

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ALZHEİMER HASTALIĞI VE HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK  
OLGULARINDA KORTEKS VE TÜM BEYİN VOLÜMÜ VE  
DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ  
KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülşah AKTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2011

TC  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ALZHEİMER HASTALIĞI VE HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK  
OLGULARINDA KORTEKS VE TÜM BEYİN VOLÜMÜ VE  
DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ  
KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülşah AKTAŞ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Emel ADA

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
İÇİNDEKİLER LİSTESİ.....	i
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖNSÖZ.....	ix
<b>ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>2</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>3</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>5</b>
2.1. Hafif Kognitif Bozukluk (HKB).....	6
2.2. Erken Evre AH.....	7
2.3. Ara Evre AH.....	7
2.4. İleri Evre AH.....	7
2.5. AH'nin Varyantları.....	7
2.6. Görüntüleme Hedefleri.....	8
2.7. Görüntüleme Yöntemleri.....	9
2.7.1. Yapısal Görüntüleme.....	9
2.7.2. Fonksiyonel Görüntüleme.....	10
2.7.3. Diğer Manyetik Rezonans Tetkikleri.....	10

2.7.3.1.Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme(DAG) ve Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG).....	11
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>22</b>
3.1. Görüntüleme Protokolü.....	23
3.2. Değerlendirme.....	24
3.3. İstatistiksel Analiz.....	27
<b>4. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....</b>	<b>28</b>
<b>5. BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
5.1. Volümetri Bulguları.....	29
5.2. DTG Bulguları.....	30
<b>6. TARTIŞMA.....</b>	<b>33</b>
<b>7. SONUÇ.....</b>	<b>41</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>42</b>
<b>9. EKLER.....</b>	<b>49</b>

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa

- Tablo 1.** AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarında gri cevher, beyaz cevher ve tüm beyin volümü ortalamaları ve standart sapmaları.....29
- Tablo 2:** AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarında gri cevher ,beyaz cevher ve tüm beyin volümü ile MMSE verilerinin istatistiksel analiz sonuçları (istatistiksel olarak anlamlı olan değerler koyu yazılmıştır).....30
- Tablo 3:** AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarında OD değerlerinin ortalama ve istatistiksel analiz sonuçları (istatistiksel olarak anlamlı olan değerler koyu yazılmıştır).....31
- Tablo 4:** AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarında FA değerlerinin istatistiksel analiz sonuçları (istatistiksel olarak anlamlı olan değerler koyu yazılmıştır).....32

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

- Şekil 1:** Difüzyon ağırlıklı spin eko Stejskal-Tanner görüntüleme puls sekansı: Uygulama süresi  $\delta$  ve uygulama aralığı  $\Delta$  olan, difüzyon ağırlıklı (GDiff) gradientleri her  $TE/2$  zaman diliminde uygulanmıştır. Difüzyon ağırlıklı sinyal, spin ekonun olduğu  $t = TE$  anında toplanmıştır. Difüzyon miktarı yalnızca GDiff,  $\delta$  ve  $\Delta$  parametrelerine bağlıdır,  $t1'$  den bağımsızdır. (RF: radyo frekansı; GM: frekans kodlama gradienti; GP: faz kodlama gradienti; GS: kesit belirleme gradienti).....12
- Şekil 2:** Ellipsoidlerle gösterilen diffüzyon biçimleri: Eigen değerler elipsoidin yarıçapını, eigen vektörler ise aksın yönelimini gösterir.a) izotropik difüzyon, b ve c) anizotropik difüzyon.....15
- Şekil 3:** Difüzyon tensörlerin renklerle gösterimi.....18
- Şekil 4:** Voksellerdeki eigenvektörlerin yönü göz önüne alınarak yolağın uzanımının tahmini.....19
- Şekil 5:** a) Sağlıklı kontrol b) HKB c) AH gruplarında, tüm beyin volümü ölçümünü gösteren örnek kesitler.....24
- Şekil 6:** a) Sağlıklı kontrol b) HKB c) AH gruplarında, gri cevher volüm ölçümünü gösteren örnek kesitler.....25
- Şekil 7:** DTG haritalarında, sağ frontal (R-FRO), sağ paryetal (R-PARY), genu, splenium, sağ anterior perikallosal (RA-PER-KAL), sağ posterior perikallosal (RP-PER-KAL), sağ anterior cingulat girus (RA-CİN), sağ posterior cingulat girus (RP-CİN) ve sağ hipokampus (R-HİPO) düzeylerinde ROI yöntemi ile beyaz cevherde FA değerlerinin ölçülmesi.....26

## KISALTMALAR

<b>AH</b>	: Alzheimer Hastalığı
<b>HKB</b>	: Hafif Kognitif Bozukluk
<b>FA</b>	: Fraksiyonel anizotropi
<b>OD</b>	: Ortalama difüzyon
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>PET</b>	: Pozitron emission tomography
<b>FDG-PET</b>	: Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi
<b>DTG</b>	: Difüzyon tensör görüntüleme
<b>APP</b>	: Amiloid prekürsör protein
<b>DSM-IVR</b>	: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition
<b>NINCDS-ADRDA</b>	: National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>SPECT</b>	: Single photon emission computed tomography
<b>MRS</b>	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
<b>H</b>	: Hidrojen
<b>NAA</b>	: N-asetil aspartat
<b>MI</b>	: Myoinositole
<b>Cr</b>	: Creatin
<b>DAG</b>	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
<b>MTG</b>	: Manyetizasyon transfer görüntüleme

<b>msn</b>	: Milisaniye
<b>sn</b>	: Saniye
<b>mm</b>	: Milimetre
<b><math>\mu\text{m}</math></b>	: Mikrometre
<b>D</b>	: Difüzyon katsayısı
<b>ADC</b>	: Apparent diffusion coefficient
<b>b</b>	: Gradientlerin süresi ve gücü
<b>RF</b>	: Radyo frekansı
<b>GM</b>	: Frekans kodlama gradienti
<b>GP</b>	: Faz kodlama gradienti
<b>GS</b>	: Kesit belirleme gradienti
<b><math>\varepsilon</math></b>	: Eigen vektör
<b><math>\lambda</math></b>	: Eigen değer
<b>RA</b>	: Rölatif anizotropi
<b>VR</b>	: Volume ratio
<b>EPI</b>	: Echo-planar imaging
<b>T</b>	: Tesla
<b>ROI</b>	: Region of interest
<b>VBM</b>	: Voxsel based morphometry
<b>CDR</b>	: Clinical dementia rating
<b>GDÖ</b>	: Geriyatrik depresyon ölçeği
<b>IR</b>	: Inversion recovery
<b>STIR</b>	: Short TI inversion recovery



<b>3D</b>	: Three dimensional
<b>GRE</b>	: Gradient echo
<b>FOV</b>	: Field of view
<b>TR</b>	: Repetition time
<b>TE</b>	: Echo time
<b>NEX</b>	: Number of excitation
<b>TSE</b>	: Turbo spin echo
<b>PACS</b>	: Picture archiving and communication system
<b>DICOM</b>	: Digital Imaging and Communication in Medicine
<b>PC</b>	: Personal computer
<b>LAVA</b>	: The Lesion Annotation and Volume Assessment Tool
<b>R-FRO</b>	: Sağ frontal
<b>L-FRO</b>	: Sol frontal
<b>R-PARY</b>	: Sağ paryetal
<b>L-PARY</b>	: Sol paryetal
<b>RA-PER-KAL</b>	: Sağ anterior perikallosal
<b>LA-PER-KAL</b>	: Sol anterior perikallosal
<b>RP-PER-KAL</b>	: Sağ posterior perikallosal
<b>LP-PER-KAL</b>	: Sol posterior perikallosal
<b>RA-CİN</b>	: Sağ anterior cingulat girus
<b>LA-CİN</b>	: Sol anterior cingulat girus
<b>RP-CİN</b>	: Sağ posterior cingulat girus

**LP-CiN** : Sol posterior cingulat girus

**R-HiPO** : Sağ hipokampüs

**L-HiPO** : Sol hipokampüs

## ÖNSÖZ

Bu çalışma vesilesi ile gerek tezimin planlanması sırasında gerek tüm analizlerin yapılması ve gözden geçirilmesi, gerekse eğitim sürecimdeki tüm çalışmalarımızda göstermiş olduğu anlayış ve yardımlarından dolayı tez danışmanım olan Prof. Dr. Emel Ada'ya; eğitimim boyunca mesailerimi paylaştığım Radyoloji Anabilim Dalı'nın kıymetli öğretim üyelerine, MRG çekimlerini gerçekleştiren tüm arkadaşlarıma, benimle fikirlerini paylaşan sevgili araştırma görevlisi dostlarıma, hasta profilimizin oluşmasında bize destek olan Nöroloji Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olan sevgili Prof. Dr. Görsev Yener'e ve Sinirbilimleri Anabilim Dalı'nda doktora öğrenci olan sevgili Pınar Kurt'a, ölçümlerimi evimdeki bilgisayarımda yapabilmem için MR görüntülerini defalarca external hard diskime yükleyen sistem yöneticilerimiz olan sevgili Pınar Payzın ve Özgür Özdemir'e, istatistik konusunda bilgisine başvurduğum Onkoloji Enstitüsü'nde öğretim üyesi olan sevgili Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a teşekkürlerimi ifade etmekten mutluluk duyarım.

Teşekkürün en büyüğü ise, bu tez vesilesi ile tanıdığım, teknik konularda günün her saatinde imdadıma koşan, beni her zaman motive eden, Sinirbilimleri Anabilim Dalı'nda doktora öğrencisi olan, arkadaşım ve kardeşim sevgili Berrin Çavuşoğlu'na.

Hayatım boyunca benden manevi desteklerini hiç esirgemeyen, tüm öğrencilik ve meslek hayatım boyunca her zaman bana güç veren, varlıklarıyla beni onurlandıran, biricik annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülşah Aktaş

# ALZHEİMER HASTALIĞI VE HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK OLGULARINDA KORTEKS VE TİM BEYİN VOLÜMÜ VE DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ, KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

## ÖZET

**AMAÇ:** Alzheimer hastalığı (AH) ve hafif kognitif bozukluk (HKB) tanısı almış olan hastalar ile sağlıklı kontrollerde, tüm beyin ve gri cevher volümleri ile beyaz cevherde fraksiyonel anizotropi (FA) ve ortalama difüzyonu (OD) karşılaştırmak.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Alzheimer hastalığı (26), hafif kognitif bozukluk (18) ve sağlıklı kontrol grubu (16) volumetrik MR ve Difüzyon tensor görüntüleme (DTG) ile değerlendirilmiştir. GRE 3D T1A koronal görüntüler üzerinden gri cevher ile tüm beyin volümü ölçümleri yapılmıştır. DTG incelemesinde ise ortalama difüzyon (OD) ve fraksiyonel anizotropi (FA) haritaları üzerinde, beyaz cevher üzerinden belirlenen noktalardan ölçümler yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

**BULGULAR:** Tüm beyin volümlerinde AH'de ve HKB'de kontrol grubuna kıyasla anlamlı azalma saptandı. AH grubu ile HKB grubu karşılaştırıldığında ise anlamlı fark saptanmadı. Gri cevher volümlerinde ise AH'de HKB'ye ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı azalma saptanırken, HKB grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı fark saptanmadı. OD değerlerinde AH ile kontrol grubu arasında splenium dışında tüm noktalarda; AH ile HKB grubu arasında bilateral hipokampus, bilateral anterior ve posterior perikallosal bölge ile sağ paryetal bölgede; HKB ile kontrol grubu arasında splenium ve bilateral posterior cingulat girus hariç diğer noktalarda anlamlı artış saptandı. FA değerlerinde AH ile HKB grubu arasında bilateral anterior perikallosal ve sol posterior perikallosal bölgede; AH ile kontrol grubu arasında splenium ve sağ anterior cingulat girus dışında tüm noktalarda; HKB ile kontrol grubu arasında ise tüm noktalarda anlamlı azalma bulundu.

**SONUÇ:** Tüm beyin ve gri cevher volüm ölçümleri ve DTG analizi gibi görüntüleme yöntemleri AH ile HKB ve HKB ile sağlıklı kontrol ayırımına katkı sağlamaktadır. Böylece bunlar AH ve HKB'nin erken tanısına ve hastalığın daha iyi tedavi edilmesine yardımcı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer hastalığı, hafif kognitif bozukluk, volumetri, difüzyon tensör görüntüleme

# EVALUATION OF CORTEX AND WHOLE BRAIN VOLUMES AND DIFFUSION TENSOR IMAGING FINDINGS IN ALZHEIMER'S DISEASE AND MILD COGNITIVE IMPAIRMENT CASES COMPARED TO CONTROL GROUP

## ABSTRACT

**Purpose:** To compare the whole brain and gray matter volume, fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) of white matter in patients who were clinically diagnosed as Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI) patients with a healthy control group.

**Method:** Alzheimer's disease (26), mild cognitive impairment (18) and healthy control (16) groups were evaluated by using Volumetric MR and Diffusion tensor imaging techniques. Gray matter and whole brain volumes were measured from GRE 3D T1A coronal images. Measurements were made over the determined points in the white matter from mean diffusivity (MD) and fractional anisotropy (FA) maps for DTI analysis. Results were examined statistically.

**Results:** Total brain volumes of AD and MCI were found to be decreased compared to the control group, but the difference between AD and MCI was not significant. Gray matter volumes of Alzheimer patients were significantly decreased but this is not significant in MCI according to the HC. MD was found to be significantly different in all points but not in splenium between AD and HC. In bilateral hippocampus, anterior and posterior pericallosal and right parietal points, MD values were different between AD and MCI. MD was found to be significantly higher in all points except splenium and bilateral posterior cingulate gyrus between MCI and HC. Bilateral anterior pericallosal and left posterior pericallosal white matter FA values were significantly different between AD and MCI. FA values were found to be significantly different in all points between MCI and HC, also between AD and HC except splenium and right anterior cingulate gyrus.

**Conclusion:** Imaging methods like whole brain and gray matter volume assessment and DTI contribute to differentiate AD and MCI, MCI and HC. So these can help to do early diagnosis and better management of the AD and MCI patients.

**Key Words:** Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, volume assessment, diffusion tensor imaging

# BİRİNCİ BÖLÜM

## 1.GİRİŞ ve AMAC

Alzheimer hastalığı (AH), önlenebilen, seyri ve klinik semptomların ortaya çıkması yavaşlatılabilen bir hastalıktır. Erken tanı ve tedaviyle kognitif fonksiyonların kaybı önemli derecede önlenebilmektedir. Son zamanlardaki çalışmalar prelinik evrede AH'nin önlenmesinin, tedavisinin veya rehabilitasyonunun çok önemli olduğunu göstermektedir (1).

Alzheimer hastalığı, kalp hastalıkları ve kanserden sonra sağlık hizmetlerinde maliyeti en yüksek 3. sırada olan hastalıktır (2). Gelişmiş ülkelerde ortalama yaşam süresinin artması sonucunda, yaşlı popülasyon ile ilişkili hastalıkların sıklığında da artış görülmektedir. Tüm nörodejeneratif hastalıklarda, özellikle de demansta, yaş en önemli risk faktörüdür. Demansın Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ekonomisine maliyeti yılda 100 milyar doların üzerindedir. Gelecek 20 yıl içinde demans insidansının iki katına çıkacağı ve maliyetin yılda 380 milyar doları geçeceği öngörülmektedir. Bu yüzden AH'nin patofizyolojisini ve etkin tedavi stratejilerini bulmaya yönelik önemli çabalar vardır (1,3).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET), hafif kognitif bozuklukta (HKB) ve AH'de klinik ölçümleri tamamlayıcı tetkiklerdir. MRG klinik kullanımda, AH'nin diğer patolojilerden ayrılmasında gereklidir. Difüzyon tensör görüntüleme (DTG), canlı nöral dokuda noninvaziv olarak su moleküllerinin difüzyonunu ölçerek, beyin beyaz cevher yolaklarının niceliksel bilgisini ve yönelim tahminini sağlaması sebebiyle önemli bir görüntüleme tekniğidir (4).

AH'de genellikle gri cevher etkilenir. Ancak DTG ile yapılan çeşitli çalışmalarda beyaz cevherde izotropik ve anizotropik difüzyon değişiklikleri saptanmıştır. Nöropatolojik çalışmalar, beyinde yaşamın geç dönemlerinde olgunlaşan beyaz cevher bölgelerinin, AH'nin erken aşamalarında etkilendiğini göstermektedir (5,6). Normal gelişim sırasının tersine ilerleyen bu dejeneratif süreç 'retrogenesis' olarak isimlendirilmiştir. Retrogenesis hipotezine göre hipokampüse komşu temporal beyaz cevherin hayatın geç dönemlerinde geliştiği ve AH'nin erken dönemlerinde etkilendiği gösterilmiştir (7).

