

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**RADYOLOJİ KLİNİĞİ**

**ALZHEİMER HASTALARINDA DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME,  
MR SPEKTROSKOPİ VE VOLÜMETRİK ANALİZ BULGULARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR.AYŞE SERAP FINDIKOĞLU**

**İSTANBUL 2010**

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
RADYOLOJİ KLİNİĞİ

ALZHEİMER HASTALARINDA DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME,  
MR SPEKTROSKOPİ VE VOLÜMETRİK ANALİZ BULGULARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ  
DR. AYŞE SERAP FINDIKOĞLU

TEZ DANIŞMANI  
UZM.DR. KARABEKİR ERCAN

KLİNİK ŞEFİ  
DR.BÜLENT ÖNER

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım İstanbul Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Klinik Şefimiz Uzm.Dr. Bülent Öner'e, şef yardımcılarımız Uzm.Dr. Mahmut Beşer'e, Uzm.Dr. Mehmet Emin Zeybek'e ve tüm uzman doktorlarımıza, rotasyonlarım süresince her türlü ilgi ve yardımı sağlayan, bilgi ve deneyimlerini aktaran Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Klinik Şefleri Doç.Dr. Mustafa Karaoğlanoğlu ve Prof.Dr.Halil Arslan'a, tezimin yapımında her türlü desteği gösteren Uzm.Dr.Karabekir Ercan ve Uzm.Dr.Hediye Pınar Günbey'e, radyoloji eğitimimde büyük katkıları olan Uzm.Dr.Hüseyin Çetin, Uzm.Dr.Aydın Kurt, Uzm.Dr. Melike Ruşen Metin, Uzm.Dr.Filiz Erdil, Uzm.Dr.Naif Erdoğan, Uzm.Dr.Ali İpek, Uzm.Dr.Sinan Tan, Uzm.Dr. Demet Ünalın'a, eğitimim ve rotasyonlarım sırasında birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma, çekimler sırasında emeği geçen Hüseyin Özcan'a sonsuz teşekkür ederim. Tezimin oluşmasında destek olan Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji 2 Kliniği Klinik Şefi Prof.Dr.Orhan Deniz'e, bölüm doktorları Uzm.Dr.Ebru Bilge Dirik'e, Uzm.Dr.Yasemin Eren'e şükranlarımı, beni bu günlere getiren biricik anne ve babacığım Hülya ve Kadir Fındıkoğlu'na, kardeşlerim Fatma Betül ve Abdullah Halit Fındıkoğlu'na sevgilerimi sunarım.

Doktor olmamı çok istemesine rağmen bu günleri göremeyen  
canım dedem Hasan Fındıkoğlu'nun anısına.....

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
GRAFİKLER	vi
GİRİŞ ve AMAÇ	1
MATERYAL ve METOD	42
BULGULAR	46
OLGULARIMIZDAN ÖRNEKLER	55
TARTIŞMA	64
SONUÇ	70
KAYNAKLAR	72
ÖZGEÇMİŞ	89

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı Alzheimer hastalarında (AH) volümetri, MR Spektroskopi (MRS) ve Difüzyon Tensör Görüntülemenin (DTG) ayrı ayrı ve kombinasyon içinde birbirlerini tamamlayıcı tanısal değerlerini araştırmak, elde edilen sonuçları hastaların klinik verileri ile karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak – Nisan Ağustos 2010 tarihleri kliniğimize yönlendirilen AH tanılı toplam 21 olgu ve 20 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Olgulara National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDSADRDA) kriterleri ve Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, fourth edition, DSMIV kriterlerine göre Alzheimer tip demans tanısı kondu. Her hasta ve sağlıklı bireyin konvansiyonel MR analizine ek olarak, bilateral hipokampuslarının 3D imajlarda manuel ölçümle volümleri, MRS ile posterior singulat gyrus ve sağ hipokampuslarında NAA, Cho, mI, NAA/Cr , Cho/Cr, mI/Cr, mI/NAA oranları, DTG ile bilateral hipokampus ve posterior singulat gyruslarında FA ve ADC değerleri ölçüldü. Elde edilen tüm sonuçlar birbirleri ile, hastaların klinik verileri ile hasta ve kontrol grupları arasında ve hasta grupları arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hasta grubunda sol hipokampus volümünde azalma, posterior singulat gyrusta ve sağ hipokampusta mI/Cr oranında artma, posterior singulat gyrusta NAA/Cr ile mI/NAA oranında artma, sol hipokampus ADC değerinde artış saptandı. Hasta grupta DTG analizlerinde tüm FA değerlerinde azalma izlendi. Korelasyon analizlerinde sol hipokampus atrofisi ile ipsilateral ADC değerlerinde artışın pozitif korelasyon gösterdiği izlendi. Volüm değerlerinin azaldıkça ipsilateral ADC değerlerinin arttığı gözlemlendi. Yaş arttıkça hipokampal volüm azalması arasında pozitif korelasyon olduğu izlendi.

**Sonuç:** Alzheimer hastalarında rutinde uygulanan optimize imajlarla görsel analizde patoloji görülemezse kantitatif ölçümler yapılmalıdır. Kalitatif bulgulara eklendiğinde volümetrik ölçümler ve MRS tanısal sensitiviteyi arttırmaktadır. DTG çalışmaları beyaz cevher yıkımında analog fakat ayrı patolojileri göstermekte olup tanısal değerleri daha kısıtlıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer hastalığı, hipokampus, posterior singulat gyrus, MRG, MRS, DTG

## ABSTRACT

**Aim:** In this study we investigated the diagnostic value of volumetry, MR spectroscopy (MRS) and diffusion tensor imaging (DTI) in Alzheimer's disease patients. These quantitative MR (qMR) techniques correlated with each other and clinical data.

**Material and Method:** 21 AD patients undergoing brain MRI between January-April 2010 and 20 healthy controls were included in the study. The patients were diagnosed with AD based on the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition and the National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke in concert with the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association. In addition to conventional brain MRI sequences the volumes of bilateral hippocampus measured manually from 3D images. NAA, Cho, mI, NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr, mI/NAA ratios of right hippocampus and posterior cingulate gyrus acquired with single-voxel MRS analyses. In DTI bilateral FA and ADC values of hippocampus and posterior cingulate gyrus obtained. All results correlated with each other and with clinical data in patient groups and controls.

**Results:** Comparing with healthy subjects, reduction of left hippocampal volume, mI/Cr ratio increment of right hippocampus and posterior cingulate gyrus, NAA/Cr and mI/NAA ratio increment of posterior cingulate gyrus and left hippocampal ADC reduction were detected in patients. In DTI analyses of patients FA values were bilateral lower than controls. There was a positive relationship between left hippocampal atrophy and the ipsilateral ADC values. While volumetric measurements were decreasing, ipsilateral ADC values were increased.

**Conclusion :** The quantitative techniques should be performed on routine visual analyses in AD patients. Volumetric and MRS measurements improve the diagnostic sensitivity. DTI modalities reflect analogous but distinct pathologies of hippocampal damage and have limited diagnostic utility.

## KISALTMALAR

AH:	Alzheimer Hastalığı
MRG:	Manyetik Rezonans
MRS:	Manyetik Rezonans Spektroskopi
DTG:	Difüzyon Tensör Görüntüleme
NAA:	N-Asetil Aspartat
Cho:	Kolin
Cr:	Kreatin + kreatinin
mI	Myoinozitol
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı

## ŞEKİLLER DİZİNİ

1. Hipokampus ve komşu yapıların anatomisi
- 2,3. Singulat gyrus anatomisi
4. DTG prensipleri
5. Olgu 1'in MR görüntüleri
  - 5a. koronal T1A 3D GRE
  - 5b. koronal T1A 3D GRE volüm ölçümü
  - 5c. koronal DTG her iki hipokampus
6. Olgu 2'nin MR görüntüleri
  - 6a. koronal T1A 3D GRE volüm ölçümü
  - 6b. koronal DTG her iki hipokampus
  - 6c. sagittal DTG sağ posterior singulat gyrus
  - 6d. posterior singulat gyrus MRS
  - 6e. sağ hipokampus MRS
7. Olgu 3'ün MR görüntüleri
  - 7a. koronal T1A 3D GRE
  - 7b. koronal T1A 3D GRE volüm ölçümü
  - 7c. koronal DTG her iki hipokampus
  - 7d. sagittal DTG sağ posterior singulat gyrus
  - 7e. posterior singulat gyrus MRS
  - 7f. sağ hipokampus MRS

## TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1:** Demans hastalıklarının genel tipleri ve görelİ sıklıkları
- Tablo 2:** NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri
- Tablo 3:** DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri
- Tablo 4:** Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği (CDR)
- Tablo 5:** Olguların toplamda ve gruplara göre KMDS ye göre dağılımları
- Tablo 6:** Olguların toplamda ve gruplara göre cinsiyet dağılımları
- Tablo 7:** Olguların ve kontrol grubunun yaşa göre dağılımları
- Tablo 8:** Hasta ve kontrol grubunda her iki hipokampus volümleri
- Tablo 9:** Hasta grupta yaş ve KMDD ile her iki hipokampus volüm istatİksel analizi
- Tablo 10:** Hasta grupta yaş ve KMDD ile her iki hipokampus volüm karşılaştırması
- Tablo 11:** Hasta grubun her iki hipokampusuna ait FA ve ADC karşılaştırması
- Tablo 12:** Gruplar arası MRS değişkenleri
- Tablo 13:** Hasta gruba ait MRS bulgularında anlamlı çıkan metabolitlerin ilişkisi
- Tablo 14:** Kontrol ve hasta gruplarının MRS verileri

## GRAFİKLER

1. KMDD' ye göre grupların dağılımı
2. Kontrol ve hasta grubun kendi içinde hipokampus FA değerlerinin karşılaştırması
3. Kontrol ve hasta grubun kendi içinde hipokampus ADC değerlerinin karşılaştırması



## GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer hastalığı (AH), orta ve ileri yaşlarda ortaya çıkan ilerleyici demans ile karakterli bir beyin hastalığıdır ve özel bölgelerde sinir hücrelerinin kaybı, nöritik plaklar, nörofibriller değişikliklerin varlığı patolojik karakteristikleridir ve kesin tanı ancak bu yolla konulabilir. AH'da beyinde gri maddede nörofibriler yumakların içinde hiperfosfarile tau ve senil plakların içinde amiloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) peptid olmak üzere bölgesel olarak biriken karakteristik anormal protein agregatları ve ayrıca progresif beyin atrofi bulunmaktadır. AH, en sık görülen demans tipidir ve dünyada 30 milyondan fazla insanı etkilemektedir (1-3). Yaş, güçlü bir risk faktörüdür. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş üstü bireylerin % 8 ini, 85 yaş üstü bireylerin ise % 30 unu etkilemektedir. AH'nın progresyonu yavaştır. Semptomların başlamasından sonra ortalama yaşam süresi 8-10 yıldır. Bu nedenle yaşlı popülasyonun artmakta olduğu ülkelerde, gelecek 50 yıl içerisinde AH'nın prevalansının 3 katına çıkması beklenmektedir (4). Kadın/erkek prevalansının %70 olması kadınların yaşam sürelerinin daha uzun olmasına bağlanmıştır.

AH, esas olarak kortikal gri maddeyi etkilese de, reaktif astrositlerle birlikte akson ve oligodentrosit gibi beyaz maddede de patolojik değişiklikler görülmüştür (5). Yapılan postmortem çalışmalarda AH'ında beyaz madde lezyonları gösterilse de sebebi anlaşılamamıştır. AH'ındaki beyaz maddedeki patolojik değişikliklerin, Wallerian dejenerasyon, aksonal hasar ve gliosis ve miyelin kaybına bağlı olduğu düşünülmüştür (6,7). Konvansiyonel MRG ile AH'daki beyaz madde lezyonları, yüksek sinyal intensiteli nonspesifik alanlar hariç gösterilemez (2,3). Difüzyon tensör görüntüleme (DTG), invivo ortamda beyaz maddedeki mikrostriktüel yapıları, aksonal hasar ve demiyelinizasyonu göstermede sensitivitesi yüksek bir MR tekniğidir. Sonuç olarak difüzyon anizotropisinin kantitatif ölçümleri, beyaz madde bütünlüğünü değerlendirmede yol göstericidir (8-10). AH'nın erken evre tanısında DTG çalışmaları artmıştır. Çeşitli araştırmalar, AH'daki beyaz madde hasarının konvansiyonel görüntülemelerle gösterilemediğini ortaya koymuşlardır (9-12). Ayrıca DTG ile AH'daki beyaz madde lezyonlarının, gri madde hasarının görülmesinden önce tespit

edilebileceğini bildirmişlerdir (13). DTG ile yapılan çalışmalardaki diffüzebilite ve anizotropik difüzyondaki değişikliklerin sebebi çalışılan alanların farklı seçilmesinden dolayıdır.

Bazı yazarlar, anterior değişikliklerden, bazıları ise posterior veya temporal bölge değişikliklerinden bahsetmektedir (9,14,15). AH'ında düşük FA değerleri temporal ( 9,16) ve pariyetal (12,16) lob beyaz maddede, hipokampus (17), superior longitudinal fasikül (10,12), singulat gyrus (9,11) ve korpus kallosumda (10,14) bildirilmiştir. Bu karmaşık sonuçların sebebi seçilen hasta popülasyonundaki farklılıklardan dolayıdır.

Bu çalışmanın amacı Alzheimer hastalarında volümetri, MR spektroskopisi ve DTG'nin ayrı ayrı ve kombinasyon içinde tanısal değerlerini araştırmak, elde edilen sonuçları hastaların klinik verileri ile karşılaştırmaktır. Bu bilgi ile AH'daki kortikal ve subkortikal beyaz maddedeki nöropatolojik değişiklikleri önceden saptayabilecek en kısa zamanda uygulanabilen MR protokolü geliştirilebilecektir.

## GENEL BİLGİLER

Demans, birbiriyle örtüşen çok sayıda entellektüel becerinin kaybindan oluşan ve klinik olarak farklı bileşimlerde sunulabilen bir sendromdur. Demans hastalıklarının genel tipleri ve görelî sıklıkları şu şekilde sıralanabilir (tablo 1) (18).

**Tablo 1:** Demans hastalıklarının genel tipleri ve görelî sıklıkları

Demans hastalığı	Görelî Sıklığı (%)
Serebral atrofi, genellikle Alzheimer, ancak Lewy cisimciğı, Parkinson, frontotemporal ve Pick hastalığı da dahil.	50
Multi-infarkt demans (vasküler demans)	10
Alkolik demans	7
İntrakranial tümörler	5
Normal basınçlı hidrocefali	5
Huntington koresi	2
Kronik ilaç entoksikasyonları	3
Çeşitli hastalıklar (hepatik yetmezlik; pernisiyöz anemi; hipo ya da hipertiroidizm; amyotrofik lateral skleroz veya serebellar atrofi ile ilişkili demanslar; nörosifiliz; Cushing sendromu; Creutzfeldt-Jakop hastalığı; multipl skleroz; epilepsi)	6
Serebral travma	2
AIDS demansı	2
Psödodemanslar (depresyon, hipomani, şizofreni, histeri, tanı konulamamış)	8

1907'de Alman nörolog ve patolog olan Alois Alzheimer senil plaklar ve nörofibriler yumaklarla birlikte progresif kognitif yıkımı ve davranış değişikliği olan 56 yaşındaki bir kadın hastayı rapor etmiştir.

20. yüz yılın ilk yarısında AH'na presenil demansın nadir bir formu olarak bakılmıştır. Sonradan Blessed ve arkadaşları yaşlı hastalarda demans şiddeti ve tipik AH tipi patoloji arasındaki ilişkiyi rapor etmişlerdir (19). Bu bulgu ve tanısal

sınıflandırmanın yeniden düşünülmesine bağı olarak senil demansa karşı presenilin kavramsal modeli sunulmuştur.

Alzheimer hastalığındaki hafıza bozukluğu sıklıkla kısa dönem hafıza kaybı ile karakterize olan yeni bilgileri öğrenememe şeklindedir. Hastalığın erken ve orta dönemlerinde, uzak geçmişteki iyi öğrenilmiş materyallerin geri çağrılması korunmuş gibi görünmektedir, fakat yeni bilgiler hafızaya yeterli bir şekilde alınmaz.

Detaylı değerlendirmeler göstermektedir ki, uzaktaki olayların geri çağrımında da sıklıkla olayların tarih ve zamanlamalarında bozulma olmaktadır. Zamana ve yere karşı olan progresif dezoryantasyonla öğrenmedeki yıkım arasında yakın bir ilişki vardır. Sonuç olarak, ileri evrelerde, önceden iyi öğrenilmiş olunan bilgilerin geri çağrımında dahi açık bir yıkım gözlenmektedir.

Dil bozuklukları da Alzheimer tipi demansta öne çıkan bulgulardan biridir. Bu, sıklıkla spontan konuşma esnasında kelime bulma güçlüğü ile başlar. Sonuçta kelime dağarcığı azalır, dolambaçlı yollardan ifade edilmeye çalışılır ve kelime bulmak için duraklanır. Erken evre Alzheimer hastalarında dildeki bozulma tipik olarak çok belirgin değildir. Sık sık özel isimler kullanılmaz ve belirli isimlerin yerine, geniş kategoriler veya jenerik kelimeler kullanılır. İleri dönemlerde dil bilgisine ait kavramsal bilgide de bozulma ortaya çıkar. İlerlemiş vakalarda dahi tekrarlama sıklıkla korunmuştur.

Apraksi güç ve koordinasyonun sağlam olmasına karşın beceri gerektiren işlerde bozulmadır. Hemen hemen tüm Alzheimer hastalarının ileri dönemlerinde apraksi gelişir. Pek çok Alzheimer hastasındaki apraksi, düşüncedeki işi uygun harekete çevirmedeki zorlanmayı ifade eden ideomotor bozukluk olarak tanımlanır.

Çoğu AH'da vizüel fonksiyonlarda da bozukluk mevcuttur. Bunlar spasyal agnozi, prosopagnozi ve vizüel obje agnozisi gibi agnozinin çeşitli varyasyonlarıdır. Alzheimer hastalığında problem çözme, muhakeme etme, planlama ve soyut düşünmede de bozulma görülür. Görevleri uygun bir şekilde, sırasıyla yapmak ve başarıyla tamamlanmasını sağlamak için bu fonksiyonlara ihtiyaç vardır. Yürütücü fonksiyonların sağlam olması aynı zamanda çevreye uygun olmayan cevapların da baskılanmasını sağlar. Kognisyonun bu alanındaki bozulma ile disinhibisyon ve görev işlevselliğinde

azalma gibi sosyal uygunsuz davranışlar ortaya çıkar.

Hastaların emosyonel ifadelerinde, girişkenliklerinde ve affektlerinde de azalma olabilir. Bazı vakalarda kognitif anormallikten önce kişilik değişiklikleri gözlenebilir. AH'da hastaların % 70'inde görülen apati, içgörü kaybı ve diğer negatif semptomlar tedaviye uyumu etkilemektedir.

Alzheimer hastalığında sık rastlanılan bir diğer problem de hastalığın farkında olunmamasıdır. Tipik olarak bu durum hasta tarafından kognitif veya fonksiyonel yetersizliklerden hiçbirinin tanımlanmaması ile karakterize olan gerçek anosognozi şeklinde prezente olur. Hastalığın bu farkında olunmama durumu, tanı ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesindeki en büyük engeldir.

Psikoz ve ajitasyon, hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkan davranışsal semptomlardır ve hastalığın daha hızlı kötüleşmesiyle ilişkili oldukları düşünülmektedir. Delüzyonlar sıklıkla paranoide karakterde olup kişileri sadakatsizlik ve hırsızlıkla suçlama ile perseküsyona neden olabilir. AH'deki halüsinasyonlar sıklıkla görseldir, bazen işitsel komponenti de bulunabilir.

Kognitif yıkımın başlamasından önce depresyonu olan hastaların AH'nin gidişatı sırasında major depresyon geçirme olasılıkları daha fazladır. Anksiyete, hastalığın geç fazlarında daha fazla görülme eğilimindedir. Ağlama, agresif davranışlar ve aksi tavırlar gibi kısa süreli yoğun emosyonel patlamalar anksiyete ile ilişkilendirilmektedir.

Alzheimer hastalığının evrelerinin neredeyse tümünde saf nörolojik muayene korunur.

İleri evrelerde, rijidite gibi ekstrapiramidal bulgular göze çarpabilir. Parkinson hastalığı ile birlikte ise bu durum anlamlı derecede belirginleşir. Parkinson hastalığı ve demansı olan hastalarda tipik Alzheimer patolojisi bulunabilir. Alzheimer ve parkinsonian patolojik özelliklerin birlikte olması 'Lewy cisimcikli demans' olarak bilinen klinik antite ile sonuçlanabilir. Alzheimer hastalarının % 10-20'sinde nöbet geliştiği rapor edilmiştir, nöbetler sıklıkla hastalığın geç dönemlerinde tekrarlar.

Tanı için hafıza bozukluğuna ek olarak dil, oryantasyon, muhakeme ve problem çözme gibi en az bir kognitif alanda daha 1 yıllık kötüleşme olması gerekir. Bilincin

korunmasıyla birlikte başlangıç 40-90 yaş arasında olmalıdır. Tanı kriterlerinin tam olarak karşılanması için demansın; metabolik, infeksiyöz, travmatik ve neoplastik nedenleri, laboratuvar değerlendirmeleri ve beynin yapısal görüntülemesiyle dışlanmalıdır. Kriterler tablo 2’de listelenmiştir.

2001 yılında American Academy of Neurology güncellenmiş bir demans tanı klavuzu yayımlamıştır. Bu klavuzda National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDSADRDA) (20) kriterlerinin ve bir dereceye kadar AH tanısında, daha ziyade klinik olarak uygulanabilen Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, fourth edition, DSMIV’ün (American Psychiatric Association 1994) kullanılması tavsiye edilmektedir. Özetle, bu kriterler afazi, apraksi, agnozi veya yürütücü fonksiyonlarda bozulma ile sonuçlanan diğer kognitif alanlardan en az birinin yıkımı ile birlikte hafıza yıkımını gerektirirler. En önemlisi bu yıkım hastanın mesleki veya sosyal yaşantısını etkilemeye yetecek kadar şiddetli ve kademeli progresif olmalıdır.

**Tablo 2:** NINCDS-ADRDA Alzheimer Hastalığının Klinik Tanı Kriterleri

**I. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı klinik tanı kriterleri şunları içerir:**

- Klinik muayene ile saptanan, Mini-Mental Test, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile dokümanite edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu;
- İki ya da daha fazla bilişsel süreçte bozulma;
- Bilinç bozukluğu yok;
- Başlangıç 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra;
- Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yol açabilecek sistemik ya da beyne ait başka bir hastalık yok.

**II. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı şunlarla desteklenir:**

- Dil (afazi), motor yetenekler (apraksi) ve algı (agnozi) gibi özgül bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulma;
- Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme;
- Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olara kanıtlanmışsa);
- Laboratuvarında:

Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon,

EEG'nin normal olması yada yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler,  
BT'de serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi.

**III.** Alzheimer hastalığı dışındaki nedenler dışlandıktan sonra, MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı ile uyumlu olabilecek diğer klinik özellikler şunlardır:

- Hastalığın seyrinde platolar;
- Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illüzyon ve halüsinasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlikçi bulgular;
- Bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, kas tonusunda artış, myoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar;
- Hastalığın ileri evresinde nöbetler;
- Yaşa göre normal BT.

**IV.** MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısını belirsizleştiren ya da ihtimal dışına çıkaran özellikler şunlardır:

- İnme tarzında ani başlangıç;
- Hemiparezi, duysal kayıp, görme alanı defektleri ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken evrelerinde bulunması;
- Nöbetler ya da yürüyüş bozukluklarının, daha başlangıçta ya da hastalığın çok erken evrelerinde bulunması;

**V.** MÜMKÜN Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri şunlardır:

- Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, prezentasyon ya da klinik seyirde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir;
- Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir;
- Diğer belirlenebilir nedenlerinin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması amaçlı olarak kullanılabilir.

**VI.** KESİN Alzheimer Hastalığı tanısı kriterleri şunlardır:

- Muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik kriterleri;
- Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar.

**Tablo 3: DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri**

**A.** Birden fazla bilişsel alanı içeren bozukluk kendini aşağıdaki iki maddeyi de kapsayacak şekilde gösterir :

**(1)** Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması)

**(2)** Aşağıda sıralanan bilişsel bozuklardan en az biri:

**(a)** Afazi (dil bozukluğu)

**(b)** Apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma)

**(c)** Agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın nesnelere tanımakta güçlük)

**(d)** Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)

**B.** A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar toplumsal ve mesleki işlevselliği ciddi biçimde bozmakta ve eski işlevsellik düzeyine göre anlamlı bir gerilemeyi temsil etmektedir.

**C.** Seyir, sinsi başlangıç ve yavaş ilerleyici kognitif yıkım özelliklerindedir.

**D.** A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir:

**(1)** Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek merkez sinir sistemine ait diğer durumlar (örn. serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, subdural hematoma, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü)

**(2)** Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örn. Hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asit eksikliği, niasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifiliz, HIV enfeksiyonu)

**(3)** İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar

**E.** Bozukluklar delirium seyri dışında ortaya çıkmıştır.

**F.** Bozukluk başka bir Eksen I hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir.



## **ETYOLOJİ**

Alzheimer hastalığındaki etyopatolojik mekanizma tam olarak saptanamamıştır. Pek çok erken başlangıçlı ailesel otozomal dominant AH tanımlanmış ve kromozom 21, 14 veya 1 ile ilişkilendirilmiştir. Otozomal dominant aile hikayesi olmayan fakat birinci derece akrabaları etkilenmiş olan bireylerin yaşitlarına göre AH geliştirme riskleri 2-4 kat artar. 2 ya da daha fazla sayıda birinci derece demanslı akrabası olan fertlerin normallere göre AH geliştirme risklerinin 40 kez daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (21).

Presenilin 1, presenilin 2, Apolipoprotein E-ε4 (APOE-ε4), amiloid prekürsör protein gibi AH ile ilişkilendirilmiş olan multipl genetik lokalizasyonların AH'nin pek çok metabolik veya yapısal anormalliklerindeki patolojik ekspresyonunda en son ortak nokta olduğu ileri sürülmektedir. 19. kromozomdaki APOE-ε4 alleli geç başlangıçlı familyal ve sporadik AH için artmış risk teşkil eder.

APOE senil plaklarda, nörofibriler yumaklarda ve serebral kan damarlarında bulunan amiloidin beta A4 komponentine çok güçlü bir şekilde bağlanır, fakat saptanan bu polimorfizmler AH'nin en güçlü sebebi değildirler. Bunların AH için olan spesifitesi şüphelidir, APOE- ε4 frekansı Lewy cisimcikli demansta da artar.

## **PATOGENEZ VE PATOFİZYOLOJİ**

Beyinde sıklıkla atrofi görünür. Beynin tüm ağırlığı değişmez bir şekilde azalmıştır, fakat yaşa göre düzeltilmiş ağırlığı normal aralıkta kalmaya devam etmektedir. Temel patolojik bulgular olan nörotik plaklar ve nörofibriler yumakların yanında intraserebral ve intravasküler amiloid protein depositleri, Hirano cisimcikleri ve granulovakuoler dejenerasyon da izlenebilmektedir. Ekstrasellüler amiloidin yanında senil veya nörotik plaklar da nöronal ve glial oluşumlarla birleşirler. Çapları 15 µ ila 100 µ arasındadır ve koretiks ile amigdala ve hipokampus gibi limbik nukleuslar boyunca dağılmışlardır. Senil (amiloid) plaklar, yumaklar ve bir miktar da sinaptik kaybın hepsi kognitif yıkımın şiddetiyle ilişkilidirler. Plakların bilinen primer komponenti A4 peptidi veya beta amiloid proteindir. Beta-peptid, amiloid prekürsör protein olarak bilinen ve 21. kromozomda kodlanıp daha büyük olan bir proteinden türer. Prekürsör protein, sekretaz enzimleri olarak bilinen enzimlerce proteolize olur.

Başlıca üç adet sekretaz, amiloid prekürsör protein aktivitesine sahiptir. Bunlar alfa-sekretaz, betasekretaz ve gama-sekretaz olarak bilinirler. Son zamanlarda, gama-sekretazın, daha çok otozomal dominant AH ile ilgili olan mutasyonların meydana geldiği presenilin-1 geninde kodlandığı düşünülmektedir (22). Beta-sekretaz ve gama-sekretazın amiloid prekürsör proteinin üzerindeki kombine etkileri sonucunda 39-43 aminoasid uzunluğunda bir peptid formasyonu meydana gelir. Bu peptidler insolubl ekstrasellüler beta-plakları şeklinde depolanıp senil plakların baz tabakasını oluştururlar.

Yaşla birlikte bir miktar amiloid depoziti meydana gelebilir, pek çok otör daha sonra bu plağa karşı gelişen reaksiyonun AH'ye spesifik tetikleyici olay olduğunu savunmaktadır. AH patogenezine yönelik bu modelde makrofajlar insolubl beta-amiloide karşı reaksiyon gösterirler, bu inflamatuvar kaskad eninde sonunda nöronal ölüme yol açar. Bu reaksiyon nöronal yapının ve fonksiyonunun bozulmasıyla ilişkili olan nörotik plaklardan köken alan ve daha benign bir form olan diffüz amiloid plaklardan farklıdır. AH'nin progresyonuna katkıda bulunan inflamasyon hakkındaki hipotezler iyi desteklenmişlerdir.

