2 VERİ TOPLAMA

3.2.1 Retrospektif Kısım

Veri tabanında belirtilen tarihlerde yatan hastalar, hastane dijital kayıt sistemi üzerinden iskemik ve hemorajik inme tanı kodlarıyla filtrelenerek ayrıştırıldı. Tanı kodlarına uyan her bir hasta öncelikle nöroradyolojik olarak incelenerek, tüm hastaların T2 FLAİR, T2 ağırlıklı GRE ve/veya SWI görüntülemeleri 1.5 tesla MRG ile incelendi. Nörogörüntülemede CAA'nın hemorajik lezyonlarından ICH, cMB, cSS ve hemorajik olmayan WMH, PVS gibi lezyonları incelenerek bulgular kayıt edildi.

Mevcut lezyonların miktarı, sayısı, yayılımı ve lokalizasyonları ayrıntılı olarak not düşüldü.

Nörogörüntüleme ile CAA tanısına uygun olarak değerlendirilen hastaların demografik, klinik ve tıbbi verileri öncelikle retrospektif olarak incelendi. Hastaların komorbid hastalıkları, geçirdiği inmenin türü ve özellikleri, önceki inme geçmişi, nöbet geçirip geçirmediği, nöbet var ise nöbetin tipi, yayılımı ve komplike olup olmadığı, nöbetin indeks olay ile ilişkisi, epilepsi tanısı, anti-nöbet ilaç kullanıp kullanmadığı, EEG var ise raporu, TFNEs ve TIA varlığı, kognitif bozukluk/demans tanısı varlığı not düşüldü. Yaş verisi, 65 ve 70 yaş ölçütleriyle ayrıca incelendi. Ek hastalıklar ayrıntılandırıldığında kalp yetmezliği olan ve/veya ritim bozukluğu olan hastalar kardiyak hastalık altında incelenirken, hipertansif arteriopatiye neden olan ek hastalıklar ayrıca belirlendi. Hastaların kliniğimize başvuruya neden olan inme, akut inme türü olarak kategorize edilirken, öncesinde veya sonrasında tekrarlayan inme öyküsü olan hastalar ise tekrarlayan inme varlığı altında ve tüm geçirilen inme türleri olarak iki ayrı kategoride incelendi. İskemik inmeyle başvuran ve daha önceden iskemi geçirmiş hastalar, serebral arter sulama alanına göre anterior karotis sistem oklüzyonları ve vertebrobaziller sistem oklüzyonları olarak, anterior/posterior altında sınıflandırıldı. Hemorajik inme ile başvuran ve daha önce hemorajik inme geçirenler ise ICH yerleşimine göre lobar/derin/lobar+derin/serebellar olarak ayrıldı. Lobar ICH yerleşimleri ek olarak beyin loblarına göre ayrıştırılarak ek bir veri oluşturuldu. CAA'nın tüm hemorajik ve non-hemorajik lezyonları ayrı başlıklar altında kategorize edildi. Lobar cMB ve derin cMB'ler saptanarak, lobar cMB'ler için adetleri 0-5,5-10 ve 10> olacak şekilde sınıflandırıldı ve yoğunlukta olduğu lokalizasyonlar kayıt edildi. Yerleşiminde loblar ayrı olarak değerlendirilerek cMB dağılımları not düşüldü. Ayrı bir değişken olarak, santral sulkus sınır noktası olarak tanımlandı ve cMB'ler için anterior yerleşim; frontal-anterior temporal loblar olarak tanımlanırken, parietal-posterior temporal-oksipital lob ise posterior yerleşim olarak belirlendi. 10'mm den büyük olan makrohemorajiler ICH olarak alındı. Derin cMB ve derin ICH varlığı HA patolojisi olarak yorumlandı. Serebellar hemoraji ise iki kategoriye de dahil edilmedi. cSS olan hastalarda 3 sulkus altında tutulumu olanlar fokal, 3 sulkus ve daha fazla etkilenimi olanlar dissemine olarak not edildi. WMH ve PVS'ye sahip olan hastalarda WMH'ların yayılımını değerlendirmek amacıyla Fazekas skoru kullanıldı.

3.2.2 Prospektif Kısım

Retrospektif olarak incelemede çalışmaya alınan tüm hastaların tümü telefonla aranarak prospektif inceleme için hastaneye davet edildi ve gelen tüm hastalardan çalışmaya katılımlarına yönelik onay alındı. Çalışmaya gelen hastalardan nöbet varlığı sorgulandı ve hastalara EEG, kontrol MR görüntülemeleri ve kognitif değerlendirme amacıyla kognitif testleri uygulandı.

Geçici nörolojik epizod öyküsü olan ancak tanısı net olmayan hastalar analiz edildi. Nöbet geçiren hastalar içerisinde ILAE tanımlamalarına göre uygun tanı kriterlerini karşılayan hastalar, epilepsi tanısı altında çalışmaya alındı. Nöbetten daha uzun süreli, 3 saatin altında, yayılım gösteren ve tekrarlayan stereotipik geçici ataklar TFNEs olarak kayıt edildi. Daha uzun süreli, 1 kere veya tekrarlayan ancak stereotipik özelliklere sahip olmayan geçici nörolojik defisitler ise TIA olarak değerlendirildi. EEG gözler kapalı sakin bir oratmda, 10-20 standartına göre 5dk hiperventilasyon, fotik stimülasyon reaktive uygulanarak 20 dk rutin EEG çekildi. Çekilen EEG'ler nörofizyoloji uzmanı tarafından incelenerek zemin aktivitesi, fokal veya jeneralize epileptiform aktiviteler ve bunların lokalizasyonu analiz edildi.

Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek amacıyla hastalara nöropsikolog tarafından MoCA testi yapıldı. 30 puan üzerinden değerlendirilen testte 21 puanın altında kalan hastalarda kognitif bozukluk varlığı yönünden takibe alındı ve takiplerinde kognitif bozukluğu/demans tanısı alan hastalar kayıt edildi. Exitus olan ve kognitif durumu hakkında veriye ulaşılamayan hastalar istatistiksel verilere dahil edilmedi.

3.2.3 İstatiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Nicel değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) verildi. Kategorik değişkenler için tanımlayıcılar frekans ve yüzde olarak verildi.Kategorik değişkenler arasında bağlantı olup olmama durumu Pearson Ki Kare, Yates düzeltmesi ve Fisher-Fremann-Halton Exact test ile incelendi. Ayrıca 65 yaş sınırının altı ve üstü olarak bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapıldı Bağımsız

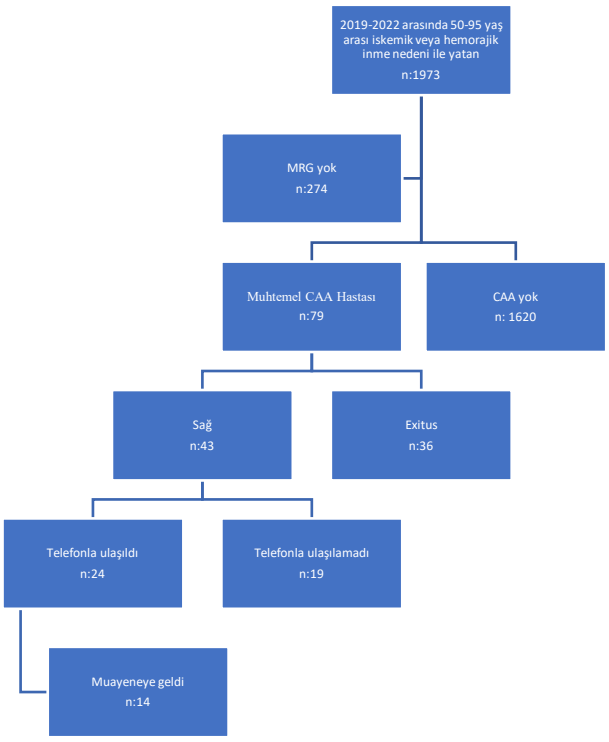
değişkenlerin epilepsi nöbeti ve bilişsel bozukluklara ilişkin etkisini incelemek için Binary Lojistik regresyon analizi yapıldı. Önem düzeyi $p<0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1 DEMOGRAFİK VERİLER

İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Nöroloji kliniğinde, 1 Ocak 2019 ile 1 Ocak 2022 tarihleri arasında 50-95 yaş arası iskemik veya hemorajik inme nedeni ile yatan 1973 hastanın tıbbi kayıt incelemesi sonrasında 274 hasta, MRG'si olmaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. MRG'si incelenen 1699 inme hastasından 79'una (%4,6) Boston Tanı Kriterleri 2.0'a göre muhtemel CAA tanısı koyuldu. 79 hastanın 36'sı (%45,6) exitus olması nedeniyle hastalar hakkındaki verilere veri tabanında ulaşıldı. Geriye kalan 43 hastanın 24'üne (%69,6) veri tabanındaki telefon numaralarından ulaşılarak hasta ve/veya hasta yakınlarından bilgiler alındı. Bu hastaların 14'ü (%56,3) ise muayeneye gelmeyi kabul ederek, kontrol muayene, EEG, kontrol MR görüntüleme ve MoCA testleri yapıldı (Şema 1).

Şekil 14. Çalışma Akış Şeması



Muhtemel CAA hastalarının yaş ortalaması 72,38 ± 10 idi ve hastaların çoğunluğunu 65 yaş ve üstü hastalar ve erkek cinsiyet oluşturmaktaydı. Ek hastalıkları incelendiğinde, çoğu hastada (%64,6) aynı zamanda eşlik eden HA varlığı görüldü. Hastaların demografik verileri, ek hastalıkları ve HA'ya neden olan hastalıkların çalışmaya katılan hastalardaki dağılımı Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Muhtemel CAA Hastalarının Ek Hastalıkları

	Frekans (n=79)	Yüzde
Yaş ort. (SD)	72,38(± 10)	
Yaş:		
• **65 yaş altı**	17	%21,5
• **65 yaş ve üstü**	62	%78,5
Cinsiyet:		
• **Erkek**	53	%67,1
• **Kadın**	26	%32,9
Ek hastalık:		
• **Hipertansif Arteriopati**	51	%64,6
• **Hipertansiyon**	74	%93,7
• **Diyabetus Mellitus**	30	%38
• **Hiperlipidemi**	50	%63,3
• **Kardiyak hastalık**	37	%46,8

Muhtemel CAA hastalarının 62'si (%78,5) iskemik inme ile başvururken, 17si (%21,5) hemorajik inme ile başvurdu. İskemik inmenin arteriyel yerleşimi, hem akut iskemik inmede, hem de önceden geçirilmiş inme öyküsü var ise tüm iskemik inmelerde, ağırlıklı anterior sulama alanı yerleşimi göstermekteydi.

Hastaların başvuruda akut inme türünün yanı sıra tekrarlayan inme varlığı ve öncesinde inme geçirildiyse tüm geçirilen inmelerin türü, Akut iskemik inmenin kortikal tutulum özellikleri Tablo 2'de verildi.

Tablo 2. Muhtemel CAA Hastalarının Geçirdikleri İnme Türü ve İskemik İnmenin Yerleşimi

	Frekans	Sayı	Yüzde
Akut geçirilen inmenin türü	79		
İskemik		62	%78,5
Hemorajik		17	%21,5
Tekrarlayan inme	79	46	%58,2
Tüm geçirilen inmelerin türü	79		
İskemik		40	%50,6
Hemorajik		12	%15,2
İskemik+Hemorajik		27	%34,2
Akut iskemi ile başvuranlarda yerleşim	62		
Anterior		42	%67,7
Posterior		17	%27,4
Anterior+Posterior		3	%4,8
Tüm geçirilen iskemik inmelerin yerleşimi	67		
Anterior		36	%53,7
Posterior		13	%19,4
Anterior+Posterior		18	%26,9
Akut iskemik inmede kortikal tutulum varlığı	62	23	%37,1

Hemorajik inme ile başvuran 17 hastada akut ICH'ın yerleşimi, eğer lobar ise loblara göre dağılımı ve önceden ICH öyküsü olan hastalar da dahil edildiğinde 38 hastada tüm geçirilen ICH'ların yerleşimi Tablo 3'de gösterildi.

Tablo 3. Muhtemel CAA Hastalarında Hemorajik İnmenin Yerleşimi

	Frekans	Sayı	Yüzde
Akut ICH ile başvuranlarda yerleşim	17		
Lobar		9	%52,9
Derin		5	%29,4
Serebellar		3	%17,6
Akut lobar ICH ile başvuranlarda yerleşim	17		
Frontal		2	%22,2
Parietotemporal		4	%44,4
Oksipitotemporal		2	%22,2
Oksipital		1	%11,1

Tüm geçirilen ICH'ların yerleşimi	38		
Lobar		18	%47,3
Derin		12	%38,7
Lobar+Derin		3	%7,9
Serebellar		5	%13,1

Serebral amiloid anjiyopatinin tanı kriterlerinde yer alan diğer hemorajik ve non-hemorajik lezyonlar incelendiğinde, %97,5 hastada lobar cMB ve %59,5 hastada derin cMB vardı. Lobar cMB sayısının sıklıkla 10 adetten fazla (%64.9) ve posterior yerleşimi (%76.6) dikkat çekti. cSS sıklığı düşükken (%5.1), hastaların tümünde WMH ve çoğunluğunda PVS mevcuttu (%75,9). CAA'nın hemorajik ve non-hemorajik lezyonların yerleşimi, sayısal değerleri ve evreleri Tablo 4'te gösterildi.

Tablo 4. Muhtemel CAA Hastalarının Hemorajik ve Non-Hemorajik Lezyonları

	Frekans	Sayı	Yüzde
Lobar cMB varlığı	79	77	%97,5
Lobar cMB sayısı	79		
<5		10	%12,7
5-10		19	%24,0
>10		50	%63,3
Lobar cMB yerleşimi	77		
Anterior		0	%0
Posterior		59	%76,6
Anterior+Posterior		18	%23,4
Lobar cMB yerleşimi 2	77		
OT		27	%35,1
T		2	%2,6
OTP		26	%33,8
OTPF		13	%16,9
TOF		3	%3,9
TP		4	%5,2
TF		1	%1,3
TPF		1	%1,3
Derin cMB varlığı	79	47	%59,5
cSS varlığı	79	4	%5,1

cSS yerleşimi	4		
Fokal		2	%50
Dissemine		2	%50
WMH varlığı	79	79	%100
WMH Evre	79		
Evre 1		9	%11,4
Evre 2		19	%24,1
Evre 3		31	%39,2
Evre 4		20	%25,3
PVS varlığı	79	60	%75,9

4.2 KLİNİK BULGULAR

4.2.1 Epileptik Nöbetler ve Diğer Geçici Nörolojik Epizodlar

Serebral amiloid anjiyopati hastalarında geçici fokal nörolojik defisitler geçiren hastalar incelendiğinde, 79 hastanın 13'ünde (%16,5) epilepsi nöbeti, sadece 1 hastada (%1,3) TFNEs, 9 hastada (%11,4) ise TIA gözlendi (Tablo 5).

TFNEs'e sahip olan hasta 2 kez tekrarlayan stereotipik ataklarla başvurduğu ve ilki 30 dk, ikincisi 1 saat süreli olan paresteziler ve dizartri kliniğine sahip olduğu görüldü. 3 saatten uzun süreli olan ve stereotipik özellikler barındırmayan, negatif semptom baskın özellikte geçici nörolojik defisitler ise TIA olarak değerlendirilirdi. TIA hastalarının atak semiyolojisine bakıldığında hepsinde lisan etkilenimi mevcutken, 5 hastada motor semptomlar ve hastada ise duyusal semptomlar eşlik ettiği tespit edildi.

Epilepsi nöbeti geçiren hastalar incelendiğinde tüm hastalarda nöbet tipinin fokal başlangıçlı motor nöbet olduğu, 6 hastada ise bu fokal başlangıçlı nöbetlerin sekonder yayılımla bilateral tonik-klonik nöbete evrildiği öğrenilmiştir (%46,1). Hastaların tamamında fokal motor nöbet, tonik-klonik patern sergilemiştir. Araştırmamızda 13 nöbet geçiren hastanın tamamı başvuru sırasında veya yatışı sırasında ilk 7 gün içerinde akut semptomatik nöbet geçirmiş ve nöbetleri daha 6'sında (%46,1) ise nöbetlerdi daha sonra tekrar etmiştir. Nöbetleri tekrar eden 6 hastanın

4'üne ve nöbet tekrarı gözlenmeyen 7 hastanın yine 4'une tekrar riski nedeniyle ILAE tanımlamalarına uygun bir şekilde epilepsi tanısı koyulmuştur. 2 hastada ise inme öncesinde de epilepsi tanısı olduğu görülmüştür. Bu 2 hastanın önceki nöbet öyküleri sorgulandığında, epilepsi tanısının başvuru öncesinden en fazla 5 yıl içerinde konulduğu ve herhangi bir epileptik sendrom tanısına sahip olmadıkları teyit edilmiştir. Tüm verilerle birlikte, hastaların %16,5'inde akut semptomatik nöbet gözlemlerken, tüm vakaların %12,7'sine ise epilepsi tanısı koyulmuştur.

Hastaların arasından sadece 1 tanesinde status epileptikus gelişmiş (%7,6) ve bu nedenle yoğun bakımda takip edilmiştir. 10 hastaya (%76,9) yaşamının belirli bir bölümünde anti-nöbet ilaç başlanması gerekmiş ve bunların 2'sinde (%15,4) politerapiye gereksinim olmuştur. Monoterapide en sık kullanılan ilaç levetiresetam olarak tercih edilirken, politerapide tek bir hastaya valproik asit eklenirken diğer hastaya fenitoin eklenmiştir. Nöbetin sıklığı, semiyolojisi ve komplike olup olmadığı hakkındaki veriler ayrıntılarıyla Tablo 5'de verildi.

Tablo 5. Muhtemel CAA Hastalarında Geçici Epizodik Olayların Dağılımı

	Frekans	Sayı	Yüzde
TFNEs	79	1	%1,3
TIA	79	9	%11,4
Nöbet	79	13	%16,5
Nöbet tipi	13		
Fokal tonik klonik		7	%53,8
Fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik		6	%46,2
Nöbet sıklığı 1 kereden fazla	13	6	%46,2
Status epileptikus	13	1	%7,6
Anti-nöbet ilaç monoterapi	13	10	%76,9
Anti-nöbet ilaç politerapi	13	2	%15,4
Başvuru öncesinde epilepsi tanısı	13	2	%15,4

Muhtemel CAA hastaları içerisinde epilepsi nöbeti geçiren 13 hastanın demografik verileri incelendiğinde hastaların %53,8'i erkekti ve ortalama yaş 73'tü. Hastalardan 7'sinin (%53,8) takip sırasında epileptik nöbet dışı nedenlerle exitus olduğu öğrenildi. Diğer hastalar ise immobilize olduğundan muayeneye çağırılamadı ve ek verilere hastaların yakınlarıyla iletişime geçilerek ulaşıldı (Tablo 6).

13 nöbet hastasında başvuruya neden olan inme türü 4 hastada (%31), hemorajik inme iken, 9 tanesi (%69) iskemik inmeydi. Ek olarak tüm geçirilen inmelerin analizi yapıldığında, % 23,2 hastada sadece hemorajik, %38,4 hastada sadece iskemik ve diğer %38,4 hastada ise hem hemorajik hem de iskemik inme öyküsü alındı (Tablo 6).

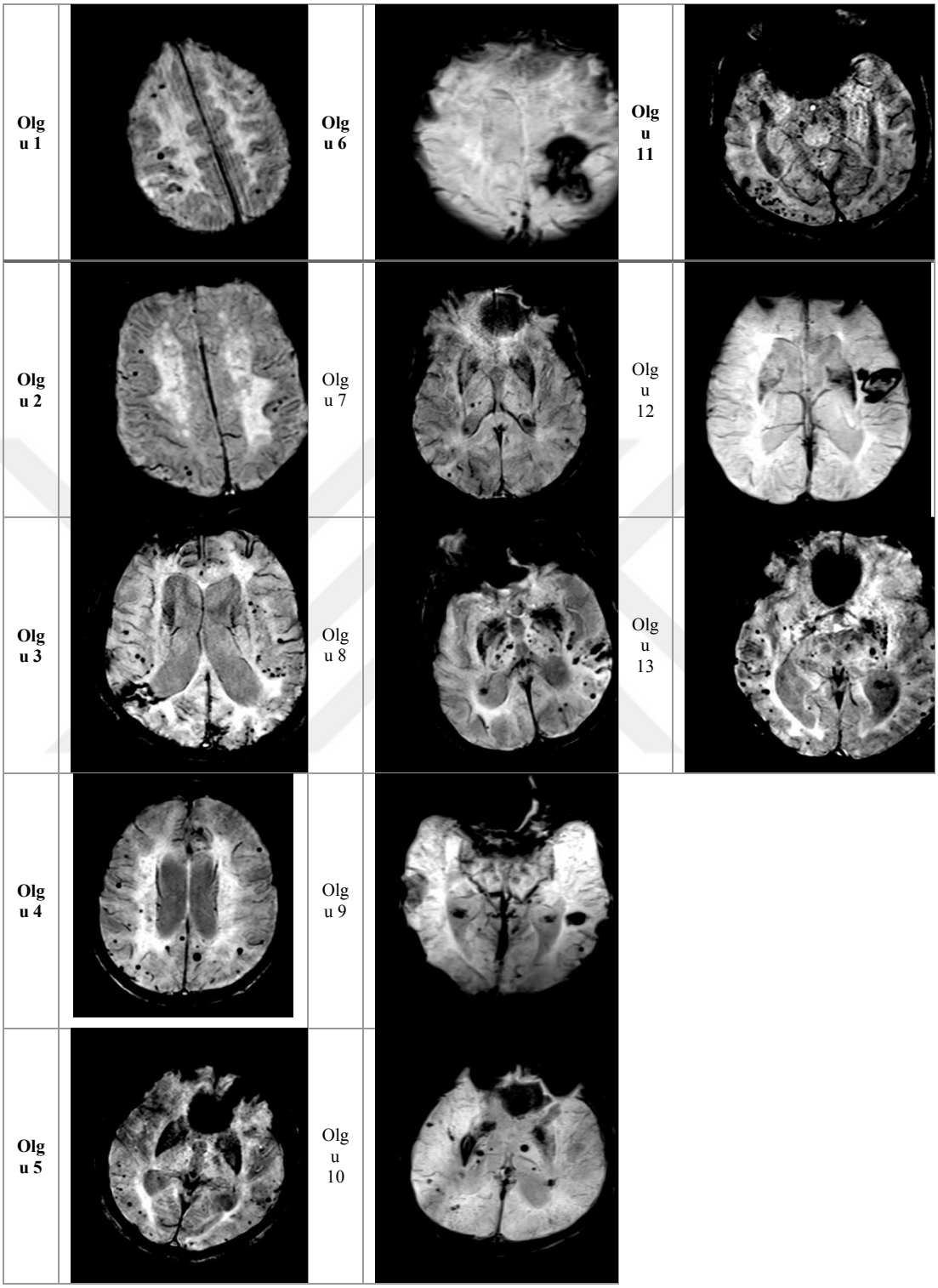
Başvuruda akut ICH ile gelen ve akut semptomatik nöbet geçiren 4 hastanın hepsinde ICH'lar lobar yerleşimliydi. Tüm vakalar içerinde değerlendirildiğinde ise akut lobar ICH'la başvuran 9 hastanın 4'ünde ise epileptik nöbet izlendi ve bu oran %44,4 olarak raporlandı. Nöbet geçiren hastaların daha önceden geçirilen hemorajileri de dahil edildiğinde, tüm geçirilen ICH'ların yerleşimi 8 hastanın %75'inde lobar ve diğer %25'sinde ise derin yerleşimliydi (Tablo 6).