Pek çok çalışma AH'de medial temporal lob değişiklikleri üzerine yoğunlaşmıştır (8). AH'de kontrol grubuna göre temporal, parahipokampal, prekuneal ve posterior cingulat

kortekste atrofi saptanmıştır (9-11). Paryetal lobun AH'deki rolü son zamanlarda dikkati çekmeye başlamıştır. Paryetal lobun diğer kesimlerine nazaran medial ve posterior kesimlerinin daha çok etkilendiği görülmüştür. Metabolik görüntüleme yöntemleri, yapısal ve fonksiyonel çalışmalar yapısal değişikliklerin medial temporal lobda, metabolik değişikliklerin ise posterior paryetal lobda görüldüğünü ortaya koymuştur. Bu farklılık patolojinin başlangıcı ve pik yapma zamanı arasındaki fark ile açıklanmıştır (12-15).

DTG, yaşa bağlı beyin değişikliklerini ve nörodejeneratif hastalıklardaki beyaz cevher değişikliklerini tanımlamada kullanılmaktadır (16). AH ile ilgili çalışmalar, retrogenesis teorisi ile uyumlu olarak beyaz cevherde geç myelinize olan bölgelerde değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur (7,17-19).

Erken tanı, erken alınan önlemler ve tedavi ile bu hastaların daha iyi bir yaşam kalitesine sahip olmaları sağlanabilmektedir. Bu çalışmada, tüm beyin ve gri cevher volümü ile beyaz cevherdeki diffüzyon değişiklikleri değerlendirilerek AH tanısında kantitatif MRG ve DTG bulgularının erken tanıya katkısı araştırılacaktır.

## İKİNCİ BÖLÜM

### 2. GENEL BİLGİLER

AH çok sık görülen bir nörodejeneratif hastalıktır. Yaşlılarda kognitif bozukluklara neden olur. Bu hastalık, entelektüel fonksiyonlarda progresif azalma ve günlük yaşam aktivitelerinde kademeli kayıp ile sonuçlanır. Alzheimer hastalarının % 90'ı geç başlangıçlı 'sporadik' AH'dir. Sadece % 10'unda 65 yaşından önce semptomlar ortaya çıkar. Alzheimer hastalığının % 2'si ailesel geçişlidir ve otozomal dominant genetik mutasyon nedeni ile olur. 3 otozomal dominant mutasyon tanımlanır (20). Bunlar:

- 1) kromozom 21'de amiloid prekürsör protein (APP) gen mutasyonu,
- 2) kromozom 14'de presenilin 1 gen mutasyonu,
- 3) kromozom 1'de presenilin 2 gen mutasyonudur.

Klinik ve nöropatolojik çalışmalar sayesinde, AH'nin patofizyolojisi ve progresyonu hakkındaki bilgiler artmıştır. Bu hastalık, sinaptik disfonksiyona, nöronal ve aksonal hasara yol açan  $\beta$ -amiloid ve Tau gibi proteinlerin, beyinde progresif anormal birikimi ile oluşur. Protein metabolik bozuklukları; oksidasyon, inflamasyon ve apoptozisi kapsayan çeşitli sekonder hücre ölüm mekanizmalarına yol açar. Nörobiyolojik değişiklikler, klinik semptomların ortaya çıkmasından yıllar önce ortaya çıkar (21,22).

Yaşayan kişilerde AH'nin klinik tanısı, olası AH olarak isimlendirilir. AH'nin kesin tanısı için beyin biyopsisi ya da otopsi yoluyla doku örnekleme gereklidir. Bu hastalıkta histopatolojik olarak, nörofibriler yumaklar ve senil plaklar normallere göre daha fazla görülür (23,24). The National Institute on Aging ve Reagan Research Institute çalışma grubu tarafından kognitif olarak normal olan yaşlı bireyler ve AH olan bireyler arasındaki bu histopatolojik sınırın kantitatif olduğu, kalitatif olmadığına dikkate alınması, AH'nin patolojik tanısı için klinik izlenimin önemi vurgulanmaktadır (25).

Klinik kriterlerin tanısal doğruluğu, standart olarak patolojik tanı kullanarak değerlendirilir. Bu yaklaşımın kusuru klinik ve patolojik bulguların mükemmel olarak korele olmamasıdır. Örneğin klinik olarak demansı olan bazı hastalar, AH için ya da diğer demans hastalıkları için gereken patolojik kriterleri karşılamamaktadırlar. Benzer biçimde yaygın



patolojik değişiklikler gösteren bazı AH'ler klinik olarak normal olabilmektedir. Bununla birlikte pratik uygulamada, altın standart olarak patoloji tanısı kabul edilir. Demans ve AH tanısında genellikle iki klinik sınıflama sistemi kullanılır.

1) DSM-IVR (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition) (26)

2) NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (27)

Tanıda kullanılan bu iki sınıflamanın klinik-patolojik korelasyon oranı % 75-90 gibi geniş bir spektrumu kapsamaktadır (28). Hastaların % 10-25'indeki klinik ve patolojik tanı arasında uyumsuzluk, AH'deki yapısal ve metabolik değişikliklerin presemptomatik fazda doğru olarak tanınması için görüntüleme bulgularının araştırılmasını motive eder.

Tanıda özellikle üç kriter gereklidir: medial temporal atrofi, temporoparyetal hipometabolizma ve anormal nöronal beyin omurilik sıvısı (BOS) marker'ları (tau ve/veya A  $\beta$  amiloid) (29).

Patolojik çalışmalar, AH'de nörodejenerasyonun entorinal kortekste başladığını daha sonra hipokampus, limbik sistem ve neokortikal bölgeleri kapsadığını göstermiştir.  $\beta$  amiloid proteinin ve nörofibriller yumakların birikimi oksidatif stres ve inflamasyon geliştirerek direkt ve indirekt nörotoksik etki göstermektedir (3,30).

## **2.1. Hafif Kognitif Bozukluk ( HKB)**

HKB, normal yaşlılar ile AH'ler arasında bir geçiş aşamasıdır. HKB olgularında demans henüz oluşmamıştır, halen fonksiyonel yaşam tarzlarına devam edebilirler ancak bir ya da daha fazla kognitif fonksiyonda anlamlı defisit bulunur ve demans gelişme riski artmıştır (31). HKB'nin AH'ye yıllık dönüşüm oranı % 12-15 düzeyindedir (32). HKB hastalarının yarısından fazlasında 5 yıl içinde demans geliştiği bildirilmektedir (33).

## **2.2. Erken Evre AH**

DSM-IVR kriterlerine göre demansın tanısında, hafıza bozukluğu ve bazı işlevsel bozukluklara ek olarak bir kognitif bölgede hasar olması gerekmektedir. Klasik olarak AH, kısa dönem ve epizodik hafıza bozukluğu olarak tanınır. Erken evre AH'de uzun dönem hafıza genellikle korunmuştur. İpuçları ve çoklu seçimler başlangıçta erişim sürecine yardım ederken, bu kompensatuar mekanizma kademeli olarak bozulur. Hatta erken evre sırasında biçimsel (formal) kognitif testler ek bozuklukları açığa çıkarır; somut düşünme eksikliği, eksik yargı, sözcük bulma eksikliği ve/veya üç boyutlu cisimleri kopyalama ya da saat çizme gibi görsel beceride hafif bozulma (34).

## **2.3. Ara Evre AH**

Önce anomik afazi (isimlendirememe) ortaya çıkar ve anlama azaldığında transkortikal duyusal afazi gelişir. Okurken ve tekrarlarken hecelerler. Görsel defisitler çok belirgindir. Yargı ve anlayış hızla bozulur. Uyku-uyanıklık siklusunda bozulma hastalığın bu evresinde ortaya çıkabilir. İştah değişiklikleri, özellikle de iştah kaybı görülür ve hastalar sıklıkla kilo kaybeder. Nöropsikiyatrik semptomlar; delüzyon, paronoya, hırsızlık, sadakatsizlik, halusinyasyon, ajitasyon, apati, distimi, irritabilite ve anksiyetedir (35).

## **2.4. İleri Evre AH**

Hastalar ileri evrede bilinen yüzleri tanıma yeteneği ve iletişim yeteneğini kademeli olarak kaybederler. Yemek yeme, yürüme gibi günlük yaşam aktivitelerinde ve temel aktivitelerde başarısızdırlar ve immobil duruma ulaşabilirler. Bu hastalar sıklıkla pnömoni, ürosepsis ya da immobilite ile ilişkili diğer komplikasyonlara yenik düşerler (36,37) .

## **2.5. AH'nin Varyantları**

Çok sayıda hasta bu klasik progresyona meydan okumaktadır ve AH'nin çok sayıda farklı formu gelişir (38). En yaygın olan AH'nin frontal varyantında; hastalarda yakın dönem hafıza kaybına ek olarak belirgin davranış ve kişilik değişiklikleri mevcuttur. Bu hastalar sıklıkla sabırsız ve alıngandır, düşüncesizce hareket ederler. Sözlü akıcılık ve peşinden

sürüklenme gibi frontal yönetici performans testleri bozuktur. Bu hastalarda frontal neokortekste çok yüksek miktarda nörofibriller yumak biriktiği gösterilmiştir (39).

Nörodejeneratif süreci durdurmak ve tersine çevirmek için kanıtlanmış tedaviler olmamasına rağmen, erken klinik çalışmalar ile, hastalığı değişikliğe uğraticı ilaçlar geliştirilmektedir (40,41). Bu yeni ilaçların klinik tedavide kullanılmaları oldukça yavaş olmaktadır çünkü bu ilaçların etkinliğini değerlendirebilmek için geniş hasta örnekleri ve uzun gözlem zamanı gereklidir. Birincil hedef risk altındaki kişileri ve orta evredeki hastaları saptamaktır. Hastalığın seyrini değiştiren tedavileri kapsayan çalışmalar için, risk altındaki bireyleri doğru olarak saptayabilen, hastalık başlangıcına ve ilerlemesine duyarlı görüntüleme işaretlerine ihtiyaç vardır. Nöroradyolojik görüntüleme ölçümleri ile kan ve BOS'da ölçülen biomarker'lar tamamlayıcı tetkiklerdir. Örnekleme hacmini ve gözlem zamanını azaltır. Geçiş sürecini hızlandırır (42).

## **f2.6. Görüntüleme Hedefleri**

- 1) Olası AH'de potansiyel olarak geri dönüşümlü demans nedenini dışlamak
- 2) AH için risk faktörlerinin tanımlanması
- 3) Hastalığın evresinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın izlenebilmesi
- 4) Tedaviye yanıt verebilen durumların belirlenmesi

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) (43) ve florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) HKB ve AH'de klinik ölçümleri tamamlayıcı tetkiklerdir (44,45). MRG klinik kullanımda, AH'nin diğer patolojilerden ayrılmasında gereklidir. ( vasküler nedenler yada non-Alzheimer nörodejenerasyon gibi) Sonuç olarak MRG progresyonun değerlendirilmesinde gereklidir (Örn; atrofi oranı) . Tau proteini birikimi ve atrofi önce hipokampal traktuslarda olur ( entorinal korteks, hipokampus ve posterior singulat korteks). Erken nörolojik defisitler ile tutarlıdır. Geç dönemde nöronal kayıp ile ilişkili temporal , paryetal ve frontal atrofi izlenir. Hipokampal atrofi en iyi koronal T1A imajlarda değerlendirilmektedir (43).

## 2.7. Görüntüleme Yöntemleri

### 2.7.1. Yapısal Görüntüleme

Yapısal nöroradyolojik görüntüleme, beyin tümörleri, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali ve vasküler demans gibi kısmen değiştirilebilir ve geri döndürülebilir olan demans nedenlerinin AH'den ayırımında rutin olarak kullanılmaktadır. Demansın ilk değerlendirmesi sırasında yapısal görüntülemenin önemini gösteren çalışmalar vardır. Volüm ölçümleri ile yapılan yapısal nöroradyolojik değerlendirme özellikle ılımlı demans hastalarında görsel değerlendirmeden daha yüksek tanısal doğruluğa sahiptir (46).

AH'de, yapısal nöroradyolojik görüntüleme ile patolojik tutulumdan dolayı ortaya çıkan anatomik değişiklikler tanımlanmıştır (47). Nörofibriler patoloji, beyinde hiyerarşik bölgesel birikimi izleyen nöron kaybı ve kognitif yıkım ile ilişkilidir (48). Başlangıçta anteromedial temporal lobta ve limbik kortekste, hastalık ilerledikçe neokortekse yayılır. Bu patolojik tutulumun makroskopik sonucu nöron yoğunluğunda azalma ve atrofidir (49). Bu sebeple AH'de öncelikle anteromedial temporal lobta, özellikle de hipokampus ve entorinal kortekste anatomik görüntüleme bulguları araştırılmıştır.

Bilgisayarlı tomografi (BT)de anteromedial temporal lob hacim ölçümleri ile patolojik olarak doğrulanmış AH'nin % 80 - 95'inin saptanabildiği bulunmuştur (50). MRG ile hipokampus ve entorinal korteks volüm ölçümlerinin, medial temporal lob atrofisinin miktarını ölçmek için güvenilir ve tekrarlanabilir bir method olduğu saptanmıştır (51,52). Antemortem hipokampal atrofi, patolojik olarak konfirme edilmiş AH'ler için spesifik bulunmamıştır. Ancak MRG ile hipokampus volüm ölçümünün hastalığın patolojik evresi ile iyi korelasyon gösterdiği bulunmuştur ( $r = -0.63$ ;  $p = 0.001$ ) (53). Yapısal nöroradyolojik görüntüleme hastaların % 19-28'inde klinik tanıyı ve % 15 oranında da hasta yönetimini değiştirdiği saptanmıştır (54). MRG'de anteromedial temporal lob atrofisinin görsel olarak değerlendirilmesinin, klinik olarak onaylanmış AH'nin sağlıklı kontrollerden ayrılmasında, % 83-% 85 duyarlılığa, %96-% 98 özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur (54,55). Temporal lobun görsel olarak değerlendirilmesi, deneyimli ellerde AH'yi doğru bir şekilde ayırdı etse de, farklı klinik ortamlarda görsel değerlendirmenin hassas olmadığı kanıtlanmıştır. AH'nin tanısında rutin olarak kullanılan volümetri teknikleri klinik ortamda zaman alıcı ve külfetli olabilir. Ancak patolojik ilişki ve hipokampal volüm arasındaki korelasyon, hastalık progresyonu için

görüntüleme bulgusu olarak hipokampal volüm ölçümünün kullanılmasını cesaretlendirmektedir (55).

BT yada MRG ile tedavi edilebilir nedenlerin ayırt edilmesi amacıyla ilk değerlendirmede BT ya da MRG seçimi ile ilişkili kanıt yoktur. Klinik bulgulara göre beyin tümörü ya da subdural hematomdan şüphelenildiği zaman BT, vasküler demans kuşkusu mevcutsa vasküler değişikliklere yüksek duyarlılık gösteren bir görüntüleme yöntemi olan MRG seçilebilir (50).

### **2.7.2. Fonksiyonel Görüntüleme**

Single photon emission computed tomography (SPECT) ve pozitron emission tomography (PET), AH'de yaygın olarak incelenen iki fonksiyonel görüntüleme tekniğidir. AH olan hastalarda, PET ile bölgesel glukoz metabolizmasının ölçümü normal yaşlılara göre metabolik sapmaları gösterir. SPECT ile bölgesel perfüzyon ölçümü, normal yaşlılara göre temporal ve parietal lobdaki kan akımının azaldığını gösterir. AH'de SPECT ya da PET'in tanısal doğruluk oranının klinik kriterlerden daha yüksek olmadığı orta derecede bir kanıttır. Ancak her iki tekniğin, diğer demans sendromlarının (Lewy cisimleri ile demans ve frontotemporal demans) AH'den ayırt edilmesi için ümit verici olduğu bildirilmektedir (56).

PET klinik olarak doğrulanmış AH'yi normal yaşlılardan ayırt etmede SPECT'e göre daha yararlı bulunmuştur (56) .