Nörofibriler yumaklar anormal filamentlerin intrasellüler koleksiyonudur ve AH'deki ayırt edici özellikleri çift helikal yapılarıdır. Demansı olmayan yaşlı erişkinlerin beyinlerinde de az miktarda nörofibriler yumak görünebilir. Nörofibriler yumakların belirlenen protein komponentleri mikrotübüler komponentler, tau (microtubular associated protein-MAP) ve ubiquitindir. Ubiquitin proteolitik süreçte sinyal peptid olduğu düşünülmektedir. Taunun anormal fosforilasyonu nörofibriler yumak patogenezine katkıda bulunur. Nörofibriler yumaklar, neokorteks ve limbik nukleuslarda da bulunmuştur. Aynı zamanda bazal ön beyin, substantia nigra, rafe nukleusu ve lokus seruleusta da görülmüşlerdir.

Alzheimer hastalığında yaygın kortikal nöronal kayıp meydana gelmekte ve erken başlangıçlı vakalarda çok daha belirgin olmaktadır. Hipokampus ve temporal korteksin derin tabakaları en çok etkilenen alanlardır. Lokus seruleusun ve rafe nukleusunun monoaminerjik hücrelerine ek olarak, bazal ön beyin kolinerjik hücrelerinde de substantial nöronal ayrılma meydana gelmektedir. Lewy cisimcikli demansa semptomatik olarak eklenen ve hastalığın geç dönemlerindeki parkinsonian değişikliklere katkıda bulunan substantia nigrada da hasarlanma meydana gelebilir.

Kognitif yıkımın en önemli sebebi ise nöron ve sinapsların kaybıdır.

Alzheimer hastalığında izlenen yoğun granulovakuoler dejenerasyon, normal yaşlanmada da daha az oranda oluşabilir. Eozinofilik inklüzyonlar olan Hirano cisimcikleri de hipokampal piramidal tabakada bulunurlar.

Alzheimer hastalığı ile ilişkili olan nörotransmitter değişikliklerine; özellikle de asetilkoline; oldukça fazla dikkat harcanılmıştır. Demansın şiddeti ve asetilkolin metabolizmasındaki serebral korteks belirleyicilerinin kaybı arasında korelasyon vardır. Korteksteki kolinerjik azalmanın derecesi, en fazla kortikal asetil kolin üretilen yer olan bazal ön beyin nukleuslarının sellüler kayıp miktarı ile yakından ilgilidir; buna rağmen, AH kolinerjik defisitinin basit bir sonucu değildir. Dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi diğer çıkan yollar da etkilemiştir, ve bunların fonksiyon bozuklukları AH'daki yürütücü fonksiyonlar, mood ve motivasyondaki bozukluklar gibi pek çok non-kognitif semptomun altında yatan nedeni olabilir. Pek çok kortikal nöropeptid (somatostatin, kortikal releasing faktör) gibi intrinsik klasik nörotransmitterler de (gama amino butirik asid) azalmıştır.

## **EPİDEMİYOLOJİ**

Demansın prevalansını anlamak için kullanılan pratik bir modelde her 5 yılda 1 ikiye katlandığı farz edilir, başlangıcı 60 yaşta % 1'dir, 65 yaşında % 2'ye çıkar, 70 yaşında % 4, 80 yaşında % 16, ve 85 yaşında % 32. İnsidans oranı (hızı) da yaşla birlikte artar, 65-69 yaşta % 0.6, 70-74 yaşta % 1, 75-79 yaşta % 2, 80-84 yaşta % 3.3 ve 85 yaş üzerinde % 8.4 olur (23). En sık eşlik eden patolojiler inme ve Lewy cisimcikli demanstır.

## **KOGNİTİF YIKIMI ARTTIRAN RİSK FAKTÖRLERİ**

Kognitif yıkımı artıran risk faktörleri arasında depresyon, kadın cinsiyet, APOE-ε4 genotipi, hipertansiyon (HT), serebrovasküler hastalık (SVH) hikayesi, koroner arter hastalığı (KAH), diyabet (DM), artmış düşük dansiteli kolesterol seviyesi, artmış homosistein seviyesi, kafa travması, çevresel toksinlere maruz kalma (özellikle kurşun), sigara içme, alkolizm, madde kötüye kullanımı, düşük eğitim seviyesi, entelektüel aktivite eksikliği, fiziksel aktivite eksikliği, sosyal etkileşim noksanlığı, boş zaman

aktivitelerinin azlığı, strese artmış yanıt (yüksek kortizol seviyesi) sayılmaktadır (24-36).

## ÖNLEME

Alzheimer hastalığını önleyecek bir durum bilinmemektedir. Çünkü nöronal kayıp şüphesiz ki yıllar önce başlamaktadır ve muhtemelen ilk semptomdan on yıllar önceki durumun geç yaştaki risk etkisi bilinmemektedir. Aile öyküsü demans için bilinen güçlü bir risk faktörüdür (36). Etkilenmiş akraba sayısı arttıkça risk daha da artıyor gibi görünmektedir. Hastalığı erken yaşta başlamış olan kişilerde (70 yaş altında) pozitif aile öyküsü beklenmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda anti-inflamatuar ajanların (37), statin tipi antikolesterolemik ilaçların (38) ve balık yağı diyetinin (39) potansiyel pozitif etkilerinin olduğu ileri sürülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda östrojenin potansiyel koruyucu olduğu ileri sürülmüş, ancak daha sonraki prospektif çalışmalarla kombine östrojen ve progestin terapisinin aslında demans riskini arttırabileceği öne sürülmüştür (40).

Antioksidan olan selejilin ve tokoferol'ün ortadan geç evreye kadar olan dönemlerde hastalığın progresyonunu yavaşlattığı rapor edilmiştir (41). Beyindeki sinaptik dansiteyi arttırdığı için eğitim seviyesi ve mental aktivitenin de koruyucu faktörler oldukları ileri sürülmüştür.

Fiziksel aktivite de koruyucu olabilir. Bu mümkün olabilir, her ne kadar, altta yatan hastalık süreci etkilenmemiş olsa da, semptomların başlangıcını biraz geciktirebilir. Düşük sosyoekonomik durumdaki grupta morbidite, AH dışındaki nedenlerle artar, bundan eğitimin görünürdeki koruyucu etkisi sorumlu olabilir (42). Kafa travması öyküsü ve kadın cinsiyetin de risk faktörü oldukları ileri sürülmüştür, fakat çalışmalarda bunların genetik risk (APOE-ε4), taşıyıcı faktörler (postmenopozal östrojen azalması) ve çevresel faktörlerle kompleks etkileşimlerinin sonucu bir risk oluşturabileceği ortaya konmuştur. Diyet kaynaklı inorganik alüminyum alımı veya diğer çevresel toksinlere maruziyetlerin AH riskine katkıda bulunabileceğine dair kanıtlar büyük ölçüde dolaylı yoldandır ve bu hipotezler genel olarak kabul edilmemiştir.

Down sendromlu hastalarının hemen hemen % 100'ünde yaşamlarının beşinci dekatında AH'nin nöropatolojik bulguları gelişir. Çoğuna da demans eşlik eder. Ailede Down sendromu öyküsü olması da AH gelişimi için bir risk faktörü olabilir.

## AYIRICI TANI

Demansın erken semptomları sinsidir ve sıklıkla medikal olarak dikkati çekmesinden yıllar önce başlar. Son zamanlarda geliştirilen "Mild Cognitive Impairment (Hafif Kognitif Bozukluk-HKB)" kavramı yaşla birlikte olandan daha ciddi derecede, ölçülebilir hafıza defisitleri olan, ancak demans tanısı konulabilecek kadar fonksiyonel yıkım görülmeyen olay olarak tanımlanmıştır. Hafif kognitif bozukluğu olan hastaların çoğunda sonuçta demans gelişir, ancak hafıza kaybının başlangıcı ile fonksiyonel yıkım arasındaki süre yıllar alabilir. Fonksiyonel becerilerdeki kaybın nedeni araştırılırken deliryum ya da depresyon gibi demansiyel olmayan durumlar dışlanmalıdır. Deliryum sıklıkla bilincin kapanmasıyla karakterize olan dikkat azlığı şeklinde tanımlanır. Deliryum semptomları gün içerisinde dalgalanma gösterir. Deliryumun kendisi daha önce tanı konulmamış bir demansın belirtisi olabilir.

Depresyon uzun süre pseudo demansın nedeni olarak benimsenmiştir. Depresyon, AH gelişimine zemin hazırlayabilir ve depresyon ile AH birlikte bulunabilir. Deprese kişiler genel olarak testlerde düşük efor gösterecekler ve diğer konularda da yavaşlayacaklardır, fakat demansla ilgili kognitif fonksiyonları sağlam kalacaktır. Medikal tedaviye yanıt verse bile depresyon öyküsü artmış demans riskiyle ilişkilidir (43).

Hayatın geç dönemlerinde kognitif yıkıma katkıda bulunabilecek olan alkol ve diğer ilaç kötüye kullanımı, özellikle de polifarmasi göz önünde bulundurulmalıdır. Gastrointestinal veya genito-üriner şikayetler için alınan antikolinergikler sıklıkla kognitif disfonksiyonlara yol açarlar. Anksiyolitikler, sedatif ve hipnotiklerin potansiyel rolleri ve düşük potensli opioid analjezikler de değerlendirilmelidir. Alzheimer hastalığı'na benzer bir klinik tablo oluşturan, kimileri tedavi edilebilir demans nedenleri arasında depresyon, hipotiroidizm, vitamin B12 (vit B12) eksikliği, serebral vaskülit, nörosifiliz, AIDS ve komplikasyonları ile inme sayılabilir. Hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkan ve en önemli problem olarak kalmaya devam eden davranış bozukluklarıyla giden fronto-temporal demansların ayırıcı tanısı daha zordur. Tipik olarak dil bozukluğu, disinhibisyon, impulsivite ve apati eşliğinde anormal sosyal ve toplumsal davranışlar görülür. Sıra dışı davranış veya konuşma derecesi hafıza ve vizuospsyal hasarlanma ile orantılı değildir. Alzheimer hastalarının çoğunda frontal-tip semptomlar dikkati çeker, fakat frontal demanslı hastalara karşılık sıklıkla bu bireylerin hafıza, oryantasyon, praksi veya vizuospsyal performanslarında anlamlı derecede

problemler vardır.

Pick hastalığı frontal tip demansın bir formudur. AH'ye oranla daha az sıklıkta meydana gelir, oral hareketler ve akıcı olmayan dil bozukluğu ile karakterize olur, bunun yanında özellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde AH ve fronto-temporal demans arasındaki semptomlar geniş bir biçimde beraberce meydana gelirler. Son zamanlarda frontotemporal demanslı hastalarda anormal bir tau protein varlığı gösterilmiştir; bu proteinin frontotemporal demans ve AH'yi ayırmada yardımcı olabileceği düşünülmektedir. (44).

Demans özellikle psikoz, parkinsonian motor bulgular veya farkındalıkta belirgin olan dalgalanmalar ile birlikte geliyorsa Lewy cisimcikli demans göz önünde bulundurulmalıdır. Lewy cisimcikli demanslı pek çok vaka erken gelişen görsel halüsinasyonlarla karakterize olurlar. Halüsinasyonlar iyi huylu, direktif vermeyen ve tamamen görseldirler. Sıklıkla hastaların tanımladıkları görsel deneyimler, küçük insanlar veya küçük hayvanlar gibi mikroptik karakterlidirler. Delüzyonlar daha az sıklıktadır. REM davranış bozukluğu gibi hiperkinetik uyku sendromları öyküsü veya uykuda periodik ekstremite hareketleri Lewy cisimcikli demansta sık görülür. Halüsinasyonları olan Lewy cisimcikli demanslı hastaların vizuospatial testlerinde anormallikler siktir.

Lewy cisimcikli demanstaki diğer tipik kognitif değişiklikler; düşünce ve hareketlerde genel bir yavaşlama ve yürütücü fonksiyonlarda bozulmadır. Bu hastalarda sıklıkla tremor ön planda değildir. Rijidite, bradikinezi ve postural değişiklikler daha çok görülmektedir. Bilinçteki geçici ve başka türlü açıklanamayan kaymalar kolaylıkla nöbet veya ortostatik senkop sanılabilir. Delüzyonlar ve halüsinasyonlar sıklıkla hastalığın erken dönemlerinde görülürler ve parkinsonizmin tedavisiyle şiddetlenebilirler. Lewy cisimcikli demans vakalarının çoğunda AH'nin patolojik özellikleri mevcuttur.

Multi-infarkt demans, diğer adıyla vasküler demans adı altında serebral iskemi, uzun zamandır demansın primer nedenlerinden sayılmaktadır. İskemik beyin lezyonlarının birikimi tipik olarak hafıza ve davranış başlatmada hasarlanmanın artışıyla ilişkilidir. Sinsi klinik patern, geniş diffüz subkortikal iskemik değişiklik ile ilişkilendirildiğinde uygun olan terim Binswanger hastalığı'dır. Vasküler demanstaki

tipik kognitif patern erken dönemde genellikle AH'de görülen hafif dil bozukluğuyla birlikte frontal ve yürütücü disfonksiyon şeklindedir. Vizuospasyal disfonksiyon, apraksi gibi fokal kortikal belirtiler sadece beynin ilgili bölümleri serebrovasküler lezyonlarca tutulduğu zaman görülürler. Erken dönemde ortaya çıkan üriner disfonksiyon ve yürüyüş bozuklukları vasküler demansı AH'den ayırt etmeye yardımcı olan bulgulardır. "Hachinski İskemik Skoru" (HİS), vasküler demans'ı AH'den ayırmak için Bilgisayarlı tomografi (BT) öncesi dönemde geliştirilmiş, BT sonrasında bir dizi modifikasyonları önerilmiş klinik uygulamada hala bir ölçüde yerini koruyan bir ölçektir.

Normal basınçlı hidrosefali, kortiko-bazal dejenerasyon ve progresif supranükleer palsi; bunların hepsi de parkinsonian motor bulgular ve demans gösterebilirler, fakat kognitif disfonksiyon AH'deki gibi, afazi, apraksi ve vizuospasyal disfonksiyon gibi multifokal kortikal paternde olma özelliğinde değildir. İdiopatik Parkinson hastalığındaki motor bulgular sıklıkla klinik demans gelişiminden yıllar önce meydana gelirler.

Geç dönemlerinde Creutzfeldt-Jakob hastalığı Alzheimer hastalığını taklit edebilir. Prion hastalığı genellikle aylar içerisinde debilite ve 1-2 yılda da ölüme yol açacak derecede çok daha hızlı progresyon gösterir.

## **TANISAL TESTLER**

Hafıza problemlerine dayalı spesifik kognitif değişiklikler ile prezente olan bir hastada AH tanısına yaklaşım NINCDS-ADRDA kriterlerinde belirtilmiştir (Tablo 2) (45). Tanıda asıl dikkate alınması gereken AH'nin klinik paterninin tanımlanmasıdır, esasen AH tanısında önemli olan inklüzyonların teşhis edilmesidir (46). Demans şüphesi olan bireyleri değerlendirmede diğer kognitif ve nonkognitif semptomların yanında karakteristik hafıza, dil ve vizuospasyal defisitleri belirlemek için yapılan mental durum testleriyle birlikte dikkatli bir fiziksel ve nörolojik muayene anahtar komponentlerdir. Eleme, depresyon ve laboratuvar testlerinde özellikle tiroid fonksiyonları ve vit B12 seviyelerinin değerlendirilmesini içermelidir. Bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) serebral infarkt, neoplazm, ekstraserebral sıvı kolleksiyonu ve hidrosefali gibi demansa katkıda bulunabilecek yapısal lezyonların dışlanmasında kullanılırlar. Presemptomatik nöropsikolojik testler olası demans geliştirebilecek bireyleri tanımlayabilirler (47,48).

SPECT (Single photon emission computerized tomography) ile tipik olarak yaygın bilateral hipoperfüzyon ve hipometabolizma görülür. EEG (elektro ensefalo grafi) jeneralize yavaşlamaya doğru giden dizilerle birlikte erken evrelerde normal olabilir. SPECT ve EEG ayırıcı tanıda zorlanılan bazı vakalarda yardımcı olabilirler.

Lomber ponksiyon ile beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi demans değerlendirmesinin genellikle rutin yapılan bir parçası değildir. Standart testin sağlayacağı tanısız değer düşüktür. Atipik klinik paternin yanında geçmişte serolojik olarak sifiliz belirlenmiş ise BOS incelemesi önemli bir rol oynayabilir.

Alzheimer hastalığının kesin tanısı ya otopsi ile ya da demans hikayesinin yanında biyopsi ile beynin spesifik alanlarından alınan plak ve yumakların sayılarının yeteri kadar olmasıyla konulabilir. Tanı için biyopsi genel olarak tavsiye edilmez. Negatif biyopsi Alzheimer hastalığını dışlamaz, ve biyopsi sonuçları olası hastalıktaki tedavi planlarını değiştirmez.

## **PROGNOZ VE KOMPLİKASYONLAR**

Muhtemel AH tanılı hastaların ortalama yaşam süreleri 8 yıldır fakat bu aralık 15 yıla kadar genişleyebilir (49). Hastalığın başlangıç yaşı, süresini etkiliyor gibi görünmemektedir. İleri evrelerde Alzheimer hastalarının çoğu pnömotik sepsis, idrar yolu enfeksiyonu ve infekte dekübit ülserleri gibi immobilizasyona bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlardan ölürlür. Özellikle aspirasyon pnömonisi ve dehidratasyon açısından risk altındadırlar. Hafif bir metabolik düzensizlik varlığında bile deliryum ya da akut konfüzyon gelişmesi demansın yaygın bir komplikasyonudur.

## **ALZHEİMER HASTALIĞININ KLİNİK EVRELERİ**

Yaygın olarak kullanılan iki evreleme sistemi vardır: Global Bozulma Ölçeği (Global Deterioration Scale-GDS) ve Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale-CDR) (tablo 4).

GDS, AH dışı demanslarda AH'ye özgüllüğü dolayısıyla kullanılamaz. GDS evreleri 1 ile 7 arasında değişir. Kabaca GDS-1 hiç yakınması ve bulgusu olmayan normal yaşlıya karşılık gelirken GDS-2'ye AAMI (age associated memory impairment), GDS-3'e ise HKB evreleri denilebilir. GDS 4, 5, 6, 7 ise hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere AH'nin klinik evreleridir.

CDR'de bellek yine merkezi önemde olmakla birlikte, çok eksenli tasarımıyla



diğer demansların evrenlenmesinde de kullanılabilir. CDR evreleri 0, 0.5, 1, 2, 3 olarak sıralanırlar. CDR 0, AAMI'ı da içerecek şekilde normal yaşlılığa karşılık gelir. CDR 0.5 HKB'ye karşılık gelir ve 'kuşku demans' evresi adını alır. CDR 1, 2, 3 sırasıyla hafif, orta ve ağır evrelerdir.

Hafif evredeki demanslı hasta halen çalışmaktaysa artık işinde verimliliğini yitirmiştir. Yakın geçmişe ait olayların hatırlanmasındaki güçlük, aynı soruların tekrarlanması, kelime bulma güçlükleri yakınların dikkatini çeken başlıca özelliklerdir. Halen bildik mekanlarda dolaşabilse ve yolculuk yapabilse de, yabancı mekanlarda kaybolabilir. Araba kullanırken sinyalizasyona dikkatsizlik, tepkilerde yavaşlama, yönleri karıştırma gibi güçlükler başlamıştır. Banka işleri, fatura ödemeleri gibi mali işlerde hatalar olmaktadır. Okumak ve gazete televizyon aracılığıyla aktüaliteye ilgi azalmıştır. Giyinmek, yıkanmak, sofraya alışkanlıkları ve temel hijyende henüz bir sorun yoktur. İrritabilite, duygulanımda küntleşme ve inkar eğilimi ile kendiliğindenliğin azalması dışında davranışsal belirtiler yoktur ve sosyal uygunluk iyi korunmuştur. Uyku kalitesi bozulmaya başlar. Cinsel ilgi ve iştah bozulur. Bazı olgularda depresyon belirtileri ön planda olabilir. Muayenede yakın bellek ön planda olmak üzere, vizuospsyal bozukluk, uzak bellekte bozulmalar, adlandırma güçlükleri, dikkat ve soyutlama planlamada bozulmalar saptanır. Praksi muayenesinde "beden-parçası-nesne-gibi" cevapları alınır. Henüz agnostik bir kusur saptanmaz. Temel nörolojik muayene normaldir. KMDD skoru kabaca 20-24 arasında olabilir. Sıklıkla GDS 4, CDR 1 olarak evrenirler. Bu hastaların otopsilerinde heteromodal kortekste nörofibriler yumaklar, limbik sistemde nörotik senil plaklar saptanır.

Orta demans evresine ulaşıldığında, hasta ev dışındaki bağımsızlığını artık tümüyle yitirmiştir. Evdeki odaları dahi karıştırabilir. Yeni öğrenme artık hemen hiç mümkün olamamaktadır. Anlama, okuma ve yazma giderek bozulur; evrenin sonlarına doğru imzası tanınmaz olabilir. Birinci derece yakınları hakkındaki bilgiyi genellikle korusa da, torunlarının sayısı, isimleri, okulları gibi bilgileri karıştırmaktadır. Evdeki işlevselliği son derece yüzeyselleşmiştir. Giyinme sırasında mevsime ya da günün saatine uygun giysiyi seçmede zorlanma, düğmeleri yanlış ilikleme gibi güçlükler başlar. Sofrada öncelikle bıçağı kullanamaz olduğunda yemeklerinin önceden kesilmesi gerekir. Henüz sfinkter kontrolü seyrek gece kaçırımları dışında sorunsuzdur. Tuvalet mekaniği, elini yüzünü yıkamak gibi işlevleri kendi başına yapabilir. Davranışsal

belirtiler artık vurgulanmaya başlamıştır. Hırsızlık, terkedilme ve sadakatsizlik hezeyanları olabilir. Yalnız kalmaktan ürker ve yakınına sürekli gözünün önünde ister. Uyku-uyanıklık ritiminde bozulma artık belirginleşmiştir. Dilsel işlevlere ait bulguların ağırlaşması dile dayanan testlerin yapılamaz olmasına neden olabilir. Praksi bozukluğu taraf apraksisi düzeyine ulaşabilir. Gnostik bozukluklar, özellikle sofrada göz önündeki nesneyi diğerleri arasından ayırıp bulamamak (simultanagnozi) şeklinde olabilir. KMDD skoru 10-19 arasında değişir. GDS 5, CDR 2 olarak evrenirler.

Ağır demans evresinde bellekte artık sadece parçacıklar söz konusudur. Yakınına, anababasıyla karıştırabilir; aynadaki kendi yüzünü tanıyamayabilir. Giyinmek, yıkanmak, yemek gibi temel günlük yaşam aktiviteslerinde tam bir gözetim gerekmektedir. Evrenin sonlarında yutma gücü de ortaya çıkar. Kelime hazinesi son derece fakirleşmiştir. Evrenin sonlarında tüm verbal yetenekler yitilir. Ambulasyon giderek zorlaşır ve sonlara doğru giderek oturmak dahi mümkün olmaz hale gelir. Tuvalet alışkanlığında bozulmalar, idrar kaçırma giderek belirginleşir. Epileptik nöbetler ortaya çıkabilir. Yapılabildiğinde global bir yıkım saptanır. Temel nörolojik muayenede tonus değişiklikleri, yürüyüş bozuklukları şeklinde parkinsonian bulgular biraz daha ortaya çıkmıştır. KMDD 0-9 arasındadır. GDS 6-7, CDR 3 olarak evrenirler.

**Tablo 2:** Demansın Klinik Evrelendirilmesi Ölçeği (CDR)

<b>CDR</b>	<b>1-Bellek</b>	<b>2. Oryantasyon</b>	<b>3. Yargılama-Problem çözme</b>
<b>0</b>	Bellek kaybı yok ya da hafif ve belirsiz unutkanlık	Tümüyle oryante	Günlük problemler ve çalışma hayatı ve mali işlerle ilgili problemleri iyi çözer; yargılama iyidir
<b>0,5</b>	Hafif fakat aşikar unutkanlık; olayların kısmen hatırlanabilmesi; "selim" unutkanlık	Zaman ilişkilerinde hafif güçlük dışında tümüyle oryante	Problem çözme, benzerlik ve farklılıkları kavramakta hafif bozukluk
<b>1</b>	Orta düzeyde unutkanlık, yakın dönem olayları için daha belirgin; unutkanlık günlük aktiviteleri etkiliyor	Zamanda orta düzeyde güçlük; muayene sırasında mekana oryante, dışarıda coğrafi disoryantasyonu olabilir	Orta düzeyde bozukluk; toplumsal yargılama genellikle korunmuştur
<b>2</b>	Ağır düzeyde unutkanlık; yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyel tutulabilir; yeni materyel hızla yitirilir	Zaman ilişkilerinde ağır düzeyde güçlük; genellikle zamana, sıklıkla da mekana disoryante	Ağır düzeyde bozukluk; genellikle toplumsal yargılama da bozuktur
<b>3</b>	Ağır düzeyde unutkanlık; yalnızca parçacıklar kalır	Yalnızca kişilere oryante	Yargılama ve problem çözme tümüyle bozuk
<b>CDR</b>	<b>4. Ev dışında işlevsellik</b>	<b>5. Ev yaşamı – Hobiler</b>	<b>6. Kişisel bakım</b>
<b>0</b>	İşte, alışverişte, gönüllü gruplar ve toplumsal gruplar içinde her zamanki düzeyde bağımsız işlevsellik	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgiler iyi korunmuş	Kendine bakıma tümüyle muktedir
<b>1</b>	Anılan aktivitelerden bazılarını halen sürdürse de, bağımsız işlev görememe; yüzeysel bir bakışla hala normal görünebilir	Evdeki işlevlerde hafif fakat aşikar bozulma; güç ev işleri, karmaşık hobiler ve ilgiler terk edilmiş durumda	Gayrete getirilmesi gerekiyor
<b>2</b>	Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş / Ev dışında aktivitelere götürülebilecek kadar iyi görünür	Yalnızca basit işler yapılabiliyor; ilgiler son derece sınırlı	Giyinme, hijyen ve diğer kişisel bakım için yardım gerekiyor
<b>3</b>	Ev dışında bağımsızlığını tümüyle yitirmiş / Ev dışında aktivitelere götürülemez kadar hasta görünür	Evde kayda değer bir işlevselliği yok	Kişisel bakım için önemli ölçüde yardım gerekir; genellikle enkontinandır

**Evrelendirme:** Bellek ekseninin dışındaki eksenlerden en az üçü bellek ekseninden farklı değilse, evre bellek eksenine aynıdır. Farklı olduğu durumda ise, evre bellek ekseninin üstünde ya da altında kalan bu 3 eksenin derecesidir. Bu kuralın tek istisnası bellek eksenini dışarıda kalan 5 eksenin üçünün belleğin bir tarafında geri kalan ikisinin diğer tarafında olmasıdır ki bu durumda da evre bellek eksenine aynıdır. Bellek eksenini 0,5 ise evre 0 olamaz; diğer eksenlerin derecesine bağlı olarak 0,5 ya da 1 olmalıdır. Bellek 0, fakat en az iki eksen 1 ya da daha fazla ise, evre 0,5 olmalıdır.

### **KISA MENTAL DURUM DEĞERLENDİRMESİ (KMDD)**

En iyi bilinen mental durum muayenesi test bataryası 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan KMDD'dir. Klinikte ve araştırmalarda bireysel kognitif durumu değerlendirmek için en yaygın olarak kullanılan test budur. KMDD'de hastaya sunulan 11 soru ile zamana ve yere karşı olan oryantasyon, dikkat, şimdiki ve yakın hafıza, dil ve vizyospasyal beceriler değerlendirilir. Skor maddelerin aritmetik toplamıdır. Toplam skor 30 puandır. Pek çok otör 24 puanın altında puan alanlarda kognitif yıkım olduğunu belirtmektedir. KMDD diğer bazı testlerden farklı olarak geniş bir spektruma uygulanabilir.

### **HİPOKAMPUS VE LİMBİK SİSTEM ANATOMİSİ**

AH'nın ilk belirtisi hafıza bozukluğu olup, anatomik olarak gri maddede medial temporal lob, özellikle entorinal korteks ve hipokampusun hasarı ile ilişkilidir. Nörofibriler yumakların ilk yerleşme bölgesi ve hastalığın başladığı anlar limbik anteromedial lob, özellikle entorinal korteks ve hipokampus olup nörofibriler patolojinin şiddeti ile hafıza bozukluğu ilişki gösterir.

AH'daki morfolojik değişikliklerden önce kısaca hipokampus ve ilişkili olduğu limbik sistem anatomisinden bahsetmek gerekir.

#### **Limbik Sistem**

Limbik lob hemisferin inferomedial yüzüne yerleşmiştir ve komşu korteksten limbik fissür ile ayrılır. Broca (1878) limbik lobu limbik ve intralimbik giruslara ayırmıştır.

Limbik girus subkallosal, singulat ve parahipokampal girusu içerir. Parahipokampal girus 2 segmente ayrılabilir:

1. Posterior segment: İncedir ve süperior düzgün yüzü olan ‘subikulum’ hipokampustan hipokampal sulkus ile ayrılır.

2. Anterior segment: Daha hacimli olup ‘priform lob’ olarak adlandırılır. Priform lob ‘uncus’ ve ‘entorhinal’ bölgeyi içerir.

Uncus fonksiyonel olarak anterior ve posterior kısımlara ayrılır. Posterior kısmı hipokampusa aittir. Anterior kısmı ise iki protrüzyon gösterir:

a.Semilunar girus

b.Ambient girus, bunlar ‘amygdala’ isimli derin nükleusu içerirler.