Muhtemel CAA'lı epilepsi nöbeti geçiren hastaların diğer nöroradyolojik özellikleri incelendiğinde 12 hastada (%92,3) lobar cMB bulunmaktaydı ve bu hastaların 9'unda (%70) lobar cMB 10 adetin üstündeydi. 7 hastada (%53,8) ise derin cMB bulunmaktaydı. Hastaların hepsinde WMH bulunurken, 11 hastada (%84,6) PVS mevcuttu. Akut ICH ile başvuran tek hastada (%7,7) ise ayrıca geçirilmiş dissemine cSS gözlemlendi. Hastaların MRG görüntüleri Şekil 15'de sunuldu.

Tablo 6. Muhtemel CAA Tanılı Nöbet Hastalarının Demografik Verileri, İnme Özellikleri Ve Nöroradyolojik Özellikleri

Olgular	Yaş/ Cinsiyet	Yaşam verisi	Akut geçirilen inme türü	Akut ICH ile başvuranlarda yerleşimi	Akut iskemik inmede kortikal tutulum varlığı	Tüm geçirilen inmelerin türü	Tüm geçirilen ICH'ların yerleşimi	Lobar cMB varlığı	Lobar cMB sayısı	Derin CMB varlığı	cSS varlığı
Olgu 1	67 K	**SAĞ**	İskemik	-	+	İskemik+Hemorajik	Derin ICH	+	>10	+	-
Olgu 2	68 K	**SAĞ**	İskemik	-	-	İskemik+Hemorajik	Derin ICH	+	>10	+	-
Olgu 3	68 E	**SAĞ**	**Hemorajik**	**Lobar ICH**	-	Hemorajik	Lobar ICH	+	>10	-	+
Olgu 4	69 K	EX	**Hemorajik**	**Lobar ICH**	-	İskemik+Hemorajik	Lobar ICH	+	>10	+	-
Olgu 5	77 K	**SAĞ**	İskemik	-	+	İskemik	-	+	>10	-	-
Olgu 6	78 K	EX	**Hemorajik**	**Lobar ICH**	-	Hemorajik	Lobar ICH	+	5-10	-	-
Olgu 7	81E	**SAĞ**	İskemik	-	+	İskemik	-	+	>10	+	-
Olgu 8	86 E	EX	İskemik	-	+	İskemik	-	+	>10	+	-
Olgu 9	87 E	EX	İskemik	-	+	İskemik	-	+	<5	-	-
Olgu 10	87 E	EX	İskemik	-	+	İskemik	-	+	5-10	+	-
Olgu 11	88 E	EX	İskemik	-	-	İskemik+Hemorajik	Lobar ICH	+	>10	-	-
Olgu 12	91 K	**SAĞ**	**Hemorajik**	**Lobar ICH**	-	Hemorajik	Lobar ICH	-	<5	-	-
Olgu 13	91 E	EX	İskemik	-	-	İskemik+Hemorajik	Lobar ICH	+	>10	+	-

Şekil 15. Muhtemel CAA Tanılı Nöbet Hastalarının Hemorajik MRG'leri



Hastaların 24'üne takibinde EEG çekilmiş olup, 13 nöbet hastasından sadece 9 hastanın EEG kaydına ulaşıldı. 3 nöbet hastasında (%33,3) EEG normal sınırlarda değerlendirilirken, diğer 6 hastada (%66,7) temel aktivitede yavaşlama gözlemlendi. Nöbet hastalarının hepsinde yavaşlama fokal özellikteydi. 1 hastada (%11,1) anterior temporal alanda epileptik odak izlendi. Nöbet geçiren hastaların EEG bulguları ve kullandıkları anti-nöbet ilaçlar Tablo 7'de belirtildi.

Tablo 7. Muhtemel CAA Tanılı Nöbet Hastalarının Anti-Nöbet İlaçları ve EEG Bulguları
ANİ: Anti-Nöbet İlaç LEV: Levetirasetam, VPA: Valproik Asit. PHT: Fenitoin

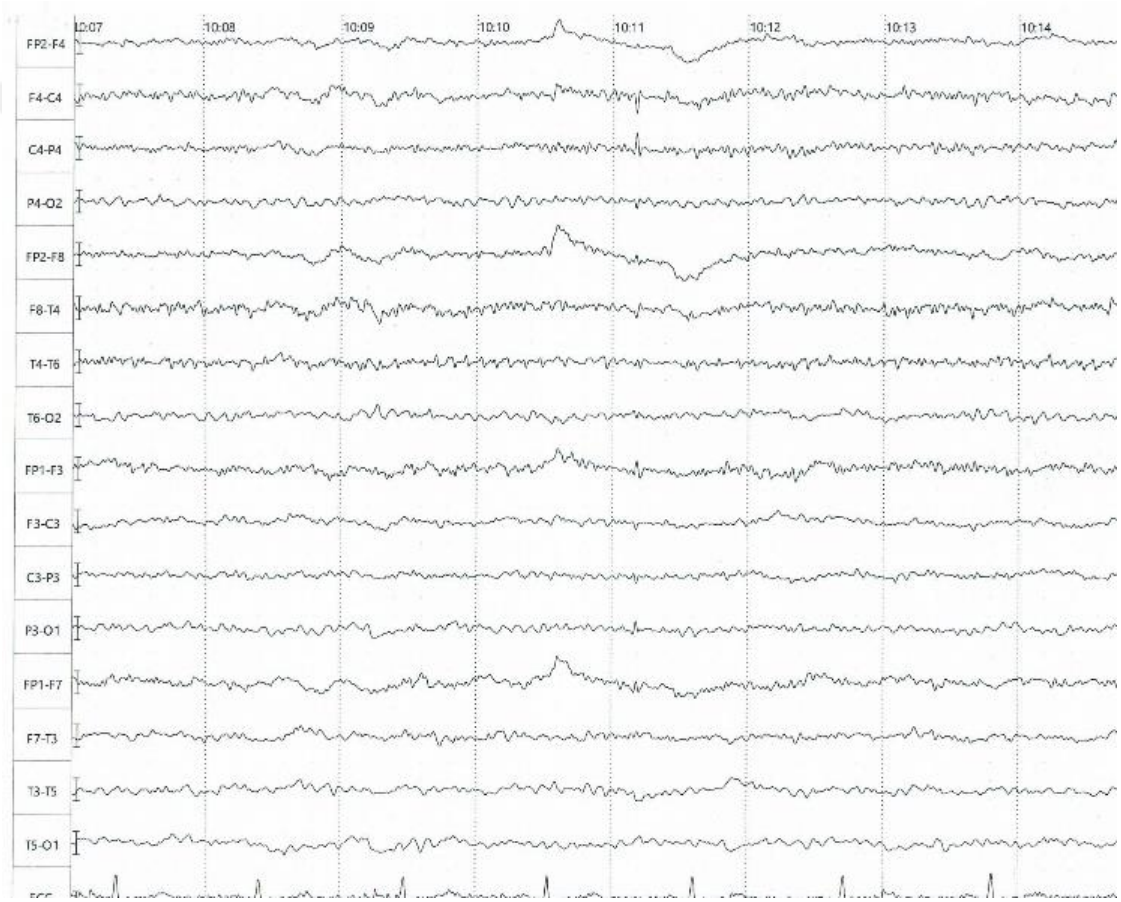
Olgular	Tekrarlayan Nöbet Varlığı	ANİ Türü	EEG Bulguları
Olgu 1	+	LEV, VPA	Sağ frontosantral bölgede teta-delta
Olgu 2	+	LEV	Sağ temporal epileptifrom odak
Olgu 3	-	LEV	Sol hemisfer üzerinde yaygın teta
Olgu 4	-	LEV	-
Olgu 5	-	LEV	Normal
Olgu 6	+	LEV	Normal
Olgu 7	+	-	Normal
Olgu 8	-	-	Her iki hemisfer üzerinde yaygın teta, ve sağda belirgin bilateral frontoparietooksipital bölgede ritmik delta
Olgu 9	+	LEV, PHT	-
Olgu 10	+	LEV	Sağ temporoparietooksipital delta
Olgu 11	+	LEV	-
Olgu 12	-	LEV	Sol hemisfer üzerinde yaygın teta
Olgu 13	+	-	-

Muhtemel CAA'lı hasta grubumuzda nöbet geçirmeyen 66 hastanın ise 15'inin EEG kayıtlarına ulaşılabildi. Bu hastaların 7'sinde (%46,7) EEG normal olarak değerlendirilirken, 8'inde (%53,3) ise temel aktivitede yavaşlama izlendi. Hastaların yarısında yavaşlama fokal odak gösterirken (%50), diğer yarısında jeneralize yavaşlama izlendi (%50). 4 hastada (%26,7) ise epileptik odak izlenirken, hastaların hepsinde keskin/diken dalga aktivitesi temporal alanda tespit edildi.

Hem epileptik nöbet geçiren hem de geçirmeyen hastalar analiz edildiğinde, tüm hastaların EEG'lerindeki fokal yavaşlama odakları, geçirdiği inme lokalizasyonu ile uyumlu olarak değerlendirildi. Epilepsi nöbeti geçirmeyen hastadaki EEG görüntüsü aşağıda verilmektedir (Şekil 16).

Şekil 16. Nöbet Geçirmeyen Olgudaki EEG görüntüsü

Sağ santral alandan yayılım gösteren diken dalga aktivitesi

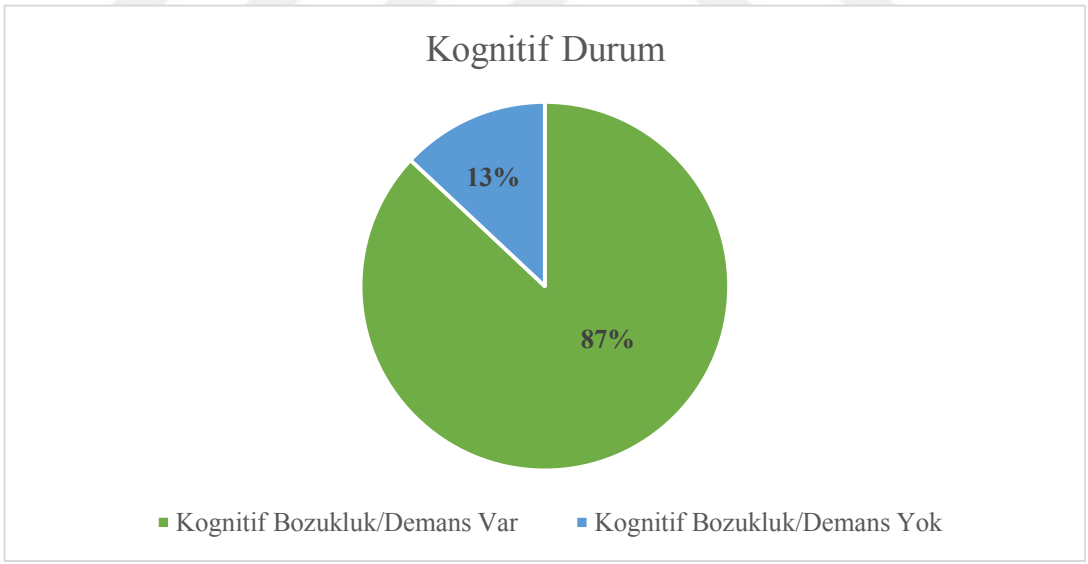


4.2.2 Kognitif Bozukluk/Demans Varlığı

Muhtemel CAA tanısına sahip hastalarda kognitif bozukluk/demans tanısına yönelik araştırma yapıldığında, hastaların 47'sinde (%87) kognitif bozukluk/demans tanısı saptanırken, 7 (%13) hastada kognitif açıdan herhangi bir sorun gözlemlenmedi. 25 hastada ise kognitif bozukluk veya demans tanısına ait herhangi bir veriye ulaşılamadı (Grafik 1).

Çalışmaya katılanların arasında geçmiş tıbbi kayıtlar incelendiğinde bir hastada MoCA test sonuçlarına ulaşıldı ve kontrol muayeneye gelen 10 hastaya tarafımızca MoCA testi yapıldı. Testlerin medyan ortalaması 16,0 olarak hesaplandı. Kontrol muayeneye çağırılan 14 hastanın günlük yaşam aktiviteleri ve bilişsel fonksiyonları analiz edildiğinde, hastaların demans evresinin çoğunlukla hafif-orta düzeyde olduğu görüldü.

Grafik 1. Muhtemel CAA Hastalarında Kognitif Bozukluk/Demans Varlığı

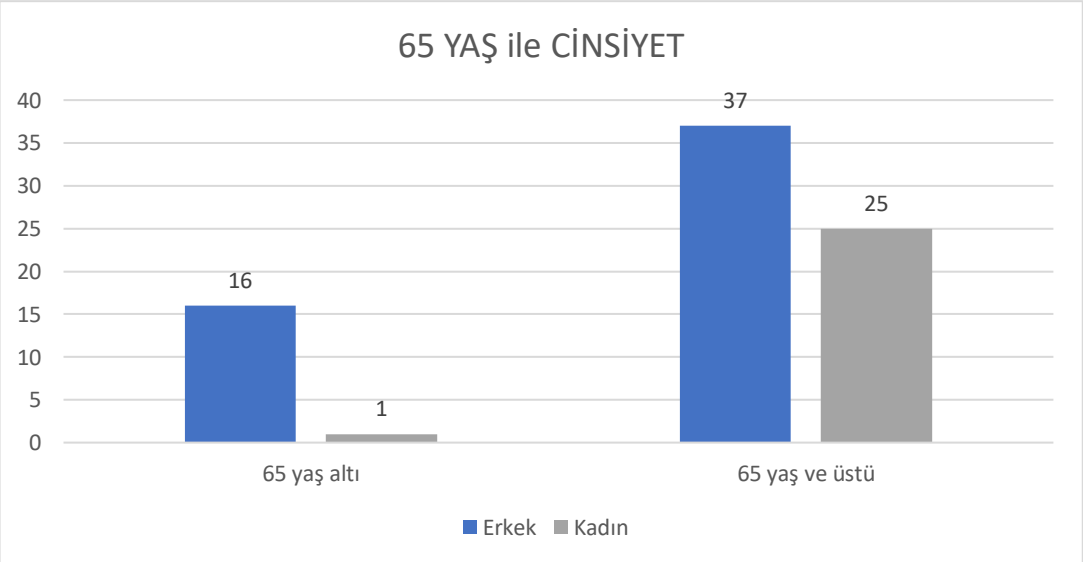


4.3 İSTATİSTİK SONUÇLARI

Muhtemel CAA tanılı hastalarda 65 yaş ile cinsiyet, tekrarlayan inme varlığı, tüm geçirilen inmelerin türü, akut ICH yerleşimi ve lobar cMB sayısı arasında bağlantılı olup olmadığı incelendi. 65 yaş altında erkek cinsiyet oranı %94,1 iken, 65 yaş ve üstünde ise erkek cinsiyet oranı %59,7 olarak görüldü. 65 yaş ve altında erkek cinsiyetinde istatistiksel olarak anlamlı derecede CAA sıklığı artmakta olduğu görüldü (p=0,017), (Grafik 2), (Tablo 8).

Akut ICH ile başvuran hastalarda 65 yaş altında tüm hastalarda derin ICH gözlemlenirken, 65 yaş ve üstünde ise lobar ICH oranı %62,3, derin ICH oranı %14,3, serebellar hemoraji oranı %21,4 olarak yerleşimlerin dağıldığı görüldü. Muhtemel CAA hastalarında 65 yaş ve üstünde lobar ICH ve serebellar hemorajiler ile başvuru daha sıklıkla görülürken istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantının olduğu tespit edildi (p = 0,013), (Tablo 8).

Grafik 2. Yaş ile Cinsiyet Arasındaki Bağlantının İncelenmesi



Tablo 8. Yaş ile Değişkenler Arasındaki Bağlantının İncelenmesi

	65 Yaş				
	65 yaş altı	**65 yaş ve üstü**	**Toplam**	**Test İstatistiği**	**p**
Cinsiyet					
Kadın	1 (5,9)	25 (40,3)	26 (33)	**5,692**	**0,017[y]**
Erkek	16 (94,1)	37 (59,7)	53 (67)		
Tekrarlayan inme varlığı	12 (26)	34 (74)	46 (58,2)	0,790	0,374
Tüm geçirilen inmelerin türü					
İskemik	7 (41,1)	34 (54,8)	41 (51,9)	1.964[a]	0.374
Hemorajik	2 (10,5)	10 (16,1)	12 (15,1)		
Hem İskemik hem Hemorajik	8 (47)	18 (29)	26 (33)		
Akut gelişen ICH yerleşimi					
Lobar	0 (0)	9 (62,3)	9 (53)	**8.743[a]**	**0,013**
Derin	3 (100)	2 (14,3)	5 (29,4)		
Serebellar	0 (0)	3 (21,4)	3 (17,6)		
Lobar cMB sayısı					
<5	1 (6)	11 (17,7)	12 (15,2)	1.520[a]	0.468
5-10	3 (17,6)	11 (17,7)	14 (17,8)		
>10	13 (76,4)	40 (64,6)	53 (67)		

Lobar cMB sayısı ile tekrarlayan inme varlığı, 65 yaş durumu, cinsiyet ve tüm geçirilen inmelerin türü arasında ilişki olup olmadığı incelendiğinde, tüm geçirilen inmelerin türü ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı görülürken diğer değişkenler ile arasında bağlantı gözlemlenmedi (Tablo 9).

Lobar cMB sayısı tüm geçirilen inmelerin türü ile bağlantısı araştırıldığında 5 adetten az lobar cMB'si olanlarda sadece iskemik inme geçirmiş olanların oranı %50 iken, sadece hemorajik inme geçirmiş olanların oranı %41,7, hem iskemik hem hemorajik inme geçirmiş olanların oranı %8,3, 5-10 adet arası lobar cMB'si olanlarda

sadece iskemik inme geçirmiş olanların oranı %64,3, sadece hemorajik inme geçirmiş olanların oranı %7,1, hem iskemik hem hemorajik inme geçirmiş olanların oranı %28,6, 10 adet den fazla lobar cMB'si olanlarda sadece iskemik inme geçirmiş olanların oranı %49,1, sadece hemorajik inme geçirmiş olanların oranı %11,3, hem iskemik hem hemorajik inme geçirmiş olanların oranı %39,6 olarak görüldü. Lobar cMB sayısı artışı ile tüm geçirilmiş inmelerin türleri arasında ilişki olup olmadığı incelendiğinde lobar cMB sayısı arttıkça geçirilen iskemik+hemorajik inme sıklığının istatiksel olarak arttığı gözlemlendi (p=0,038), (Tablo 9).

Tablo 9. Lobar cMB Sayısı ile Değişkenler Arasındaki Bağlantının İncelenmesi

	Lobar cMB sayısı					
	<5	**5-10 arası**	**>10**	**Toplam**	**Test İstatistiği**	P
Tekrarlayan inme varlığı	5 (41,6)	6 (42,9)	35 (66)	46 (58,2)	4.042[a]	0,133
65 Yaş Durumu						
65 yaş altı	1 (8,3)	3 (21,4)	13 (24,5)	17 (21,5)	1.691[a]	0,429
65 yaş ve üstü	11 (91,7)	11 (78,6)	40 (75,5)	62 (78,5)		
Cinsiyet						
Kadın	2 (16,7)	5 (64,3)	19 (35,8)	26 (32,9)	1.520[a]	0,468
Erkek	10 (83,3)	9 (64,3)	34 (64,2)	53 (67,1)		
Tüm geçirilen inmelerin türü						
İskemik	6 (50)	9 (64,3)	26 (49,1)	41 (51,9)	**10.170[a]**	**0,038**
Hemorajik	5 (41,7)	1 (7,1)	6 (11,3)	12 (15,1)		
Hem İskemik hem Hemorajik	1 (8,3)	4 (28,6)	21 (39,6)	26 (33)		

Tüm geçirilen ICH'ların yerleşimi ile derin cMB varlığı, lobar cMB sayısı ve exitus durumu arasında ilişki olup olmadığı incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak lobar cMB yoğunluğu arttıkça, tüm ICH türlerinin sıklığında artış gözlemlendi (Tablo 10).

