

# DERLEME

## Review

### Yazışma adresi

Correspondence address

### Özlem TOTUK

Prof. Dr. İlhan Varank SUAM,  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Hamidiye Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı,  
Sancaktepe, İstanbul

totukozlem@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 07 Mart 2025

Kabul Tarihi / Accepted : 01 Eylül 2025

### Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as

### Totuk Ö, Şahin Ş.

Geç Yaş Demanslarında  
Yeni Nöropatolojik Tanımlar

Akd Tıp D 2026;12: 1-10

### Özlem TOTUK

Prof. Dr. İlhan Varank SUAM,  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Hamidiye Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı,  
Sancaktepe, İstanbul

### Şevki ŞAHİN

Prof. Dr. İlhan Varank SUAM,  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Hamidiye Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı,  
Sancaktepe, İstanbul

# Geç Yaş Demanslarında Yeni Nöropatolojik Tanımlar

## New Neuropathological Definitions in Late-Life Dementias

### ÖZ

#### Amaç

Nörodejeneratif hastalıklar, yaşlanmayla birlikte insidansı artan ve ilerleyici bilişsel işlev kaybına neden olan heterojen bir hastalık grubudur. Alzheimer demans (AD), en yaygın nörodejeneratif hastalık olarak bilinmekle birlikte, ileri yaş başlangıçlılarda son yıllarda benzer klinik semptomlarla seyreden ancak farklı patolojik mekanizmalara sahip yeni tanımlamalar ortaya konmuştur. Bu bağlamda, Limbik-Baskın Yaşla-İlintili TDP-43 Ensefalopatisi (LATE - Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy), Primer yaş-ilintili Tauopati (PART - Primary Age-Related Tauopathy), Yaşa Bağlı Tau Astrogliopatisi (ARTAG - Aging-Related Tau Astrogliopathy), Arjirofilik Tahıl Hastalığı (AGD - Argyrophilic Grain Disease) ve Globüler Glial Tauopati (GGT - Globular Glial Tauopathy) gibi patolojiler demans spektrumu içinde ayrı bir yer edinmiştir. Bu hastalıklar, AD ile örtüşen klinik semptomlar göstermekle birlikte, farklı protein birikimleriyle karakterizedir. LATE, öncelikli olarak TDP-43 protein birikimi ile tanımlanırken; PART ve AGD Tau proteinopatileri olarak kabul edilir. GGT ise glial hücrelerde yoğunlaşan Tau birikimi ile ayırt edilir. Nöropatolojik açıdan bakıldığında, bu hastalıkların AD'den ayrımı güç olup, özellikle amiloid-negatif Tauopatiler olan LATE ve PART'in yaygın olarak gözden kaçtığı bildirilmektedir. Yani sıra, AD'nin yüksek yanlış tanı oranı, bu nörodejeneratif süreçlerin tanısal değerlendirmelerinde ek zorluklar yaratmaktadır. Güncel literatürde, bu hastalıkların kesin tanısı yalnızca postmortem nöropatolojik incelemelerle mümkün olabilmektedir. Bununla birlikte, biyobelirteçlerin geliştirilmesi ve ileri görüntüleme tekniklerinin kullanımı, bu hastalıkların erken teşhis edilmesine ve AD'den ayırıcı tanısının yapılmasına olanak tanıyabilir. Bu derleme, ileri yaşta bellek bozukluğu ile ilişkili yeni tanımlanmış nöropatolojik süreçleri ele almakta; bu hastalıkların nöropatolojik özelliklerini, AD ile karşılaştırmalı analizlerini ve mevcut tanısal yaklaşımlarını kapsamlı bir şekilde tartışmaktadır. Gelecekte, bu hastalıkların patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, tanısal doğruluğun artırılmasını sağlayarak bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

### Anahtar Kelimeler

Nörodejenerasyon, Demans, İleri yaş, TDP 43, LATE, PART, ARTAG, AGD, GGT

## ABSTRACT

Neurodegenerative diseases are a heterogeneous group of disorders that increase in incidence with aging and lead to progressive cognitive decline. While Alzheimer's disease (AD) is recognized as the most common neurodegenerative disorder, recent years have seen the emergence of newly defined conditions that exhibit similar clinical symptoms but are driven by distinct pathological mechanisms. In this context, pathological entities such as Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy (LATE), Primary Age-Related Tauopathy (PART), Aging-Related Tau Astroglial Pathology (ARTAG), Argrophilic Grain Disease (AGD), and Globular Glial Tauopathy (GGT) have been identified as distinct components of the dementia spectrum. Although these diseases share overlapping clinical features with AD, they are characterized by different patterns of protein accumulation. LATE is primarily associated with the accumulation of TDP-43 protein, whereas PART and AGD are classified as Tau proteinopathies. GGT, on the other hand, is distinguished by the predominant accumulation of Tau within glial cells. From a neuropathological perspective, distinguishing these conditions from AD is challenging, and it has been reported that Tauopathies lacking amyloid deposition, such as LATE and PART, are frequently overlooked. Additionally, the high rate of misdiagnosis in AD further complicates the diagnostic evaluation of these neurodegenerative processes. According to the current literature, the definitive diagnosis of these conditions is only possible through postmortem neuropathological examinations. However, the development of biomarkers and the application of advanced imaging techniques may facilitate early diagnosis and enable their differentiation from AD. This review explores the newly recognized neuropathological processes associated with age-related memory impairment, providing a comprehensive discussion on their neuropathological characteristics, comparative analysis with AD, and current diagnostic approaches. In the future, a better understanding of the pathophysiology of these disorders may enhance diagnostic accuracy and contribute to the development of personalized therapeutic strategies.