‘Entorhinal bölge’ priform lobun parahipokampal girusun posterior segmentine uzanan alt kısmıdır. İntralimbik girus limbik girus ile ark yapar. Anteriorunda ‘prehipokampal rudiment’, süperiorunda ‘indusium griseum’u içerir. Korpus kallozum ile ilişkili olan intralimbik girus bazen üç kısma ayrılır:

1)prekomissural hipokampus (prehipokampal rudiment)

2)suprakomissural hipokampus (indusium griseum)

3)retrokomissural hipokampus (hipokampus proper)

Limbik sistem hipokampus ile birlikte amygdala, septum, talamus, habenula ve hipotalamus gibi ortak fonksiyonları olan ayrı anatomik unitelerin organizasyonu olarak tanımlanmıştır. Hipotalamus limbik ve endokrin sistem arasında bir ara bağlantı oluşturmaktadır. Mezensefalonun hipokampusa yakın paraOrtanca yapıları ‘mezolimbik sistem’i yapar ve beyin sapı ile gelen visseral bilgileri limbik sistemi aktarır. Limbik sistem başlıca emosyonel davranışların ve olfaktör fonksiyonların merkezidir.

## **Hipokampus**

Hipokampus kompleks yapısı ile santral sinir sisteminin en gizemli bölgelerinden birisidir. İntraventriküler görünümüne dayanarak ‘deniz atı’na veya mistik bir hayvana benzetilmiştir. Bu hayvanın arka kısmı bir balık şeklinde ve ön kısmı iki ayağı olan bir at şeklindedir. Her ayak temporal hornun intraventriküler kabartısıdır ve ‘pes hipokampi’ adını alır. Bu ayağın genişlemiş ön kısmına ise ‘digitationes hipokampi’ denilir.

Hipokampus ‘cornu Ammonis’ ve ‘girus dentatus’ adlı iç içe dolanmış iki laminadan oluşur. Bu iki lamina basit korteks yapıları olarak ‘allokorteks’ adını alır.

Cornu Ammonis; alveus, stratum oriens, stratum pyramidale, stratum lacunosum ve stratum moleculare isimli 6 tabakaya ayrılır. Ayrıca içerdiği piramidal nöronların farklı görünümlerinden dolayı heterojen bir yapıya sahiptir ve bu yüzden dört kısma ayrılmıştır:

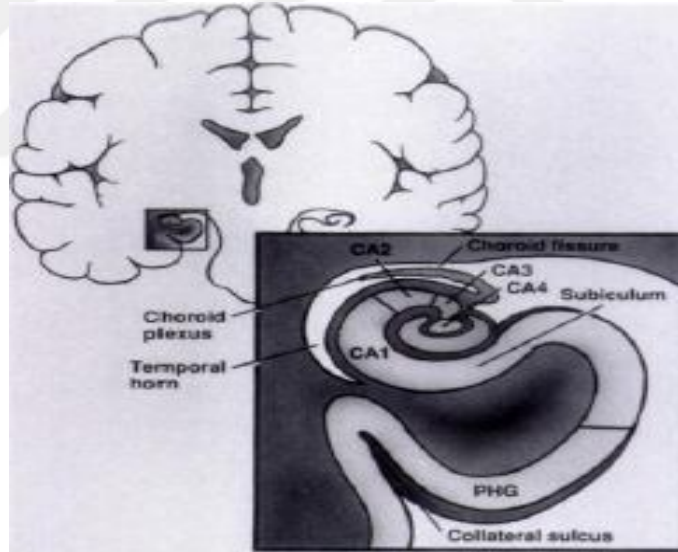
1.CA1: Subikulumun devamıdır. Hipoksiye en duyarlı bölgedir.

2.CA2

3.CA3: Hipoksiye en dayanıklı alandır.

4.CA4: Hipoksiye duyarlılığı orta derecededir.

Girus dentatus hipokampusun koronal kesitlerindeki dorsaldeki ince, konkav laminasıdır. Konkavitesi cornu ammonis'in CA4 segmentini sarar. CA1 ve CA3 segmentlerinden hipokampal sulkus ile ayrılır. İncelmiş segmenti olan margo denticulatus temporal yüzde karakteristik dişli görünümüyle primitif korteksin sınırını oluşturur. Yapısal olarak girus dentatus cornu Ammonisten daha basit olup allokorteksi üç tabakadan oluşur: stratum granulosum, stratum moleculare ve polimorfik tabaka.



**Resim 1:** Hipokampus ve komşu yapıların anatomisi. CA1, CA2, CA3, CA4 hipokampusun alt bölümleri. CA4 altındaki kıvrımlı yapı girus dentatusu göstermektedir. PHG = parahipokampal girus.

Girus dentatus ve onun çevrelediği CA4, birlikte 'area dentata' olarak isimlendirilirler.

Hipokampus mezensefalon etrafında bir ark yapar ve bu ark 3 segmente

ayrılabilir:

1. Baş kısmı: Anterior segmentidir. Transvers seyirli olup dilate elevasyonlarına digitationes hippocampi adı verilir. Digitasyonlar öncelikle cornu Ammonis'in CA1 alanından oluşurlar.
2. Gövde kısmı: Orta segmenti olup sagittal seyirlidir.
3. Kuyruk kısmı: Posterior segmenti olup transvers seyirlidir. İncelerek splenium altında kaybolur.

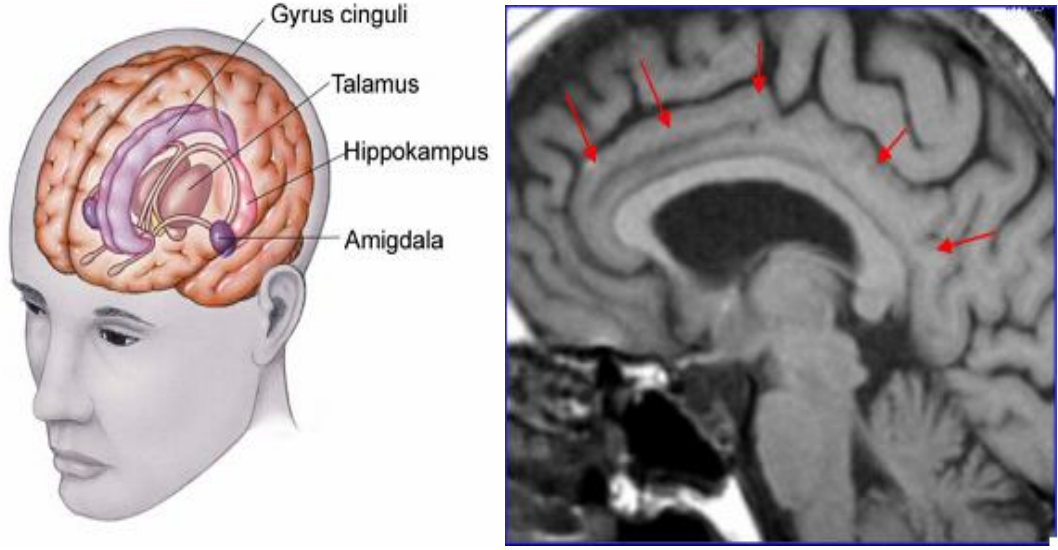
Anatomik bir işaret noktası ve parahipokampal girusun bir parçası olan subikulum hipokampusa yatak görevi görür. Kendi içinde çeşitli segmentlere ayrılmıştır:

- 1)CA1 içeriği ile prosublikulum
- 2) Kısmen girus dentatus tarafından gizlenen subikulum proper
- 3)Presublikulum
- 4)Parasublikulum

Entorhinal bölgenin sınırları zayıf olarak çizilmektedir. Amigdala limbik loba ait olup sıklıkla hipokampus ile birlikte tanımlanır. Amigdalanın kortikal ve medial nükleusları olfaktor merkezlerdir. Bazal ve lateral nükleuslar ise limbik fonksiyonlara sahiptir. Yapısal olarak hipokampusu (cornu Ammonis ve girus dentatus), subikulumun proksimal parçasını, indusium griseum ve amygdalayla içeren allokorteks ve singulat ve parahipokampal girusları içeren periallokorteksten oluşur.

### **Singulat Gyrus ve Singulat Korteks**

Singulat gyrus korpus kallosum superiorundadır. Singulat sulkus ile korpus kallosum sulkusları arasında yerleşmiştir. Singulat korteks, parahipokampal gyrus isthmus ile, korpus kallosum spleniumu arkasında devam eder. Talamus anterior nükleus, neokorteks, serebral korteks somatosensoral alanlardan gelen bilgileri toplar. Entorhinal korteks singulum aracılığıyla korpus striatum ve subkortikal limbik nükleuslara lif yollar. Singulat gyrus, duygudurum ve davranışlar ile ilişkilidir. Singulat korteks uyarımı, vasküler, respiratuar ve viseral değişikliklere neden olur.



**Resim 2,3:** Singulat gyrus anatomisi

## **GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ**

Demanslı hastalarda rutin kullanılan görüntüleme yöntemleri konvansiyonel BT ve MR görüntüleme değildir. Alzheimer tanısındaki düşük sensitivite ve spesifitelerine rağmen, atrofinin derecesini belirlemek, normal basınçlı hidrosefali, vasküler demans veya intrakraniyal kitle diğer patolojileri ekarte etmek için kullanılırlar.

Günümüzde demanslı hastaları değerlendirmede BT nin MR a üstünlüğünü gösteren, bir çalışma yoktur. SPECT ve PET gibi fonksiyonel görüntüleme modaliteleri, AH nin vasküler demans, frontotemporal demans, Lewy cisimcikli demans ve depresyon ile ayırıcı tanısında değerlidir. AH daki yapısal değişikliklerin geç evrede olması nedeniyle SPECT, PET, ve fonksiyonel MR gibi fonksiyonel görüntüleme modellerinin hastalığın seyri esnasındaki erken patolojik değişiklikleri gösterebilmesi bu modalitelerin kıymetini arttırmaktadır.

## **SPECT**

Spect serabral kan akımı değerleri hakkında kesin bilgi vermese de, hasta ve sağlıklı grup arasındaki serabral aktiviteyi karşılaştırmada semikantitatif veya yakın değerler verir (50). AH'lı hastalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında temporoparyetal bölge aktivitesinde rölatif azalma görülür. Çeşitli çalışmalar, kognitif



bozukluğun derecesiyle perfüzyon anormalliklerinin korele olduğunu göstermiştir (51).

200 den fazla demans ve 119 kontrol grubuyla yapılan histolojik konfirmasyonlu prospektif bir çalışmada, AH'lı hastalar ile kontrol grubunu ayırt etmede yüksek sensitivite ve spesifiteye (sırasıyla %89 ve %80) sahip olduğunu göstermişlerdir (52). PET'te tutulan bölgelerde glukoz metabolizmasında azalma izlenirken SPECT'de bölgesel kan akımında azalma saptanır (53). Özellikle temporoparyetal bölgede r CBV değerlerinde belirgin azalma izlenir (54,55).

### **FDG-PET**

PET, demanslı hastalardaki beyin kan akımını ve beyin glukoz uptake'ını gösteren bir görüntüleme yöntemidir. Çeşitli kognitif görevlerin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. PET ile yapılan çalışmalarda, AH'nı diğer demans tiplerinden ayırt etmede ki başarısı gösterilmiştir. Özellikle aynı yaş kontrol grubunda veya diğer tip demanslarda görülmeyen temporoparyetal metabolizma bozukluğu AH'lı hastalarda gösterilmiştir. Asimetrik metabolik bozukluk sık değildir. Bazal ganglionlar, talamus, serebellum ve primer sensorimotor kompleks tipik olarak tutulmaz (56).

Çeşitli çalışmalar, PET'in AH'nın ağır formlara göre hafif veya başlangıç evresindeki tanı değerinin sensitivite ve spesifitesinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Kognitif bozukluğu olan 129 hastayla yapılan bir çalışmada, PET'in temporoparyetal hipometabolizmi göstermedeki sensitivitesinin muhtemel AH'lı hastalarda % 94, hafif kognitif bozukluğu olanlarda % 87, orta-ileri evre hastalarda ise %96 olarak bildirmişlerdir (57).

### **BT GÖRÜNTÜLEME**

AH'da, BT'nin asıl görevi altta yatan diğer patolojilerin ayırt edilmesidir. BT'de izlenen ventriküler sistem ve serebral sulkuslarda genişleme, genelde bu yaş grubunda izlenen normal bulgulardan çok da farklı ya da ileri düzeyde değildir. Genelde frontal, paryetal ve meziyal temporal bölgelerdeki atrofi MRG'de daha iyi gösterilir. Bu görünüm AH için tipik olmayıp, Pick hastalığında da izlenebilir (58).

### **MRG GÖRÜNTÜLEME**

MRG, demanslı hastalara rutin uygulanmasına rağmen, AH tanısında sensitivite

ve spesifiteleri düşüktür. MRG'nin asıl görevi atrofinin derecesini belirlemek ve normal basınçlı hidrosefali, vasküler demans, intrakraniyal demans gibi demansın diğer nedenlerini dışlamaktır.

MRG T1A görüntüler, kortikal ve subkortikal atrofinin topografik dağılımını değerlendirmek için yararlıdır. 3 boyutlu gradyent eko sekanslar, 5 dakika veya daha kısa sürede yüksek çözünürlüklü görüntü elde etmeye yarar. 3 boyutlu görüntü analizi ile volumetrik ölçümler yapılabilir (158). Günümüzde çeşitli bilgisayar programları ile T1 ağırlıklı yarı otomatik volumetrik imaj teknikleri kullanılarak total intrakraniyal volüm ölçümleri ve çeşitli meziotemporal yapıların volüm ölçümleri yapılmaktadır (159).

MRG T2A ve FLAİR incelemeler, periventriküler ve subkortikal beyaz madde hiperintensitelerini, kortikal ve derin gri madde laküner enfarktlarını (vasküler demans), ve periaquaduktal, serebellar ve dorsal talamik değişikliklerini (alkol ilişkili demans gibi) değerlendirmeye yarar (160). T2\* ağırlıklı veya gradyent eko imajlar, demir depolarını (parkinsonian hastalıklarda) değerlendirmek için kullanılabilir.

## **MR SPEKTROSKOPİ**

Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi kimyasal analiz için 1940'larda geliştirilmiş ve günümüzde hala kimyasal yapıların analizleri için kullanılmakta olan bir yöntemdir. MR cihazlarının gelişmesi ile manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), MR incelemelerde altta yatan patolojilerin biyokimyasal yapısını saptamak amacıyla kullanılmaya başlandı.

MRS bir çözücünde bulunan çözünür veya canlı dokudaki bilinmeyen bir örneğin kimyasal kompozisyonunun kantitatif analizini sağlayan non-invazif ve non-destrüktif bir yöntemdir. NMR'nin biyokimyasal uygulamaları, Eakin ve arkadaşlarının C13 NMR'yi maya süspansiyonunda glukoz metabolizmasında in vivo metabolik çalışmalarda uygulanabileceği sonucuna varmaları ile başlamıştır. Daha sonra eritrosit süspansiyonunda intrasellüler pH belirlenmesinde yüzey sargıları kullanılarak P31 rezonansları elde edilmiş ve bu sıralarda ilk MR görüntüleri oluşturulmuş, bunun sonucunda normal ve patolojik dokularda ilk MRS uygulamaları yapılmıştır. P31 daha kolay bulunduğu için kullanılmakla beraber önemli problem düşük sensitivitesidir. Çünkü düşük gyromanyetik sabiteye sahiptir ve fosfor içeren bileşikler düşük konsantrasyondadır. Proton spektroskopisi ile küçük alanlardan daha kısa sürede yüksek

rezolusyonlu spektrumlar elde edilebilmektedir. Protonun gyromanyetik sabiti, yüksek metabolit konsantrasyonları ve daha uygun relaksasyon zamanları sensiviteyi artırır (60). MRS inceleme rutin olarak insan vücudunun hemen her yerine uygulanabilmekle birlikte klinik MRS incelemeler en fazla beyne yönelik yapılmaktadır. Bunun nedeni beynin daha homojen doku yapısının olması, shimming kolaylığı, MRS'nin daha kolay uygulanması ve hareket artefaktlarının daha azalmış olmasıdır (61). MRS otomatik programlarının geliştirilmesi ile kısa sürede yapılmaya başlanmış ve konvansiyonel sekanslara kolayca eklenebilir duruma gelmiştir. MRS'de doku karakterizasyonuna ait bilgiler konvansiyonel MR yöntemlerine göre daha kolay elde edilebilmektedir.

## **TEKNİK BİLGİLER**

Bir çekirdeğin rezonans frekansı, bu çekirdeğin kimyasal ortamına bağlıdır ve bu ortam çekirdeğin Larmor rezonans frekansında küçük bir değişilik oluşturur ki bu kimyasal kaymadır. Bu kimyasal kayma çekirdeği çevreleyen hareketli elektronların ve ana manyetik alanın yarattığı manyetik alanlara bağlıdır. MRS inceleme için vücutta manyetik vektörü olan bir çok atom ( hidrojen (H1), fosfor (P31), sodyum (Na23), karbon (C13), flor (F19) ve lityum (Li) ) kullanılabilir. Ancak sadece fosfor ve hidrojen klinik değerlendirmede in vivo olarak yeterli konsantrasyonda bulunur (61). Ayrıca diğer atomlar ile karşılaştırıldığında protonların daha fazla bulunması ve daha yüksek manyetik duyarlılığı nedeniyle H1 MRS daha fazla kullanılmaktadır. Klinikte kullanılan 1.5 T ve daha üzeri cihazlarda ve yüzey sargıları ile MRS yapılabilir. H1 dışındaki metabolitler için özel yüzey sargıları gereklidir. Fosfor spektroskopisi belli patolojik olaylarda yüksek enerjili metabolizmanın gösterilmesinde kullanılır.

MRS'de çekirdeğe uniform manyetik alan uygulandıktan sonra çekirdeği Z aksından X-Y planına çeviren 90 derece radyofrekans dalgası uygulanır. Puls kesilince çekirdek orijinal pozisyonuna döner. Z aksındaki orijinal pozisyonuna dönmesi için gerekli zaman relaksasyon zamanı ile belirlenir. Alıcı sargı bu süreçte pek çok noktada voltaj değişikliklerini algılar ve 'free induction decay' zamanı domain bilgisini oluşturur. Bu bilginin Fourier transformasyonu frekans domainlerinde yani değişik Larmor frekanslarında bilgi sağlar. Spektrumda horizontal aks Larmor frekansındaki yani kimyasal kaymaları milyonda bir parçacıklar halinde, vertikal aks metabolitlerin rölatif sinyal amplitüdünü seçilen birimlere göre belirler. Her bir piki karakterize eden

parametreler rezonans frekansı, yüksekliği ve yarı yükseklikteki genişliğidir. Maksimum pik intensitesi yani yükseklik veya pikin altındaki alan hesap edilebilir ve proton konsantrasyonunun rölatif bir ölçüsüdür. Yarı yükseklikteki genişlik  $1/T_2$  ile orantılıdır ve relaksasyon zamanı hakkında bilgi verir. Gürültü ve çözünilemeyen metabolitler baz hattını oluşturur. Metabolitlerin çözünür hale gelebilmeleri ve diğer metabolitlerden ayrılabilmesi için zemin gürültüsünden en az beş defa daha fazla sinyal gücüne sahip olmaları gerekir.

Özetle MRS şu aşamalardan oluşur:

1. Çekirdeğin uyarılması
2. Free induction decay
3. Fourier transformasyon
4. Spektrumun gösterilmesi

Manyetik alan homojenitelerinin oluşturduğu artefaktlar piklerde distorsiyona neden olan esas unsurdur. Örnekleme yapılacak alanda manyetik alanın subdeltoid rezonansına göre shim ayarını yapmak homojeniteyi sağlar. Shimming şu şekillerde yapılabilir:

1. Her çalışmadan önce manuel shimming
2. Otomatik shimming
3. Daha önceden planlanmış olan shim dosyalarını kullanmak

Bunu takiben uzaysal lokalizasyon sağlanır. Statik veya puls gradyentler uygulayarak uzaysal lokalizasyon sağlanır.

H1 spektroskopide kullanılan lokalizasyon metodları şunlardır: DRESS (depth resolved surface coil spectroscopy), STEAM (the stimulated echo method), SPARS (Spatially resolved spectroscopy). Genellikle tek voksel çalışmalar PRESS ve STEAM puls sekansları ile yapılmaktadır. Diğer bir yöntem Chemical Shift Imaging (CSI) olarak da bilinen ve iki boyutlu spin-eko, PRESS tekniklerini kullanarak yapılan spektroskopik görüntüleme (spektroskopik imajing, SI). Genellikle tek voksel teknikleri daha kısa eko zamanlarında ile yapılmaktadır. PRESS'te sinyal gürültü oranı daha iyidir ve daha az sayıda uyarı yeterlidir. PRESS'te özellikle uzun relaksasyon zamanı olan metabolitler özellikle uzun TE kullanıldığında görülebilir. PRESS daha

geniş dokulardan örnekleme sağlar (3-27 cm<sup>3</sup>) STEAM daha küçük alanların (1-3 cm<sup>3</sup>) örneklemesini sağlar ve kısa ekolar kullanıldığından (20 msn) daha kısa relaksasyon süreli metabolitler kullanılır hale gelir. Uzun ekolar kullanıldığında, kolin (Cho), kreatin (Cr), N-asetilaspartat (NAA) ve laktat dışında beyindeki metabolitler kaybolur. Kısa ekolarda miyoinozitol (mI), glutamat, glutamin ve glisin (Gly) gibi diğer metabolitler tanınır. Uzun ekolarda görülmeyen ek bileşiklerin kısa ekolarda görülmesinin nedeni kısa T2 relaksasyon zamanları veya J-çiftleşmenin defaze edici etkisidir. STEAM'de uygun sinyal gürültü oranı için daha fazla sayıda sinyal alınması gerekir. Eksternal yağ dokusu ile her iki sekansta da STEAM sekansında VOI dışından kirlenme daha fazladır. Kısa eko zamanlarında daha fazla bileşikten sinyal alınmakta fakat daha fazla yağ ve sıvı kontaminasyonu olmaktadır. Uzun ekolu spektrumda daha düşük sinyal-gürültü oranı olmakta daha az bileşik görünür hale gelmekte T2 ağırlığı değişmekte fakat daha düz bazal hat elde edilmektedir (60).

İyi bir MRS elde etmek için su ve lipid supresyonunun sağlanması önemlidir. Sudan gelen sinyallerin baskılanması için sıkça kullanılan yöntem CHESS (Chemical shift-selective excitation)'dir. Bu teknikle frekans seçici 90 derece pulsları kullanılır. Birden fazla puls kullanarak doğru açı seçimi ile çok iyi supresyon faktörlerine ulaşılır. Lipid supresyonu değişik yöntemler ile sağlanabilir. Yöntemlerden bir tanesi lipid sinyalinden uzak kalmak için lipid içeren bölgelerin lokalizasyon dışı titülmesidir. Diğer bir yol da inversion recovery gibi presatürasyon pulslarının kullanılmasıdır (60).

Voksel terimi örneklenecek hacim elemanı için kullanılır. Vokselin genişliği, uzunluğu ve derinliği vardır. Klinik spektroskopide voksel büyüklüğü genellikle 2-8 cm<sup>3</sup> arasında değişir ve STEAM sekansı ile 1 cm<sup>3</sup> kadar küçük olabilir. Küçük vokseller daha az miktarda doku içerir ve daha az sinyal alınır. Azalmış sinyallerde alınan sinyal sayısı arttırılmalıdır.

Voksel içinde mümkün olduğunca patolojik doku arttırılmalı ve lezyon çevreleyen normal beyin dokusu az olmalıdır (60). Tek voksel veya spektroskopik görüntüleme arasında seçim yapılırken istenilen bilgi ve teknik olanaklara göre seçim yapılır. Tek voksel incelemenin göreceli olarak kısa 'acquisition' zamanı vardır. Bu da T1 ve T2 ölçümlerine izin verir ve metabolitlerin sayımlarını kolaylaştırır. Tek vektörün major dezavantajı beyin küçük bir kısmını değerlendirme imkanı vermesi, beyin metabolizmasının tamamını görüntüleyememesidir.

Bir boyutlu (1B), iki boyutlu (2B) veya üç boyutlu (3B) spektroskopi bilgisi elde etmek için bir, iki ve hatta üç boyutlu gradyent faz kodlama kullanılabilir. 2B ve 3B

teknikleri ile geniş beyin hacimlerinden metabolit görüntüleri elde edilebilir. Bu görüntüler bilgisayarda konsantrasyonlarına göre haritalanabilir ve MR görüntülerine süperpoze edilerek lezyondaki anormal metabolit dağılımı gösterilebilir.

MRS’de kullanılan teknikten bağımsız olarak bazı sınırlamalar vardır. İncelenen doku içinde veya komşuğundaki kemik, hava, yağ ve hemoraji gibi beyin dokusu ile karşılaştırıldığında manyetik hassasiyette yüksek farklılıklara neden olan dokuların varlığında MRS inceleme zorlaşır. Bu yapılardan kaynaklanan artefaktlar iyi bir MRS inceleme için gerekli olan homojen manyetik alan elde edilmesini güçleştirir. Ayrıca kafa tabanı, kalvaryal kemik, paranasal sinüs ve mastoid hücreleri komşuluğundan iyi kalitede spektrum elde etmek zordur. Bu nedenle ventriküler sistem ve kalvaryal kemiğe yakın posterior fossa ve supratentoriyal lezyonları değerlendirmede hassasiyet artefaktlarına daha az duyarlı olan single voksel spektroskopi tercih edilebilir (61). 2B ‘chemical shift imaging’(CSI) MRS incelemede lezyon dışına volüm supresyon kesitleri ve saturasyon bantları uygulanarak lezyona komşu hava, yağ ve kemik yapılar baskılanarak bu problem ortadan kaldırılabilir.

Düşük proton konsantrasyonlarından dolayı tüm nörotransmitterler (asetilkolin, norepinefin, dopamin, serotonin gibi) MRS ile tespit edilemezler. Ayrıca tespit edilememelerinin diğer bir nedeni de çoğu makromoleküllerin sınırlı hareketinden dolayıdır.

## **Ana metabolitler ve klinik önemleri**

### **N-asetilaspartat (NAA)**

2.02 ppm’de izlenen en belirgin pikttir. NAA santral sinir sisteminde akson, nöron ve dendritlerde bulunur. Nöronal belirleyicidir. Beyin bölgesindeki nöron konsantrasyonunu saptamada kullanılabilir. Malign tümörlerde, tümör progresyonunda, multipl sklerozda, mitokondriyal hastalıklar, AIDS, temporal lob epilepsisi ve amyotrofik lateral skleroz (ALS)’da azalır. Radyasyon nekrozunda ve skar dokusunda NAA piki izlenmez. Akut ve kronik serebral infarktalarında ve fokal beyin enfeksiyonlarında da azalır. Canavan lökodistrofisi, orak hücreli anemi, Pelizaus-Merzbacher hastalığı ve familyal bipolar I bozukluğunda arttığı saptanmıştır .

### **Kolin (Cho)**

3.23 ppm'de izlenir. Kolin fosfokolin ve gliserofosfokolinden gelen sinyalleri gösterir. Hücre membranında bulunurlar. Membran turnoverını yansıtır. Hücre sayısında, membran sentezinde ve membran yıkımında artış olduğunda kolin artar. Artmış kolin neoplastik lezyonları nonneoplastik olanlardan ayırmada kullanılır.

### **Kreatin (Cr)**

3.03 ppm 'de izlenir. MRS'de NAA'den sonra izlenen en geniş ikinci pikdir. Bu pik kreatin ve fosfokreatin birleşiminden oluşur. İkinci bir kreatin piki 3.94 ppm'de görülür. Enerji metabolizmasında indikatördür. Genellikle stabildir ve standart olarak kullanılır. Cr'de azalma veya yokluğu doku ölümü veya nekrozda diğer ana metabolitlerle birlikte görülür. Karaciğerde sentez edildiğinden kronik KC hastalığında daha düşük serebral Cr konsantrasyonları izlenir.

### **Laktat (Lac)**

1.33 ppm'de 2 pik 'doublet' izlenir. Normal beyinde tespit edilebilir seviyede veya altındadır. 4.1 ppm'de ikinci bir laktat piki oluşur, su pikine çok yakın olduğundan genellikle su piki ile birlikte baskılanır. Laktat varlığı oksidatif fosforilasyonun kesildiği anaerobik glikolizin başladığını gösterir.

### **Miyoinozitol (ml)**

Kısa TE değerleri kullanılarak 3.5 ppm'de vizualize edilebilir. ml'nin aktif gliyal hücrelerde yüksek konsantrasyonda bulunduğu ve ozmoregulator rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle gliyal belirleyicidir.

### **Glutamat ve Glutamin (Glx)**

Esansiyel olmayan aminoasitlerdir. Kısa TE değerlerinde 2.2 ve 2.4 ppm arasında multipl pikler olarak izlenirler ve toplamları Glx ile gösterilir. Glu santral sinir sisteminde majör eksitator nörotransmitter olduğu için çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda önemi vardır.

### **Alanin (Ala)**

Esansiyonel olmayan 1.44 ppm'de izlenen bir aminoasittir. Menenjiomları diğer malign ve benign tümörlerden ayırmada anlamlıdır.

## **Glisin (Gly)**

3.5 ppm'de ml ile aynı lokalizasyonda izlenir. Bazı tümörlerde 3.56 ppm'deki pike katkıda bulunur ve mlG olarak tanımlanır. Tümör biyopsi çalışmalarında astrositomlarda azalan greyd ile birlikte hem ml hem Gly'nin arttığı tespit edilmiştir.

## **Proton MRS'nin klinik kullanımı**

Klinikte MRS;

1. Tümör, inme, demyelinizan hastalıklar, metabolik hastalıklar, değişik intrakranyal patolojilerde izlenen metabolit değişikliklerini saptama ve bunların ayırıcı tanısında
2. Tümörün greydini belirlemede
3. Tedaviyi planlamada
4. Tedaviye yanıt ve progresyonu izlemede
5. Rezidü / rekürren tümörü radyasyon nekrozundan ayırmada yardımcıdır.

