

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**HAFİF KOGNİTİF ETKİLENME VE ALZHEİMER HASTALIĞINDA
BEYİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMESİ BULGULARI VE
DAMARSAL RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TUĞBERK ANDAÇ TOPKAN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. YAHYA KARAMAN**

**ANKARA
2019**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**HAFİF KOGNİTİF ETKİLENME VE ALZHEİMER HASTALIĞINDA
BEYİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMESİ BULGULARI VE
DAMARSAL RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TUĞBERK ANDAÇ TOPKAN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. YAHYA KARAMAN**

**ANKARA
2019**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanması sürecinin her aşamasında nazik, iyi niyetli ve destekleyici bir tutum gösteren danıŐmanım Prof. Dr. Yahya Karaman'a,

Veri toplama sürecinin çeşitli aşamalarında katkıları olan Radyoloji Anabilim dalından Prof. Dr. Turgut Talı'ya, Uzm. Dr. Emetullah Cindil'e, Uzm. Dr. Nesrin ErdoŐan'a, Uzm. Dr. Berrak BarutŐu'ya

Nöroloji öŐrenimim sürecinde bilgi ve emeŐini benimle paylaŐan tüm hocalarıma ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ailesine,

Asistanlık sürecim boyunca her koŐulda dayanıŐma duygusunu hissettiğim, fedakârca çalıŐan tüm asistan arkadaşlarıma,

Emekleri ve yarattıkları özgürlük ortamıyla hayatımın her anında ve alanında yanımda olan aileme,

Benimle var oluŐu ve yok oluŐu göŐüslemeyi göze alan sevgili Seda Can'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	III
İçindekiler	IV
Kısaltmalar	VI
Tablolar Dizini.....	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Normal Yaşlanma.....	3
2.2 Subjektif Bilişsel Bozukluk.....	4
2.3 Hafif Bilişsel Bozukluk.....	4
2.4 Demans.....	7
2.4.1 Tarihçe ve tanım.....	7
2.4.2 Epidemiyoloji.....	9
2.4.3 Demansların sınıflandırılması.....	10
2.4.5 Demansta bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi.....	13
2.5 Alzheimer Hastalığı.....	14
2.5.1 Tarihçe.....	14
2.5.2 Epidemiyoloji ve klinik özellikler.....	15
2.5.3 Alzheimer hastalığı ve genetik.....	24
2.5.4 Evreleme.....	25
2.5.5 Patolojik özellikler.....	27
2.5.6 Patofizyoloji.....	28
2.5.7 Alzheimer hastalığında biyobelirteçler.....	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	40
3.1 Örneklem.....	41
3.2 Kranyal MRG Protokolü ve İnceleme Yöntemleri.....	42
3.3 Değerlendirmeye Alınan Nöropsikiyatrik Ölçekler.....	43
3.4 İstatistiksel Yöntemler.....	44
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	72
6. SONUÇLAR.....	90

7. KAYNAKLAR.....	93
8. ÖZET.....	107
9. SUMMARY.....	109
10. EKLER.....	111
11. ÖZGEÇMİŞ.....	117



KISALTMALAR

AH: Alzheimer Hastalığı

HBB: Hafif Bilişsel Bozukluk

DSM: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

aHBB: Amnestik Tipte Hafif Bilişsel Bozukluk

FTD: Frontotemporal Lober Dejenerasyonlar

LCD: Lewy Cisimcikli Demans

VD: Vasküler Demans

MMSE: Mini Mental Durum Testi

NFY: Nörofibriler Yumak

PKA: Posterior Kortikal Atrofi

LPA: Logopenik Afazi

APOE: Apolipoprotein E

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

A β : Amiloid Beta

APP: Amiloid Prekürsör Protein

SAA: Serebral Amiloid Anjiyopati

CDR: Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

FDG: Florodeoksiglukoz

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

MTA: Medial Temporal Atrofi

PA: Posterior Atrofi Skoru

GAS: Global Atrofi Skoru

SVO: Serebrovasküler Olay

NK: Normal Kontrol

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 NIA-AA Hafif Bilişsel Bozukluk Tanı Kriterleri.....	5
Tablo 2 DSM-V Minör Nörokognitif Bozukluk Tanı Kriterleri.....	6
Tablo 3 DSM-V Majör Nörokognitif Bozukluk Tanı Kriterleri.....	9
Tablo 4 Demansların Sınıflandırılması.....	12
Tablo 5 NIA-AA Olası Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri.....	16
Tablo 6 DSM-V Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri.....	17
Tablo 7 Alzheimer Hastalığında evreleme ölçütleri/zaman.....	27
Tablo 8 Olguların demografik özelliklerinin dağılımı.....	45
Tablo 9 Olguların bazı klinik ve radyolojik özelliklerinin dağılımı.....	46
Tablo 10 Olguların klinik tanı gruplarının demografik özellikleri.....	47
Tablo 11 Olguların CDR gruplarına göre demografik özellikleri.....	49
Tablo 12 Klinik tanı gruplarına damarsal risk faktörleri frekansı.....	50
Tablo 13 Klinik tanı gruplarına göre MMSE değerleri.....	50
Tablo 14 CDR gruplarına göre MMSE değerleri.....	51
Tablo 15 Klinik tanı gruplarının görsel değerlendirme ölçekleri istatistikleri.....	52
Tablo 16 Klinik tanı gruplarında görsel değerlendirme ölçekleri arasındaki farkın kaynağını belirlemek üzere uygulanan post-hoc testlerine ilişkin sonuçlar.....	53
Tablo 17 Klinik demans skoruna göre görsel değerlendirme ölçekleri istatistikleri.....	54
Tablo 18 CDR gruplarında görsel değerlendirme ölçekleri arasındaki farkın kaynağını belirlemek üzere uygulanan post-hoc testlerine ilişkin sonuçlar.....	55
Tablo 19 Klinik tanı gruplarında hacimsel ölçüm sonuçları ve istatistiksel anlamlılığı.....	57
Tablo 20 MMSE ve klinik demans skoru ile hacimsel ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.....	62
Tablo 21 Alzheimer hastalarının CDR grupları arasında bazı hacimsel ölçümlerin istatistiksel anlamlılığı.....	65
Tablo 22 Alzheimer hastalarında bazı hacimsel ölçümlerinin MMSE ile korelasyonu ve istatistiksel anlamlılığı.....	66
Tablo 23 Klinik tanı gruplarında hipokampus hacmi istatistiksel anlamlılığı.....	68
Tablo 24 Klinik tanı gruplarında hipokampus hacmi post-hoc analizi.....	68
Tablo 25 CDR gruplarında hipokampus hacmi istatistiksel anlamlılığı.....	69
Tablo 26 CDR gruplarında hipokampus hacmi post-hoc analizi.....	69

Tablo 27 Alzheimer hastalarında q skoru grupları arasındaki bazı hacimsel ölçümlerin istatistiksel anlamlılığı.....71

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Klinik tanı gruplarında hipokampüs hacimlerinin dağılımı.....67

Şekil 2 CDR gruplarında hipokampüs hacmi Dağılımı.....70



...
*İlginç olaylarla dolu bu tarihsel oyunun son sahnesi
İkinci çocukluk ve sınırsız unutkanlıktır;
Ne diş kalmıştır artık, ne göz, ne tat,
Ne de başka bir şey.*

Size Nasıl Geliyorsa, 1623

William Shakespeare

1.GİRİŞ

Yaşlanan nüfusla birlikte, yaşlılık ile ilişkili hastalıkların tıbbi pratikte kapladığı alan, toplum üzerinde yarattığı ekonomik ve sosyal yük artmaktadır. Alzheimer Hastalığı (AH) demansın en sık görülen nedenidir ve ileri yaş hastalarda işlevsel bağımsızlığın yitirilmesinin önde gelen nedenlerindedir. Karakteristik dejeneratif patoloji, beyinde atrofi ve yavaş ilerleyici bilişsel işlev kaybı görülür. Nörodejeneratif süreci durdurabilecek veya geri döndürebilecek bir tedavi henüz mevcut değildir. Tedavi alanındaki ilerlemelerle birlikte hastalığın erken teşhisinde kullanılabilecek radyolojik ve biyokimyasal biyobelirteçlerin önemi artacaktır (1). Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) normal popülasyona göre demans geliştirme riski 10 kat kadar yüksek olan demans öncesi dönemi tanımlamaktadır. Bu dönemin klinik ve radyolojik olarak tanınması, gerek bilişsel olarak normal olan gerekse HBB olarak takip edilmekte olan kişilerde demansa dönüşüm ihtimalini artıran potansiyel risk faktörlerinin ortaya konması ve uygun yönetimi AH'den korunmada anahtar role sahiptir (2). Hipertansiyon ve diyabetes mellitus başta olmak üzere vasküler risk faktörlerinin varlığının gerek HBB gelişiminde gerekse HBB'den demansa dönüşümde etkili olduğu çeşitli boylamsal kohort çalışmalarıyla ortaya konmuştur (3, 4).

Medial temporal bölgenin atrofisi başta olmak üzere, nöronal ve sinaptik kayıpla birlikte ilerleyen gri cevher atrofisinin AH için iyi bir radyolojik biyobelirteç olduğu bilinmektedir (5). Subkortikal gri cevher yapılarındaki hacim kaybının AH kliniği ile ilişkisi üzerine ise nispeten daha az çalışma mevcuttur.

Bu çalışma ile beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile serebral, serebellar ve beyin sapına ait yapıların hacimleri ve vasküler risk faktörlerinin varlığının AH ile klinik ilişkiseliliği ortaya konmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Normal Yaşlanma

İdeal bir yaşlanma süreci bilişsel bozukluğu içermese de yıllar içinde bilişsel işlevlerde gerileme ortaya çıkabilmekte ancak günlük yaşam aktiviteleri bozulmamaktadır. Yöntemsel zorluklar nedeniyle yaş gruplarında bilişsel işlevlerin beklenen normal değerlerini ortaya koymak ve bu bilişsel gerilemeye eşik değer saptamak zordur. Çalışmalar 60 yaş öncesinde bilişsel işlevlerde istikrarlı bir değişikliğe işaret etmektedir. Kelime hazinesi nispeten korunurken sorun çözme ve muhakeme yetilerinde kayıplar izlenmektedir (6). Yeni episodik bellek oluşturma, bilgiyi işleme hızı ve yürütücü işlevlerde kayıplar 60 yaş sonrasında beklenmektedir. Boylamsal çalışmalar semantik bellek ve kısa süreli belleğin çok ileri yaşlara kadar korunduğunu göstermektedir. Normal yaşlanma sınırlarında kabul edilen bilişsel değişiklikler kendi içinde büyük bir heterojenite göstermektedir (7).

Normal yaşlanmada beyinde izlenen yapısal değişiklikler Alzheimer Hastalığı ile farklılıklar göstermektedir. Normal yaşlanmada, beyinde ve özel olarak medial temporal bölgede atrofi izlenmekle birlikte AH'den farklı olarak entorhinal korteks nispeten korunmaktadır ve atrofi gelişme hızı belirgin olarak daha yavaştır (8).

Normal yaşlanmada beyinde metabolik değişiklikler de saptanmaktadır. Beyindeki ortalama glukoz metabolizması hızı, 78 yaşında ve normal bilişsel aktiviteli bireylerde 18 yaşındakilere göre %26 oranında yavaşlamıştır (9).

2.2 Sübjektif Bilişsel Bozukluk

İçgörüsünde herhangi bir bozulma olmayıp, kısa süreli bellekte kayıp başta olmak üzere bilişsel gerileme şikayeti olan ve bilişsel testlerinde herhangi bir bozukluk saptanmayan hastalar sübjektif bilişsel bozukluk olarak değerlendirilir. Bu gruba dahil edilen hastaların gelecekte HBB ve demans geliştirme ihtimali bilişsel şikayeti olmayan kişilere göre daha yüksektir ve beyin görüntülemelerinde HBB'ye benzer özellikler saptanmıştır (10, 11).

2.3 Hafif Bilişsel Bozukluk

Normal yaşlanma süreci ile demans arasındaki duruma işaret etmektedir. Bireyin bilişsel işlevlerinde kendisi veya yakınları tarafından fark edilebilen, hafif şiddette ancak ölçülebilir boyutlarda bozulma mevcuttur. Bilişsel gerileme bireyin yaşı için beklenenden fazla olmakla birlikte toplum içindeki bağımsızlığı ve günlük yaşam aktiviteleri korunmuştur.

Petersen ve ark. çalışmaları ile büyük oranda örtüşecek şekilde National Institute of Aging-Alzheimer Institute (NIA-AA) tarafından 2011 yılında yayınlanan HBB tanı kriterleri halen geçerliliğini korumaktadır (12) (Tablo1).

Tablo 1. NIA-AA Hafif Bilişsel Bozukluk Tanı Kriterleri

A. Klinik ve Bilişsel kriterler

Hastanın, bilgi verenin ya da klinisyenin hastanın bilişsel durumuna dair endişeli/şüpheli olması

Bir veya daha fazla bilişsel alanda bozulmanın objektif kanıtı olması

İşlevsel becerilerde bağımsızlığın korunuyor olması

Demans mevcut olmaması

B. Alzheimer hastalığına bağlı hafif bilişsel bozukluk patofizyolojisinin etiyolojik araştırması

Bilişsel bozulmanın muhtemel vasküler, travmatik, medikal sebeplerinin dışlanması

Mümkünse boylamsal bilişsel gerileme kanıtlarının ortaya konması

Eğer ilişkiliyse, Alzheimer hastalığıyla ilişkili genetik etken öyküsünün ortaya konması

Amerikan Psikiyatri Cemiyeti'nin yayınladığı referans kaynak Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM) beşinci baskısında, HBB yerine 'Minör Nörokognitif Bozukluk' terimi kullanılmış ve tanı kriterleri belirlenmiştir (13) (Tablo 2).

Tablo 2. DSM-V Minör Nörokognitif Bozukluk Tanı Kriterleri

A. Bir ya da birden çok bilişsel alanda (karmaşık dikkat, yürütücü işlevler, öğrenme ve bellek, dil, algısal-devinsel ya da toplumsal biliş) daha önceki yeterlilik düzeyine göre ılımlı gerileme olduğunun kanıtları şöyle temellendirilir:

1. Bilişsel işlevlerde ılımlı gerileme olduğuyla ilgili kişinin, kişiyle ilgili bilgisi olan birinin ya da klinisyenin kaygı duyuyor olması ve

2. Nöropsikoloji ölçümleriyle belgelendirilmesi yeğlenen ya da bunların yokluğunda nicel bir klinik değerlendirmeyle belgelendirilen, bilişsel yeterlilikte ılımlı bozulma.

B. Bilişsel eksiklikler günlük işlevlerdeki bağımsızlığı engellemez (faturalarını ödeme, ilaçlarını doğru kullanma gibi günlük yaşam etkinlikleri yapılabilir, ancak daha büyük çaba gerektirir, uyarlamalara gerek olabilir.)

C. Bilişsel eksiklikler yalnızca deliryum bağlamında ortaya çıkmamaktadır.

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

Erkeklerde kadınlardan daha sık izlenir. Prevalansı yaşla birlikte artar, 65 yaş üzeri popülasyonda %15-20 oranında görülür. HBB tanısıyla takip edilmekte olan hastalarda yıllık demansa dönüşüm oranı %10-15'tir ve 5 yıl içinde %32-38 oranında AH gelişmektedir. Demansa dönüşümde etkili olan önlenabilir sebeplerin ortaya konması ve uygun müdahalenin sağlanabilmesi için HBB aşamasının saptanması önem taşımaktadır (14-16).

Düşük eğitim seviyesi, bazal nöropsikolojik test sonuçlarının düşük olması, nöropsikiyatrik bulguların varlığı, vasküler risk faktörlerinin varlığı ve beyin *yapısal Manyetik Rezonans görüntülemesi (MRG) ile saptanan hipokampal atrofi başta olmak üzere volümetrik değişiklikler HBB'den demansa dönüşme riskini artırmaktadır (17, 18).

HBB olarak takip edilen hastaların yaklaşık %20'sinin bilişsel fonksiyonları düzelmekte ve normal sınırlara dönmektedir. Klinik dalgalanma görülse de takip eden muayenelerde bu kişilerin yeniden HBB'ye veya demansa dönüşme riski hiç HBB tanısı almamış hastalardan daha fazladır (16).

Etkilenen bilişsel işlev bellek ise 'amnestik HBB' (aHBB), bellek dışındaki alanlarda etkilenme söz konusu ise 'nonamnestik HBB' ismini alır. Altta yatan bir dejeneratif sürecin de eşlik etmesi halinde aHBB AH'ye dönüşme eğiliminde iken, nonamnestik HBB Frontotemoral demans (FTD), Lewy cisimcikli demans (LCD) gibi diğer dejeneratif demanslara dönüşme eğilimindedir. Eğer etkilenme tek bir bilişsel alanda mevcutsa 'Tek Alanlı HBB' birden çok alanda mevcutsa 'Çok Alanlı HBB' olarak sınıflanır. Çok alanlı HBB'nin demansa dönüşme ihtimali daha yüksektir (16).

2.4 Demans

2.4.1 Tarihçe ve Tanım

Antik Mısırlılar M.Ö. 2000'li yıllarda dahi yaşlanmakla hafıza kusurunun ortaya çıkabildiğini fark etmişlerdi ancak zihinsel yaşamın kalp ve diyaframa oturduğuna inanıyorlardı. Platon ve Horatius senil demansı yaşlılığın kendiliğinden bir sonucu olarak gösterse de Romalı yazar Cicero yaşlılık ve ölüm üzerine yazdığı denemesi Cato Maior de Senectute eserinde yaşlanmanın mutlaka zihinsel bozukluklara yol açmadığını belirtmiştir (19).

Türkçede halk arasında yaygın kullanımı bunama olan demans kelimesi Latince zihin anlamına gelen ‘mens’ kelimesinin önüne getirilen ‘de’ olumsuzluk ekiyle türetilmiştir. Demans Latince ‘delilik’ ‘aklını kaçırma’ anlamlarına gelmektedir. Modern anlamıyla bir tıbbi terim olarak ilk defa 1797’de Fransız psikiyatrist Philippe Pinel tarafından tüm zihinsel bozuklukları içerecek şekilde kullanılmıştır. Alman psikiyatrist Kraepelin şizofreni ve depresif bozukluk gibi psikiyatrik tabloları demans kavramının içinde tutacak şekilde de olsa ayrı olarak tanımlamıştır (20, 21).

Amerikan Psikiyatri Cemiyeti’nin ilkinin 1952’de yayımladığı DSM kriterlerinde ‘Organik Beyin Sendromu’ kavramı kullanılmış demans kelimesine değinilmemiştir. Organik beyin sendromu tanımı 1980 yılında yayımlanan DSM-3 kriterlerinde terk edilerek ve demans terimi kullanılmaya başlanmıştır (19).

Yayın yılı 1994 olan DSM-4 kriterlerine göre demans belirli bir hastalığı değil bir sendromu tanımlar. Biri bellek alanında olmak üzere çoklu bilişsel alanda bozukluğun ortaya çıktığı, kişinin gelişimsel sürecinde kazandığı bilişsel yetilerin kaybı ile seyrederek. Bahsedilen kayıplar bireyin günlük yaşam aktivitelerinde gerilemeye yol açıyor olmalıdır (22).

Mayıs 2013’te yayımlanmış olan DSM-5 kriterlerinde bu sendroma ‘Nörokognitif Bozukluklar’ bölümünde yer verilmiş, demans yerine daha kapsayıcı bir tanımlama içermesi nedeniyle ‘Majör Nörokognitif Bozukluk’ terimi kullanılmış ve kriterleri belirlenmiş, tanımlamanın alt başlıklarında ise alışlagelmiş demans teriminin kullanımı korunmuştur (13) (Tablo 3).