## Key Words

Neurodegeneration, Dementia, Advanced age, TDP-43, LATE, PART, ARTAG, AGD, GGT

## GİRİŞ

Nörodejeneratif hastalıklar, yaşlanma ile birlikte artan; bilişsel işlev kaybı, motor bozukluklar ve nöropsikiyatrik semptomlarla karakterize bir hastalık grubudur. Alzheimer demans (AD), en yaygın nörodejeneratif hastalık olarak kabul edilse de, son yıllarda yapılan nöropatolojik çalışmalar, AD ile benzer klinik seyir gösteren ancak farklı proteinopatilere dayanan birçok hastalığın varlığını ortaya koymuştur. Özellikle ileri yaşta ortaya çıkan bu tablolardan en sık olan beş tanesi şunlardır: Limbik-Baskın Yaşla-İlintili TDP-43 Ensefalopatisi (LATE - Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy), Primer yaş-İlintili Tauopati (PART - Primary Age-Related Tauopathy), Yaşa Bağlı Tau Astroglialopatisi (ARTAG - Aging-Related Tau Astroglial Pathology), Arjirofilik Tahıl Hastalığı (AGD - Argrophilic Grain Disease) ve Globüler Glial Tauopati (GGT - Globular Glial Tauopathy). İleri yaşlı bireylerde AD ve diğer nörodejeneratif hastalıklarla sıklıkla karışabilen patolojiler olarak öne çıkmaktadır.

AD'nin klinik tanısının doğruluk oranının birçok merkezde %80'in altında olduğu bilinmektedir (1, 2). Yanlış tanı alan vakaların nöropatolojik incelemeleri, bazı bireylerde amiloid plak birikimi olmaksızın nörofibriler yumaklar (NFY) veya TDP-43 patolojisi bulunduğunu göstermektedir (2). Bu hastalıklar, hipokampal atrofi, limbik sistem disfonksiyonu ve bilişsel bozukluk ile karakterize olmalarına rağmen, AD'den farklı mekanizmalara sahiptir (2). LATE, TDP-43 birikimiyle ilişkiliyken, PART ve AGD gibi Tauopatiler, amiloid negatif olmalarıyla AD'den ayrılmaktadır. ARTAG ve GGT ise glial hücreleri etkileyen Tauopatiler olup, frontotemporal demans (FTD) ve motor sistem hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir.

Bu derleme, ileri yaşta bellek bozukluğuna yol açan yeni patolojik tanımlamaları ele alarak, bu hastalıkların nöropatolojik özelliklerini, AD ile karşılaştırmalarını, tanı kriterlerini ve olası biyobelirteç yaklaşımlarını tartışmayı amaçlamaktadır. Bu nörodejeneratif süreçlerin daha iyi anlaşılması, doğru tanıya ulaşmayı ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirmeyi mümkün kılabilir.

## Arjirofilik Tahıl Hastalığı (AGD)

Arjirofilik Tahıl Hastalığı (AGD), özellikle limbik sistem ve medial temporal lobda birikim gösteren, mikrotübül bağlanma bölgesinde dört tekrar içeren Tau izoformu (4R Tau :4-tekrar Tau) içeren nörodejeneratif bir hastalıktır (3). Yaşlanmayla ilişkili bir Tauopati olarak kabul edilen AGD, amigdala, hipokampus, entorhinal korteks ve anterior singulat girusu etkileyerek nöronal disfonksiyona yol açar (4). Ancak, demans gelişiminden ziyade nöropsikiyatrik belirtilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (3). Depresyon, huzursuzluk, agresyon ve sanrılar, AGD hastalarında sık görülen semptomlar arasındadır. Ayrıca, geç başlangıçlı depresyon, bipolar bozukluk ve psikotik bozukluklarla bağlantılı olabileceği öne sürülmektedir (3, 5).

Hastalık başlangıçta amigdala ve hipokampus CA1 bölgesinde Tau birikimi ile başlarken, ilerleyen evrelerde transeentorhinal korteks, subikulum, superior temporal girus

ve insular kortekse yayılabilir (6). Ağır vakalarda bazal gangliyonlar ve substantia nigra da etkilenecek ekstrapiramidal semptomlara neden olabilir (6). Bununla birlikte, Lewy cisimcikleri veya amiloid plaklar içermemesi, AGD'yi Alzheimer hastalığından ayıran temel özelliklerden biridir. Substantia nigra ve striatumdaki nöronal kaybın, bazı vakalarda parkinsonizm benzeri motor semptomlara yol açabileceği bildirilmektedir (6–8).

AGD, diğer Tauopatilerle ortak mekanizmalara sahip olsa da, genetik ve patolojik açıdan farklılık gösterir (9, 10). Örneğin, APOE ε4 alelinin AD riskini artırmasına rağmen, AGD üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir (4). Buna karşılık, APOE ε2 alleli AGD'de daha yaygın bulunmuş olup, AGD'nin genetik olarak farklı bir patolojiye sahip olabileceğini düşündürmüştür (4).

AGD'nin erken teşhisi ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisini daha iyi anlamak için biyobelirteç geliştirme ve nörogörüntüleme çalışmaları gereklidir. Özellikle amigdala ve limbik sistemdeki Tau birikimi, AGD'nin 'depresyon ve diğer nöropsikiyatrik bozukluklar' ile bağlantısını anlamak açısından önemli bir hedefdir. BOS biyobelirteçlerinde amiloid negatif, Tau pozitif, nörodejenerasyon ise değişken olarak saptanmıştır (4, 5).

Hastalığın spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Bellek bozukluğu için kolinesteraz inhibitörleri, nöropsikiyatrik belirtiler için ise psikofarmakolojik yaklaşımlar düşünülebilir.

### Primer Yaş-İlintili Tauopati (PART)

Primer Yaş-İlintili Tauopati (PART), NFY içeren, ancak belirgin amiloid plak birikimi bulunmayan bireylerde görülen 3R/4R Tauopatik değişiklikleri tanımlayan bir terimdir (11–13). AD ile bazı patolojik benzerlikler taşımasına rağmen, PART'ın ayrı bir Tauopati mi yoksa AD'nin erken bir evresi mi olduğu halen tartışmalıdır (11).

PART, genellikle 75 yaş ve üzeri bireylerde görülür ve hipokampus, amigdala, olfaktor sistem ve medial temporal lob gibi limbik sistem bölgelerinde NFY birikimi ile karakterizedir (11–13). Ancak AD'den farklı olarak neokortikal yayılımı sınırlıdır ve diffüz kortikal atrofi nadirdir (12). Bu nedenle amiloid-bağımsız bir Tauopati olarak kabul edilmektedir (12). PART patolojisinde belirgin demans gelişmeyebilir bu nedenle tanı otopsi ile konur (11, 12, 14). Bazı olgularda ise hafif bilişsel bozukluklar gözlemlenebilir (11, 12, 14). AD ile klinik farklılıkları arasında daha geç yaşta ortaya çıkması ve daha yavaş ilerlemesi yer almaktadır (11).