Ayrıca MRS stereotaksik biyopside yardımcıdır. Kitlelerin nekrotik kısımlarında sıklıkla lipid ve laktat içeren bileşikler izlenir. MRS kitlelerin aktif, inaktif ve nekrotik kısımlarını ayırmada kullanılır.

## **Alzheimer Hastalarında Proton MRS**

Proton MR Spektroskopi, beyin dokusundaki lokal metabolitleri gösteren non invaziv görüntüleme yöntemidir (59). NAA, nöral fonksiyonu gösterir. NAA seviyelerindeki düşüş, nöral hasar veya kayıp ile ilişkilidir (58,59). ml seviyelerindeki artış, gliosis, membran disfonksiyonu ve/veya hücrel anormalliklerle ilişkilidir. Kolin seviyelerindeki artış, selüler proliferasyon, ile ilişkilidir. Demans popülasyonu ile yapılan bir çok spektro çalışması, multivoxel spektroskopik yaklaşımın kimyasal şift artefaktına yol açmasından dolayı single-voxel ile yapılmıştır (59,62).

MR Spektroskopinin AH'da en önemli klinik kullanımı, nöral hasarı gösterebilmesidir. MR imajlarının rezolüsyonu yüksek olmasına rağmen rutin MR imajlarında beyin beyaz ve gri madde metabolitlerini ölçmek mümkün değildir. MR spektroskopi ile beynin değişik alanlarındaki metabolit konsantrasyonları ölçülebilir. Proton MRS, Alzheimer hastalarındaki metabolik patolojileri saptamakta ispatlanmış sensitif bir ölçümdür. Yüksek sensitivitesi ile beyinde ilgilenen bölgedeki metabolik anomalileri saptanabilir.



## DİFFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME

Fizyolojide difüzyon yarı geçirgen bir zarın iki tarafındaki derişim farkı boyunca molekülerin yaptıkları gelişigüzel ve pasif özellikteki harekete denir ve ‘Akım = Difüzyon sabiti x Derişim farkı ’ denklemleri ile hesaplanabilir. Hücre zarı boyunca gerçekleşen bu difüzyonun ölçümü, günümüz görüntüleme yöntemleri ile olası değildir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ile beyindeki serbest su protonlarının difüzyon gradienti boyunca yaptığı hareket ölçülür. Bu hareket makroskopik düzeyde olduğundan ‘görünür difüzyon ’ olarak da tanımlanır. Alınan yol zamanın karesi ile doğru orantılıdır. Bunun aksine ADC ölçümü, sadece tek bir yöndeki difüzyonun sayısal gösterimi olduğundan özellikle beyaz cevher, prostat bezi, iskelet ve kalp kası gibi, görünür difüzyonun doku dizilimine bağlı olduğu (anizotropik) ortamlarda yetersiz kalır. Bu durumda tek bir ADC yerine, tensör uygulaması ile en az altı ve daha çok ADC ölçümü ile görünür difüzyon tensörü tanımlanır. Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) , her bir voksel içindeki efektif difüzyon tensörünü ölçen, analiz eden ve bu bilgiyi gösteren yöntem olarak tanımlanır ve difüzyonel anizotropinin hem yaygınlığının hem de yönünü gösterirken difüzyonun oranı hakkında bilgi taşımaz (63).

### Kuram

Moleküllerin üç boyutlu ortamda yaptıkları ısı bağımlı serbest devinime ‘brownian hareket’ denir. Oluşan bu devinim molekülün boyutuna, ortamın ısı ve yoğunluğuna bağlıdır (63). İdeal ortamda ısı kaybı olmadıkça bu hareket tetiklemez başlar ve her yönde birbirine eşit olacak şekilde sonsuza dek sürebilir. Bu şekilde gerçekleşen serbest devinime ‘ izotropik hareket ’ denir. Serbest su protonlarının yaptıkları bu Brownian hareketin her üç yöndeki bileşeninden bir ya da daha fazlasının, dokudaki bir takım anatomik ya da fizyolojik engeller tarafından kısıtlanmasına, diğer bir deyişle Brownian hareketin yön bağımlı değişikliklerine ise ‘anizotropi’ denir. Doku içindeki farklı hücre ve yapıların, farklı dizilim, zar geçirgenliği, homojenite, mikroyapı ve mikrodinamiklere sahip olması bu anizotropinin temel kaynağı olmakla birlikte, tam bir açıklaması henüz yoktur. Hücre dışı ve akson içi sıvıların hareketleri, beyin dokusunda izlenen anizotropinin temel kaynağını oluşturur. Hücre dışı sıvı içindeki protonların hareketleri yavaş ve toplam anizotropiye olan katkıları yaklaşık %17.5 düzeyindedir (63). Değişik bölümlerde yer alan, farklı hız ve oranlara sahip serbest su protonlarının Brownian hareketleri, beyin dokusu içindeki myelinden zengin aksonlara dik yönde, paralel olandan daha fazla kısıtlanır ki, bu varsayım DTG’nin temelinde

yatan varsayımdır. Bu varsayım hem hücre içi hem de hücre dışı sıvılardaki serbest protonların Brownian hareketleri için geçerlidir. Serbest protonlar hareket yönüne dik akson ve liflerin arasından geçerken yavaşlar. Bunun sonucunda beyaz cevher yolaklarına paralel yöndeki difüzyon en fazla olurken, onlara dik yönde olan difüzyon en az olur. Diğer bir deyişle, izotropik ortamda ortogonal planlar arasındaki difüzyon gradientleri arasında bir etkileşim olmazken, anizotropik ortamda farklı etkileşimler ortaya çıkar (64).

Beyindeki tüm protonların difüzyonu izotropik özellikte olmadığından ADC ile tüm özellikleri tanımlanamaz ve bu da ADC'nin tensör şekline dönüştürülmesi zorunluluğunu ortaya çıkarır. Tensör karmaşık fiziksel bir fenomenin özellikleri tanımlayan matematiksel bir işlemdir ve üçten fazla elemana dayanarak tanımlanabilen vektör niceliği şeklinde gösterilir. Difüzyon tensörü ise, basit anlamda difüzyonu üç boyutlu ortamda tanımlayan matematiksel model (Denklem 1A) olarak tanımlanabilir. Temel olarak istenilen bir yöndeki difüzyonu ya da ortamdaki maksimum difüzyonun yönünü tanımlamak için kullanılan birden fazla yöndeki difüzyon ölçümlerinden elde edilen sayısal matristir. Basit bir tensör oluşturmak için en az altı yönde difüzyon gradyentinin (b= 700-1000) uygulandığı ve bir adet uygulanmadığı (b=0) toplam 7 ölçüm gerekir (53). Difüzyon tensörü, difüzyonun yönü konusunda bilgi verirken ADC'nin aksine difüzyonun oranı hakkında bilgi taşımaz.

$$D = \begin{Bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{Bmatrix} \quad (\text{Denklem 1A})$$

$$E^T = \begin{Bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{Bmatrix} \quad (\text{Denklem 1B})$$

Bu matris ortogonal planlarda uygulanan görüntüleme ve difüzyon gradyentleri arasındaki olası ilişkileri tanımlar. Tensör formunda D üç temel değere (DXX,DYY ve DZZ) sahip olur, tensörün simetri özelliklerine göre

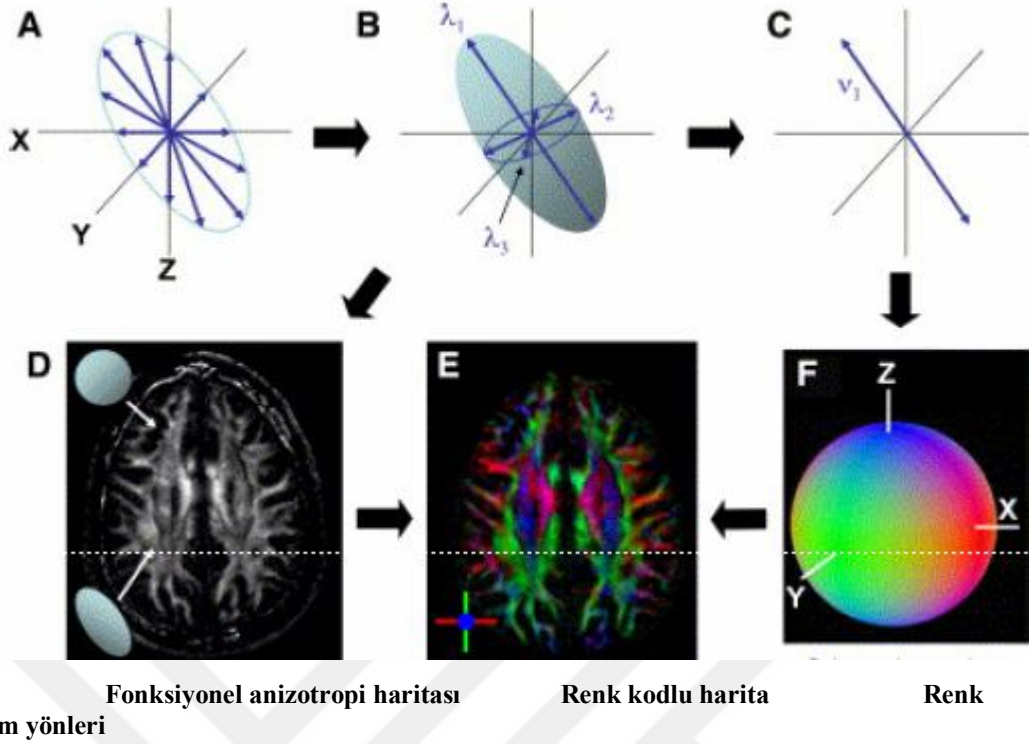
( $DXY=DYX,DXZ=DZX,DYZ=DZY$ ) en az altı birbirinden bağımsız ölçümün yapılması gerekir (53). Bu matris herhangi bir yöndeki difüzyonu tanımlayan, uzun aksı ortamdaki maksimum difüzyon yönüne paralel olan elipsoid şeklinde gösterilir. Tensör matrisi 'diyagonalizasyon' denen matematiksel bir işlemin ürünüdür (Denklem 1B). Matris işlemi ile değişik yönlerdeki 'eigen değer ( $\epsilon$ )' ve 'eigen vektörler ( $\lambda$ )' hesaplanır. Diyagonalizasyon elipsoidinin üç temel aksına paralel olan ve bu yönlerdeki görünür difüzyonu tanımlayan eigen değerlere ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ) sahip üç eigen vektör setinin yaratılması işlemidir (64-66). Ortamdaki maksimum difüzyonu göstermek için, hangi yönde olursa olsun en büyük üç eigen değer ile bunlara karşılık gelen üç eigen vektör seçilir ve daha sonra bir voksel içindeki en büyük difüzyonel vektörün beyaz cevher yolaklarına paralel dizildiği varsayımından hareketle, 2B ve 3B vektörel alanlar hesaplanabilir.

Voksel boyutları genelde 1-5 mm olup DTG ile bu voksel içindeki su moleküllerinin ortalama difüzyon özellikleri ölçülür ki bu yöntemin en temel dezavantajıdır.

#### **DAG ile DTG arasındaki temel farklar (64,65):**

- DAG tek boyutlu, DTG ise üç boyutlu bir tekniktir.
- Her bir DAG için yönsüz (scalar) b değeri hesaplanırken, DTG elde edilen her bir v serisi için simetrik b-matrisi kullanılır. Bu b değeri, bir yöndeki tüm görüntüleme gradyent ve difüzyon özelliklerinin, MR sinyali üzerindeki artış etkisini tanımlarken, b matrisi ise her üç yönde (x,y,z) uygulanan tüm gradyent dalga formlarının MR sinyali üzerindeki artış etkisini tanımlar.
- DAG'de, tek bir seri görüntüleme ve bunlarda kullanılan farklı yönsüz b faktör seti ile belli bir yön boyunca oluşan ADC değişimleri, lineer regresyon kullanılarak hesaplanır. DTG'deki D değeri ise, her üç yönde uygulanan farklı b matris değerleri ile elde edilmiş DAG setlerinden çok değişkenli lineer regresyon kullanılarak hesaplanır.

Sonuçta x, y, z koordinat sisteminde (scanner geometrisi) elde edilen data, yönü difüzyon bilgisince tanımlanan yeni bir koordinat sistemine çevrilir.



**Resim 4:** DTG prensipleri. A: multipl aksta difüzyon ölçülür. B: Difüzyon elipsoidinin şekli. C: Elipsoid içinde en uzun aksisin yönü,  $\lambda_1$  bulunur. D: Düşük anizotropi alanlarının koyu, yüksek anizotropi alanlarının parlak olduğu bir anizotropi haritası yapılır. E: Anizotropinin derecesinin ve majör vektörün yönünün belirtildiği renk kodlu harita. F: Mavi renk kodu: kranio-kaudal, kırmızı ren kodu: sağ-sol ve yeşil renk kodu: anterior-posterior

### Yöntem

DTG temelde difüzyonun yöne bağımlı etkilerini ortadan kaldıran ve saf difüzyon görüntüsü sağlayan bir yöntemdir. Bu amaçla single shot echo planar imaging (EPI) sekansı kullanılır. Paralel görüntüleme (SENSE faktör 1.5-3.0) veya PROPELLOR gibi tekniklerle birlikte uygulandığında, hem görüntü distorsiyonları azalır hem de daha kaliteli görüntüler elde edilebilir. Çok kanallı (8-20) sargı sistemleri tercih edilir. Genelde beyin için aralıksız aksiyel 50-55 kesit, 2.5-3 mm kesit kalınlığı kullanılarak tarama yapılır ve elde edilen ham dataya 0.9 mm interpolasyon uygulanarak daha küçük voksel boyutları oluşturulabilir.

Genelde 240 mm FOV, 4-10 NEX, 128x128 matris kullanılır ve bu matris sıfır doldurma (zero fill) yöntemi ile 256x256 matrise yükseltilebilir. Klasik olarak her bir yönde  $b = 0-50$  ve  $b = 700-1000$  değerinde iki seri DAG elde edilir. Tetrahedral ya da ortogonal gradyentler kullanılabilir. En az 6 farklı yönde gradyent uygulaması gerekliyse de, kaliteli bir görüntü için genelde 23-30 farklı yönde gradyent uygulanır. High angular resolution diffusion weighted imaging (HARDI) sekansı, bu amaçla geliştirilmiş, matematiksel olarak bir seri yüksek seviyeli küresel harmonik fonksiyonların kullanıldığı, en yeni ve hızlı sekanslardan biridir. Bu sekans 43-500 ayrı yönde difüzyon gradyenti uygulamasına olanak tanır ve bu sayede bir kürenin yüzeyindeki tüm difüzyon tensörleri gerçeğe yakın oranda saptanabilir. En son DTG'ye ek olarak, anatomik baz görüntü oluşturması için 3B GRE T1 ağırlıklı görüntüler alınır.

Elde edilen dataya değişik post-processing işlemleri uygulanır. Bu işlemler arasında klasik MR sekanslarında da uygulanan eddy current düzeltme, özel ortalama (Ortanca) filtre gibi uygulamaların yanı sıra T2 sinyal eliminasyonu, gerekirse yön ve eigen değer düzeltmesi, diyagonalizasyon, D değeri hesaplama (tensor decoding), izlem (tracking) hesapları gibi DTG'ye özgü işlemler de uygulanır. Hareket, eddy akımları, manyetik duyarlılık (susceptibility), gürültü (image noise), lineer olmayan gradyentler, shimming hataları ise DTG'de izlenen artefaktların temel kaynaklarıdır. Sonuçta difüzyon tensör bilgisini içeren baz haritalar çıkarılır.

Bir dokudaki anizotropi miktarını saptamak için, eigen değerlerinden yararlanılarak hesaplanan farklı anizotropi ölçekleri kullanılır. Bu ölçekler içinde izotropik difüzyonu en iyi tanımlayanı ortalama difüzyon (MD) ya da diğer bir adıyla görünür difüzyon katsayısıdır.

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (\text{Denklem 2})$$

Ancak anizotropik ortamda D ortamdaki difüzyonun tüm özelliklerini tanımlamakta yetersiz kalır. Bu amaçla fraksiyonel anizotropi (FA), göreceli (rölatif) anizotropi (RA) ile oylum oranı (VR) gibi farklı anizotropi ölçekleri (Denklem 3) kullanılır.

$$FA = \sqrt{\frac{2}{3}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda^-)^2 + (\lambda_2 - \lambda^-)^2 + (\lambda_3 - \lambda^-)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (\text{Denklem 3A})$$

$$\lambda^- = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (\text{Denklem 3B})$$

$$RA = \sqrt{\frac{1}{3}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda^-)^2 + (\lambda_2 - \lambda^-)^2 + (\lambda_3 - \lambda^-)^2}{\lambda^-^2}} \quad (\text{Denklem 3C})$$

$$VR = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3}{\lambda^-^3} \quad (\text{Denklem 3D})$$

Bunlar birimsiz sayısal ölçeklerdir. Saf izotropik ortamda FA ve RA değeri 0, VR 1'ken, tam anizotropik ortamın FA değeri 1'e, RA'nın ki  $\sqrt{2}$  'ye, VR'nin ki ise 0'a yaklaşır. Bu ölçeklerde FA düşük, VR ise yüksek anizotropiye duyarlıyken, RA tüm tüm anizotropi değerlerine lineer bir duyarlılık gösterir. Bu yöntemlerle elde edilen görüntüler beyaz cevher yolaklarını göstermenin en temel yoludur. Tek bir ölçek, dokudaki tüm anizotropi tiplerini tam olarak ayırmadığından, son zamanlarda lineer, planar ve sferikal anizotropi ölçekleri kullanılmaya başlanmıştır.

Difüzyon tensör dadasından farklı algoritma ve post-processing işlemleri ile iki farklı görüntü elde edilir. Bunlardan ilki renk kodlu görüntüler (color encoded images) diğeri ise, traktografi haritalarıdır. Renk kodlu görüntüler difüzyon tensör dadasındaki x, y ve z yönündeki major eigen vektör bileşenleri, RGB renk bileşenlerine çevrilir. Kırmızı ile sağdan sola, yeşil ile önden arkaya ve mavi ile yukardan aşağı olan anizotropi kodlanırken, FA miktarı ise parlaklık olarak ifade edilir.

Görüntü tabanlı yöntemlerde her bir vokselin anizotropisi saptanır ve gerekirse 'volume rendering' uygulanarak 3B görüntüler elde edilebilir.

Bu amaçla kullanılan diğeri bir yöntem ise sembolik gösterim metodudur.

Burada her bir voksel içindeki anizotropi miktarı azdan çoğa doğru küreden elipse doğru giden değişik grafler kullanılarak tanımlanır. Renk kodlu görüntülere göre daha az kullanılmakla beraber bir voksel içindeki difüzyon tensörünün gerçek yön ve değerini göstermesi nedeniyle diğerine göre göreceli olarak daha gerçekçi ve kolay anlaşılır bir yöntemdir.

Traktografi beyindeki özgün beyaz cevher yolaklarının izlenmesi ve bunların özel grafik teknikler kullanılarak üç boyutlu olarak gösterilmesi işlemidir (67). Farklı uygulama teknik ve algoritmaları olmakla birlikte temel olarak iki traktografi yöntemi vardır. Çizgi izlem algoritması (line propagation) en çok kullanılan ve klinik olarak en çok örneği bulunan tekniktir. Burada komşu vokseller arasındaki lokal tensör değişiklikleri izlenir. Komşu piksellerden yumuşak kıvrımlar yaratır ve gürültüyü en aza indirir. Monte-carlo simulasyonu bu tekniğin kabul edilmiş en güzel örneğidir (67,68). Bu işlemde öncelikle anatomik görüntülerden izlenmek istenen beyaz cevher yolağı için bir başlangıç noktası (seed point) seçilir. Bu noktadan başlayarak major eigen-vektör ( $FA \geq 0.4$ ) yönünde öne ve arkaya giden yolaklar izlenir. Difüzyon elipsoidinin yönü, traktografinin ilk basamağı olarak seçilir. Komşu voksel içinde aynı hesaplamalar tekrarlanır. İzleme düşük anizotropi ( $FA \leq 0.2-0.15$ ) saptanana ya da ana izlem rotasından aşırı sapmalar olana dek devam edilir.

Traktografi yöntemlerinde daha yeni ve daha az klinik uygulaması bulunan global enerji minimalizasyonu tekniği bir öncekine göre biraz daha karmaşık bir yöntemdir. Bir kumaşa damlayan mürekkebin yarattığı ton katmanlarının akım yönünü göstermesi gibi, burada spinler gerçek yolak boyunca dizilimlerini sağlayacak eksternal bir manyetik alan içine yerleştirilerek sahip oldukları bağlanma enerjisi (anizotropi miktarı) miktarına göre dizilmeleri sağlanır. Fast marching traktografi tekniğiyle damlalar daha iyi gösterilebilir ve özgün bağlantı metriği haritaları yaratılarak yolakların sayısallaştırılması sağlanabilir (67).

DTG'de izlenen kısıtlamaların temel nedeni, bir voksel içinde bulunan farklı beyaz cevher yolakları nedeniyle su ortamının inhomojen olmasıdır. Bu yöntemle aynı voksel içindeki birden fazla farklı yöndeki ya da aynı voksel içindeki bir nörondaki farklı yönlerde çıkan aksonların ayrımı yapılamaz. Yine afferent ve efferent yolak ayrımı sadece yön bilgisi ile yapılamaz.

## **Klinik uygulamalar**

DTG'nin kullanıma girmesi, beyaz cevher yolaklarının detaylı anatomisi ve varyasyonlarının daha iyi bilinmesi zorunluluğunu getirmiştir. Klasik sınıflamaya göre beyaz cevher yolakları asosiyasyon, projeksiyon ve komissural yolaklar olarak üçe ayrılır. Asosiyasyon yolakları aynı hemisferdeki kortikal alanları birbirine bağlar ve DTG ile gösterilebilenler arasında singulum, süperior ve inferior oksipitofrontal, uncinat, süperior ve inferior longitudinal yolaklar sayılabilir. Projeksiyon yolakları kortikal alanlar, derin nükleuslar, beyin sapı, serebellum ve spinal kord arasındaki bağlantı yolaklarıdır. DTG ile saptanabilen kortikospinal, kortikobulbar, kortikopontin ve genikülokarkarin (optik radyasyon) yolaklarıdır. Komissural yolaklar ise farklı hemisferdeki benzer kortikal alanları birbirine bağlar. DTG ile en iyi görünebilen korpus kallozumdur. Buna karşılık anterior ve posterior komissürler net olarak gösterilemez. Bu yolların anatomik ayrımı özellikle beyinde izlenen lezyonlar ile bu yolakların tutulumlarının saptanmasında önemlidir.

Doğumdan itibaren yaşla birlikte total su miktarı azalırken, myelinasyon ve yolakların organizasyonu artar. Bu anatomik gelişim sonucu yaşla ADC azalırken, FA artar (68). Bunun aksine yaşa bağlı beyaz cevher dejenerasyonu ile myelin ve aksonal yıkım sonucu çocukluk dönemindeki aksine hücre dışı sıvı artar. Bu da ADC'de artışa ve FA'de azalmaya neden olur (68).

DTG ile tümörlerin beyaz cevher yolaklarını tutuluş özellikleri, yarattıkları anizotropinin kayıp derecesine göre saptanabilir. Yine peritümoral ödem ve infiltrasyon ayrımında beyaz cevher yolaklarında infiltrasyon lehine bir yer değiştirme izlenir. Son evre tümörlerde ise tamamen destrüksiyona bağlı herhangi bir veri alınmaz. İskemilerde traktografi ile altı saat sonrasında iskemik lezyon ile yolakların ilişkisi gösterilebilir. Wallerian dejenerasyondaki aksonal yıkım, multipl sklerozdaki plaklar, myelin yıkımı ve aksonal zedelenme DTG ile MRG'ye göre daha iyi ve daha erken evrede gösterilebilir. Metabolik beyaz cevher hastalıklarında tanıdan çok hastalığın evre yayılımının ortaya konmasında daha etkindir.

DTG ile bipolar bozukluk ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarda, kokain ve alkol bağımlılarında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Beyne göre oldukça düşük hacme sahip olması nedeniyle spinal kord hastalıklarının tanısında da DTG kullanımı sınırlıdır.



Beyin dışında da DTG uygulamaları çok zordur çünkü; solunum ve barsak hareketlerinin daha yoğun ve yaygın olması, vücut sıvılarının T2 sürelerinin beyne göre daha kısa olmaları, difüzyon gradeyent uygulaması için daha kısa süre kalmasına neden olmaktadır.

DTG beyaz cevher anatomisi ve varyasyonları hakkında temel fizyolojik bilgilere katkıda bulunurken, tümör cerrahisi öncesi yolak tutulumu ve yaygınlığı konusunda sağladığı bilgi sayesinde postoperatif morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlamaktadır. Klinik kullanımın yaygınlaşması ve geniş klinik serilerin elde edilmesinden sonra daha yeni ve umut verici uygulamaların ortaya çıkacağı düşünülmektedir.

### **Alzheimer Hastalarında DTG ve traktografi uygulamaları**

DTG konvansiyonel MR'da görülmeyen AH ile ilişkili fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri saptama potansiyeline sahiptir. AH'da hücresel düzeyde amiloid plaklar ve nörofibriller yumakların birikimi nöronal çatıda bozukluğa ve hücre dışı sıvıda artışa neden olur. Bunun sonucunda difüzivitede artış ve anizotropide azalma izlenir. Bu patolojik değişiklikler mediotemporal bölgeden (entorinal korteks ve hipokampus) başlar ve limbik korteks ile neokortikal assosiyasyon alanlara yayılır.

Traktografi normal beyaz cevher anatomisinin değerlendirilmesinde oldukça geniş bir şekilde çalışılmıştır. Çeşitli çalışmalar traktografinin AH' da oluşan beyaz cevher yolaklarındaki değişiklikleri gösterme potansiyeli olduğunu bildirmişlerdir. Traktografi AH öncesi erken evrede beyaz cevher değişikliklerini göstermede yararlı olabilir.

## MATERYAL VE METOD

Ocak-Nisan 2010 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniğine hastanemiz Nöroloji 2 Polikliniği tarafından yönlendirilen ve AH tanısı alan toplam 30 olgu çalışmaya dahil edildi. Alzheimer tip demans tanısı, demans konusunda deneyimli 2 nöroloji uzmanı tarafından hastaların ve hasta yakınlarının ayrıntılı klinik bilgisine, demans tanısı DSM-IV kriterlerine göre (tablo 3), AH tanısı NINCDS-ADRDA kriterlerine göre (tablo 2) konuldu. Çalışmaya kontrol grubu olarak AH grubu ile yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu (yaş ortalaması:  $63 \pm 5,4$  (S.D.)), demansiyel yakınmaları olmayan 20 (8 kadın 12 erkek) kişi alındı.

Çalışmaya alınan tüm bireylerin HT, DM, KAH, SVH, depresyon, alkol ve sigara alışkanlıkları ile ailede demans hikayeleri sorgulandı. Katılımcıların tümü CDR ölçeği (tablo 4) ve KMDD esas alınarak evrelendirildi, kontrol grubunun CDR skorları 0'dı, AH'de 1-3 arasındaydı, buna göre AH'nin % 52,3'ü (n = 11) evre 1 (hafif), % 28,5'i (n = 6) evre 2 (orta), % 19'u (n = 4) evre 3 (ağır) idi.

Katılımcıların hepsinin biyokimya, hemogram, tiroid fonksiyon testleri, vit B12 ile folik asid (FA) seviyeleri ve kranyal görüntülemeleri (MRG veya BBT) değerlendirildi. Lipid düşürücü ilaç kullananlar, tiroid fonksiyon testleri bozuk olanlar, Vit B12 ile FA seviyeleri düşük olanlar ve diğer ikincil olarak demansa neden olabilecek hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Olguların tamamı klinik ve muayene bulgularıyla Alzheimer tip demans tanısı almıştı. Major sistemik, psikiyatrik ve nörolojik bozukluğu olanlar, kafa travması geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca önemli serebrovasküler hastalığı olanlar (kortikal enfarkt, multiple laküner enfarkt), metalik dental protez veya hasta hareketine bağlı artefakt nedeniyle yeterli DTI verileri elde edilemeyen hastalar da çalışma dışı bırakıldı. 2 olguda intrakraniyal kitle, 1 olguda ileri düzeyde B12 vitamin eksikliği ve 5 olguda T2A ve FLAİR incelemelerde 3' ten fazla çapı 10 mm den fazla hiperintensitesi olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Toplamda 21 hasta incelendi. 21 olgunun 16 sı kadın, 5 i erkekti. Yaşları 55-81 arasında değişmekteydi (yaş ortalaması:  $70,5 \pm 7,2$  (S.D.) yaş). Her hastaya ve kontrol grubundaki gönüllülere bilgilendirilmiş onam formu imzalandı.

## **MRG Protokolü**

Tüm MR çalışmaları aynı 1,5 T süper iletken manyette, sirküler polarize kafa sargısı kullanılarak yapılmıştır (amplitüd 40 mT/m, Philips Achieva, Netherlands). Bütün olgular toplam 32 dakikalık tek bir MR seansında incelendiler. Olguların kafalarının simetrik pozisyonda olmasına özellikle dikkat edildi. Tüm imajlar işlenmek için iş istasyonuna gönderildi. Kalitatif inceleme için demans hastaları için uygulanan standart sagittal planda T1 ağırlıklı Turbo Spin Eko (TSE) (TR/TE 450/9 ms, kesit kalınlığı (kk): 5 mm), koronal ve aksiyal planda T2 ağırlıklı TSE (TR/TE 5000/100 ms, kk:5 mm), aksiyal planda FLAIR (TR/TE 6000/120 ms, IR:2000 ms, kk:5mm) görüntüler elde edildi. Tüm olgular ve kontrol grubu bireyler bu çalışma için spesifik bir MR protokolü ile değerlendirildiler. Bütün sekanslar hipokampus gövdesi aksına ortogonal temporal loblara eğimli bir oryantasyon kullanarak elde edildi.