Tablo 3. DSM-V Majör Nörokognitif Bozukluk Tanı Kriterleri

A. Bir ya da birden çok bilişsel alanda (karmaşık dikkat, yürütücü işlevler, öğrenme ve bellek, dil, algısal-devinsel ya da toplumsal biliş) daha önceki yeterlilik düzeyine göre belirgin gerileme olduğunun kanıtları şöyle temellendirilir:

1. Bilişsel işlevlerde belirgin bir gerileme olduğuyula ilgili kişinin, kişiyle ilgili bilgisi olan birinin ya da klinisyenin kaygı duyuyor olması ve

2. Nöropsikoloji ölçümleriyle belgelendirilmesi yeğlenen ya da bunların yokluğunda nicel bir klinik değerlendirmeyle belgelendirilen, bilişsel yeterlilikte önemli ölçüde bozulma.

B. Bilişsel eksiklikler, gündelik etkinliklerde bağımsız davranmayı güçleştirir (faturalarını ödeme ya da ilaçlarını doğru kullanma gibi günlük yaşam etkinliklerinde yardıma gereksinme)

C. Bilişsel eksiklikler yalnızca deliryum bağlamında ortaya çıkmamaktadır.

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

2.4.2 Epidemiyoloji

Dünya çapında 1990 yılında 20.2 milyon olan demans hastası sayısı, 2010 yılında 35.6 milyon, 2016 yılı itibarıyla ise 43,8 milyon olarak bildirilmiştir ve bu sayının 20 yılda bir ikiye katlanacağı öngörülmektedir. Demans prevalansında 1990-2016 yılları arasında %117 oranında artış izlenmiştir. Hastaların 27 milyonu(%61,6) kadın, 16,8 milyonu(%38,4) erkektir. Türkiye’de 2016 itibarıyla demans prevalansının yaklaşık 750.000 olduğu hesaplanmaktadır. Demansa bağlı ölümler de aynı süre içinde %148 oranında artmış olup dünya çapında 2,4 milyon/yıl ile beşinci, 70 yaş üzeri popülasyonda ise ikinci en sık ölüm sebebi haline gelmiştir (23, 24). Türkiye’nin de içinde yer aldığı gelişmekte olan ülkelerde

ilerleyen yıllarda prevalansta beklenen artış, şimdiden nispeten yaşlı nüfusa sahip gelişmiş ülkelere kıyasla daha fazladır (25).

Demans ile anlamlı bir nedensel bağın ortaya konabildiği durumlar yüksek vücut kitle endeksi, yüksek açlık plazma glukozu, sigara kullanımı ve yüksek oranda şekerli meşrubat tüketilmesidir (23, 24). İşitme kaybı, eğitim, sigara, depresyon, fiziksel inaktivite, sosyal yalıtım, obezite ve diyabet demans yükünün %35'ine kadarlık kısmını açıklayabilecek düzeltilebilir risk faktörleri olarak ortaya konmuştur (26). Özellikle gelişmiş ülkelerde yapılan epidemiyoloji çalışmaları demans insidansında gerileme yaşanmakta olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durumu açıklayabilecek olası faktör vasküler risk faktörlerinin uygun tedavi oranındaki artıştır (27, 28).

Çeşitli epidemiyoloji çalışmalarına göre tüm demanslar içinde AH %60-70, Vasküler Demans (VD) ise %17-20 oranında görülmektedir (29-31).

2.4.3 Demansların Sınıflandırılması

Altta yatan etiyojolojiye ve işlev kaybının mekanizmasına göre demanslar öncelikle primer dejeneratif ve sekonder (semptomatik) demanslar olarak ikiye ayrılabilir. Primer dejeneratif demanslarda ilgili hastalıkta eğilim görülen, işlevsel olarak ilişkili olan özgül beyin alanlarında seçici hücre ölümü ve sinaps kaybı mevcuttur. Bu grup da kendi içinde ikiye ayrılabilir. İlk grupta demans, hastalığın son dönemine kadar izlenen yegâne klinik özellik iken, ikinci grupta hastalık sürecinin başlarından itibaren hatta bazen demansiyel belirtiler başlamadan önce

piramidal, ekstrapiramidal veya otonomik bulgular demansiyel bulgulara eşlik etmektedir. İkinci gruba 'demans-artı' hastalıkları ismi verilebilir. 'Demans-artı' hastalık grubunda dejeneratif süreç ilk grupta izlenen daha fokal tutulumun aksine yaygın kortikal, subkortikal ve bazal gangliyon yapılarının tutulumuna işaret etmektedir. Sekonder demanslarda hastalığa yol açan bir dejeneratif süreçten öte altta yatan farklı bir patofizyolojik sürecin demans semptomlarını ortaya çıkarması söz konusudur. Bu grup da kendi içinde altta yatan patofizyolojik sürece göre üçe ayrılabilir. İlk grupta hastalığı doğrudan beyin dokusunun hasarı, ikinci grupta kafa içi basınçta meydana gelen bir artış ve bunun beyin dokusunda yarattığı mekanik hasar, üçüncü grupta ise hormonal, metabolik, toksik uygunsuzluklar sebebiyle hücresel işlev kaybının oluşturduğu düşünülmektedir. Tablo 4'te demansın mekanizma tabanlı bir sınıflandırması verilmiştir (32).

Tablo 4. Demansların Sınıflandırılması (Emre, 2009)

I. Primer Dejeneratif Demanslar

A. Saf demanslar

Alzheimer Hastalığı

Fokal dejenerasyonlar

Frontotemporal lobar dejenerasyonlar (FTD)

Posterior kortikal atrofiler

B. Demans 'artı'

Lewy cisimcikli demans

Parkinson hastalığı ilişkili demans

Multi sistem atrofi

FTD-Parkinsonizm-17

FTD motor nöron hastalığı birlikteliği

Kortikobazal dejenerasyon

Progresif supranükleer palsi

Huntington Hastalığı

II. Sekonder demanslar

A. Doğrudan beyin dokusu hasarıyla giden hastalıklar

Vasküler iskemik sebepler

Enfeksiyonlar

Demiyelinizan hastalıklar

Doğuştan gelen ve beyni etkileyen metabolik hastalıklar

Travmatik beyin hasarı

Radyasyon sonrası gelişen demans

Beyin tümörlerine bağlı gelişen demans

Parazitik kist veya beyin apselerine bağlı gelişen demans

B. İntrakranial içeriği değiştiren ve beyin yapılarında çarpıklığa yol açan hastalıklar

Normal basınçlı veya tıkaçıcı hidrosefali

Subdural veya intraparakimal hematoma

Primer veya metastatik beyin tümörleri

C. Beyni etkileyen sistemik hastalıklar

Metabolik – beslenmeyle ilgili

Hormonal

Toksik

Sistemik inflamatuvar hastalıklar

2.4.5 Demansta Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi

Olası bir demans sürecinin evrensel ölçütlerle ortaya konması için çeşitli nöropsikiyatrik testler kullanılmaktadır. Kişinin yakınması varsa bunların nesnel olup olmadığı, yakınması yoksa kliniğe henüz yansımamış ya da fark edilmemiş bilişsel yeti kaybını saptamak amaçlanmaktadır. Bu ölçütler yeti kaybının o andaki şiddetini ve zaman içinde ilerlemesini ortaya koymaya yaramaktadır. Farklı bilişsel alanlardaki işlevleri değerlendiren çeşitli tarama testleri kullanılmaktadır.

Boylamsal ve patolojik çalışmalarla tutarlılığı doğrulanmış olan Mini Mental Durum Testi (MMSE) tüm dünyada en yaygın kullanılan tarama testidir. MMSE ile yönelim, belleğe kaydetme ve geri çağırma, dikkat ve hesaplama, anlama, okuma, yazma, isimlendirme ve çizme gibi farklı bilişsel alt kümeler değerlendirilerek niceliksel bir sonuç elde edilir (33-36). MMSE toplam 30 puan üzerinden değerlendirilmekte olup HBB ve demans için farklı çalışmalarda farklı eşik değerler kullanılmaktadır. Şiddetli demansta MMSE değerinin 10'un altına inmesi beklenmektedir. Ancak MMSE ve diğer tarama testlerinden elde edilen sonuç tanıya yardımcı amaçla kullanılırken kişinin yaşının, eğitim durumunun ve dil yeteneklerinin sonuç üzerindeki etkisi de göz ardı edilmemelidir ve tüm bu olası eşik değerler kişiselleştirilmiş olarak ele alınmalıdır (37, 38). Blessed Yönelim Bellek Testi, Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği de bu amaçla kullanılan tarama testleri arasındadır (39, 40). Tarama testlerinin dışında çeşitli nöropsikiyatrik test bataryaları uygulanarak dikkat ve konsantrasyon, bellek, dil, görsel-uzaysal ve yürütücü işlevler gibi farklı bilişsel alanlardaki yetilerin daha derinlikli ve yüksek hassasiyetle değerlendirilmesi sağlanabilir. Farklı demans

türlerinde, tutulan bilişsel alana göre testlerde ortaya çıkan nöropsikiyatrik profil değişmektedir. Bu testler etkilenen beyin bölgesinin tahmini açısından da yardımcı olabilmektedir (14).

2.5 Alzheimer Hastalığı

2.5.1 Tarihçe

Alman psikiyatrist Alois Alzheimer tarafından 1906 yılında bildirilen, hafıza kusuru ve paranoid düşünceler ile başladıktan sonra tabloya afazi ve apraksinin eklendiği 51 yaşındaki Auguste Deter isimli kadın hasta literatürdeki ilk AH olgusu kabul edilir. Alois Alzheimer hastayı 5 yıl boyunca aralıksız olarak takip etmiş ve ölümü sonrasında beynini morfolojik ve histolojik olarak incelemiştir. Histolojik incelemesinde sonradan plaklar ve nörofibriler yumaklar (NFY) olarak isimlendirilecek bulgulara ulaşmıştır. İlk defa Almanya'nın Tübingen kentinde dönemin önemli psikiyatristlerinin katıldığı bir kongrede sunulan bu olağandışı olgu ve patolojik bulguları fazla ilgi çekmemiş, sadece toplantı yayımına kısa bir özeti eklenmişti. Alois Alzheimer'in Münih'teki çalışma arkadaşı da olan ünlü psikiyatrist Emil Kraepelin, 1910 yılında yazdığı ders kitabında Josef F. İsimli bir erkek hasta tanımlamış ve bu hastaya 'Alzheimer Hastalığı' teşhisi koymuş, hastalığı senil plaklarla ilişkilendirmişti. Kraepelin hastaları presenil ve senil olarak ayırıyor ve presenil hastaları 'Alzheimer Hastalığı' ile açıklıyordu (14, 41).

2.5.2 Epidemiyoloji ve Klinik Özellikler

Yaşlanan nüfusla birlikte 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelen ve demansa en sık yol açan neden olan AH, sinsi ve ilerleyici bilişsel bozulma ile karakterize bir nörodejeneratif hastalıktır (25). Hastalığın gelişimindeki en önemli risk faktörü ileri yaş olup, 60 yaşından sonra insidansı her 5 yaş için ikiye katlanarak artar (42). Görülme oranı 65 yaş üzerinde %11, 85 yaş üzerinde %32'dir ve 90 yaşından sonra %40'a ulaşır. Tüm Alzheimer hastalarının %44'ü ise 75-84 yaş aralığındadır. Hastaların yaklaşık üçte ikisi kadındır (43). Kadınların beklenen yaşam süresinin erkeklerden uzun olması, erkeklerde kardiyovasküler nedenlerden ölüm oranının daha yüksek olması, 65 yaş üzerine ulaşabilen erkek popülasyonunun nispeten daha sağlıklı bir vasküler profile sahip olması dolayısıyla demans geliştirme riskinin düşük olması gibi faktörler durumu açıklamak için öne sürülmektedir (15, 29, 30). AH teşhisi sonrasında beklenen sağ kalım erkekler için 4.2 yıl, kadınlar için ise 5.7 yıldır (44).

AH de dahil olmak üzere tüm demansların klinik tanısı; hasta ve bakım vereninden alınan öykü, nöropsikolojik testler ve belirtilerin zamansal değerlendirilmesiyle konur (25).

National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke ve Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ARDRA) tarafından 1984 yılında AH'ye dair tanı kriterleri yayınlanmış (45), 2007 yılında Dubois ve ark. tarafından bu alandaki yeni gelişmeler ışığında revizyon

önerilmiş(46) ve 2011 yılında NIA-AA bu alanda olası AH için yeni tanı kriterlerini yayınlamıştır (47) (Tablo 5).

Tablo 5. NIA-AA olası Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri

-
- A. Sinsi başlangıç
 - B. Bilişsel kötüleşmenin kesin olarak bildirilmesi veya gözlemlenmesi
 - C. Aşağıdaki kategorilerden birinde bilişsel kaybın muayenede ya da verilen öyküde izlenmesi
 1. Amnestik başlangıç: En yaygın izlenen AH sunumudur. Öğrenme ve yeni öğrenilmiş bilginin geri çağırılmasında bozulma vardır. Ayrıca en az bir bilişsel alanda daha kayıp olmalıdır.
 2. Non-amnestik başlangıç
 - Dilsel başlangıç: En sık kelime bulmadır ancak diğer bilişsel alanlarda da kayıp olmalıdır.
 - Vizospasyal başlangıç: Objeye agnozisi, yüz tanımda bozulma, simultanagnozi ve aleksi gibi spasyal bilişte kayıp mevcuttur.
 - Yürütücü işlevlerle başlangıç: Gerekçelendirme, yargılama ve sorun çözmede kayıp vardır. Diğer bilişsel alanlarda da kayıp vardır.
 - D. Kliniği açıklayacak medikal ya da non-medikal diğer sebeplerin dışlanması
-

DSM-V AH'yi 'Alzheimer hastalığına bağlı majör ya da minör nörokognitif bozukluk' başlığında incelemekte ve tanı kriterleri sunmaktadır (13) (Tablo 6).

Tablo 6. DSM-V Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri

A. Majör ya da minör nörokognitif bozukluk için tanı ölçütleri karşılanmaktadır.

B. Bir ya da birden çok bilişsel alanda, sinsi başlangıçlı, yavaş ilerleyen bir bozulma vardır (majör nörokognitif bozukluk için en az iki alan bozulmuş olmalıdır).

C. Olası ya da olabilir Alzheimer hastalığı için tanı ölçütleri şöyle karşılanmaktadır:

Aşağıdakilerden biri varsa **olası Alzheimer hastalığı** tanısı konur; yoksa **olabilir Alzheimer hastalığı** tanısı konmalıdır.

1. Aile öyküsü ya da genetik ölçümlerden, AH'ye neden olucu genetik mutasyonun kanıtı.
2. Aşağıdakilerden her üçü de vardır:
 - a. Bellek ve öğrenmede ve en az diğer bir bilişsel alanda gerileme olduğunun açık kanıtı (ayrıntılı öyküye ya da bir dizi nöropsikolojik ölçümlere göre)
 - b. Bilişte, uzun süreli duraksama olmaksızın, sürekli ilerleyen, aşamalı gerileme.
 - c. Neden olucu karışık etkenler olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur (başka nörodejeneratif ya da serebrovasküler hastalık ya da bilişsel gerilemeye yok açacak sinirsel, zihinsel, sistemik hastalık)

Minör nörokognitif bozukluk için:

Kalıtımsal ölçümde ya da aile öyküsünde, neden olucu bir Alzheimer hastalığı genetik mutasyon kanıtı varsa, **olası Alzheimer hastalığı** tanısı konur.

Kalıtımsal ölçümde ya da aile öyküsünde, neden olucu bir Alzheimer hastalığı genetik mutasyonu kanıtı yoksa ve yukarıda a, b, c şıklarında sıralanmış kriterlerin her üçü de varsa **olabilir Alzheimer hastalığı** tanısı konur.

D. Bu bozukluk serebrovasküler hastalık, başka bir nörodejeneratif hastalık, madde kullanımı ya da başka bir zihinsel, nörolojik ya da sistemik bozukluğun etkileriyle daha iyi açıklanamaz.

Tipik bir olguda başlangıç belirtisi sinsi başlangıçlı, giderek artan yeni bilgileri öğrenme ve episodik bellek kusurudur. İlk aşamada amnestik tipte HBB lehine klinik bulgular izlenebilir. Belirli bir zaman ve mekanda yeni edinilmiş

bilginin geri çağrılmasında bozukluk saptanır. Süreç ilerledikçe patoloji medial temporal alandan asosiyasyon korteksine yayılır ve diğer bilişsel alanlarda da gerilemeler ortaya çıkar, hastanın günlük yaşam aktivitelerinde bozulmalar olur (48).

Hafif evredeyken yer-zaman yöneliminde kayıp, eski ilgi alanlarına karşı kayıtsızlık, isimlendirme ve kelime bulma güçlüğü, enstrümantal günlük yaşam aktivitelerinde gerilemeler izlenir. Yürütücü işlevlerde gerileme nöropsikolojik testlerle ortaya konabilir ancak hafif şiddettedir. Hastalar genellikle bu aşamada AH tanısı alırlar (14).

Orta evredeyken dilsel işlevlerde, planlama ve sorun çözme yeteneğinde gerilemeler ve görsel-uzaysal algılamada kayıplar belirginleşir. Belirtilerin aşık hale gelmesi sonucu kendine güven kaybı ile artış gösteren bir başkalarına bağımlılık gelişir (37).

İleri evredeyken davranış değişiklikleri, sanrılar, varsanılar, uyku düzeninde bozukluklar, nöbetler, mobilizasyonda kısıtlılık ve bakım verene tam bağımlılık ortaya çıkabilir (37).

Semantik bellek bozukluğu izlenebilir ancak genellikle episodik bellek kusurundan sonra ortaya çıkar. Öncelikle kelime bulma güçlüğü şeklinde ortaya çıkan dilsel bozukluklar, afazinin diğer bileşenlerinin de zamanla eklenmesiyle ileri evrelerde sözel çıktının tamamen kaybına yol açabilir (14).

Yürütücü işlevlerde izlenen bozukluğun tipik bir AH olgusunda ileri evrelere kadar diğer bilişsel alanlardaki kayba oranla hafif düzeyde seyretmesi beklenir (14).

Görsel-uzaysal işlevlerde izlenen kayıp genellikle erken evrelerden itibaren izlenebilir. Yolunu kaybetme, ilk defa karşılaştığı mekanlarda yer-yön bilgisini hızlıca oturtamama görülebilir (14).

Apraksi ise genelde ileri evrelere kadar aşık hale gelmesi beklenen bir bulgu değildir. Benzer şekilde motor ve duysal işlevlerde kayıp ileri evrelere kadar beklenmez (14).

Hastalığın beklendiği üzere kısa süreli bellek bozukluğu ile değil, başka bazı fokal kortikal sendromlarla başladığı türleri atipik AH olarak isimlendirilir. Posterior kortikal atrofi (PKA), logopenik afazi (LPA) ve frontal tipte AH olmak üzere 3 atipik AH kabul edilmektedir. Atipik AH olgularının ortalama başlangıç yaşı daha gençtir (48, 49).

a. Posterior Kortikal Atrofi: Ortalama başlangıç yaşı 60 civarındadır. İlk bulgular okuma güçlüğü, mesafe algısının bozulması, görme alanındaki sabit objelerin saptanmasında güçlük, ışık hassasiyetinde ve algısında değişiklik şeklindedir. Bunlarında yanında hesaplama ve heceleme bozuklukları izlenebilir. Balint sendromu (optik ataksi, okülomotor apraksi, simultanagnozi) veya Gerstmann sendromu (parmak agnozisi, sağ-sol yönelim bozukluğu, agrafi, akalküli) özellikleri gösterebilir. Otopsi serilerinde % 60-80 oranında AH patolojisi

izlenirken daha nadir olarak da kortikobazal dejenerasyon, LCD ve prion hastalığı patolojisi izlenebilir. Patoloji iki yanlı pariyeto-okspital bölgededir (49).

b. Logopenik Afazi: Primer progresif afazi hastalık grubunun bir üyesidir. İsimlendirme ve tekrarlama bozulmuştur. Kelime bulma güçlüğü nedeniyle konuşma yavaşlamıştır ve sıkça fonolojik hata izlenir. Otopsi bulgularında hastaların yaklaşık üçte ikisinde AH patolojisi izlenir. Görüntüleme sol temporopariyetal bölgede atrofi izlenir (50).

c. Frontal tipte Alzheimer Hastalığı: Klinik tablo olarak davranış bozuklukları ve kişilik değişiklikleri ile başlar ve davranışsal tipte FTD'ye benzer. Oldukça nadir görülen bu hastaların otopsi bulguları AH patolojisi göstermektedir. NFY patolojisi frontal lobta yoğunlaşmıştır (15, 37, 51).