### **2.7.3. Diğer Manyetik Rezonans Tetkikleri**

AH'nin tanısında oldukça yaygın olarak kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemi <sup>1</sup>H MRS (proton MR Spektroskopisi) dir. MRS, beyindeki <sup>1</sup>H protonu içeren metabolitlerden bilgi sağlar. Nöronal metabolit olan N-asetil aspartatın (NAA) myoinositole (MI) oranında azalmanın AH'yi normal kişilerden ayırd etmede % 83 duyarlılık, % 98 özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur (57). Bir başka çalışma frontal lobda NAA düzeyinde azalmanın, klinik olarak tanısı konmuş frontotemporal demans hastalarının AH'den ayrılmasında % 84 doğruluk oranına sahip olduğunu göstermiştir (58). İki <sup>1</sup>H MRS çalışması, HKB ve AH'de MI/ kreatin (Cr) oranının normal yaşlılardan daha yüksek olduğunu göstermiştir (59). Ayrıca klinik olarak doğrulanmış hastaların posterior cingulat girusundan yapılan ölçümlerde

NAA/Cr oranının AH'de normal yaşlılara göre düşük olduğu HKB'de değişmediği gösterilmiştir (60) . Böylece HKB hastalarında MI/Cr oranındaki artış ile, önemli bir hasar meydana gelmeden önce, AH gelişimi tahmin edilebilir. HKB hastalarında beyin görüntüleme bulguları ile patolojik korelasyonunu araştıran bir çalışma henüz yoktur (61).

Diğer kantitatif MR tekniklerinin(difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve manyetizasyon transfer görüntüleme (MTG) gibi tanısal doğruluk oranının, klinik değerlendirmeden daha düşük olduğu bildirilmektedir. Ayrıca fosfor MRS ve fonksiyonel MRG'nin, AH'de, tanısal doğruluk oranı ile ilgili kanıtlar yetersizdir (61) .

### **2.7.3.1.Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme(DAG) ve Difüzyon Tensör Görüntüleme(DTG)**

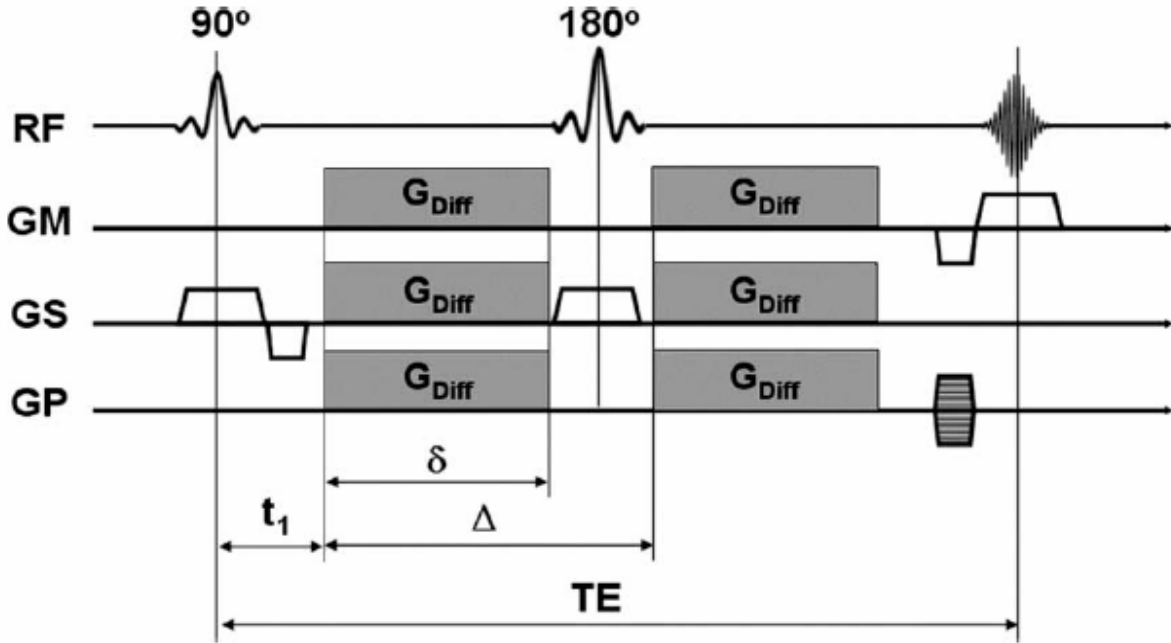
Moleküllerin termal enerjileri ile her yöne, gelişigüzel hareket etmelerine moleküler difüzyon ya da Brownian hareket denir. Bir sıvıdaki difüzyon, molekül ağırlığı, moleküller arası ilişki (viskozite) ve ortam ısısı ile ilişkili olarak değişir. Dokudaki hücresel yapı, kompartımanlar ve engeller yaratıp diffüze olan moleküllerin hareketini etkiler. Serbest su molekülleri ortalama 50 msn olan difüzyon süresince yaklaşık 10 µm yol kat eder ve bu sürede hücre membranı ve makromoleküller gibi maddelere çarpar, etkileşir ya da içinden geçer (62).

MRG, noninvaziv olarak, in vivo difüzyonu gözlemlememizi sağlar. Difüzyon ağırlıklı MR, moleküllerin tek bir yöndeki difüzyon hızı bilgisini gösteren bir yöntemdir. Moleküllerin difüzyon sonucu hareketi MR sinyalinde kayba yol açar, kaybın oranı difüzyon hızını göstermektedir. Difüzyon tensör MR tekniğinde ise moleküllerin hızı ile birlikte hareketin yönü de saptanmaktadır. DTG 1994 yılında, yeni bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır (4).

Difüzyon, difüzyon katsayısı (D) olarak tanımlanan bir katsayı ile belirtilir, bu katsayının birimi  $\text{mm}^2/\text{sn}$ 'dir. MR ile ölçülen difüzyon katsayısına “*görünür difüzyon katsayısı*” (apparent diffusion coefficient- ADC) adı verilir. Çünkü molekülün gerçek difüzyonunu değil, verilen ölçüm süresi içinde molekülün hücresel engellerle ilişkisini gösterir. Difüzyon ağırlıklı MR incelemede, difüzyona duyarlı gradientler kullanılarak moleküllerin difüzyon hızı ölçülebilir. Bu gradientlerin süresi ve gücü “b” etkeni olarak belirtilir ve birimi  $\text{sn}/\text{mm}^2$ 'dir. “b” etkeni, görüntüdeki difüzyon ağırlığını gösterir.  $b=0$  iken alınan görüntülerde difüzyonun etkisi görülmez ve görüntü T2 etkisiyle oluşurken, yüksek b

değerlerinde görüntüdeki difüzyon etkisi artmaktadır. Moleküller manyetik alandan diffüze olurken, geri dönüşümsüz spin değişimi olur ve ölçülen MR sinyali azalır. Difüzyon hızının, yani MR ile ölçülen görünür difüzyon katsayısının hesaplanması için difüzyona duyarlı gradient ile ve  $b=0$  durumunda iki ayrı inceleme yapılmalıdır. Bu iki incelemenin karşılaştırılması sonucunda ölçülen sinyal kaybı, gradient yönündeki difüzyonun sayısal ölçümünü verir .

Tüm MR sekansları moleküler difüzyona bir dereceye kadar duyarlıdır. Ancak DAG için özel sekanslar kullanılmaktadır. Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı; standart anatomik MR puls sekansına difüzyon gradient pulsları eklenerek elde edilir. En basit örnekle, spin eko MRG sekansına 180 derecelik puls öncesi ve sonrasına yerleştirilmiş iki difüzyon gradientinin eklenmesiyle bir Stejskal-Tanner puls sekansı yaratılmış olur (63). Böylece difüzyona daha duyarlı bir sekans elde edilmiş olur. (Şekil 1).



**Şekil 1:** Difüzyon ağırlıklı spin eko Stejskal-Tanner görüntüleme puls sekansı: Uygulama süresi  $\delta$  ve uygulama aralığı  $\Delta$  olan, difüzyon ağırlıklı (GDiff) gradientleri her  $TE/2$  zaman diliminde uygulanmıştır. Difüzyon ağırlıklı sinyal, spin ekonun oluştuğu  $t = TE$  anında toplanmıştır. Difüzyon miktarı yalnızca GDiff,  $\delta$  ve  $\Delta$  parametrelerine bağlıdır,  $t_1$ ' den bağımsızdır. (RF: radyo frekansı; GM: frekans kodlama gradienti; GP: faz kodlama gradienti; GS: kesit belirleme gradienti) (64).

Bu yöntemde ilk gradientte protonlarda faz değişimi oluşur, ikinci gradientte ise bu faz tersine çevrilir ve durağan protonlardaki faz değişimi sıfırlanır. Eğer protonlar, bu iki gradient arasındaki sürede ( $\Delta$ ) yer değiştirmişse, ikinci gradient ile ilk gradientin protona etkisi birbirini sıfırlayamayacak, bu protonlarda yer değişimiyle orantılı olarak faz farkı oluşacaktır. Faz farkına bağlı oluşan sinyal farkı, Stejskal–Tanner tarafından 1965’te tanımlanmış olan şu formülle hesaplanır:

$$S = S^{\circ} \exp(-bD) \quad (1)$$

S, faz farkına bağlı sinyal farkı,  $S^{\circ}$  ise  $b=0$  durumunda, yani difüzyonun etkisi olmadan ölçülen sinyal değerini belirtir. Bu formüllerden de hesaplayabileceğimiz gibi, sinyal, D’ye ve b etkenine bağımlı olarak azalacaktır. Hızlı devinim gösteren moleküllerde D değeri daha büyük olduğu için sinyal kaybı yavaş devinim gösterenlere göre daha fazla olacaktır.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde yalnızca uygulanan gradient yönündeki difüzyonun değeri ölçülür. Ancak difüzyon üç boyutlu bir hareket olduğu için her vokseldeki ortalama difüzyon büyüklüğünü ve yönünü hesaplamak için en az üç ortogonal planda ölçümler yapılmalıdır. Bir voksel içindeki toplam etki, bu vokseldeki su moleküllerinin yer değiştirme dağılımına bağlıdır. Bu dağılım, moleküllerin içinde bulunduğu ortamın özelliklerine bağlı olduğu için difüzyon katsayısı, biyolojik dokularda hareketin niceliğini, dokunun yapısını ve mimarisini yansıtmaktadır. Su molekülleri engellerle karşılaşmadığı zaman, moleküllerin hareket yönü belirsizdir. Tüm yönlere toplam vektörü eşit olan bu difüzyon çeşidine “*izotropik difüzyon*” adı verilir. Beyin omurilik sıvısında su moleküllerinin izotropik olarak hareket ettikleri kabul edilmektedir. İzotropik hareketin baskın olduğu dokularda, difüzyon karakteristiklerini ADC olarak adlandırılan tek bir birim ile tanımlamak yeterlidir (62).

Moleküler hareket her zaman her yönde aynı büyüklükte olmayabilir. Bu ayrılık ortamın fiziksel yapısından ya da ortamdaki anatomik engellerden kaynaklanabilir. Bu durumdaki harekete “*anizotropik difüzyon*” adı verilmektedir. Beyin dokusunda hareket, hücre zarları, makromoleküller, lifler, miyelin kılıfları ve traktuslar tarafından sınırlandırılabilir. Sinir hücrelerindeki anizotropik hareket için, aksonlara eşlik eden sıkı paketlenmiş myelin membranları, nöronlardaki difüzyonu kısıtlayan en önemli engeldir. Beyaz cevherdeki su moleküllerinin hareketi, traktuslara dik olan yönlerde yolaklara paralel olan yönlerden daha fazla kısıtlanır. Bunun sonucunda traktuslara paralel olan hareket hızlı olurken, traktuslara dik



yöndeki hareket en yavaş olandır (65). Beyaz cevher traktuslarında aksonların yoğunluğu, ortalama akson çapı, myelin kılıf kalınlığı ve traktusların yönleri gibi özellikler o dokudaki difüzyonu etkilemekte ve bize traktusların yapısı hakkında önemli bilgiler vermektedir.

ADC tek bir yöndeki difüzyon büyüklüğünü gösterdiği için anizotropik hareketin baskın olduğu sinir hücreleri, kas lifleri gibi dokularda difüzyonun özelliklerini tanımlamakta yetersiz kalır. Bu durumda her yöndeki hareketi ve bunlar arasındaki ilişkiyi tanımlamak için bir tensör belirtmek gerekmektedir ( $\underline{D}$ ) (66).

Difüzyon tensör görüntülemenin yeri sinir hücrelerinin yapısının incelenmesi ile sınırlı olmayıp, bu yöntemle kas hücreleri ve renal tübüllerle ilgili değerli veriler sağlanabilmektedir. DT-MRG tekniği bu özelliği ve noninvaziv oluşuyla görüntü analizinde önemli bir uygulamadır (64).

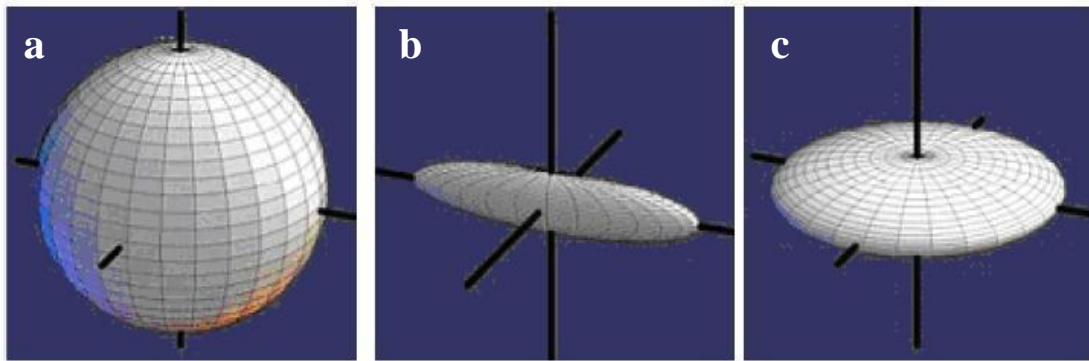
Tensör, karmaşık bir matematiksel işlemdir ve üçten fazla öğeye dayanarak tanımlanan bir vektör biçiminde gösterilir. Bu vektörü belirtmek için en az altı tane ayrı planda difüzyon ölçümü yapılması gerekmekte ve ölçümler sonucu elde edilen vektöre “difüzyon tensor” adı verilmektedir. Difüzyon tensor 3x3'lük bir matriste de tanımlanabilir.

$$\underline{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (2)$$

$$\underline{E} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (3)$$

Bu matris ortogonal planlardaki difüzyon gradientleri arasındaki ilişkiyi tanımlar. Bu matristeki diagonal elemanlar ( $D_{xx}$ ,  $D_{yy}$  ve  $D_{zz}$ ), ana yönlerde uygulanmış gradientler ile ölçülen difüzyon katsayılarını gösterir. Diğer elemanlar ( $D_{xy}$ ,  $D_{yx}$ ,  $D_{xz}$ ,  $D_{zx}$ ,  $D_{yz}$  ve  $D_{zy}$ ) ise

diğer akslardaki hareketleri gösterir. Simetri özelliklerine göre ( $D_{xy}=D_{yx}$ ,  $D_{xz}=D_{zx}$ ,  $D_{yz}=D_{zy}$ ) matriste toplam altı değer olup bu altı değer belirlenmesi için altı tensör ölçümü yapılması gerekmektedir. Bu matristeki üç ana yöndeki ( $D_{xx}$ ,  $D_{yy}$ ,  $D_{zz}$ ) difüzyon değerlerine “eigen değerleri” ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ ) adı verilmektedir ve her değer “eigen vektör” ( $\epsilon_1$ ,  $\epsilon_2$ ,  $\epsilon_3$ ) ile tanımlanan bir vektörü vardır. En büyük eigen değer ve vektör, o vokseldeki ana difüzyon yönünü belirler. Eigen değerler elipsoidin yarıçapını, eigen vektörler ise aksın yönelimini gösterir. Diffüzyon tensör verilerini göstermek için diffüzyon elipsoidleri de kullanılmaktadır. (Şekil 2) Elipsoidler, belirli bir diffüzyon süresinde, moleküllerin kapladığı üç boyutlu alanı temsil etmekte, biçimleri üç ana yöndeki tensöre göre yapılanmaktadır. Elipsoidler, eigen değerleri ve vektörlerinden hesaplanabilmektedir. İzotropik bir ortamda, her yöndeki tensör simetrik olacağı için sferik bir biçim elde edilecektir. Anizotropik bir hareket, elipsoid olarak görüntülenecektir, elipsoidin basıklığı hareketin anizotropisiyle doğru orantılı olacaktır. Elipsoidin uzun aksı eigen vektörlerinden en büyük olana paralel olacaktır. Tensörlerin geometrik biçimi, beyin dokusundaki yapıyı göstermekte olup elipsoidin aksı o vokseldeki beyaz cevher yollarına paralel konumdadır (67).