Hipokampal volümetri ve difüzyon tensör görüntüleme için posterior komissür-obex (PC-OB) hattına paralel koronal planlar kullanıldı. Tek voksel hipokampal spektroskopi aksiyal planda PC-OB hattına perpendiküler elde edildi. Tek voksel posterior singulat gyrus spektroskopi için voxel singulat gyrus posterioruna, sagittal düzlemde orta hatta, paryetooksipital sulkusun üzerine ve singulat sulkusun altına yerleştirildi.

## **Volümetrik Analiz**

Volümetrik çalışmalar için TR = 7.2 ms, TE = 33ms, NSA = 1, FOV = 256 mm, kesit kalınlığı 1 mm, gap = 0 mm, flip angle = 8 , matriks = 256x 32 piksel ile tüm beyinde 160 kesit oluşturularak T1 ağırlıklı 3D GRE protokolünü kullandık. Görüntüleme 6 dakikada gerçekleşti. Hipokampus sınırları iş istasyonu yardımı ile çizildi. Hipokampus sınırlarının çiziminde Watson ve arkadaşlarının tanımladığı ölçüler kullanıldı (69). Koronal planlardan ölçüm yapılırken her olgunun her iki hipokampusunun anterior ve posterior sınırları sağ ve sol parasagittal planlarda belirlenerek yapıldı. Hipokampus ön sınırını amigdala ile ayrımı alveus ve unkal reses ile yapıldı. Üst sınırının ayrımı koroid pleksusun görülmesi ile, dış sınırının ayrımı temporal horn ile, iç sınırının ayrımı perimezensefalik sisterna ile, arka sınırının ayrımı fornixin krusu ile ve alt sınırının ayrımı subikulumun görülmesi ile yapıldı. Volüm ölçümleri Cavalieri'nin metodu ile hipokampusun her kesitte çizilen alanının kesit kalınlığı ile çarpılması ile elde edildi. Son olarak her olgunun kafa ölçülerindeki bireysel farklılıkları düzeltmek için şu formül kullanıldı. Düzeltmiş volüm = [( kontrol

olguların midsagittal ortalama intrakranyal alanı x hipokampus hacmi) / hastanın midsagittal intrakranyal alanı )] (70) . İnktrakranyal alan ölçümü sagittal planda orta hat kesitindeki görüntüde manuel çizimle elde olunmuştur.

### **MR Spektroskopi**

Tek voksel proton MRS toplam 21 hasta ve 20 sağlıklı bireye uygulandı. Örnekleme hacmi (VOI) sagittal, aksiyal ve koronal planda oryantasyon sağlanarak posterior singulat gyrusve sağ hipokampus üzerinde olacak şekilde yapıldı. VOI ölçütleri posterior singulat ve sağ posterior hipokampus bölgede 20 x20 x 20 mm olarak tanımlandı. Çalışmada nokta çözünürlüklü spektroskopi sekansı (PRESS) (TE =144 ms, TR = 2000 ms, NSA = 128 ) kullanıldı. Sekans öncesi VOI uygun alana yerleştirildikten sonra shimming ve su süpresyonu otomatik olarak yapıldı.

Posterior singulat gyrus ve sağ hipokampus için sekanslar 5 dakika toplamda 10 dakika sürdü. Posterior singulat gyrus ve sağ hipokampus için ortalama NAA, Cho ve mI metabolik konsantrasyonları 2.0 ppm (NAA), 3.0 ppm (Cre) ve 3.56 ppm (mI) sinyal intensitelerinden elde edildi. Daha sonra NAA, Cho, mI, NAA/Cr, Cho/ Cr, mI /Cr , mI / NAA oranları hesaplandı ve standart sapma (SS) değerleri ölçüldü.

### **Difüzyon Tensör Görüntüleme**

DTG tüm hasta hasta ve kontrol grubuna uygulandı. DTG, EPI sekansı ile gerçekleştirildi. Difüzyon tensörünü doldurmak için difüzyon ağırlıklı imajları 1000 s/mm<sup>2</sup> b değeri ile altı farklı yönden ve b= 0 s/mm<sup>2</sup> difüzyon ağırlıklı olmayan bir imajdan topladık. 2 mm kesit kalınlığında 60 koronal imaj elde edildi. İmaj parametreleri TR= 8 ms, TE = 75 ms, NSA = 3, gap = 0, flip angle = 90, FOV = 224 mm, matriks = 112 x 110 piksel, DTG imajlarını toplamak için gereken total süre 6.5 dakika aldı. Her iki hipokampusa , posterior singulat gyrusa yönelik koronal planda iş istasyonu yardımıyla ROI tekniği ile ardışık 3 kesitte çizim yapıldı. Her kesitteki fraksiyonel anizotropi (FA) ve ortalama difüzivite (MD) parametrelerine bakıldı. MD parametresi ADC ile ifade edildi. Son olarak hipokampus ve posterior singulat gyrus DTG parametreleri 3 kesitten alınan ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplandı.

## **İstatiksel analiz**

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 12 paket programı yardımı ile değerlendirilmiştir. Değişkenlere ait yüzdesel değerler ve frekanslar verilmiştir. Elde edilen verilere ilişkin normallik analizleri sonrasında normal dağılım gösteren değişkenlere ilişkin değerlendirmelerde, iki grup olması halinde Student t testi, 3 ve daha fazla grup olması durumunda ise tek yönlü Anova testi kullanılmıştır. Bağımlı 2 grup karşılaştırılırken dağılım normal olduğunda, eşleşmiş örneklerde t testi, dağılım normal olmadığına Wilcoxon testi yapılmıştır. Değişkenlere ait değerler normal dağılım göstermediği takdirde, iki gruplu değerlendirmelerde Mann-Whitney U testi, 3 ve daha fazla gruplu karşılaştırmalarda, ise Benferoni düzeltmeli Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise Ki-kare bağımlılık testi kullanılmıştır.

Değişkenler arasındaki ilişkiye ise korelasyon analizi ile bakılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup,  $p < 0,05$  olması durumunda anlamlı farklılığın olduğu kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Kliniğimize Ocak- Nisan tarihleri arasında Nöroloji polikliniği tarafından Alzheimer tip demans tanısıyla beyin MR tetkiki için yönlendirilen 21 olguya, demans hastaları için uygulanan rutin beyin MR protokolüne ek olarak MR spektroskopi çalışması ve difüzyon tensör görüntüleme yapıldı. 2 olguda intrakraniyal kitle, 1 olguda ileri düzeyde B12 vitamin eksikliği ve 5 olguda T2A ve FLAİR incelemelerde 3' ten fazla çapı 10 mm den fazla hiperintensitesi olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Toplamda 21 hasta incelendi.

## KLİNİK VERİLER

Olguların tümü CDR ölçeği ve KMDD demans skorlamasına göre 3 gruba ayrıldı:

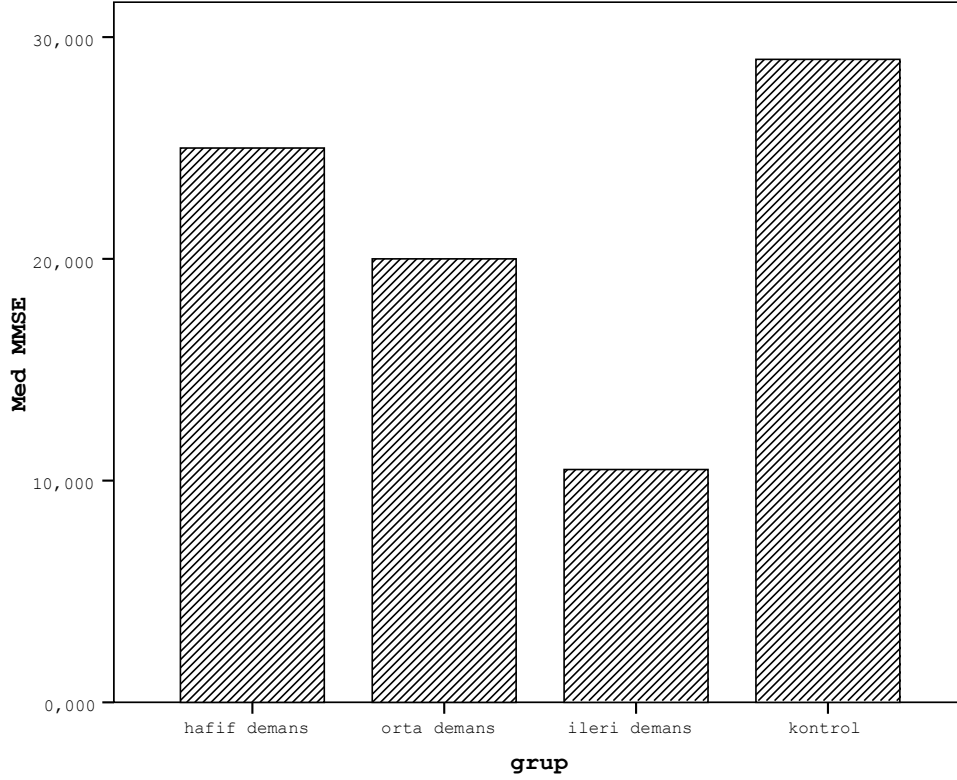
- 1.Hafif demans (KMDD:20-30)
- 2.Orta demans (KMDD:10-20)
- 3.İleri demans (KMDD:0-10)

Olguların toplamda ve gruplara göre KMDD larına göre dağılımları tablo 5 te gösterilmiştir. 1.grupta toplam 11 hastanın ortalama KMDD'si  $24,73 \pm 2,41$ , 2. Grupta toplam 6 hastanın KMDD'ü  $19,67 \pm 2,87$ , 3.Grupta toplam 4 hastanın ortalama KMDD'si  $10,5 \pm 2,08$  kontrol grubundaki 20 hastanın ortalama KMDD'si  $29,4 \pm 0,50$  'tü. Hasta ve kontrol grup kendi arasında ve hasta grup kendi içinde KMDD açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 5:** Olguların toplamda ve gruplara göre KMDD ye göre dağılımları

	Grup	Mean±Std. Deviation	N	Median (Minimum-Maximum)	Test değeri	p değeri
<b>KMDD</b>	hafif demans	24,73±2,41	11	25(21-28)	Ki kare=35,017	<0,001
	orta demans	19,67±2,87	6	20(15-23)		
	ileri demans	10,5±2,08	4	10,5(8-13)		
	kontrol	29,4±0,50	20	29(29-30)		

*Kruskal wallis çoklu karşılaştırma testi*



**Grafik1:** KMDD' ye göre grupların dağılımı

Olguların toplamda ve gruplara göre cinsiyet dağılımları Tablo 6 da verilmiştir. 1.grupta toplam 11 hastanın 7'si kadın ( % 63.6), 4' ü erkek (%36.4); 2.grupta toplam 6 hastanın 5'i kadın (%83.3), 1'i erkek (%16.7), 3.grupta toplam 4 hastanın 4' ü kadın (%100) 'dı. Kontrol grubunda ise toplam 20 olgunun 12' si erkek (%60), 8' i kadın (% 40) ' dı.

**Tablo 6:** Olguların toplamda ve gruplara göre cinsiyet dağılımları

Cinsiyet	Hafif demans		Orta demans		İleri demans		Kontrol		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
<b>Erkek</b>	4	(%36,4)	1	(%16,7)	0	(%0)	12	%60	17	(%41,5)
<b>Kadın</b>	7	(%63,6)	5	(% 83,3)	4	(%100)	8	(%40)	24	(%58,5)

Olguların ve kontrol grubunun yaşa göre dağılımları Tablo 7 de gösterilmiştir. Olguların yaş ortalaması 1.grupta hasta grubunda  $70,5 \pm 7,2$  (S.D.) yaş). ( 55-81) ve kontrol grubunun yaş ortalaması  $63,35 \pm 5,47$  (S.D.) yaş (55-75)' tı.

**Tablo 7:** Olguların ve kontrol grubunun yaşa göre dağılımları

Grup	Mean±Std. Deviation	N	Median(Minimum-Maximum)	Test değeri	P değeri
<b>hafif demans</b>	67,18±9,207	11	66,00(51-81)	Ki kare=10,102	<0,001
<b>orta demans</b>	72,00±7,294	6	70,50(64-83)		
<b>ileri demans</b>	75,25±7,632	4	78,50(64-80)		
<b>kontrol</b>	63,35±5,470	20	63,00(55-75)		

*Kruskal wallis testi*

## GÖRSEL MR BULGULARI

Alzheimer hastalığı ile gelen her hastaya beyine yönelik T1A incelemede sagittal, T2A incelemede koronal ve aksiyal, FLAİR incelemede aksiyal sekanslar değerlendirildi. Tüm hasta grubunda beyinde diffüz atrofi izlendi. Hasta ve kontrol grubu genelinde T2 A ve FLAİR incelemelerde çapı 10 mm yi geçen nonspesifik sinyal intensitesi izlenmedi.

## VOLÜM BULGULARI

T1A 3D GRE kesitlerde kontrol grubunun düzeltilmiş sağ hipokampus ortalama hacmi  $3921 \text{ mm}^3$  iken, sol hipokampus ortalama hacmi  $3255 \text{ mm}^3$  idi. Sağ hipokampus soldan büyüktü ( $p < 0.05$ ). Yaş ve cinsiyetle sağ ve sol hipokampus oranları arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunun düzeltilmiş sağ hipokampus hacmi  $2526 \text{ mm}^3$  , sol hipokampus hacmi  $2507 \text{ mm}^3$  idi. Sağ hipokampus soldan büyüktü ( $p < 0.05$ ). Cinsiyetle sağ ve sol hipokampus oranları arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).



Mutlak hacim değerlerine göre, hasta grupta her iki hipokampus hacimleri kontrol grubuna göre düşüktü ( $p<0.05$ ) ( Tablo 8).

Hasta grupta yaş ve KMDD arttıkça her 2 hipokampus volüm değerleri anlamlı şekilde düşmekteydi ( $p<0.05$ ) (Tablo 9)

**Tablo 8:** Hasta ve kontrol grubunda her iki hipokampus volümleri

Grup	Sağ Hip V		Sol Hip V	
	Mean±Std. Deviation	Median(Minimum-Maximum)	Mean±Std. Deviation	Median(Minimum-Maximum)
<b>Hafif demans</b>	2721,3±930,9	2921,3 (1228-3991)	2485,4±813,6	2553,3(1196-3939)
<b>Orta demans</b>	2775,3±1317,3	2418 (1028-4393)	2214,2±1042,8	2271 (671-3637)
<b>İleri demans</b>	2411,5±817,2	2274,5(1573-3524)	2097,3±692,3	2287(1134-2681)
<b>Kontrol</b>	4018,3±1054,2	3921,8(2879-7259)	3316±555,3	3255,4(2498-5076)

**Tablo 9:** Hasta grupta yaş ve KMDD ile her iki hipokampus volüm istatistiksel analizi

			YAŞ	MMSE	Sağ Hip V	Sol Hip V
Spearman's rho	YAŞ	Correlation Coefficient		-,520(**)	-,487(**)	-,561(**)
		P değeri		,000	,001	,000
	MMSE	Correlation Coefficient	-,520(**)		,625(**)	,685(**)
		P değeri	,000		,000	,000
	Sağ Hip V	Correlation Coefficient	-,487(**)	,625(**)		,845(**)
		P değeri	,001	,000		,000
	Sol Hip V	Correlation Coefficient	-,561(**)	,685(**)	,845(**)	
		P değeri	,000	,000	,000	

Kontrol grubunda ise yaş ve KMDD değerleri ile her 2 hipokampus volüm değerleri arasında istatistiksel anlamla farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10:** Hasta grupta yaş ve KMDD ile her iki hipokampus volüm karşılaştırması

Cinsiyet		Sağ Hip V	Sol Hip V
Erkek	Mean±Std. Deviation	2871,94±297,10	2597,84±218,99
	Median(Minimum-Maximum)	2921,3(2526,2-3276,3)	2614,6(2280,4-2891,3)
Kadın	Mean±Std. Deviation	2617,09±1128,64	2251,62±945,51
	Median(Minimum-Maximum)	2291,4(1028,4-4393,1)	2254,15(671-39390,2)
<i>p değeri</i>		<i>0,571</i>	<i>0,305</i>

*p>0,05 fark yok. Mann whitney U testi.*

#### **DTI BULGULARI**

Hasta gruplarındaki tüm olgulara ve kontrol grubuna her iki hipokampusa ve posterior singulat gyrusa yönelik ROI tekniği kullanılarak ardışık 3 kesitte elde edilen çizimlerin FA ve ADC değerlerinin ortalaması alındı.

Hasta ve kontrol grubuna ait her iki hipokampusa bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemekle birlikte her iki grupta da sol hipokampus FA değerleri sağa göre düşüktü ( $p>0.05$ ).

Kontrol grubunda her iki posterior singulat gyrus FA değerlerine bakıldığında sağ FA değerleri sola göre düşüktü fakat istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0.05$ ).

Hasta grupta her iki posterior singulat gyrus FA değerlerine bakıldığında sol FA değerleri sağa göre düşüktü fakat istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0.05$ ).

Kontrol grubunda her iki hipokampus ortalama ADC değerlerine bakıldığında sol ADC değerleri sağa göre daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0.05$ ).

Hasta grubunda sol hipokampus ADC değerleri sağa göre anlamlı olarak yüksek çıktı ( $p<0.05$ ). Hasta grubun her iki hipokampusuna ait FA ve ADC değerlerinin

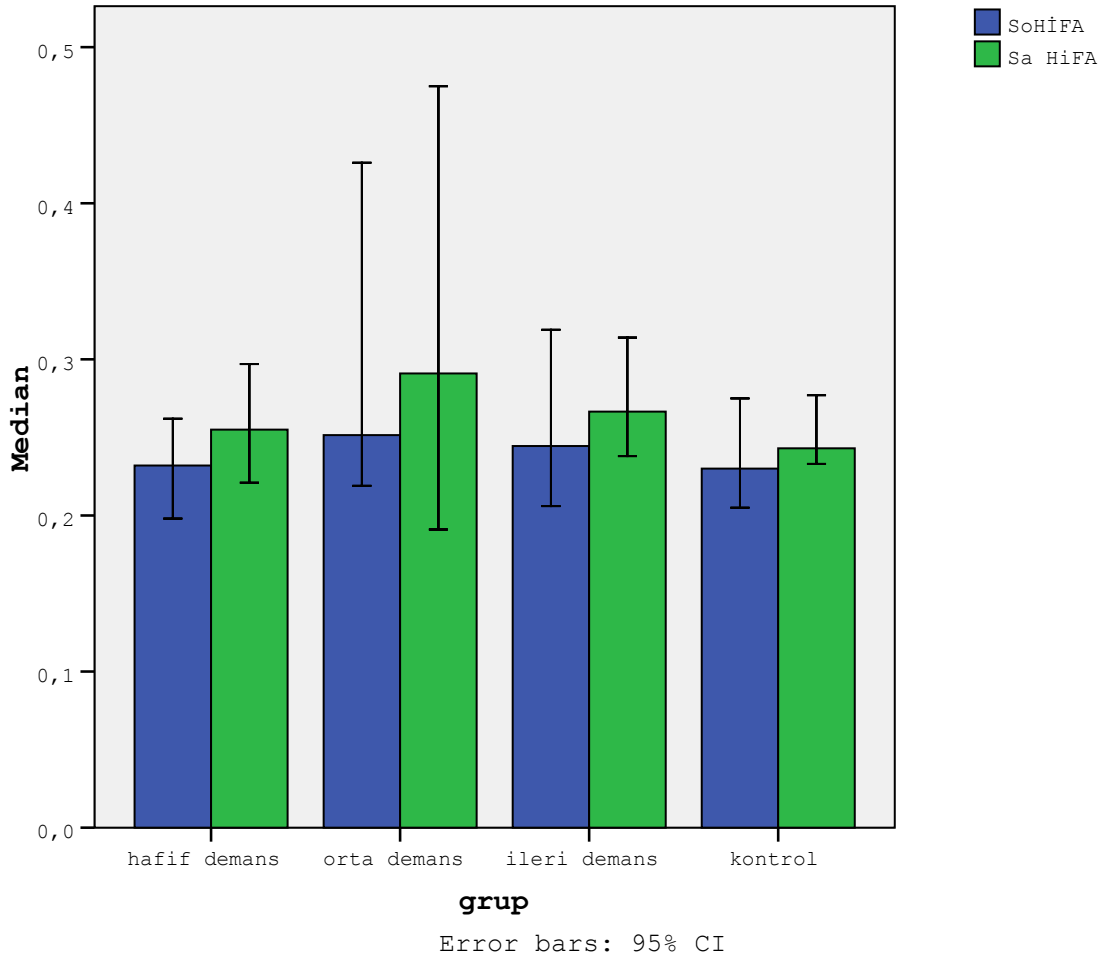
karşılaştırması tablo 11’de gösterilmektedir. Hasta ve kontrol grubunun kendi içinde hipokampus FA ve ADC değerlerinin karşılaştırılması sırasıyla grafik 2 ve 3 te gösterilmiştir.

Kontrol ve hasta grubunda her iki posterior singulat gyrus ADC değerlerine bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemekle birlikte her iki grupta da sağ posterior singulat gyrus ADC değerleri sola göre yüksekti ( $p>0.05$ ).

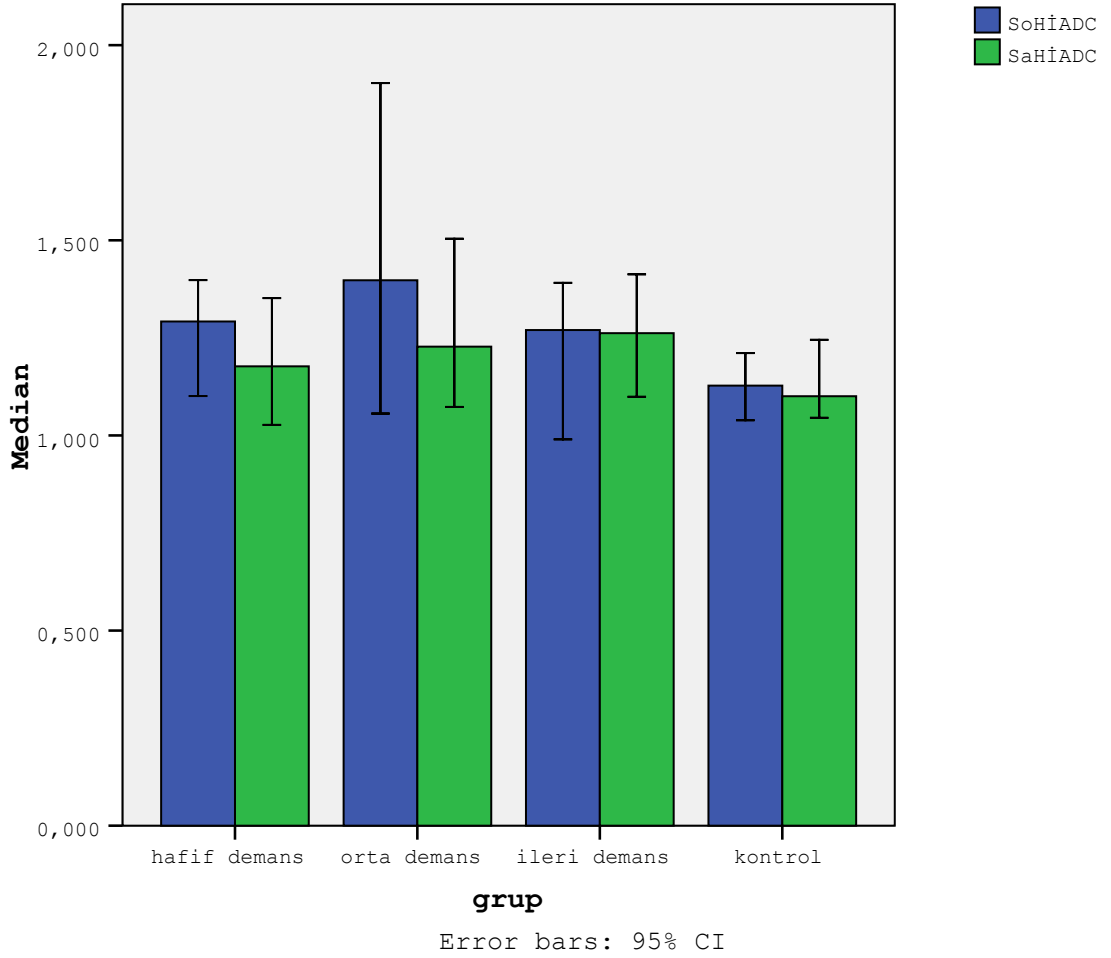
**Tablo 11:** Hasta grubun her iki hipokampusuna ait FA ve ADC karşılaştırması

	Sağ		Sol		P değeri
	Mean±Std. Deviation	Median (Minimum-Maximum)	Mean±Std. Deviation	Median (Minimum-Maximum)	
HiFA	0,27±0,058	0,258(0,191-0,475)	0,25±0,051	0,236(0,188-0,426)	0,007
HiADC	1,23±0,194	1,194(1,007-1,794)	1,29±0,188	1,292(0,99-1,903)	0,289

*Wilcoxon testi*



**Grafik 2:** Kontrol ve hasta grubun kendi içinde hipokampus FA değerlerinin karşılaştırması



**Grafik 3:** Kontrol ve hasta grubun kendi içinde hipokampus ADC değerlerinin karşılaştırması

### MR SPEKTROSKOPİ BULGULARI

Hasta ve kontrol grubundaki her olgunun posterior singulat gyrus ve sağ hipokampuslarına yönelik yapılan single voksel MR spektroskopisi çalışmasında NAA, Cho, mI, Cr metabolitleri ile NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr, mI/NAA oranlarına bakıldı (Tablo 14 ). Tablo 12’te gruplar arası değişkenler Wilcoxon testi ile değerlendirilmiştir. Hasta grubun posterior singulat gyrostaki Cho/Cr, mI/Cr, mI/NAA, NAA değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). Diğer değerler açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Hasta grubun sağ hipokampustaki Cho, mI/Cr, NAA/Cr değerlerinin kontrol

grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). Diğer değerler açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Hasta grup posterior singulat gyrus ve sağ hipokampus değerleri kendi arasında Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldığında en güçlü ilişkinin sağ hipokampus mI/Cr da olduğu görüldü ( tablo 13).