Tablo 10. Tüm Geçirilen ICH'ların Yerleşimi ile Değişkenler Arasındaki Bağlantının İncelenmesi

	Tüm Geçirilen ICH'ların Yerleşimi						
	Lobar	**Derin**	**Lobar+Derin**	**Serebellar**	**Toplam**	**Test İstatistiği**	P
Derin cMB varlığı	10 (55,5)	10 (83,3)	1 (33,3)	3 (60)	24 (63,1)	3.715[a]	0,294
Lobar cMB sayısı							
<5	4 (22,2)	0 (0)	1 (33,3)	1 (20)	6 (15,8)	5.536[a]	0,477
5-10	2 (11,1)	3 (25)	0 (0)	0 (0)	5 (13,2)		
>10	12 (66,7)	9 (75)	2 66,6)	4 (80)	27 (71)		
Exitus durumu							
Sağ	12 (66.7)	9 (75)	1 (33.3)	2 (40)	24 (63,2)	3.118[a]	0,374
Exitus	6 (33,3)	3 (25)	2 (66,7)	3 (60)	14 (36,8)		

Çalışmaya katılan hastalarda, akut ICH ile başvuran kişilerde anti-koagülan kullanımı araştırıldı ve 17 hastanın 5'inde (%29,4) YOAK ve Vitamin K antagonisti kullanımı gözlemlendi. Anti-koagülan kullanımı ile akut ICH yerleşim yeri arasında bağlantı araştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı tespit edilmedi. (Tablo 11).

Tablo 11 Tüm Geçirilen ICH'ların Yerleşimi ile Değişkenler Arasındaki Bağlantının İncelenmesi

	Antikoagülan Kullanımı Sırasında ICH				
	Yok	**Var**	**Toplam**	**Test istatistiği**	**p**
Akut ICH yerleşimi					
Lobar	7 (58,3)	2 (40)	9 (52,9)	2,274	0,381
Derin	4 (33,3)	1 (20)	5 (29,4)		
Serebellar	1 (8,3)	2 (40)	3 (17,6)		

Muhtemel CAA hastalarında epilepsi nöbeti varlığı ile demografik özellikler, ek hastalıklar, geçirilen inme türü ve yerleşimi, CAA'nın hemorajik ve non-hemorajik lezyonları arasında ilişki olup olmadığı incelendi.

Epilepsi nöbeti geçiren hastalarda kardiyak hastalık oranı %76,9'du ve epilepsisi olmayanlara göre bu birliktelik belirgin olarak daha sık izlendi. Kardiyak hastalığa sahip olmak nöbet oranlarını istatiksel olarak anlamlı derece arttırmaktaydı (p=0,038). Epilepsi nöbeti varlığıyla diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı bulunmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Muhtemel CAA Hastalarında Epilepsi Nöbeti Varlığı ile Değişkenler Arasındaki Bağlantının İncelenmesi

	Nöbet varlığı				
	Yok	Var	Toplam	Test İstatistiği	p
Cinsiyet					
Kadın	20 (30,3)	6 (46,2)	26 (32,9)	—	0,336[x]
Erkek	46 (69,7)	7 (53,8)	53 (67,1)		
Kardiyak hastalığı varlığı	27 (40,9)	10 (76,9)	37 (46,8)	4,303	**0,038[y]**
Akut geçirilen inmenin türü					
İskemik	53 (80,3)	9 (69,2)	62 (78,5)	—	0,461[x]
Hemorajik	13 (19,7)	4 (30,8)	17 (21,5)		
Tekrarlayan inme varlığı	38 (57,6)	8 (61,5)	17 (21,5)	46 (58,2)	1,000[x]
Tüm geçirilen inmelerin türü					

İskemik	35 (53)	5 (38,5)	40 (50,6)	1,176	0,555[z]
Hemorajik	9 (13,6)	3 (23,1)	12 (15,2)		
İskemik+Hemorajik	22 (33,3)	5 (38,5)	27 (34,2)		
Akut iskemi ile başvuranlarda yerleşim					
Anterior	34 (64,1)	8 (88,9)	42 (67,7)	2,226	0,329[z]
Posterior	16 (30,2)	1 (11,1)	17 (27,4)		
Anterior+Posterior	3 (5,7)	0 (0)	3 (4,8)		
Tüm geçirilen iskemik inmelerin yerleşimi					
Anterior	30 (52,6)	6 (60)	36 (53,7)	0,665	0,717[z]
Posterior	12 (21,1)	1 (10)	13 (19,4)		
Anterior+Posterior	15 (26,3)	3 (30)	18 (26,9)		
Akut geçirilen iskemik inmede kortikal tutulum varlığı	17 (25,8)	6 (46,2)	23 (34,3)	—	0,183[x]
Akut ICH ile başvuranlarda yerleşim					
Lobar	5 (38,5)	4 (100)	9 (52,9)	3,560	0,172[y]
Derin	5 (38,5)	0 (0)	5 (29,4)		
Serebellar	3 (23,1)	0 (0)	3 (17,6)		
Tüm geçirilen ICH'ların yerleşimi					
Lobar	12 (40)	6 (75)	18 (47,3)	3.906[a]	0,272
Derin	10 (33,3)	2 (25)	12 (31,5)		
Lobar+Derin	3 (10)	0 (0)	3 (7,9)		
Serebellar	5 (16,6)	0 (0)	5 (13,1)		
Lobar cMB varlığı	65 (98,5)	12 (92,3)	77 (97,5)	—	0,304[x]
Lobar cMB sayısı					
<5	7 (10,8)	1 (8,3)	8 (10,4)	0,649	0,723[z]
5-10 arası	17 (26,2)	2 (16,7)	19 (24,7)		
>10	41 (63,1)	9 (75)	50 (64,9)		
Lobar cMB yerleşimi					
Anterior	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	1,000[x]
Posterior	50 (76,9)	9 (75)	59 (76,6)		
Anterior+Posterior	15 (23,1)	3 (25)	18 (23,4)		
Derin cMB varlığı	40 (60,6)	7 (53,8)	47 (59,5)	0,021	0,885[y]
cSS varlığı	3 (4,6)	1 (7,7)	4 (5,1)	—	0,520[x]
WMH Evre					
EVRE 1	9 (13,6)	0 (0)	9 (11,4)	2,843	0,416[z]
EVRE 2	16 (24,2)	3 (23,1)	19 (24,1)		
EVRE 3	26 (39,4)	5 (38,5)	31 (39,2)		

EVRE 4	15 (22,7)	5 (38,5)	20 (25,3)		
PVS varlığı	49 (74,2)	11 (84,6)	60 (75,9)	—	0,723[x]

Epilepsi nöbeti için yapılan lojistik regresyon analizinde hastalarda tekli değişken için yaş değişkenindeki bir birimlik artışın nöbet riskini 1,106 kat artırmakta olduğu bulundu (p=0,007). Ayrıca çoklu değişken analiz için yaş değişkenindeki bir birimlik artışın nöbet riskini 1,202 kat artırmaktaydı (p=0,007). Kardiyak hastalığı olanların olmayanlara göre nöbet varlığındaki riski ise 4,815 katı daha fazla olarak bulundu (p=0,026). Ayrıca çoklu değişken analiz için kardiyak hastalığı olanların olmayanlara göre nöbet varlığındaki riski ise 8,545 kat daha fazlaydı (p= 0,042). Diğer değişkenlerin epileptik nöbet varlığına etki etmemekte olduğu gözlemlendi (Tablo 13).

Tablo 13.Muhtemel CAA Hastalarında Bağımsız Değişkenlerin Epilepsi Nöbeti Varlığına Etkisinin incelenmesi

	Univariate		**Multivariate**	
	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	**1,106 (1,027 - 1,191)**	**0,007**	**1,202 (1,051 - 1,375)**	**0,007**
Cinsiyet	0,507 (0,151 - 1,701)	0,272	0,577 (0,092 - 3,619)	0,557
Kardiyak hastalığı varlığı	**4,815 (1,211 - 19,145)**	**0,026**	**8,545 (1,078 - 67,723)**	**0,042**
Akut geçirilen inmenin türü	1,812 (0,482 - 6,816)	0,379	3,802 (0,16 - 90,396)	0,409
Tüm geçirilen inmelerin türü	2,333 (0,467 - 11,649)	0,302	--	--
	1,591 (0,413 - 6,133)	0,500	--	--
Tüm geçirilen iskemik inmelerin yerleşimi	0,417 (0,045 - 3,838)	0,440	0,196 (0,014 - 2,709)	0,224
	1 (0,219 - 4,564)	1,000	1,106 (0,158 - 7,716)	0,919
Akut iskemik inmede kortikal tutulum varlığı	2,471 (0,728 - 8,385)	0,147	--	--
Lobar cMB varlığı	0,185 (0,011 - 3,158)	0,244	--	--

Lobar cMB sayısı	0,824 (0,064 - 10,618)	0,882	0,233 (0,006 - 9,146)	0,437
	1,537 (0,168 - 14,092)	0,704	1,797 (0,055 - 58,257)	0,741
Lobar cMB yerleşimi	1,111 (0,266 - 4,635)	0,885	1,57 (0,09 - 26,98)	0,756
Derin cMB varlığı	1,812 (0,482 - 6,816)	0,379	1,072 (0,12 - 9,548)	0,950
cSS varlığı	1,75 (0,168 - 18,274)	0,640	--	--
PVS varlığı	1,908 (0,384 - 9,494)	0,430	--	--

Muhtemel CAA hastalığı ilerleyen yaşla ilişkili olduğundan, epilepsi nöbeti varlığıyla 70 yaş ilişkisi incelendi. Epilepsi nöbeti geçiren hastalarda 70 yaş ve üstünde olanların oranı %69,2'du ve epilepsisi olmayanlara göre bu birliktelik belirgin olarak daha sık izlendi. 70 yaş ve üstünde olmak nöbet oranlarını istatiksel olarak anlamlı derece artmaktaydı (p=0,035), (Tablo 14)

Tablo 14.Muhtemel CAA Hastalarında Yaşın Epilepsi Nöbeti Varlığına Etkisinin incelenmesi.

	Epilepsi Nöbeti				
	Yok	**Var**	**Toplam**	**Test İstatistiği**	**p**
70 Yaş Altı	44 (66,7)	4 (30,8)	48 (60,7)	**4,461**	**0,035**
70 Yaş ve Üstü	22 (33,3)	9 (69,2)	31 (39,2)		

Muhtemel CAA hastalarında kognitif bozukluk/demans varlığı ile demografik özellikler, ek hastalıklar, geçirilen inme türü ve yerleşimi, CAA'nın hemorajik ve non-hemorajik lezyonları arasında bağlantı olup olmadığı incelendi.

Kognitif bozukluğu/demans olanlarda tüm geçirilen ICH'lar değerlendirildiğinde, lobar ICH yerleşimi olanların oranı %72,2 iken, kognitif bozukluğu/demans olmayanlarda, derin ICH yerleşimi olanların oranı %100 olarak görüldü. Kognitif bozukluğu/demans olan hastalarda lobar ICH daha sık görülürken, olmayanlarda ise derin ICH sıklığı belirgindi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı

bir bağlantı görüldü (p=0,013). Kognitif bozukluk/demans varlığıyla diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantının olmadığı tespit edildi (Tablo 15).

Tablo 15. Muhtemel CAA Hastalarında Kognitif Bozukluk/Demans ile Değişkenler Arasındaki Bağlantının İncelenmesi

	Kognitif bozukluk demans varlığı			Test İstatistiği	p
	Yok	Var	Toplam		
Cinsiyet					
Kadın	3 (42,9)	15 (31,9)	18 (33,3)	-	0,674[x]
Erkek	4 (57,1)	32 (68,1)	36 (66,7)		
Kardiyak hastalığı varlığı	3 (42,9)	18 (38,3)	21 (38,9)	-	1,000[x]
Akut geçirilen inmenin türü					
İskemik	6 (85,7)	38 (80,9)	44 (81,5)	-	1,000[x]
Hemorajik	1 (14,3)	9 (19,1)	10 (18,5)		
Tekrarlayan inme varlığı	5 (71,4)	30 (63,8)	35 (64,8)	-	1,000[x]
Tüm geçirilen inmelerin türü					
İskemik	4 (57,1)	24 (51,1)	28 (51,9)	0,833	0,734[y]
Hemorajik	0 (0)	7 (14,9)	7 (13)		
İskemik+Hemorajik	3 (42,9)	16 (34)	19 (35,2)		
Akut iskemi ile başvuranlarda yerleşim					
Anterior	3 (50)	28 (73,7)	31 (70,5)	2,399	0,417[y]
Posterior	3 (50)	9 (23,7)	12 (27,3)		
Anterior+Posterior	0 (0)	1 (2,6)	1 (2,3)		
Tüm geçirilen iskemik inmelerin yerleşimi					
Anterior	3 (42,9)	22 (55)	25 (53,2)	0,876	0,858[y]
Posterior	2 (28,6)	7 (17,5)	9 (19,1)		
Anterior+Posterior	2 (28,6)	11 (27,5)	13 (27,7)		
Akut iskemik inmede kortikal tutulum varlığı	1 (14,3)	16 (34)	17 (31,5)	-	0,412[x]
Akut ICH ile başvuranlarda yerleşim					
Lobar	0 (0)	5 (55,6)	5 (50)	2,449	0,507[y]
Derin	1 (100)	2 (22,2)	3 (30)		
Serebellar	0 (0)	2 (22,2)	2 (20)		
Tüm geçirilen ICH'ların yerleşimi					
Lobar	**0 (0)**	**13 (72,2)**	**13 (52)**	**10,795[a]**	**0,013**
Derin	**3 (100)**	**3 (16,7)**	**6 (24)**		

Lobar+Derin	**0 (0)**	**2 (11,1)**	**2 (8)**		
Serebellar	**0 (0)**	**0 (0)**	**4 (16)**		
Lobar cMB varlığı	7 (100)	45 (95,7)	52 (96,3)	-	1,000[x]
Lobar cMB sayısı					
<5	0 (0)	5 (11,1)	5 (9,6)	3,760	0,103[y]
5-10 arası	4 (57,1)	9 (20)	13 (25)		
>10	3 (42,9)	31 (68,9)	34 (65,4)		
Lobar cMB yerleşimi					
Anterior	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	1,000[x]
Posterior	6 (85,7)	34 (75,6)	40 (76,9)		
Anterior+Posterior	1 (14,3)	11 (24,4)	12 (23,1)		
Derin cMB varlığı	4 (57,1)	25 (53,2)	29 (53,7)	-	1,000[x]
cSS varlığı	0 (0)	4 (8,5)	4 (7,4)	-	1,000[x]
WMH Evre					
Evre 1	1 (14,3)	4 (8,5)	5 (9,3)	3,841	0,259[y]
Evre 2	0 (0)	15 (31,9)	15 (27,8)		
Evre 3	4 (57,1)	16 (34)	20 (37,0)		
Evre 4	2 (28,6)	12 (25,5)	14 (25,9)		
PVS varlığı	4 (57,1)	37 (78,7)	41 (75,9)	-	0,340[x]

Kognitif bozukluk için yapılan lojistik regresyon analizinde modele alınan değişkenlerin kognitif bozukluğa istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Muhtemel CAA Hastalarında Bağımsız Değişkenlerin Kognitif Bozukluk/Demans Varlığına Etkisinin İncelenmesi

	Univariate		Multivariate	
	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	1,042 (0,967 - 1,122)	0,280	1,096 (0,954 - 1,259)	0,195
Cinsiyet	1,6 (0,317 - 8,066)	0,569	--	--
Kardiyak hastalığı varlığı	0,828 (0,166 - 4,133)	0,818	0,275 (0,015 - 5,076)	0,386
Akut geçirilen inmenin türü	1,421 (0,152 - 13,325)	0,758	0,158 (0,003 - 7,624)	0,351

	1,591 (0,413 - 6,133)	0,500	--	--
Akut iskemik inmede kortikal tutulum varlığı	3,097 (0,343 - 27,985)	0,314	--	--
Lobar cMB yerleşimi	1,941 (0,21 - 17,936)	0,559	2,904 (0,08 - 105,497)	0,561
Derin cMB varlığı	0,852 (0,172 - 4,233)	0,845	0,217 (0,008 - 5,625)	0,357
PVS varlığı	2,775 (0,532 - 14,477)	0,226	6,738 (0,168 - 270,71)	0,311

Muhtemel CAA hastalarında epilepsi nöbeti geçirenlerde kognitif bozukluk sıklığı araştırıldığında. 13 hastanın 12'sinde demans tanısına yönelik veriye ulaşıldı ve bu 12 hastanın 11'inde (%91,7) başvuru sırasında demans tanısı mevcuttu. Hastaların dosya incelemesi retrospektif olduğundan, muayeneye gelemeyen hastaların demans klinikleri ve demans evreleri ile ilgili ayrıntılı veriye ulaşılamadı. Hastalarda epileptik nöbet ve kognitif bozukluk varlığı arasında istatiksel açıdan bir bağlantı olup olmadığı araştırıldı ve anlamlı bir bağlantı olmadığı gözlemlendi (Tablo 17).

Tablo 17. Muhtemel CAA Hastalarında Epilepsi Nöbeti ile Kognitif Bozukluk/Demans Varlığı Arasındaki Bağlantının İncelenmesi

	Epilepsi Nöbeti				
	Yok	**Var**	**Toplam**	**Test İstatistiği**	**p**
Kognitif bozukluk/demans varlığı					
Yok	6 (14,3)	1 (8,3)	7 (13)	0,003	0,957
Var	36 (85,7)	11 (91,7)	47 (87)		

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Nöroloji kliniğimizde, 1 Ocak 2019 ile 1 Ocak 2022 tarihleri arasında iskemik/hemorajik inmeyle başvuran, 50 yaş ve 95 yaş arası 1973 hastada CAA varlığında epilepsi nöbeti sıklığı ve nöbetlerin özelliklerini araştırdık. Retrospektif kohortumuzda, Boston Tanı Kriterleri 2.0 kriterlerine göre muhtemel CAA insidansını %4,6 olarak bulduk. Muhtemel CAA hastalarında epilepsi nöbeti sıklığı %16,5'di ve en sık nöbet tipi fokal başlangıçlı nöbetlerdi. Hastaların takibinde %12,7 hastaya epilepsi tanısı koyulduğu görüldü. Nöbet riskini arttıran en önemli bağımsız değişkenin kardiyak hastalık ve ileri yaş olduğunu gördük. Muhtemel CAA tanılı hastalarda kardiyak hastalık varlığı nöbet riskini 4,8 kat arttırırken, her yaş artışı nöbet riskini 1,1 kat arttırmaktaydı.

Çalışmamızda muhtemel CAA hastalarının yaş ortalaması 72,38 ± 10 yıldı ve hastaların %78,5 gibi bir oranda büyük çoğunluğunu 65 yaş ve üstü hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların %67,1'ni erkek cinsiyet oluşturmaktaydı ancak cinsiyet dağılımı yaşa göre incelendiğinde 65 yaş altında erkek cinsiyeti daha sık iken, 65 yaş ve üstünde kadın cinsiyet baskındı (p=0,017). Önceki çalışmalarda da CAA'nın, çalışmamıza benzer olarak ileri yaşta sıklığının oldukça arttığı ve 70 yaş üzerinde prevalansının %50'ye kadar çıktığı bilinmektedir (1). Çalışmamızdaki cinsiyet dağılımının aksine, literatür ne cinsiyet dağılımında bir fark varlığından, ne de yaş ve cinsiyet arasında herhangi bir bağlantıdan bahsetmemektedir (3,5). İleri yaşta kadınlarda, genç yaşta ise erkeklerde daha yaygın CAA tespit etmememizin nedeni, araştırmaya katılanların tümünün inme ile başvurmuş olması ve genç inme oranlarının erkeklerde daha yüksek görülmesiyle açıklanabilir (141). Yine yaşam süresinin kadınlarda daha uzun olması ve bu nedenle ileri yaşta kadın popülasyonun daha fazla olması nedeniyle (142), CAA gibi ileri yaş bir hastalığına kadınlarda daha sık gözlemliyor olabiliriz. Bu veriler ile birlikte inme ile başvuran genç yaş erkek hastalarda CAA patolojisi açısından daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Tüm muhtemel CAA hastalarında komorbid hastalıklar incelendiğinde hastaların büyük çoğunluğunda (%93,7) hipertansiyon, yarısından azında ise hiperlipidemi ve diyabet varlığı saptandı. Bu çalışmaya katılanların çoğunda SVD'nin diğer bir alt türü olan eşlikçi bir HA varlığına neden olmaktaydı (%64,6). Hastaların yaklaşık yarısından azında ise ritim bozukluğu ve/veya kalp yetmezliği gibi bir kardiyak hastalık varlığı izlendi (%46,8). Araştırmaya katılan hastaların tümünün kliniğimize inme ile başvuran hastalardan seçilmesi nedeniyle, HA'nın ve kardiyak patolojilerin CAA ile yüksek birlikteliği şaşırtıcı değildi. Bu noktada özellikle geçirilen iskemik inmelerin, SVD'nin hangi alt türünden kaynaklandığı veya kardiyak patolojiyle olan ilişkisi konusunda yorum yapmak güçtür. Bu nedenle katılımcılardaki iskemik inme etiyolojisi multifaktöriyel olarak değerlendirildi.

Kliniğimize başvuru nedeni olan inmenin türü araştırıldığında iskemik inme geçirenlerin oranı hemorajik inme geçirenlere göre belirgin daha yüksekti (%78,5). Bu hastaların yarısından fazlasında inmenin, başvuru öncesinde veya ilerleyen yıllarda tekrar ettiği görüldü. Literatüre bakıldığında normal popülasyonda inmelerin tekrar etme yüzdesi %5-%51 olarak raporlanmıştır (143). Bu oran muhtemel CAA hastalarımızda daha yüksek olarak görülmesi önemli gözükmekte olup, CAA varlığında inme sıklığında ve tekrarında artış literatürle uyumlu olarak görülmüştür. Tekrar eden inmelerin türü değerlendirildiğinde ise tüm geçirilen inme türleri içerisinde sadece iskemik inme geçirenlerin oranı, sadece hemorajik inme ve iskemik+hemorajik inme geçmişine sahip olan hastalara göre baskınlık göstermekteydi (%50,6). Çalışmalarda CAA patolojisine sahip hastalarda hemorajik inme sıklığının iskemik inmeye oranla daha yüksek olduğu bilinmektedir (26). Araştırmamızın sonucundaki bu farklılığın sebebinin, kliniğimize hemorajik inme ile başvuran hastaların büyük bir kısmının sadece BT ile takip edilerek MRG'lerinin olmamasından ve çalışmaya sadece MRG'si olan hastaları dahil etmemizden kaynaklandığını düşündük. Bu nedenle incelediğimiz 1699 hastada iskemik inme oranı çok daha yüksek gözlemlendi. İncelememizle birlikte hemorajik inme ile başvuran hastaların sadece BT ile takibinde, CAA gibi tanıların kolaylıkla atlanabileceği görüldü. Bu bilgiler ışığında, özellikle lobar ICH'lar ve cSAH gibi hemorajik lezyonlarla başvuran hastalarda, CAA ayırıcı tanısı için takipte MRG yapılmasının

temel etyopatolojiyi belirleme açısından faydalı olacağını düşünüyoruz. Özellikle cMB, cSAH gibi hemorajik lezyonların ayrıntılandırılmasında GRE ve SWI sekans MRG, cSS gibi lezyonların takibinde diffüzyon MRG ve non-hemorajik lezyonlar için T2 ve FLAİR sekans MRG'leri tercih edilmelidir.