**Şekil 2:** Ellipsoidlerle gösterilen diffüzyon biçimleri: Eigen değerler elipsoidin yarıçapını, eigen vektörler ise aksın yönelimini gösterir. a) izotropik difüzyon, b ve c) anizotropik difüzyon (67).

Diffüzyon tensor ölçümleri bize geniş bir veri kümesi oluşturur. Bu veriler değişik matematiksel işlemler ile işlenir ve her vokseldeki doku mikroyapısı ve mimarisini gösteren üç temel belirteç verir (68,69). Bu üç DTG parametresi, tüm difüzyon tensör bilgilerinden elde edilebilir.

- OD(ortalama difüzyon) ya da ADC( ortalama elipsoid boyutu); moleküllerin yer değiştirmesi ile ilgilidir, izotropik difüzyonu en iyi tanımlayan veridir.
- Anizotropi derecesi( eksantrik elipsoid); ne kadar molekülün uzayda yer değiştirdiği ve mikroyapıların yönleri ile ilgilidir.
- Difüzyonun ana yönü( ana elipsoid eksen); difüzyon vektörlerinin en büyüğü tarafından belirlenir.

Tensör elementlerinin çeşitli kombinasyonları arasında, difüzyon tensörün formülü aşağıdaki gibidir.

$$\text{Tr}(\underline{D}) = D_{xx} + D_{yy} + D_{zz} \quad (70) \quad (4)$$

Ortalama difüzyon (OD) ya da diğer adıyla “görünür difüzyon katsayısı”sını hesaplamak için ana eigen değerlerin ortalaması alınır.

$$\text{OD} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (5)$$

Anizotropi derecelerini belirlemek için “fraksiyonel anizotropi” (FA) ve “görece (rölatif) anizotropi” (RA) değerleri kullanılmaktadır. FA difüzyon vektörünün anizotropik difüzyona bağlı kısmını, RA ise anizotropik difüzyonun izotropik difüzyona oranını temsil eder. Sık kullanılan bir diğer değer ise, “volum oranı” dır (volume ratio [VR] ). Bu değer, difüzyon elipsoidinin volumunun çapı elipsoidin en uzun çapına eşit olan bir kürenin, volumuna oranını temsil eder. FA değeri 0 ( izotropik difüzyon) ile 1 ( sonsuz anizotropi) arasında, RA degeri 0 ile  $\sqrt{2}$  arasında değişmektedir. VR değeri ise 1 ile 0 arasında değişmektedir. Bu endeksler bir kez tanımlandıktan sonra difüzyon tensör hesaplanmasına gerek kalmadan onları doğrudan difüzyon ağırlıklı görüntülerden değerlendirmek mümkündür (71).

Fraksiyonel anizotropi, RA ve VR değerleri arasında gürültü duyarlılığı, sinyal-gürültü oranlarını da içeren bazı karşılaştırmalar yapılmış ancak tutarsız sonuçlar

yayımlanmıştır (72). FA haritaları, daha ayrıntılı anizotropi bilgisi ve en yüksek sinyal-gürültü oranı içerir. VR haritalarında düşük ve yüksek anizotropi alanları arasındaki en güçlü kontrast sağlanır ancak gürültü artar ve anizotropi derecesi düşük olan alanlarda çözünürlük azalır. RA ise FA ve VR arasında yer almakta, iki değer özelliğini birleştirmektedir (73). RA, yüksek derecelerdeki anizotropi değişimlerine duyarlıdır, ancak beyaz maddedeki anizotropi düzeyi için FA değeri RA değerinden daha güvenilirdir (74).

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \left( \frac{\alpha_1 - \lambda^2 + \alpha_2 - \lambda^2 + \alpha_3 - \lambda^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2} \right)} \quad (6)$$

Bu değerlerden FA düşük, VR yüksek anizotropik difüzyona daha duyarlıken RA tüm anizotropi düzeylerine duyarlıdır. Bu ölçekler anizotropinin düzeyini belirttiği için anizotropi tiplerini belirtirken lineer, planar ve küresel anizotropi tanımlamaları da kullanılmaktadır.

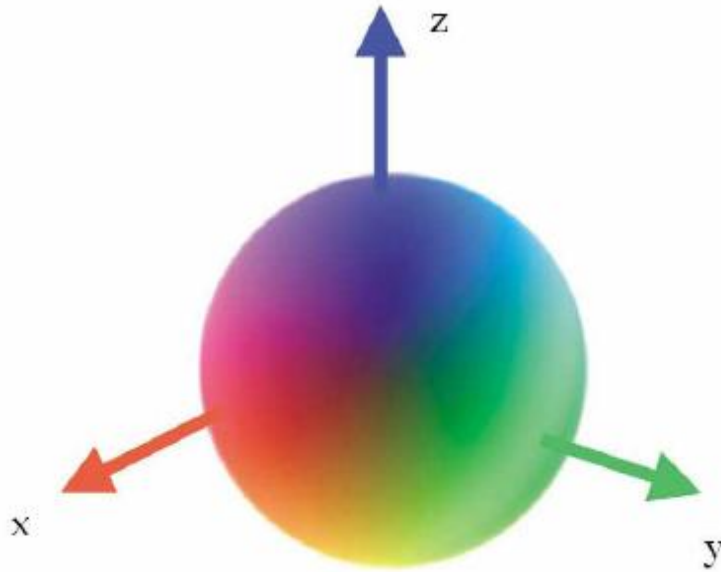
Difüzyon ağırlığı, ilke olarak her MR puls sekansına eklenebilmektedir. Difüzyon ağırlıklı sekanslar hareket artefaktına çok duyarlıdır. Moleküllerin mikrometreler ile ifade edilen hareketlerini ölçmek için kullanılan bu sekanslarda, hasta hareketi, hatta fizyolojik hareketler (solunum, kalp atımı) bile görüntü niteliğinde belirgin düşmeye yol açacaktır. Bu nedenle, kısa sürede görüntü alınmasına olanak sağlayan eko-planar görüntüleme (echo-planar imaging- EPI) sekansları yeğlenmektedir. Tek atımlı EPI sekanslarda, görüntüleme tek bir RF pulsu ile oluşturulmaktadır ve bu nedenle en hızlı görüntüleme yapılabilen sekansdır. Ancak bu sekanslar da görüntü distorsiyonuna ve duyarlılık artefaktlarına duyarlıdır, sinüsler gibi hava-doku birleşimine yakın yerlerde sinyal almak neredeyse olanaksızdır. EPI sekanslarında sinyal/gürültü oranı düşüktür ve oranı arttırmak için ya eksitasyon sayısını arttırmak ya da inceleme çözünürlüğünü azaltmak gereklidir. Eksitasyon sayısı arttırılırsa inceleme süresi uzayacaktır, çözünürlüğü azaltmak ise veri kaybına neden olacaktır. Manyetik gücü yüksek sistemler daha hızlı inceleme ve yüksek sinyal/gürültü oranı sağlar ancak klinik uygulamada çoğunlukla 1.5T cihazlar kullanılmaktadır. FA değerinin doğru olarak hesaplanabilmesi için sinyal/gürültü oranının en az 10/1 olması gerekmektedir (75).

Tensör değerinin hesaplanması için, en az yedi ölçüm yapılması gereklidir, bu ölçümlerin altısı ayrı yönlerde ve önceden belirlenen (b) etkenleriyle yapılırken son ölçüm, difüzyonun etkilerinin izlenmediği b=0 durumunda olmalıdır. Yön sayısının arttırılmasının

daha simetrik tensörlerin hesaplanması, gürültünün azaltılması, traktografinin daha doğru yapılabilmesi gibi kazanımları vardır.

Difüzyon tensör verileri çok sayıda bilgi içermektedir, bu nedenle her veriyi görsel olarak aynı yöntem ile temsil etmek zordur. Bu değerleri görüntülemek için birçok yöntem önerilmiştir ve kullanılmaktadır.

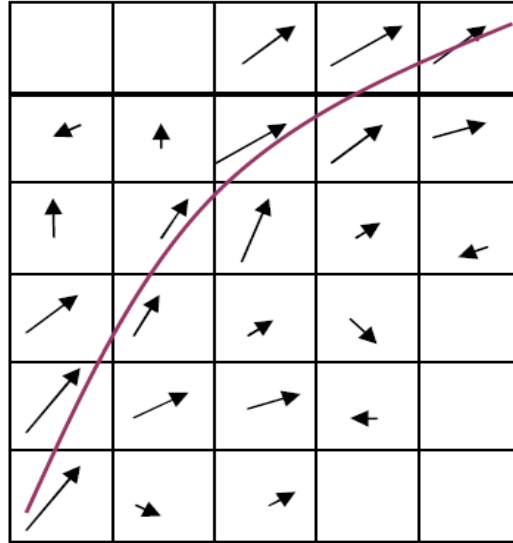
Bu yöntemleri temel olarak iki kümeye ayırabiliriz, birinci kümede vokseldeki değerler “renk kodlu” olarak gösterilir (Şekil 3). Bu yöntemde, verideki x,y,z yönündeki ana eigen vektör bileşenlerinden her biri, kırmızı-yeşil-mavi renk skalasındaki renklerden biriyle eşleştirilir. Rengin parlaklığı ise FA değeri ile belirlenir. En sık yapılan kırmızı ile sağdan sola, yeşil ile antero-posterior ve mavi ile superior-inferior doğrultulardaki vektörleri eşleştirmektedir (76).



**Şekil 3:** Difüzyon tensörlerin renklerle gösterimi (77)

Diğer kümede, her vokseldeki anizotropi yönü ve düzeyi geometrik biçimlerle belirtilmektedir. Bu biçim ok, ellipsoid ya da kombine biçimler olabilir. Bu biçimler renklerle kombine edilebilir (78).

Difüzyon tensör verileri, traktusların dağılımını gösterecek biçimde, traktografi olarak da gösterilebilir. Bu yöntemde, her vokseldeki difüzyon tensörünün o vokseldeki traktus yönü ile paralel olduğu varsayılarak traktusun üç boyutlu uzanımı tahmin edilir (Şekil 4). İzlenmek istenen beyaz cevher traktusu için önce bir başlangıç noktası belirlenir. Bu noktada ana eigen vektör yönü göz önüne alınarak, vektörün vokselden çıkış noktası, izleyen vokseli belirleyecek biçimde komşu sekiz vokselde birine doğru ilerlenip başlangıç noktasından geçen traktus her iki yönde izlenir. Bu işlem, istenen traktus uzunluğuna erişildiğinde ya da işlemin bitirilmesi için gerekli bir koşulla karşılaşana dek sürer. Traktografi işlemi, ulaşılan pikseldeki FA değeri 0.2 den az ise sona erer, çünkü bu vokselde difüzyon izotropik difüzyona yaklaşmıştır ve ilerleme yönünü belirleyecek bir vektör çizilemez. Traktografi işlemi, birbirini izleyen iki vektör arasındaki açı 45 dereceyi aştığında da sona erer. Traktusların kesiştiği, ayrıldığı ya da birleştiği noktalarda traktografinin doğru yönde sürdürülmesi zorlaşmaktadır çünkü birçok yöne doğru uzanan traktusları barındıran bir vokselde anizotropi planar bir hal almakta ve vektör küçülmektedir.



**Şekil 4:** Voksellerdeki eigenvektörlerin yönü göz önüne alınarak yolağın uzanımının tahmini

Difüzyon tensör görüntüleme verilerinin istatistiksel karşılaştırılmasında, elle çizilen “region of interest” (ROI) ya da “voxel based morphometry” (VBM) yöntemleri kullanılabilir. ROI yöntemi, kesitsel görüntü üzerinde incelenecek alanın araştırmacı tarafından çizilmesine dayanır. Çalışma öncesinde belli bir alan ile ilgili varsayım oluşturulmalı ve bu bölge üzerinde çalışılmalıdır. Diğer alanlar karşılaştırmanın dışında

birakılmaktadır. Ancak bu yöntemin sınırlamaları vardır, en önemlisi, alan çizimlerinin araştırmacılar arasında değişebileceği; hatta aynı araştırmacının ayrı zamanlarda alanı ayrı biçimde çizebileceğidir. Ayrıca, ardışık kesitler üzerine yapılan çizimler çok zaman almakta, aynı hasta kümesinde çok sayıda alanın karşılaştırılması ya da yüksek sayıda hasta içeren kümelerde araştırma yapmak zorlaşmaktadır. Yalnızca varsayımda belirtilen bölgenin çalışılması da ROI yönteminin kısıtlamalarından biridir. Bu yöntemle tüm beyin üzerinde çalışmak olası değildir. Voksel karşılaştırmalı analizlerde, bir deneğin görüntülerindeki tüm vokseller, diğer deneklerin görüntülerinde aynı koordinatta bulunan vokseller ile karşılaştırılır. Bu nedenle aynı koordinatlardaki bir voksel, tüm deneklerin görüntülerinde aynı anatomik bölgeye uymalıdır, yani eğer bir hastada, x, y ve z koordinatları ile tanımlanan voksel, talamusta bulunuyorsa, diğer hastalarda da aynı koordinatlardaki voksel, yine talamusa denk gelmelidir. Aynı vokselin ayrı hastalarda ayrı anatomik bölgeleri içermesi, analizin kusurlu olmasına yol açar. Bu uyumu sağlamak için, analizde ilk adım, MR görüntülerini bilgisayar ortamında normalize etmektir. Bu uygulamanın amacı görüntüler arasında hareket ya da biçim değişikliği sonucu oluşan ayrılıkları en aza indirmektir. Normalizasyon sonucunda, aynı düzeyden geçen tüm görüntüler standart bir model ile aynı anatomik haritaya uyar. Böylece hastalar arasındaki biçim değişikliklerinin karşılaştırmayı etkilemesi önlenir. ROI yöntemi ile karşılaştırıldığında, voksel karşılaştırmalı morfometri yöntemi, herhangi bir alanla kısıtlanmadan tüm beyinde karşılaştırma yapılmasına olanak vermektedir. Böylece, üzerinde daha önceden çalışılmamış bölgelerdeki değişimler de saptanabilmektedir. Bilgisayar ortamında ve hızlı uygulanabilen bu yöntemle, geniş hasta kümelerinde çalışma yapılabilmesine olanak sağlanmaktadır. Normalizasyon işleminin sonucunda karşılaştırma daha doğru olarak yapılmakta ve fizyolojik biçim değişikliklerinin hatalı sonuca yol açması önlenmektedir. Ancak voksel karşılaştırmalı yöntemde bu işlem için yazılmış programlar gerekmekte iken, ROI yöntemi, difüzyon tensör verilerini değerlendiren herhangi bir iş istasyonunda yapılabilir

DTG, canlı nöral dokuda su moleküllerinin difüzyonunu ölçerek, beyaz cevher yollarının yönelimini ve bütünlüğünü tanımlar (79).

Örneğin beyaz cevher yıkımı, retrogenesis hipotezi doğrultusunda myelin bozukluğuna neden olabilir, gri cevher patolojilerine sekonder olarak Wallerian dejenerasyon ve aynı zamanda lokal mikrovasküler değişiklikler ortaya çıkabilir. AH ve sağlıklı kontroller arasındaki farklı gruplarda OD'nin FA'dan daha duyarlı olduğu saptanmıştır (80). AH'nin

karmaşık bir patolojisi olması nedeni ile OD, epizodik bellekte FA'dan daha sensitif bir markerdir.

AH'nin mekanizması ile ilgili artan bilgiler, tedavi geliştirilmesini kolaylaştırmakta ve hastalık sürecini değiştirmektedir (81,82). Antiinflamatuvar ilaçlar, statinler, antioksidanlar, asetilkolinesteraz inhibitörleri, immunoterapi, nöroprotektif ajanlar (83) ve nörorejeneratif tedaviler hayvan modellerinde ümit veren sonuçlar göstermiştir (3). Ancak artan kanıtlar, nöronların fonksiyonunda ve canlılığında ortaya çıkan zararlı etkilerin, ilk klinik semptomlar ortaya çıkmadan yıllar önce başladığını göstermiştir. Bu preklinik evrede AH'nin etkin tedavisi çok etkilidir. Çünkü AH önlenebilir en azından klinik semptomların ortaya çıkması yavaşlatılabilir bir hastalıktır, kognitif fonksiyonlar korunabilir (84).



## ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

### **3. GEREK ve YÖNTEM**

Çalışmaya Ocak 2011 - Temmuz 2011 tarihleri arasında nöroloji polikliniğine başvuran, klinik değerlendirme ve nöropsikolojik testler sonucunda hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer hastalığı tanısı alan, beyin MRG ve beyin DTG incelemesi bulunan olgular dahil edildi. Araştırma retrospektif olarak planlanmış olup hasta dosyaları ve incelemeleri tarandı. Sağlıklı kontrol grubu olarak, 14.04.2011 tarih, 121-GOA protokol numarası ve 2011/ 12-15 karar numarası ile etik kurul onayı alınan " *Hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer hastalığı ile sağlıklı yaşlılarda olay ilişkili osilasyonlar, volümetrik manyetik rezonans görüntüleme ve nöropsikolojik testlerin kesitsel ve boylamsal olarak incelenmesi* " isimli çalışma için beyin MRG incelemesi yapılan sağlıklı gönüllülerin görüntüleri değerlendirme kapsamına alındı.

#### **Araştırmaya dahil olma kriterleri:**

1)Mini Mental Durum Testi ölçümlerinin;

- kontroller için 28-30/30,
- HKB için 24-28/30,
- AH için < 24 olması

2)Klinik Demansın Evrelendirilmesi Ölçeği (CDR) ölçümlerinin;

- kontroller için 0 (sıfır)
- HKB için 0.5,
- AH için 1, 2, 3 olması

#### **Hasta dışlama kriterleri:**

- Geriyatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) skoru 12 ve üzeri olanlar,
- Santral sinir sistemini aktif olarak etkileyen ilaç (benzodiazepinler vb.) kullanan,
- İnme yada travma geçirmiş, epilepsisi ya da bilişsel işlevleri etkileyen nöropsikiyatrik rahatsızlığı (şizofreni, bipolar bozukluk vb.) olan hastalar,

- MR ve DTG tetkikinin hareket artefaktlarına duyarlı olması nedeni ile diagnostik kalitede görüntülemesi olmayan hastalar ve metalik implant içeren olgular çalışma dışı bırakıldı.

AH tanısı alan 45 olgunun görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. Vasküler ve iskemik patoloji düşünülen 7 olgu, kraniotomi defekti olan 1 olgu, korpus kallozum agenezisi olan 1 olgu, hareket artefaktları nedeni ile 2 olgu, sekansları eksik olan 8 olgu değerlendirme dışı bırakıldı. Sonuç olarak 26 AH çalışmaya dahil edildi.

18 HKB olgusunda FA ve OD ölçümleri yapıldı. Bunlardan dört tanesinin görüntülerinde 3D T1 IR sekansı olmadığı için 14 HKB olgusunda volüm ölçümleri yapıldı.

16 sağlıklı olguda FA ve OD ölçümleri yapılmıştır. Bu olgulardan altı tanesinin görüntülerinde 3D T1 IR sekansı olmadığı için 10 sağlıklı olguda volüm ölçümleri yapıldı.

MMSE skor ortalaması AH'de  $18.83 \pm 6.545$  , HKB'de  $26.33 \pm 3.846$ , sağlıklı kontrol grubunda  $28.70 \pm 2.058$  olarak hesaplandı.

### 3.1. Görüntüleme Protokolü

Bütün hastalar 1.5 T MR Intera Achieva (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) cihazı ile değerlendirildi.

- MR-DTG ( difüzyon tensör görüntüleme) Parametreleri: Transvers STIR-EPI DT MR görüntüleri HEAD koil kullanılarak elde olunmuştur. FOV: 230 mm, RFOV: 90%, kesit sayısı: 24, tarama yüzdesi: 80, EPI faktör: 79, SENSE faktör: 2, kesit kalınlığı: 5 mm, gap: 0 mm, matriks: 112 x 128, b-faktör 0 ve  $1000 \text{ s/mm}^2$ , motion probing gradient: 6 axis, TR: 3464 ms, TE: 89 ms, NEX: 1, flip angle: 90, acquisition time: 45- 50 s
- 3D T1 GRE Görüntüleme Parametreleri: FOV: 230 mm, RFOV: 90%, kesit sayısı: 150, tarama yüzdesi: 70, SENSE faktör: 1.7, kesit kalınlığı: 1 mm, gap: 0 mm, matriks: 400x512, motion probing gradient: 3 axis; TR: 25 ms, TE: 30 ms, NEX: 1, flip angle: 30, acquisition time: 6 dk.
- 3D T1 IR Görüntüleme Parametreleri: FOV: 220 mm, RFOV: % 100, kesit sayısı: 70, tarama yüzdesi: 100, kesit kalınlığı: 2 mm, gap: 0 mm, matriks: 176 x 256, IR delay: 390 ms, TR:2016 ms, TE:14 ms, TSE faktör 5, NEX:1

### 3.2. Değerlendirme

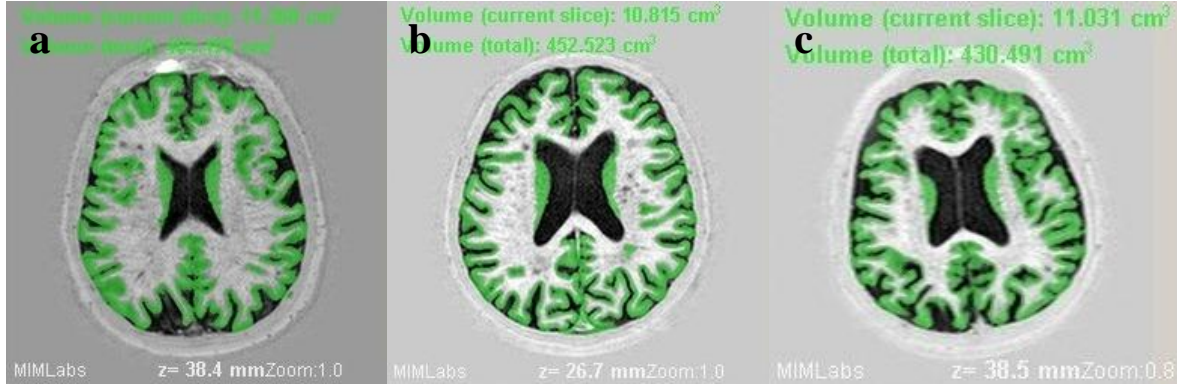
Çalışmaya dahil edilen hastaların PACS sistemindeki MR tetkiklerinin DICOM bilgileri volumetrik çalışma için Windows PC üzerinde LAVA (The Lesion Annotation and Volume Assessment Tool ) (Medical Image Mining Laboratories USA, New York) (www.mimlabs.com) programına, DTG için NordicIce (Nordic İmaging Lab AS, Bergen, Norway), (www.nordicimaginglab.com) difüzyon modülüne aktarılarak retrospektif olarak değerlendirildi.

Volum ölçümü için kullanılan yazılım programı (LAVA) ile kullanıcının gri ya da beyaz cevher tıklamasını takiben yarı otomatik olarak gri ya da beyaz cevher alanının veya istenilen bir anatomik yapının volumunu hesaplar. LAVA farklı boyutlarda 'silgi' ya da 'kalem' kullanarak, sınırların manuel olarak düzeltilmesine izin verir. Yarı otomatik ya da manuel işaretleme uygulandığı sürece her kesitte ve işaretlemede volum sürekli olarak güncellenir.

GRE 3D T1A koronal görüntüler üzerinden tüm beyin volümü ölçümleri yapıldı. Ventriküller, beyin sapı ve serebellum ölçümlere dahil edilmedi. IR 3D T1A aksiyel görüntüler üzerinden gri cevher volüm ölçümleri yapıldı. Yüzeysel ve derin tüm gri cevherin volümü hesaplandı. Gri cevher volümü ve tüm beyin volümü ölçüm değerleri AH, HKB ve kontrol gruplarında karşılaştırıldı.



Şekil 5: a) Sağlıklı kontrol b) HKB c) AH gruplarında, tüm beyin volümü ölçümünü gösteren örnek kesitler

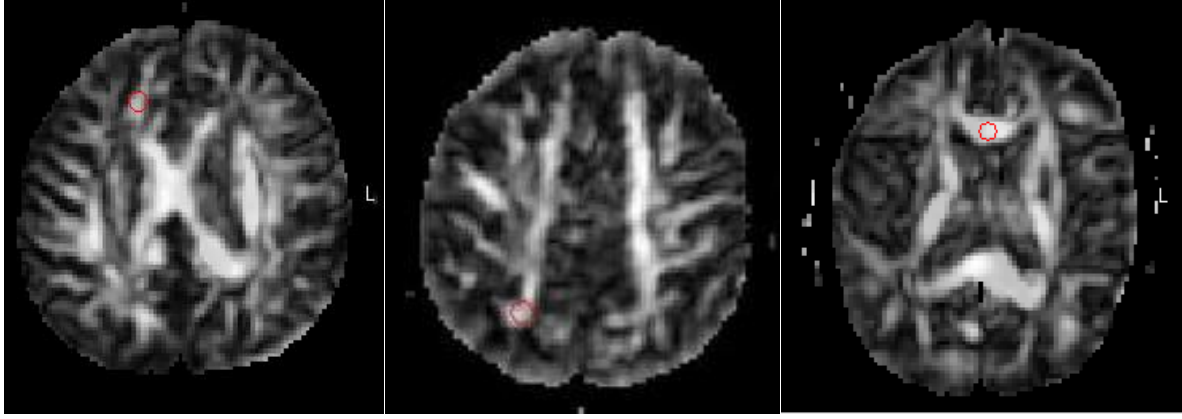


**Şekil 6:** a) Sağlıklı kontrol b) HKB c) AH gruplarında, gri cevher volüm ölçümünü gösteren örnek kesitler

DTG incelemesinde ise Ortalama Difüzyon (OD) ve fraksiyonel anizotropi (FA) haritaları üzerinde, beyaz cevherde belirlenen noktalardan ROI ( region of interest) yöntemi ile FA ve OD değerleri ölçül. Tanımlanan bölgelere, bilateral ve simetrik olarak, anatomik bölgelere göre çapları değişen, 10-15 piksel genişliğinde ROI'ler yerleştirildi. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Ölçüm yapılan bu alanlar:

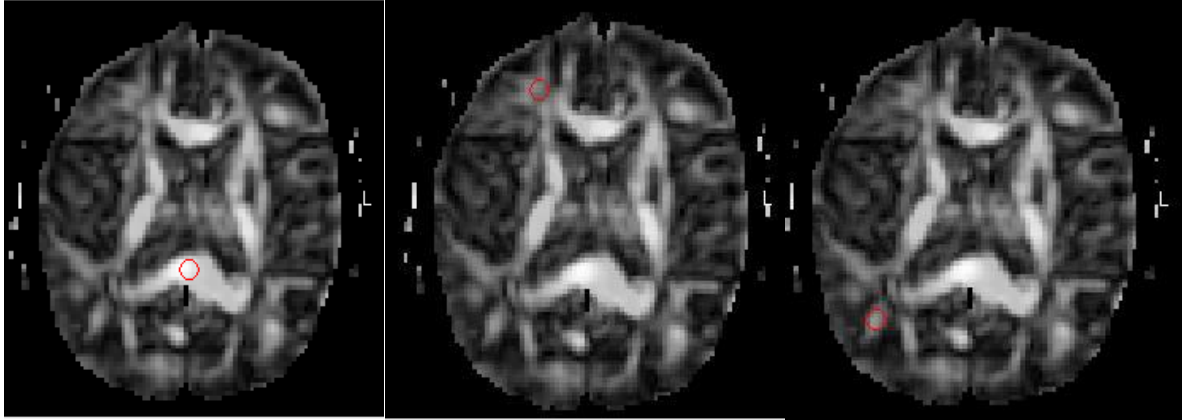
- Sağ frontal ( R-FRO), sol frontal ( L-FRO)
- Sağ paryetal ( R-PARY), sol paryetal ( L-PARY)
- Genu, splenium
- Sağ anterior perikallozal ( RA-PER-KAL)
- Sol anterior perikallozal ( LA-PER-KAL)
- Sağ posterior perikallozal ( RP-PER-KAL)
- Sol posterior perikallozal ( LP-PER-KAL)
- Sağ anterior cingulat girus ( RA-CİN)
- Sol anterior cingulat girus ( LA-CİN)
- Sağ posterior cingulat girus ( RP-CİN)
- Sol posterior cingulat girus ( LP-CİN)
- Sağ hipokampus ( R-HİPO)
- Sol hipokampus ( L-HİPO)



a) R-FRO

b) R-PARY

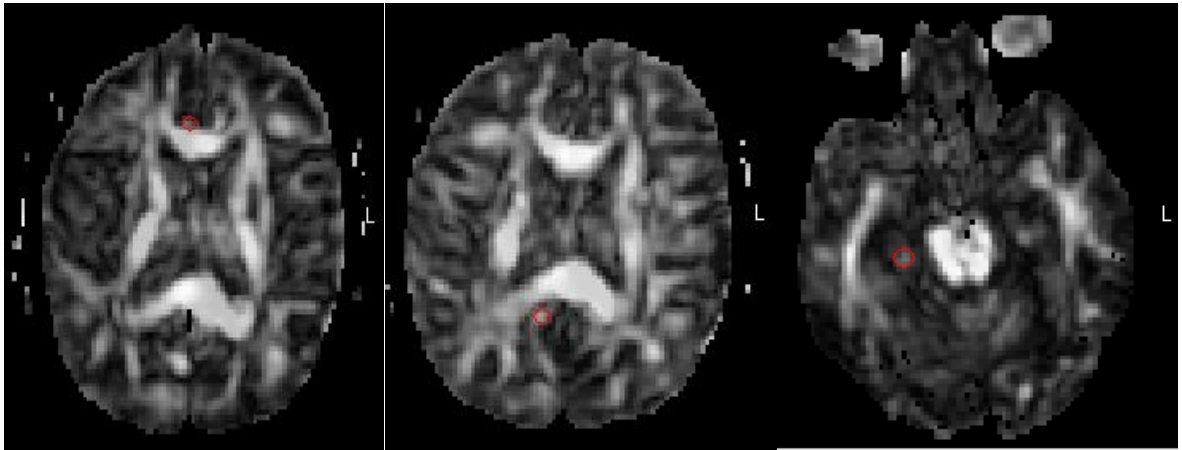
c) Genu



d) Splenium

e) RA-PER-KAL

f) RP-PER-KAL



g) RA-CiN

h) RP-CiN

i) R-HİPO

**Şekil 7:** DTG haritalarında, sağ frontal (R-FRO), sağ paryetal (R-PARY), genu, splenium, sağ anterior perikallosal (RA-PER-KAL), sağ posterior perikallosal (RP-PER-KAL), sağ anterior cingulat girus (RA-CiN), sağ posterior cingulat girus (RP-CiN) ve sağ hipokampüs (R-HİPO) düzeylerinde ROI yöntemi ile beyaz cevherde FA değerlerinin ölçülmesi

### 3.3. İstatistiksel Analiz

AH, HKB ve kontrol gruplarında FA, OD, gri cevher ve tüm beyin volüm değerleri SPSS -10 bilgisayar programı kullanılarak Mann Whitney U testi ile karşılaştırılarak değerlendirildi. p değeri  $< 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

### **4. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI**

Çalışmamızda difüzyon ağırlıklı görüntüleme için Echo Planar Imaging (EPI) yöntemi kullanıldı. EPI yönteminde TE süresinin uzun ( $> 50$  ms) olması nedeni ile manyetik duyarlılık artefaktları sık görülmektedir. Bu artefaktlar BOS mesafesinin sinyal intensite farklılıklarından dolayı özellikle hava ve kemik yapıların komşuluğunda, frontal kafa tabanında, temporal lobun uç kesimlerinde ve beyin sapında görülür. ADC haritaları ve FA haritalarının hesaplanması gibi postprocessing işlemleri görüntü kalitesini ve doğruluğunu olumsuz etkilemektedir.

FA ve OD değerleri semiotomatik olarak ROI yöntemi ile ölçüldü. ROI'nin boyutuna ve uygun yerleştirilmesine dikkat edildi ancak OD haritalarında genu ve spleniumda BOS'un neden olduğu parsiyel volüm etkisi nedeniyle ölçümler suboptimal gerçekleşti.