**Tablo 12:** Gruplar arası MRS değişkenleri

grup_genel	kontrol		hasta		p değeri
	Mean±Std. Deviation	Median (minum-maksimum)	Mean±Std. Deviation	Median (minum-maksimum)	
PONAA/CR	1,49±0,34	1,57(0,09-1,68)	1,54±0,11	1,53(1,32-1,76)	0,426261
POCHO/CR	0,54±0,067	0,52(0,43-0,69)	0,59±0,06	0,58(0,47-0,73)	0,023991
POMI/CR	0,60±0,056	0,6(0,47-0,70)	0,63±0,11	0,64(0,28-0,82)	0,060103
PONAA/MI	2,61±0,22	2,61(2,21-3)	2,49±0,92	2,4(1,63-6,2)	0,015803
POMI/NAA	0,38±0,033	0,38(0,32-0,45)	0,41±0,09	0,4(0,15-0,61)	0,024754
Po NAA	17023,35±3003,16	16904,45(8818,4-21235)	14535,93±2978,67	14885,1(9268,6-20720,6)	0,009102
PoCho	5809,79±1032,06	5807,9(3071-7860)	5567,49±1260,46	5716,1(3194,2-7752,1)	0,465209
PoMI	6565,67±1385,58	6680,7(2884-8754)	6085,87±1690,63	6042,5(1482,4-8596,3)	0,334527
SANAA/CR	1,34±0,17	1,33(0,95-1,62)	1,50±0,29	1,5(1-2,2)	0,039516
SaCHO/CR	0,98±0,073	0,98(0,9-1,12)	1,02±0,17	0,99(0,86-1,61)	0,98957
SAMI/CR	0,78±0,14	0,8(0,39-0,98)	0,96±0,26	0,92(0,43-1,71)	0,002582
SANAA/MI	1,75±0,36	1,67(1-2,91)	1,71±0,43	1,6(1,06-2,5)	0,472676
SAMI/NAA	0,59±0,12	0,59(0,34-0,92)	0,62±0,14	0,6(0,39-0,93)	0,424825
SaNAA	7282,73±1417,87	7389,95(4166-9625)	6374,68±1839,75	6261,9(3282,7-9253,1)	0,10586
SaCho	5431,56±1066,34	5287,9(3097-7500,7)	4199,38±1134,21	4242,8(2355,2-6004,5)	0,002482
SaMI	4283,02±1122,25	4625,4(2139-5979)	3952,57±1290,33	3922,3(1306,8-5889)	0,403929

*Mann whitney testi  $p<0,05$  fark var*

**Tablo 13:** Hasta gruba ait MRS bulgularında anlamlı çıkan metabolitlerin ilişkisi

	Auc	P değeri	Cutt of	Duyarlılık (%95 güven aralığı)	Seçicilik (%95 güven aralığı)
POCHOCR	0,706	<0,05=0,0114	0,51	90,48 (69,6-98,8)	50,00 (27,2-72,8)
POMICR	0,671	<0,05=0,0424	0,6	71,43 (47,8 - 88,7)	65,00 (40,8 - 84,6)
POMINAA	0,704	<0,05=0,0126	0,41	38,10 (18,1 - 61,6)	95,00 (75,1 - 99,9)
SAMICR	0,775	<0,05=0,0002	0,9	66,67 (43,0 - 85,4)	90,00 (68,3 - 98,8)

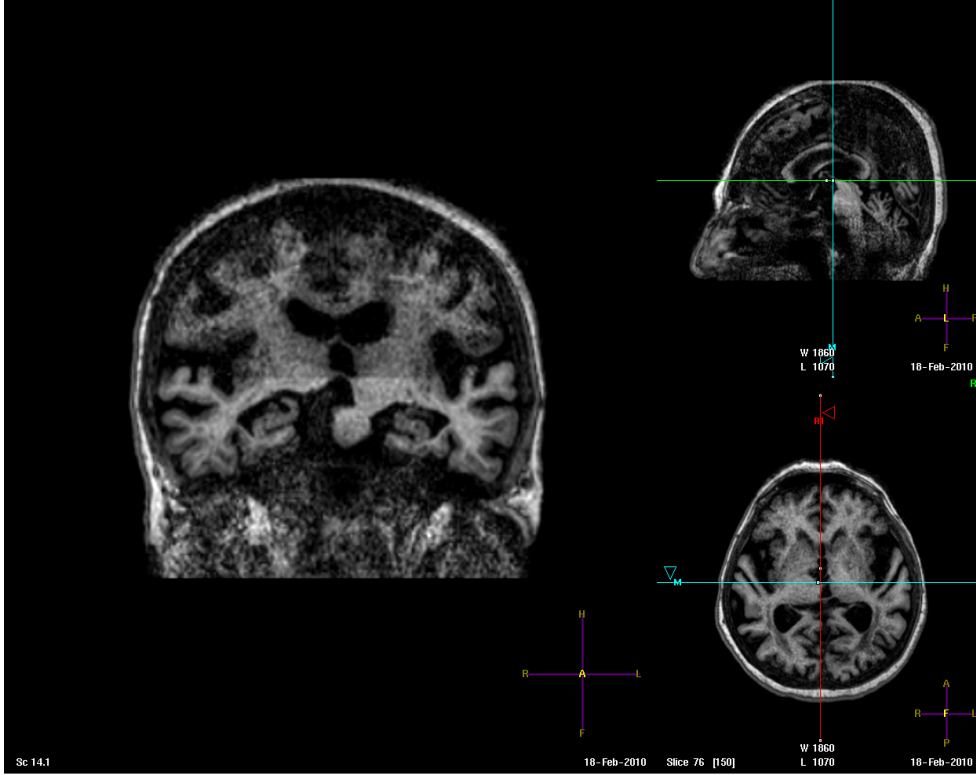
**Tablo 14: Kontrol ve hasta gruplarının MRS verileri**

PONAA/CR	POCHO/CR	POMI/CR	POMI/NA	Po NAA	PoCho	PoMI	SANAA/CR	SaCHO/CR	SAMI/CR	SAMI/NA	SaNAA	SaCho	SaMI
1.551	0.572	0.488	0.31	15488.7	5716.1	4868.2	1,4	0.969	1329,00	0.89	6576.8	4296.2	5889,00
1.759	0.641	0.667	0,37	12987.3	4732,00	4921.2	1,5	1,02	0,92	0,59	8490,00	5568.5	4987.8
1.428	0.527	0.604	0.42	14091.7	5201.2	5960.4	1,3	0,98	0,89	0,65	7462,00	5356.6	4848.3
1,53	0,62	0,68	0,44	17841.9	7166.3	7898.7	1,5	1,05	1,12	0,72	6261.9	4242.8	4525.3
1,689	0,59	0,64	0,37	20720.6	7199,00	7814.7	1,4	0,99	0,71	0,49	6581.6	4580.7	3268.6
1,589	0,58	0,70	0,44	15944.8	5845.5	7041,00	1,6	0,87	0,75	0,47	7697.1	4178.1	3608.4
1,34	0,65	0,82	0,61	14054.1	6755.2	8596.3	1,00	1,04	0,43	0,41	4288.5	4295.2	1784.6
1,529	0,66	0,62	0,40	17246.3	7400.4	7000.3	1,8	1,29	1,71	0,93	3584.2	2544.6	3360.5
1,52	0,58	0,59	0,39	14987.3	5655.1	5846.7	1,6	1,03	0,91	0,54	8324.3	5097.9	4502.9
1,53	0,47	0,64	0,41	18831.9	5779.7	7849.3	1,2	0,89	0,77	0,61	8378.6	6004.5	5158.4
1.525	0.582	0.638	0.4	16373.3	6252.2	6853.1	1,5	0.999	0.973	0.6	9253.1	5880.6	5727.3
1628,00	0.514	0.643	0.39	16818.3	5306,00	6639.4	1,4	0.905	0.941	0,6	8420,00	5186.8	5393,00
1.724	0.594	0.276	0.15	9268.6	3194.2	1482.4	1,4	0.9	0.92	0.62	8769,00	5438,00	4954.2
1.637	0.647	0.618	0.37	11158.2	4409.2	4211.3	1,8	1172,00	0.812	0.44	4760,00	3091.1	2140.6
1.402	0.545	0.558	0,4	12342.8	4798.7	4914.7	1,6	1032,00	1057,00	0,6	5583.6	3515,00	3600.2
1.574	0.637	0.751	0.47	11245,00	4552.8	5365.1	1,3	0.896	0.96	0,7	3940.8	2586.3	2771,00
1.561	0.732	0.797	0.51	16532.7	7752.1	8447.4	2,2	1612,00	0.93	0.39	3282.7	2355.2	1306.8
1.318	0.615	0.701	0.53	12284.1	5729.9	6534,00	1,2	0.861	1033,00	0.85	5681.6	4025.3	4831.3
1.459	0.580	0.592	0,4	14885.1	5915.5	6042.5	2,1	1104,00	1389,00	0.65	5974.9	3119.4	3922.3
1.573	0.484	0,7	0.44	10928.9	3361.6	4860,00	1,5	0.869	0.909	0.59	5649.9	3221,00	3371.7
1.413	0.528	0.586	0,41	11223,00	4194.6	4656.6	1,3	0.979	0.829	0.62	4907.6	3603.3	3051.7
1.658	0.580	0.673	0,4	15688,00	5484.4	6371.9	1,62	1071,00	0.822	0,5	5947,00	3933,00	3020,00
0,09	0.566	0.675	0,4	19017.5	6499.7	7749.9	1,19	1052,00	0.617	0,5	5885,00	5203,00	3052,00
1,54	0.498	0.696	0.45	16797.7	5419.6	7586.3	1,2	0.95	0.758	0.62	9625,00	7500.7	5979,00
1,67	0.626	0.543	0.32	16968.6	6358.2	5518.4	1,4	1,0	0.66	0.47	6854,00	4922.6	3239,00
1,58	0.53	0.54	0.34	18184.5	6107,00	6265,00	1,3	0.9	0.7	0.58	6981,00	4831,00	4063,00
1,56	0.62	0.59	0.38	12537.4	5027,00	4789.6	1,59	1,1	0.9	0.57	4166,00	3097,00	2409,00
1,63	0.47	0.57	0,34	20371,00	5910,00	7117,00	1,3	0.9	0.6	0.46	7334,00	5125,00	3385,00
1,5	0.59	0.57	0.38	19967.3	7860,00	7620,00	1,3	1,00	0.8	0.6	7813,00	5851,00	4718,00
1,4	0.47	0.58	0.4	19903.3	6666.7	8138,00	1,3	0.9	0.8	0.6	8586,00	5973,00	5190,00
1,6	0.5	0.66	0.4	21235,00	7135.9	8754,00	1,3	0.9	0.7	0.55	6924,00	4868.4	3856,00
1,6	0.6	0.62	0.38	15622,00	5796.5	5983.7	1,42	1,00	0.9	0.76	7445.9	5682,00	4908,00
1,53	0.43	0.54	0.35	16011,00	4577,00	5657.8	0.955	0.929	0.88	0.92	4874.2	4742.5	4532.8
1,68	0.69	0.62	0.36	14372,00	5936.5	5311.7	1,48	1.0	0.89	0.6	9055,00	6804.5	5471.7
1,57	0.6	0.6	0.39	14615,00	5647.7	5812.6	1,16	1,12	0.39	0.34	6231,00	6033,00	2139,00
1,66	0.5	0.6	0.36	19130.5	5750.7	6989.5	1,38	1,00	0.9	0.69	7517,00	5457.8	5203.8
1,63	0.48	0.68	0.41	18632,00	5515.4	7821.7	1,62	0.9	0.98	0.6	7995,00	4498.8	4830.4
1,62	0.47	0.6	0.37	16074,00	4657.2	5983.5	1,48	0.96	0.97	0.65	8004.3	5188.8	5265,00
1,48	0.5	0.6	0.41	16840.3	5819.3	7059,00	1,17	0.95	0.66	0.56	6629,00	5372.8	3737,00
1,51	0.53	0.6	0.4	19681.6	6956,00	7899.9	1,38	0.97	0.79	0.57	8676.8	6157.4	4997,00
1,46	0.51	0.47	0.32	8818.4	3071,00	2884,00	1,37	1,11	0.85	0.62	9111.5	7388.9	5664.7

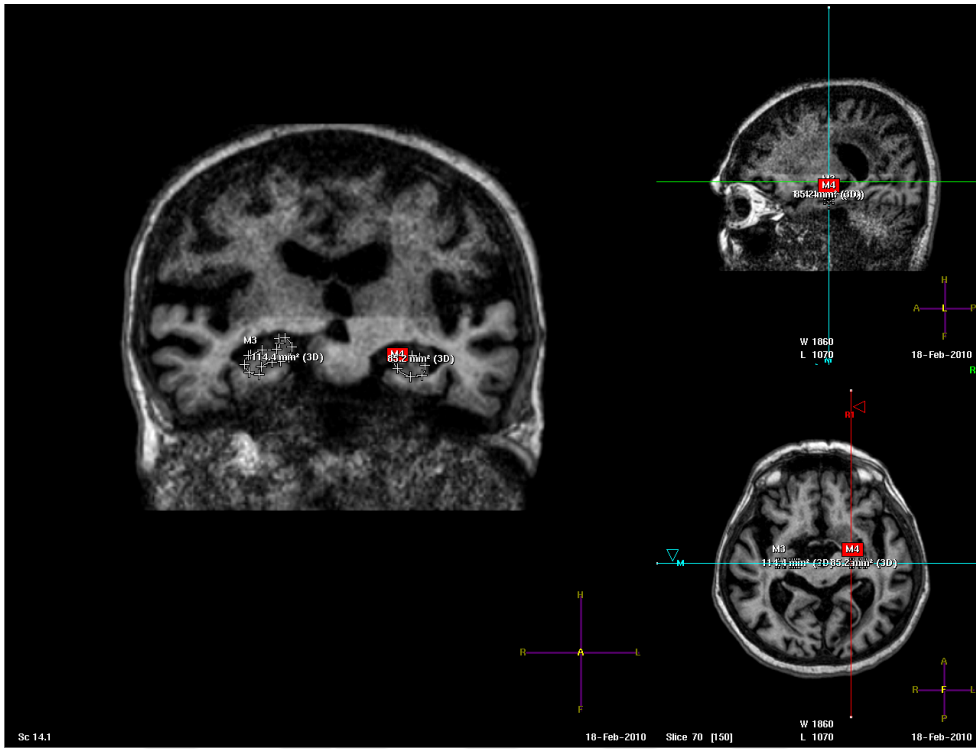
## OLGULARIMIZDAN ÖRNEKLER

OLGU 1. 80 yaşında, son 5 yıldır Alzheimer tanısıyla takip edilen KMDD'si 10 olan kadın hastada volümetrik çalışmalarda solda belirgin bilateral hipokampusta hacim azalması ve DTG 'de bilateral FA değerlerinde azalma, ADC değerlerinde azalma izlendi.

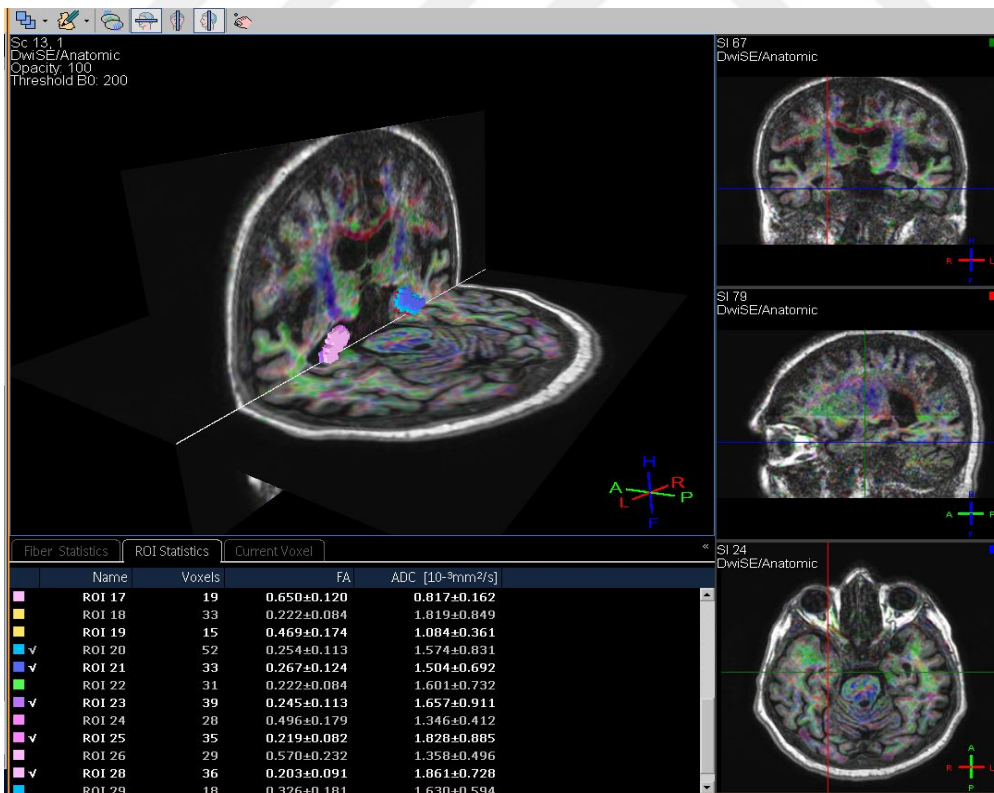
Resim 5.a) koronal T1A 3D GRE, b) koronal T1A 3D GRE volüm ölçümü, c) koronal DTG her iki hipokampus



a



b

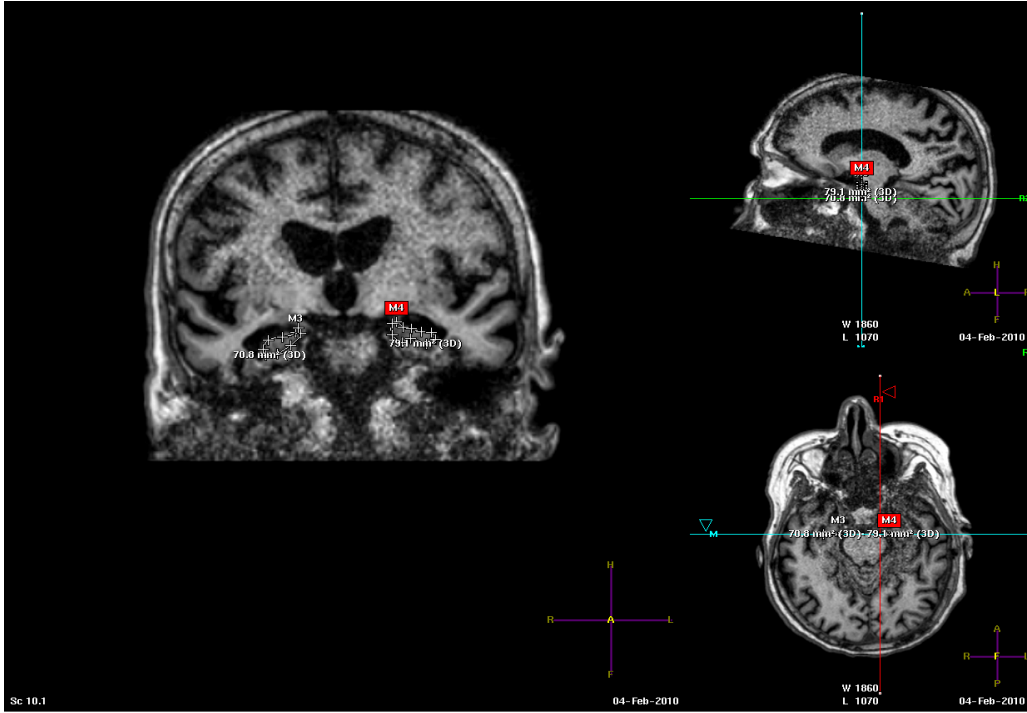


c

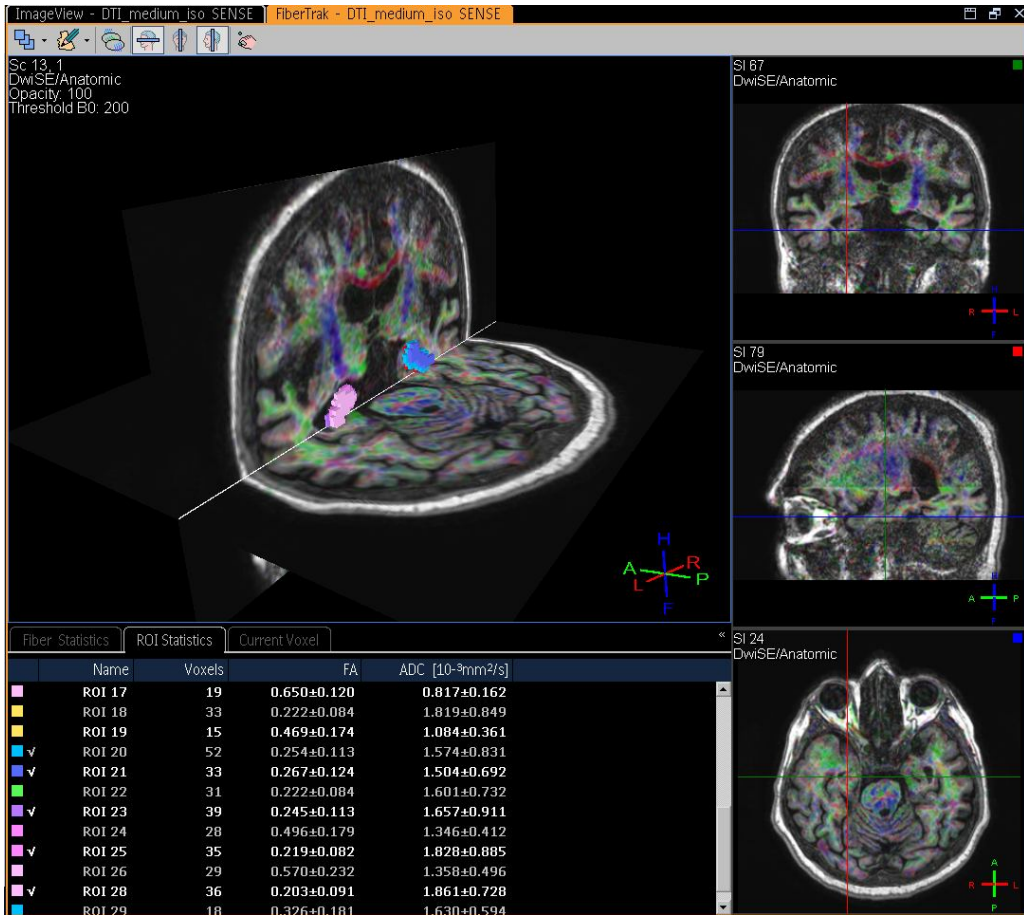


OLGU 2. 77 yaşında, son 7 yıldır KMDD'si 8 olan kadın hastada volümetrik çalışmalarda solda belirgin bilateral hipokampusta hacim azalması ve DTG 'de bilateral FA değerlerinde azalma, ADC değerlerinde azalma izlendi.

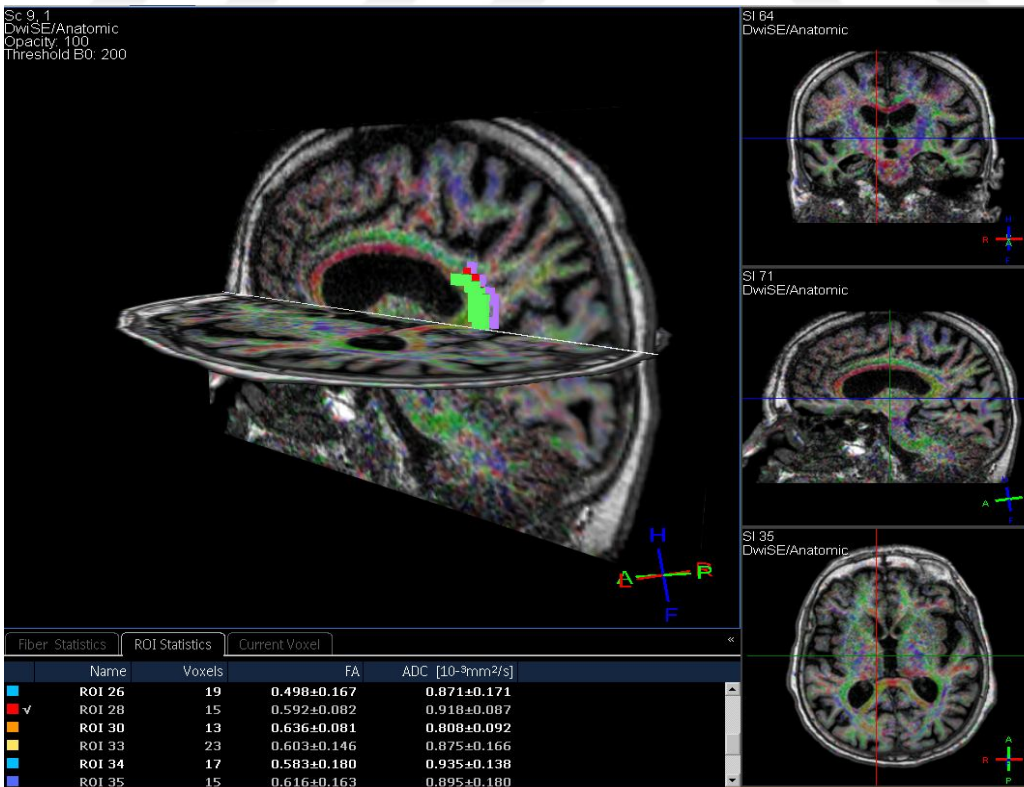
Resim 6. a) koronal T1A 3D GRE volüm ölçümü, b) koronal DTG her iki hipokampus, c) sagittal DTG sağ posterior singulat gyrus, d) posterior singulat gyrus MRS, e) sağ hipokampus MRS



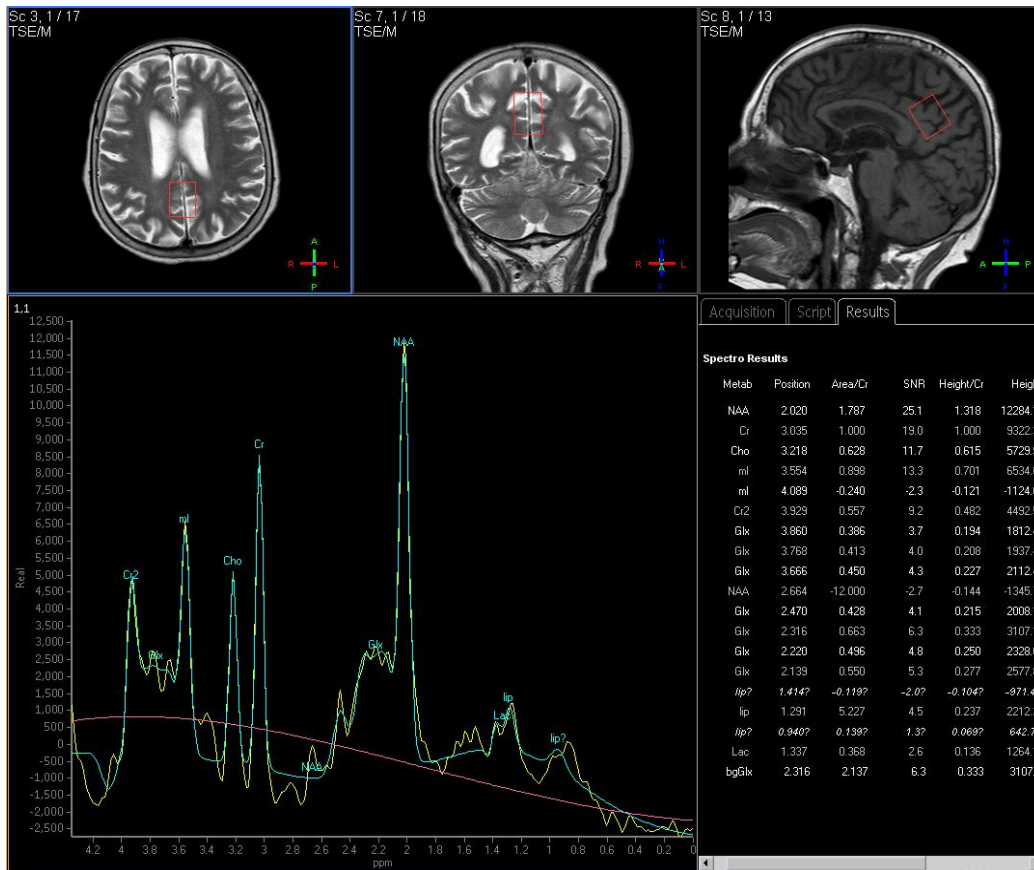
a



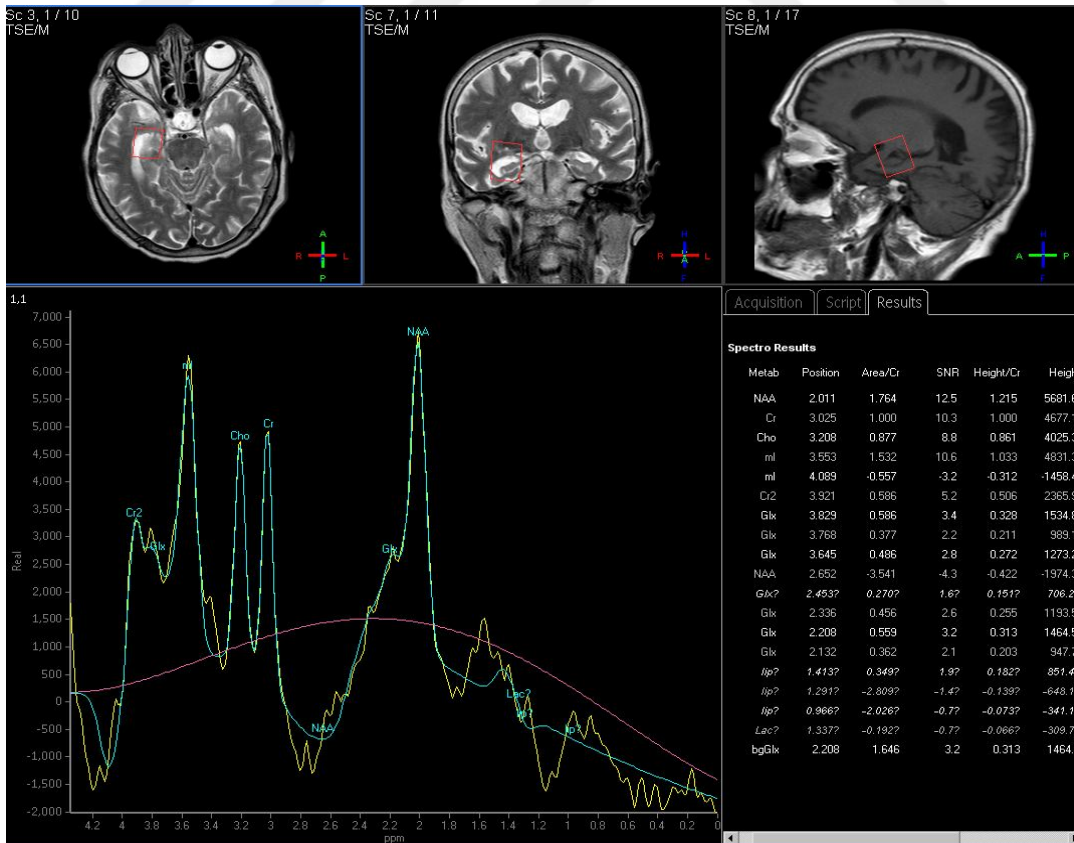
b



c



d

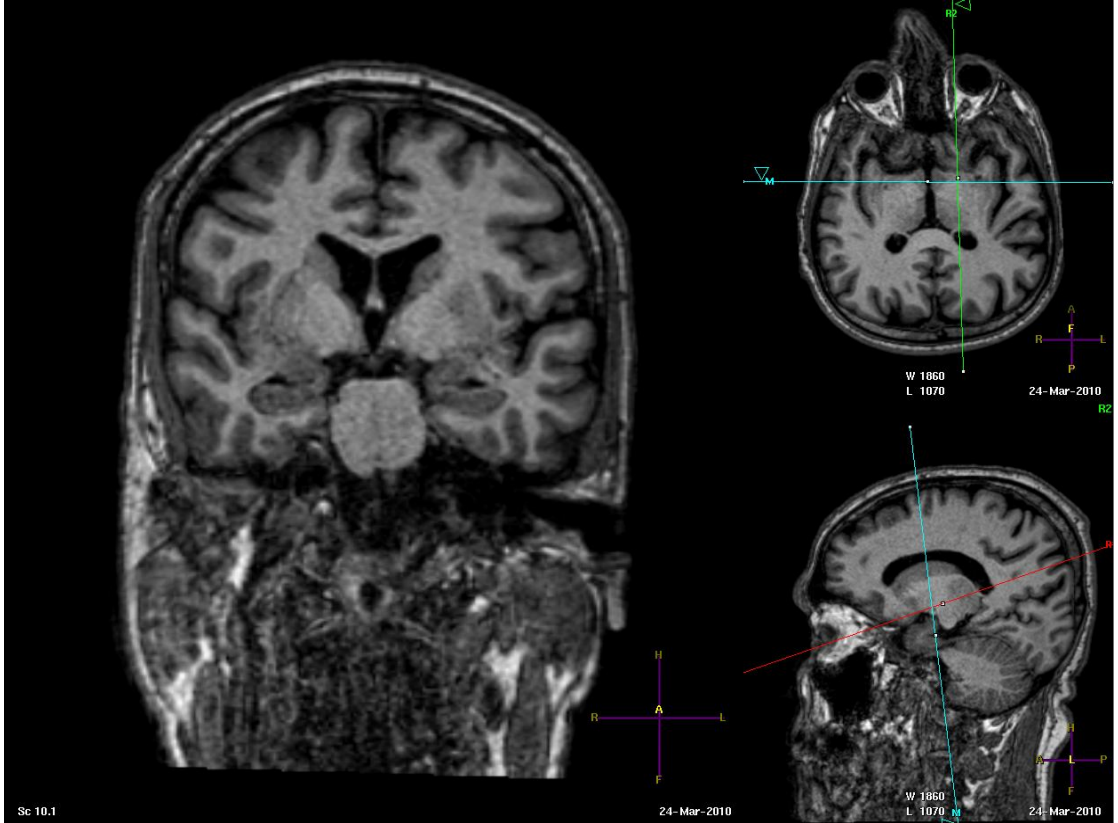


e

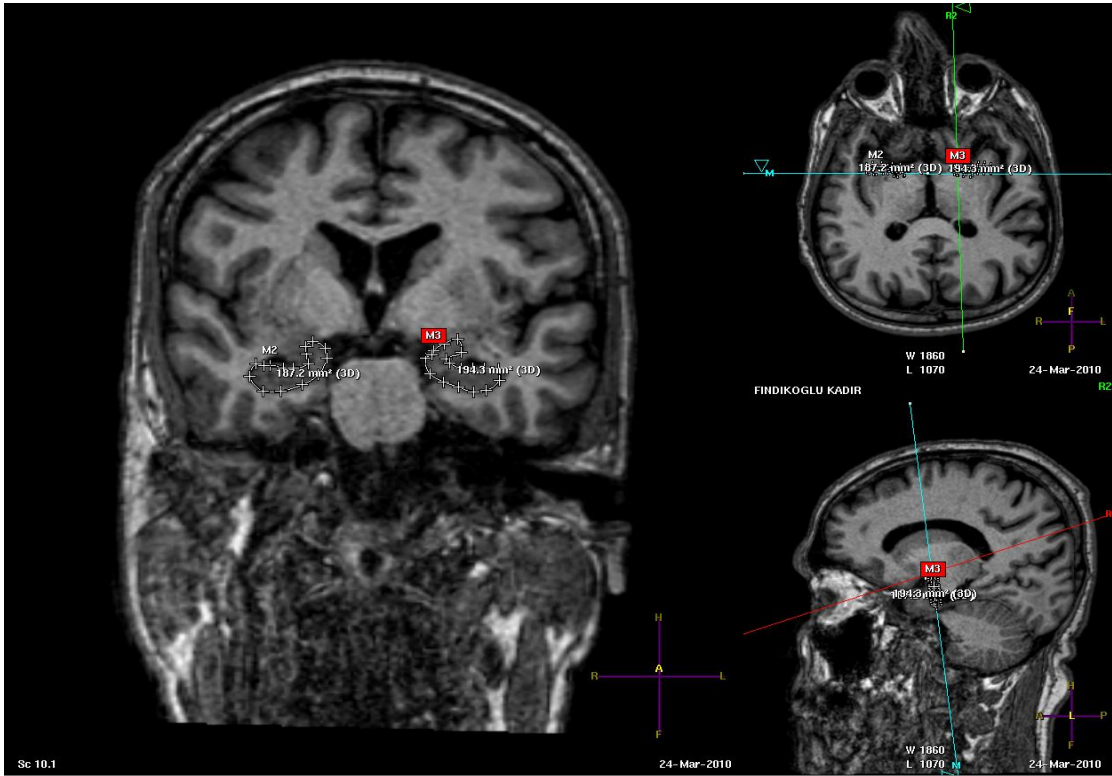
OLGU 3. 60 yaşında herhangi bir nörolojik şikayeti olmayan, KMDD'si 29 olan kontrol olgunun hipokampuslarına ait volüm, DTG, MRS bulguları