Sadece iskemik inme ile başvuran hastaları değerlendirdiğimizde, hastalar etkilenen arteriyel sulama alanına göre anterior/posterior dolaşım alanına sahip olanlar olarak kategorize edildi. Hem akut iskemik inme ile başvuran, hem de öncesinde iskemik inme öyküsü olan tüm hastalar ayrı olarak incelendiğinde, anterior dolaşım oklüzyonları her grupta daha sık olarak görüldü. Akut iskemik inme ile başvuran hastalarda kortikal tutulum oranı ise %37,1 oranındaydı. Toplumda iskemik inme geçiren genel hasta popülasyonu değerlendirildiğinde anterior dolaşım oklüzyonlarının daha sık olduğu bilinmekteyken (144), çalışmaya katılan muhtemel CAA hastalarımızda da aynı durum izlenmesi şaşırtıcı değildir. CAA'nın küçük damarları etkileyen bir hastalık olması nedeniyle, sıklıkla lobar yerleşimli ve sentrum semiovale içine yerleşen laküner enfarktlar ile seyrettiği bilinmektedir (77). Çalışmamızdaki hastalarımızda aynı zamanda büyük damar hastalığı ve kardiyoemboli ile uyumlu enfarkt alanları da tespit edilmiş olup, bunun sebebi hastalarımızın inme etiyolojisinin multifaktöriyel olması ile açıklanabilir. CAA hastalarının ileri yaşta olması ve çoğu hastada hipertansiyon, ateroskleroz, kardiyak hastalık gibi ek patolojilerin birlikte seyretmesi nedeniyle, sadece CAA'ya ikincil iskemik lezyonların özelliğini tartışmak oldukça zordur. Bu durumda hem iskeminin etiyolojisi hem de diğer özelliklerini ayrıntılandırmak için komorbid hastalığı olmayan veya saf CAA patolojisine sahip hastaların incelendiği uzun serilere gerek vardır.

Serebral amiloid anjiyopatinin diğer iskemik lezyonlardan WMH'ın yerleşim paterni, amiloid patolojisi varlığında subkortikal alanda, multispot ve posterior yerleşimi beklenmektedir (71,72). Bu normal yaşlılarda görülen frontal baskın yerleşimden daha farklıdır (73). CAA'da yaygın tutulumun posterior kortikal damarlarda olduğu bilinirken, iskemik lezyonların aynı zamanda subkortikal alanlarda da görülmesi dikkat çekicidir. Bu durumun nedeni olarak CAA'daki bozulmuş vazoreaktivitenin, subkortikal alandaki perfüzyonu bozarak iskemik hasarı tetiklediği düşünülmektedir (145). Bizim çalışmamızda subkortikal alanda WMH, hastaların

hepsinde bulunmaktaydı. Ancak çoğu hastada, CAA ve HA birlikteliği nedeniyle WMH yerleşim paternleri net olarak ayırt edilemedi. Bu nedenle varlığı her iki patolojiye ikincil olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda WMH evrelemesi yapılmış olup, hastalarda en sık izlenen WMH ağırlığı Evre-3 düzeyindeydi. Hastaların MRG'lerinde T1 sekansında PVS varlığı araştırıldığında sentrum semiovale içinde dağılım gösterenler, CAA patolojisi ile uyumlu olarak değerlendirildi. PVS sahip olanların oranı %75,9'ydi ve CAA ilişkili subkortikal iskemik lezyonların varlığı literatürle uyumlu olarak yorumlandı. Hastalarımızdaki yüksek WMH yükü ve artmış PVS varlığı, hastalığın derecesi hakkında fikir vermekteydi ve araştırmamızdaki hastalarında çoğunluk kısmında SVD'nin varlığının ciddi düzeyde olduğunu düşündürttü.

Hastaların hemorajik lezyonları ayrıntılı olarak analiz edildi. Hastaların neredeyse tamamına yakınında lobar cMB mevcuttu ve yerleşimin sıklıkla oksipital-parietal-temporal alanda belirgin olduğu görüldü. Sadece anterior alana sınırlı yerleşim (frontal-anterior temporal) hastaların hiçbirinde gözlemlenmezken, sadece posterior alana sınırlı yerleşim (posteriortemporal-oksipital-parietal), anterior+posterior yerleşim birlikteliğine göre belirgin olarak daha sık izlendi (%76,6). Hastaların yaklaşık %60'ında lobar cMB'ler ile birlikte derin gri ve ak madde yerleşimli cMB'ler de bulunmaktaydı. Bu durum araştırmamızdaki %65 oranlarındaki eşlikçi HA varlığında literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi (60). CAA ilişkili lobar cMB'lerin beyinin posterior ve intrakortikal/jukstakortikal yaygın yerleşimi iyi bilinmekte olup (62), bizim araştırmamızda da benzer sonuçlar izlenmiştir.

Bilindiği üzere yaş artışı ile birlikte, yerleşimine bakılmaksızın tüm cMB'lerin sayısal yoğunluğunda artış beklenmektedir (146). Rotterdam çalışmasında, CMB prevalansının 60-69 yaş arası kişilerde %17, 80 yaş üstü kişilerde %38'e kadar yükseldiği gözlemlenmiş ve erkeklerin kadınlara göre anlamlı derecede daha fazla cMB'ye sahip olduğu izlenmiştir (%14'e karşın %8), (147). Araştırmamızda lobar cMB'ye sahip hastaların yaklaşık %65'inde, cMB'nin sayısal yoğunluğu 10 adetin üzerindeydi ve benzer şekilde yaş arttıkça cMB sayılarında artış gözlemledik. Ancak ne yaş ne de cinsiyet ile lobar cMB sayıları arasında istatistiksel açısından anlamlı bir ilişki tespit etmedik. Bu sayısal artışın istatistiksel olarak anlamlı düzeye

ulaşmamasının nedeni çalışma gurubumuzun içerdiği hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

Literatürde yapılan diğer bir incelemede lokalizasyona bakılmaksızın cMB'ye sahip hastalar uzun süre boyunca takip edilmiş, hem hemorajik hem de iskemik inme riskinin cMB sayısıyla korele arttığı gözlemlenmiştir (62). Bizim çalışmamızda da buna benzer olarak, cMB sayısı ile hastalardaki tüm geçirilen inme türleri arasında bağlantıyı incelendiğinde, lobar cMB sayısı arttıkça geçirilen iskemik+hemorajik inme türünde istatiksel olarak anlamlı artış gözlemledik (p=0,038). Bu durumun nedeni olarak artmış lobar cMB yükü, ilerlemiş SVD'nin bir göstergesi olarak değerlendirildiğinde artmış inme riski uyumlu olarak yorumlandı. Ek olarak lobar cMB'nin sayısal artışı, artmış CAA yükü ve dolaylı yoldan artmış tekrarlayan inme riski ile ilişkili olduğu düşündürmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edemedik. Bunun nedeni hastalarda tekrarlayan inme varlığına etki eden, kardiyak hastalık ve HA gibi diğer hastalıkların eşlik etmesi ve bu yüksek birliktelik kurması nedeniyle, tekrar eden inme varlığına etki eden bir çok faktörün olmasından kaynaklanabilir.

Serebral amiloid anjiyopati patolojisinde lobar cMB yükünün fazlalığı, ilerlemiş vasküler Aβ yükü ile yüksek derecede ilişkide olup aynı zamanda artmış lobar ICH riski ile yakın ilişkidedir (62,63). cMB'lerin sayısal artışı, ICH rekürens oranlarını da arttırmakta ve prognoza etki etmektedir (64). cMB'lerin sayısal fazlalığına yönelik net bir değer konusunda fikir birliği sağlanamamakla birlikte yapılan bir çalışmada 6 CMB'den fazlasının, 3 yıllık tekrarlayan kanama riskini %51 artırdığı raporlanmıştır (140). Literatürle uyumlu olarak biz de lobar cMB miktarının artışıyla birlikte, geçirilen her türlü ICH sıklığında artış gözlemledik. Ek olarak lobar cMB sayıları ile geçirilen tüm ICH'ların türleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlılık düzeylerine erişmedi.

Araştırmamızda akut ICH ile başvuran hemorajik inme hastaları tüm hastaların %21,5'ni (n=17) oluşturmaktaydı. Bu hastaların yarısından fazlası lobar ICH ile gelirken (%53), diğer yarısından azı ise derin ICH (%29,4) ve serebellar hemoraji (%17,6) ile başvurduğu görüldü. Hastaların başvuru öncesi geçirilen tüm ICH'ları da

(n=38) dahil edildiğinde, yerleşimler lobar/derin/lobar+derin/serebellar olarak kategorize edildi ve lobar ICH sıklığı yine diğerlerine göre daha ön planda gözlemlendi (%47,3). Hastaların %7,9'unda (n=3) ise hem lobar hem de derin ICH öyküsü mevcuttu. Yerleşimler ayrıntılandırıldığında lobar ICH sahip hastalarda sıklıkla oksipital-parietal-temporal yerleşim ön plandaydı. Literatürde lobar yerleşimli hemorajik lezyonların CAA ile ilişkisi iyi bilinmekte olup, lobar ICH varlığı %50-%70 oranlarında CAA patolojisine atfedilmektedir (56,51). Yine hemorajinin yerleşiminin lobar cMB'a benzer bir şekilde posterior yerleşimde baskınlık göstermesi, CAA'nın posterior kortikal tutulumu ile uyumlu olarak değerlendirildi (52).

Çalışmamızda derin ICH ve serebellar hemorajinin yüksek oranlarda görülmesi hastalarda eşlik eden yüksek orandaki hipertansiyon varlığıyla ilişkilendirildi. Bu araştırmamızda hastalara muhtemel CAA tanısı koyarken derin cMB, derin ICH ve serebellar hemorajilerin varlığı Boston Tanı Kriterleri 2.0'a uyularak, hemorajik lezyonlar içerisine dahil edilmedi. SVD'nın diğer bir alt tipi olan HA ve onunla ilişkili derin yerleşimli hemorajik ve non-hemorajik lezyonlar dışlama kriteri olarak değil, CAA'ya eşlik eden ek patoloji olarak değerlendirildi. Serebellar hemoraji ise yine aynı tanı kriterlerine uyularak CAA ve HA patolojisiyle ilişkisi olmayan ayrı bir lezyon olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda ek olarak akut ICH ile başvuran hastalarda, ICH'ların yerleşimlerinin yaş ile ilişkisini araştırdık. Yaptığımız istatiksel analizde 65 yaş altı hastalarda derin ICH daha sık gözlemlenirken, 65 yaş ve üstünde ise lobar ve serebellar yerleşimli ICH varlığı baskındı (p=0,013). Tüm SVD alt tiplerinde yaş ilerledikçe, SVD yükü ve onunla ilişkili lezyonların yaşla birlikte arttığı bilinmektedir (71). Bizim çalışmamızdaki veriler ışığında lobar ve derin ICH'lar karşılaştırıldığında yaşla birlikte CAA patolojinin ağırlaşmasının HA'ya göre daha yavaş olabileceğini düşündük. Yine CAA'nın daha ileri yaşta ortaya çıkmasıyla beraber 65 yaş altında CAA ilişkili lezyonları daha az sıklıkta görüyor olabiliriz.

Serebral amiloid anjiyopati ilişkili ICH'ın yıllık rekürensi %10 oranlarındadır ve bu diğer ICH nedenlerinden daha yüksektir (55). Yapılan bir incelemede CAA ilişkili ICH nedeniyle yatarak takip edilen hastaların tekrarlayan ICH ile yeniden yatış

riskinin, CAA ilişkili olmayan ICH hastalarına kıyasla üç kat daha fazla olarak bildirilmiştir (148). Araştırmamızda da akut gelişen ve önceden ICH geçiren hastalar değerlendirildiğinde, 38 hastanın 8'inde (%21) yerleşimine bakılmaksızın ICH'ların tekrar ettiği görüldü. Bu 8 hastanın 5'inde ise (%62,5) lobar ICH tekrar ederek yine lobar ICH ile prezante olmaktaydı. Literatüre kıyasla daha yüksek tekrarlama oranları, çalışmamıza yalnızca inme ile yatırılan hastaların dahil edilmesi ve inme ile başvurmayan diğer CAA hastalarının prospektif takiplerinin olmaması nedeniyle açiklanabilir.

Lobar hematomlar CAA'nın bilinen en ciddi komplikasyonu olup, mortalite oranları yaklaşık %10-40'lardadır (55). Hemorajilerin prognostik sonlanımı, hematomun hacmine, lokalizasyonuna, ventriküllere uzanımına ve hastanın yaşı gibi diğer faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir (149). Karşılaştırmalı yayınlarda CAA ile ilişkili kanamaların, hipertansif kanamalara göre daha az mortaliteye sahip olma eğiliminde olduğu bildirilmekte iken, CAA ile birliktelik gösteren ICH'ların nüks oranın oldukça yaygın olmasından kaynaklı daha yüksek mortalite riski taşıdığı düşünülmektedir (56). İncelememizde tüm geçirilen ICH türleri ile exitus olan hastaları karşılaştırdık ve istatiksel olarak anlamlı bir sonuç gözlemlemedik. Bir sonuç alamamamızın sebebi ICH öyküsüne sahip olan hasta sayımızın az olması ile ilişkilidir. Bu nedenle daha fazla hasta sayısına sahip çalışmalarla bu literatür verileri desteklenebilir.

İncelemeler ile anti-koagülan kullanımımın ICH riskini yüksek oranda arttırdığı günümüzde bilinmektedir (52). Ancak anti-koagülan kullanımı sonrası ICH lokalizasyonları üzerine ayrıntılı bir veri bulunmamaktadır. Biz araştırmamızda akut ICH ile başvuran kişilerde anti-koagülan kullanımı araştırdık ve 17 hastanın 5'inde (%29,4) başvuruda YOAK ile vitamin K antagonisti kullanımı tespit ettik. Literatür incelendiğinde anti-koagülan kullanımı ilişkili intrakraniyal hemoraji birlikteliği yıllık görülme sıklığı %0,3-%0,6 oranlarında olmakla birlikte, bunların yarısından fazlasını ICH'lar oluşturmaktadır (150). Bu verilerle birlikte akut ICH ile başvuran muhtemel CAA hastalarımızda anti-koagülan kullanımının az bir sayıda olmaması, mevcut tabloya bu tedavilerin neden olmuş olabileceğini ve CAA varlığında bu riskin yüksek oranda arttığını düşündürttü. Ek olarak anti-koagülan kullanımı sırasında

gelişen ICH ile lokalizasyonu arasında bağlantı araştırdık ancak istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı tespit etmedik. Yine az sayıda hastaya sahip olmamız nedeniyle bu sonuçlar yeterli görülmemiş olup, daha geniş CAA serilerinde incelemeye gerek vardır. Önerimiz bu verilerle birlikte ICH için yüksek risk taşıyan CAA hastalarında net bir endikasyon olmadığı sürece, her türlü antikoagülasyon tedaviden kaçınılması gerektiği kannatindeyiz.

Hastaların diğer hemorajik lezyonları ayrıntılandırıldığında sadece 4 hastada cSS tespit edilmiştir. Bu hastaların yarısında cSS yerleşimi fokal iken diğer yarısında ise dissemine olduğunu görüldü. Hastalarının 3'unde eşlik eden geçirilmiş ICH öyküsü de tespit edildi. Çalışmalardan bilindiği üzere CAA patolojisi olan hastalarda cSS varlığı ve hemorajik inme arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (53). Özellikle dissemine cSS mevcudiyeti, güçlü bir artmış lobar ICH riski ile ilişkilidir ve yıllık lobar ICH nüks oranları %27'ye kadar çıkabilmektedir (68). Bizim araştırmamızda yeteri kadar cSS hastasına ulaşamamamızdan ötürü bu konu üzerine herhangi bir istatistik çalışması yapmadık. Ancak hemorajik inme öyküsü olmayan tek cSS hastasında, yüksek risk nedeniyle ileriki dönem geçirilebilecek bir ICH için yakın takibe aldık.

Toplumda akut semptomatik nöbet sıklığı yaklaşık %3-10 oranlarında olup PSE insidansının ise yaklaşık %7-15 olduğu bilinmektedir (3,4,153). Araştırmamızda muhtemel CAA olgularımızın %16,5'inde epilepsi nöbeti gözlemlenmiş ve hastalarının tamamı başvuru sırasında veya yatışında, indeks olaydan sonraki 7 gün içerisinde akut semptomatik nöbet ile kliniğimize başvurmuştur (%100). Bu hastaların %46'sı takibinde tekrar nöbet geçirmiş ve tekrar nöbet geçiren hastaların tümüne ve tekrar nöbeti olmayan ancak tekrar etme olasılığı yüksek olan hastalara takiplerinde ILAE tanımlamalarına uygun bir şekilde epilepsi tanısı koyulmuştur. Nöbeti tekrar eden 2 hastada daha önceden epilepsi tanısı olduğu görülmüş ve bu hastalar araştırıldığında, hastaların son 5 yıl içerisinde nöbet öyküsünün mevcut olduğu ve herhangi bir epileptik sendroma sahip olmadığı öğrenilmiştir. Tüm vakalar içerisinde değerlendirildiğinde araştırmamızda hastaların %16,5'inde akut semptomatik epilepsi nöbeti gözlemlerken, %12,7'sinde hasta ise epilepsi tanısı koyularak takip edilmiştir. CAA hastalarında epilepsi ve nöbetlerin varlığını inceleyen yalnız iki çalışma mevcut

olup, bunlardan Freund ve ark'larının yaptığı çalışmada 284 CAA tanılı hasta 35 ay boyunca prospektif olarak izlemiş ve vakaların %7'si akut semptomatik nöbetler ile başvurmuş ve nöbet CAA tanısına yol açan indeks olay olarak tanımlanmıştır. Tüm vakaların %20'sinde takibinin bir döneminde epilepsi tanısı koyulmuş ve hastaların tümü daha sonra veya değerlendirme sırasında birden fazla nöbet geçirmiştir (82). Tabaee ve ark.'nın yaptığı diğer retrospektif çalışmada ise 96 tane CAA hastasının 13 aylık takip periyodunda %34 hastaya epilepsi tanısı koyulmuş ve tüm vakaların içerisinde sadece %9 hasta akut semptomatik nöbet ile başvurmuştur (90).

Provoke nöbetler epilepsi olarak tanımlanmasa da, ILAE 2014 kriterlerine göre inme gibi bir beyin hasarı sonrasında tekrar nöbet geçirme riski yüksek olan hastalar epilepsi tanısı alır (4,94). CAA, akut semptomatik nöbetlerle ve epilepsi ile ilişkili olabilecek, özellikle hemoraji ve non-hemorajik lezyonlara yüksek yatkınlığa neden olur. Bu da CAA'yı akut semptomatik nöbetlerin ve epilepsinin önemli bir nedeni yapar. Bugüne kadar CAA'lı hastalarda akut semptomatik nöbet ve epilepsi riskini tahmin eden veriler oldukça eksiktir. Biz çalışmamızda muhtemel CAA hastalarında akut semptomatik nöbet oranlarının genel inme popülasyonundan daha yüksek olduğunu gözlemledik ve bu CAA ile epilepsi ilişkisini inceleyen diğer iki araştırmadan daha yüksekti (82,90). CAA'nın hemorajik ve non-hemorajik lezyonlarla seyreden ve nüks oranları yüksek bir patolojisi olması nedeniyle, normal inme popülasyonundan daha sıklıkla akut semptomatik nöbet gözlememiz anlamlı olarak değerlendirildi. Ancak iki çalışma da çalışmada bu oranlar düşük gözlemlemekteydi. Bunun sebebini ise bizim hastalarımızın inme hastalarından seçilmesi nedeniyle olabiliceğini düşündük. Diğer çalışmalar retrospektif olarak sadece CAA tanılı hastaları tararken, biz çalışmamızda inme ile başvuran muhtemel CAA hastalarına ulaştık, bu nedenle akut semptomatik nöbet oranları daha sık yakalamamamız anlamlı olarak yorumlandı. Epilepsi yönünden bakıldığında ise diğer iki çalışmada hastalar, yüksek oranlarda epilepsi tanısı alırken, bizim çalışmamızda ise normal popülasyona benzer oranlarda PSE görülmesi, hastalarımızın bir süre sonra büyük çoğunluğunun exitus olması ve takip verilerinin eksik olması nedeniyle olabilir. Bu nedenle takiplerinde tekrarlayan nöbet yakalanma şansı olmaması sebebiyle hastaların çoğuna epilepsi tanısı koyulamamış olabilir. Uygun şartlarda, prospektif

çalışmalar eşliğinde bu hastaların çoğunluğunda epilepsi gelişebileceği tahmin edilmekte olup, bu durum çalışmamamızın bir sınırlaması olarak yorumlandık.

Nöbet semiyolojisi açısından ele alındığında hastalarımızın tamamı fokal başlangıçlı motor nöbet geçirmiş ve %46 hastada fokal nöbet sekonder yayılımla bilateral tonik-klonik nöbete evrilmiştir. Bu oranlar, daha önce CAA'da epilepsi hastalığını inceleyen iki yayınla da uyumludur (82,90). Freund ve ark'larının prospektif çalışmasında, nöbetler hastaların %67'sinde fokal başlangıçlı olarak gözlemlenmiş, %38 hastada ise bu nöbetler daha sonrasında jeneralize olarak bilateral tonik klonik nöbet ile prezante olmuştur (82). Tabaee ve ark.'nın retrospektif çalışmasında ise yaygın nöbet tipinin fokal başlangıçlı olduğu (%81) ve fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik (%9) ile jeneralize başlangıçlı nöbetlerin (%9) benzer oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (90). Araştırmamızda muhtemel CAA hastalarında nöbet semiyolojisi literatürlerle uyumlu görülmüş olup, özellikle CAA'nın hemorajik ve non-hemorajik lezyonlarla seyretmesi nedeniyle, tümünde fokal başlangıçlı nöbet prezantasyonu beklenen bir bulgudur olarak değerlendirildi.

Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğuna anti-nöbet ilaç tedavisi hastaneye yatışında başlanmış ve monoterapide en sık levetiresetam tercih edilerek nöbetler kontrol altına alınmıştır. Bu hastaların %15,4 gibi az bir kısmında ise politerapi gereksinimi gelişmiştir. %7.6 hastada ise status epileptikus gelişmiş ve bu nedenle yoğun bakımda takip edilmiştir Freund ve ark'ların yaptığı çalışmada nöbet gelişen hastaların %9'unda daha sonradan SE gelişmiş ve %7 hastada dirençli epilepsi gözlemlenmiştir (82). Tabaee ve ark.'larının çalışmasında ise takip sırasında %6 hastada SE gelişmiş (%25'i konvulsif, %75'i non-konvulsif), jeneralize SE ve fokal SE eşit oranlarda gözlemlenmiştir (90). %5 hasta SE ile başvurmuş, SE bir hastada ilaca duyarlı, birinde refrakter, üçünde uzamış refrakter ve birinde uzamış süperrefrakter olduğu raporlanmıştır. Hastaların %6'sında ilaca dirençli epilepsi gelişerek politerapiye ihtiyaç olmuştur (90). Her iki çalışmada ise epilepsi nöbeti geçiren hastalar, farklı anti-nöbet ilaçlar ile tedavi edilirken, monoterapide en çok kullanılan anti-nöbet ilaç yine levetirasetam olmuştur (82,90). Bu noktada her iki literatürde de bizim araştırmamızla benzer sonuçlar görülmüş, CAA zemininde gelişen nöbetlerde sık tekrarlama oranlarıyla birlikte, monoterapiyle kolaylıkla nöbetlerin

kontrol altına alınabildiği tespit edilmiş ve ilaca direnç oldukça az gözlemlenmiştir. SE ise nadir bir antite olarak yorumlanmıştır.

Araştırmamızdaki 9 nöbet hastasının EEG sonuçları analiz edildiğinde, %33,3 nöbet hastasında EEG verileri normal sınırlarda iken, diğer %66,7 nöbet hastasında temel aktivitede yavaşlama izlenmiştir. Bu hastaların hepsinde yavaşlama fokal özellik göstermekteydi. Takibinde epilepsi nöbeti izlenmeyen ve EEG kaydı olan 15 hastanın EEG sonuçları incelendiğinde ise, %46,7 hastada EEG verileri normal sınırlarda görülürken, %53,3 hastada temel aktivitede yavaşlama izlenmiştir. Bu hastaların yarısında fokal yavaşlama görülürken, diğer yarısında jeneralize yavaşlama görülmüştür. Tüm vakalardaki fokal yavaşlama odakları hastaların geçirdiği inme lokalizasyonu ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Freund ve ark'ın yaptığı çalışmada ise 56 nöbet hastasının 42'sine EEG çekimi yapılmış ve bu hastaların %52'sinde EEG aktivitesi normal olarak raporlanmıştır (82). Hastaların %48'inde temel aktivitede yavaşlama izlenmiş olup, bunların yarısında fokal yavaşlama izlenirken, diğer yarısında jeneralize yavaşlama görülmüştür. Tabaee ve ark.'nın yaptığı araştırmada temel aktivite değerlendirildiğinde fokal yavaş aktivitenin epilepsisi olan ve olmayan olgularda benzer dağıldığını gözlemlenirken (sırasıyla %37 ve %39), jeneralize yavaş aktivite epilepsisi olmayanlarda daha sık gözlemlenmiştir (sırasıyla %22 ve %34) (90). Yavaş aktiviteye sahip hastalarda gözlenen baskın ritim teta aktivitesi olup, medyan frekans 6 Hz görülmüştür. Vakaların %78'sinde yavaşlama sürekli, diğerlerinde ise intermittan olarak bildirilmiştir (90).

Çalışmamızdaki epileptiform aktiviteler değerlendirildiğinde, %11,1 oranındaki epileptik nöbet hastasında anterior temporal alanda, epileptik nöbeti olmayan hastaların %26,7'sında ise yine temporal alanda keskin/diken dalga aktivitesi gözlemlemiştir. Freund ve ark'ın incelemesinde ise %29 epilepsi hastasında epileptik odak görülürken, %9 hastada iktal aktivite izlenmiştir (82). Epileptik aktivite odakları çalışmamızda olduğu gibi temporal odak ağırlıklı olduğu görülmüştür (82). Tabaee ve ark.'nın çalışmasında da %40 epilepsi hastasında fokal epileptiform aktivite, %12'sinde jeneralize epileptiform aktivite izlenmiş, epilepsisi olmayanların ise %13'inde fokal epileptiform aktivite görülürken, hiçbirinde jeneralize epileptiform aktivite gözlemlenmemiştir (90). Epileptiform aktivitenin %57'sini keskin dalgalardan

oluştururken, ortalama dalga süresi 120 ms olarak hesaplanmıştır. Vakaların %28'inde lateralizan periyodik deşarjlar görülmüş ve araştırmamıza benzer şekilde fokal nöbet geçiren hastaların %94'ünde EEG anormalliklerinin lokalizasyonu, klinik özellikler ile uyumlu görülmüştür (90). Bu sonuçlar çalışmamızla uyumlu görülmekte olup, CAA hastalarında nöbet görülmese bile asemptomatik EEG anomalilerinin varlığının olabileceğini göstermektedir. Bu durum geçirilen inmeye ve eşlik eden demans patolojisine ikincil olabileceği gibi, CAA'nın mevcut olan hemorajik veya non-hemorajik lezyonlarıyla da ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda fokal bulguların çoğunlukta görülmesinin nedeninin tüm hastalarda iskemik veya hemorajik inme öyküsünün varlığıyla ilişkili olduğu düşünüldü. Mevcut fokal yavaşlama odaklarının geçirilen inmenin lokalizasyonu ve klinik özellikleriyle uyumlu olması anlamlıydı. Nöbet geçirmeyen hastalarda epileptik deşarjlar görülmesi CAA'nın kortikal lezyonlarının epileptiform aktiviteyi tetikleyebileceğinin destekleyicisi olup, literatürdeki yayınlarla uyumlu olarak değerlendirildi.

İncelememizde nöbet hastlarının nöroradyolojik özellikleri değerlendirildiğinde, epilepsi nöbeti varlığı ile lezyonların türü (ICH, cMB, cSS, WMH gibi), yerleşimi ve özellikleri arasında anlamlı bir bağlantı bulmadık. Hastaların başvuru prezantasyonları ayrıntılandırdığında %69 hastanın akut iskemik inme ile, %31 hastanın ise akut ICH ile başvurduğu görüldü. Akut ICH ile başvuran hastaların yerleşim yerleri ve epilepsi nöbeti ilişkisi ayrıntılı olarak incelendiğinde tüm nöbet geçiren hastalarda ICH'ların lobar yerleşimli olduğunu gözlemledik. Tek bir hastada ise disemine yerleşime sahip bir cSS birlikteliği mevcuttu. Bu hastalarda önceden geçirilen ICH'ların yerleşim yerleri değerlendirildiğinde ise**,** 8 hastanın %75'inde lobar ve diğer %25'sinde ise derin yerleşimliydi. Freund ve ark'ın incelemesinde ise nöbet gelişen hastaların %38'inde lobar ICH, %37'sinde cSS (%51 fokal ve %48 dissemine), %20'sinde cSAH gözlemlenmiştir (82). Frontal lob, nöbetlerle ilişkili ICH için en sık karşılaşılan bölgeyken, ICH hastaların yarısından azı akut semptomatik nöbet ile başvurmuştur. Çalışmanın sonucunda; lobar ICH ve cSS bağımsız olarak nöbet geliştirme riskinin diğer antitelere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (82). Tabaee ve ark.'nın çalışmasında ise nöbet ile gelen hastaların %82'inde lobar ICH, %88'inde cMB ve %72'sinde ise cSS görülmüştür ve bu incelemede yine cSS varlığında epilepsi gelişme olasılığının önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (90).

Bu veriler incelendiğinde epileptik nöbet riski ve ICH yerleşimi arasında doğrudan istatistiksel bir bağlantı bulamasak da epileptik vakalarda akut ICH'larının hepsinin lobar özellikte olması ve hepsinin akut semptomatik nöbet ile başvuruları dikkat çekiyidi. Vakalarımızda sadece tek bir hastada cSS olması nedeniyle, cSS üzerine ayrıntılı bir istatiksel inceleme yapmadık. Genel olarak ICH hastalarının değerlendirildiği çalışmalarda akut ICH hastalarının %2-40'nın nöbetle başvurduğu raporlanmıştır (98). Freund ve ark izole lobar ICH olan hastaların %9'unda, izole cSS görüntüsüne sahip olanların ise %23'ünde nöbet geliştiğini bildirmişlerdir (82). Yine başka bir çalışmada CAA ve ICH'lı 41 hasta incelenmiş ve. akut lobar ICH'lı hastaların %6'sında ve CAA ilişkili lobar ICH hastalarının ise %17'sinde nöbet gözlemlenerek, CAA ilişkili lobar ICH varlığının nöbet gelişiminde predispozan faktör olduğu gösterilmiştir (151). Bizim çalışmamızda tüm vakalar içinde değerlendirildiğinde 79 hastanın 17'si akut ICH ile başvurmuş ve bunların 9'unda ICH lobar özellik göstermekteydi. Akut lobar ICH'la başvuran 9 hastanın 4'ünde ise epileptik nöbet izlendi ve bu oran %44,4 olarak raporlandı. Derin ICH ve serebellar hemoraji ile başvuran diğer 8 hasta incelendiğinde ise hiçbir hastada epileptik nöbet izlenmedi. Bu oran literatürle uyumlu görülmüş olup, bilindiği üzere hemorajik inme varlığı, lezyonun büyüklüğü ve kortekse yakınlığı gibi çeşitli inme özellikleri, artmış nöbet ve PSE riski ile ilişkili olabilmektedir (4). Bu noktada CAA ilişkili hemorajilerin lobar özellik göstermesi ve kortekse yakınlığı nedeniyle nöbetler sık görülebilir ve bu durum CAA ile nöbetler arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Bu verilerin sonucunda lobar yerleşimli ICH'ların derin yerleşimli ICH ve serebellar hemorajilere oranla nöbet gelişimiyle daha yakından ilişkili olduğu söylenebilir. Yine CAA ilişkili olan lobar ICH'ların özellikle temporal alana yatkınlık göstermesi ve temporal lobun epileptojenik yükü oldukça yüksek olması nedeniyle daha sık nöbet gözlemiyor olabiliriz. Bu da CAA varlığını, ileri yaş hastalarda gelişebilecek lobar ICH riski nedeniyle, nöbet ve epilepsi nedenleri arasında önemli bir antite yapmaktadır.

Serebral amiloid anjiyopati hastalarında lobar cMB varlığı ve sayıları üzerinden epilepsi riski değerlendirildiğinde literatürde çelişkili veriler bulunmaktadır (82,99). cMB varlığı yüksek ICH riski ve kötü sonlanım ile ilişkilidir ancak tek başına nöbetlerle ilişkisi tam olarak değerlendirilmemiştir. Bir çalışmada lobar cMB'lerin epilepsisi olmayan popülasyonda daha sık gözlemlendiği ifade edilirken (82), aksine

farklı bir incelemede CAA hastalarında lobar cMB varlığında, daha sık nöbet insidansı ile ilişkilendirilirmiştir (99). Bizim incelememizde CAA hastalarının neredeyse tümünde lobar cMB bulunması sebebiyle epileptik nöbet üzerine anlamlı bir istatiksel sonuç elde edemedik. Artmış lobar cMB sayısı üzerine yapılan incelemede ise epilepsi nöbeti riski ile arasında bir bağlantı bulmadık.

İskemik vasküler hastalıklar nöbet gelişiminin en yaygın nedenlerinden biridir. İskemik inmenin anterior damar sulama alanına lokalizasyonu ve kortikal tutulumu epilepsi nöbeti riskini arttırmakta olduğu iyi bilinmektedir (4,91). Bizim çalışmamızda muhtemel CAA'lı nöbet geçiren ve akut iskemik inme başvuran hastaların %89'unde anterior damar sulama alanı lokalizasyonu mevcutken, hastaların %67'sında ise iskemik odak kortikal yerleşimdeydi. İstatistiksel olarak incelediğimizde iskemik inmenin yerleşim alanın ve kortekse yakınlığının muhtemel CAA hastalarında epilepsi nöbeti üzerine anlamlı bir etki oluşturmadığını gözlemledik. Ancak tüm nöbet hastalarının geçirdiği inmeler değerlendirildiğinde, bu hastalar arasında akut iskemik inme ile başvuran 5 hastada herhangi bir ICH öyküsü alınmadı ve bu hastaların tümünde iskemik inmenin kortikal tutulumu eşlik etmekteydi. Bu verilerle birlikte bu 5 hastada epileptik nöbetlerin nedenin, CAA'nın kortikal ve subkortikal lezyonlarından mı yoksa kortikal yerleşimli iskemik inme nedeniyle olup olmadığı konusunda yorum yapmak güçtür. Yapılan çalışmalarda beynin subkortikal ve derin yapılarındaki lezyonların anlamlı bir proepileptojenik etki göstermediği bildirilmekte olup (90), bizim hastalarımızda kortiko-subkortikal yerleşimli CAA lezyonlarının kortikal iskemik enfarkt yüküyle birlikte beynin uyarılabilirlik eşiğini beraber düşürdüğünü ve epileptojenitesini arttırdığını düşündük.

Yaptığımız araştırmada muhtemel CAA'lı epilepsi nöbeti geçiren hastaların demografik bilgilerine bakıldığında ortalama yaş 73'dü. İstatiksel incelemede muhtemel CAA hastalarında yaş için bir birim artışın epileptik nöbet geçirme riskini 1,106 kat artırmakta olduğunu tespit ettik. Özellikle epilepsi nöbeti oranları 70 yaş ve üstünde istatiksel olarak anlamlı derece artmaktaydı (p=0,035). Literatürdeki diğer veriler CAA hastalarında yaş ile nöbet arasında bir ilişkiye işaret etmemiş olup, incelememizin sonucunda elde ettiğimiz verinin literatüre yeni bir katkı sunabileceği kanaatindeyiz. Bu hastalarda ileri yaş ile epileptik nöbet riskindeki artış, yaş

ilerledikçe CAA patolojisinin ağırlaşması ve lezyon yükünün artmasıyla ilişkili olabilir. Yine yaptığımız istatiksel çalışmada 65 yaş ve üstünde lobar ICH sıklığında anlamlı artış gözlemlemiştik. Bu bilgiler özetlendiğinde, CAA patolojisi varlığında ileri yaşla birlikte hastalığın ağırlaşması beklenen bir bulgudur. Sonuç olarak ileri CAA, artmış vasküler Aβ yükü ve dolayısıyla artmış lobar ICH riski ile birliktedir. Bu nedenle ileri yaşta, artmış lobar ICH sıklığı, akut semptomatik nöbetlerde artışa neden oluyor olabilir. Bu durum özellikle 70 yaş üstünde belirginleşmekte olup, bu bilgiler ışığında 70 yaş ve üstü CAA ile takip edilen hastalarda yeni gelişebilecek epileptik nöbetler açısından dikkatli olunmalı ve yakından takip edilmelidir.

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde epilepsi nöbeti geçiren hastalarımızda erkek ve kadın cinsiyeti birbirine yakın oranlardaydı. Epilepsi riski ile cinsiyet arasındaki bağlantıyı araştırdığımızda herhangi anlamlı bir sonuç elde edemedik. Diğer çalışmalarda incelendiğinde de bizim çalışmamızda olduğu gibi nöbet geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında cinsiyet açısından belirgin bir fark gözlemlenmemiştir (82,90).

Çalışmamızda epileptik nöbet geçiren hastaların komorbid hastalalıkları ve bunların arasında bağlantı olup olmadığı incelendiğinde, nöbet geçiren mutemel CAA hastalarında büyük bir oranında ritim bozukluğu/kalp yetmezliği gibi bir kardiyak hastalık komorbiditesi görüldü. Epilepsi nöbeti geçiren hastalarda kardiyak hastalık oranıları belirgin daha sık izlendi (p=0,038). Muhtemel CAA vakalarında kardiyak hastalık varlığında nöbet riski 4,815 kat artmaktaydı. Bu durum kardiyoembolik inme nedeniyle başvuran hastalarda, inmenin CAA'nın tipik kortikal lobar laküner enfarktları yerine daha geniş kortikal yerleşimli enfarktlarla seyretmesiyle ilişkili olabilir. Bunun sonucunda CAA patolojisi zemininde kortikal etkilenim yükü artıyor ve korteksin uyarılınabilir eşiği düşüyor olabilir. Diğer bir yönden bakıldığında ise epilepsi ve kardiyak hastalık arasındaki ilişki üzerine olan araştırmalar, daha çok nöbetlerin ve anti-nöbet ilaçlarının kardiyak etkileri üzerine yoğunlaşmaktadır. Spesifik olarak, epileptik nöbetler katekolaminlerin salınması ile otonomik değişikliklere neden olabilir. Ek olarak, nöbetler sırasında ve sonrasında tekrarlayan hipoksi, kardiyak iskemiye sebebiyet verebilir. Bunun sonucunda epileptik nöbetler bu mekanizmalar ile kardiyak fonksiyon bozukluğuna ve yatkınlığına neden olabileceği

bildirilmiştir (152). Bu noktada çalımamızda bulduğumuz birlikteliğin neden sonuç ilişkisine farklı taraftan baktığımızda, CAA patolojisine sahip nöbet hastalarında gözlemlediğimiz yüksek kardiyak hastalık birlikteliği, daha önceden geçirilmiş bir nöbet varlığında nöbete ikincil gelişen bir kardiyak hasar nedeniyle oluşmuş olabilir. Ancak çalışmamızda tüm hastalar akut semptomatik nöbet ile başvururken bunların arasından sadece 2 hastanın daha önceden epilepsi öyküsü olması ve diğer çoğu hastaının ise başvuru veya takip sırasında epilepsi tanısı alması ve tedavi başlanması nedeniyle bu durum daha az olası gözükmektedir.

Hastaların aynı zamanda epileptik nöbet riski ile eşlik eden kogntiif bozukluk/demans varlığı arasındaki bağlantıyı inceledik. Nöbet geçiren hastalarında kognitif bozukluk sıklığı araştırıldığında hastaların %87 demans tanısı gözlemlenirken, %8 hastada demans tanısına yönelik veriye ulaşılamadı. İstatiksel açıdan incelendiğinde nöbet geçiren ve nöbet geçirmeyen CAA hastaları arasında bilişsel durum açısından bir fark görülmemiştir. Bu konuya odaklanan ve literatürdeki tek çalışma olan Freund ve ark'ın kohort incelemesinde de benzer durum bildirilmiş, 131 epileptik olan ve olmayan CAA hastasına nöropsikolojik test yapılmış ve 2 grup arasında bir anlamlı fark gözlemlenmemiştir (82).

Literatür verileri incelendiğinde CAA ve epilepsi nöbetleri ile ilgili çalışma oldukça az iken, CAA-ri ve epilepsi ilişkisi daha sık araştırılmış ve oldukça yüksek birliktelik göstermektedir (131). Hastalığın inflamatuar formu varlığında nöbet insidansının %42'ye kadar çıktığı ve CAA-ri'nin epilepsi nöbetlerinin ortaya çıkışının bağımsız bir belirleyicisi olduğu bilinmektedir (90,95). Biz araştırmamızda 1699 hasta incelemesi içerisinde CAA-ri tanılı hastalara ulaşamadık. Bunun muhtemel nedeni, hasta aramasının sadece inme ile başvuran hastalara yönelik yapılması ve bu nadir hastalık ile kliniğimize yatan hastaların inme prezantasyonundan ziyade muhtemelen subakut ensefalopati, baş ağrısı veya nöbet kliniği ile tarafımıza başvurmuş olması olabilir. Bu bilgilerle birlikte CAA hastalarında nöbetlerin ortaya çıkması, hastalığın inflamatuar seyri açsından uyarıcı bir durum olabilir ve dikkatle takip edilmelidir.

Epileptik nöbet harici kısa süreli geçici nörolojik defisiti olan hastaların verileri değerlendirildiğinde ise 10 hasta TFNEs ve TIA tanısı aldı. Bu hastalar epileptik

nöbetlerden, literatürdeki verilere uygun bir şekilde semptomlar üzerinden, mevcut defisitlerin daha uzun süreli olması, stereotipik patern sergilememesi ile ayrıldı. Bu hastaların sadece birinde (%1,3) tarafımızca TFNEs tanısı koyulmuş olup, 9 hastada (%11,4) TIA tespit edilmiştir. Bir seride CAA vakaların yaklaşık %15'inde TFNEs bildirilmiş olup (81), bizim çalışmamızda sadece tek sayıda hastaya ulaşmamızın sebebinin, hastaların muhtemel şikayetlerinin net olarak ayrıntılandırılmaması ve bu nedenle hastane verilerine not düşülmemesinden kaynaklı olabilir. İncelememizde TFNEs'e sahip olan hastada 2 kere benzer stereotipik ataklarla başvurmuş olup, temel semptomu paresteziler ve dizartri idi. İlk atak 30 dk civarında süren hastanın ikinci atağının 1 saat sürdüğü öğrenildi. Hastanın tipik parestezi atakları ise sadece yatışında olduğu öğrenildi. TFNEs'e sahip hasta akut lobar ICH ile kliniğimize başvurmuştu. Araştırmalar incelendiğinde epizodların klinik özellikleri, kortikal bir kökene işaret etmekte ve özellikle cSS ile arasında güçlü bir bağlantı olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla TFNEs varlığının güçlü bir ICH habercisi olabileceği bildirilmektedir (81). Yapılan bir incelemenin sonucunda, TFNEs'nin ortaya çıkmasından sonraki 2 ayda, oluşabilecek semptomatik ICH riskini %24'e kadar yükselmekte olduğu raporlanmıştır (81). Bizim tek bir hastamız olması nedeniyle TFNEs'e yönelik ayrıntılı istatiksel bir inceleme yapamadık ancak yüksek cSS birlikteliği ve dolayısıyla ICH riski nedeniyle hastayı yakın takibe aldık. Hastalarda daha uzun süreli, olan bir kere veya birden fazla ancak stereotipik özelliklere sahip olmayan, negatif semptom baskın özelliği olan geçici nörolojik defisitler ise TIA olarak değerlendirildi. 9 TIA hastasının hepsinde geçici atak sırasında lisan etkilenimi mevcutken, yarısında motor semptomlar, yarısından azında ise duyusal semptomlar eşlik etmekteydi. CAA ilişkili TIA'ya yönelik literatürde yeterli veri bulunmamakla birlikte, benzer semptomları dolayısıyla TFNEs ile sıklıkla karışması ve özellikle TFNEs'nin klinisyenlerce yeterince tanınmaması nedeniyle çoğu zaman bu prezantasyonlar birbiriyle karışabilmektedir. Bu nedenle bu TFNEs, TIA ve epileptik nöbetlerin ayrı gruplar halinde incelendiği uzun serilere ihtiyaç vardır.