## BEŞİNCİ BÖLÜM

### **5. BULGULAR**

#### **5.1. Volümetri Bulguları**

Gri cevher volümlerinde kontrol grubuna göre AH ve HKB grubunda azalma görüldü. İstatistiksel analizde; AH'de HKB'ye ve kontrol grubuna göre gri cevher volümünde anlamlı fark saptandı. Fakat HKB grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gri cevher volümünde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tüm beyin volümleri incelendiğinde kontrol grubuna göre AH ve HKB'de tüm beyin volümlerinde azalma saptandı. Ancak istatistik analizde AH'de ve HKB'de kontrol grubuna göre tüm beyin volümünde istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına rağmen AH grubu HKB grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Beyaz cevher volümleri karşılaştırıldığı zaman AH ve HKB arasında anlamlı fark bulunmadı, ancak her ikisinin de kontrol grubu ile karşılaştırılmasında anlamlı fark bulundu. Bulgular Tablo 1 ve 2 de gösterilmektedir.

**Tablo 1.** AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarında gri cevher, beyaz cevher ve tüm beyin volümü ortalamaları ve standart sapmaları.

	AH (n=26) Mean±SS cm <sup>3</sup>	HKB (n=14) Mean±SS cm <sup>3</sup>	Kontrol (n=10) Mean±SS cm <sup>3</sup>
Gri cevher	426,576±36,868	466,210±43,944	489,304±37,968
Beyaz cevher	403,170±81,615	413,904±50,687	468,922±42,092
Tüm Beyin	829,746±88,039	880,115±78,373	958,226±67,542



**Tablo 2:** AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarında gri cevher ,beyaz cevher ve tüm beyin volümü ile MMSE verilerinin istatistiksel analiz sonuçları (istatistiksel olarak anlamlı olan değerler koyu yazılmıştır)

	<b>p değeri</b>			
	Gri cevher	Beyaz cevher	Tüm Beyin	MMSE
<b>AH-HKB</b>	<b>0,008</b>	0,571	0,119	<b>0,000</b>
<b>AH-Kontrol</b>	<b>0,000</b>	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>
<b>HKB-Kontrol</b>	0,160	<b>0,006</b>	<b>0,014</b>	<b>0,042</b>

## 5.2. DTG Bulguları

AH ile kontrol grubu arasında OD değerleri karşılaştırıldığında, AH’de tüm düzeylerde OD değerlerinde kontrol grubuna kıyasla artış saptandı. Ancak bu artış spleniumda istatistiksel olarak anlamlı değildir.

AH ile HKB grubu arasında OD değerleri karşılaştırıldığında, AH’de tüm düzeylerde HKB’ye kıyasla OD değerlerinde ılımlı bir artış izlendi. Bu fark bilateral hipokampus, bilateral anterior ve posterior perikallosal bölge ile sağ paryetal bölgede istatistiksel olarak anlamlıdır.

HKB ile kontrol grubu arasında OD değerleri karşılaştırıldığında, HKB’de tüm düzeylerde OD değerlerinde kontrol grubuna kıyasla artış saptandı. Bu artış splenium ve bilateral posterior cingulat girus hariç diğer düzeylerde istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 3:** AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarında OD değerlerinin ortalama ve istatistiksel analiz sonuçları (istatistiksel olarak anlamlı olan değerler koyu yazılmıştır)

Ölçüm yapılan alanlar	OD değerleri			p değeri		
	AH (n=26) mm <sup>2</sup> /sn Mean±SS	HKB (n=18) mm <sup>2</sup> /sn Mean±SS	Kontrol (n=16) mm <sup>2</sup> /sn Mean±SS	AH-HKB	AH-Kontrol	HKB-Kontrol
<b>R-FRO</b>	88,326±6,658	85,813±4,677	79,903±3,40	0,215	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>L-FRO</b>	88,559±6,653	84,316±5,840	78,071±4,380	0,352	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>
<b>R-PARY</b>	87,491±7,841	82,410±4,123	78,601±3,122	<b>0,018</b>	<b>0,000</b>	<b>0,016</b>
<b>L-PARY</b>	86,999±9,214	83,331±3,577	78,156±3,762	0,170	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>
<b>GENU</b>	105,250±11,280	104,037±14,031	86,351±23,735	0,481	<b>0,000</b>	<b>0,005</b>
<b>SPLENİUM</b>	109,472±11,224	109,994±10,615	102,934±10,445	0,694	0,059	0,058
<b>RA-PER-KAL</b>	88,271±5,079	84,769±5,589	80,553±3,588	<b>0,034</b>	<b>0,000</b>	<b>0,013</b>
<b>LA-PER-KAL</b>	86,985±5,799	82,724±5,571	79,357±4,134	<b>0,021</b>	<b>0,000</b>	<b>0,017</b>
<b>RP-PER-KAL</b>	89,860±10,878	83,801±3,525	80,208±5,188	<b>0,041</b>	<b>0,001</b>	<b>0,038</b>
<b>LP-PER-KAL</b>	91,999±14,659	82,824±4,307	79,357±3,693	<b>0,011</b>	<b>0,000</b>	<b>0,012</b>
<b>RA-CİN</b>	88,913±7,428	88,641±7,266	80,098±4,891	0,659	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>LA-CİN</b>	88,270±6,199	86,109±5,646	78,238±3,527	0,328	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>RP-CİN</b>	87,521±6,992	82,483±6,10	82,102±5,699	0,050	<b>0,018</b>	0,972
<b>LP-CİN</b>	88,215±8,656	83,306±5,286	80,309±7,107	0,056	<b>0,005</b>	0,147
<b>R-HİPO</b>	103,917±16,154	94,435±9,921	86,306±7,798	<b>0,032</b>	<b>0,000</b>	<b>0,012</b>
<b>L-HİPO</b>	105,027±11,560	94,965±9,125	89,269±19,298	<b>0,007</b>	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>

AH ile kontrol grubu arasında FA değerleri karşılaştırıldığında, AH’de tüm düzeylerde FA değerlerinde kontrol grubuna kıyasla azalma saptandı. Ancak splenium ve sağ anterior cingulat girusta bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

AH ile HKB grubu arasında FA değerleri karşılaştırıldığında, AH’de genu, splenium, bilateral anterior cingulat girus ve sol hipokampus dışındaki bölgelerde FA değerlerinde azalma saptanırken, bu fark bilateral anterior perikallosal ve sol posterior perikallosal bölgede istatistiksel olarak anlamlıdır.

HKB ile kontrol grubu arasında FA değerleri karşılaştırıldığında, HKB’de tüm düzeylerde FA değerlerinde kontrol grubuna göre azalma saptandı. Ancak bu azalma genu, sağ anterior cingulat girus ve sağ posterior cingulat girus hariç diğer düzeylerde istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 4:** AH, HKB ve sağlıklı kontrol gruplarında FA değerlerinin istatistiksel analiz sonuçları (istatistiksel olarak anlamlı olan değerler koyu yazılmıştır)

Ölçüm yapılan alanlar	FA değerleri			p değeri		
	AH (n=26) Mean±SS	HKB (n=18) Mean±SS	Kontrol (n=16) Mean±SS	AH-HKB	AH-Kontrol	HKB-Kontrol
<b>R-FRO</b>	0,397±0,046	0,424±0,051	0,467±0,056	0,210	<b>0,000</b>	<b>0,020</b>
<b>L-FRO</b>	0,379±0,044	,395±0,037	0,453±0,055	0,242	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>
<b>R-PARY</b>	0,383±0,056	0,404±0,052	0,460±0,039	0,310	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>
<b>L-PARY</b>	0,387±0,068	0,420±0,036	0,457±0,054	0,061	<b>0,001</b>	<b>0,043</b>
<b>GENU</b>	0,740±0,039	0,732±0,065	0,763±0,029	0,821	<b>0,047</b>	0,202
<b>SPLENİUM</b>	0,792±0,049	0,770±0,36	0,806±0,046	0,149	0,422	<b>0,035</b>
<b>RA-PER-KAL</b>	0,385±0,044	0,414±0,043	0,455±0,048	<b>0,041</b>	<b>0,000</b>	<b>0,010</b>
<b>LA-PER-KAL</b>	0,365±0,039	0,413±0,043	0,444±0,042	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,047</b>
<b>RP-PER-KAL</b>	0,377±0,061	0,403±0,043	0,439±0,028	0,159	<b>0,002</b>	<b>0,020</b>
<b>LP-PER-KAL</b>	0,367±0,045	0,407±0,041	0,444±0,045	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	<b>0,032</b>
<b>RA-CİN</b>	0,324±0,062	0,311±0,037	0,334±0,071	0,277	0,786	0,309
<b>LA-CİN</b>	0,300±0,056	0,299±0,047	0,361±0,051	0,711	<b>0,003</b>	<b>0,001</b>
<b>RP-CİN</b>	0,313±0,050	0,317±0,068	0,361±0,042	0,765	<b>0,002</b>	0,060
<b>LP-CİN</b>	0,300±0,056	0,314±0,065	0,364±0,062	0,830	<b>0,002</b>	<b>0,028</b>
<b>R-HİPO</b>	,295±0,046	0,315±0,047	0,410±0,045	0,339	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>L-HİPO</b>	0,276±0,048	0,274±0,049	0,354±0,066	0,650	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>

## ALTINCI BÖLÜM

### **6. TARTIŞMA**

Günümüzde AH'nin tanısında klinik kriterler kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemleri destekleyici tanı araçlarıdır. Ancak beyindeki nörobiyolojik değişiklikler, klinik semptomların ortaya çıkmasından yıllar önce ortaya çıkmaktadır (21,22) . Bu nedenle AH'nin patofizyolojisini, erken tanı ve etkin tedavi stratejilerini bulmaya yönelik önemli çabalar vardır (3).

AH, ekstrasellüler amiloid plakların ve intrasellüler nörofibriler yumakların birikimi sonucu oluşan, bölgesel nöronal kayıp, kortikal atrofi ve kognitif yıkım ile karakterize bir hastalıktır. Histolojik çalışmalar nörofibriler yumakların sıra ile önce medial temporal lobda, sonra lateral temporal korteks, paryetal lob ve prefrontal kortekste, en son olarak ise motor ve duysal alanlarda toplandığını göstermiştir. Amiloid plaklar hastalığın erken evresinde arka korteksi etkileyebilmektedir (85).

Hipokampal ve parahipokampal atrofiyi gösteren farklı beyin görüntüleme yöntemleri, HKB'nin AH'ye dönüşmesini öngörülmesini sağlayabilir. Ancak medial temporal lob atrofisinin, Lewy Body demans, Parkinson hastalığı ve normal yaşlılarda da görülebilmemesinden dolayı spesifitesi düşüktür (86).

Çeşitli araştırma grupları “voxel based morfometry” (VBM) yöntemini kullanarak, AH'de kontrol grubuna kıyasla temporal, prekuneal ve posterior cingulat kortekste atrofi saptamışlardır (9-11). Apostolova ve ark. hafif AH ile amnestik HKB olgularını karşılaştırdıkları bir çalışmada, hafif AH'de HKB olgularına göre, bilateral entorinal korteks, sağ paryetal korteks, bilateral prekuneus ve sağda daha belirgin olmak üzere lateral temporal kortekste % 15 den daha fazla atrofi, geri kalan kortekste ise % 10-15 oranında daha fazla atrofi saptamışlardır. En az farklılığı primer duysal ve motor kortekste saptanmışlardır (87).

HKB ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmalarda; HKB'de prekuneus, supramarginal girus, anguler girus, superior paryetal lobül, inferior paryetal lobül ve posterior cingulat kortekste gri cevher kaybı bulunmuştur. Bu çalışmalar, HKB'de, posterior paryetal kortekste gri cevher kaybı olduğunu göstermiştir (88-90). Klinik Demans Evrelendirme (CDR) skorlarına göre farklı evrelerde olan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada; superior

paryetal lobül ile supramarginal girusta gri cevher volümü ile hastalık şiddetinin negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. İnférieur paryetal lobül volümünün hastalığın erken evresinde bile azaldığı saptanmıştır (91-93). Tüm bu çalışmalar HKB’de somatosensoriyel korteksin en az etkilendiğini, prekuneus ve posterior cingulat girusun en sık etkilendiğini göstermiştir.

Bizim çalışmamızda, ölçüm yöntemimizin yarı otomatik ve daha kolay uygulanabilir olması nedeniyle belirli bölgelerin ölçüldüğü diğer çalışmalardan farklı olarak, tüm serebral gri cevher volümü ve tüm beyin volümü ölçümleri yapıldı. AH ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serebral gri cevher volümünde ve tüm beyin volümünde anlamlı olarak azalma, AH ve HKB grubu karşılaştırıldığında ise yalnızca gri cevher volümünde anlamlı olarak azalma saptandı. HKB ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, tüm beyin volümünde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Gri cevher volümünde de azalma olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgular, AH’de erken dönemde öncelikle beyaz cevherin etkilendiğini, gri cevher atrofisinin ise hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıktığını düşündürmektedir. Histopatolojik çalışmalar da AH’de yalnızca kortikal nöron somalarının değil, aynı zamanda serebral beyaz cevher akson ve dentridlerin de etkilendiğini göstermektedir. Beyaz cevherde AH’de myelin dansitesinde azalma, myelin basic proteinde azalma, oligodendrosit kaybı ve mikroglia aktivasyonu meydana gelmektedir (94). Wallerian dejenerasyon sekonder nörofibriler dejenerasyon, vasküler ya da iskemik değişiklikler aksonal hasar ve gliosis oluşturarak beyaz cevher değişikliklerine neden olurlar (95-97).

DTG, yaşa bağlı beyin değişikliklerini ve nörodejeneratif hastalıklardaki beyaz cevher değişikliklerini tanımlamak için kullanılmaya başlanmıştır (16). FA anizotropiyi gösteren bir parametredir. 0 ile 1 puan arasında bir değer olarak hesaplanır. Skorun 1 olması dokunun daha anizotropik olduğunu gösterir. İnternal kapsülün posterior bacağı, serebral pedinküller, korpus kallozum, optik radyasyon ve orta serebellar pedinküller anizotropik dokuları temsil eder. Oysa serebral korteks ve bazal ganglionlar da dahil olmak üzere gri cevher anizotropik değildir (98). Beyaz cevher kaybı nörodejeneratif sürecin ilerleyen aşamalarında görülmesine karşın, DTG çalışmaları AH’de prelinik aşamada bile bazı bölgelerde FA değerlerinin azaldığını göstermiştir. Örneğin korpus kallozum ve medial temporal lob DTG ölçümleri, AH’nin gelişiminde artan ve genetik risk faktörü olan APO E’nin  $\epsilon 4$  tipini üreten allel ile, demans başlamadan önce azalan FA değerlerinin ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (99).

Retrogenesis hipotezine göre, hipokampüse komşu temporal beyaz cevherin hayatın geç dönemlerinde geliştiği ve AH'nin erken dönemlerinde etkilendiği gösterilmiştir (7). Bartzokis ve ark. yaşamın 5. on yılına dek myelin gelişimi devam eden prefrontal korteks ve parahipokampal korteks gibi beynin ontolojik olarak geç myelinize olan bölgelerinin, nöropatolojik hasarlara yüksek duyarlılık gösterdiğini tanımlamışlardır (17). Çalışmalar beyinde geç myelinize olan intrakortikal beyaz cevherde, inferior longitudinal fasikulus, prefrontal korteks beyaz cevheri ve temporoparyetal bölgede FA değerlerinde azalma olduğunu göstermiştir (18,19). Buna karşın, AH'de, extrapiramidal yollar, sensorimotor korteks ve serebellar pedikül gibi, erken myelinize olan ancak göreceli olarak korunan beyaz cevher alanlarının da varolduğu gösterilmiştir.

AH riski yüksek kişilerde kognitif yıkım öncesi beyaz cevher bütünlüğündeki azalma tesbit edilebilir. Özellikle parahipokampal bölge, cingulum, inferior frontookspital fasikulus ve korpus kallozumun spleniumunda beyaz cevher değişiklikleri tanımlanmıştır. Tanımlanan bu bağlantı yolları, hafıza fonksiyonuna katkıda bulunan medial temporal lob, posterior paryetal korteks ve inferior frontal korteks gibi gri cevher yapıları ile bağlantılıdır. Özellikle cingulum kuyruk kesimi, posterior cingulat korteks ile hipokampus ve entorinal korteksi birbirine bağlayan lifler içerir. Forniks, bazal frontal bölgede septal çekirdekler ile hipokampüse, hipotalamusun mamiller cisminde ve talamusun ön çekirdeklerine bağlanır. Korpus kallozumun arka kısımları, hafıza fonksiyonuna katkıda bulunduğu bilinen prekuneus ve bilateral paryetal bölgeler ile bağlantılıdır (5).