Resim 7.a) koronal T1A 3D GRE, b) koronal T1A 3D GRE volüm ölçümü, c) koronal DTG her iki hipokampus, d) sagittal DTG sağ posterior singulat gyrus, e) posterior singulat gyrus

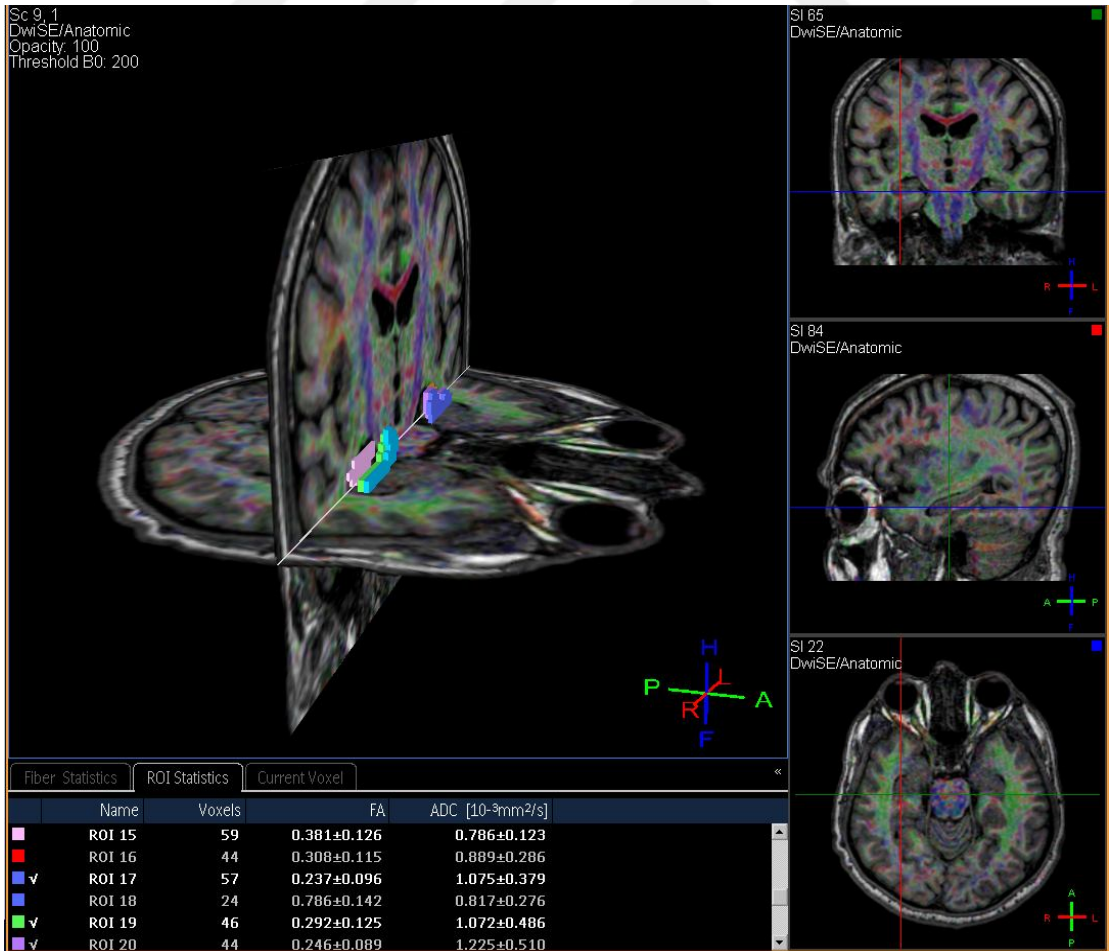
MRS, f) sağ hipokampus MRS



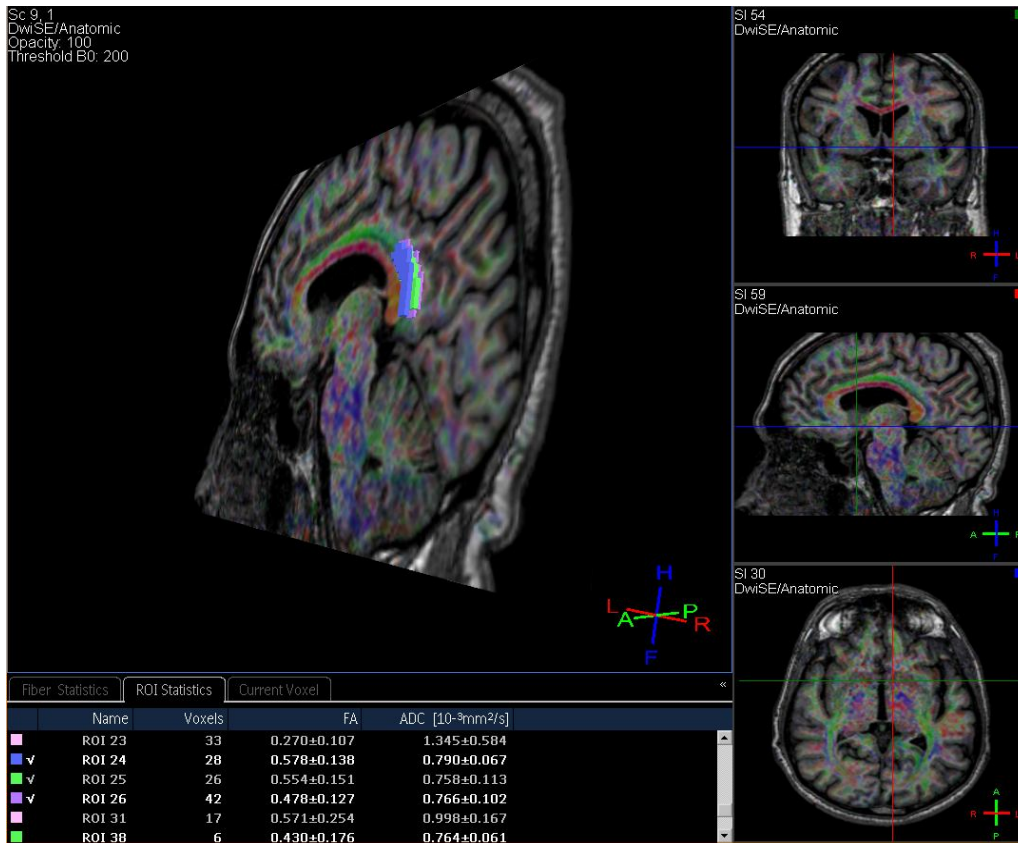
a



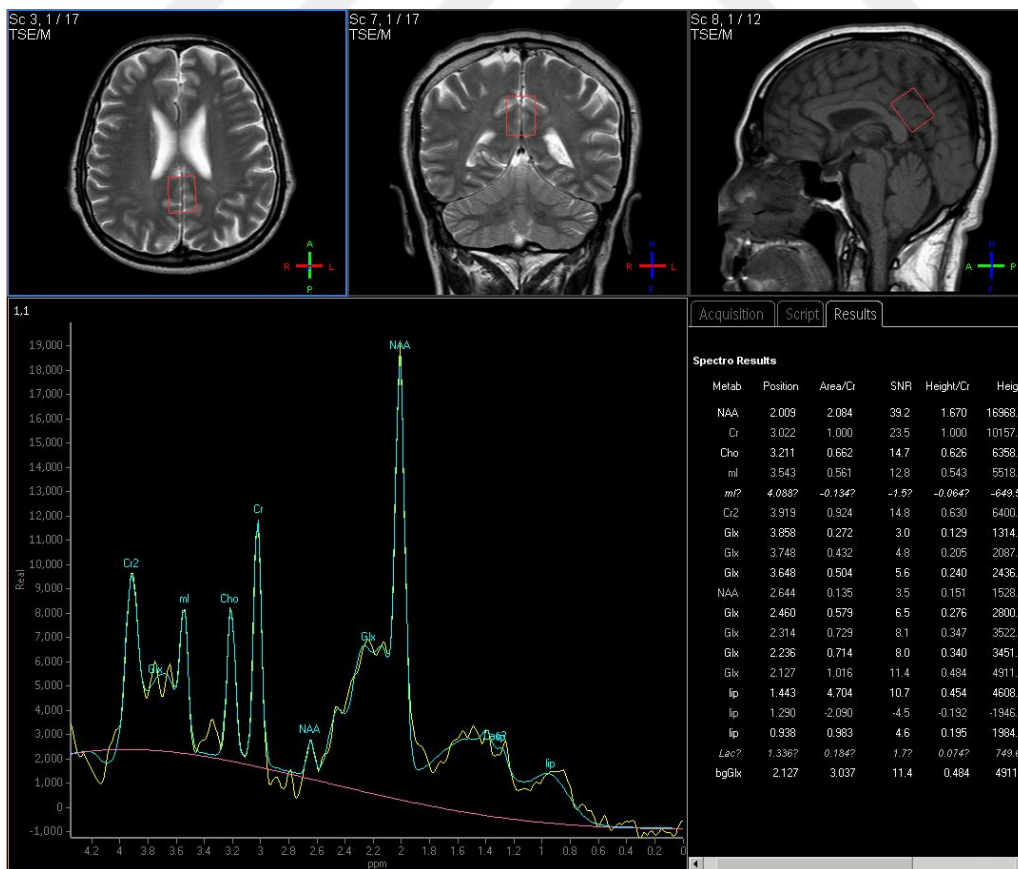
b



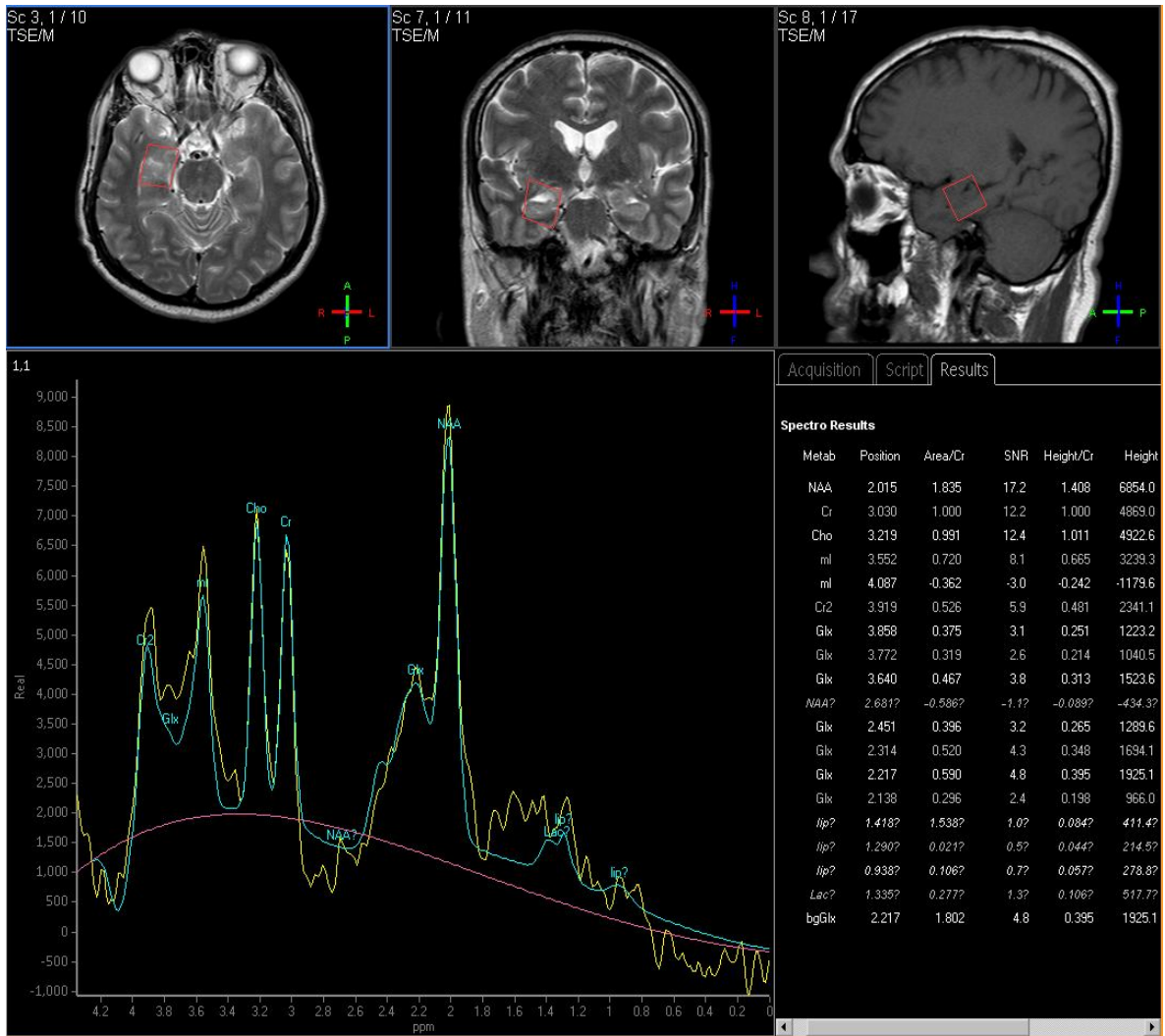
c



d



e



## TARTIŞMA

Alzheimer hastalığı (AH), orta ve ileri yaşlarda ortaya çıkan ilerleyici demans ile karakterli bir beyin hastalığıdır. AH'nın ilk belirtisi hafıza bozukluğu olup, anatomik olarak medial temporal lob, özellikle hipokampus ve entorinal korteksin hasarı ile ilişkilidir. Nörofibriler yumakların ilk yerleşme bölgesi ve hastalığın ilk başladığı alanlar gri maddede, limbik anteromedial lob, özellikle entorinal korteks ve hipokampus olup nörofibriler patolojinin şiddeti ile hafıza bozukluğu ilişki gösterir (66,67). Demans hastalarında görüntüleme çalışmalarında rutinde alınan T1A, T2A ve FLAIR sekansları ile kalitatif görsel MR bulguları değerlendirilmektedir. Fakat beyin atrofi gibi bulgular AH nı diğer demans tiplerinden ayırt etmeye yardımcı olmaz.

AH'lı hastaların beyin anomalilerinin incelenmesinde rutin dışında hipokampus volüm ölçümlerinin yapılması atrofi için yüksek sensitiviteli bir teknik olarak gösterilmektedir (48-65). Bu ölçümler hastaların izlenmesinde, hastalığın gidişi hakkında bilgi vermesi açısından kullanışlıdır. Klinik olarak Alzheimer hastalığı ortaya çıkana kadar hipokampusun % 60'ı atrofiye uğramıştır.

Yapılan çeşitli çalışmalar, meziotemporal yapılarıdaki volüm kaybının, demans görülemeyen sağlıklı yaşlı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında AH'da atrofiyi gösterdiğini bildirmişlerdir. Jack ve arkadaşları ile Csernansky ve arkadaşları AH'nın erken evresinde hipokampal volüm ölçümlerinin sensitiv bir ölçüm olduğunu göstermişlerdir (71,72). Fox ve arkadaşları ise AH'nın klinik bulguları başlamadan önce hipokampal volüm kaybının ciddi düzeylere ulaştığını göstermişlerdir (73).

Hipokampal volüm çalışması kolay uygulanabilir bir yöntem olmasına rağmen merkezler arasındaki varyasyon farklı beyin volümetrik değerlendirmelere ve kısa süreli küçük gruplarla yapılan çalışmalara bağlı bir problemdir (74-84). Uzun süreli yapılan çalışmalar da ise bireyler arası farklı beyin boyutlarıyla ilişkili problemler giderilmiştir (85-101). Histolojik çalışmalarda da hipokampal formasyon volümlerinde geniş varyasyonlar bildirilmiştir. Merkezler arasında standartize ölçüm metodları ve anatomik sınırlar belirlenmedikçe bu devam edecektir.

Biyolojik yapıların (volüm, yüzey alanı, uzunluk, nöron sayıları gibi) geometrik parametrelerinin o yapının kesitlerinden veya projeksiyonlarının analizinden ölçümü biyomedikal çalışmalarda sıklıkla bir problem olarak ortaya çıkar. Bu problemle ilişkili matematik formüllerin ve tekniklerin gelişmesiyle biyomedikal tıpın çeşitli alanlarında



başvurulan stereolojik metodların oluşturulmuştur. Bu stereolojik metodlar kolay uygulanabilirlikleri, yüksek verimlilikleri ve örnekleme üzerindeki parametrelerde objektif ölçüm sağlamaları ile tanınmışlardır. Bizim çalışmamızda hipokampal volüm için şekilden bağımsız olarak stereolojik Cavalieri metodu kullanıldı.

Çalışmamızda kontrol grubunun düzeltilmiş sağ hipokampus ortalama hacmi 3921 mm<sup>3</sup>, sol hipokampus ortalama hacmi 3255 mm<sup>3</sup> idi. Hasta grubunun düzeltilmiş sağ hipokampus ortalama hacmi 2526 mm<sup>3</sup>, sol hipokampus ortalama hacmi 2507 mm<sup>3</sup> idi. Hasta grubun ortalama hipokampal hacimleri sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşüktü. Bu volüm karşılaştırması çoğu yayın ile uyumluluk göstermekte idi (102-119). Hipokampal volüm değerleri hasta grup içinde bakıldığında hastalık ilerledikçe volüm kaybının daha belirgin olduğu gözlemlendi. (sağ hipokampus  $r = -0.625$   $p < 0.01$  sol hipokampus  $r = -0.685$   $p < 0.01$ )

Yapılan çalışmalarda sağ ve sol hipokampal volüm kayıplarının farklı olmadığı gözlenmesine rağmen bizim verilerimize göre hasta grupta sol hipokampal atrofinin anlamlı derecede belirgin olduğu gözlemlendi. Ayrıca azalmış hipokampal volumler yaş ve kognitif kayıplarla da önemli derecede koreleydi ( $p < 0.05$ ). Yaş arttıkça hipokampal volüm kayıpları daha aşıktı. ( sağ hipokampus  $r = -0.487$   $p < 0.001$  sol hipokampus  $r = -0.561$   $p < 0.001$  Wilcoxon testi)

MRS, AH'da hipokampus henüz atrofik değilken, erken evrede oluşan kimyasal anormallikleri saptayabilen noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir (121). Nöropatolojik çalışmalar, AH'da posterior singulat gyrusun ilk etkilenen alan olduğunu ve hastalığın erken evresinde metabolik değişiklikler olduğunu göstermiştir (120). Oksipital korteks tutulumu sadece ilerlemiş vakalarda görülür (122). AH klinik şüphesinde voxel, singulat gyrus posterioruna (sagittal düzlemde orta hatta, paryetooksipital sulkusun üzerine ve singulat sulkusun altına) konulmalıdır (120). ml ve ml/Cr oranlarını görebilmek için TE değeri kısa olmalıdır. İlk görülen etkilenen metabolik değişiklikler, ml/Cr oranlarındaki artıştır. ml/Cr oranının 0.7 den büyük olması, literatür ve klinik sonuçlara göre AH tanısına yaklaştırır (123,124). ml/Cr oranındaki artışın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte nöron sayısı ile karşılaştırıldığında glial hücre sayısındaki artış nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda MR spektroskopide elde edilen metabolit oranlarında yaş ve cinsiyet ile anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Verilerimizde hasta grup posterior singulat gyrustaki Cho/Cr, ml/Cr, ml/NAA , NAA değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0,05$ ). ml/Cr oranı 0,63 olup daha önceki literatür

bilgilerine yakın sonuçlar çıktı.

Postmortem beyinlere yapılan çeşitli in vitro çalışmalarda, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında, AH'da NAA seviyeleri düşük bulunmuştur (125-128). Bununla birlikte NAA düşüklüğünün sayısal oranlarıyla nöropatolojik değişikliklerin (amiloid plak ve nörofibriler yumak gibi) pozitif korelasyon gösterdiği izlenmiştir (125,128). Benzer şekildeki in vivo çalışmalarda AH'nın temporal ve paryetal loblarında NAA düşüklüğü saptanmıştır (129-132). NAA ve NAA/Cr oranlarındaki azalmanın sebebi, demansın genel bulgusu olan nörial kayıp ve disfonksiyondur. AH'ı olmayan aynı yaş yaşlı gruba göre AH'ında nörial kayıp 2-3 kat daha fazladır (144). NAA düşüklüğü diğer demans tiplerinde de görüleceğinden, AH' na özgü bir bulgu değildir. Fakat AH'daki NAA/Cr oranlarındaki azalmanın, kognitif bozuklukluğun derecesiyle doğru orantılı korele olduğu gösterilmiştir (145). Bazı çalışmalar AH larında kolin seviyesinin arttırdından bahsetmiştir (136,137).

Bir çok çalışma AH'da mI değerlerinde artış gösterdiği gibi, bunun hastalığın progresyonu ile de ilişkili olduğunu savunmuşlardır (131, 135-143). Shonk ve arkadaşları, posterior singulat gyrusta mI/NAA oranlarının AH' nı sağlıklı gruptan ayırt edebilmede sensitivitesinin % 83 ve spesifivitesinin % 98 olduğunu, mI/Cr oranındaki değişikliklerin AH ile diğer tip demanslı yaşlı hastaları ayırt edebilmede sensitivitesinin % 82 ve spesifivitesinin % 64 olduğunu söylemişlerdir (136). Çalışmamızda, sağlıklı grubun posterior singulat gyrusundaki mI/NAA oranları 0.38 iken hasta grubunda 0.40 olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.01$ ). Posterior singulat gyrustaki mI/NAA oranlarının AH' nı sağlıklı gruptan ayırt edebilmede sensitivitesi %38 ve spesifivitesi % 95 ' ti. Bizim serimizde posterior singulat gyrustaki mI/Cr oranındaki değişikliklerin AH ile diğer tip demanslı yaşlı hastaları ayırt edebilmede sensitivitesi % 71.4 ve spesifivitesi % 65 ' ti.

Hipokampal volumetri, MRS ve SPECT perfüzyon ile yapılan bir çalışmada hasta grup, normal yaşlılar (grup 1), yaşa bağlı unutkanlık problemi olan yaşlı hastalar (grup 2) ve AH 'lı hastalar ( grup 3) olarak 3'e bölünmüş ve şu sonuçlar çıkmıştır: Grup 1' e göre 2. ve 3. grupta NAA seviyeleri belirgin düşüktü. mI seviyeleri en yüksek 3. grupta izlenirken, 1 ve 2. grupta orta düzeydeydi. Hipokampus volümleri 1. gruba göre 2 ve 3. grupta belirgin düşüktü. Hipokampus volumleri ve hipokampus NAA konsantrasyonu birlikte değerlendirildiğinde, AH % 90 ve kontrol grubu % 94 doğrulukla karakterize edilebilir (136). Çalışmamızda bu yayını da göz önüne alarak, MRS posterior singulat gyrus ve sağ hipokampusu yönelik çalıştık. Sağ hipokampusu

seçmemizin nedeni, hasta grupta sol hipokampusun daha atrofik olması, her iki hipokampusa yönelik çalışığımızda çekim sürelerinin uzaması ve buna bağlı olarak özellikle ileri demanslı olgularda hastayı stabilize etmede yaşadığımız zorluklardı. Sağ hipokampusa yönelik MRS' de kontrol grubunda ml/Cr oranı 0,8 iken hasta grupta ml/Cr oranı 0.92 olup istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Sağ hipokampus ml/Cr oranlarının AH' nı sağlıklı gruptan ayırt edebilmede sensitivitesi % 66.6 ve spesifivitesi % 90 idi.

Posterior singulat gyrus ve sağ hipokampus MRS bulgularını karşılaştırdığımızda en kuvvetli ilişkinin sağ hipokampus ml/Cr oranında olduğunu %90 spesifivite ile gördük.

Difüzyon tensör görüntüleme beyin dokusunun moleküler ve biyokimyasal dokusunu incelemek için kullanılabilen yeni bir görüntüleme tekniğidir (146,147). DTG efektif difüzyon tensörü ile su moleküllerinin diffüz transportunun ölçümüne yardımcı olabilir. Bu simetrik tensör ölçümleri doku mikroyapısı ve mimarisi hakkında yararlı bilgi içerir. Çoğu indeks difüzyon tensörü karakterize etmek için ortalama difüziviteyi ve fraksiyonel anizotropiyi ölçen tensör izini kullanır (148,149).

AH'da beyaz madde değişikliklerini DTI ile göstermek için yapılan daha önceki çalışmalarda hipokampus, temporal kök, splenium, posterior cingulat, oksipital ve paryetal beyaz madde incelenmiştir. AH' nın beyindeki beyaz madde FA değerlerinde düşüş, ADC değerlerinde ise artışın nedeni, Wallerian dejenerasyonuna sekonder miyelin, akson ve oligodentrosit hücrelerinin kaybına bağlı anizotropi nedeniyledir. Bizim çalışmamızda daha önceki sonuçları desteklemektedir.

Bütün hasta ve sağlıklı olgularda çizimler sagittal imajlarda her iki posterior singulat gyrusa ve koronal imajlarda hipokampus gövdesi lokalizasyonuna yönelik 2mm kalınlığındaki kesitlerde manual ROI çizilerek yapılmıştır. Çizimler her iki anatomik lokalizasyonda sagittal ve koronal imajlarda ardışık 3 kesitte ayrı ayrı elde edilmiş ve en son bunları ortalaması alınmıştır. Bu tekniğin kişiye bağımlı ROI çizimi varyasyonlarını azaltacağı düşüncesindeyiz. Ayrıca hipokampus örnekleme yapılırken BOS ve hipokampus dışı doku örnekleme yapmamak için tüm hipokampus sınırları çizilmekten kaçınılmıştır. Bizim çalışmamız manuel olmasına rağmen tekrarlanabilir sonuçlar yaratmıştır. Aynı metod aynı olgu üzerinde çok defa uygulandığında elde edilen sonuçlar benzer elde edildi. Varyasyonlar minimal olup çalışmanın final sonuçlarını değiştirmedir.