Serebral amiloid anjiyopatinin diğer klinik prezantasyonlarından kognitif bozukluk ve demans incelendiğinde ise, çalışmaya katılan 64 hastanın %87'sinde kognitif bozukluk/demans saptanmış olup, %13'nün ise kognitif açıdan normal sınırlarda olarak değerlendirildiği görüldü. Diğer 25 hastada ise demans tanısına ait

bilgiye ulaşılamadı. 11 katılımcıda MoCA testi sonuçlarına ulaşılabildi. Bu 11 hastanın testlerindeki medyan değer 16'ydi. Bu değerler ve hasta yakınlarından alınan bilgiler doğrultusunda hastaların günlük yaşam aktiviteleri ve bilişsel fonksiyonları değerlendirildi. Demans evresinin çoğunlukla hafif-orta olduğu gözlemlendi. İleri yaşta bilişsel fonksiyonların nörodejeneratif ve serebrovasküler patolojilerden etkilendiği bilinmektedir (101). CAA'nın beyin parankiminde hemorajik ve iskemik hasara neden olarak vasküler yoldan veya AH'ın nörodejenerasyonunu güçlendirerek kognitif bozukluğa ek olarak katkıda bulunmaktadır (102). Çoğu durumda CAA, AH'nin veya eşlik eden diğer patolojilerin ötesinde de bilişsel duruma bağımsız olarak katkıda bulunduğu görülmektedir (22). Vasküler kaynaklı kognitif bozuklukta daha çok frontal işlevlerin etkilendiği yürütücü işlev bozukluğu, dikkat bozukluğu ve düşük algısal hız ön planda beklenirken, AH birlikteliği ile seyreden durumlarda epizodik bellek bozuklukları ile başlangıç daha sık olarak görülmektedir. Bizim incelememizde de literatürle uyumlu olarak muhtemel CAA hastalarında yüksek kognitif bozukluk birlikteliği izlendi. Ancak hastaların bir kısmının exitus olması ve hastaların bir çoğunun immobil olması nedeniyle hastalar muayeneye çağırılıp nöropsikolojik değerlendirme yapılamadı. Bu nedenle katılımcılardaki kognitif bozukluğun nöropsikolojik profili üzerine ayrıntılı veriye ulaşılamadı. Bunun sonucunda çalışmamızda kognitif bozukluğunun nedeninin, CAA'nın kognisyon üzerindeki bağımsız etkisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı veya AH ile birlikteliği üzerine yorum yapmak için verilerimiz yeterli değildir.

Toplumda normal sağlıklı insanlarda değerlendirildiğinde ise genç yaş hastalarda demans 45- 65 yaş olarak belirlenmiş olup demans prevalansı 100,000'de 67-98 olarak bildirilmiştir (154). Bu bilgilerle ışığında 65 yaş altında verilerine ulaştığımız 12 hastamızın 11'inde (%91,7) kognitif bozuklu/demans tanısı tespit ettik. Bu sonuç demansın çok daha nadir görüldüğü genç hastalarda, CAA varlığı ile bilişsel etkilenimi çok daha fazla olabileceğini vurgulamaktadır. Bu nedenle amiloid patolojisi varlığının, genç hastalarda demans gelişimi açısından yüksek risk faktörleri arasına girmesi olasıdır.

Serebral amiloid anjiyopatinin hemorajik ve non-hemorajik lezyonları incelendiğinde kognitif bozukluğa ve vasküler demansa yüksek oranda katkıda

bulunduğu bilinmektedir (102). Bunun nedeni subkortikal yerleşimli lezyonların, ak maddedeki sinapsal bağlantıyı keserek vasküler demansa neden olmasıdır (110). Bu durum CAA'nın daha şiddetli olduğu ve dolayısıyla lezyon yükünün daha fazla olduğu durumda, kognisyonda orantılı olarak düşüş beklenen bir durumdur (155) Bu bilgilerle SVD'nin lezyonlarından sayısal olarak artmış WMH, PSV ve lobar cMB'lerin bilişsel bozulmanın şiddetinin bağımsız bir belirleyicisi olduğu söylenebilir (110, 111). Bizim çalışmamızda demans varlığı ve SVD'nın subkortikal lezyonlarının varlığı ve sayısal üstünlüğü arasında istatiksel açsından bir veri bulmadık. Bunun sebebi ise neredeyse tüm hastalarımızda bu subkortikal lezyonların olması, çoğunda bu lezyonların sayısal olarak sık gözlemlenmesi ve bu nedenle bu lezyonlara sahip olmayan hastalarla karşılaştırılma yapılamamasıdır.

Bilindiği üzere kortekse yakınlığı olan lezyonlar daha çok yüksek kortikal fonksiyonların etkilendiği kortikal bir demansa yol açabilirken daha subkortikal yerleşimli vasküler lezyonlar ise parkinsonizmin eşlik ettiği bir tablo ile karşımıza çıkması olasıdır (156). CAA hasta grubumuzda kognitif bozukluğu/demans olanlarda hiç derin ICH yokken, yaklaşık dörtte üçünde lobar ICH mevcuttu ve aksine kognitif bozukluğu olmayanlarda ise lobar tutulum hiç yoktu. Ek olarak, lobar ICH varlığı ile kognitif bozukluk arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit ettik (p=0,013). Hastalarımızda lobar yerleşimli lezyonların kortekse yakınlığı nedeniyle daha yüksek kortikal fonksiyonların etkilendiği bir tabloya sebebiyet vermiş ve demans daha belirgin hale gelmiş olabilir. Özellikle ICH lezyonlarının temporal yerleşimi yatkınlık göstermekteyken bu durum bellek problemleriyle kendini gösterebilmektedir.

Bu yaptığımız çalışmamızın en önemli sınırlaması, hastane dijital kayıtlarındaki verilerin kısmen eksik olmasıydı. Hastaların ileri yaş olması ve bir çoğunun exitus olması nedeniyle belirli sayıdaki hastaların kendilerine ve yakınlarına ulaşılmadı, bu nedenle bu hastalarda veriler sadece dijital sistem üzerinden alındı. Bu veriler üzerinden araştırma yaptığımızda özellikle vakaların klinik bulgularına yönelik incelemede nöbetlerin semiyolojisini ulaşmakta zorluk çektik. Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması sebebiyle nöbet hastalarını yakından takip edememiz ve akut semptomatik nöbet geçirdikten sonra bir kısmının takibinin eksik kalması diğer bir kısıtlamaydı. Yine daha önce bahsedildiği gibi hemorajik inme ile

başvuran hastalarda MRG olmaması, takip döneminde çoğu hastada olası bir CAA tanısının atlanmasına sebebiyet vermiş olabilir. Aynı zamanda kognitif bozukluk şüphelenilen hastalarda kognitif testlerin eksik olması nedeniyle, hastaların nöropsikolojik profiline tam anlamıyla ulaşılamamıştır. Bir diğer sınırlama ise literatürde epilepsi ve CAA ilişkisi ile ilgili yapılmış çalışmaların sınırlı sayıda olmasıydı. Nöroloji pratiğinde en sık karşılaşılan semptomlar arasında bulunan nöbet, etyopatogenezi ve tedavisi açısından tüm yaş gruplarında CAA'nın ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması, mortalite ve morbidite açısından önemli katkılar sağlayacağından daha geniş popülasyonlu, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Serebral amiloid anjiopati ve epilepsi nöbeti ilişkisini inceleyen çalışmamızda Nöroloji kliniğimize 50 yaş ve üstü iskemik/hemorajik inmeyle başvuran 1699 hastanın retrospektif görüntülemeleri inceledik ve Boston Tanı Kriterleri 2.0 kriterlerine göre hastaların %4,6'sına muhtemel CAA tanısı koyduk. Muhtemel CAA tanısı koyduğumuz bu hastaların %16,5'inde epilepsi nöbeti saptanırken, %12,7 hastada epilepsi tanısı tespit edildi. Nöbet geçiren hastalarda cinsiyet dağılımı benzerken, 70 yaş ve üzerinde ise nöbet sıklığı anlamlı derecede artmaktaydı (p=0,035). Ek olarak her bir yaş artışının nöbet riskini 1,1 kat yükselttiği gözlemlendi (p=0,007). Hastaların tümünde nöbetler akut semptomatik ve fokal başlangıçlıydı, bunların %46,1'inde nöbetlerin sekonder yayılım gösterdiği ve yine aynı oranda hastada takipte nöbetlerin tekrar ettiği görüldü. Nöbet geçiren hastaların tümüne ve tekrar nöbeti olmayan ancak tekrar etme olasılığı yüksek olan hastalara ILAE tanımlamalarına uygun bir şekilde epilepsi tanısı koyulduğu görüldü. Çoğu hastada nöbetler kolaylıkla levetiresetam ile kontrol altına alınarak, sadece %15,4 hastada politerapi gereksinimi geliştiği ve %7,6 hastada ise nöbetin SE ile komplike olduğu öğrenildi. EEG'leri çekilen 24 hastada, nöbet geçiren hastaların %66,7'sinde, nöbet geçirmeyen hastaların ise %53,3'ünde temel aktivitede yavaşlama ve epileptiform deşarj gibi bulgular izlendi.

Muhtemel CAA'lı nöbet hastalarının başvuru nedeni %69'unda iskemik inme, %31'inde ise ise hemorajik inmeydi. %92,3 hastada lobar cMB, %100 hastada WMH, %84,6 hastada ise PVS gözlemlendi. Akut ICH'ları hepsi lobar yerleşimliydi ve %7,6 hastada eşlik eden dissemine cSS mevcuttu. Tüm kohortta akut ICH ile başvuran hastalar arasında akut semptomatik nöbet ile başvuranların oranı ise %44,4'tü. Epilepsi nöbeti ile CAA'nın hemorajik ve non-hemorajik lezyonları arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı. Epilepsisi nöbeti geçirenlerde kardiyak hastalık oranı belirgin olarak yüksekti (%76,9) ve buna ek olarak kardiyak hastalık varlığı nöbet riskini 4,8 kat arttırmaktaydı (p=0,042).

Çalışmadaki tüm muhtemel CAA hastaları incelendiğinde, hastaların yaş ortalaması 72,38 ± 10 idi, 65 yaş ve üstü hastalar %78,5 oranında daha sıklıklaydı. Erkek cinsiyeti hastaların %67,1'ni oluşturmaktaydı. 65 yaş altında erkek cinsiyetinde muhtemel CAA sıklığı daha belirginken, 65 yaş ve üstünde kadın cinsiyetinde sıklık görüldü (p=0,017). Tüm hastaların %78,5'i akut iskemik inme ile başvururken diğer %21,5'i akut hemorajik inme ile başvurdu. Akut ICH ile başvuran bu hastaların %52,9'sinde yerleşim lobar özellikteydi ve tüm ICH'lar değerlendirildiğinde yine hastaların %47,3'ünde lobar yerleşim baskındı. Yarısından azını ise derin ICH ve serebellar hemorajiler oluşturmaktaydı. %97,5 hastada lobar cMB, %59,5 hastada ise derin cMB vardı. %64.9 hastada lobar cMB sayıları 10 adetten fazla ve %76.6 hastada posterior yerleşimliydi. %5.1 hastada cSS tespit edilirken, tümünde WMH ve %75,9'inde ise PVS mevcuttu. Akut ICH ile başvuran hastalarda 65 yaş altında tüm hastalarda derin ICH gözlemlenirken, 65 yaş ve üstünde ise %62,3 oranında lobar ve %21,4 oralarında serebellar yerleşimli ICH varlığı baskındı (p=0,013). Lobar cMB sayısı arttıkça geçirilen hem iskemik hem hemorajik inme türünde istatiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi (p=0,038). Geçici nörolojik epizodlar incelendiğinde %1,3 hastada TFNEs, %11,4 hastada ise TIA tanısı görüldü. Hastaların %87'sinde kognitif bozukluk/demans ile tanısı mevcuttu. Tüm geçirilen ICH'lar değerlendirildiğinde kognitif bozukluğu/demans olanların %72,2'sinde lobar görülürken, kognitif bozukluğu/demans olmayanlarda sadece derin yerleşimli ICH bulunmaktaydı (p=0,013).

Sonuç olarak bu çalışmamızda inme geçiren hastalarda muhtemel CAA varlığında, normal popülasyonda beklenen oranlardan daha yüksek sıklıkta akut semptomatik nöbet gözlemledik. Nöbetlerin tümü fokal başlangıçlıyken, tekrarlama oranları yüksek, ilaca direnç ve SE nadir bir durum olarak değerlendirildi. Nöbet riski ve CAA'nın lezyonlarıyla arasında herhangi bir ilişki gözlemlemezken, kardiyak hastalık ve ileri yaşın, CAA hastalarında nöbet riskini arttırdığını tespit ettik. Bu bilgiler ışığında akut semptomatik nöbetler ve epilepsi için yüksek risk oluşturan CAA varlığında, özellikle kardiyak komorbiditesi olan ve ileri yaştaki hastalarda nöbet riski açısından, yakın klinik takip önem taşımaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: an overview. Neuropathology. 2000 Mar;20(1):8-22. doi: 10.1046/j.1440-1789.2000.00268.x. PMID: 10935432.

2. Yamada M. Risk factors for cerebral amyloid angiopathy in the elderly. Ann N Y Acad Sci. 2002 Nov;977:37-44. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04797.x. PMID: 12480732.

3. Kim JW, Stetefeld HR, Fink GR, Malter MP. Seizures at stroke onset: A case-control study. Seizure. 2023 Dec;113:28-33. doi: 10.1016/j.seizure.2023.10.013. Epub 2023 Oct 29. PMID: 37948903

4. Hardtstock F, Foskett N, Gille P, Joeres L, Molzan M, Wilson JC, Wilke T, Holtkamp M. Poststroke epilepsy incidence, risk factors and treatment: German claims analysis. Acta Neurol Scand. 2021 Jun;143(6):614-623. doi: 10.1111/ane.13403. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33626184; PMCID: PMC8248362.

5. Xu D, Yang C, Wang L. Cerebral amyloid angiopathy in aged Chinese: a clinico-neuropathological study. Acta Neuropathol. 2003 Jul;106(1):89-91. doi: 10.1007/s00401-003-0706-1. Epub 2003 Apr 15. PMID: 12698265.

6. Markus HS, de Leeuw FE. Cerebral small vessel disease: Recent advances and future directions. Int J Stroke. 2023 Jan;18(1):4-14. doi: 10.1177/17474930221144911. PMID: 36575578; PMCID: PMC9806465.

7. Chojdak-Łukasiewicz J, Dziadkowiak E, Zimny A, Paradowski B. Cerebral small vessel disease: A review. Adv Clin Exp Med. 2021 Mar;30(3):349-356. doi: 10.17219/acem/131216. PMID: 33768739.

8. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. Lancet Neurol. 2013 May;12(5):483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7. Erratum in: Lancet Neurol. 2013 Jun;12(6):532. PMID: 23602162; PMCID: PMC3836247

9. Revesz T, Ghiso J, Lashley T, Plant G, Rostagno A, Frangione B, Holton JL. Cerebral amyloid angiopathies: a pathologic, biochemical, and genetic view. J Neuropathol Exp Neurol. 2003 Sep;62(9):885-98. doi: 10.1093/jnen/62.9.885. PMID: 14533778.

10. Dobson CM. Protein folding and its links with human disease. Biochem Soc Symp. 2001;(68):1-26. PMID: 11573341.

11. Ghiso J, Fossati S, Rostagno A. Amyloidosis associated with cerebral amyloid angiopathy: cell signaling pathways elicited in cerebral endothelial cells. J Alzheimers Dis. 2014;42 Suppl 3(0 3):S167-76. doi: 10.3233/JAD-140027. PMID: 24670400; PMCID: PMC4467213.

12. Caughey B, Lansbury PT. Protofibrils, pores, fibrils, and neurodegeneration: separating the responsible protein aggregates from the innocent bystanders. Annu Rev Neurosci. 2003;26:267-98. doi: 10.1146/annurev.neuro.26.010302.081142. Epub 2003 Apr 9. PMID: 12704221.

13. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, Westermark P; Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid. 2012 Dec;19(4):167-70. doi: 10.3109/13506129.2012.734345. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23113696.

14. Walsh DM, Selkoe DJ. A beta oligomers - a decade of discovery. J Neurochem. 2007 Jun;101(5):1172-84. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04426.x. Epub 2007 Feb 5. PMID: 17286590.

15. Müller UC, Pietrzik CU, Deller T. The physiological functions of the β-amyloid precursor protein APP. Exp Brain Res. 2012 Apr;217(3-4):325-9. doi: 10.1007/s00221-012-3039-2. PMID: 22349563.

16. Kumar-Singh S. Cerebral amyloid angiopathy: pathogenetic mechanisms and link to dense amyloid plaques. Genes Brain Behav. 2008 Feb;7 Suppl 1:67-82. doi: 10.1111/j.1601-183X.2007.00380.x. PMID: 18184371.

17. Wang JF, Lu R, Wang YZ. Regulation of β cleavage of amyloid precursor protein. Neurosci Bull. 2010 Oct;26(5):417-27. doi: 10.1007/s12264-010-0515-1. PMID: 20882069; PMCID: PMC5560349.

18. Roos RA, Haan J. Function of amyloid and amyloid protein precursor. Clin Neurol Neurosurg. 1992;94 Suppl:S1-3. doi: 10.1016/0303-8467(92)90005-n. PMID: 1320476.

19. Deane R, Bell RD, Sagare A, Zlokovic BV. Clearance of amyloid-beta peptide across the blood-brain barrier: implication for therapies in Alzheimer's disease. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2009 Mar;8(1):16-30. doi: 10.2174/187152709787601867. PMID: 19275634; PMCID: PMC2872930.

20. Keable A, Fenna K, Yuen HM, Johnston DA, Smyth NR, Smith C, Al-Shahi Salman R, Samarasekera N, Nicoll JA, Attems J, Kalaria RN, Weller RO, Carare RO. Deposition of amyloid β in the walls of human leptomeningeal arteries in relation to perivascular drainage pathways in cerebral amyloid angiopathy. Biochim Biophys Acta. 2016 May;1862(5):1037-46. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.08.024. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26327684; PMCID: PMC4827375.

21. . Zlokovic BV, Deane R, Sagare AP, Bell RD, Winkler EA. Low-density lipoprotein receptor-related protein-1: a serial clearance homeostatic mechanism controlling Alzheimer's amyloid β-peptide elimination from the brain. J Neurochem. 2010 Dec;115(5):1077-89. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.07002.x. Epub 2010 Oct 5. PMID: 20854368; PMCID: PMC2972355.

22. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, Ayata C, Bacskai BJ, Frosch MP, Viswanathan A, Greenberg SM. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. Brain. 2017 Jul 1;140(7):1829-1850. doi: 10.1093/brain/awx047. PMID: 28334869; PMCID: PMC6059159.

23. Hawkes CA, Härtig W, Kacza J, Schliebs R, Weller RO, Nicoll JA, Carare RO. Perivascular drainage of solutes is impaired in the ageing mouse brain and in the presence of cerebral amyloid angiopathy. Acta Neuropathol. 2011 Apr;121(4):431-43. doi: 10.1007/s00401-011-0801-7. Epub 2011 Jan 23. PMID: 21259015.

24. Arbel-Ornath M, Hudry E, Eikermann-Haerter K, Hou S, Gregory JL, Zhao L, Betensky RA, Frosch MP, Greenberg SM, Bacskai BJ. Interstitial fluid drainage is impaired in ischemic stroke and Alzheimer's disease mouse models. Acta Neuropathol. 2013 Sep;126(3):353-64. doi: 10.1007/s00401-013-1145-2. Epub 2013 Jul 2. PM

25. Harper JD, Lieber CM, Lansbury PT Jr. Atomic force microscopic imaging of seeded fibril formation and fibril branching by the Alzheimer's disease amyloid-beta protein. Chem Biol. 1997 Dec;4(12):951-9. doi: 10.1016/s1074-5521(97)90303-3. PMID: 9427660.

26. Biffi A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. J Clin Neurol. 2011 Mar;7(1):1-9. doi: 10.3988/jcn.2011.7.1.1. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21519520; PMCID: PMC3079153.

27. Smith EE. Cerebral amyloid angiopathy as a cause of neurodegeneration. J Neurochem. 2018 Mar;144(5):651-658. doi: 10.1111/jnc.14157. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28833176.

28. Wisniewski HM, Wegiel J, Vorbrodt AW, Mazur-Kolecka B, Frackowiak J. Role of perivascular cells and myocytes in vascular amyloidosis. Ann N Y Acad Sci. 2000 Apr;903:6-18. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06344.x. PMID: 10818483.

29. Gatti L, Tinelli F, Scelzo E, Arioli F, Di Fede G, Obici L, Pantoni L, Giaccone G, Caroppo P, Parati EA, Bersano A. Understanding the Pathophysiology of Cerebral Amyloid Angiopathy. Int J Mol Sci. 2020 May 13;21(10):3435. doi: 10.3390/ijms21103435. PMID: 32414028; PMCID: PMC7279405

30. Revesz T, Holton JL, Lashley T, Plant G, Rostagno A, Ghiso J, Frangione B. Sporadic and familial cerebral amyloid angiopathies. Brain Pathol. 2002 Jul;12(3):343-57. doi: 10.1111/j.1750-3639.2002.tb00449.x. PMID: 12146803; PMCID: PMC8095796.