Paryetal lob da bellekte önemli rol oynar (100). Paryetal lobun AH'deki rolü son zamanlarda dikkati çekmeye başlamıştır. Paryetal lob ve beynin diğer bölgeleri arasında güçlü bağlantılar olması ve paryetal lob fonksiyonuna dayanan geniş bilişsel işlev aralığı olması nedeniyle, AH gibi nörodejeneratif hastalıklarda paryetal lob tutulumu beklenmektedir (86). Paryetal lobun diğer kesimlerine nazaran medial ve posterior kesimleri daha çok etkilenmektedir. Metabolik görüntüleme yöntemleri yapısal ve fonksiyonel çalışmalar arasında büyük bir çelişki ortaya koymuştur. Paryetal lobun medial kesiminde hipoperfüzyon saptanmıştır. Yapısal değişikliklerin medial temporal lobda, metabolik değişikliklerin ise posterior paryetal lobda görüldüğü literatürde tanımlanmıştır (13-15,101-103). Bu farklılık patolojinin başlangıcı ve pik yapma zamanı arasındaki fark ile açıklanabilmektedir. Jacobs ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, AH gelişimi ile en ilgili bölgenin paryetal bölge olduğunu göstermiştir (86). Bizim çalışmamızda da AH ile kontrol grubu ve HKB ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, literatür ile uyumlu olarak, bilateral paryetal beyaz cevherde FA

değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma, OD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

Amnestik HKB olgularında, sol hipokampüste yapılan DTG ölçümlerinin (%80 civarında) hipokampal volüm ölçümlerinden (%50 civarında) daha yüksek sensitivite gösterdiği tanımlanmıştır (104). Ancak AH ve HKB ayırımı için yapılan başka bir çalışmada ise, hipokampal OD değerlerinin sensitivitesinin, hipokampal volümetriden daha düşük olduğu gösterilmiştir (105).

Bazı çalışmalarda AH ve sağlıklı kontroller arasında, OD ölçümlerinin FA ölçümlerinden daha duyarlı olduğu saptanmıştır (80). Sexton ve ark. da 7 AH, 8 HKB ve 8 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmalarında, AH ve HKB'de, azalmış beyaz cevher bütünlüğünü göstermede, OD'nin FA'dan daha duyarlı olduğunu tanımlamışlardır (106).

Fellgiebel ve ark. 14 HKB ile 19 kontrol grubu arasında temporal beyaz cevherde FA değerlerinde farklılık saptamamışlarsa da OD değerlerini yüksek bulmuşlardır (107). Bizim çalışmamızda ise 26 AH, 18 HKB, 16 kontrol grubu değerlendirildi. AH ile kontrol grubu ve HKB ile kontrol grubu arasında bilateral hipokampal beyaz cevherde FA ve OD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ancak AH ile HKB grubu karşılaştırıldığında, bilateral hipokampal beyaz cevherde OD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken FA değerlerindeki azalma anlamlı bulunmadı. Bu da AH 'lerde beyaz cevherin değerlendirilmesinde OD değerinin FA değerlerinden daha duyarlı olduğu bilgisini desteklemektedir.

AH'nin karmaşık bir patolojisi olması nedeni ile OD, epizodik bellekte FA'dan daha sensitif bir markerdir. HKB'nin AH'ye ilerlemesini saptamada, difüzyon analizlerinin yararlılığı konusundaki çalışmalar; daha yüksek başlangıçlı hipokampal difüzyonun, HKB'nin AH'ye ilerlemesinde daha yüksek bir risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir (108).

Primatlarda, prefrontal korteks, myelinizasyonunun erişkin döneme kadar devam ettiği bölgelerden biri olarak bilinmektedir. Inferior frontal bölgenin superior frontal bölgeden daha erken olgunlaştığı gösterilmiştir (109). Nöropatolojik ve nöropsikolojik çalışmalar AH'nin erken evrelerinde bile frontal korteks tutulumu olduğunu bildirmektedir. Örneğin Johnson JK ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada patolojik olarak AH tanısı almı olan 63 hastadan 19'unda (%30) frontal kortekste, entorinal korteksten daha fazla nörofibriler yumak bulunmuştur (110). Hanyu ve arkadaşları tarafından yapılan

bir dizi DAG çalışmasında, hafif ya da orta iddette AH'nin, frontal, paryetooksipital ve temporal beyaz cevherde, korpus kallozumun anterior ve posterior bölgelerinde, artımı OD de erleri ile ilgili olabilece i gösterilmiştir (111). Başka bir çalışmada, superior frontal bölgede FA ve OD değerlerinin anormal, orbitofrontal bölgede ise normal olduğu gösterilmiştir. Superior frontal beyaz cevherde FA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma, OD değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Böylece retrogenesis teorisi ile tutarlı olarak superior frontal bölgede beyaz cevher bütünlüğünün azaldığı, inferior frontal beyaz cevherin ise normal olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular birlikte ele alındığında, hafif AH'de frontal beyaz cevher mikroyapı bozulmaları frontal bölge genelinde daha yaygın olmak yerine periventriküler frontal bölgelerde lokalize olabilmektedir. İnfior frontal beyaz cevherde FA ve OD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (112). Bozzali ve ark. da AH ile kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada, perikallosal alanlarda, frontal ve paryetal lobda OD değerlerinde anlamlı artış, FA değerlerinde anlamlı azalma bulmuşlardır (113).

Bizim çalışmamızda da AH ile kontrol grubu ve HKB ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, literatür ile uyumlu olarak, bilateral frontal, bilateral paryetal, bilateral anterior ve posterior perikallosal beyaz cevherde FA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma, OD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

Ancak bazı yayınlar, beyaz cevherde OD de erlerindeki artışın anteriorda de il posteriorda oldu unu tanımlamışlardır. Kantarcı ve ark. HKB olguları ile yaptığı çalışmalarında yalnızca oksipital lobda anizotropi değerlerinin azaldığını, frontal, paryetal ve temporal beyaz cevherde bir değişiklik olmadığını tanımlamışlardır (114,115). Bu farklı bulguların nedeni olarak da; DAG anizotropi endekslerinin 3 ortogonal yönde OD haritalarından ölçüldü ü, hastaların balarının aynı boyut, ekil ve yönde olmadığını için farklı ölçüm sonuçlarının elde edilebilece i yönünde bir sonuç çıkarmışlardır (115). Ancak erken AH'de, frontal beyaz cevherin kolayca hasarlandığı, oksipital beyaz cevherin ise nisbeten korunduğu nöropatolojik çalışmalarda gösterilmiştir (116).

Bazı çalışmalarda frontal beyaz cevher anormallikleri hiç rapor edilmemiştir (107,117). Çalışmalar arasındaki bu tutarsızlık ROI yerleştirme farklılıkları, veri analizleri ve örneklem grubu ile açıklanabilmektedir (112).



Parente ve ark. 20 AH, 25 HKB ve 16 kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada, AH ve HKB'de kontrol grubuna göre, sağ ve sol cingulat girusta, sağ ve sol superior longitudinal fasikulusta FA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptamışlardır (118). Mielke ve ark. yaptığı çalışmada katılımcılar iki kez değerlendirilmiştir. AH ile kontrol grubu karşılaştırıldığında FA'nın fornikte ve anterior cingulumda azaldığı, AH ile HKB karşılaştırıldığında FA'nın fornikte, anterior cingulumda ve spleniumda azaldığı saptanmıştır. 3 ay sonra yapılan ikinci değerlendirmede, klinik değerlendirme, nöropsikolojik testler ve MRG incelemesi tekrar edilmiştir. Bu 3 aylık süre sonunda katılımcılar klinik olarak stabil olmakla birlikte, yalnızca HKB ile kontrol grubu arasında bir bölgede ( anterior cingulum liflerinde) FA değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Bu bulgu AH ilerlemesinin erken bir hassas göstergesi olabileceğini düşündürmüştür. Bu çalışmanın sonuçları, fornikteki FA değerlerinin, hastalık şiddeti ile olduğu kadar tüm kognitif ölçümler ile kuvvetli ilişkisini vurgulamaktadır (119).

Bizim çalışmamızda AH ile HKB arasında anterior ve posterior cingulat girusta FA ve OD değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. AH ile kontrol grubu ve HKB ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, sol anterior ve posterior cinguler beyaz cevherde FA değerlerinde anlamlı azalma, bilateral anterior cinguler beyaz cevherde OD değerlerinde anlamlı artış saptandı. Ayrıca AH'de kontrol grubuna göre sağ posterior cingulat girusta FA ve OD değerlerinde anlamlı fark saptandı.

Son bir postmortem çalışmada sentrum semiovalede beyaz cevherde protein ve kolesterol düzeylerinde %10 ve %17 arasında azalma saptanmıştır (120). Başka bir postmortem çalışmada; myelinli aksonların yapısına katılan oligodendrositlere sitotoksik olabilen  $\beta$  amiloid peptitlerinin düzeyinde artış bulunmuştur (121). Yapılan iki DTG çalışmasında, AH'de, korpus kallozumun spleniumunda ve sentrum semiovalede beyaz cevher anizotropisinde azalma bulunmuştur (117,122,123) .

Naggara ve ark. 12 AH ile 12 kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada, AH'de korpus kallozum spleniumunda, frontal ve paryetal lobda OD değerlerinde artış, FA değerlerinde azalma saptamıştır. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak 25 yönde gradient uygulanmıştır (124) .

Stahl ve ark. 15 AH( MMSE; 15 - 29) , 16 HKB(MMSE; 23 - 29) ve 19 kontrol grubunu(MMSE; 27 - 30) değerlendirdikleri bir çalışmada; AH'de OD değerleri spleniumda HKB'den, temporal lobda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu farklılık

istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. HKB ile kontrol grubunu karşılaştırdıklarında, paryetal lobda OD değerlerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlar. FA değerlerinde bir farklılık saptamamışlardır. FA değerlerinde ise AH ile kontrol grubu arasında tüm düzeylerde, AH ile HKB arasında yalnızca spleniumda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Bu etkinin nedenini, beyinde liflerin sıklıkla orta hatta ve korpus kallozumun komşuluğunda organize olması, sspleniumun kortikokortikal aksonlar içermesi, çaprazlaşan liflerin DTG’de anizotropi değerlerini dramatik olarak değiştirebilir olması olarak açıklamışlardır (95).

Ancak bizim çalışmamızda AH ile HKB, AH ile kontrol ve HKB ile kontrol gruplarının OD değerlerinin karşılaştırılmasında spleniumda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmamıştır ve bu gruplar arasındaki fark FA değeri için sadece HKB ile kontrol grubu için anlamlı bulunmuş, diğerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır. AH ile kontrol grubunda, AH ile HKB grubunda FA değerlerinde anlamlı fark olmaması Stahl ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayla çelişmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi spleniumda OD ve FA ölçümlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hanyu H ve ark., 23 AH, 16 kontrol, Takahashi S ve ark., Rose SE ve ark., 11 AH, 9 kontrol, 10 AH, 10 kontrol, Zhang Y ve ark., 17 AH, 17 HKB, 18 kontrol, grubunu değerlendirdikleri çalışmalarda, FA değerlerinin, AH’nin erken aşamasında bile korpus kallozumun spleniumunda belirgin olarak azaldığı, ancak genuda normal olduğu, OD değerlerinin ise belirgin olarak arttığı tanımlanmıştır (111,117,123,125).

Douaud ve ark., 53 AH, 56 HKB ve 61 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, homojen olarak tüm korpus kallozumda, anterior komissürde, superior longitudinal fasikulusta ve sentrum semiovalede FA değerlerinde anlamlı azalma, OD değerlerinde anlamlı artış bulmuşlardır (126).

Ancak Choi ve arkadaşları tarafından erken AH ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında 10 AH( MMSE: 25.2), 10 sağlıklı kontrol( MMSE: 29.5) korpus kallozumun genu ve splenium kesiminde beyaz cevher bütünlüğünde bozulma olmadığı, AH’nin son dönemlerinde etkilendiği tahmin edilmektedir (112).

Daha önceki sonuçlar ile karşılaştırıldığında bizim bulgularımız, splenium dışında literatür ile uyumludur. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda da korpus kallozum ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Bu çelişki katılımcı sayısı, hastalığın evresi, ROI’nin boyutu ve yerleştirilmesi gibi faktörler nedeniyle olabilir. Difüzyon ve anizotropi endeks değişiklikleri

mutlaka beyaz cevher hasarını yansıtmayabilir, atrofik beyinlerde parsiyel volüm etkileri sonucu da olabilir. Ancak bizim çalışmamızda BOS'un neden olduğu parsiyel volüm etkisinden kurtulmak için ROI'ler uygun yerlere manuel olarak yerleştirildi. Bu nedenle göreceli olarak küçük ROI ler kullanıldı.

AH'na yol açan patofizyolojik mekanizmalar hakkında artan bilgiler, AH tedavisinde ümit veren gelişmelere yol göstermektedir. Bu yeni ilaçların klinik tedavide kullanılmaları oldukça yavaş olmaktadır çünkü bu ilaçların etkinliğini değerlendirebilmek için geniş hasta örnekleri ve uzun gözlem zamanı gereklidir. Aynı bireylerde zaman içerisindeki beyin değişikliklerinin ölçülebilmesi için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak uzun süreli çalışmalar pahalıdır, katılımcılar genellikle kısa bir süre takip edilebilir ve zaman içerisinde çalışmadan ayrılmak isteyebilirler. Bu sorunların giderilmesi için AH araştırma projesi olarak adlandırılan (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)) dünya çapında devam eden yeni birçok merkezli büyük ölçekli, uluslararası çalışma başlatılmıştır (127). Bizim de bundan sonraki çalışmalarımız bu protokole ve çalışmaya bağlı olarak devam edecektir.

## YEDİNCİ BÖLÜM

### 7. SONUC

Gri cevher volüm ölçümünde AH ile HKB arasında fark bulunurken HKB ile kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. Tüm beyin volüm ölçümünde ise AH ile HKB grupları arasında fark bulunmamıştır. AH'de öncelikle beyaz cevherin etkilendiği, gri cevher atrofisinin ise hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Yapılan FA ölçümlerinde, AH ile HKB grupları arasında sadece bilateral anterior perikallosal ve sol posterior perikallosal bölgede anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Splenium ve sağ anterior cingulat yapılarının AH ve HKB olgularında etkilenmediği görülmüştür.

OD ölçümlerinde, spleniumun AH ve HKB gruplarında etkilenmediği görülmüştür. Perikallosal, hipocampus ve sağ paryetal alanlarda yapılan ölçümlerde anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Erken AH'de periventriküler beyaz cevherde myelin mikroyapısı ile fonksiyonel ilişkinin uzlaşmasını tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. vMRG ve DTG yöntemleri Alzheimer hastalığında ve HKB grubunda tanıya önemli katkı sağlamaktadır. Erken dönemde alınabilecek önlemlerin, hastalık gelişimini önleyeceği ya da hastaların yaşam kalitesini arttıracığı ve böylelikle ülke ekonomisine katkıda bulunulacağı düşünülmektedir.

## SEKİZİNCİ BÖLÜM

### 8. KAYNAKLAR

1. Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Neuroimaging clinics of North America* 2005;15:869-77, xi-xii.
2. Katzman R. Alzheimer's disease is a degenerative disorder. *Neurobiology of aging* 1989;10:581-2; discussion 588-90.
3. Dickson D. *Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders*. Neuropath, 2003.
4. Basser PJ, LeBihan D, MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*, 1994. 66: 259-67.
5. Gold BT, Powell DK, Smith CD. White matter integrity and vulnerability to Alzheimer's disease: Preliminary findings 3 and future directions. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2011.
6. Fuster J. *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobes*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 3rd ed. 1997
7. Reisberg B, Hasan SM. Retrogenesis: clinical, physiologic, and pathologic mechanisms in brain aging, Alzheimer's and other dementing processes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1999; 249: 28-36.
8. Dickerson BC, Sperling RA. Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia* 2008; 46:1624-1635.
9. Baron JC, Desgranges B. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2001;14(2): 298-309.
10. Scallan RI, Stevens JM, Rossor MN, Fox NC. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(7): 4703-4707.
11. Frisoni GB, Zorzan A. Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002; 73(6): 657-664.
12. Buckner RL. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J. Neurosci*, 2005; 25: 7709-7717.
13. Caroli A, Lorenzi M, Geroldi C et al. Metabolic compensation and depression in Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2010; 29: 37-45.
14. Hunt A, Schonknecht P, Henze M, Seidl U, Haberkorn U, Schroder J. Reduced cerebral glucose metabolism in patients at risk for Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* 2007,155:147-154.
15. Zhang D, Wang Y, Zhou L, Yuan H, Shen D. Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage*, 2011; 55: 856-867.
16. Salat DH, Greve DN. Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiol Aging*. 2005;26:1215-1227.
17. Bartzokis G, Sultzer D, Lu P, Nuechterlein KH, Mintz J, Cummings JL. Heterogeneous age-related breakdown of white matter structural integrity: implications for cortical "disconnection" in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2004;25:843-851.