Çalışmamızda tüm hasta olgularda ve kontrol grubunda aynı yerler çalışılarak FA ve ADC değerlerine bakıldığında hasta grupta her iki posterior singulat gyrusta

anizotropinin azaldığı fakat istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür ( $p>0.05$ ). Takahashi ve arkadaşları, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında AH'da temporal subkortikal beyaz madde, corpus callosum posterioru, anterior ve posterior singulat gyrus FA değerlerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir (150). Bizim sonuçlarımızda daha önceki çalışmalardaki gibi AH'da beyaz madde FA değerlerinin düşük olduğunu doğrulamıştır. Beyin beyaz cevherde en çok etkilenen yerler, corpus callosum, temporal ve paryetal beyaz madde ve posterior singulat gyristur (150-154).

Yine tüm hasta ve kontrol grubunda sağ ve sol hipokampal ortalama FA değerlerine bakıldığında hasta gruptaki FA değerlerinin sağlıklı gruba göre düşük olmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi ( $p>0.05$ ). Daha önceki çalışmalarda tanımlanan nedenler bu sonuca katkıda bulunmaktadır (155-157).

BOS'un parsiyel volum etkisinden dolayı düşük b değerlerinde atrofik hipokampusleri değerlendirmek zordur. Hipokampusun temporal kemiğe ve mastoid hücrelere yakınlığı, manyetik alanda inhomojeniteye ve hassasiyet artefaktına neden olmaktadır. Sonuç olarak hipokampus ölçümlerinde ROI'yi çizerken gri ve beyaz madde ayırımını yapmak zordur.

Gruplar arasında ve kontrol grubunda sağ ve sol hipokampal ortalama ADC değerlerinin dağılımı değerlendirildiğinde ise hasta grubun sol hipokampal ADC değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Hasta grubun sol hipokampuslarının, sağ hipokampusa ve sağlıklı gruba göre daha atrofik olması ile bu grubun ADC değerlerinin yüksek bulunması, DTG'nin temel mekanizması olan nöral yıkıma bağlı anizotropinin artması kuralına da uymaktadır.

Bizim çalışmamızın çeşitli limitasyonları vardı. Öncelikle hasta sayımız yeterli değildi. AH tanısı olsa dahi MRG'de T2 A incelemelerde çapı 10 mm yi geçen 3'ten fazla hiperintensitesi olan hastalar ve toplam 32 dakika sürecek çekimleri tolere edemeyecek ileri demans hastalarını çalışma dışı bıraktık. İkinci olarak bizim hasta popülasyonumuzda AH tanısını yeni ve uzun yıllar önce almış hastalar bulunuyordu. Yeni tanı almış hastalarda nöronal yıkım muhtemel başlangıç seviyesinde olacağından bunların sonuçları MRS ve DTG analizlerinin oranlarını düşürmüş olabilir. AH sürelerine göre, uzun süreli takip çalışmalarda ileride daha spesifik sonuçlar verebilir. MRS incelemesi sırasında hipokampus düzeyine uyguladığımız VOI şekli tam olarak hipokampusun girintili çıkıntılı ve kuyruk kısmına gidildikçe daralan şekli ile uyumlu değildi. Bu yüzden MRS ölçümleri VOI'nin extrahipokampal yapıları (ör. entorhinal

alan, subiculum, fimbria ve vb.) içeren voksellere uzanmasından etkilendi. Halbuki volümetrik ölçümlerde hipokampusun sınırları net olarak çizilebiliyordu. Yine hasta sayımızın az olması DTG sonuçlarında anlamlı istatistiksel yaklaşıma izin vermedi. AH sürelerine göre hasta popülasyonunun ayrıldığı, büyük hasta gruplarıyla yapılan çalışmalar ileride daha spesifik sonuçlar verebilir.



## SONUÇ

Alzheimer hastalığı bilişsel yıkımla giden, hastanın işlevselliğini etkileyerek başkalarına olan bağımlılığını artıran bir hastalıktır. Artan yaşlı nüfusla birlikte tüm dünyada hasta sayısının artması, bu durumun hasta ve hasta yakınlarına ile ülke ekonomilerine getirdiği yük, erken tanıya yönelik çalışmaların hızla artmasına neden olmuştur.

AH'nın tedavisi veya önlemenin kesin yolu bulunamamasına rağmen, bilim adamları hastalığı anlama konusunda büyük yol kat etmişlerdir. Hastalığın sinsi başlangıcından itibaren tanı anına kadar geçen süreyi uzatmak hastanın yaşam kalitesini arttıracığından bu evreyi yakalamaya yönelik özellikle çalışmalar görüntüleme yöntemlerinin önemini arttırmıştır. Biz çalışmamızda Alzheimer hastaları için rutin uygulanan kalitatif MRG yöntemlerine ek olarak MR spektroskopi, volümetrik analiz ve difüzyon tensör görüntüleme gibi yeni gelişen kantitatif MRG yöntemlerini karşılaştırdık. Kantitatif inceleme Alzheimer hastalarının değerlendirmesinin bir parçası olarak önerilmektedir. Bu çalışmanın sonuçları her bir modalitenin kaynak yararlanımı göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. FLAIR sekansı için imaj elde edilmesi ve rekonstrüksiyon zamanı 5 dakika, 3D volümetrik analiz için 6 dakika, single voksel MR spektroskopi çalışması için 10 dakika ve difüzyon tensör görüntüleme çalışması için 14 dakikadır. Her hasta için hipokampal volümetrik analiz 30 dakika, difüzyon tensör görüntüleme 40 dakika almakta ve deneyimli bir gözlemci gerektirmektedir. Bunun yanında MR spektroskopi ölçümlerinin yapılması birkaç dakika içinde olmaktadır.

Genellikle MRG'de atrofi ile ileri yaş hastalarda zaten beklenen bir bulgudur. Bu çalışmanın sonuçları senil demans ile AH'nı ayırt etmede tek başına rutin MRG sekanslarından çok, hipokampal volüm değerlendirmesinin oldukça sensitif ve spesifik olduğunu düşündürmüştür. Kalitatif bulgulara eklendiğinde volümetrik ölçümler tanısal sensitiviteyi arttırmaktadır. MR spektroskopi incelemesi diğer modalitelere göre daha kısa zaman alan non invaziv bir tekniktir. Ayrıca AH'daki biyokimyasal metabolik değişiklikleri göstermede daha spesifik bilgiler verebilir. Difüzyon tensör görüntüleme yeni gelişen bir nöroradyolojik görüntüleme tekniğidir ve difüzyon anomalilerinin fonksiyonel ve morfolojik etkileri tam olarak anlaşılmayı beklemektedir. Spasyal rezolüsyonu geliştikçe beyindeki beyaz madde anatomi ve patofizyolojisi, mikroyapısı ve birbiriyle bağlantılı önemli yollar hakkında daha detaylı bilgi sağlayacaktır.

Biz AH ön tanısı ile gelen her hastaya rutinde uygulanan optimize imajlarla görsel analizde patoloji görülmesi bile kantitatif ölçümlerin yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Böylelikle erken evre görülen patolojik değişikliklerle tedaviye erken başlayabilir, kliniğin tam oturacağı süreyi uzatabilir ve hastanın yaşam kalitesini arttırabiliriz.



## **KAYNAKLAR**

- 1-Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease Arch Neurol 1985; 42:1097–1105
2. Norfray JF, Provenzale JM. Alzheimer's disease: neuropathologic findings and recent advances in imaging. *AJR* 2004; 182:3–13
3. Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM. Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: a look to the future. *Radiology* 2003; 226:315–336
- 4-Carr DB, Goate A, Phil D, Morris JC. Current concepts in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Am J Med* 1997; 103(suppl 3A):3S-10S.
- 5.Brun A, Englund E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann Neurol* 1986;9:253-62.
6. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82:239–259
7. Hyman BT, Trojanowsky JQ. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56:1095–1097
8. Melhem ER, Mori S, Mukundan G, et al. Diffusion tensor MR imaging of the brain and white matter tractography. *AJR* 2002; 178:3–16
9. 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
10. 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* 2000; 69:528–530



11. Fellgiebel A, Muller MJ, Wille P, et al. Colorcoded diffusion-tensor-imaging of posterior cingulate fiber tracts in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2005; 26:1193–1198
12. Medina D, DeToledo-Morrell L, Urresta F, et al. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: a diffusion tensor imaging study. *Neurobiol Aging* 2006; 27:663–672
13. Yoshiura T, Mihara F, Tanaka A, et al. Novel method to estimate and display cerebral cortical degeneration using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2005; 54:455–459
14. Naggara O, Oppenheim C, Rieu D, et al. Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 2006; 146:243–249
15. Head D, Buckner RL, Shimony JS, et al. Differential vulnerability of anterior white matter in non-demented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cereb Cortex* 2004; 14:410–423
16. 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* 2002; 72:742–746
17. 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
18. Van Horn G: Dementia. *Am J Med* 83(1): 101-10, 1987
19. Blessed et al 1968 The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*. 1968 Jul;114(512):797- 811.

20. McKhann G, Drachman D, Folstein M: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939-44
21. Hofman A, Schulte W., Tanja TA: History of dementia and Parkinson's disease in 1stdegree relatives of patients with Alzheimer's disease. *Neurology*.1989 Dec;39(12):1589-92
22. Esler WP, Kimberly WT, Ostaszewski BL: Transition-state analogue inhibitors of gamma-secretase bind directly to presenilin-1. *Nat Cell Biol*. 2000 Jul;2(7):428-34
23. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA: Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population.*JAMA*. 1995 May 3;273(17):1354-9
24. Brookmayer R, Gray S, Kawas C: Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health*. 1998 Sep;88(9):1337-42
25. Breteler MM: Vascular involvement in cognitive decline and dementia. Epidemiologic evidence from the Rotterdam Study and the Rotterdam Scan Study *Ann N Y Acad Sci*. 2000 Apr;903:457-65
26. Meyer JS, Rauch G, Rauch RA: Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Neurobiol Aging*. 2000 Mar-Apr;21(2):161-9 88
27. Linden T, Skoog I, Fagerberg B: Cognitive impairment and dementia 20 months after stroke. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 45-52
28. Riekse RG, Leverenz JB, McCormick W: Effect of vascular lesions on cognition in Alzheimer's disease: a community-based study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1442-48
29. Sadowski M, Pankiewicz J, Scholtzova H: Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurochem Res*. 2004 Jun;29(6):1257-66

30. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T: Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1683-9
31. Seshadri S, Drachman DA, Lippa CF. Apolipoprotein E4 allele and the lifetime risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 52, 1074-1079, 1995
32. Clarke R, Smith AD, Jobst KA. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1998 Nov;55(11):1449-55
33. Kukull WA, Larson EB, Bowen JD. Solvent exposure as a risk factor for Alzheimer's disease: a case-control study. *Am J Epidemiol* 141(11), 1059-1071; discussion 1072- 1079, 1995
34. Guo Z, Cupples LA, Kurz A. Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology* 54(6), 1316-23, 2000
35. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia*. *Neurology* 52(1), 78-84, 1999
36. Lindsay J, Laurin D, Verreault R: Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*. 2002 Sep 1;156(5):445-53)
37. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG: Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology*. 1996 Aug;47(2):425-32.
38. Wolozin B, Kellman W, Rousseau P: Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol*. 2000 Oct;57(10):1439-43

39. Morris MC, Evans DA, Bienias JL: Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2003 Jul;60(7):940-6
40. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L: Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 May 28;289(20):2651-62
41. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR: A controlled trial of selegiline, alphetocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1997 Apr 24;336(17):1216-22
42. Cobb JL, Wolf PA, Au R, White R: The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology.* 1995 Sep;45(9):1707-12
43. Green RC, Cupples LA, Kurz A: Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol.* 2000 May;60(5):753-9
44. Gasparini L, Terzi B, Spillantini MG. Frontotemporal dementia with tau pathology. *Neurodegener Dis.* 2007; 4(2-3): 236-53. Review
45. McKhann G, Drachman D, Folstein M: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984 Jul;34(7):939-44
46. Small GW, Rabins PV, Barry PP, Buckholtz NS, DeKosky ST: Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA.* 1997 Oct 22-29;278(16):1363-71. Review
47. Jacobs DM, Sano M, Dooneief G: Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology.* 1995 May;45(5):957-

62.; Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, Knoefel JE: The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. Arch Neurol. 1995May;52(5):485-90

48. Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, Knoefel JE: The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. Arch Neurol. 1995 May;52(5):485-90

49. Jost BC, Grossberg GT: The natural history of Alzheimer's disease: a brain bank study. J Am Geriatr Soc. 1995 Nov;43(11):1248-55

50. Pickut BA, Dierckx RA, Dobbeleir A, et al. Validation of the cerebellum as a reference region for SPECT quantification in patients suffering from dementia of the Alzheimer type. Psychiatry Res 1999; 90:103-112.

51. Rodriguez G, Vitali P, Calvini P, et al. Hippocampal perfusion in mild Alzheimer's disease. Psychiatry Res 2000; 100:65-74.

52. Jobst KA, Barnetson LP, Shepstone BJ. Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, x-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias: Oxford Project to Investigate Memory and Aging. Int Psychogeriatr 1998; 10:271-302.

53. Bonte FJ, Tintner R, Weiner MF, et al. Brain blood flow in the dementias: SPECT with histopathologic correlation. Radiology 1993; 186:361-365.

54. 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.

55. Harris GJ, Lewis RF, Satlin A, et al. Dynamic susceptibility contrast MR imaging of regional cerebral blood volume in Alzheimer disease: a promising alternative to nuclear medicine. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19:1727-1732.

- 56.Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX, et al. The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:257-263.
- 57.Salmon E, Sadzot B, Maquet P, et al. Differential diagnosis of Alzheimer's disease with PET. *J Nucl Med* 1994; 35:391-398.
- 58.Van de Pol LA, Hensel A, van der Flier WM, et al. Hippocampal atrophy on MR in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:439-442.
- 59.Doraiswamy PM, Chen JG, Charles HC. Brain magnetic resonance spectroscopy: role in assessing outcomes in Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2000; 14:457-472.
- 60.Kienlin von M. The basics of magnetic resonance spectroscopy. In: *Methodology, spectroscopy and clinical MRI*. 15th Annual Scientific Meeting 1998; 3-7.
- 61.Gujar SK, Maheswhari S, Bjorkman-Burtscher I, Sundgren PC. Magnetic resonance spectroscopy. *J Neuroophthalmol* 2005; 25: 217-226.
- 62.Lazeyras F, Charles HC, Tupler LA, Erickson R, Boyko OB, Krishnan KR. Metabolic brain mapping in Alzheimer's disease using proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res* 1998; 82:95-106.
- 63.Le Bihan D, van Zijl P. From the diffusion coefficient to diffusion tensor. *NMR Biomed* 2002; 15: 431-434.
- 64.Basser P, Pierpaoli C. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn Reson Med*. 1998; 39: 928-934.
- 65.Matiello J, Basser P, Le Bilhan D. The b matrix in diffusion tensor echoplanar imaging. *Magn Reson Med*. 1997; 37: 292-300.
- 66.Matiello J, Basser P, Le Bilhan D. Analytical expressions for the b matrix in NMR diffusion imaging and spectroscopy. *J Magn Reson*. 1994; 108: 131-141.
- 67.Park HJ, Kubicki M, Shenton ME, et al. Spatial normalization of diffusion tensor MRI using multipl channels. *Neuroimage*. 2003; 20: 1995-2009.

68. Dong Q, Weshl RC, Chenevert TL, et al. Clinical applications of diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 20: 193-200.
69. Watson C, Andermann F, Gloor P, et al (1992) Anatomic basis of amygdaloid hippocampal volum measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 42: 1743-1750
70. Kuzniecky R, Hugg JW, Hetherington H. Relative utility of <sup>1</sup>H spectroscopic imaging and hippocampal volumetry in the lateralization of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*.1998; 51:6671
71. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 49:786-794
72. Csernansky JG, Wang L, Joshi S, et al. Early DAT is distinguished from aging by high-dimensional mapping of the hippocampus. *Neurology* 2000; 55:1636- 1643.
73. Fox NC, Warrington EK, Freeborough PA, et al. Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: a longitudinal MRI study. *Brain* 1996; 119:2001-2007.
74. RusinekH, de Leon MJ, George AE, et al. Alzheimer disease: measuring loss of cerebral gray matter with MR imaging. *Radiology* 1991;178(1):109–114.
75. BobinskiM, Wegiel J, Wisniewski HM, et al. Atrophy of hippocampal formation subdivisions correlates with stage and duration of Alzheimer disease. *Dementia* 1995;6(4):205 210.
76. JuottonenK, Laakso MP, Insausti R, et al. Volumes of the entorhinal and perirhinal cortices in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1998;19(1):15–22.
77. KrasuskiJS, Alexander GE, Horwitz B, et al. Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls). *Biol Psychiatry* 1998;43(1):60–68.

78. Hampel H, Teipel SJ, Alexander GE, et al. Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region- and cell type-specific neuronal degeneration in Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging analysis. *Arch Neurol* 1998;55(2):193–198.
79. Seab JP, Jagust WJ, Wong ST, Roos MS, Reed BR, Budinger TF. Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magn Reson Med* 1988;8(2):200–208.
80. Bobinski M, de Leon MJ, Convit A, et al. MRI of entorhinal cortex in mild Alzheimer's disease. *Lancet* 1999;353(9146):38–40.
81. Juottonen K, Laakso MP, Partanen K, Soininen H. Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20(1):139–144.
82. Mizuno K, Wakai M, Takeda A, Sobue G. Medial temporal atrophy and memory impairment in early stage of Alzheimer's disease: an MRI volumetric and memory assessment study. *J Neurol Sci* 2000;173(1):18–24.
83. Csernansky JG, Wang L, Joshi S, et al. Early DAT is distinguished from aging by high-dimensional mapping of the hippocampus: dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 2000;55(11):1636–1643.
84. Du AT, Schuff N, Amend D, et al. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(4):441–447.
85. Fox NC, Freeborough PA, Rossor MN. Visualisation and quantification of rates of atrophy in Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348(9020):94–97.
86. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, et al. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;51(4):993–999.



87. FoxNC, Scahill RI, Crum WR, Rossor MN. Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology* 1999;52(8):1687–1689.
88. FoxNC, Warrington EK, Rossor MN. Serial magnetic resonance imaging of cerebral atrophy in preclinical Alzheimer's disease. *Lancet* 1999;353(9170):2125.
89. JackCR Jr, Petersen RC, Xu YC, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52(7):1397–1403.
90. JackCR Jr, Petersen RC, Xu Y, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000;55(4):484–489.
91. FoxNC, Cousens S, Scahill R, Harvey RJ, Rossor MN. Using serial registered brain magnetic resonance imaging to measure disease progression in Alzheimer disease: power calculations and estimates of sample size to detect treatment effects. *Arch Neurol* 2000;57(3):339–344.
92. FoxNC, Crum WR, Scahill RI, Stevens JM, Janssen JC, Rossor MN. Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet* 2001;358(9277):201–205.
93. ChanD, Fox NC, Jenkins R, Scahill RI, Crum WR, Rossor MN. Rates of global and regional cerebral atrophy in AD and frontotemporal dementia. *Neurology* 2001;57(10):1756–1763.
94. ScahillRI, Schott JM, 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.
95. WangD, Chalk JB, Rose SE, et al. MR image-based measurement of rates of change in volumes of brain structures. II. Application to a study of Alzheimer's disease and normal aging. *Magn Reson Imaging* 2002;20(1):41–48.

96. TeipelSJ, Bayer W, Alexander GE, et al. Progression of corpus callosum atrophy in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002;59(2):243–248.
97. ThompsonPM, Hayashi KM, de Zubicaray G, et al. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2003;23(3):994–1005.
98. ChanD, Janssen JC, Whitwell JL, et al. Change in rates of cerebral atrophy over time in early-onset Alzheimer's disease: longitudinal MRI study. *Lancet* 2003;362(9390):1121–1122.
99. SilbertLC, Quinn JF, Moore MM, et al. Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology* 2003;61(4):487–492.
100. SchottJM, Fox NC, Frost C, et al. Assessing the onset of structural change in familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2003;53(2):181–188.
101. RusinekH, De Santi S, Frid D, et al. Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6-year longitudinal MR imaging study of normal aging. *Radiology* 2003;229(3):691–696.
102. DeCarliC. The role of neuroimaging in dementia. *Clin Geriatr Med* 2001;17(2):255–279.
103. BurggrenAC, Bookheimer SY. Structural and functional neuroimaging in Alzheimer's disease: an update. *Curr Top Med Chem* 2002;2(4):385–393.
104. FelberSR. Magnetic resonance in the differential diagnosis of dementia. *J Neural Transm* 2002;109(7-8):1045–1051.
105. HsuEW, Buckley DL, Bui JD, Blackband SJ, Forder JR. Two-component diffusion tensor MRI of isolated perfused hearts. *Magn Reson Med* 2001;45(6):1039–1045.

106. KumariV, Mitterschiffthaler MT, Sharma T. Neuroimaging to predict preclinical Alzheimer's disease. *Hosp Med* 2002;63(6):341–345.
107. ScheltensP, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002;1(1):13–21.
108. AnsteyKJ, Maller JJ. The role of volumetric MRI in understanding mild cognitive impairment and similar classifications. *Aging Ment Health* 2003;7(4):238–250.
109. AtiyaM, Hyman BT, Albert MS, Killiany R. Structural magnetic resonance imaging in established and prodromal Alzheimer disease: a review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003;17(3):177/195.
110. ChetelatG, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 2003;18(2):525–541.
111. DeKoskyS. Early intervention is key to successful management of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003;17(suppl 4):S99–S104.
112. GoodCD. Dementia and ageing. *Br Med Bull* 2003;65:159–168.
113. KantarciK, Jack CR Jr. Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13(2):197–209.
114. LeeBC, Mintun M, Buckner RL, Morris JC. Imaging of Alzheimer's disease. *J Neuroimaging* 2003;13(3):199–214.
115. NorfrayJF, Provenzale JM. Alzheimer's disease: neuropathologic findings and recent advances in imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182(1):3–13.
116. PetrellaJR, Coleman RE, Doraiswamy PM. Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: a look to the future. *Radiology* 2003;226(2):315–336.

117. SmallSA. Imaging Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003;3(5):385–392.
118. WolfH, Jelic V, Gertz HJ, Nordberg A, Julin P, Wahlund LO. A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl* 2003;179:52–76.
119. ZakzanisKK, Graham SJ, Campbell Z. A meta-analysis of structural and functional brain imaging in dementia of the Alzheimer's type: a neuroimaging profile. *Neuropsychol Rev* 2003;13(1):1–18.
120. Kantarci K, Jack CR, Xu YC, et al. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;55:210-217
121. Danielsen ER, Ross B. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases. New York: Marcel Dekker, 1999:39, 74-91, 303-304.
122. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berlin)* 1991;82:239-259.
123. Herminghaus S, Pilatus U, Raab P, et al. Increase in myoinositol and the myoinositol/total creatine ratio is not specific for Alzheimer's disease and frontotemporal dementia but also occurs in mixed dementia, vascular dementia and mild cognitive impairment. Presented at the 39th annual meeting of the American Society of Neuroradiology, Boston, April 2001.
124. Herminghaus S, Gorrez C, Pilatus U, et al. Vascular dementia: pathologic neurochemistry and improved diagnosis assessed by proton MR spectroscopy. Presented at the 39th annual meeting of the American Society of Neuroradiology, Boston, April 2001.
125. Klunk WE, Panchalingam K, Moosy J, McClure RJ, Pettegrew JW. –acetyl-L-aspartate and other amino acid metabolites in Alzheimer's disease brain: a preliminary proton nuclear magnetic resonance study. *Neurology* 1992; 42:1578-1585.

126. Klunk WE, Panchalingam K, McClure RJ, Stanley JA, Pettegrew JW. Metabolic alterations in postmortem Alzheimer's disease brain are exaggerated by Apo-E4. *Neurobiol Aging* 1998; 19:511-515.
127. Kwo-On-Yuen PF, Newmark RD, Budinger TF, Kaye JA, Ball MJ, Jagust WJ. Brain N-acetyl-L-aspartic acid in Alzheimer's disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Brain Res* 1994; 667:167-174.
128. Mohanakrishnan P, Fowler AH, Vonsattel JP, et al. An in vitro <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance study of the temporoparietal cortex of Alzheimer brains. *Exp Brain Res* 1995; 102:503-510.
129. Jessen F, Block W, Traber F, et al. Proton MR spectroscopy detects a relative decrease of N-acetylaspartate in the medial temporal lobe of patients with AD. *Neurology* 2000; 55:684-688.
130. Longo R, Giorgini A, Magnaldi S, Pascazio L, Ricci C. Alzheimer's disease histologically proven studied by MRI and MRS: two cases. *Magn Reson Imaging* 1993; 11:1209-1215.
131. Miller EK, Li L, Desimone R. Activity of neurons in anterior inferior temporal cortex during a short-term memory task. *J Neurosci* 1993; 13:1460-1478.
132. Frederick BB, Satlin A, Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of Alzheimer's disease in the parietal and temporal lobes. *Biol Psychiatry* 1997; 42:147-150.
133. MacKay S, Ezekiel F, Di Sclafani V, et al. Alzheimer disease and subcortical ischemic vascular dementia: evaluation by combining MR imaging segmentation and H-1 MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1996; 198:537-545.
134. Constans JM, Meyerhoff DJ, Gerson J, et al. H-1 MR spectroscopic imaging of white matter signal hyperintensities: Alzheimer disease and ischemic vascular dementia. *Radiology* 1995; 197:517-523.

135. Ernst T, Chang L, Melchor R, Mehringer CM. Frontotemporal dementia and early Alzheimer disease: differentiation with frontal lobe H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1997; 203:829-836.
136. Shonk TK, Moats RA, Gifford P, et al. Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995; 195:65-72
137. Parnetti L, Lowenthal DT, Presciutti O, et al. H-MRS, MRI-based hippocampal volumetry and Tc-HMPAO-SPECT in normal aging, age-associated memory impairment, and probable Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:133-138.
138. Moats RA, Ernst T, Shonk TK, Ross BD. Abnormal cerebral metabolite concentrations in patients with probable Alzheimer disease. *Magn Reson Med* 1994; 32:110-115.
139. Parnetti L, Tarducci R, Presciutti O, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy can differentiate Alzheimer's disease from normal aging. *Mech Ageing Dev* 1997; 97:9-14.
140. Kreis R, Ross BD, Farrow NA, Ackerman Z. Metabolic disorders of the brain in chronic hepatic encephalopathy detected with 1H MR spectroscopy. *Radiology* 1992; 182:19-27.
141. Haussinger D, Laubenberger J, vom Dahl S, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy studies on human brain myo-inositol in hyposmolarity and hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1994; 107:1475-1480.
142. Kreis R, Ross BD. Cerebral metabolic disturbances in patients with subacute and chronic diabetes mellitus: detection with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1992; 184:123-130.
143. Kruse B, Hanefeld F, Christen HJ, et al. Alterations of brain metabolites in metachromatic leukodystrophy as detected by localized proton magnetic resonance spectroscopy in-vivo. *J Neurol* 1993; 241:68-74.

144. Shefer VF. Absolute numbers of neurons and thickness of the cerebral cortex during aging, senile and vascular dementia, and Pick's and Alzheimer's diseases. *Neurosci Behav Physiol* 1972;6:319-324.
145. Heun R, Schlegel S, Graf-Morgenstern M, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:349-358
146. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark C, Pappata S, Molko N, and Chabriat H. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imag* 2001;13: 534–546.
147. Alsop DC, Connelly A, Duncan JS, Hufnagel A, Pierpaoli C, and Rugg-Gunn FJ. Diffusion and perfusion MRI in epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl 1):69–77.
148. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201:637–648.
149. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B* 1996;111:209–219.
150. 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
151. Fellgiebel A, Muller MJ, Wille P, et al. Color-coded diffusion-tensor-imaging of posterior cingulate fiber tracts in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2005;26 :1193–1198
152. Medina D, DeToledo-Morrell L, Urresta F, et al. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: a diffusion tensor imaging study. *Neurobiol Aging* 2006;27 : 663–672.
153. Naggara O, Oppenheim C, Rieu D, et al. Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 2006; 146:243–249.
154. Head D, Buckner RL, Shimony JS, et al. Differential vulnerability of anterior white matter in non-demented aging with minimal acceleration in dementia of the

Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cereb Cortex* 2004;14 : 410–423

155. 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

156. Muller MJ, Greverus D, Dellani PR, et al. Functional implications of hippocampal volume and diffusivity in mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2005;28 :1033 –1042

157. Muller MJ, Greverus D, Weibrich C, et al. Diagnostic utility of hippocampal size and Ortalama diffusivity in amnesic MCI. *Neurobiol Aging* 2007; 28:398 –403.

158. Whitwell JL, Crum WR, Watt HC, Fox NC. Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: implications for longitudinal quantitative MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(8):1483–1489.

159. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000;55(4):484–489.

160. Charness ME. Brain lesions in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17:2-11.



## **ÖZGEÇMİŞ**

Ayşe Serap FINDIKOĞLU 1979 yılında İstanbul’ da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini İstanbul’da tamamladı. 1998 Kabataş Erkek Lisesi mezunudur. 1998 yılında girdiği İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi’ nden 2004 yılında mezun oldu. 2005 yılından beri İstanbul Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniğinde asistan doktor olarak görev yapmaktadır.