Klinik belirtilerin 65 yaşından önce başlaması erken başlangıçlı AH olarak kabul edilir. Literatürde bildirilmiş ilk Alzheimer hastası Auguste Deter'in belirtileri de kırklı yaşlarının sonlarında başlamış ve 51 yaşında demans teşhisi almıştır. AH teşhisi ilk başta senil demanstan ayrı tutulmuş, yalnızca erken başlangıçlı hastalar için kullanılmıştır. Ancak zamanla her yaştan hastada belirtilen patolojik değişiklikler gösterilmiştir.

Erken başlangıçlı Alzheimer hastaları tüm AH olgularının yaklaşık %4-6'lık kesimini oluşturmaktadır (52). Erken başlangıçlı olgularda tek farklılık belirtilerin başlama yaşı değildir. Genel olarak daha kötü ve hızlı bir klinik seyir izlenmektedir. Diyabetes mellitus, obezite, damarsal hastalıklar daha nadir, kafa travması öyküsü daha yaygın görülmektedir. İlgörü oranı nispeten korunmuş iken depresyon daha

sık izlenir. Amnestik başlangıçlı olmayan atipik AH türleri daha siktir. Yürütücü işlevlerde, dilsel ve görsel-uzaysal yeteneklerde kayıp daha belirgindir. Beyin görüntülemelerinde ve patoloji çalışmalarında medial temporal atrofi geç başlangıçlı olgulara göre daha hafif, neokorteks ve beyaz cevher tutulumu daha şiddetlidir. NFY yükü / gri cevher atrofisi oranı daha yüksektir (53). Erken başlangıçlı AH'de geç başlangıçlı olgulara göre teşhis ortalama 1,6 yıl gecikmektedir (54).

2.5.2.1 Risk Faktörleri

AH diğerk birçok kronik hastalık gibi genetik ve çevresel çok sayıda etkenin bir araya gelmesiyle ortaya çıkmaktadır. Yaş ve kadın cinsiyet dışında da AH ile ilişkilendirilmiş risk faktörleri mevcuttur.

Birinci derece akrabaları arasında tek bir Alzheimer hastası var olan kişide AH gelişme riski %39 iken her iki ebeveyni hasta ise risk %54'e yükselmektedir (15, 55).

Kan dolaşımında kolesterol taşınmasından sorumlu olan apolipoprotein-E (APOE) proteininin $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ve $\epsilon 4$ olmak üzere üç formu mevcuttur. Bunlardan $\epsilon 4$ formuna sahip olmak geç başlangıçlı AH riskini artırırken, $\epsilon 2$ koruyucudur, $\epsilon 3$ ise riske etki etmez. APOE $\epsilon 4$ homozigot alel taşıyanlarda AH görülme ihtimali heterozigot alel taşıyan bireylere göre daha yüksek, hastalığın başlama yaşı ise anlamlı şekilde daha düşüktür (14, 15).

Alınan eğitim süresinin artması, ömür boyu öğrenme süreçlerinin ve zihinsel egzersizin sürdürülmesi kognitif rezervi büyüterek AH gelişimi riskini kuvvetli şekilde azaltmaktadır. Kitap okumak, masa oyunları oynamak, dans etmek, müzik enstrümanı çalmak gibi boş zaman aktivitelerinin ve toplumsal olarak aktif olmanın riski azalttığı gösterilmiştir. Bu bilgiler kognitif rezervin nörodejeneratif süreçlere direnç gösterme konusunda etkili olduğunu ortaya koymaktadır (56).

Değiştirilebilir risk faktörlerinin hastalık etiolojisindeki rolü çok sayıda çalışmayla ortaya konmuştur (15). Bunların başında da kardiyovasküler risk faktörleri gelmektedir. Beyin insan bedeninin en zengin damar ağlarından biriyle örülüdür. Kardiyovasküler riski artıran etkenler demans gelişme riskini de artırmaktadır (29).

Kan basıncı ile bilişsel yetilerin ilişkisi yaşa bağlıdır. Orta yaşta hipertansiyona sahip olmak ileri yaşta bilişsel yetilerde gerilemeye yol açmaktadır ve hipertansiyonun ilaçlarla kontrol altına alınması ileri yaşta AH riskini geriletmektedir. Buna karşın ileri yaştaki hipertansiyonun demansa karşı koruyucu olabileceği, demanslı hastalarda düşük kan basıncının yüksek kan basıncına göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir (57, 58). Kan basıncındaki bu düşüşün AH'nin sebebi mi sonucu mu olduğu netleştirilememiştir (59). Yüksek kan basıncının serebral damarlarda ateroskleroza, serebral kan akımında azalmaya, laküner ve kortikal enfarktlara, serebral küçük damarlarda lipohyalinozis yoluyla beyaz cevherin kronik hipoperfüzyonuna ve subklinik seyretmekte olan AH'nin erken ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (59, 60). Antihipertansif

tedavinin AH riskini düşürebileceği gösterilse de bu alanda veriler yeterli görünmemektedir (61).

Yapılan boylamsal kohort çalışmalarında diyabetes mellitus gerek orta yaş gerek ileri yaşta AH riski artışı ile ilişkili bulunmuştur. HBB mevcut olan hastalarda diyabet varlığı demans gelişimini artıran etkenlerden biridir. Diğer kardiyovasküler risk faktörleri ve APOE ε4 ile birlikteliği muhtemelen diyabetin demansiyel sürece katkısı üzerine sinerjistik etki yapmaktadır (58, 62).

Vücut kitle endeksi ile demans gelişme riski arasındaki ilişkiye dair çok sayıda boylamsal çalışma veri sunmaktadır. Orta yaşta mevcut olan obezitenin ileri yaşta demans gelişimini artırdığı, ileri yaşta mevcut olan obezitenin ise riski azalttığı kabul edilmektedir. Bununla birlikte orta yaşta vücut kitle endeksinin düşük olmasının da ileri yaşta demans riskinin artışı ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (63, 64).

Orta yaşta yüksek total kolesterol değerlerinin (>200 mg/dl) ileri yaşta AH ve VD riskini anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir (65, 66).

Ateroskleroz ile ilişkili yaygın vasküler hastalıklar özellikle VD ve AH gelişimi ile yakın ilişki göstermektedir. KAH mevcut olan hastaların beyinlerinde daha fazla senil plak ve mikroanjiyopati olduğu gösterilmiştir (67, 68). AH hastalarında kontrol olgularına göre daha yaygın ve ciddi willis poligonu aterosklerotik değişiklikleri gözlenmiştir (69). Ekstrakraniyal damarlarda da benzer bir durum mevcut olup karotid aterosklerozunun AH ve diğer demans türlerinin gelişim riskini artırdığı saptanmıştır (70). KAH yaygın vasküler hastalığın

göstergelerinden biri olarak kabul edilebilir. KAH varlığında AH de dahil olmak üzere genel olarak demans ihtimali artmakta ve KAH mevcut olan hastalarda bilişsel ve işlevsel gerileme daha hızlı seyretmektedir (71, 72).

Hem orta yaşta hem ileri yaşta sigara kullanımının AH ve VD riskini artırdığı, günlük kullanılan sigara miktarının artışıyla riskin de arttığı gösterilmiştir. Sigara kullanımının sonlandırılması ile demans gelişme riski hiç sigara içmemiş bireylerinkine yakınsamaktadır (73-75).

Düzenli fiziksel egzersiz demans riskini azaltmaktadır. Düzenli fiziksel egzersiz yapmayan sağlıklı, ileri yaşlı bireylerin egzersiz programına alınması sonrasında bilişsel testlerinde anlamlı düzelmeler saptanmıştır. Akdeniz tipi diyet AH gelişim riskini azaltmaktadır (57).

Kafa travması öyküsü AH gelişme ihtimalini anlamlı şekilde artırmaktadır ve bu durum özellikle erkeklerde daha belirgindir. Mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte kafa travması sonrasında beyin omurilik sıvısı (BOS) amiloid beta (A β) seviyesi AH'de de görüldüğü şekilde artmaktadır (76, 77).

2.5.3 Alzheimer Hastalığı ve Genetik

Hastalık büyük çoğunlukla sporadik olarak izlenmekte olup, yaklaşık %1 oranında özgül genlerdeki mutasyonlara bağlı ortaya çıkmaktadır. Amiloid prekürsör protein (APP), presenilin 1 ve presenilin 2 proteinlerini kodlayan genlerde mutasyonlar tanımlanmıştır. İlk tanımlanmış mutasyon APP geninde olup 21. kromozomda yerleşmiştir. APP geni mutasyonlarında A β 40/A β 42 oranında

değişiklikler saptanır. Ortalama başlangıç yaşı 50 olup miyokloni, nöbet, beyaz cevher değişiklikleri ortaya çıkabilir (78). Presenilin-1 geni 14. Kromozomda yerleşmiştir. Presenilin APP proteininin parçalanmasında görev alan γ -sekretaz enzim kompleksinin parçasıdır. Otozomal dominant karakterdeki ailesel AH olgularının çoğunluğunda mutasyon 14. Kromozomdadır (79). Presenilin-2 geni 1. kromozomda yerleşmiştir ve en nadir görülen mutasyondur (80). Geç başlangıçlı AH için ise en sık görülen genetik risk faktörü APOE- ϵ 4 izoformuna sahip olmaktır (81).

2.5.4 Evreleme

Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Derneği (NİA-AA) tarafından 2011 yılında önerilen ölçütlere göre AH süreci klinikopatolojik olarak 3 evreye ayrılmıştır (29).

1. Preklinik AH: Hastalığa dair herhangi bir belirti izlenmese de; beyin, BOS ve/veya kanda hastalığa dair ölçülebilir erken değişiklikler vardır. Preklinik evrenin, klinik bulguların ortaya çıkmasından 20 yılı aşkın süre önce başlayabildiği kabul edilmektedir ve hastalık sürecine dahil edilmiştir.
2. Alzheimer Hastalığına bağlı Hafif Bilişsel Bozukluk: Bireyin günlük yaşam aktivitelerinde bozulmaya yol açmayan, hafif ancak ölçülebilir şiddette bilişsel bozulmalar saptanabilir.

3. Alzheimer Hastalığına bağlı demans: Bireyin günlük yaşamsal aktivitelerinde bozulmaya yol açan belirtilerin aşikâr hale geldiği aşamadır.

Bilişsel bozukluğun günlük yaşam aktivitelerindeki etki şiddetini nesnel ölçütlere göre ortaya koymak amacıyla çeşitli derecelendirme ölçekleri kullanılmaktadır. Bu ölçekler sayesinde farklı çalışmaların verileri karşılaştırılabilmekte, hastalığın gidişatı ölçülebilmektedir. Bu amaçla en yaygın olarak Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR) kullanılmaktadır. AH için özgül değildir, diğer demans tiplerini evrelemek için de kullanılabilir. CDR bireysel bilişsel değişiklikleri ve işlevsel kaybı tanısal kriterlerle ilişkili ölçütler kullanarak derecelendirmektedir. Bellek, yönelim, yargılama ve sorun çözme, ev dışı faaliyetler, ev içi işlevler ve hobiler, kişisel bakım alanlarındaki yeti kaybı hasta ve hastanın gündelik yaşamı ile ilgili bilgiye sahip bir kişi ile gerçekleştirilen yarı yapılandırılmış görüşme ile belirlenir (82). Buna göre demansın varlığı şüpheli ya da şiddeti çok hafif (CDR:0,5), hafif (CDR:1), orta (CDR:2), ağır (CDR:3) şeklinde derecelendirilmektedir. Bellek, yönelim, yargılama/sorun çözme, toplumsal ilişkiler, ev içi faaliyetler/hobiler ve kişisel bakım olmak üzere 6 alanda skorlanmaktadır (83).

Bir tarama testi olarak MMSE'nin kısıtlılıkları göz önünde bulundurularak bireysel olarak değerlendirilmesi gerekiyorsa de deneysel ve tedaviye yönelik araştırmalarda genellikle hafif-orta evre AH için MMSE değerleri 10-26 arasında olan hastalar seçilmektedir. Feldman ve ark. yaptığı çalışmada MMSE'nin 16'nın altına inmesiyle temel ve enstrümantal günlük yaşam aktivitelerinde büyük oranda

kayıplar olduğu ve orta şiddette demans için bir eşik olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir (84) (Tablo 7).

Tablo 7. Alzheimer Hastalığında evreleme ölçütleri/zaman (37)

Klinik tanı	Yeni başlayan veya şüpheli AH	Hafif	Orta	Ağır	Çok ağır	
CDR evresi	0,5	1	2	3	4,5	
MMSE	29	26	15	10	5	0
Yıllar	0	7	9	10,5	13	19

2.5.5 Patolojik Özellikler

Patolojik değişiklikler klinik semptomlar ortaya çıkmadan on yıllar önce başlamaktadır. Ortaya çıkan ilk patolojik bulgu A β birikimidir. Hücre dışında A β birikimi ile ortaya çıkan amiloid plaklar ve hücre içinde tau proteininin hiperfosforile formunun çökmesi ile oluşan NFY'ler hastalığın iki temel patolojik bulgusudur. Bunlara ek olarak distrofik nöritler, astrogliyozis, mikroglyal aktivasyon, nöropil iplikçikleri ve serebral amiloid anjiyopati de görülebilir. NFY'lerin aksine patolojik A β birikimi entorhinal korteks ve hipokampal yapıları nispeten daha az oranda tutar (15, 85). Patolojik A β birikiminin hastalığın erken semptomatik döneminde platoya eriştiği düşünülmektedir. NFY birikimi tipik olarak medial temporal loba ait yapılarda başlar ve sonradan asosiyatif izokortekse yayılır. Kortikal ve subkortikal alanlardaki diğer yapıların da etkilenmesiyle

karmaşık dikkat, yürütücü işlevler, dil, algısal-motor ve toplumsal biliş alanlarında da gerilemeler ortaya çıkar (86, 87).

2.5.6 Patofizyoloji

AH patogenezinde en erken başlayan sürecin hücre dışında amiloid birikimi olduğu kabul edilmektedir. İlk defa beyin ve serebrovasküler yapılarda saptanmış olan amiloid prekürsör protein α , β ve γ sekretaz aracılığıyla parçalanır. β ve γ sekretazlar ile amiloidojenik yolak işler ve A β -40 (%90) ve A β -42 (%10) oluşur. Biriken amiloid oligomerler oluşturarak çöker. A β -42'nin çözünürlüğü daha düşük ve fibrilizasyon eğilimi daha yüksek olduğu için amiloid plaklarda baskın iken A β -40 vasküler yapılarda baskın olarak birikir (88). Erken başlangıçlı ailesel AH olgularında daha belirgin olmak üzere A β -42/A β -40 oranında artış gelişir. APOE ϵ 4 formu A β yıkımını engelleyerek ve çökmesini artırarak, ayrıca anormal lipid transportu vasıtasıyla sinaptik plastisite ve inflamatuvar cevabı bozarak AH patogenezinde etkili olmaktadır. Asemptomatik kişilerin beyinlerinde de amiloid plakların birikiminin gösterilmesi bu sürecin tek başına AH gelişimi için yeterli olmadığını düşündürmektedir. Leptomeningeal arterler, arterioller ve kortikal kapillerler başta olmak üzere, damar yapılarının interstisyumunda, tunika medya ile düz kas tabakası arasında amiloid birikimi olur. Bu durum serebral amiloid anjiyopati (SAA) olarak isimlendirilir. Çoklu lobar parankimal kanamalara yol açabilme potansiyeli olan SAA kanama gelişmedikçe klinik belirti vermemekte ancak AH'de bilişsel bozulmaya katkıda bulunmaktadır (86, 87).

AH kliniğinin gelişmesinde hiperfosforile tau proteini içeren NFY birikimi anahtar roldedir. Birikim hipokampüsün CA1 alt alanı, entorhinal korteksin ikinci ve dördüncü katmanlarından başlayarak yayılır. Hastalığın klinik özellikleri ve şiddeti tau patolojisiyle daha iyi koreledir (86).

Hücre dışında A β birikimiyle sinaps sayısında azalma, sinaptik aktarımda bozulma; hücre içinde anormal tau proteini çökmesiyle moleküler aktarımında bozulma ve her iki durumun katkısıyla nöron ölümü gelişir (85).

Beyinde eş zamanlı olarak inflamatuvar bir sürecin de yürüdüğü ve bunun amiloid birikimine bağlı geliştiği düşünülmektedir. Tümör nekrozis faktör- α , IL-1, IL-10 gibi immün aracılardan miktarı artmıştır. Astrosit ve mikroglia hücrelerinin etkinliği, glial fibriler asidik protein seviyesi yükselmiştir (86).

2.5.7 Alzheimer Hastalığında Biyobelirteçler

AH'nin kesin tanısı ancak post-mortem histolojik çalışma ile hastalık için tipik olarak tanımlanmış amiloid plak ve NFY birikiminin gösterilmesi ile konabilse de hastalık sürecini ante-mortem olarak ortaya koyabilecek çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (14). AH gelişimine yol açan patofizyolojik süreçler hastalık klinik olarak görünür hale gelmeden 20 yılı aşkın süre önce işlemeye başlamaktadır. Hastalığın prelinik evresinden başlayarak gerek BOS örnekleme gerek radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılarak sürecin farklı dönemlerinin özelliklerini ortaya koyan çok sayıda biyobelirteç tanımlanmıştır. Özellikle hastalığın atipik gidişli tablolarında diğer demanslarla ayırıcı tanısında da yeri

vardır. Beyin meydana gelen patolojik süreçleri durduracak veya yavaşlatacak hastalık modifiye edici tedavilerin geliştirilmesiyle birlikte, teşhisin erken dönemde konmasını sağlayacak biyobelirteçlerin klinik önemi de artacaktır. Bu biyobelirteçler yeni tedavilerin hastalık üzerine etkisini nesnel olarak gösterme konusunda da faydalı olabilecektir (15).

AH'de saptanabilen biyobelirteçlerin zamansal sıralaması şu şekilde özetlenebilir: Klinik semptomlar başlamadan 20 yılı aşkın süre önce BOS A β -42 düzeyinde gerileme, 15 yıl kadar önce amiloid - pozitron emisyon tomografi (PET) anormallikleri, beyinde hacim kaybı ve BOS tau proteini düzeyi yükselme, 10 yıl kadar önce de florodeoksiglukoz (FDG)-PET bulguları saptanır (89, 90).

2.5.7.1 Beyin Omurilik Sıvısı Biyobelirteçleri

AH tanısında ölçülen 3 ana BOS parametresi total tau, fosforile tau, A β -42 düzeyleridir. Tipik bir AH olgusunda BOS A β -42 düzeyi, kortikal amiloid birikimi nedeniyle düşüktür. BOS'ta A β -42 düzeyindeki gerileme klinik AH gelişiminden en az 10 yıl önce gelişmektedir. Total tau proteini düzeyi yükselmiştir ve kortikal nöron kaybının göstergesidir. Fosforile tau proteini de kortikal NFY oluşumunu yansıtabilecek şekilde artmıştır. Belirtilen BOS parametreleri AH için oldukça yüksek doğrulukla teşhis koydurur, duyarlılığı ve özgüllüğü % 85-90 seviyelerine ulaşmaktadır. HBB aşamasındaki bir hastada Alzheimer tipi demans gelişme ihtimalini yüksek duyarlılıkla öngörülebilmektedir (91, 92).