Başlangıçta neokorteksin tutulmadığı düşünülse de, son çalışmalarda minimal de olsa yayılım gösterebileceği bildirilmiştir (11, 12, 15). Ayrıca, hipokampus CA2 bölgesinin daha fazla etkilendiği, AD'den farklı bir patolojik özellik olarak öne çıkmaktadır (11).

Genetik çalışmalar, PART'ın AD'den farklı bir genetik profile sahip olduğunu ortaya koymuştur. APOE ε4 aleli, AD'de yaygın olarak bulunurken, PART'da nadirdir (11, 16). Buna karşılık, APOE ε2 aleli PART'ta daha yaygındır, bu da genetik ayrımı destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (16). APOE genotipleme, AD ile PART'ın ayırımında kullanılabilir (16). Ayrıca, PART'ın en önemli genetik belirteçlerinden biri, mikrotübül ilişkili protein Tau (MAPT) geninin H1 haplotipini taşımasıdır (12). Bu haplotip, progresif supranükleer felç (PSP), kortikobazal dejenerasyon (CBD) ve AGD gibi diğer Tauopatilerle de ilişkilidir.

PART, yaş ilişkili Tau astrogliopati (ARTAG) ve bazı frontotemporal demans (FTD) alt tipleriyle ortak özellikler gösterebilir (11). Bazı PART vakalarında TDP-43 patolojisi (%30'a kadar) saptanmıştır, ancak Lewy cisimcikleri nadirdir. NFY birikiminin yaşlanmanın doğal bir sonucu olup olmadığı konusu halen netlik kazanmamıştır (11, 13). Her ikisi de Tauopati olduğundan, PART'ın kronik travmatik ensefalopati (KTE) ile karşılaştırıldığı otopsi çalışmalarında, belirgin farklılıklar gözlemlenmiştir. PART'ta özellikle CA1/subikulum bölgesinde p-Tau (fosforile Tau) birikimi görülürken, KTE'de p-Tau birikimi CA3 ve CA4 bölgelerinde daha yoğundur (17). Ayrıca, KTE daha çok psikiyatrik semptomlarla ilişkilendirilirken, PART hafif bilişsel değişikliklerle seyretmektedir.

BOS biyobelirteçlerinde amiloid negatif, Tau pozitif, nörodejenerasyon ise değişkendir. PART'ın erken tanısı için Tau pozitron emisyon tomografisi görüntüleme gibi yöntemler üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Amiloid PET ile negatif, ancak Tau PET ile pozitif sonuç vermesi beklenmektedir (15).

Klinik olarak, PART'lı bireylerde hafif unutkanlık veya dikkat eksikliği gözlemlenebilir. Ancak, kişilik değişiklikleri ve belirgin bilişsel bozukluklar AD'ye kıyasla daha az görülmektedir (12).

PART'ın yaşlanmaya bağlı bilişsel süreçlerdeki rolünü ve AD ile farklarını netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle nörofibriler dejenerasyon, hipokampal skleroz, nöroinflamasyon, oksidatif stres ve astroglial fonksiyonların PART üzerindeki etkilerini anlamak, hastalığın patogenezini aydınlatmada önemli bir adım olacaktır (13, 14).

PART'ın spesifik bir tedavisi yoktur. Genellikle hafif bilişsel bozukluk evresinde kaldığından tedavi başlanması gerekmemektedir. Ancak demansa ilerlerse, asetilkolinesteraz inhibitörleri denenebilir (15).

### Limbik-Baskın Yaşla-İlintili TDP-43 Ensefalopati (LATE)

Limbik Baskın Yaş Bağlı TDP-43 Ensefalopatisi (LATE), 80 yaş üzeri bireylerde amnestik hafif bilişsel bozukluk ile başlayıp demansa ilerleyebilen bir nörodejeneratif hastalıktır (18, 19). Bu tablo, Transaktif Yanıt DNA Bağlayıcı Protein-43 (TDP-43) patolojisi ile karakterizedir.

TDP-43, RNA işlenmesi, taşınması, stabilizasyonu ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan 43 kDa'lık bir protein olup TARDBP geni tarafından kodlanmaktadır (20, 21). İlk olarak motor nöron hastalığı (MND) ve frontotemporal lobar dejenerasyon (FTD) hastalarında anormal birikim gösterdiği belirlenmiştir (19, 21).

LATE'in klinik tablosunda epizodik bellek kusurlarına ek olarak dil ve yürütücü işlev bozuklukları görülebilir (19). Ayrıca, nöropsikiyatrik bulguların sık eşlik ettiği bildirilmiştir (22).

Hipokampal skleroz, LATE hastalarında yaygın olarak görülen ve genellikle asimetric seyreden bir patolojidir (19, 21). Bu bireylerde bellek ve yönelim becerileri daha fazla etkilenmekte, ayrıca diyabet (DM) ve hipertansiyon (HT) gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak arterioskleroz sıklığı artmaktadır. Bilişsel düşüşün hızlı seyrettiği, ancak epileptik nöbetlerle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (23).

LATE hastalarında, özellikle amigdala, hipokampus ve orta frontal girusta TDP-43 birikimi ve atrofi tespit edilmiştir (18, 22, 24). Manyetik rezonans (MR) çalışmalarında, LATE ile ilişkili hipokampal atrofisinin AD'ye kıyasla daha belirgin olduğu gösterilmiştir (18, 19).

AD ile komorbid olmayan vakalarda, hastalığın daha yavaş ilerlediği bildirilirken, AD ile birlikte görüldüğünde daha hızlı seyreden ve kötü prognoza sahip bir klinik tablo oluşturduğu belirlenmiştir (22).

LATE'in vasküler patolojilerle, özellikle arka borderzone arteriosklerozu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (25). Ayrıca, kapiller serebral anjiopatinin LATE yükünü artıran önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (25).

Toplum temelli çalışmalarda, LATE'in %25 ila %40 oranında saptandığı ve Alzheimer hastalığı ile vasküler demansa ek olarak yaşlı bireylerde en sık görülen nöropatolojik süreçlerden biri olduğu gösterilmiştir (18, 19).