31. Sudlow C, Martínez González NA, Kim J, Clark C. Does apolipoprotein E genotype influence the risk of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, or subarachnoid hemorrhage? Systematic review and meta-analyses of 31 studies among 5961 cases and 17,965 controls. Stroke. 2006 Feb;37(2):364-70. doi: 10.1161/01.STR.0000199065.12908.62. Epub 2005 Dec 29. PMID: 16385096; PMCID: PMC2577180.

32. Singh B, Lavezo J, Gavito-Higueroa J, Ahmed F, Narasimhan S, Brar S, Cruz-Flores S, Kraus J. Updated Outlook of Cerebral Amyloid Angiopathy and Inflammatory Subtypes: Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis and Management. J Alzheimers Dis Rep. 2022 Oct 18;6(1):627-639. doi: 10.3233/ADR-220055. PMID: 36447738; PMCID: PMC9661355.

33. Husain MA, Laurent B, Plourde M. APOE and Alzheimer's Disease: From Lipid Transport to Physiopathology and Therapeutics. Front Neurosci. 2021 Feb 17;15:630502. doi: 10.3389/fnins.2021.630502. PMID: 33679311; PMCID: PMC7925634.

34. Cozza M, Amadori L, Boccardi V. Exploring cerebral amyloid angiopathy: Insights into pathogenesis, diagnosis, and treatment. J Neurol Sci. 2023 Nov 15;454:120866. doi: 10.1016/j.jns.2023.120866. Epub 2023 Nov 2. PMID: 37931443.

35. McCarron MO, Nicoll JA, Stewart J, Ironside JW, Mann DM, Love S, Graham DI, Dewar D. The apolipoprotein E epsilon2 allele and the pathological features in cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. J Neuropathol Exp Neurol. 1999 Jul;58(7):711-8. doi: 10.1097/00005072-199907000-00005. PMID: 10411341.

36. de Souza A, Tasker K. Inflammatory Cerebral Amyloid Angiopathy: A Broad Clinical Spectrum. J Clin Neurol. 2023 May;19(3):230-241. doi: 10.3988/jcn.2022.0493. PMID: 37151140; PMCID: PMC10169922.

37. Greenberg SM, Vonsattel JP, Segal AZ, Chiu RI, Clatworthy AE, Liao A, Hyman BT, Rebeck GW. Association of apolipoprotein E epsilon2 and vasculopathy in cerebral amyloid angiopathy. Neurology. 1998 Apr;50(4):961-5. doi: 10.1212/wnl.50.4.961. PMID: 9566379.

38. Biffi A, Anderson CD, Jagiella JM, Schmidt H, Kissela B, Hansen BM, Jimenez-Conde J, Pires CR, Ayres AM, Schwab K, Cortellini L, Pera J, Urbanik A, Romero JM, Rost NS, Goldstein JN, Viswanathan A, Pichler A, Enzinger C, Rabionet R, Norrving B, Tirschwell DL, Selim M, Brown DL, Silliman SL, Worrall BB, Meschia JF, Kidwell CS, Broderick JP, Greenberg SM, Roquer J, Lindgren A, Slowik A, Schmidt R, Woo D, Rosand J; International Stroke Genetics Consortium. APOE genotype and extent of bleeding and outcome in lobar intracerebral haemorrhage: a genetic association study. Lancet Neurol. 2011 Aug;10(8):702-9. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70148-X. Epub 2011 Jul 6. PMID: 21741316; PMCID: PMC3153411.

39. Holtzman DM. Role of apoe/Abeta interactions in the pathogenesis of Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy. J Mol Neurosci. 2001 Oct;17(2):147-55. doi: 10.1385/JMN:17:2:147. PMID: 11816788.

40. Palsdottir A, Snorradottir AO, Thorsteinsson L. Hereditary cystatin C amyloid angiopathy: genetic, clinical, and pathological aspects. Brain Pathol. 2006 Jan;16(1):55-9. doi: 10.1111/j.1750-3639.2006.tb00561.x. PMID: 16612982; PMCID: PMC8095917.

41. Van Nostrand WE, Melchor JP, Cho HS, Greenberg SM, Rebeck GW. Pathogenic effects of D23N Iowa mutant amyloid beta -protein. J Biol Chem. 2001 Aug 31;276(35):32860-6. doi: 10.1074/jbc.M104135200. Epub 2001 Jul 5. PMID: 11441013.
42. Revesz T, Holton JL, Lashley T, Plant G, Frangione B, Rostagno A, Ghiso J. Genetics and molecular pathogenesis of sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathies. Acta Neuropathol. 2009 Jul;118(1):115-30. doi: 10.1007/s00401-009-0501-8. Epub 2009 Feb 19. Erratum in: Acta Neuropathol. 2009 Aug;118(2):321. PMID: 19225789; PMCID: PMC2844092.

43. Bugiani O, Giaccone G, Rossi G, Mangieri M, Capobianco R, Morbin M, Mazzoleni G, Cupidi C, Marcon G, Giovagnoli A, Bizzi A, Di Fede G, Puoti G, Carella F, Salmaggi A, Romorini A, Patruno GM, Magoni M, Padovani A, Tagliavini F. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis associated with the E693K mutation of APP. Arch Neurol. 2010 Aug;67(8):987-95. doi: 10.1001/archneurol.2010.178. PMID: 20697050.

44. Mann DMA, Davidson YS, Robinson AC, Allen N, Hashimoto T, Richardson A, Jones M, Snowden JS, Pendleton N, Potier MC, Laquerrière A, Prasher V, Iwatsubo T, Strydom A. Patterns and severity of vascular amyloid in Alzheimer's disease associated with duplications and missense mutations in APP gene, Down syndrome and sporadic Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2018 Oct;136(4):569-587. doi: 10.1007/s00401-018-1866-3. Epub 2018 May 16. PMID: 29770843; PMCID: PMC6132946.

45. Biffi A. Main features of hereditary cerebral amyloid angiopathies: A systematic review. Cereb Circ Cogn Behav. 2022 Feb 20;3:100124. doi: 10.1016/j.cccb.2022.100124. PMID: 36324420; PMCID: PMC9616336.

46. Kamp JA, Moursel LG, Haan J, Terwindt GM, Lesnik Oberstein SA, van Duinen SG, van Roon-Mom WM. Amyloid β in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type. Rev Neurosci. 2014;25(5):641-51. doi: 10.1515/revneuro-2014-0008. PMID: 24870607.

47. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. Neurology. 2001 Feb 27;56(4):537-9. doi: 10.1212/wnl.56.4.537. PMID: 11222803.

48. van Asch CJ, Velthuis BK, Rinkel GJ, Algra A, de Kort GA, Witkamp TD, de Ridder JC, van Nieuwenhuizen KM, de Leeuw FE, Schonewille WJ, de Kort PL, Dippel DW, Raaymakers TW, Hofmeijer J, Wermer MJ, Kerkhoff H, Jellema K, Bronner IM, Remmers MJ, Bienfait HP, Witjes RJ, Greving JP, Klijn CJ; DIAGRAM Investigators. Diagnostic yield and accuracy of CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: prospective, multicentre cohort study. BMJ. 2015 Nov 9;351:h5762. doi: 10.1136/bmj.h5762. PMID: 26553142; PMCID: PMC4637845.

49. Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. J Neural Transm (Vienna). 2002 May;109(5-6):813-36. doi: 10.1007/s007020200068. PMID: 12111471.

50. Jolink WMT, van Veluw SJ, Zwanenburg JJM, Rozemuller AJM, van Hecke W, Frosch MP, Bacskai BJ, Rinkel GJE, Greenberg SM, Klijn CJM. Histopathology of Cerebral Microinfarcts and Microbleeds in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. Transl Stroke Res. 2023 Apr;14(2):174-184. doi: 10.1007/s12975-022-01016-5. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35384634; PMCID: PMC9995541.

51. Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage. Curr Atheroscler Rep. 2012 Aug;14(4):300-6. doi: 10.1007/s11883-012-0252-1. PMID: 22538431; PMCID: PMC3388250.

52. Kozberg MG, Perosa V, Gurol ME, van Veluw SJ. A practical approach to the management of cerebral amyloid angiopathy. Int J Stroke. 2021 Jun;16(4):356-369. doi: 10.1177/1747493020974464. Epub 2020 Nov 29. PMID: 33252026; PMCID: PMC9097498.

53. Pinho J, Araújo JM, Costa AS, Silva F, Francisco A, Quintas-Neves M, Soares-Fernandes J, Ferreira C, Oliveira TG. Intracerebral Hemorrhage Recurrence in Patients with and without Cerebral Amyloid

Angiopathy. Cerebrovasc Dis Extra. 2021;11(1):15-21. doi: 10.1159/000513503. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33503633; PMCID: PMC7989769.

54. Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Shoamanesh A, Oliveira-Filho J, Frosch M, Vashkevich A, Ayres A, Rosand J, Gurol ME, Greenberg SM, Viswanathan A. Cerebral amyloid angiopathy with and without hemorrhage: evidence for different disease phenotypes. Neurology. 2015 Mar 24;84(12):1206-12. doi: 10.1212/WNL.0000000000001398. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25716356; PMCID: PMC4366086.

55. Block F, Dafotakis M. Cerebral Amyloid Angiopathy in Stroke Medicine. Dtsch Arztebl Int. 2017 Jan 20;114(3):37-42. doi: 10.3238/arztebl.2017.0037. PMID: 28179050; PMCID: PMC5541242.

56. Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment. Neurology. 1998 Sep;51(3):690-4. doi: 10.1212/wnl.51.3.690. PMID: 9748011.

57. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease: A clinical review. Neurology. 2019 Jun 11;92(24):1146-1156. doi: 10.1212/WNL.0000000000007654. Epub 2019 May 29. PMID: 31142635; PMCID: PMC6598791.

58. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, Launer LJ, Van Buchem MA, Breteler MM; Microbleed Study Group. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. Lancet Neurol. 2009 Feb;8(2):165-74. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70013-4. PMID: 19161908; PMCID: PMC3414436.

59. Swarup O, Barker JL, Watson R, Davis SM, Campbell BCV, Yassi N. Cerebral amyloid angiopathy: clinical presentations and management challenges in the Australian context. Intern Med J. 2023 Jun;53(6):907-916. doi: 10.1111/imj.15999. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36565446.

60. van Veluw SJ, Scherlek AA, Freeze WM, Ter Telgte A, van der Kouwe AJ, Bacskai BJ, Frosch MP, Greenberg SM. Different microvascular alterations underlie microbleeds and microinfarcts. Ann Neurol. 2019 Aug;86(2):279-292. doi: 10.1002/ana.25512. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31152566; PMCID: PMC8722100.

61. Kuo PY, Tsai HH, Lee BC, Chiang PT, Liu CJ, Chen YF, Jeng JS, Yen RF, Tsai LK. Differences in lobar microbleed topography in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. Sci Rep. 2024 Feb 15;14(1):3774. doi: 10.1038/s41598-024-54243-1. PMID: 38355951; PMCID: PMC10866968.

62.Greenberg SM, Al-Shahi Salman R, Biessels GJ, van Buchem M, Cordonnier C, Lee JM, Montaner J, Schneider JA, Smith EE, Vernooij M, Werring DJ. Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy. Lancet Neurol. 2014 Apr;13(4):419-28. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70003-1. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24581702; PMCID: PMC4085787.

63. van Etten ES, Auriel E, Haley KE, Ayres AM, Vashkevich A, Schwab KM, Rosand J, Viswanathan A, Greenberg SM, Gurol ME. Incidence of symptomatic hemorrhage in patients with lobar microbleeds. Stroke. 2014 Aug;45(8):2280-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005151. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24947286; PMCID: PMC4348115.

64. Wang L, Liu Q, Yue D, Liu J, Fu Y. Cerebral Amyloid Angiopathy: An Undeniable Small Vessel Disease. J Stroke. 2024 Jan;26(1):1-12. doi: 10.5853/jos.2023.01942. Epub 2024 Jan 30. PMID: 38326703; PMCID: PMC10850457.

65. Zhao H, Han J, Lu M, Zhang Y, Fan D. Incidence and possible causes of nontraumatic convexal subarachnoid haemorrhage in Chinese patients: A retrospective review. J Int Med Res. 2017 Dec;45(6):1870-1878. doi: 10.1177/0300060516651987. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27388469; PMCID: PMC5805177.

66. Pongpitakmetha T, Fotiadis P, Pasi M, Boulouis G, Xiong L, Warren AD, Schwab KM, Rosand J, Gurol ME, Greenberg SM, Viswanathan A, Charidimou A. Cortical superficial siderosis progression in cerebral amyloid angiopathy: Prospective MRI study. Neurology. 2020 Apr 28;94(17):e1853-e1865. doi: 10.1212/WNL.0000000000009321. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32284360; PMCID: PMC7274850.

67. Na HK, Park JH, Kim JH, Kim HJ, Kim ST, Werring DJ, Seo SW, Na DL. Cortical superficial siderosis: a marker of vascular amyloid in patients with cognitive impairment. Neurology. 2015 Feb 24;84(8):849-55. doi: 10.1212/WNL.0000000000001288. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25632096.

68. Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, Auriel E, Pasi M, Haley K, van Etten ES, Martinez-Ramirez S, Ayres A, Vashkevich A, Schwab KM, Goldstein JN, Rosand J, Viswanathan A, Greenberg SM, Gurol ME. Cortical superficial siderosis multifocality in cerebral amyloid angiopathy: A prospective study. Neurology. 2017 Nov 21;89(21):2128-2135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004665. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29070669; PMCID: PMC5696643.

69. Charidimou A, Frosch MP, Al-Shahi Salman R, Baron JC, Cordonnier C, Hernandez-Guillamon M, Linn J, Raposo N, Rodrigues M, Romero JR, Schneider JA, Schreiber S, Smith EE, van Buchem MA, Viswanathan A, Wollenweber FA, Werring DJ, Greenberg SM; International CAA Association. Advancing diagnostic criteria for sporadic cerebral amyloid angiopathy: Study protocol for a multicenter MRI-pathology validation of Boston criteria v2.0. Int J Stroke. 2019 Dec;14(9):956-971. doi: 10.1177/1747493019855888. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31514686.

70.Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, Opherk C, Akoudad S, Baron JC, Greenberg SM, JägerHR,Werring DJ. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. Brain. 2015 Aug;138(Pt 8):2126-39. doi: 10.1093/brain/awv162. Epub 2015 Jun 26. PMID: 26115675.

71. Charidimou A, Boulouis G, Haley K, Auriel E, van Etten ES, Fotiadis P, Reijmer Y, Ayres A, Vashkevich A, Dipucchio ZY, Schwab KM, Martinez-Ramirez S, Rosand J, Viswanathan A, Greenberg SM, Gurol ME. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. Neurology. 2016 Feb 9;86(6):505-11. doi: 10.1212/WNL.0000000000002362. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26747886; PMCID: PMC4753727.

72. Thanprasertsuk S, Martinez-Ramirez S, Pontes-Neto OM, Ni J, Ayres A, Reed A, Swords K, Gurol ME, Greenberg SM, Viswanathan A. Posterior white matter disease distribution as a predictor of amyloid angiopathy. Neurology. 2014 Aug 26;83(9):794-800. doi: 10.1212/WNL.0000000000000732. Epub 2014 Jul 25. PMID: 25063759; PMCID: PMC4155043.

73. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, Hofman A, Jolles J, van Gijn J, Breteler MM. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Jan;70(1):9-14. doi: 10.1136/jnnp.70.1.9. PMID: 11118240; PMCID: PMC1763449.

74. Gurol ME, Irizarry MC, Smith EE, Raju S, Diaz-Arrastia R, Bottiglieri T, Rosand J, Growdon JH, Greenberg SM. Plasma beta-amyloid and white matter lesions in AD, MCI, and cerebral amyloid angiopathy. Neurology. 2006 Jan 10;66(1):23-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000191403.95453.6a. PMID: 16401840.

75. Wardlaw JM, Benveniste H, Nedergaard M, Zlokovic BV, Mestre H, Lee H, Doubal FN, Brown R, Ramirez J, MacIntosh BJ, Tannenbaum A, Ballerini L, Rungta RL, Boido D, Sweeney M, Montagne A, Charpak S, Joutel A, Smith KJ, Black SE; colleagues from the Fondation Leducq Transatlantic Network of Excellence on the Role of the Perivascular Space in Cerebral Small Vessel Disease. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology. Nat Rev Neurol. 2020 Mar;16(3):137-153. doi: 10.1038/s41582-020-0312-z. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32094487.

76. Perosa V, Oltmer J, Munting LP, Freeze WM, Auger CA, Scherlek AA, van der Kouwe AJ, Iglesias JE, Atzeni A, Bacskai BJ, Viswanathan A, Frosch MP, Greenberg SM, van Veluw SJ. Perivascular space dilation is associated with vascular amyloid-β accumulation in the overlying cortex. Acta

Neuropathol. 2022 Mar;143(3):331-348. doi: 10.1007/s00401-021-02393-1. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34928427; PMCID: PMC9047512.

77. Pasi M, Boulouis G, Fotiadis P, Auriel E, Charidimou A, Haley K, Ayres A, Schwab KM, Goldstein JN, Rosand J, Viswanathan A, Pantoni L, Greenberg SM, Gurol ME. Distribution of lacunes in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive small vessel disease. Neurology. 2017 Jun 6;88(23):2162-2168. doi: 10.1212/WNL.0000000000004007. Epub 2017 May 5. PMID: 28476760; PMCID: PMC5467956.

78. Tsai HH, Pasi M, Tsai LK, Chen YF, Lee BC, Tang SC, Fotiadis P, Huang CY, Yen RF, Gurol ME, Jeng JS. Distribution of Lacunar Infarcts in Asians With Intracerebral Hemorrhage: A Magnetic Resonance Imaging and Amyloid Positron Emission Tomography Study. Stroke. 2018 Jun;49(6):1515-1517. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021539. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29695464; PMCID: PMC5971000.

79. Walker DA, Broderick DF, Kotsenas AL, Rubino FA. Routine use of gradient-echo MRI to screen for cerebral amyloid angiopathy in elderly patients. AJR Am J Roentgenol. 2004 Jun;182(6):1547-50. doi: 10.2214/ajr.182.6.1821547. PMID: 15150006.

80. Smith EE, Charidimou A, Ayata C, Werring DJ, Greenberg SM. Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Transient Focal Neurologic Episodes. Neurology. 2021 Aug 3;97(5):231-238. doi: 10.1212/WNL.0000000000012234. Epub 2021 May 20. PMID: 34016709; PMCID: PMC8356377.

81. Charidimou A, Peeters A, Fox Z, Gregoire SM, Vandermeeren Y, Laloux P, Jäger HR, Baron JC, Werring DJ. Spectrum of transient focal neurological episodes in cerebral amyloid angiopathy: multicentre magnetic resonance imaging cohort study and meta-analysis. Stroke. 2012 Sep;43(9):2324-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.657759. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22798323.

82. Freund BE, Sanchez-Boluarte SS, Blackmon K, Day GS, Lin M, Khan A, Feyissa AM, Middlebrooks EH, Tatum WO 4th. Incidence and risk factors associated with seizures in cerebral amyloid angiopathy. Eur J Neurol. 2023 Dec;30(12):3682-3691. doi: 10.1111/ene.15903. Epub 2023 Jun 13. PMID: 37255322.

83. Sanchez-Caro JM, de Lorenzo Martínez de Ubago I, de Celis Ruiz E, Arribas AB, Calviere L, Raposo N, Blancart RG, Fuentes B, Diez-Tejedor E, Rodriguez-Pardo J. Transient Focal Neurological Events in Cerebral Amyloid Angiopathy and the Long-term Risk of Intracerebral Hemorrhage and Death: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2022 Jan 1;79(1):38-47. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3989. PMID: 34779831; PMCID: PMC8593834.

84. Ni J, Auriel E, Jindal J, Ayres A, Schwab KM, Martinez-Ramirez S, Gurol EM, Greenberg SM, Viswanathan A. The characteristics of superficial siderosis and convexity subarachnoid hemorrhage and clinical relevance in suspected cerebral amyloid angiopathy. Cerebrovasc Dis. 2015;39(5-6):278-86. doi: 10.1159/000381223. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25871492; PMCID: PMC4458203.

85. Ayata C, Lauritzen M. Spreading Depression, Spreading Depolarizations, and the Cerebral Vasculature. Physiol Rev. 2015 Jul;95(3):953-93. doi: 10.1152/physrev.00027.2014. PMID: 26133935; PMCID: PMC4491545.

86. Banerjee G, Carare R, Cordonnier C, Greenberg SM, Schneider JA, Smith EE, Buchem MV, Grond JV, Verbeek MM, Werring DJ. The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: essential new insights for clinical practice. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017 Nov;88(11):982-994. doi: 10.1136/jnnp-2016-314697. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28844070; PMCID: PMC5740546.

87. Illsley A, Ramadan H. Cerebral amyloid angiopathy: a transient ischaemic attack mimic. Clin Med (Lond). 2014 Jun;14(3):255-9. doi: 10.7861/clinmedicine.14-3-255. PMID: 24889568; PMCID: PMC4952536.

88. Stanton JED, Chandratheva A, Wilson D, Hostettler IC, Islam S, Werring DJ. Clinical features distinguish cerebral amyloid angiopathy-associated convexity subarachnoid haemorrhage from

suspected TIA. J Neurol. 2020 Jan;267(1):133-137. doi: 10.1007/s00415-019-09558-9. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31583428; PMCID: PMC6954887.

89. Charidimou A, Baron JC, Werring DJ. Transient focal neurological episodes, cerebral amyloid angiopathy, and intracerebral hemorrhage risk: looking beyond TIAs. Int J Stroke. 2013 Feb;8(2):105-8. doi: 10.1111/ijs.12035. PMID: 23336261.

90. Tabaee Damavandi P, Storti B, Fabin N, Bianchi E, Ferrarese C, DiFrancesco JC. Epilepsy in cerebral amyloid angiopathy: an observational retrospective study of a large population. Epilepsia. 2023 Feb;64(2):500-510. doi: 10.1111/epi.17489. Epub 2023 Jan 2. PMID: 36515439.