2.5.7.2 Nörogörüntüleme Biyobelirteçleri

Bilişsel bozulmanın mevcut olduğu durumlarda beyin görüntülemesi gerek etiyojinin ortaya konması gerekse tedavi edilebilir sebeplerin dışlanması açısından mutlaka önerilmektedir. Radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki hızlı gelişmeler, AH ve diğer demans türlerine ait biyobelirteçlerin ve bu süreçlere dair erken bulguların ortaya konmasında büyük bir potansiyel sunmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinde saptanan AH'ye özgül kortikal amiloid birikimi, gri cevher atrofisi, hipometabolizma, yapısal ve işlevsel kortikal bağlantı kopukluğu (diskonneksiyon) gibi anormallikler hem normal yaşlanma sürecinden ve diğer nörodejeneratif süreçlerden ayırır hem de demansı evrelemede kullanışlıdır (93).

Klinik pratikte bilişsel gerileme şikayeti mevcut olan hastada öncelikle yapısal beyin görüntülemesi önerilmektedir. Beyin parankimi hakkında bilgisayarlı tomografiye göre daha faydalı ve yüksek çözünürlükte veri sağlaması nedeniyle büyük çoğunlukla beyin MRG ilk tercihtir (94).

Yapısal beyin MRG'de izlenen en tipik erken dönem bulguları medial temporal lobta bulunan entorhinal korteks ve hipokampüste atrofi ile buna bağlı gelişen temporal boynuzlarda genişlemedir. Hipokampüs ve entorhinal korteks atrofisinin normal bilişsel işlevlerdeki kişilerde aHBB gelişmesi, aHBB mevcut olan kişilerde de demans gelişmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (95). Hipokampal atrofi AH için hassas olmakla birlikte özgül olmayan bir görüntüleme bulgusudur. Şizofreni ve depresyon başta olmak üzere çok sayıda başka nöropsikiyatrik tabloda da izlenebilir (96, 97). MRG'de izlenen hipokampal hacim

kaybı ile otopsi serilerinde saptanan NFY yükü koreledir (98). Hipokampus üzerinde yapılan çalışmalar büyük çoğunlukla tüm yapıyı bütüncül olarak ele alsa da 7 Tesla gücündeki yüksek alan tarayıcılarına sahip MRG teknolojisinin kullanımıyla birlikte klinik sürecin farklı zamanlarında farklı hipokampal alt bölgelerinde atrofi geliştiği ortaya konmuştur. Hastalık sürecinde en erken etkilenen alt bölge CA-1 iken bunu öncelikle subiculum ve diğer alt bölgelerin atrofisi takip etmektedir (99, 100). AH kliniğinin oturması, beyin MRG’de izlenen atrofının medial temporal bölgeden lateral temporal ve pariyetal kortekse yayılmasıyla eşzamanlıdır. Posterior singulat korteks ve prekuneusta kortikal incelme ve atrofi de erken dönem bulguları arasındadır. Posterior singulat kortekste gri cevher kaybının hipokampal atrofiden önce saptanabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur. Dejeneratif sürecin ilerleyen aşamalarında atrofi, kortikal incelme başta frontal ve pariyetal loblar olmak üzere korteksin geneline yayılır (14, 101).

Beyin MRG’de en yaygın olarak T1-ağırlıklı inceleme serileri kullanılır. T1-ağırlıklı seriler, gri cevher ve beyaz cevher arasında iyi bir kontrast sağlayarak gri cevherdeki çok hafif şiddetteki değişiklikleri dahi ortaya koyabilir. Klinisyenler beyin MRG’yi günlük pratikte büyük çoğunlukla belirli bir standardizasyondan yoksun kalitatif yöntemlerle değerlendirmektedir (101).

Beyin MRG’yi değerlendirirken nesnel kriterlere dayanan, farklı merkezlerde ortak bir dilin yakalanmasını hedefleyen, çeşitli görsel değerlendirme ölçekleri tanımlanmıştır. Bu yarı kantitatif ölçekler ile yüksek çözünürlüklü ve iyi bir kontrast sağlayan MRG verileri kullanarak medial temporal bölge gibi hastalığa daha özgül alanlara yönelik bölgesel atrofi de yaygın kortikal atrofi de

derecelendirilebilir. Rutin görüntüler ile ek işleme gerek duyulmadan hızlı ve kolay şekilde değerlendirilebilir (102, 103).

Olası AH ve aHBB'ye yönelik görsel derecelendirme ölçekleri arasında en sık kullanılanı medial temporal atrofiye yöneliktir (104). Bu ölçeğin volümetrik ölçümlerle, klinik tanılarla ve post-mortem patolojik bulgularla tutarlılık gösterdiği kanıtlanmıştır. Ancak medial temporal atrofi (MTA) normal yaşlanmada, VD, LCD, FTD gibi diğer demans türlerinde de özellikle ileri safhalarda izlenebilir (105-109). Ayrıca genç başlangıçlı AH olgularında medial temporal atrofi nispeten daha hafif şiddettedir. Scheltens ve ark. tarafından oluşturulmuş MTA ölçeğine göre, koroid fissür genişliği, temporal boynuz genişliği ve hipokampal oluşum yüksekliğine göre medial temporal atrofi şiddeti 0-4 sayıları arasında derecelendirilir. Sadece koroid fissür genişliğinde hafif artış evre 1, buna eklenen hipokampus yüksekliğinde hafif azalma ve temporal boynuz genişlemesi evre 2 olarak derecelenir. Koroid fissür ve temporal boynuz genişliğindeki şiddetli artışın, hipokampus yüksekliğinde hafif azalma ile birlikteliği evre 3, buna eklenen hipokampus yüksekliğinde şiddetli azalma evre 4 olarak derecelenir. Evre 0 ve 1 normal kabul edilir. Evre 2 70 yaş öncesinde, evre 3 80 yaş öncesinde, evre 4 her yaşta anormal kabul edilir (104).

AH'de erken dönemde posterior kortikal tutulumun olduğu hem yapısal görüntüleme hem de kortikal metabolizma tabanlı çalışmalarda gösterilmiştir. Posterior kortikal alanlarda izlenen atrofi atipik AH sunumlarından olan PKA'nın ve erken başlangıçlı AH olgularının daha da ön plana çıkan belirleyici radyolojik özelliklerindedir. Posterior singulat girus, prekuneus ve posterior parietal alan

atrofisi özellikle medial temporal atrofinin sınırlı olduğu olgularda ve FTD başta olmak üzere diğer demans türleriyle olan ayırıcı tanıda kullanılan tipik radyolojik bulgulardandır (110-115). Koedam ve ark. tarafından 2011 yılında oluşturulmuş posterior atrofi (PA) ölçeğine göre posterior singulat, parieto-okspital sulkus ve prekuneus; aksiyal, sagital ve koronal görüntüler üzerinden değerlendirilmektedir. Sulkustaki genişleme ve girustaki hacim kaybına göre atrofi şiddeti 0-3 sayıları arasında derecelendirilmektedir. Posterior singulat ve parieto-okspital sulkusta hafif genişleme, parietal lob ve prekuneusta hafif atrofi evre 1, bu bulguların belirgin olması evre 2, şiddetli son dönem atrofinin olması ve girusların bıçak kadar keskin görüntü vermesi evre 3 olarak derecelendirilir (116).

Global atrofi skoru (GAS) ilk defa 1996 yılında Pasquier ve ark. tarafından inme sonrası demans gelişen hastalardaki serebral atrofiyi ölçmek için ortaya konmuş olup, sonradan tüm demanslarda hem bölgesel hem genel kortikal atrofiyi derecelendirecek şekilde düzenlenmiştir. Frontal ve parietal bölgeleri de değerlendirdiği için özellikle medial temporal atrofinin sınırlı olduğu ya da olmadığı atipik AH sunumlarında kullanışlıdır (117, 118). Sulkuslardaki genişleme ve giruslardaki hacim kaybına göre atrofi şiddeti 0-3 sayıları arasında derecelendirilmektedir. Sulkuslarda hafif genişleme evre 1, buna giral hacim kaybı eklenmesi evre 2, bu bulguların şiddetlenmesi ve atrofinin 'bıçak kadar keskin' bir görüntüye yol açması evre 3 olarak derecelendirilir (119).

Demansa ve genel olarak nörodejeneratif hastalıklarda patolojik ve radyolojik değişiklikler gri cevhere sınırlı değildir. Gliosis, mikrogial infiltrasyon, inflamasyon, amiloid anjiyopati T2-ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens olarak

saptanır. Bu bulgular normal yaşlanma sürecinde, HBB ya da farklı demans türlerinde saptanabileceği gibi geçirilmiş inme bulgusu ya da küçük damar hastalığı bulgusu olarak yaygın şekilde görülebilir. Nörodejeneratif ve damarsal hastalık süreçlerinin eşzamanlı var olması; klinik, radyolojik ve patolojik bulgulara sinerjistik etki yapmaktadır ve iki süreç birbirinden daha önce düşünüldüğü kadar ayrı işlememektedir (120-125). Fazekas ve ark. tarafından 1987 yılında ortaya konmuş olan ölçek ile beyin MRG’de T2-ağırlıklı veya T2-FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) serilerinde izlenen beyaz cevher hiperintensitelerinin şiddeti 0-3 sayıları arasında derecelendirilmektedir. Beyaz cevher hiperintensitesi olmaması ya da az sayıda noktasal tarzda olması evre 0, çok sayıda noktasal tarzda olması evre 1, noktasal değişikliklerin birleşme eğilimi gösteriyor olması evre 2, tamamen birleşmiş geniş lezyonların varlığı evre 3 olarak derecelenir. Az sayıda noktasal hiperintensite tüm yaşlarla görülebilmekte olup özellikle 65 yaş üzerinde oldukça yaygındır. Fazekas evre 2 70 yaş öncesinde, evre 3 ise her yaşta patolojik kabul edilir (126).

Beynin belirli alanlarına yönelik volümetrik incelemeler görsel değerlendirme ölçeklerine göre daha yüksek doğruluk oranıyla tanısal amaçlı kullanılabilir. Hipokampüsün manuel segmentasyonu için dünya çapında standardize edilmiş ve uygunluğu gösterilmiş protokoller mevcuttur (127). Bu yöntemler daha sıklıkla klinik araştırmalarda kullanılmakta olup günlük klinik işleyişe katkısı bazı sebeplerle sınırlıdır. Volümetrik ölçüm yapılabilmesi için elde edilen görüntülerde hareket artefaktı olmamalıdır. Görüntülerin eğitimli bir kullanıcı tarafından manuel olarak segmentlerine ayrılması ve yazılımın

ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde işlenmesi gereklidir. Bu yöntemler eğitimli eleman ve zaman gerektirmekte olup yoğun günlük klinik işleyişte zorlayıcı bir etken olarak öne çıkmaktadır. Özellikle son 20 yılda sayısı çok artan ve kapsamı genişletilen kısmen ya da tam otomatize segmentasyon algoritmalarına sahip yazılım destekli yöntemlerin geliştirilmesiyle bahsedilen sorunlar aşılmaya başlanmıştır. Bu yazılımlar vasıtasıyla korteks segmentlere ayrılabilen, gri cevher hacmi ve kortikal kalınlık ölçümü yapılarak kantitatif veriler elde edilebilmektedir. Benzer şekilde hipokampus, entorhinal korteks, perirhinal korteks, talamus, putamen, kaudat nükleus gibi kortikal/subkortikal yapıların da ayrı ayrı hacimsel ölçümleri de yapılabilmektedir (101, 128).

Volümetrik beyin MRG çalışmaları ağırlıklı olarak hipokampus üzerine yoğunlaşmış olup, HBB'den AH gelişimi riskinin ortaya konmasında hipokampusün hacimsel değerlendirilmesi halen en hassas belirleyici olarak değerlendirilmektedir (129). Posterior singulat girustaki gri cevher kaybının, medial temporal bölge atrofisinden daha önce ortaya çıkabileceğini gösteren MRG çalışmaları da mevcuttur (130).

Nörodejeneratif süreçlerin değerlendirilmesinde hacimsel ölçüm yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır ve tam otomatize segmentasyon algoritmalarına sahip yazılımların geliştirilmesiyle klinik çalışmalarda kullanımı yoğunlaşmıştır. Ancak toplam beyin hacmi ve morfolojisinde bireyler arası değişkenliğin çok yoğun olması, beyin yapılarının hacimsel değerlendirmesinden anlamlı bir sonuç elde etmeyi zorlaştırabilmektedir (131). Erkeklerde kafa içi hacim kadınlara göre ortalama %9-12 daha büyük, yaşın etkisi ise minimal olarak bildirilmiştir (132,

133). Volümetrik çalışmalarda bireyler arası kafa içi hacim değışkenliğinin etkisini normalize etmek için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden birisi, elde edilen ham hacim değerlerinin kafa içi hacme oranlanmasıdır. Bu yöntemle elde edilen değerlerde cinsiyet ve bazı diğer faktörlerin etkisi ortadan kaldırılmaya çalışılmakta ve atrofi şiddetinin daha uygun bir ölçümü hedeflenmektedir (131).

AH'de izlenen parankimal atrofi yalnızca hipokampüse sınırlı olmayıp, lateral ve inferior temporal lob, pariyetal lob ve singulat girus gibi bölgeleri etkileyebilmektedir. Bu bölgelerde izlenen değışikliklerin ortaya konması ve verilerinin birleştirilerek tüm beyin morfolojik bilgisinin bütünleşik olarak ortaya konması ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Günlük pratiğe henüz girmemiş olsa da yüksek bir prognostik değer sunduğu gösterilmiştir. (101, 102, 134). Hedef olarak seçilen beyin bölgelerinin gri cevher alanlarının hacmi ve sinyal yoğunluğunu değerdiren algoritmalar %90'ın üzerinde hassaslık ile normal bilişsel işlevdeki bireylerin beyin MRG'sini Alzheimer hastasınınkinden ayırabilmektedir (135). Kortikal kalınlık, gri cevher hacmi, yüzey alanı, sulkal derinlik ve kavislenme değerlerinin ölçölüp, belli algoritmalar vasıtasıyla çoklu parametre analizine tabi tutulmasıyla nörodejeneratif süreçlerin morfolojik karakteristiğini ortaya koyma çalışmaları sürmektedir (136).

AH'de gerek hücrelerarası boşlukta, gerek beyin damar duvarında A β birikimi olmaktadır. Patolojik A β birikimi olan bireylerin üçte birinde serebral mikrokanaama odakları saptanmaktadır. Mikrokanaamaların lobar dağılım göstermesi özellikle ileri yaştaki hastalarda SAA göstergesidir. SAA daha yoğunlukla oksipital lobu tutmaktadır. Mikrokanaamaların mevcut olduğu AH

olgularının bilişsel işlevlerindeki gerileme, A β ve NFY yükü diğer AH olgularından daha fazladır (137-139).

Demansa bazı geniş ve özgül nöral ağ yapılarının işlev kaybı izlenmektedir. Bu işlev kaybını bölgesel kan akımındaki değişiklikler üzerinden değerlendirmek için fonksiyonel MRG yöntemi kullanılmaktadır. Fonksiyonel MRG’de istirahat halindeki default mode network serilerinde bir işlevsel ağ oluşturan posterior singulat girus, hipokampus, lateral temporal korteks, inferior parietal lobül ve medial prefrontal korteks gibi alanların bağlantısallığında hastalığın çok erken dönemlerinden başlayarak bozulmalar saptanabilir (140, 141).

Yapısal beyin görüntülemeleri, farklı nörodejeneratif hastalıkların birbirinden veya VD gibi süreçlerden ayrılmasında ya da demansın prelinik döneminde erken tanı koymada yetersiz kalabilmektedir. Bu durumda radyolojik olarak ayırıcı tanıda single photon emission computed tomography (SPECT) veya PET gibi metabolik görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır (142).

Güncel olarak PET tetkikinin demans tanısında kullanımında iki temel yaklaşım mevcuttur. İlk yaklaşımda radyoaktif olarak işaretlenmiş bir glukoz molekülü olan FDG kullanılarak serebral glukoz metabolizması ölçülmektedir. Tanısal yorumlama çoğunlukla görsel değerlendirmeyle yapılmaktadır. İstatistiksel haritalama analiziyle niceliksel veriler de elde edilerek, görsel olarak saptanamayan değişiklikler ortaya konabilir ve tanısal doğruluk oranı yükselir (143). FDG-PET incelemesinin AH tanısını koyma hassasiyeti %84-96, özgülüğü %73-74 olarak bildirilmiştir (144, 145). HBB ile takipli olan hastalardaki AH’ye dönüşüm de %89

hassasiyet, %85 özgüllükle öngörülebilir (146). HBB olgularında hipometabolizma posterior singulat korteks ve hipokampüse sınırlıdır (147, 148). AH olgularında normal olgulara göre prelinik dönemden başlayan tüm beyinde hipometabolizma mevcuttur (149). Tipik bir AH olgusunda erken dönemden itibaren prekuneus, inferior parietal lob, posterior singulat, medial temporal lob, hipokampüste hipometabolizma beklenmektedir. Dejeneratif sürecin ilerlemesiyle hipometabolizmanın asosiyatif prefrontal korteks ve frontal lob yapıları başta olmak üzere yayılması beklenir (150-152).

Beyin parankiminde birikmiş olan amiloid fibrillerine bağlanan radyofarmasötiklerle, AH patogenezinde sorumlu tutulan etkenlerden olan amiloid yükü ölçülmesi ise demans değerlendirmesinde PET kullanımının ikinci yaklaşımıdır. Bu amaçla en sık Pittsburgh bileşeni-B kullanılır (93). Pozitif amiloid PET taraması yüksek bir duyarlılık ve özgüllükle AH tanısının konmasını ve HBB'den AH'ye dönüşümün öngörülmesini sağlamaktadır. Halen rutin klinik uygulamalarda önerilmemekte, klinik çalışmalarda prelinik AH'yi tanımlamak ve amiloid patogenezini hedefleyen ilaç çalışmalarında tedavi başarısını değerlendirmek ve AH'ye bağlı HBB teşhisi koymak için kullanılmaktadır. Amiloid tutulumu en yoğun frontal kortekste saptanır. Buna ek olarak temporoparietal kortekste de tutulum artmıştır. Erken dönemde AH gelişimini öngörebilmek için radyolojik biyobelirteçlerin ortaya konmasını amaçlayan çalışmalar sürmektedir (153, 154).

2.5.7.3 Genetik Biyobelirteçler

Amiloid prekürsör protein, presenilin 1 ve presenilin 2 genleri özellikle erken başlangıçlı AH ile kuvvetli şekilde ilişkilidir ve çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. Geç başlangıçlı AH ise daha sıklıkla APOE- ε4, bridging integrator 1 alanı, clusterin, phosphatidylinositol clathrin assembly lymphoid-myeloid genetik biyobelirteçleri ile ilişkilendirilmiştir(155).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2017 – Mayıs 2019 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvurmuş ve tanısal amaçlı beyin MRG'si yapılmış olan hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Bu hastalar arasından dosya bilgilerine ulaşılabilen, 55-90 yaş arasındaki hastaların verileri incelenmiştir.

Bu olguların demografik özellikleri, tıbbi özgeçmişleri, ilaç kullanım öyküleri, sigara-alkol kullanım öyküleri, damarsal risk faktörleri, rutin kan tetkikleri, nörolojik muayene bulguları, MMSE ve CDR değerleri, beyin MRG verileri incelenmiştir.

Damarsal risk faktörleri olarak hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve sigara kullanımı verileri değerlendirilmiştir. Bu 5 değişkenden her biri için var olması +1, yok olması ise 0 puan olarak skorlanmıştır. Bu yolla her olgu için toplam 5 puan üzerinden bir q skoru oluşturularak analize alınmıştır.