LATE tanısı, otopsi sonrası TDP-43 immünohistokimyasal olarak konulmaktadır. Klinik prezentasyonu, özellikle ileri yaş Alzheimer hastalığını taklit ettiği için, AD ile sıkça karıştırılmaktadır (21).

AD ilaç denemelerinin başarısız olmasının nedenlerinden birinin, yanlış AD tanısı almış LATE hastaları olabileceği öne sürülmektedir (18).

LATE patolojik olarak dört evrede sınıflandırılmaktadır. Evre 0: TDP-43 birikimi yoktur. Evre 1: TDP-43 sadece amigdala da birikmiştir. Evre 2: TDP-43 hipokampus ve entorhinal kortekse yayılmıştır. Evre 3: TDP-43 orta frontal girusa yayılmıştır (18, 19).

LATE ile ilişkili beş ana gen belirlenmiştir: GRN, TMEM106B, ABCC9, KCNMB2 ve APOE (18).

Özellikle ABCC9 geninin hipokampal skleroz ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (19).

Beyin omurilik sıvısı (BOS) biyobelirteçlerinde, LATE hastalarında amiloid ve Tau negatif bulunurken, nörodejenerasyon kanıtı varsa LATE olasılığı düşünülmelidir (19).

LATE için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. AD'de kullanılan bilişsel destekleyici tedavilerin (asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantin) LATE üzerindeki etkileri bilinmemektedir (19).

Hipokampal skleroz için nikorandil gibi ilaçlar denenmektedir (19). Nikorandil, ATP duyarlı potasyum kanallarını açarak ve nitrik oksit salınımını artırarak vazodilatasyon sağlayan bir 'anti-anjinal' ajandır. Aynı zamanda, iskemi tedavisinde kan-beyin bariyeri bütünlüğünü koruma ve reaktif oksijen türlerini azaltma mekanizmaları üzerinden nöroprotektif etkiler sunduğu öne sürülmektedir (26).

Diğer bir tedavi hedefi ise progranülin seviyelerinin artırılmasıdır (21). Genetik bazlı gelecek yaklaşımları arasında, özellikle ABCC9/SUR2 yolaklarının hedeflenmesi önerilmektedir (19).

LATE ve FTD, her ikisi de TDP-43 proteinopatisi olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak, TDP-43 birikiminin yerleşim bölgelerindeki farklılıklar nedeniyle, bu iki hastalığın klinik prezentasyonu, patolojik özellikleri ve seyri belirgin şekilde ayrılmaktadır.

LATE, öncelikle yaşlanma ile ilişkili bir patoloji iken, FTD'de genetik faktörler daha belirleyici bir rol oynamaktadır (27).

LATE, özellikle ileri yaş grubunda sık görülen ve AD ile klinik olarak kolayca karışabilen bir nörodejeneratif hastalıktır. Tanısal biyobelirteçlerin geliştirilmesi, kopatoloji analizi ve AD'yi taklit eden LATE vakalarının ayrıştırılması, hem klinik hem de araştırma alanında önemli ilerlemeler sağlayacaktır (18-20).

## Globüler Glial Tauopati (GGT)

Globüler Glial Tauopati (GGT), 4R Tau proteini içeren nadir bir nörodejeneratif hastalık olup, özellikle beyaz cevherdeki glial hücrelerde (astroisitler ve oligodendrositler) Tau birikimiyle karakterizedir (28-30). Tau protein agregatlarının globüler inklüzyonlar şeklinde birikmesi, GGT'yi diğer 4R Tauopatilerinden ayıran en belirgin özelliklerden biridir (30).

GGT, klinik semptomlarına göre üç alt tipe ayrılmaktadır (28):

**-Tip I:** Yalnızca frontotemporal bölgelere sınırlıdır ve FTD ile benzer bir klinik seyir gösterir.

**-Tip II:** Motor korteks ve kortikospinal traktusu etkileyerek motor nöron hastalığı belirtilerine yol açar.

**-Tip III:** Hem FTD hem de motor belirtileri içeren karma bir formdur.

Klinik olarak GGT, bilişsel bozukluk, davranış değişiklikleri, motor disfonksiyon, parkinsonizm, konuşma bozuklukları ve göz hareketlerinde anormallikler ile kendini gösterebilir (28, 29, 31). Alt motor nöron tutulumu, diğer primer Tauopatilere kıyasla daha siktir (29). Erken üst motor nöron bulgularının, GGT Tip III ile ilişkili olabileceği

belirtilmiştir (32).

GGT, özellikle beyaz cevherin belirgin şekilde etkilenmesiyle diğer Tauopatilerden ayrılır. Oligodendrositlerde globüler Tau inklüzyonlarının varlığı, hastalığın en belirgin histopatolojik bulgusudur (28). Ayrıca, subkortikal gri madde, bazal gangliyonlar ve motor korteks de etkilenebilir.

Görüntüleme çalışmalarında; Asimetrik temporal lob atrofisi sık görülmektedir. FDG-PET görüntülemesinde frontotemporal hipometabolizma tespit edilmiştir. Flor-Taucipir-PET analizleri, GGT'de Tau birikiminin temporal loblarda daha yoğun olduğunu, ayrıca PSP ve CBD ile farklı dağılım paternleri gösterdiğini ortaya koymaktadır (29). MRG bulguları arasında ise korpus kallozumda hipersinyal bandı, fokal atrofi, PSP kriterlerini karşılamayan orta beyin atrofisi ve periventriküler beyaz madde lezyonları yer almaktadır. Özellikle GGT Tip I ile ilişkilendirilen bu değişiklikler, tanıya yardımcı olabilir (34).

GGT'nin genetik temeli tam olarak aydınlatılmamış olsa da, bazı hastalarda MAPT H1/H1 haplotipi tespit edilmiştir. Ancak, kesin bir genetik risk faktörü henüz belirlenememiştir (28, 32).

GGT'nin 'prion benzeri' yayılım mekanizmalarıyla ilerleyebileceği düşünülmektedir. MAPT mutasyonları nadiren saptansa da, P301T, K317M ve IVS10+16 mutasyonları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (33).

GGT'nin erken tanısı, atipik parkinsonizm ve hızlı ilerleyen demans ile örtüşen klinik belirtiler nedeniyle zor olabilir (30). Hastalığın biyolojik belirteçlerinin belirlenmesi ve daha spesifik tanı kriterlerinin geliştirilmesi, GGT'nin ayırıcı tanısında önemli bir rol oynayacaktır.