91. Neri S, Gasparini S, Pascarella A, Santangelo D, Cianci V, Mammì A, Lo Giudice M, Ferlazzo E, Aguglia U. Epilepsy in Cerebrovascular Diseases: A Narrative Review. Curr Neuropharmacol. 2023;21(8):1634-1645. doi: 10.2174/1570159X20666220706113925. PMID: 35794769; PMCID: PMC10514540

92. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Coté R, Lebrun L, Pirisi A, Norris JW. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. Arch Neurol. 2000 Nov;57(11):1617-22. doi: 10.1001/archneur.57.11.1617. PMID: 11074794.

93. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Costa P, Poli L, Morotti A, Gamba M, Ritelli M, Colombi M, Padovani A. Complications of acute stroke and the occurrence of early seizures. Cerebrovasc Dis. 2013;35(5):444-50. doi: 10.1159/000348704. Epub 2013 May 31. PMID: 23735811.

94. Antolini L, DiFrancesco JC, Zedde M, Basso G, Arighi A, Shima A, Cagnin A, Caulo M, Carare RO, Charidimou A, Cirillo M, Di Lazzaro V, Ferrarese C, Giossi A, Inzitari D, Marcon M, Marconi R, Ihara M, Nitrini R, Orlandi B, Padovani A, Pascarella R, Perini F, Perini G, Sessa M, Scarpini E, Tagliavini F, Valenti R, Vázquez-Costa JF, Villarejo-Galende A, Hagiwara Y, Ziliotto N, Piazza F. Spontaneous ARIA-like Events in Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: A Multicenter Prospective Longitudinal Cohort Study. Neurology. 2021 Nov 2;97(18):e1809-e1822. doi: 10.1212/WNL.0000000000012778. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34531298; PMCID: PMC8610623.

95. Plotzker AS, Henson RL, Fagan AM, Morris JC, Day GS. Clinical and Paraclinical Measures Associated with Outcome in Cerebral Amyloid Angiopathy with Related Inflammation. J Alzheimers Dis. 2021;80(1):133-142. doi: 10.3233/JAD-201299. PMID: 33492294; PMCID: PMC7965250.

96. Corovic A, Kelly S, Markus HS. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: A systematic review of clinical and imaging features and outcome. Int J Stroke. 2018 Apr;13(3):257-267. doi: 10.1177/1747493017741569. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29134927.

97. Tanaka T, Fukuma K, Abe S, Matsubara S, Ikeda S, Kamogawa N, Ishiyama H, Hosoki S, Kobayashi K, Shimotake A, Nakaoku Y, Ogata S, Nishimura K, Koga M, Toyoda K, Matsumoto R, Takahashi R, Ikeda A, Ihara M. Association of Cortical Superficial Siderosis with Post-Stroke Epilepsy. Ann Neurol. 2023 Feb;93(2):357-370. doi: 10.1002/ana.26497. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36053955; PMCID: PMC10087209.

98. Spoelhof B, Sanchez-Bautista J, Zorrilla-Vaca A, Kaplan PW, Farrokh S, Mirski M, Freund B, Rivera-Lara L. Impact of antiepileptic drugs for seizure prophylaxis on short and long-term functional outcomes in patients with acute intracerebral hemorrhage: A meta-analysis and systematic review. Seizure. 2019 Jul;69:140-146. doi: 10.1016/j.seizure.2019.04.017. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31048270.

99.Wagner A, Groetsch C, Wilfling S, Schebesch KM, Kilic M, Nenkov M, Wendl C, Linker RA, Schlachetzki F. Index event of cerebral amyloid angiopathy (CAA) determines long-term prognosis and recurrent events (retrospective analysis and clinical follow-up). Neurol Res Pract. 2021 Sep 27;3(1):51. doi: 10.1186/s42466-021-00152-x. PMID: 34565480; PMCID: PMC8474746.

100. Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease - one peptide, two pathways. Nat Rev Neurol. 2020 Jan;16(1):30-42. doi: 10.1038/s41582-019-0281-2. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31827267; PMCID: PMC7268202.

101. Corriveau RA, Bosetti F, Emr M, Gladman JT, Koenig JI, Moy CS, Pahigiannis K, Waddy SP, Koroshetz W. The Science of Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia (VCID): A Framework for Advancing Research Priorities in the Cerebrovascular Biology of Cognitive Decline. Cell Mol Neurobiol. 2016 Mar;36(2):281-8. doi: 10.1007/s10571-016-0334-7. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27095366; PMCID: PMC4859348.

102. Keage HA, Carare RO, Friedland RP, Ince PG, Love S, Nicoll JA, Wharton SB, Weller RO, Brayne C. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review. BMC Neurol. 2009 Jan 13;9:3. doi: 10.1186/1471-2377-9-3. PMID: 19144113; PMCID: PMC2647900

103. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011 Sep;1(1):a006189. doi: 10.1101/cshperspect.a006189. PMID: 22229116; PMCID: PMC3234452.

104. Weldon Furr J, Morales-Scheihing D, Manwani B, Lee J, McCullough LD. Cerebral Amyloid Angiopathy, Alzheimer's Disease and MicroRNA: miRNA as Diagnostic Biomarkers and Potential Therapeutic Targets. Neuromolecular Med. 2019 Dec;21(4):369-390. doi: 10.1007/s12017-019-08568-0. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31586276; PMCID: PMC7032931.

105. Parodi-Rullán R, Sone JY, Fossati S. Endothelial Mitochondrial Dysfunction in Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2019;72(4):1019-1039. doi: 10.3233/JAD-190357. PMID: 31306129; PMCID: PMC6917858.

106. Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, Glodzik L, Butler T, Fieremans E, Axel L, Rusinek H, Nicholson C, Zlokovic BV, Frangione B, Blennow K, Ménard J, Zetterberg H, Wisniewski T, de Leon MJ. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2015 Aug;11(8):457-70. doi: 10.1038/nrneurol.2015.119. Epub 2015 Jul 21. Erratum in: Nat Rev Neurol. 2016 Apr;12(4):248. PMID: 26195256; PMCID: PMC4694579.

107. Boyle PA, Yu L, Nag S, Leurgans S, Wilson RS, Bennett DA, Schneider JA. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. Neurology. 2015 Dec 1;85(22):1930-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000002175. Epub 2015 Nov 4. PMID: 26537052; PMCID: PMC4664125.

108. Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. Ann Neurol. 2011 Dec;70(6):871-80. doi: 10.1002/ana.22516. PMID: 22190361; PMCID: PMC4004372.

109. Dichgans M, Leys D. Vascular Cognitive Impairment. Circ Res. 2017 Feb 3;120(3):573-591. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426. PMID: 28154105.

110. Esiri M, Chance S, Joachim C, Warden D, Smallwood A, Sloan C, Christie S, Wilcock G, Smith AD. Cerebral amyloid angiopathy, subcortical white matter disease and dementia: literature review and study in OPTIMA. Brain Pathol. 2015 Jan;25(1):51-62. doi: 10.1111/bpa.12221. PMID: 25521177; PMCID: PMC8028928.

111. Attems J, Quass M, Jellinger KA, Lintner F. Topographical distribution of cerebral amyloid angiopathy and its effect on cognitive decline are influenced by Alzheimer disease pathology. J Neurol Sci. 2007 Jun 15;257(1-2):49-55. doi: 10.1016/j.jns.2007.01.013. Epub 2007 Feb 15. PMID: 17306303.

112. Planton M, Raposo N, Albucher JF, Pariente J. Cerebral amyloid angiopathy-related cognitive impairment: The search for a specific neuropsychological pattern. Rev Neurol (Paris). 2017 Nov;173(9):562-565. doi: 10.1016/j.neurol.2017.09.006. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28993004.

113. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. Stroke. 2018 Feb;49(2):491-497. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016990. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29335334; PMCID: PMC5892842.

114. Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, Baron JC, Pasi M, Albucher JF, Banerjee G, Barbato C, Bonneville F, Brandner S, Calviere L, Caparros F, Casolla B, Cordonnier C, Delisle MB, Deramecourt V, Dichgans M, Gokcal E, Herms J, Hernandez-Guillamon M, Jäger HR, Jaunmuktane Z, Linn J, Martinez-Ramirez S, Martínez-Sáez E, Mawrin C, Montaner J, Moulin S, Olivot JM, Piazza F, Puy L, Raposo N, Rodrigues MA, Roeber S, Romero JR, Samarasekera N, Schneider JA, Schreiber S, Schreiber F, Schwall C, Smith C, Szalardy L, Varlet P, Viguier A, Wardlaw JM, Warren A, Wollenweber FA, Zedde M, van Buchem MA, Gurol ME, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Smith EE, Werring DJ, Greenberg SM. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. Lancet Neurol. 2022 Aug;21(8):714-725. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00208-3. PMID: 35841910; PMCID: PMC9389452.

115. . Leurent C, Goodman JA, Zhang Y, He P, Polimeni JR, Gurol ME, Lindsay M, Frattura L, Sohur US, Viswanathan A, Bednar MM, Smith EE; Ponezumab Trial Study Group; Greenberg SM. Immunotherapy with ponezumab for probable cerebral amyloid angiopathy. Ann Clin Transl Neurol. 2019 Mar 18;6(4):795-806. doi: 10.1002/acn3.761. PMID: 31020004; PMCID: PMC6469253.

116. 47. Nelson PT, Pious NM, Jicha GA, Wilcock DM, Fardo DW, Estus S, Rebeck GW. APOE-ε2 and APOE-ε4 correlate with increased amyloid accumulation in cerebral vasculature. J Neuropathol Exp Neurol. 2013 Jul;72(7):708-15. doi: 10.1097/NEN.0b013e31829a25b9. PMID: 23771217; PMCID: PMC3715146.

117. Mo JJ, Li JY, Yang Z, Liu Z, Feng JS. Efficacy and safety of anti-amyloid-β immunotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. Ann Clin Transl Neurol. 2017 Oct 30;4(12):931-942. doi: 10.1002/acn3.469. PMID: 29296624; PMCID: PMC5740249.

118. Li W, Jin C, Vaidya A, Wu Y, Rexrode K, Zheng X, Gurol ME, Ma C, Wu S, Gao X. Blood Pressure Trajectories and the Risk of Intracerebral Hemorrhage and Cerebral Infarction: A Prospective Study. Hypertension. 2017 Sep;70(3):508-514. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09479. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28716992; PMCID: PMC5720155.

119. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006 Aug 10;355(6):549-59. doi: 10.1056/NEJMoa061894. Erratum in: N Engl J Med. 2018 Jun 13;:null. PMID: 16899775.

120. Ma C, Gurol ME, Huang Z, Lichtenstein AH, Wang X, Wang Y, Neumann S, Wu S, Gao X. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of intracerebral hemorrhage: A prospective study. Neurology. 2019 Jul 30;93(5):e445-e457. doi: 10.1212/WNL.0000000000007853. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31266905; PMCID: PMC6693427.

121. Lioutas VA, Beiser AS, Aparicio HJ, Himali JJ, Selim MH, Romero JR, Seshadri S. Assessment of Incidence and Risk Factors of Intracerebral Hemorrhage Among Participants in the Framingham Heart Study Between 1948 and 2016. JAMA Neurol. 2020 Oct 1;77(10):1252-1260. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1512. PMID: 32511690; PMCID: PMC7281354.

122. Saliba W, Rennert HS, Barnett-Griness O, Gronich N, Molad J, Rennert G, Auriel E. Association of statin use with spontaneous intracerebral hemorrhage: A cohort study. Neurology. 2018 Jul 31;91(5):e400-e409. doi: 10.1212/WNL.0000000000005907. Epub 2018 Jul 3. PMID: 29970405.

123. Shah F, Yazdani S, I'anson M, Nazir T. Cerebral amyloid angiopathy: an underdiagnosed cause of recurrent neurological symptoms. BMJ Case Rep. 2021 Apr 7;14(4):e235949. doi: 10.1136/bcr-2020-235949. PMID: 33827863; PMCID: PMC8030687.

124. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019 Sep 10;74(10):e177-e232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.010. Epub 2019 Mar 17. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2019 Sep 10;74(10):1429-1430. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2020 Feb 25;75(7):840. PMID: 30894318; PMCID: PMC7685565.

125. Gurol ME. Nonpharmacological Management of Atrial Fibrillation in Patients at High Intracranial Hemorrhage Risk. Stroke. 2018 Jan;49(1):247-254. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017081. Epub 2017 Dec 4. PMID: 29203684; PMCID: PMC5847291.

126. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21830957.

127. Vernooij MW, Haag MD, van der Lugt A, Hofman A, Krestin GP, Stricker BH, Breteler MM. Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. Arch Neurol. 2009 Jun;66(6):714-20. doi: 10.1001/archneurol.2009.42. Epub 2009 Apr 13. PMID: 19364926.

128. Zhuang L, Zhai L, Qiao S, Hu X, Lai Q, Fu F, Cheng L, Liu L, Liu X, Wang J. New cerebral microbleeds in AF patients on non-vitamin K oral anticoagulants or warfarin: One-year follow-up. Medicine (Baltimore). 2022 Feb 18;101(7):e25836. doi: 10.1097/MD.0000000000025836. PMID: 35363159; PMCID: PMC9282076.

129. Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg SM. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. Ann Neurol. 2004 Feb;55(2):250-6. doi: 10.1002/ana.10810. PMID: 14755729.

130. Theodorou A, Palaiodimou L, Safouris A, Kargiotis O, Psychogios K, Kotsali-Peteinelli V, Foska A, Zouvelou V, Tzavellas E, Tzanetakos D, Zompola C, Tzartos JS, Voumvourakis K, Paraskevas GP, Tsivgoulis G. Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: A Single-Center Experience and a Literature Review. J Clin Med. 2022 Nov 14;11(22):6731. doi: 10.3390/jcm11226731. PMID: 36431207; PMCID: PMC9692654.

131. Wu JJ, Yao M, Ni J. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: current status and future implications. Chin Med J (Engl). 2021 Feb 23;134(6):646-654. doi: 10.1097/CM9.0000000000001427. PMID: 33625036; PMCID: PMC7990003.

132. Chu S, Xu F, Su Y, Chen H, Cheng X. Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA)-Related Inflammation: Comparison of Inflammatory CAA and Amyloid-β-Related Angiitis. J Alzheimers Dis. 2016;51(2):525-32. doi: 10.3233/JAD-151036. PMID: 26890776.

133. Castro Caldas A, Silva C, Albuquerque L, Pimentel J, Silva V, Ferro JM. Cerebral Amyloid Angiopathy Associated with Inflammation: Report of 3 Cases and Systematic Review. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015 Sep;24(9):2039-48. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.015. Epub 2015 Jul 9. PMID: 26163888.

134. Theodorou A, Palaiodimou L, Safouris A, Kargiotis O, Psychogios K, Kotsali-Peteinelli V, Foska A, Zouvelou V, Tzavellas E, Tzanetakos D, Zompola C, Tzartos JS, Voumvourakis K, Paraskevas GP, Tsivgoulis G. Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: A Single-Center Experience and a Literature Review. J Clin Med. 2022 Nov 14;11(22):6731. doi: 10.3390/jcm11226731. PMID: 36431207; PMCID: PMC9692654.

135. Renard D, Tatu L, Collombier L, Wacongne A, Ayrignac X, Charif M, Boukriche Y, Chiper L, Fourcade G, Azakri S, Gaillard N, Mercier E, Lehmann S, Thouvenot E. Cerebral Amyloid Angiopathy and Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: Comparison of Hemorrhagic and DWI MRI Features. J Alzheimers Dis. 2018;64(4):1113-1121. doi: 10.3233/JAD-180269. PMID: 30010128.

136. Salvarani C, Morris JM, Giannini C, Brown RD Jr, Christianson T, Hunder GG. Imaging Findings of Cerebral Amyloid Angiopathy, Aβ-Related Angiitis (ABRA), and Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: A Single-Institution 25-Year Experience. Medicine (Baltimore). 2016 May;95(20):e3613. doi: 10.1097/MD.0000000000003613. PMID: 27196463; PMCID: PMC4902405.

137. Regenhardt RW, Thon JM, Das AS, Thon OR, Charidimou A, Viswanathan A, Gurol ME, Chwalisz BK, Frosch MP, Cho TA, Greenberg SM. Association Between Immunosuppressive Treatment and Outcomes of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. JAMA Neurol. 2020 Oct 1;77(10):1261-1269. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1782. PMID: 32568365; PMCID: PMC7309570.

138. Kuhn J, Sharman T. Cerebral Amyloid Angiopathy. 2023 Jun 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32310565.

139. Danve A, Grafe M, Deodhar A. Amyloid beta-related angiitis--a case report and comprehensive review of literature of 94 cases. Semin Arthritis Rheum. 2014 Aug;44(1):86-92. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.02.001. Epub 2014 Feb 11. PMID: 24636849.

140. Sharma N, Vyas S. Cerebral amyloid angiopathy. BMJ Case Rep. 2014 Feb 13;2014:bcr2013201558. doi: 10.1136/bcr-2013-201558. PMID: 24526193; PMCID: PMC3926405.

141. Lauria G, Gentile M, Fassetta G, Casetta I, Agnoli F, Andreotta G, Barp C, Caneve G, Cavallaro A, Cielo R, et al. Incidence and prognosis of stroke in the Belluno province, Italy. First-year results of a community-based study. Stroke. 1995 Oct;26(10):1787-93. doi: 10.1161/01.str.26.10.1787. PMID: 7570726.

142. . Regan JC, Partridge L. Gender and longevity: why do men die earlier than women? Comparative and experimental evidence. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013 Aug;27(4):467-79. doi: 10.1016/j.beem.2013.05.016. Epub 2013 Jun 22. PMID: 24054925.

143. Kolmos M, Christoffersen L, Kruuse C. Recurrent Ischemic Stroke - A Systematic Review and Meta-Analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021 Aug;30(8):105935. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105935. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34153594.

144. Frid P, Drake M, Giese AK, Wasselius J, Schirmer MD, Donahue KL, Cloonan L, Irie R, Bouts MJRJ, McIntosh EC, Mocking SJT, Dalca AV, Sridharan R, Xu H, Giralt-Steinhauer E, Holmegaard L, Jood K, Roquer J, Cole JW, McArdle PF, Broderick JP, Jimenez-Conde J, Jern C, Kissela BM, Kleindorfer DO, Lemmens R, Meschia JF, Rundek T, Sacco RL, Schmidt R, Sharma P, Slowik A, Thijs V, Woo D, Worrall BB, Kittner SJ, Mitchell BD, Petersson J, Rosand J, Golland P, Wu O, Rost NS, Lindgren A; Stroke Genetics Network (SiGN), the International Stroke Genetics Consortium (ISGC), and the MRI-Genetics Interface Exploration (MRI-GENIE) Study. Detailed phenotyping of posterior vs. anterior circulation ischemic stroke: a multi-center MRI study. J Neurol. 2020 Mar;267(3):649-658. doi: 10.1007/s00415-019-09613-5. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31709475; PMCID: PMC7035231.

145. Reijmer YD, van Veluw SJ, Greenberg SM. Ischemic brain injury in cerebral amyloid angiopathy. J Cereb Blood Flow Metab. 2016 Jan;36(1):40-54. doi: 10.1038/jcbfm.2015.88. PMID: 25944592; PMCID: PMC4758563.

146. Sveinbjornsdottir S, Sigurdsson S, Aspelund T, Kjartansson O, Eiriksdottir G, Valtysdottir B, Lopez OL, van Buchem MA, Jonsson PV, Gudnason V, Launer LJ. Cerebral microbleeds in the population based AGES-Reykjavik study: prevalence and location. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Sep;79(9):1002-6. doi: 10.1136/jnnp.2007.121913. Epub 2008 Feb 12. PMID: 18270235.

147. Mesker DJ, Poels MM, Ikram MA, Vernooij MW, Hofman A, Vrooman HA, van der Lugt A, Breteler MM. Lobar distribution of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. Arch Neurol. 2011 May;68(5):656-9. doi: 10.1001/archneurol.2011.93. PMID: 21555643.

148. Garg A, Ortega-Gutierrez S, Farooqui M, Nagaraja N. Recurrent intracerebral hemorrhage in patients with cerebral amyloid angiopathy: a propensity-matched case-control study. J Neurol. 2022 Apr;269(4):2200-2205. doi: 10.1007/s00415-021-10937-4. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35037138.

149. Seiffge DJ, Polymeris AA, Law ZK, Krishnan K, Zietz A, Thilemann S, Werring D, Al-Shahi Salman R, Dineen RA, Engelter ST, Bath PM, Sprigg N, Lyrer P, Peters N; TICH-2 Investigators. Cerebral Amyloid Angiopathy and the Risk of Hematoma Expansion. Ann Neurol. 2022 Dec;92(6):921-930. doi: 10.1002/ana.26481. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36054211; PMCID: PMC9804369.

150. Steiner T, Weitz JI, Veltkamp R. Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage in the Era of Reversal Agents. Stroke. 2017 May;48(5):1432-1437. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013343. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28400486.

151. Seiffge DJ, Polymeris AA, Law ZK, Krishnan K, Zietz A, Thilemann S, Werring D, Al-Shahi Salman R, Dineen RA, Engelter ST, Bath PM, Sprigg N, Lyrer P, Peters N; TICH-2 Investigators. Cerebral Amyloid Angiopathy and the Risk of Hematoma Expansion. Ann Neurol. 2022 Dec;92(6):921-930. doi: 10.1002/ana.26481. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36054211; PMCID: PMC9804369.

152. Li MCH, O'Brien TJ, Todaro M, Powell KL. Acquired cardiac channelopathies in epilepsy: Evidence, mechanisms, and clinical significance. Epilepsia. 2019 Sep;60(9):1753-1767. doi: 10.1111/epi.16301. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31353444.

153. Gilad R. Management of seizures following a stroke: what are the options? Drugs Aging. 2012 Jul 1;29(7):533-8. doi: 10.2165/11631540-000000000-00000. PMID: 22540349.

154. Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of young-onset dementia. Lancet Neurol. 2010 Aug;9(8):793-806. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70159-9. PMID: 20650401; PMCID: PMC2947856.

155. Kuruppu DK, Matthews BR. Young-onset dementia. Semin Neurol. 2013 Sep;33(4):365-85. doi: 10.1055/s-0033-1359320. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24234358; PMCID: PMC4033406.

156. Tisher A, Salardini A. A Comprehensive Update on Treatment of Dementia. Semin Neurol. 2019 Apr;39(2):167-178. doi: 10.1055/s-0039-1683408. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30925610.