3.1 Örneklem

Tarama sonrasında saptanan olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1. MRG çekim tarihi itibarıyla 55-90 yaş arasında olması
2. NIA-AA kriterlerine göre aHBB ya da olası AH kriterlerini karşılıyor olmak ya da bilişsel işlevlerin normal sınırlarda saptanmış olması
3. CDR'den 2 veya altında puan alması
4. Bilinen iskemik veya hemorajik serebrovasküler olay (SVO) öyküsü olmaması
5. AH dışında bir nörodejeneratif hastalığın mevcut olmaması
6. Nörolojik muayenesinde bilişsel işlevlerin dışında bir anormallik saptanmaması
7. Bilişsel işlevleri etkileyebilecek nitelikte psikiyatrik hastalık mevcut olmaması (şizofreni, ağır şiddette majör depresif bozukluk gibi)
8. Bilişsel işlevlerde bozukluğa yol açabilecek ilaç kullanmıyor olması (antipsikotik, anksiyolitik gibi)
9. Ağır şiddette görme ya da duyma kaybının mevcut olmaması

Olgular için çalışmadan dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1. 55 yaş altında, 90 yaş üzerinde olması
2. CDR puanının 2'nin üzerinde olması
3. Bilinen iskemik veya hemorajik SVO öyküsü olması

4. Nörolojik muayenesinde bilişsel işlevler dışında bir anormallik saptanması
5. Bilişsel işlevleri etkileyebilecek başka bir nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik hastalık olması
6. Bilişsel işlevleri etkileyebilecek ilaç kullanımını olması
7. Ağır şiddette görme veya işitme kusuru bulunması
8. Beyin MRG'de bilişsel işlevleri etkileyebilecek bozukluk saptanması (yer kaplayıcı kitle, küçük damar hastalığı dışında iskemik/hemorajik bozukluk bulguları gibi)
9. Beyin MRG'de görsel değerlendirme ölçekleri veya volümetrik ölçümlerin uygulanmasını imkansız kılacak artefaktların ya da teknik yetersizliklerin olması

3.2 Kranyal MRG Protokolü ve İnceleme Yöntemleri

Hastaların MRG verileri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji bölümünde, Siemens (MagnetomVerio, Erlangen, Almanya) cihazıyla, 8 kanallı kafa koilleri ile demans protokolü uygulanarak elde olunmuştur. Demans protokolü kapsamında tüm hastalardan 3D T1, 3D FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), ince kesit aksiyel T2 (2 mm) görüntüleme elde olunmuştur.

Üç boyutlu, yüksek çözünürlükle, 3 Tesla MRG'lerden elde edilen T1 ağırlıklı sekansların tam otomatize segmentasyonu ve bu segmentlerin volümetrik ölçümü "volBrain" isimli yazılımla sağlanmıştır (128). Bu analizler hastaların sağ, sol ve total olarak kafa içi hacim, hipokampus, amigdala, nükleus akumbens,

kaudat, putamen, globus pallidus, talamus, serebellum, beyaz cevher, gri cevher, lateral ventrikül, BOS hacimleri ile sayılan yapıların sağ-sol asimetri indeksini içermektedir. Bireyler arası çeşitliliğin normalize edilmesi için, kortikal ve subkortikal yapıların hacim ölçümleri sonrasında elde edilen ham verilerin, yine yazılım vasıtasıyla elde edilen kafa içi hacme oranlanması yöntemi kullanılmıştır.

Görsel değerlendirme ölçekleri olarak çalışmaya dahil edilen tüm hastalara isotropik T1-ağırlıklı görüntülemeler ve reformatları üzerinden MTA, PA, GCA; T2-FLAIR ağırlıklı görüntülemeler üzerinden ise Fazekas skorlaması uygulanmıştır.

3.3 Değerlendirmeye Alınan Nöropsikiyatrik Ölçekler

Örnekleme dahil edilen hastaların, beyin MRG çekilmesi öncesindeki son bir ayda uygulanmış MMSE sonucu, bilişsel işlevlerin genel bir göstergesi ve nesnel olarak ölçülebilir bir bilişsel işlev bozukluğunun ortaya konması amacıyla değerlendirmeye alınmıştır.

Beyin MRG uygulaması öncesi son bir ayda uygulanmış olan Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Demansı taklit edebilecek bir majör depresyon tablosu olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Toplamda 30 sorudan oluşan ve evet/hayır şeklinde yanıtlanan ölçekte 14 puan kesin depresyon için eşik değer olarak alınmıştır (156).

Hastaların bilişsel durumunun, günlük yaşam aktiviteleri üzerinde yarattığı işlevsel etkilerini ölçmek için Klinik Demans Değerlendirme Ölçeği verileri değerlendirmeye alınmıştır.

Alt grup belirleniminde aHBB için bellek şikayetlerinin olması, MMSE skoru 24 ile 29 arasında olması, CDR skoru 0,5 olması ve GDÖ skorunun 14'ün altında olması kriter olarak alınmıştır. Olası AH alt grubu kriterleri olarak NIA-AA kriterlerini karşılıyor olmak, CDR skorunun 0,5 ve üzerinde olması belirlenmiştir. Normal bilişsel işlevlere sahip alt grup için ise MMSE skorunun 27 ve üzerinde, CDR skorunun 0 ve GDÖ skorunun 14'ün altında olması kriter olarak belirlenmiştir.

3.4 İstatistiksel Yöntemler

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler bölümünde kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum- maksimum değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (olasılık ve histogram grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri) kullanılarak ortaya konmuştur. Normal dağılım gösterdiği saptanan sürekli değişkenler açısından farkın önemliliği one way ANOVA, parametrik istatistik varsayımlarının sağlanmadığı sürekli değişkenler açısından farkın önemliliği ise Kruskal-Wallis

testiyle değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin arasındaki anlamlı ilişki varlığı Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testiyle değerlendirilmiştir. Bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada toplam 74 olgunun verileri değerlendirmeye alındı.

Çalışmaya alınan olguların 40'ı (%54,1) kadın, 34'ü (%45,9) erkekti, yaş ortalaması $74,1 \pm 6,95$ (aralık 58-86, ortanca 75) ve ortalama eğitim yılı $7,74 \pm 4,33$ (aralık 3-15, ortanca 5) idi. Olguların demografik verilerinin dağılımı tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Olguların demografik özelliklerinin dağılımı

Parametreler (N=74)	
Yaş, yıl	
Ortalama \pm SS	74,1 \pm 6,95
Ortanca (min-maks)	75(58-86)
Eğitim, yıl	
Ortalama \pm SS	7,7 \pm 4,33
Ortanca (min-maks)	5(3-15)
Cinsiyet, n(%)*	
Erkek	34(45,9)
Kadın	40(54,1)

*: Sütun yüzdesi, SS: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum

Çalışmaya dahil edilen 74 olgunun 18'i (%24,3) normal kontrol (NK), 19'u (%25,7) HBB, 37'si(%50) AH grubundaydı.

CDR skorlama sistemine göre 0 puan alan 18 (%24,3), 0,5 puan alan 21 (%28,4), 1 puan alan 21 (%28,4) ve 2 puan alan 14 (%18,9) olgu mevcuttu.

Kardiyovasküler risk faktörleri değerlendirildiğinde, 74 olgunun 50'sinde (%67,6) hipertansiyon, 25'inde (%33,8) diyabetes mellitus, 31'inde (%41,9) hiperlipidemi, 18'inde (%24,3) koroner arter hastalığı mevcuttu.

Tüm olguların MMSE skoru ortalaması 23,03±5,69 (aralık 11-30, medyan 24) olarak saptandı.

Olgulara ait görsel değerlendirme ölçeklerinden global atrofi skoru ortalaması 1,57±0,85, medial temporal atrofi skoru ortalaması 1,91±1,31, posterior atrofi skoru ortalaması 1,43±0,89, fazekas skoru ortalaması 1,55±0,83 olarak izlendi. Olguların bazı klinik ve radyolojik özelliklerinin dağılımı tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Olguların bazı klinik ve radyolojik özelliklerinin dağılımı

Klinik tanı grubu, n(%)	
NK	18(24,3)
HBB	19(25,7)
AH	37(50)
CDR	
0	18(24,3)
0,5	21(28,4)
1	21(28,4)
2	14(18,4)
Kardiyovasküler risk faktörleri, n(%)*	
Hipertansiyon	50(67,6)
Diyabetes Mellitus	25(33,8)
Hiperlipidemi	31(41,9)
Koroner arter hastalığı	18(24,3)
Sigara	28(37,8)
MMSE	
Ortalama±SS	23,03±5,69
Medyan (min-maks)	24(11-30)
Görsel değerlendirme ölçekleri, ortalama±SS	
Global atrofi skoru	1,57±0,85
Medial temporal atrofi skoru	1,91±1,31
Posterior atrofi	1,43±0,89
Fazekas	1,55±0,83

NK: Norma kontrol, HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı, *: Sütun yüzdesi, SS: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum, CDR: Klinik demans skoru

NK grubunda 10 (%55,6) kadın, 8 (%44,4) erkek; HBB grubunda 8 (%42,1) kadın, 11 (%57,9) erkek; AH grubunda 22 (%59,5) kadın 15 (%40,5) erkek olgu mevcuttu.

Yaş ortalaması NK grubunda 71,50±5,49 (aralık 64-83, ortanca 71), HBB grubunda 73,52±5,91 (aralık 64-82, ortanca 75), AH grubunda 75,59±7,75 (aralık 58-86, ortanca 78) olarak saptandı.

Eğitim yılı ortalaması NK grubunda 10,1±4,82 (aralık 3-15, ortanca 12), HBB grubunda 6,3±3,14 (aralık 4-15, ortanca 5), AH grubunda 7,4±4,27 (aralık 3-15, ortanca 5) olarak saptandı.

Klinik tanı grupları arasında cinsiyet, yaş ve eğitim yılı ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p:0,462, 0,112, 0,073). Klinik tanı gruplarına ilişkin demografik veriler tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Olguların klinik tanı gruplarının demografik özellikleri

		Klinik tanı grubu			
		NK	HBB	AH	P
Cinsiyet	erkek	8(%44,4)	11(%57,9)	15(%40,5)	0,462¹
	kadın	10(55,6)	8(%42,1)	22(%59,5)	
Yaş ortalaması (SS)		71,5(±5,49)	73,52(±5,91)	75,6(±7,75)	0,112²
Eğitim yılı ortalaması (SS)		10,1(±4,82)	6,3(±3,14)	7,4(±4,27)	0,073³

NK: Normal kontrol, HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı, SS: Standart sapma
¹Ki-kare testi, ²One way ANOVA testi, ³Kruskal-Wallis testi

CDR'den 0 puan alan grupta 10 (%55,6) kadın, 8 (%44,4) erkek; CDR'den 0,5 puan alan grupta 9 (%42,9) kadın, 12 (57,1) erkek; CDR'den 1 puan alan grupta 14 (%66,7) kadın, 7 (%33,3) erkek; CDR'den 2 puan alan grupta 7 (%50) kadın, 7 erkek (%50) olgu mevcuttu.

Yaş ortalaması CDR'den 0 puan alan grupta $71,50 \pm 5,49$ (aralık 64-83, ortanca 71), 0,5 puan alan grupta $74 \pm 5,92$ (aralık 64-82, ortanca 76), 1 puan alan grupta $78,3 \pm 4,33$ (aralık 69-86, ortanca 78), 2 uan alan grupta $71,1 \pm 10,04$ (aralık 58-85, ortanca 71) olarak saptandı.

Eğitim yılı ortalaması CDR'den 0 alan grupta $10,1 \pm 4,82$ (aralık 3-15, ortanca 12), 0,5 paun alan grupta $6,6 \pm 3,34$ (aralık 4-15, ortanca 5), 1 puan alan grupta $6,7 \pm 4,0$ (aralık 3-15, ortanca 5), 2 puan alan grupta $8,1 \pm 4,67$ (aralık 3-15, ortanca 5) olarak saptandı.

CDR grupları arasında cinsiyet ve eğitim yılı ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p: 0,473, 0,116). Yaş ortalaması açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmış olup (p:0,003) verinin post-Hoc analizinde bu farkın CDR'den 1 puan alan grupla 0 puan alan grup arasından kaynaklandığı görülmüştür (p:0,001). CDR puanlama sistemine göre demografik veriler tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Olguların CDR gruplarına göre demografik özellikleri

	CDR				p
	0	0.5	1	2	
Cinsiyet erkek	8(%44,4)	12(%57,1)	7(%33,3)	7(%50)	0,473¹
kadın	10(%55,6)	9(%42,9)	14(%66,7)	7(%50)	
Yaş ortalaması (SS)	71,5(±5,49)	74(±5,92)	78,3(±4,33)*	71,1(±10,04)	0,003²
Eğitim yılı ortalaması (SS)	10,1(±4,82)	6,6(±3,34)	6,7(±4,0)	8,1(±4,67)	0,116³

CDR: Klinik demans skoru, SS: Standart sapma, Games-Howell post-Hoc analizi uygulanmıştır, ¹Ki-kare testi, ²One way ANOVA testi, ³Kruskal-Wallis testi, *post-Hoc analizi ile CDR 0 grubundan anlamlı fark saptanmıştır.

Klinik tanı grupları arasında damarsal risk faktörlerinin (HT, DM, HL, KAH, sigara) sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p:0,573, 0,688, 0,544, 0,266, 0,596). Olguların damarsal risk faktörleri profilini sayısal olarak ortaya koymak için çalışmaya dahil edilen 5 risk faktörünün varlığının her olgu için toplamını ifade eden q skoru ortalaması NK grubunda 1,83, HBB grubunda 1,95, AH grubunda 2,16 olarak saptanmıştır. Klinik tanı grupları arasında q skoru açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p:0,509). Ortalama q skoru CDR'den 0 puan alan grupta 1,83, 0,5 puan alan grupta 2,0, 1 puan alan grupta 2,19 ve 2 puan alan grupta 2,07 olarak saptandı. Klinik tanı gruplarının damarsal risk faktörlerine göre durumu tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Klinik tanı gruplarına vasküler risk faktörleri frekansı

	Klinik tanı grubu			p
	NK	HBB	AH	
	n/%	n/%	n/%	
HT	13(72,2%)	11(57,9%)	26(70,3%)	0,573¹
DM	6(33,3%)	5(26,3%)	14(37,8%)	0,688¹
HL	7(38,9%)	10(52,6%)	14(37,8%)	0,544¹
KAH	3(16,7%)	3(15,8%)	12(32,4%)	0,266¹
Sigara	5(27,8%)	8(42,1%)	15(40,5%)	0,596¹
q skoru	1,83	1,95	2,16	0,509²

NK: Normal Kontrol, HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, HL: Hiperlipidemi, KAH: Koroner Arter Hastalığı

¹Ki-kare testi, ²Kruskal-Wallis testi

Olguların MMSE puanları klinik tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde, tüm hastaların ortalaması 23,03±5,69 (aralık 11-30, ortanca 24), NK grubunda 29,06±0,94 (aralık 27-30, ortanca 29), HBB grubunda 26,0±1,49 (aralık 24-28, ortanca 26), AH grubunda 18,57±4,57 (aralık 11-25, ortanca 20) olarak izlendi. Klinik tanı grupları arasında MMSE skoruna göre anlamlı fark saptandı (p<0,01). Klinik tanı gruplarına göre MMSE değerleri tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 13. Klinik tanı gruplarına göre MMSE değerleri

	Klinik tanı grubu			p
	NK	HBB	AH	
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	
MMSE(SS)	29,06±0,94	26,00±1,49	18,57±4,57	<0,01*

MMSE: Mini mental durum testi, NK: Normal kontrol, HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı SS: Standart Sapma, *Kruskal-Wallis testi

MMSE puan ortalaması CDR'den 0 alan grupta $29,06 \pm 0,94$ (aralık 27-30, ortanca 29), 0,5 puan alan grupta $25,81 \pm 1,54$ (aralık 24-28, ortanca 26), 1 puan alan grupta $21,33 \pm 2,31$ (aralık 16-25, ortanca 21), 2 puan alan grupta $13,64 \pm 2,59$ (aralık 11-19, ortanca 13) olarak izlendi. CDR grupları arasında MMSE skoru açısından anlamlı farklılık saptandı. CDR gruplarına göre MMSE değerleri tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 14. CDR gruplarına göre MMSE değerleri

	CDR				p
	0	0.5	1	2	
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	
MMSE(SS)	$29,06 \pm 0,94$	$25,81 \pm 1,54$	$21,33 \pm 2,31$	$13,64 \pm 2,59$	$<0,01^*$

CDR: Klinik demans skoru, MMSE: Mini mental durum testi, SS: Standart Sapma,

*Kruskal-Wallis testi

Olguların görsel değerlendirme ölçeklerinin puanlanmasına göre, global atrofi skoru NK grubunda $0,83 \pm 0,62$, HBB grubunda $1,47 \pm 0,84$ ve AH grubunda $1,97 \pm 0,69$ olarak izlendi. Medial temporal atrofi skoru NK grubunda $0,83 \pm 0,79$, HBB grubunda $1,58 \pm 1,17$ ve AH grubunda $2,59 \pm 1,17$ olarak izlendi. Posterior atrofi skoru NK grubunda $0,89 \pm 0,58$, HBB grubunda $1,32 \pm 1,0$ ve AH grubunda $1,76 \pm 0,83$ olarak izlendi. Beyaz cevher lezyonları için Fazekas skoru NK grubunda $1,39 \pm 0,7$, HBB grubunda $1,47 \pm 0,7$ ve AH grubunda $1,68 \pm 0,94$ olarak izlendi. GAS, MTA ve PA skorları ile klinik tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (tümü için $p: <0,01$). Fazekas skoru ile ise anlamlı ilişki saptanmadı ($p: 0,436$). Klinik tanı gruplarına görsel değerlendirme ölçeklerine ilişkin istatistikler tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo 15. Klinik tanı gruplarının görsel değerlendirme ölçekleri istatistikleri

	Klinik tanı grubu			p
	NK	HBB	AH	
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	
GAS(SS)	0,83±0,62	1,47±0,84	1,97±0,69	<0,01¹
MTA(SS)	0,83±0,79	1,58±1,17	2,59±1,17	<0,01¹
PA(SS)	0,89±0,58	1,32±1,00	1,76±0,83	<0,01¹
Fazekas(SS)	1,39±0,70	1,47±0,70	1,68±0,94	0,436¹

NK: Normal Kontrol, HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı, SS: Standart sapma, GAS: Global atrofi skoru, MTA: Medial temporal atrofi, PA: Posterior atrofi,

¹One-way ANOVA testi

Görsel değerlendirme ölçekleri açısından klinik tanı gruplarının ikili farklılıkları post-hoc analiziyle ortaya konmuştur. Buna göre en kuvvetli farklar GAS için AH grubu ile NK grubu ($p<0,01$), MTA için AH grubu ile NK grubu ($p<0,01$), PA için yalnızca AH grubu ile NK grubu arasında saptanmıştır. Fazekas skorlaması için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Görsel değerlendirme ölçekleri açısından klinik tanı grupları arasındaki farkın kaynağını belirlemek üzere uygulanan post-hoc testlerine ilişkin sonuçlar tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16. Klinik tanı gruplarında görsel değerlendirme ölçekleri arasındaki farkın kaynağını belirlemek üzere uygulanan post-hoc testlerine ilişkin sonuçlar

	I	J	Ortalama Fark (I-J)	P*
Global Atrofi Skoru	NK grubu	HBB grubu	-0,64035	0,022
		AH grubu	-1,13964	<0,001
	HBB grubu	NK grubu	0,64035	0,022
		AH grubu	-0,49929	0,041
	AH grubu	NK grubu	1,13964	<0,001
		HBB grubu	0,49929	0,041
Medial Temporal Atrofi	NK grubu	HBB grubu	-0,74561	0,101
		AH grubu	-1,76126	<0,001
	HBB grubu	NK grubu	0,74561	0,101
		AH grubu	-1,01565	0,004
	AH grubu	NK grubu	1,76126	<0,001
		HBB grubu	1,01565	0,004
Posterior Atrofi	NK grubu	HBB grubu	-0,42690	0,266
		AH grubu	-0,86787	0,001
	HBB grubu	NK grubu	0,42690	0,266
		AH grubu	-0,44097	0,150
	AH grubu	NK grubu	0,86787	0,001
		HBB grubu	0,44097	0,150
Fazekas	NK grubu	HBB grubu	-0,08480	0,948
		AH grubu	-0,28679	0,457
	HBB grubu	NK grubu	0,08480	0,948
		AH grubu	-0,20199	0,667
	AH grubu	NK grubu	0,28679	0,457
		HBB grubu	0,20199	0,667