GGT için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Bilişsel bozukluk için kolinesteraz inhibitörleri, motor semptomlar için spastisite tedavisi ve davranışsal ve psikiyatrik belirtiler için nöroleptikler ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) semptomatik tedavi seçenekleri arasındadır (33, 34).

### Yaş İlişkili Tau Astrogliopati (ARTAG)

Astroglial hücreler, beyin homeostazının korunması, kan-beyin bariyerinin oluşturulması, sinaptik fonksiyonların düzenlenmesi, iyon dengesinin sağlanması, merkezi sinir sistemi (MSS) hasarında iyileşme süreçlerinin desteklenmesi ve inflamasyon sırasında pro ve anti-inflamatuvar sitokinlerin üretilmesi gibi önemli işlevleri yerine getiren glial hücrelerdir (35).

Yaş İlişkili Tau Astrogliopati (ARTAG), 60 yaş ve üzeri bireylerde astroglial hücrelerde anormal fosforile Tau proteini birikimi ile karakterize edilen bir 4R (4-tekrarlı) izoformu içeren bir Tauopati türüdür (35–38). Normalde mikrotübülleri stabilize eden Tau proteini, anormal fosforilasyonu sonucunda toksik agregatlar oluşturarak nörodejenerasyona yol açabilir (35). ARTAG ile ilişkili astroglial Tau birikimi yalnızca normal yaşlanma sürecinde değil, aynı zamanda çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda da görülebilmektedir (35). Başlangıçta yalnızca fronto-

temporal lobar dejenerasyon (FTD) ile ilişkilendirilen ARTAG'nin, daha sonra Alzheimer hastalığı (AD), Parkinson hastalığı, Creutzfeldt-Jakob hastalığı, Huntington hastalığı ve kronik travmatik ensefalopati (CTE) gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda da bulunabileceği gösterilmiştir (35, 37). ARTAG, birincil Tauopatilerle birlikte görülebilse de, bağımsız bir patolojik süreç izlediği düşünülmektedir (36). Ancak, nörodejeneratif süreçleri hızlandırıp hızlandırmadığı veya bu süreçlerin bir sonucu olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır. ARTAG'nin bilişsel bozulmaya katkısı da tam olarak aydınlatılmamıştır (35, 36, 39).

Tau birikimi, dikenimsi (thorn-shaped) astroglial hücreler ve granüler/kaba (granular/fuzzy) astroglial hücreler gibi farklı morfolojik yapılarda gözlenebilir. Bu hüresel formlar, nöropatolojik süreçlerde farklı roller oynayabilir (35). ARTAG, Tau birikiminin yeri ve şekline bağlı olarak subpial, subependimal, perivasküler, beyaz cevher ve gri cevher olmak üzere beş farklı morfolojik alt tipe ayrılmaktadır (36, 38). Özellikle beyaz cevher ARTAG'nin, dil ve görsel-mekansal işlevlerde bozulma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (36,40).

Hastalık, temel olarak astroglial hücreleri etkileyen bir Tauopati olup, yaşlanma ile birlikte astrosit fonksiyonlarında değişikliklere yol açabilir. ARTAG gelişimiyle birlikte GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) ekspresyonunun azalması, süperoksit dismutaz 2 (SOD2) seviyelerinin artması ve aquaporin-4 (AQP4) ile connexin-43 (Cx43) gibi hüresel taşıma proteinlerinde değişiklikler gözlenmesi, astrositlerde belirgin bir fonksiyonel değişime işaret etmektedir (37, 38). Bu bulgular, ARTAG'nin yalnızca pasif bir nörodejeneratif süreç olmadığını, aksine aktif bir astrosit yanıtı olduğunu göstermektedir (38). Özellikle perivasküler ve subpial ARTAG'nin, kan-beyin bariyerinin bozulması ve beyin sıvı dinamiklerindeki değişikliklerle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, ARTAG'nin yalnızca Tauopatilerle sınırlı olmadığı, Tau dışındaki birçok proteinin de anormal fosforilasyonunu içerebileceği gösterilmiştir (37, 38).

Günümüzde ARTAG tanısı, yalnızca postmortem nöropatolojik incelemeler ile konulabilmektedir (39). BOS ve kan örneklerinden ARTAG'nin tespit edilmesine yönelik biyobelirteç geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Tau proteininin yanı sıra, astrosit fonksiyonlarını etkileyen diğer proteinlerin de ARTAG sürecine katkıda bulunduğu belirlenmiştir. ARTAG'nin nörodejeneratif hastalıklarla olan ilişkisi tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da, bazı araştırmalar nöroinflamasyon ve hüresel stres mekanizmaları aracılığıyla nörodejeneratif süreçleri hızlandırabileceğini öne sürmektedir. ARTAG için henüz spesifik bir tedavi bulunmamaktadır (35). Ancak, Tau hedefli immünoterapiler ve astrosit fonksiyonlarını düzenleyici tedaviler gelecekte potansiyel tedavi stratejileri olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle, Tau proteinine yönelik geliştirilecek tedavi yaklaşımlarında yalnızca nöronların

değil, astrositlerin de hedef alınması gerektiği vurgulanmaktadır (37). Geç yaş demansların klinik, patolojik farkları Tablo I' de gösterilmiştir.

(LATE: Geç Başlangıçlı Amnestik Demans, PART: Yaşlanmayla İlişkili Beyin Değişiklikleri ve Nörodejenerasyon, ARTAG: Yaşa Bağlı TDP-43 Proteinopatisi, AGD: Argrophilic Tahıl Hastalığı, GGT: Globular Glial Tauopati, AD: Alzheimer Demans.GRN: Granulin, TMEM 106B: Transmembrane Protein 106B, ABCC9: ATP Binding Cassette Subfamily C Member 9, APOE: Apolipoprotein E, MAPT H1: Microtubule-Associated Protein Tau Haplotip 1, APOE ε2: Apolipoprotein E Epsilon 2, MAPT mutasyonları: Microtubule-Associated Protein Tau Mutasyonları, APOE ε4: Apolipoprotein E Epsilon 4).

### Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Yaşlı bireylerde görülen nörodejeneratif hastalıkların ayırıcı tanısı, tanı yöntemlerinin yetersizliği, semptomların benzerliği ve kopatolojilerin yaygın olması nedeniyle oldukça zordur. LATE, PART, ARTAG, AGD ve GGT gibi hastalıklar, AD ve FTD ile bazı ortak patolojik özelliklere sahip olsa da, farklı moleküler mekanizmalara ve belirli beyin bölgelerine özgü patolojilere sahiptir. Özel-

likle LATE, AD'ye benzeyen klinik seyri nedeniyle sıklıkla yanlış tanı almakta ve bu hastalarda AD tedavileri etkili olmamaktadır.

AmiloidPET ve BOS biyobelirteçleri gibi nörogörüntüleme ve biyokimyasal testler, bu hastalıkların AD'den ayırımında önemli bir rol oynayabilir. Ancak, LATE gibi TDP-43 proteinopatisi içeren hastalıkların ve PART gibi amiloid-negatif Tauopatilerin tanısal biyobelirteçleri henüz geliştirilmemiştir. Bu durum, söz konusu hastalıkların yanlışlıkla AD olarak tanı alma riskini artırmaktadır. GGT gibi 4R Tauopatilerin motor sistem belirtileriyle seyretmesi, bu hastalıkların PSP ve CBD gibi diğer Tauopatilerden ayırt edilmesini zorlaştırmaktadır.

Gelecekte, nöropatolojik süreçlerin erken tanısına yönelik biyobelirteçlerin geliştirilmesi, AD ve diğer nörodejeneratif hastalıkların ayırıcı tanısında kritik bir rol oynayacaktır. Ayrıca, Tau ve TDP-43 hedefli terapötik yaklaşımlar yalnızca nöronları değil, astrositleri ve diğer glial hücreleri de kapsayacak şekilde geliştirilmeli, nöroinflamasyon gibi ikincil patolojik süreçler de dikkate alınmalıdır.

**Tablo 1.** Geç yaş için yeni nöropatolojik tanımlamaları yapılan beş hastalığın Alzheimer demans (AD) ile karşılaştırılması

Özellik	LATE	PART	ARTAG	AGD	GGT	AD
Ana Patolojik Protein	TDP-43	3R + 4R Tau	4R Tau	4R Tau	4R Tau	3R + 4R Tau ve Amiloid
Etkilenen Beyin Bölgeleri	Hipokampus, amigdala, frontal girus	Medial temporal lob, hipokampus	Beyaz ve gri cevher, subpial alanlar	Amigdala, hipokampus, limbik sistem	Beyaz cevher, subkortikal gri madde	Tüm korteks, hipokampus
Genetik Faktörler	GRN, TMEM106B, ABCC9, APOE	MAPT H1, APOE ε2	MAPT H1	MAPT H1, APOE ε2	MAPT mutasyonları nadir	APOE ε4
Klinik Özellikler	Hafif bilişsel bozukluk, demans, afazi	Hafif bilişsel değişiklikler	Hafif bilişsel bozukluk, nöroinflamasyon	Nöropsikiyatrik belirtiler, hafif demans	FTD + Motor bozukluklar	Demans, kişilik değişiklikleri
Nörofibriler Yumaklar (NFY)	Yok	Var (hipokampus, sınırlı yayılım)	Var (astroglial hücrelerde)	Var (limbik sistemde, nöronal)	Var (glial hücrelerde)	Yaygın kortikal yayılım
Amiloid Plaklar	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
BOS Biyobelirteçleri	Amiloid (-), Tau (-), TDP-43 (+)	Amiloid (-), Tau (+)	Amiloid (-), Tau (+)	Amiloid (-), Tau (+)	Amiloid (-), Tau (+)	Amiloid (+), Tau (+)
Hastalığın Seyri	AD'den daha yavaş ilerleyebilir	Genellikle yavaş ilerler	Yavaş ilerleyebilir	Nöropsikiyatrik belirtiler ön planda	Hızlı ilerleyebilir	Genellikle progresif kötüleşme
Tedavi Seçenekleri	Spesifik tedavi yok	Spesifik tedavi yok	Spesifik tedavi yok	Spesifik tedavi yok	Spesifik tedavi yok	Asetilkolinesteraz inhibitörleri, memantin, antiamiloid tedaviler

“(LATE: Geç Başlangıçlı Amnestik Demans, PART: Yaşlanmayla İlişkili Beyin Değişiklikleri ve Nörodejenerasyon, ARTAG: Yaşa Bağlı TDP-43 Proteinopatisi, AGD: Argyrophilic Tahıl Hastalığı, GGT: Globular Glial Tauopati, AD: Alzheimer Demans. GRN: Granulin, TMEM 106B: Transmembrane Protein 106B, ABCC9: ATP Binding Cassette Subfamily C Member 9, APOE: Apolipoprotein E, MAPT H1: Microtubule-Associated Protein Tau Haplotip 1, APOE ε2: Apolipoprotein E Epsilon 2, MAPT mutasyonları: Microtubule-Associated Protein Tau Mutasyonları, APOE ε4: Apolipoprotein E Epsilon 4).”

1. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71(4):266–73.
2. Jicha GA, Nelson PT. Hippocampal Sclerosis, Argyrophilic Grain Disease, and Primary Age-Related Tauopathy. *Contin Minneap Minn.* 2019;25(1):208–33.
3. Yoshida K, Hata Y, Ichimata S, Okada K, Nishida N. Argyrophilic grain disease is common in older adults and may be a risk factor for suicide: a study of Japanese forensic autopsy cases. *Transl Neurodegener.* 2023;12(1):16.
4. Raulin AC, Doss SV, Heckman MG, Craver EC, Li Z, Ikezu TC, Sekiya H, Liu CC, Martens YA, Rosenberg CL, Kuchenbecker LA, DeTure M, Reichard RR, Nguyen AT, Constantopoulos E, Larsen RA, Kounaves EK, Murray ME, Dickson DW, Petersen RC, Bu G, Kanekiyo T. Impact of APOE on amyloid and Tau accumulation in argyrophilic grain disease and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2024;12(1):25.
5. Nagao S, Yokota O, Ikeda C, Takeda N, Ishizu H, Kuroda S, Sudo K, Terada S, Murayama S, Uchitomi Y. Argyrophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2014;264(4):317-31.
6. Yokota O, Miki T, Nakashima-Yasuda H, Ishizu H, Haraguchi T, Ikeda C, Hasegawa M, Miyashita A, Ikeuchi T, Nishikawa N, Takenoshita S, Sudo K, Terada S, Takaki M. Pure argyrophilic grain disease revisited: independent effects on limbic, neocortical, and striato-pallido-nigral degeneration and the development of dementia in a series with a low to moderate Braak stage. *Acta Neuropathol Commun.* 2024;12(1):121.
7. Rawat P, Sehar U, Bisht J, Selman A, Culbertson J, Reddy PH. Phosphorylated Tau in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):12841.
8. Koga S, Murakami A, Soto-Beasley AI, Walton RL, Baker MC, Castanedes-Casey M, Josephs KA, Ross OA, Dickson DW. Diffuse argyrophilic grain disease with TDP-43 proteinopathy and neuronal intermediate filament inclusion disease: FTD with mixed Tau, TDP-43 and FUS pathologies. *Acta Neuropathol Commun.* 2023;11(1):109.
9. Koga S, Murakami A, Martin NB, Dickson DW. The frequency and distribution of TDP-43 pathology in argyrophilic grain disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2023;82(8):739–41.
10. Shi Y, Zhang W, Yang Y, Murzin AG, Falcon B, Kotecha A, van Beers M, Tarutani A, Kametani F, Garringer HJ, Vidal R, Hallinan GI, Lashley T, Saito Y, Murayama S, Yoshida M, Tanaka H, Kakita A, Ikeuchi T, Robinson AC, Mann DMA, Kovacs GG, Revesz T, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Scheres SHW. Structure-based classification of Tauopathies. *Nature.* 2021;598(7880):359–63.
11. Hickman RA, Flowers XE, Wisniewski T. Primary Age-Related Tauopathy (PART): Addressing the Spectrum of Neuronal Tauopathic Changes in the Aging Brain. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(9):39.
12. Kim D, Kim HS, Choi SM, Kim BC, Lee MC, Lee KH, Lee JH. Primary Age-Related Tauopathy: An Elderly Brain Pathology Frequently Encountered during Autopsy. *J Pathol Transl Med.* 2019;53(3):159–63.
13. Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, Arnold SE, Attems J, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, Gearing M, Grinberg LT, Hof PR, Hyman BT, Jellinger K, Jicha GA, Kovacs GG, Knopman DS, Kofler J, Kukull WA, Mackenzie IR, Masliah E, McKee A, Montine TJ, Murray ME, Neltner JH, Santa-Maria I, Seeley WW, Serrano-Pozo A, Shelanski ML, Stein T, Takao M, Thal DR, Toledo JB, Troncoso JC, Vonsattel JP, White CL 3rd, Wisniewski T, Woltjer RL, Yamada M, Nelson PT. Primary age-related Tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol (Berl).* 2014;128(6):755–66.
14. Wang X, Zhang L, Lu H, Wu JL, Liang HZ, Liu C, Tao QQ, Wu ZY, Zhu KQ. Primary age-related Tauopathy in a Chinese cohort. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2020;21(3):256–62.
15. Walker JM, White CL, Farrell K, Crary JF, Richardson TE. Neocortical Neurofibrillary Degeneration in Primary Age-Related Tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2022;81(2):146–8.
16. Robinson AC, Davidson YS, Roncaroli F, Minschull J, Tinkler P, Horan MA, Payton A, Pendleton N, Mann DMA. Influence of APOE genotype in primary age-related Tauopathy. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8(1):215.

17. Farrell K, Iida MA, Cherry JD, Casella A, Stein TD, Bieniek KF, Walker JM, Richardson TE, White CL, Alvarez VE, Huber BR, Dickson DW, Insausti R, Dams-O'Connor K; Part Working Group; McKee AC, Cray JF. Differential Vulnerability of Hippocampal Subfields in Primary Age-Related Tauopathy and Chronic Traumatic Encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2022;81(10):781–9.
18. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, Rademakers R, Alafuzoff I, Attems J, Brayne C, Coyle-Gilchrist ITS, Chui HC, Fardo DW, Flanagan ME, Halliday G, Hokkanen SRK, Hunter S, Jicha GA, Katsumata Y, Kawas CH, Keene CD, Kovacs GG, Kukull WA, Levey AI, Makkinejad N, Montine TJ, Murayama S, Murray ME, Nag S, Rissman RA, Seeley WW, Sperling RA, White CL 3rd, Yu L, Schneider JA. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain J Neurol.* 2019;142(6):1503–27.
19. Duong MT, Wolk DA. Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy: LATE-Breaking Updates in Clinicopathologic Features and Biomarkers. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2022;22(11):689–98.
20. Meneses A, Koga S, O'Leary J, Dickson DW, Bu G, Zhao N. TDP-43 Pathology in Alzheimer's Disease. *Mol Neurodegener.* 2021;16(1):84.
21. Zhang L, Chen Y, Liu M, Wang Y, Peng G. TDP-43 and Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:376.
22. Besser LM, Teylan MA, Nelson PT. Limbic Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy (LATE): Clinical and Neuropathological Associations. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2020;79(3):305–13.
23. Gauthreaux KM, Teylan MA, Katsumata Y, Mock C, Culhane JE, Chen YC, Chan KCG, Fardo DW, Dugan AJ, Cykowski MD, Jicha GA, Kukull WA, Nelson PT. Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy: Medical and Pathologic Factors Associated With Comorbid Hippocampal Sclerosis. *Neurology.* 2022;98(14):e1422–33.
24. Nag S, Schneider JA. Limbic-predominant age-related TDP43 encephalopathy (LATE) neuropathological change in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol.* 2023;19(9):525–41.
25. Agrawal S, Yu L, Kapasi A, James BD, Arfanakis K, Barnes LL, Bennett DA, Nag S, Schneider JA. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy neuropathologic change and microvascular pathologies in community-dwelling older persons. *Brain Pathol Zurich Switz.* 2021;31(3):e12939.
26. Owjifard M, Rahmani N, Mallahzadeh A, Bayat M, Borhani-Haghighi A, Karimi F, Namavar MR. Mechanism of action and neuroprotective role of nicorandil in ischemic stroke. *Heliyon.* 2024;10(4):e26640.
27. Robinson JL, Porta S, Garrett FG, Zhang P, Xie SX, Suh E, Van Deerlin VM, Abner EL, Jicha GA, Barber JM, Lee VM, Lee EB, Trojanowski JQ, Nelson PT. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy differs from frontotemporal lobar degeneration. *Brain J Neurol.* 2020;143(9):2844–57.
28. Kurdi M, Saeed Alghamdi B, Parfitt J, Cyn Ang L. Globular glial Tauopathy, a newly recognized white matter Tauopathy, with depression/anxiety disorder: report and review of classification. *Folia Neuropathol.* 2021;59(1):98–103.
29. Buciu M, Koga S, Pham NTT, Duffy JR, Knopman DS, Ali F, Boeve BF, Graff-Radford J, Botha H, Lowe VJ, Nguyen A, Reichard RR, Dickson DW, Petersen RC, Whitwell JL, Josephs KA. The many faces of globular glial Tauopathy: A clinical and imaging study. *Eur J Neurol.* 2023;30(2):321–33.
30. Hoag T, Koga S, Dickson DW, Kumar R. Globular glial Tauopathy presenting clinically as atypical parkinsonism with dementia: A clinicopathological case report. *Clin Park Relat Disord.* 2023;9:100210.
31. Josephy-Hernandez S, Brickhouse M, Champion S, Kim DD, Touroutoglou A, Frosch M, Dickerson BC. Clinical, radiologic, and pathologic features of the globular glial Tauopathy subtype of frontotemporal lobar degeneration in right temporal variant frontotemporal dementia with salient features of Geschwind syndrome. *Neurocase.* 2022;28(4):375–81.
32. Liu AJ, Chang JE, Naasan G, Boxer AL, Miller BL, Spina S. Progressive supranuclear palsy and primary lateral sclerosis secondary to globular glial tauopathy: a case report and a practical theoretical framework for the clinical prediction of this rare pathological entity. *Neurocase.* 2020;26(2):91–7.