18. Chua TC, Wen W, Chen X et al. Diffusion tensor imaging of the posterior cingulate is a useful biomarker of mild cognitive impairment. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 2009;17:602-613.
19. Stricker NH, Schweinsburg BC, Delano-Wood L. et al. Decreased white matter integrity in late-myelinating fiber pathways in Alzheimer's disease supports retrogenesis. *Neuroimage*, 2009;45:10-16.
20. Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*, 1999;65:664-670.
21. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 1991;82:239-259.
22. Delacourte A, David J, Sergeant N et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*.1999;2:1158-1165.
23. Schmitt FA, Wekstein DR, Smith CD, Ashford JW, Markesbery WR. "Preclinical" AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology* 2000;55:370-376.
24. Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*.1999;45:358-68.
25. The National Institute on Aging and Reagan Institute Working Group. Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer Disease. *Neurobiol Aging* 1997;18(4): S1-S2.
26. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 1994.
27. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*.1984;34:939-944.
28. Lim A, Tsuang D, Kukull W et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc* 1999;47: 564-569.
29. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6:734-746
30. Esiri M, Lee VM, Trojanowski JQ. *The neuropathology of dementia*. Cambridge (England): Cambridge University Press.(2nd edition) 2004.
31. Winblad B, Palmer K., Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment— beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256:240– 6.
32. Petersen RC. Aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Neurol Clin*, 2000;18:789-806.
33. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 367 (9518) 2006;15:1262-1270.
34. Pasquier F. Early diagnosis of dementia: neuropsychology. *J Neurol* 1999;246:6-15.
35. Cummings JL. Alzheimer's disease. In: J. L. Cummings (ed.), *The Neuropsychiatry of Alzheimer's Disease and Related Dementias*, 2003(Martin Dunitz Ltd, London, pp):57-116.
36. Hoyert DL, Rosenberg HM. Mortality from Alzheimer's disease: an update. *Natl Vital Stat Rep*, 1999;47:1-8.
37. Kalia M. Dysphagia and aspiration pneumonia in patients with Alzheimer's disease. *Metabolism* 2003;52: 36-38.

38. Cummings JL. Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer's disease: seeking the neurobiological basis. *Neurobiol Aging*, 2000;21:845-861.
39. Johnson JK, Head E, Kim R et al, Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 1999;56:1233-1239.
40. Knapp MJ, Knopman D, Solomon PR et al, A 30-Week Randomized Controlled Trial of High-Dose Tacrine in Patients With Alzheimer's Disease. *JAMA*, 1994. 271(13):985-991.
41. Rogers SL, Farlow M, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease: Donepezil Study Group. *Neurology*.1998;50(1):136-145.
42. Mueller G, Weiner MW, Thal LJ et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Neuroimag Clin N Am*, 2005;15:869 – 877.
43. Hsu Y, Schuff N, Du A et al. Comparison of automated and manual hippocampal MR volumetry in aging and Alzheimer disease. *J Magn Res Imaging*. 2002;16: 305-10.
44. Davis PC, Gearing M, Gray L, et al. The CERAD experience, part VIII: neuroimaging-neuropathology correlates of temporal lobe changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45:178-9.
45. Mielke R, Schröder R, Fink GR, Kessler J, Herholz K, Heiss WD. Regional cerebral glucose metabolism and postmortem pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1996;91:174- 9.
46. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Neurology*. 2001;56:1143-1153.
47. Jack CR, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG. MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1992;42:183-188.
48. Grober E, Dickson D, Sliwinski MJ et al. Memory and mental status correlates of modified Braak staging. *Neurobiol Aging*. 1999;20:573-579.
49. Bobinski M, de Leon MJ, Wegiel J, et al. The histologic validation of postmortem MRI determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 2000;95:721-725.
50. Nagy Z, Hindley N., Braak H et al. Relationship between clinical and radiological diagnostic criteria for Alzheimer's disease and the extent of neuropathology as reflected by 'stages': a prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1999;10:109-114.
51. Jack CR, Petersen RC, O'Brien PC, et al, MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, 1992;42:183-188.
52. Xu Y, Jack CR, O'Brien PC et al. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology*. 2000;54:1760-1767.
53. Jack CR , Dickson D, Parisi JE et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical ageing and dementia *Neurology*, 2002.58: 750- 757.
54. O'Brien JT, Desmond P, Ames D,Schweitzer I, Chiu E, Tress B. Temporal lobe magnetic resonance imaging can differentiate Alzheimer's disease from normal ageing, depression, vascular dementia and other causes of cognitive impairment. *Psychol Med*. 1997;27(6):1267-1275.
55. Wahlund LO, Julin P, Johansson SE et al. Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(5):630-635.
56. Messa C, Perani D, Lucignani G, et al. High resolution technetium-99m HMPAO SPECT in patients with probable Alzheimer's disease: Comparison with Fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med*.1994.35(2):210-216.

57. Shonk TK, Moats R, Gifford PG, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy: a diagnostic tool for probable Alzheimer disease. *Radiology*.1995;195:65-72.
58. Ernst T, Chang L, Melchor R, et al. Frontotemporal dementia and early Alzheimer disease: differentiation with frontal lobe H-1 MR spectroscopy, *Radiology*.1997; 203:829-836.
59. Kantarci K, Jack CR, Xu YC et al. *Neurology* 2000;55(2):210-7.
60. Huang W, Cherubini A, Howard R. *Neuroreport* 2001;12(11):2315-7.
61. Kantarci K, Jack CR. *Neuroimaging in Alzheimer Disease. Evidence-based imaging: optimizing imaging in patient care.* 2006:142-159.
62. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C et al. Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2001;13:534–546.
63. Westin CF, Maier SE, Mamata H, Nabavi A, Jolesz FA, Kikinis R. Processing and visualization for diffusion tensor MRI. *Medical Image Analysis*, 2002;6:93-108.
64. Göksel D,Özkan M. Diffusion Tensor MR Imaging (DT-MRI). *National Symposium on Biomedical Engineering*, 2005.
65. Douek P, Turner R, Pekar J et al. MR color mapping of myelin fiber orientation. *Comput Assist Tomogr*.1991;15:923-929.
66. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys*.1965;42:288-292.
67. Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson*.1994;103:247-254.
68. Basser PJ. New histological and physiological stains derived from diffusion-tensor MR images. In: *Anonymous imaging: brain structure and function.* . New York Academy of Sciences.1997:123-138.
69. Le Bihan D. Molecular diffusion: tissue microdynamics and microstructure. *NMR Biomed*. 1995;8:375-386.
70. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q*. 1991;7:1-30.
71. Basser PJ, Pierpaoli C. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn Reson Med*. 1998;39:928-934.
72. Wang J, Chao T, Wai Y, Hsu Y. Novel Diffusion Anisotropy Indices: An Evaluation. *J Magn Reson Imaging*. 2006;24:211-217.
73. Hasan KM, Alexander A, Narayana PA. Does Fractional Anisotropy Have Better Noise Immunity Characteristics Than Relative Anisotropy in Diffusion Tensor MRI? An Analytical Approach. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2004;51:413- 417.
74. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative diffusion tensor MRI. *J Magn Reson*. 1996;111:209-219.
75. Le Bihan D. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging.Applications to functional MRI. New York: Raven Press, 1995.
76. Douek P, Turner R, Pekar J, Patronas NJ, Le Bihan D. MR color mapping of myelin fiber orientation. *J Comput Assist Tomogr*, 1991;15:923-929.
77. Powell HWR, Guye M, Parker GJM et al. Noninvasive in vivo demonstration of the connections of the human parahippocampal gyrus. *NeuroImage*. 2004;22:740-747.
78. Le Bihan D, Mangin J, Poupon C et al. Diffusion tensor imaging:concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13:534-46.
79. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2003;4:469-480.
80. Acosta-Cabronero J, Williams GB, Pengas G, Nestor PJ. Absolute diffusivities define the landscape of white matter degeneration in Alzheimer's disease. *Brain*, 2010. 133: 529-539.



81. Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.*1999;341:1670–9.
82. Irizarry MC, Hyman B. Alzheimer disease therapeutics. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2001;60:923– 8.
83. Mattson MP. Excitotoxic and excitoprotective mechanisms: abundant targets for the prevention and treatment of neurodegenerative disorders. *Neuromolecular Med*, 2003;3:65– 94.
84. DeKosky ST, Marek K. Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. *Science*, 2003;302: 830– 4.
85. Braak H, Braak E. Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis. *Acta Neuropathol. (Berl)*.1996;92:197-201.
86. Jacobs HI, Van Boxtel MP, Jolles J, Verhey FR, Uylings HB. Parietal cortex matters in Alzheimer's disease: An overview of structural, functional and metabolic findings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2011;June:1-13.
87. Apostolova LG, Steiner CA, Akopyan GG. Three-Dimensional Gray Matter Atrophy Mapping in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 2007;64(10):1489-1495.
88. Chetelat G, Desgranges B, De La Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport*, 2002;13:1939-1943.
89. Hamalainen A, Tervo S, Grau-Olivares M et al. Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment. *Neuroimage*. 2007;37:1122-1131.
90. Wang L, Goldstein FC, Veledar E et al. Alterations in cortical thickness and white matter integrity in mild cognitive impairment measured by whole-brain cortical thickness mapping and diffusion tensor imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2009;30:893-899.
91. McDonald CR, McEvoy LK, Gharapetian L et al. Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. *Neurology* 2009;73:457-465.
92. Karas GB, Sluimer J, Goekoop R et al. Amnesic mild cognitive impairment: structural MR imaging findings predictive of conversion to Alzheimer disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2008;29:944-949.
93. Julkunen V, Niskanen E, Muehlboeck S et al. Cortical thickness analysis to detect progressive mild cognitive impairment: a reference to Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2009;28:404-412.
94. Stebbins GT, Murphy CM. Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Behav Neurol*. 2009 21(1):39-49.
95. Stahl R, Dietrich O, Teipel SJ et al. White Matter Damage in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: Assessment with Diffusion-Tensor MR Imaging and Parallel Imaging Techniques. *Radiology*, May 2007;243(2):483-92.
96. Jovicich J, Czanner S, Han X et al. MRI-derived measurements of human subcortical, ventricular and intracranial brain volumes: reliability effects of scan sessions, acquisition sequences, data analyses, scanner upgrade, scanner vendors and field strengths. *Neuroimage*, 2009;46:177-192.
97. Salat DH, Greve DN, Pacheco JL et al. Regional white matter volume differences in nondemented aging and Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2009;44:1247-1258.
98. Shimony JS, McKinstry R, Akbudak E et al. Quantitative diffusion- tensor anisotropy brain MR imaging: normative human data and anatomic analysis. *Radiology* 1999;212:770-84.

99. Persson J, Lind J, Larsson A et al. Altered brain white matter integrity in healthy carriers of the APOE epsilon4 allele: a risk for AD. *Neurology* 2006;66:1029-1033.
100. Cabeza R. Role of parietal regions in episodic memory retrieval: the dual attentional processes hypothesis. *Neuropsychologia* 2008;46:1813-1827.
101. Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, La Rossa G et al. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J. Neurosci.* 2005;25:7709-7717.
102. Ishii K, Sasaki H, Kono AK, Miyamoto N, Fukuda T, Mori E. Comparison of gray matter and metabolic reduction in mild Alzheimer's disease using FDGPET and voxel-based morphometric MR studies. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2005;32:959-963.
103. Villain N, Fouquet M, Baron JC et al. Sequential relationships between grey matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain.* 2010;133:3301-3314.
104. Muller MJ, Greverus D, Weibrich C et al. Diagnostic utility of hippocampal size and mean diffusivity in amnesic MCI. *Neurobiol Aging* 2006;6-12.
105. Kantarci K, Xu Y, Shiung MM et al. Comparative diagnostic utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002;14:198-207.
106. Sexton CE, Mackay CE, Lonie JA et al. MRI correlates of episodic memory in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Psychiatry Research: Neuroimaging.* 2010;184(1):57-62.
107. Fellgiebel A, Wille P, Muller MJ et al. Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;18:101-108.
108. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF et al. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2005;64:902-4.
109. Fuster JM. *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology, and Neurophysiology of the Frontal Lobe.* New York NY: Raven Press, 1980.
110. Johnson JK, Head E, Kim R et al. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1999;56:1233-1239.
111. Hanyu H, Asano T, Sakurai H et al. Diffusion-weighted and magnetization transfer imaging of the corpus callosum in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 1999;167: 37-44.
112. Choi SJ, Lim KO, Monteiro I, Reisberg B. Diffusion Tensor Imaging of Frontal White Matter Microstructure in Early Alzheimer's Disease: A Preliminary Study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology,* March 2005;18:12-19.
113. Bozzali M, Falini A, Franceschi M et al. White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry Res.* 2002;72:742-746.
114. Bozzao A, Floris R, Baviera ME et al. Diffusion and perfusion MR imaging in cases of Alzheimer's disease: correlations with cortical atrophy and lesion load. *AJNR Am J Neuroradiol,* 2001;22:1030-1036.
115. Kantarci K, Jack CR, Xu YC et al. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: regional diffusivity of water. *Radiology.* 2001;219:101-107.
116. Head D, Buckner R, Shimony JS et al. Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cereb Cortex.* 2004;14:410-23.
117. Takahashi S, Yonezawa H, Takahashi J et al. Selective reduction of diffusion anisotropy in white matter of Alzheimer disease brains measured by 3.0 Tesla magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett.* 2002;332:45-48.

118. Parente DB, Gaspareto EL, da Cruz LCH et al. Potential Role of Diffusion Tensor MRI in the Differential Diagnosis of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *AJR*, May 2008;190:1369-74.
119. Mielke MM, Kozauer NA, Chan KC et al. Regionally-specific diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage*. 2009;46:47-55.
120. Roher AE, Weiss N, Kokjohn TA et al. Increased A beta peptides and reduced cholesterol and myelin proteins characterize white matter degeneration in Alzheimer's disease. *Biochemistry*. 2002;41:11080-11090.
121. Xu J, Chen S, Ahmed SH et al. Amyloid-beta peptides are cytotoxic to oligodendrocytes. *J Neurosci*. 2001;21(1): RC118.
122. Buchsbaum M, Tang C, Nussbaum A et al. Diffusion tensor imaging in schizophrenia and Alzheimer's disease [abstract]. *Biol Psychiatry*. 1999;45:118.
123. Rose SE, Chen F, Chalk JB et al. Loss of connectivity in Alzheimer's disease: an evaluation of white matter tract integrity with colour coded MR diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry Res*, 2000;69:528-530.
124. Naggara O, Oppenheim C, Rieub D et al. Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2006;146:243-249.
125. Zhang Y, Schuff N, Jahng GH et al. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;68:13-9.
126. Douaud G, Jbabdi S, Behrens TE et al. DTI measures in crossing-fibre areas: Increased diffusion anisotropy reveals early white matter alteration in MCI and mild Alzheimer's disease. *NeuroImage*. 2011;55:880-890.
127. Caroli A, Frisoni GB. The Dynamics of Alzheimer's Disease biomarkers in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Cohort. *Neurobiology of aging*. 2010;1263-74

## DOKUZUNCU BÖLÜM

### 9. EKLER

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2011/23-05	Tarih:07.07.2011
	Prof.Dr.Emel ADA'nın sorumlusu Dr.Gülşah AKTAŞ'ın yürütücüsü olduğu "Alzheimer Hastalığı (AH) ve Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) Olgularında Korteks Volümünün, Tüm Beyin Volümünün ve Subkortikal Beyaz Cevherin Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulgularının, Kontrol Grubu ile Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

#### ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
---------------	---

#### ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Ph.D.Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Ph.D.Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında doktora	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ömer Selahattin TOPALAK	İç Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.İşıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Ph.D.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	