NK: Normal kontrol, HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı

*: Post-hoc Tukey testi

Global atrofi skoru CDR'den 0 puan alan grupta $0,83 \pm 0,62$, 0,5 puan alan grupta $1,48 \pm 0,81$, 1 puan alan grupta $2,05 \pm 0,67$ ve 2 puan alan grupta $1,93 \pm 0,73$ olarak saptandı. Medial temporal atrofi skoru CDR'den 0 puan alan grupta

0,83±0,79, 0,5 puan alan grupta 1,48±1,17, 1 puan alan grupta 2,57±1,16 ve 2 puan alan grupta 2,93±0,92 olarak saptandı. Posterior atrofi skoru CDR'den 0 puan alan grupta 0,89±0,58, 0,5 puan alan grupta 1,33±0,97, 1 puan alan grupta 1,76±0,83 ve 2 puan alan grupta 1,79±0,89 olarak saptandı. Beyaz cevher lezyonları için Fazekas skoru CDR'den 0 puan alan hastalarda 1,39±0,70, 0,5 puan alan grupta 1,62±0,80, 1 puan alan grupta 1,67±0,86 ve 2 puan alan grupta 1,50±1,02 olarak saptandı. GAS, MTA ve PA skorları ile CDR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (tümü için p:<0,01). Fazekas skoru ile ise anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,740). Klinik demans skoruna göre görsel değerlendirme ölçeklerine ilişkin istatistikler tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 17. Klinik demans skoruna göre görsel değerlendirme ölçekleri istatistikleri

	CDR				p*
	NK	0.5	1	2	
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	
GAS(SS)	0,83±0,62	1,48±0,81	2,05±0,67	1,93±0,73	<0,01
MTA(SS)	0,83±0,79	1,48±1,17	2,57±1,16	2,93±0,92	<0,01
PA(SS)	0,89±0,58	1,33±0,97	1,76±0,83	1,79±0,89	<0,01
Fazekas(SS)	1,39±0,70	1,62±0,80	1,67±0,86	1,50±1,02	0,740

CDR: Klinik demans skoru, SS: Standart Sapma, GAS: Global atrofi skoru, MTA: Medial temporal atrofi, PA: Posterior atrofi

*One-way ANOVA testi

Görsel değerlendirme ölçekleri açısından CDR puanı gruplarının post-hoc analizinde en kuvvetli farklar GAS ve MTA için 0 puan grubu ile 1 ve 2 puan grupları arasında(p<0,01), PA için 0 puan grubu ile 1 ve 2 puan grupları arasında(sırasıyla p:0,009 ve p:0,018) saptanmıştır. Fazekas skorlaması için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Görsel değerlendirme ölçekleri açısından CDR grupları arasında post-hoc analizi sonuçları tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18. CDR gruplarında görsel değerlendirme ölçekleri arasındaki farkın kaynağını belirlemek üzere uygulanan post-hoc testlerine ilişkin sonuçlar

	I	J	Ortalama Fark (I-J)	p*
Global Atrofi Skoru	0	0.5	0,-64286	0,032
		1	-1,21429	<0,01
		2	-1,09524	<0,01
	0.5	0	0,64286	0,032
		1	-0,57143	0,055
		2	-0,45238	0,264
	1	0	1,21429	<0,01
		0.5	0,57143	0,055
		2	0,11905	0,962
	2	0	1,09524	<0,01
		0.5	0,45238	0,264
		1	-0,11905	0,962
Medial Temporal Atrofi	0	0.5	-0,64286	0,228
		1	-1,73810	<0,01
		2	-2,09524	<0,01
	0.5	0	0,64286	0,228
		1	-1,09524	0,006
		2	-1,45238	0,001
	1	0	1,73810	<0,01
		0.5	1,09524	0,006
		2	-0,35714	0,753
	2	0	2,09524	<0,01
		0.5	1,45238	0,001
		1	0,35714	0,753
Posterior Atrofi	0	0.5	-0,44444	0,352
		1	-0,87302	0,009
		2	-0,89683	0,018
	0.5	0	0,44444	0,352
		1	-0,42857	0,349
		2	-0,45238	0,400
	1	0	0,87302	0,009
		0.5	0,42857	0,349
		2	-0,02381	1,000
	2	0	0,89683	0,018
		0.5	0,45238	0,400
		1	0,02381	1,000
Fazekas	0	0.5	-0,23016	2,829
		1	-0,27778	2,733
		2	-0,11111	2,982
	0.5	0	0,23016	2,829
		1	-0,04762	2,998
		2	0,11905	2,976
	1	0	0,27778	2,733
		0.5	0,04762	2,998
		2	0,16667	2,939
	2	0	0,11111	2,982
		0.5	-0,11905	2,976
		1	-0,16667	2,939

*: Post-hoc Tukey testi

Gereç ve yöntem kısmında detaylı olarak açıklandığı gibi çalışmaya alınan hastaların 3 boyutlu beyin MRG'leri volBrain isimli yazılımla tam otomatize olarak segmentlerine ayrılmış, kortikal ve subkortikal segmentlerin ayrı ayrı hacimsel ölçümleri yapılmıştır. Sağ ve sol taraflar ayrı ayrı olmak üzere serebrum, serebellum, beyin sapı ve bazal ganglionlara ait yapıların hacimsel ölçümleri elde edilmiştir.

Klinik tanı grupları ile ölçümleri yapılmış beyin yapılarının hacimleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Ham hacim verileri incelendiğinde klinik tanı grupları arasında beyaz cevher, beyaz+gri cevher, total serebrum, BOS, her iki serebral ve serebellar beyaz cevher ve lateral ventrikül hacimleri açısından anlamlı farklılık saptandı. Ayrıca her iki hipokampus, amigdala, nükleus akumbens hacimleri açısından da anlamlı farklılık saptandı. Kaudat nükleus, putamen, globus pallidus ve talamus hacimleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Hacimsel ölçümlerde kafa içi hacmin ve total beyin dokusundaki değişkenliklerin etkisini ortadan kaldırmak için ham hacimsel değerlerin total kafa içi hacme oranı alınmıştır. Total gri cevher, her iki serebral gri cevher, her iki talamus hacimleri kafa içi hacme oranlandığında anlamlı bir ilişkinin ortaya çıktığı görüldü. Bunun dışında ham hacimlerle kafa içi hacme oranlanmış değerler arasında klinik tanı gruplarıyla ilişki açısından paralellik olduğu görüldü.

Klinik tanı grupları ile hacimsel ölçümlerin ilişkisine dair istatistikler tablo 19'da özetlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki gösteren alanlar tabloda kalın olarak yazılmıştır.

Tablo 19. Klinik tanı gruplarında hacimsel ölçüm sonuçları ve istatistiksel anlamlılığı

	Klinik Tanı Grubu						p*
	NK		HBB		AH		
	Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS	
Kafa içi hacim (cm³)	1315,84	120,00	1326,20	137,27	1335,54	129,02	0,866
Beyaz cevher (cm³)	430,19	65,41	389,86	83,94	371,28	46,48	0,007
Beyaz cevher/KİH (%)	0,33	0,04	0,29	0,04	0,28	0,03	<0,001
Gri cevher (cm³)	633,35	56,30	618,13	76,83	598,21	62,82	0,161
Gri cevher/KİH (%)	0,48	0,02	0,47	0,02	0,45	0,03	<0,001
Beyaz + gri cevher (cm³)	1063,53	102,07	1014,84	147,98	969,50	84,10	0,012
Beyaz + gri cevher/KİH (%)	0,81	0,03	0,76	0,05	0,73	0,04	<0,001
Beyin Omurilik Sıvısı (cm³)	252,30	50,63	311,36	58,24	366,05	82,43	<0,001
Beyin Omurilik Sıvısı/KİH (%)	0,19	0,03	0,24	0,05	0,27	0,04	<0,001
Lateral ventrikül (cm³)	23,19	15,07	32,96	17,45	46,52	27,46	0,002
Lateral ventrikül/KİH (%)	1,74	1,04	2,47	1,21	3,40	1,77	0,001
Lateral ventrikül sağ (cm³)	10,56	6,72	16,32	8,97	22,23	14,11	0,003
Lateral ventrikül sağ/KİH (%)	0,79	0,46	1,22	0,60	1,63	0,92	0,001
Lateral ventrikül sol (cm³)	12,63	8,47	16,64	8,98	24,35	14,22	0,002
Lateral ventrikül sol/KİH (%)	0,95	0,59	1,26	0,65	1,78	0,92	0,001
Kaudat	6,29	0,70	6,13	1,01	5,81	0,94	0,155
Kaudat/KİH	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,115
Putamen	7,15	0,56	7,04	1,03	6,86	0,91	0,497
Putamen/KİH	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00	0,290
Talamus	9,13	1,25	8,91	1,40	8,41	1,06	0,085
Talamus/KİH	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00	0,031
Globus pallidus (cm³)	2,01	0,38	2,02	0,26	2,06	0,29	0,864
Globus pallidus/KİH (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,934
Hipokampus (cm³)	7,37	0,66	6,32	0,99	6,14	0,99	<0,001
Hipokampus/KİH (%)	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<0,001
Amigdala (cm³)	1,23	0,32	1,05	0,32	0,85	0,34	0,001
Amigdala/KİH (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<0,001
Nükleus akumbens (cm³)	0,52	0,13	0,42	0,11	0,34	0,10	<0,001
Nükleus akumbens/KİH (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<0,001
Beyin sapı (cm³)	22,04	2,49	21,06	2,94	21,44	2,10	0,471
Beyin sapı/KİH (%)	0,02	0,00	0,02	0,00	0,02	0,00	0,245

NK: Normal kontrol, HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, KİH: Kafa içi hacim,

*One-way ANOVA testi

Tablo 19. Klinik tanı gruplarında hacimsel ölçüm sonuçları ve istatistiksel anlamlılığı - devamı

	Klinik Tanı Grubu						p*
	NK		HBB		AH		
	Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS	
SBL (cm ³)	120,37	10,28	118,99	19,40	115,49	11,73	0,416
SBL/KİH (%)	0,09	0,01	0,09	0,01	0,09	0,01	0,184
SBL beyaz cevher (cm ³)	29,50	9,53	24,61	5,73	24,10	4,19	0,011
SBL beyaz cevher/KİH (%)	0,02	0,01	0,02	0,00	0,02	0,00	0,008
SBL gri cevher (cm ³)	90,88	10,70	94,38	15,09	91,36	11,41	0,621
SBL gri cevher/KİH (%)	0,07	0,01	0,07	0,01	0,07	0,01	0,579
SB (cm ³)	921,18	94,33	874,89	128,71	833,36	78,75	0,009
SB/KİH (%)	0,70	0,03	0,66	0,04	0,63	0,04	<0,001
SB beyaz cevher (cm ³)	383,77	62,22	357,39	67,99	334,13	41,78	0,008
SB beyaz cevher/KİH (%)	0,29	0,04	0,27	0,03	0,25	0,03	<0,001
SB gri cevher (cm ³)	537,41	48,99	517,49	64,62	499,23	56,38	0,068
SB gri cevher/KİH (%)	0,41	0,02	0,39	0,02	0,37	0,03	<0,001
SB sağ (cm ³)	481,23	87,67	437,35	64,85	417,47	41,73	0,003
SB sağ/KİH (%)	0,37	0,07	0,33	0,02	0,31	0,02	<0,001
SB sağ beyaz cevher (cm ³)	192,61	29,90	177,90	33,91	166,38	20,70	0,004
SB sağ beyaz cevher/KİH (%)	0,15	0,02	0,13	0,02	0,13	0,01	<0,001
SB sağ gri cevher (cm ³)	264,90	36,24	259,39	33,11	249,39	30,70	0,226
SB sağ gri cevher/KİH (%)	0,20	0,02	0,20	0,01	0,19	0,02	0,006
SB sol (cm ³)	458,28	47,66	437,54	64,49	415,89	39,99	0,012
SB sol/KİH (%)	0,35	0,02	0,33	0,02	0,31	0,02	<0,001
SB sol beyaz cevher (cm ³)	191,16	32,61	179,44	34,26	167,75	21,98	0,017
SB sol beyaz cevher/KİH (%)	0,15	0,02	0,13	0,02	0,13	0,02	0,001
SB sol gri cevher (cm ³)	267,12	24,21	258,10	32,10	248,14	28,04	0,064
SB sol gri cevher/KİH (%)	0,20	0,01	0,19	0,01	0,19	0,02	<0,001
Kaudat sağ (cm ³)	3,21	0,33	3,08	0,52	2,96	0,50	0,187
Kaudat sağ/KİH (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,131

NK: Normal kontrol, HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, KİH: Kafa içi hacim, SBL: Serebellum, SB: Serebrum

*One-way ANOVA testi

Tablo 19. Klinik tanı gruplarında hacimsel ölçüm sonuçları ve istatistiksel anlamlılığı - devamı

	Klinik Tanı Grubu						p*
	NK		HBB		AH		
	Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS	
Putamen sağ (cm ³)	3,60	0,27	3,51	0,54	3,51	0,45	0,742
Putamen sağ/KİH (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,457
Talamus sağ (cm ³)	4,65	0,64	4,41	0,67	4,24	0,59	0,077
Talamus sağ/KİH (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,025
Globus pallidus sağ (cm ³)	1,01	0,19	0,99	0,14	1,03	0,14	0,645
Globus pallidus sağ/KİH (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,752
Hipokampus sağ (cm ³)	3,76	0,34	3,19	0,62	3,18	0,62	0,002
Hipokampus sağ/KİH (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<0,001
Amigdala sağ (cm ³)	0,65	0,17	0,57	0,18	0,44	0,19	<0,001
Amigdala sağ/KİH (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<0,001
Nükleus akumbens sağ (cm ³)	0,25	0,07	0,19	0,04	0,16	0,06	<0,001
Nükleus akumbens sağ/KİH (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<0,001
Kaudat sol (cm ³)	3,08	0,38	3,06	0,51	2,85	0,49	0,142
Kaudat sol/KİH (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,116
Putamen sol (cm ³)	3,55	0,30	3,53	0,52	3,36	0,51	0,261
Putamen sol/KİH (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,166
Talamus sol (cm ³)	4,49	0,65	4,50	0,76	4,17	0,55	0,097
Talamus sol/KİH (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,049
Globus Pallidus sol (cm ³)	1,00	0,20	1,03	0,15	1,02	0,18	0,792
Globus Pallidus sol/KİH (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,840
Hipokampus sol (cm ³)	3,61	0,36	3,14	0,54	2,96	0,42	<0,001
Hipokampus sol/KİH (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<0,001
Amigdala sol (cm ³)	0,58	0,18	0,49	0,17	0,41	0,17	0,003
Amigdala sol/KİH (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,002
Nükleus akumbens sol (cm ³)	0,27	0,07	0,23	0,07	0,18	0,06	<0,001
Nükleus akumbens sol/KİH (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<0,001

NK: Normal kontrol, HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer Hastalığı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, KİH: Kafa içi hacim

*One-way ANOVA testi

Ölçümleri yapılmış beyin yapılarının hacimleri ile MMSE değerleri ve CDR değeri arasındaki korelasyon varlığı değerlendirildi. Ham hacim verileri incelendiğinde MMSE skoru ile beyaz cevher, beyaz+gri cevher, total serebrum, her iki hemisfere ait serebral beyaz ve gri cevher, serebellar beyaz cevher arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bunların yanında hipokampus, amigdala ve nükleus akumbens daha belirgin, talamus ve kaudat nükleusta daha zayıf olmak üzere bu beş yapının tamamında solda daha kuvvetli ve anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Putamende ise sadece sol taraf hacmiyle anlamlı korelasyon izlendi. Tüm hacimsel veriler arasında MMSE ile en kuvvetli korelasyon BOS hacmine aitti ve negatif değer gösteriyordu ($r:-0,555$). En kuvvetli pozitif korelasyon gösteren beyin yapıları sırasıyla nükleus akumbens ($r:0,481$), amigdala ($r:0,470$) ve hipokampus ($r:0,423$) olarak saptandı. Total kafa içi hacim, beyin sapı, her iki globus pallidus, total serebellum ve serebellar gri cevher ile MMSE arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Radyolojik ham hacimsel ölçümler incelendiğinde CDR skoru ile beyaz cevher, beyaz+gri cevher, total serebrum, her iki hemisfere ait serebral beyaz ve gri cevher, serebellar beyaz cevher arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Bunların yanında hipokampus, amigdala ve nükleus akumbens daha belirgin, kaudat nükleusta daha zayıf olmak üzere anlamlı negatif korelasyon izlendi. Hipokampus, nükleus akumbens ve kaudat nükleusta sol, amigdalada sağ tarafta korelasyon daha kuvvetliydi. Tüm hacimsel veriler arasında CDR ile en kuvvetli korelasyon BOS hacmine aitti ve pozitif değer gösteriyordu ($r:0,576$). En kuvvetli negatif korelasyon gösteren beyin yapıları sırasıyla nükleus akumbens ($r:-0,502$),

amigdala ($r:-501$) ve hipokampus ($r:-0,455$) olarak saptandı. Total kafa içi hacim, beyin sapı, her iki globus pallidus, talamus ve putamen, total serebellum ve serebellar gri cevher ile CDR arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Ham hacim verilerinin kafa içi hacme oranlarının MMSE ve CDR ile ilişkileri incelendiğinde genel olarak ham hacimsel verilerle büyük paralellik gösterdiği görülmüştür. Bununla birlikte normalize edilmiş değerlerin ham değerlere göre genel olarak daha kuvvetli korelasyon gösterdiği, bu durumun özellikle serebrum, BOS, beyaz cevher gibi görece büyük hacimli yapılarda daha belirgin, talamus hipokampus gibi görece küçük yapılarda daha zayıf olduğu görülmüştür. Ayrıca amigdala, nükleus akumbens, sol kaudat nükleus gibi yapılarda normalize değerlerin korelasyon kuvvetlerinde küçük azalmalar da saptanmıştır.

MMSE ve CDR ile hacimsel ölçümlerin ilişkisine dair istatistikler tablo 20'de özetlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki gösteren alanlar tabloda kalın olarak yazılmıştır.