33. Ferrer I, Andrés-Benito P, Zelaya MV, Aguirre MEE, Carmona M, Ausín K, Lachén-Montes M, Fernández-Irigoyen J, Santamaría E, Del Rio JA. Familial globular glial Tauopathy linked to MAPT mutations: molecular neuropathology and seeding capacity of a prototypical mixed neuronal and glial tauopathy. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2020;139(4):735–71.
34. Keller J, Kavkova A, Matej R, Cséfalvay Z, Rusina R. Corpus callosum hypersignals and focal atrophy: Neuroimaging findings in globular glial Tauopathy type I. *Eur J Neurol*. 2022;29(1):324–8.
35. McCann H, Durand B, Shepherd CE. Aging-Related Tau Astroglial Pathology in Aging and Neurodegeneration. *Brain Sci*. 2021;11(7):927.
36. Kovacs GG, Ferrer I, Grinberg LT, Alafuzoff I, Attems J, Budka H, Cairns NJ, Crary JF, Duyckaerts C, Ghetti B, Halliday GM, Ironside JW, Love S, Mackenzie IR, Munoz DG, Murray ME, Nelson PT, Takahashi H, Trojanowski JQ, Ansoorge O, Arzberger T, Baborie A, Beach TG, Bieniek KF, Bigio EH, Bodi I, Dugger BN, Feany M, Gelpi E, Gentleman SM, Giaccone G, Hatanpaa KJ, Heale R, Hof PR, Hofer M, Hortobágyi T, Jellinger K, Jicha GA, Ince P, Kofler J, Kövari E, Kril JJ, Mann DM, Matej R, McKee AC, McLean C, Milenkovic I, Montine TJ, Murayama S, Lee EB, Rahimi J, Rodriguez RD, Rozemüller A, Schneider JA, Schultz C, Seeley W, Seilhean D, Smith C, Tagliavini F, Takao M, Thal DR, Toledo JB, Tolnay M, Troncoso JC, Vinters HV, Weis S, Wharton SB, White CL 3rd, Wisniewski T, Woulfe JM, Yamada M, Dickson DW. Aging-related Tau astroglial pathology (ARTAG): harmonized evaluation strategy. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131(1):87–102.
37. Ferrer I, García MA, González IL, Lucena DD, Villalonga AR, Tech MC, Llorens F, Garcia-Esparcia P, Martinez-Maldonado A, Mendez MF, Escribano BT, Bech-Serra JJ, Sabido E, de la Torre Gómez C, Del Rio JA. Aging-related Tau astroglial pathology (ARTAG): not only Tau phosphorylation in astrocytes. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2018;28(6):965–85.
38. Kovacs GG, Yousef A, Kaindl S, Lee VM, Trojanowski JQ. Connexin-43 and aquaporin-4 are markers of ageing-related Tau astroglial pathology (ARTAG)-related astroglial response. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018;44(5):491–505.
39. Kovacs GG, Xie SX, Lee EB, Robinson JL, Caswell C, Irwin DJ, Toledo JB, Johnson VE, Smith DH, Alafuzoff I, Attems J, Bencze J, Bieniek KF, Bigio EH, Bodi I, Budka H, Dickson DW, Dugger BN, Duyckaerts C, Ferrer I, Forrest SL, Gelpi E, Gentleman SM, Giaccone G, Grinberg LT, Halliday GM, Hatanpaa KJ, Hof PR, Hofer M, Hortobágyi T, Ironside JW, King A, Kofler J, Kövari E, Kril JJ, Love S, Mackenzie IR, Mao Q, Matej R, McLean C, Munoz DG, Murray ME, Neltner J, Nelson PT, Ritchie D, Rodriguez RD, Rohan Z, Rozemuller A, Sakai K, Schultz C, Seilhean D, Smith V, Tacik P, Takahashi H, Takao M, Rudolf Thal D, Weis S, Wharton SB, White CL 3rd, Woulfe JM, Yamada M, Trojanowski JQ. Multisite Assessment of Aging-Related Tau Astroglial Pathology (ARTAG). *J Neuropathol Exp Neurol*. 2017;76(7):605–19.
40. Klotz S, Fischer P, Hinterberger M, Ricken G, Hönigschnabl S, Gelpi E, Kovacs GG. Multiple system aging-related Tau astroglial pathology with complex proteinopathy in an oligosymptomatic octogenarian. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol*. 2021;41(1):72–83.