Tablo 20. MMSE ve klinik demans skoru ile hacimsel ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	MMSE		CDR	
	r	p	r	p
Kafa içi hacim (cm ³)	-0,022	0,855	0,063	0,593
Beyaz cevher (cm ³)	0,379	0,001	-0,367	0,001
Beyaz cevher/KİH (%)	0,452	<0,001	-0,457	<0,001
Gri cevher (cm ³)	0,228	0,051	-0,197	0,093
Gri cevher/KİH (%)	0,495	<0,001	-0,498	<0,001
Beyaz + gri cevher (cm ³)	0,378	0,001	-0,347	0,002
Beyaz + gri cevher/KİH (%)	0,638	<0,001	-0,646	<0,001
Beyin Omurilik Sıvısı (cm ³)	-0,555	<0,001	0,576	<0,001
Beyin Omurilik Sıvısı/KİH (%)	-0,638	<0,001	0,646	<0,001
Lateral ventrikül (cm ³)	-0,451	<0,001	0,484	<0,001
Lateral ventrikül/KİH (%)	-0,475	<0,001	0,503	<0,001
Lateral ventrikül sağ (cm ³)	-0,440	<0,001	0,487	<0,001
Lateral ventrikül sağ/KİH (%)	-0,460	<0,001	0,504	<0,001
Lateral ventrikül sol (cm ³)	-0,436	<0,001	0,450	<0,001
Lateral ventrikül sol/KİH (%)	-0,461	<0,001	0,474	<0,001
Kaudat	0,275	0,018	-0,259	0,026
Kaudat/KİH	0,283	0,014	-0,294	0,011
Putamen	0,217	0,063	-0,149	0,205
Putamen/KİH	0,205	0,080	-0,167	0,156
Talamus	0,287	0,013	0,202	0,084
Talamus/KİH	0,322	0,05	-0,255	0,029
Globus pallidus (cm ³)	0,076	0,521	-0,006	0,957
Globus pallidus/KİH (%)	0,028	0,816	0,012	0,918
Hipokampus (cm ³)	0,423	<0,001	-0,455	<0,001
Hipokampus/KİH (%)	0,439	<0,001	-0,487	<0,001
Amigdala (cm ³)	0,470	<0,001	-0,501	<0,001
Amigdala/KİH (%)	0,461	<0,001	-0,503	<0,001
Nükleus akumbens (cm ³)	0,481	<0,001	-0,502	<0,001
Nükleus akumbens/KİH (%)	0,475	<0,001	-0,514	<0,001
Beyin sapı (cm ³)	0,046	0,698	-0,038	0,748
Beyin sapı/KİH (%)	0,088	0,456	-0,116	0,327

MMSE: Mini mental durum testi, CDR: Klinik demans skoru, KİH: Kafa içi hacim, r: Korelasyon katsayısı, p: Anlamlılık değeri

Tablo 20. MMSE, klinik tanı ve klinik demans skoru ile radyolojik ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri - devamı

	MMSE		CDR	
	r	p	r	p
SBL (cm ³)	0,144	0,221	-0,082	0,486
SBL/KİH (%)	0,168	0,153	-0,134	0,257
SBL beyaz cevher (cm ³)	0,271	0,020	-0,228	0,050
SBL beyaz cevher/KİH (%)	0,246	0,035	-0,226	0,052
SBL gri cevher (cm ³)	-0,008	0,945	0,080	0,499
SBL gri cevher/KİH (%)	-0,012	0,919	0,052	0,657
SB (cm ³)	0,375	0,001	-0,352	0,002
SB/KİH (%)	0,648	<0,001	-0,666	<0,001
SB beyaz cevher (cm ³)	0,390	0,001	-0,370	0,001
SB beyaz cevher/KİH (%)	0,470	<0,001	-0,462	<0,001
SB gri cevher (cm ³)	0,274	0,018	-0,253	0,030
SB gri cevher/KİH (%)	0,511	<0,001	-0,534	<0,001
SB sağ (cm ³)	0,383	0,001	-0,381	0,001
SB sağ/KİH (%)	0,627	<0,001	-0,665	<0,001
SB sağ beyaz cevher (cm ³)	0,386	0,001	-0,383	0,001
SB sağ beyaz cevher/KİH (%)	0,477	<0,001	-0,488	<0,001
SB sağ gri cevher (cm ³)	0,257	0,027	-0,240	0,039
SB sağ gri cevher/KİH (%)	0,440	<0,001	-0,471	<0,001
SB sol (cm ³)	0,389	0,001	-0,346	0,003
SB sol/KİH (%)	0,618	<0,001	-0,612	<0,001
SB sol beyaz cevher (cm ³)	0,390	0,001	-0,355	0,002
SB sol beyaz cevher/KİH (%)	0,467	<0,001	-0,450	<0,001
SB sol gri cevher (cm ³)	0,297	0,010	-0,264	0,023
SB sol gri cevher/KİH (%)	0,506	<0,001	-0,508	<0,001
Kaudat sağ (cm ³)	0,254	0,029	-0,253	0,030
Kaudat sağ/KİH (%)	0,274	0,018	-0,297	0,010

MMSE: Mini mental durum testi, CDR: Klinik demans skoru, KİH: Kafa içi hacim, SBL: Serebellum, SB: Serebrum, r: Korelasyon katsayısı, p: Anlamlılık değeri

Tablo 20. MMSE, klinik tanı ve klinik demans skoru ile radyolojik ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri - devamı

	MMSE		CDR	
	r	p	r	p
Putamen sağ (cm ³)	0,133	0,260	-0,095	0,419
Putamen sağ/KİH (%)	0,109	0,357	-0,097	0,412
Talamus sağ (cm ³)	0,244	0,036	-0,192	0,102
Talamus sağ/KİH (%)	0,297	0,010	-0,262	0,024
Globus pallidus sağ (cm ³)	0,098	0,404	-0,053	0,654
Globus pallidus sağ/KİH (%)	0,053	0,657	-0,035	0,767
Hipokampus sağ (cm ³)	0,326	0,005	-0,374	0,001
Hipokampus sağ/KİH (%)	0,373	0,001	-0,431	<0,001
Amigdala sağ (cm ³)	0,441	<0,001	-0,497	<0,001
Amigdala sağ/KİH (%)	0,441	<0,001	-0,508	<0,001
Nükleus akumbens sağ (cm ³)	0,420	<0,001	-0,431	<0,001
Nükleus akumbens sağ/KİH (%)	0,430	<0,001	-0,462	<0,001
Kaudat sol (cm ³)	0,292	0,011	-0,268	0,021
Kaudat sol/KİH (%)	0,287	0,013	-0,285	0,014
Putamen sol (cm ³)	0,303	0,009	-0,208	0,076
Putamen sol/KİH (%)	0,275	0,018	-0,211	0,070
Talamus sol (cm ³)	0,296	0,010	-0,185	0,115
Talamus sol/KİH (%)	0,318	0,006	-0,224	0,055
Globus Pallidus sol (cm ³)	0,028	0,813	0,048	0,687
Globus Pallidus sol/KİH (%)	0,003	0,981	0,041	0,732
Hipokampus sol (cm ³)	0,488	<0,001	-0,491	<0,001
Hipokampus sol/KİH (%)	0,484	<0,001	-0,498	<0,001
Amigdala sol (cm ³)	0,445	<0,001	-0,448	<0,001
Amigdala sol/KİH (%)	0,434	<0,001	-0,443	<0,001
Nükleus akumbens sol (cm ³)	0,465	<0,001	-0,484	<0,001
Nükleus akumbens sol/KİH (%)	0,466	<0,001	-0,502	<0,001

MMSE: Mini mental durum testi, CDR: Klinik demans skoru, KİH: Kafa içi hacim
r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi

Hacimsel ölçümleri yapılmış temel kafa içi yapıların hacimleri klinik olarak Alzheimer hastalığı teşhisi konmuş hastalar arasında değerlendirilmiştir. Bunun için Alzheimer hastaları CDR puanına göre 0,5 ve 1 puan alan hastalarla 2 puan alan hastalar olarak ikiye ayrılmış ve bu iki grup arasındaki hacimsel ölçümlerin istatistiksel anlamlılık düzeyi değerlendirilmiştir. Buna göre ölçümü yapılan yapılardan hiçbiri bu gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. CDR grupları arasında hacimsel ölçümlerin istatistiksel anlamlılığı tablo 21’de özetlenmiştir.

Tablo 21. Alzheimer hastalarının CDR grupları arasında bazı hacimsel ölçümlerin istatistiksel anlamlılığı

	Ortalama Fark	p*
Beyaz cevher	3,758	0,815
Gri cevher	7,591	0,727
Beyin Omurilik Sıvısı	-26,598	0,348
Lateral Ventrikül	-12,103	0,198
SB	19,326	0,477
SB beyaz cevher	5,597	0,699
SB gri cevher	13,726	0,480
SBL	-5,744	0,151
Beyin sapı	-1,079	0,132
Hipokampus	0,171	0,618
Amigdala	0,129	0,268
Nükleus Akumbens	0,035	0,320
Talamus	-0,385	0,290
Kaudat nükleus	-0,026	0,936
Putamen	-0,176	0,575
Globus Pallidus	0,034	0,737

*CDR grupları 0,5-1 puan alanlarla 2 puan alanlar olarak ayrılmıştır ve t testi uygulanmıştır.
SB: Serebrum, SBL: Serebellum

Klinik olarak Alzheimer teşhisi konmuş olan hastaların bazı temel kafa içi yapılarının hacimsel ölçümleri ile MMSE skorları arasındaki ilişki

değerlendirilmiştir. Alzheimer hastaları arasında ölçümü yapılan yapılardan hiçbiri ile MMSE skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Alzheimer hastaları arasında bazı hacimsel ölçümlerin MMSE skoru ile korelasyonu tablo 22’de özetlenmiştir.

Tablo 22. Alzheimer hastalarında bazı hacimsel ölçümlerinin MMSE ile korelasyonu ve istatistiksel anlamlılığı

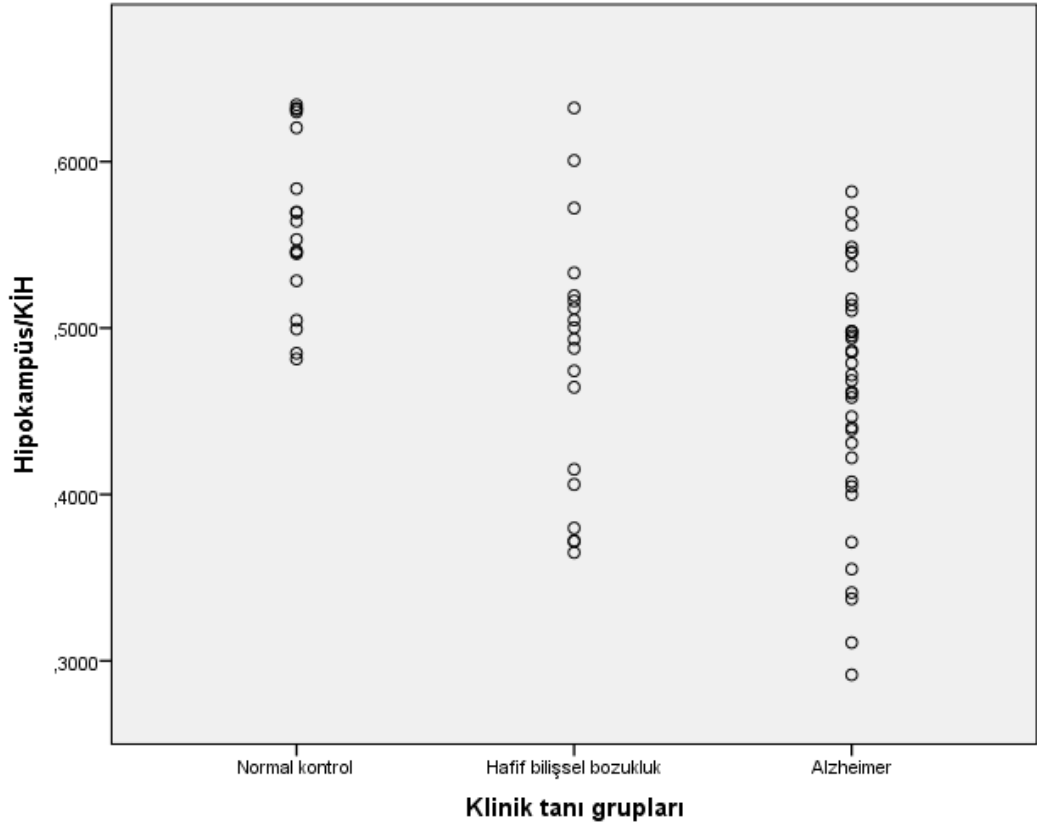
	r	p
Beyaz cevher	0,152	0,369
Gri cevher	0,116	0,492
Beyin Omurilik Sıvısı	-0,097	0,568
Lateral Ventrikül	-0,202	0,229
SB	0,211	0,211
SB beyaz cevher	0,170	0,314
SB gri cevher	0,168	0,320
Serebellum	-0,164	0,332
Beyin sapı	-0,085	0,617
Hipokampus	-0,034	0,841
Amigdala	0,174	0,304
Nükleus Akumbens	0,268	0,108
Talamus	0,032	0,849
Kaudat nükleus	0,069	0,683
Putamen	0,052	0,759
Globus Pallidus	0,208	0,218

*CDR grupları 0.5-1 puan alanlarla 2 puan alanlar olarak ayrılmıştır. r: Korelasyon katsayısı, p: Pearson korelasyon testi, SB: Serebrum, SBL: Serebellum

Literatürde Alzheimer hastalığı sürecinde geçirdiği yapısal değişiklikler açısından en fazla araştırmaya konu olan ve klinikle bağı kuvvetli şekilde ortaya konmuş olan hipokampus hacmi ayrıca incelenmiştir. Normalize hipokampus hacminin klinik tanı grupları içerisinde bireyler arası değişkenlikler, gruplar arasında ise çakışmalar gösterdiği saptanmıştır. AH hastalarını diğer hastalardan ayırmada %100 hassaslık değeri sağlandığında özgüllük %21,6 olarak saptanmıştır.

En yüksek test sonucu olasılık oranı (positive likelihood ratio) sağlandığında %73 hassaslık ve %67,6 özgüllük izlenmiştir. AH grubunu NK grubundan ayırmada %100 hassaslık değeri sağlandığında özgüllük %33,3 olarak izlenmiştir. En yüksek test sonucu olasılık oranına (positive likelihood ratio) bakıldığında %70,3 hassaslık ve %88,9 özgüllük izlenmiştir. AH grubunu HBB grubundan ayırmada %100 hassaslık değeri sağlandığında özgüllük %10,5 olarak izlenmiştir. En yüksek test sonucu olasılık oranı (positive likelihood ratio) sağlandığında %45,9 hassaslık ve %68,4 özgüllük izlenmiştir. Klinik tanı gruplarında normalize hipokampus hacimlerinin dağılımı şekil 1’de grafikte gösterilmiştir.

Şekil 1. Klinik tanı gruplarında hipokampus hacimlerinin dağılımı



Klinik tanı grupları arasında hipokampus hacmi değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ve bu durum tablo 23'te özetlenmiştir.

Tablo 23. Klinik tanı gruplarında hipokampus hacmi istatistiksel anlamlılığı

	Klinik tanı grupları			p*
	NK	HBB	AH	
Hipokampus hacmi (cm³)	7,37	6,32	6,14	<0,001
Hipokampus/KİH (%)	0,5624	0,4800	0,4617	<0,001

NK: Normal kontrol, HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı, KİH: Kafa içi hacim*: One way ANOVA testi istatistiksel anlamlılığı

Klinik tanı grupları arasında hipokampus hacmi açısından saptanan anlamlılığın post-hoc analizinde, istatistiksel farklılığın NK ile HBB ve NK ile AH grupları arasında ortaya çıktığı, HBB ile AH grupları arasında anlamlı farklılık izlenmediği görülmüştür. Klinik tanı gruplarında hipokampus hacminin post-hoc analizi tablo 24'te özetlenmiştir.

Tablo 24. Klinik tanı gruplarında hipokampus hacmi post-hoc analizi

(I)	(J)	Ortalama fark	
		(I-J)	p*
NK	HBB	1,04690	0,003
	AH	1,23138	0,000
HBB	NK	-1,04690	0,003
	AH	0,18448	0,760

NK: Normal kontrol, HBB: Hafif bilişsel bozukluk, AH: Alzheimer hastalığı, *: Tukey's post-hoc analizi anlamlılık düzeyleri

Alzheimer hastalarında hipokampus hacminin CDR grupları arasında dağılımı incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ve bu durum tablo 25'te özetlenmiştir.

Tablo 25. CDR gruplarında hipokampüs hacmi istatistiksel anlamlılığı

	CDR grupları				p*
	0	0.5	1	2	
Hipokampüs hacmi (cm³)	7,37	6,36	6,16	6,03	<0,001
Hipokampüs/KİH (%)	0,5624	0,4814	0,4659	0,4508	<0,001

CDR: Klinik demans skoru, *: One way ANOVA testi istatistiksel anlamlılığı, KİH: Kafa içi hacim*: One-way ANOVA testi anlamlılığı

Alzheimer hastalarında hipokampüs hacminin CDR grupları arasında dağılımında ortaya çıkan istatistiksel anlamlılığın post-hoc analizinde, bu farkın CDR'den 0 alan grupla 0,5, 1 ve 2 puan alan grup arasından kaynaklandığı saptanmıştır. CDR'den 0,5, 1 ve 2 puan alan gruplar arasında hipokampüs hacmi açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir ve bu durum tablo 26'da özetlenmiştir.

Tablo 26. CDR gruplarında hipokampüs hacmi post-hoc analizi

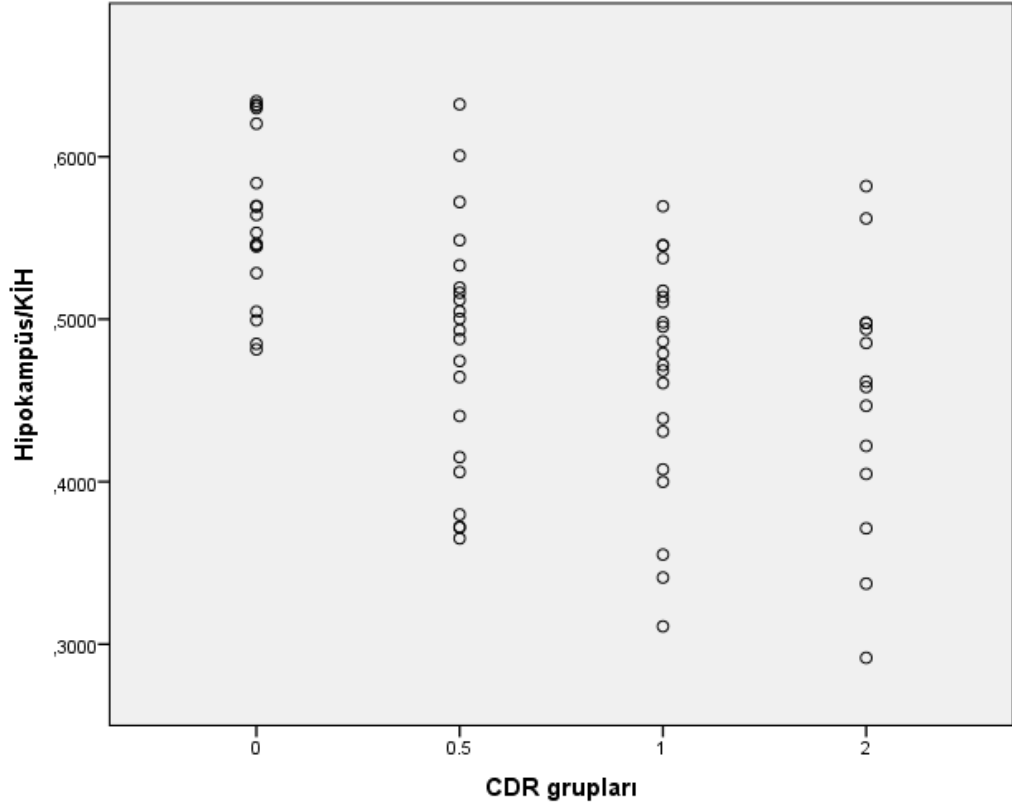
		Ortalama Fark	
(I)	(J)	(I-J)	p*
0	0.5	1,01063	0,006
	1	1,21444	0,001
	2	1,33754	0,001
0.5	0	-1,01063	0,006
	1	,20381	0,891
	2	,32690	0,736
1	0	-1,21444	0,001
	0.5	-,20381	0,891
	2	,12310	0,980

CDR: Klinik demans skoru, *: Tukey's post-hoc analizi anlamlılık düzeyleri

Alzheimer hastalarında hipokampüs hacminin CDR grupları arasında dağılımı incelendiğinde, klinik tanı gruplarında olduğuna benzer şekilde grupların

kendi içinde bireyler arası değişkenlikler ve gruplar arasında çakışmalar olduğu görölmüştür. CDR gruplarında hipokampüs hacminin dağılımı şekil 2’de grafikte gösterilmiştir.

Şekil 2. CDR gruplarında hipokampüs hacmi dağılımı



Alzheimer hastalarından oluşan grup vasküler risk faktörlerini yansıtan q skoruna göre 0-2 puan alan ve 3-5 puan alan olarak ikiye ayrılmıştır. Sonrasında bu gruplar temel kafa içi yapılarının normalize hacimleri açısından karşılaştırılmıştır. Normalize edilmiş hacimlerden yalnızca total beyaz cevher hacmi gruplar arasında anlamlı fark göstermiştir. Vasküler risk faktörlerine göre ayrılmış grupların hacimsel ölçümlerine ilişkin bilgiler tablo 27’de özetlenmiştir.

Tablo 27. Alzheimer hastalarında q skoru grupları arasındaki bazı hacimsel ölçümlerin istatistiksel anlamlılığı

	Ortalama fark	p*
Beyaz cevher/KİH	2,4195235	0,036
Gri cevher/KİH	-1,2682065	0,207
Beyin Omurilik Sıvısı/KİH	-1,1515148	0,423
Lateral ventrikül/KİH	-,71591	0,233
Serebrum total/KİH	,6414730	0,631
Serebrum beyaz cevher/KİH	1,9166657	0,053
Serebrum gri cevher/KİH	-1,2749542	0,173
Serebellum total/KİH	,5055428	0,138
Beyin sapı/KİH	,0993222	0,069
Hipokampus/KİH	,0239997	0,336
Amigdala/KİH	-,0030104	0,737
Nükleus Akumbens/KİH	,0017800	0,524
Talamus/KİH	-,0069641	0,818
Kaudat/KİH	,0155100	0,575
Putamen/KİH	,0014118	0,955
Globus Pallidus/KİH	,0089416	0,332

KİH: Kafa içi hacim, *t testi anlamlılık düzeyleri

5.TARTIŞMA

AH'nin kesin tanısı için patolojik çalışma gerekli olmakla birlikte günlük pratikte tanı klinik bilgiye ve muayeneye dayanmaktadır. Tanısal sürece özellikle erken dönemde katkıda bulunabilecek biyobelirteçlerin tanımlanması, standardizasyonu ve sınır eşiklerinin ortaya konması halen klinik araştırmalarda önemli bir yer tutmaktadır (157). Medial temporal lobun limbik yapılarının, özellikle de hipokampus ve entorhinal korteksin en erken dönemde NFY patolojisi ve yapısal MRG'de atrofi gösterdiği çok sayıda çalışmayla ortaya konmakla birlikte; talamus, putamen gibi subkortikal yapılar ya da beyin sapı gibi serebral korteks dışı alanlar üzerinde çalışmalar daha sınırlı sayıdadır (158, 159). Bu çalışmada, klinik çalışmalarda yeri giderek genişleyen tam otomatize segmentasyon yazılımları da kullanılarak, SSS'deki çeşitli yapısal değişiklikler, bunların bilişsel durum ile ilişkileri ve damarsal risk faktörlerinin klinikoradyolojik süreçle olası bağınyı aydınlatmak amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, uygulanan nöropsikiyatrik test sonuçları, yapısal beyin MRG'lerinin görsel değerlendirme ölçeklerinin ve tam otomatize segmentasyon ile volümetrik inceleme sağlayan yazılım volBrain'in hacimsel ölçümleri değerlendirilmiştir. Ayrıca tüm bu parametrelerin birbiriyle ilişkisi ve literatürdeki mevcut verilerle karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen olguların, klinik tanı gruplarına göre cinsiyet, yaş ortalaması ve eğitim yılı ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekle birlikte; eğitim yılı ortalamalarının HBB ve AH grubundaki hastalarda (sırasıyla 6,3 ve 7,4) NK grubundaki hastalara(10,1) göre daha düşük

olduğu görülmüştür. Bu çalışmada eğitim yılı durumuna dair elde edilen veriler önceki literatür bilgileriyle uyumludur. Yapılan bir çalışmada 60 yaş üstündeki, demansı olmayan 593 olgu 4 yıl süreyle takip edilmiş ve düşük eğitim düzeyi ya da mesleki kazanımı olan olgularda demans gelişmesi göreceli riskinin daha yüksek olduğu (sırasıyla 2,02 ve 2,25), bu iki durumun birlikteliğinde ise riskin daha da arttığı (göreceli risk 2,87) gösterilmiştir (160). Bu bulgu yüksek eğitim düzeyi ve ömür boyu sürekli yüksek bilişsel aktivitelerde bulunmanın ileri yaşlarda daha iyi bilişsel işlevlerin sergilenmesine yol açacağını savunan kognitif rezerv hipoteziyle açıklanmaktadır. Bu durum eğitim düzeyi gibi deneysel kaynakların yaşlanmayla ilişkili bilişsel gerilemeye karşı koruyucu rolünün sonucu olabileceği gibi, erken erişkinlikten itibaren süregelen işlevsel farklılıkların korunması ile de ilişkili olabilir (161). Ayrıca düşük eğitimin düzeyinin düşük sosyoekonomik düzey göstergesi olarak kabul edilebileceği; bunun da yetersiz beslenme, sağlık hizmetlerine ulaşımında göreceli kısıtlılık ve kardiyovasküler risk faktörleri gibi değiştirilebilir etkenlerin uygun yönetilememesi sonucu demans oranında artışa yol açabileceği öne sürülmüştür (162).

Çalışmaya dahil edilen olguların klinik tanı grupları, gerek damarsal risk faktörlerinin (HT, DM, HL, KAH, sigara öyküsü) varlığına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde gerekse bu 5 damarsal risk faktörünün kümülatif profilini puanlayan q skoruna göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Mevcut literatür damarsal risk faktörlerinin bilişsel işlevler ve AH geliştirme riski üzerindeki etkilerine dair çelişkili veriler sunmaktadır. Kesitsel

çalışmalar kan basıncı ile bilişsel bozukluk arasında hem pozitif hem de negatif ilişkisellik ortaya koyabilmektedir(163, 164). Özellikle orta yaşta tedavi edilmemiş hipertansiyonun ileri yaşta hem AH hem VD riskini artırdığı çeşitli kohort çalışmalarında gösterilmiştir (165). Buna karşın demansı önceleyen yıllarda ise olguların kan basıncının demans geliştirmeyenlere benzer hatta daha düşük seyrettiği de çok sayıda çalışmada bildirilmiştir (166, 167). KAH mevcut olan hastaların beyinlerinde daha fazla senil plak ve mikroanjiyopati izlenmiştir (67, 68). KAH varlığında AH de dahil olmak üzere genel olarak demans ihtimali artmakta, bilişsel ve işlevsel gerileme daha hızlı seyretilmektedir (71, 72). Diyabetes mellitus hastalarında demans sıklığının arttığı hatta kişi diyabetik olmasa dahi kan şekerinin yüksek seyretmesiyle bilişsel bozulmanın hızlandığı ile ilgili epidemiyolojik ve boylamsal çalışmalara dair veriler mevcuttur (168, 169). Hiperkolesterolemi ile AH gelişimi arasındaki ilişkiye dair veriler de çelişkilidir. Kolesterolün A β yıkımını azalttığı ve aynı zamanda sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir (170). Bununla beraber orta yaşta hiperkolesteroleminin ileri yaşta AH riskini artırdığını iddia eden çalışmalar olduğu gibi ileri yaştaki total kolesterol düzeyi ile AH riski arasında negatif ilişkisellik ortaya koyan epidemiyolojik çalışmalar da mevcuttur (65, 171). Nikotinin APP sekresyonunu azalttığı ve A β agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiş olsa da (172, 173) epidemiyolojik çalışmalar özellikle orta yaştaki sigara kullanımıyla uzun dönemde AH gelişimi arasındaki pozitif korelasyon ortaya koymaktadır (75, 174). Bu çalışmada, AH grubunun KAH sıklığı, sigara kullanım öyküsü ve q skoru NK grubuna göre yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durum çalışmanın retrospektif bir vaka kontrol çalışması olması ve

örneklem sayısının kısıtlılığı ile ilişkili olabilir. Damarsal risk faktörleri ile klinik arasındaki ilişkiselliğin daha net olarak ortaya konması için daha geniş örnekleme boylamsal kohort çalışmalarına gerek duyulmaktadır.

Klinik tanı grupları ve CDR skoru grupları kendi içlerinde MMSE skoru açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p skoru her ikisinde de $<0,01$). Bu durum literatür bilgileriyle de uyumludur. MMSE kendi başına bir tanısal araç olmamakla birlikte beynin farklı alanlarına ait işlevleri kısa sürede ve poliklinik şartlarında pratik biçimde değerlendirmeye olanak tanımaktadır. MMSE'nin demansta klinik ile korelasyonu daha önce pek çok çalışmada gösterilmiştir ve dünya çapında klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (175).

Çalışmaya dahil edilen olguların görsel değerlendirme ölçekleri skorlarına bakıldığında klinik tanı grupları arasında GAS, MTA ve PA skorları açısından anlamlı farklılık saptandı (tamamında $p<0,01$). İlişkinin post-hoc analizinde istatistiksel farklılığın her üç skorlama ölçeğinde AH ile NK grupları arasında daha kuvvetli olduğu ve özellikle MTA için en kuvvetli olduğu görüldü. Görsel değerlendirme ölçeklerinden GAS, MTA ve PA açısından CDR grupları arasında da anlamlı farklılık saptandı (tamamında $p<0,01$). Bu bulgular literatür bilgileriyle uyumluluk göstermektedir. Alzheimer tipi demansta medial temporal bölgede erken dönemlerden itibaren atrofi görüldüğü bilinmektedir (5). Özellikle MTA skorlaması AH'de hastalığın erken dönemlerinden itibaren ayırıcı olabilmektedir. Semptom demetinin genişlemesi ve patolojinin neokortikal alanlara yayılımıyla

birlikte GAS ve PA skorlarında da klinik ile korelasyon gösteren bir artış gelişmektedir (176).

Özellikle ileri yaştaki hastalarda demans patolojisi sıklıkla nörodejeneratif süreçle damarsal patolojinin karışımını içermektedir. Küçük damar hastalığının nesnel radyolojik bir göstergesi olarak değerlendirilen Fazekas ölçeği demans çalışmalarında sıkça kullanılmaktadır (117). Beyaz cevher hiperintensitelerinin HBB ve AH'de bilişsel olarak normal kişilere göre daha sık görüldüğünü, HBB aşamasında AH gelişimi ihtimalini öngörebileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (177-179). Buna karşın AH'de ciddi beyaz cevher hiperintensitelerinin hastalık aktivitesiyle ilişkiden çok yaş ile ilişkili olduğunu iddia eden veriler de sunulmuştur (180, 181). Beyaz cevher hiperintensiteleri ve bunları skorlayan Fazekas ölçeğinin klinik ile korelasyonu ile ilgili bilgiler literatürde çelişkilidir. Bu çalışmada Fazekas ölçeği skorları AH grubunda HBB ve NK grubuna göre daha yüksek(sırasıyla 1,68, 1,47, 1,39) olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamsızdır(p:0,436). Bu bulgular beyin MRG'de izlenen beyaz cevher hiperintensitelerinin Alzheimer tipi demansın gelişimi ya da gidişatı ile anlamlı ilişkisine dair destekleyici veri sunmamaktadır.

Çalışmaya alınan olgulara ait beyin yapılarının otomatize segmentasyonu sonrası ölçülen hacimleri değerlendirildiğinde, hacimlerin MMSE ile genel olarak pozitif, CDR ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu durum bu çalışmada ve literatürdeki diğer çalışmalarda MMSE ile CDR arasında izlenen negatif korelasyonun doğal bir sonucu olarak kabul edilebilir(175, 182).

Bu çalışmanın verileri değerlendirildiğinde, total kafa içi hacmi ile MMSE veya CDR arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış, klinik tanı grupları arasında da total kafa içi hacmi açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu alandaki literatür bilgileri çelişkilidir. Kafa içi hacim artışıyla demans gelişme yaşı arasında pozitif ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olduğu gibi (183, 184) anlamlı ilişki saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (185, 186). Total kafa içi hacim premorbid dönemdeki maksimum beyin dokusu hakkında veri sunmakta ve parankimden farklı olarak atrofiye uğramamaktadır. Bu bağlamda olası bir anlamlı ilişki epidemiyolojik çalışmalarda potansiyel bir etken olarak kafa içi hacim ölçümlerini ön plana çıkarabilir. Ayrıca total beyin dokusu ve nöron sayısı nedeniyle kognitif rezerv teorisiyle ilişkilendirilmektedir (187). Bu alandaki bilgiler netleşmemiştir daha fazla veriye ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Bu çalışmada hem total hem de her iki hemisfere ait serebral beyaz cevher hacimleriyle MMSE arasında anlamlı pozitif, CDR arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir. Klinik tanı grupları arasında da bu hacimler arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu bulgu literatür bilgileriyle de uyumludur (188). AH'nin erken dönemlerinden itibaren periventriküler, medial temporal, korpus kallozum ve asosiyatif kortekse komşu beyaz cevher alanlarında atrofi bildirilmiştir (189). Beyaz cevher atrofisinin bölgesel dağılımı Guo ve ark. tarafından incelenmiş, AH olgularında özellikle parahipokampal ve superior temporal girus gibi temporal lob alanlarına ait beyaz cevherde, korpus kallozum ve inferior longitudinal fasikulusu oluşturan beyaz cevher dokusunda atrofi saptanmıştır (190). Beyaz cevher atrofisi AH klinik alt tipine göre de farklılaşabilmektedir. Bir çalışmada erken

başlangıçlı AH olgularında posterior singulum ve prekuneusta, PKA alt grubunda parietooksipital beyaz cevher ve korpus kallozum posteriorunda, LPA alt tipinde sol parietal beyaz cevher alanlarında daha şiddetli atrofi bildirilmiştir (191).

Bu çalışmada saptanan bir diğer bulgu, total serebral gri cevher ve her iki serebral hemisferlere ait gri cevher hacminin ayrı ayrı MMSE ile pozitif CDR ile negatif anlamlı korelasyon gösterdiğidir. Bu ilişki sol hemisferde hafifçe daha kuvvetli olarak izlenmiştir. Klinik tanı grupları arasında ise bu değerler açısından anlamlı farklılık saptanamamakla birlikte ham hacim verilerinin kafa içi hacme oranı alınarak normalize edilmesiyle birlikte anlamlı ve kuvvetli bir farklılığın ortaya çıktığı görülmüştür. AH'de gri cevher tutulumu literatürde klinikopatolojik ve klinikoradyolojik olarak detaylı şekilde incelenmiştir. Braak'ın yaygın kabul gören derecelendirmesinde AH patolojik sürecini 3 aşamada özetlemiştir. Buna göre klinik ile kuvvetli korelasyon gösteren NFY oluşumlarının ortaya çıkma sırasına göre hastalık topografik olarak transentorinal, limbik ve izokorteks safhalarına ayrılmaktadır (158). Nörogörüntüleme çalışmaları da bu patolojik bulguları destekler niteliktedir. Henüz HBB aşamasındayken amigdala, hipokampus, entorhinal korteks ve bunlara ek olarak fusiform girusta izlenen atrofi gelişimi AH'nin klinik kriterleri karşılanmadan önceki 1 yılda hızlanmaktadır (192). Klinik tanının konması ve sürecin ilerlemesiyle birlikte atrofi temporoparietal asosiyasyon korteksi, frontal ve parietal loba yayılmaktadır (193). Erken dönemde medial temporal alanlar dışında özellikle temporoparietal asosiyasyon korteksi ve frontal bölgede de atrofinin sol hemisferde daha şiddetli

olduğunu bildiren çok sayıda çalışma vardır ve bu çalışmada saptanan bulgularla uyumludur (194, 195).

Bu çalışmada MMSE ve CDR ile en kuvvetli istatistiksel korelasyon gösteren radyolojik ölçüm BOS hacmi olarak saptanmıştır. Ayrıca her iki lateral ventrikül hacmiyle de kuvvetli korelasyon izlenmiştir. Klinik tanı grupları arasında da BOS ve her iki lateral ventrikül hacmi açısından anlamlı farklılık görülmüştür. Bu durum, normal yaşlanma sürecinde total kafa içi hacmin değişmediği (196), gerek normal yaşlanma ile gerek HBB ve AH sürecinde beyin dokusunda meydana gelen küçülme göz önünde bulundurulduğunda beklenen bir bulgudur. Silbert ve ark. 39 olgu üzerinde antemortem beyin MRG ve postmortem patoloji bulgularını içeren çalışmalarında, senil plaklar ve NFY yoğunluğu ile ventrikül genişlemesi arasında pozitif ilişki saptamışlardır (197). Jack ve ark. ise bilişsel testlerdeki gerilemenin ventriküldeki genişleme ile korelasyonunun medial temporal atrofiyle olana göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (198). Literatür verileri, ventrikül genişlemesi ve BOS hacmiyle klinik bulgular arasında bu çalışmada saptanan bulguları desteklemektedir. Ancak beyinde atrofik değişiklikler, BOS ve ventrikül hacminde artış; normal yaşlanma sürecinde, farklı türde demanslar ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda görülebildiğinden özgül bir bulgu olarak AH'nin radyolojik değerlendirmesinde yer almamaktadır. Bu iki değişken AH'ye özgül yapısal değişiklikleri açıklamaktan uzaktır.

Total serebellum ve serebellar gri cevher hacmiyle klinik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmazken yalnızca serebellar beyaz cevher hacmiyle MMSE ve CDR arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Benzer şekilde klinik tanı

grupları arasında da yalnızca serebellar beyaz cevher açısından anlamlı farklılık izlenmiştir. Patolojik çalışmalar AH'de serebellar tutulumun ancak hastalığın ileri safhalarında ortaya çıktığını ortaya koymaktadır (199). Şimdiye kadarki yapısal görüntüleme çalışmalarında serebellar atrofiyle klinik parametreler arasında tutarlı bir ilişki ortaya koyulamamıştır (200). Serebellar atrofinin ancak geç başlangıçlı AH'de görüldüğü ve yaşla ilişkili olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bu durumun bir açıklaması ileri yaş etkisi olabilir. Bilişsel olarak normal kişilerde de ilerleyen yaşla birlikte primer motor, sensöriyel, heteromodal asosiyasyon alanlarında ve serebellumda atrofi görülmektedir. Bir diğer açıklama ise iskemiye özellikle duyarlı olan serebellar purkinje hücrelerinin yaşla birlikte artan hipertansiyon gibi damarsal risk faktörlerinin insidansındaki artışla birlikte kaybı olabilir (201). Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları serebellumda işlevsel topografik bir dağılım olduğunu ve bunun serebruma benzer şekilde yerleştiğini, sensörimotor işlevlerin daha çok anterior lob ile, bilişsel işlevlerinse posterior alanlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (202). AH'de vermis ve paramedian alanlar hastalığın daha erken dönemlerinde, posterior hemisferik gri cevher ise daha ileri dönemde tutulmaktadır (200). Konstrüksiyonel apraksi AH'nin özellikle geç dönemlerinde görülen bir bulgudur ve vizospasyal algı ve vizomotor entegrasyonun kaybıyla ilişkilidir. Vizomotor entegrasyon ve yürütücü işlevlerde serebellumun katkısı olduğu daha önce gösterilmiştir (203). Mevcut çalışmalar MMSE ve diğer bilişsel alanlar ile serebellar gri cevher atrofisi arasında tutarlı bir ilişki kuramamakta olup, konstrüksiyonel apraksi serebellar atrofinin katkıda bulunuyor olabileceği olası bir bilişsel alan olarak öne çıkmaktadır (200). Bu çalışmada

serebellar hacimle klinik parametreler arasında anlamlı ve tutarlı bir ilişkinin saptanamaması olgu grubuyla açıklanabilir. Konstrüksiyonel bulguların daha yoğun olduğu hastalarla, PA gibi Alzheimer alt gruplarıyla daha özgül olarak yapılacak çalışmalarda anlamlı serebellar hacim ilişkisi saptanması ihtimali vardır. Ayrıca serebellar lobların ayrı ayrı hacimsel değerlendirilmesi de anlamlı bir ilişkiyi ortaya koyabilir.

Çalışmaya dahil edilen olguların beyin sapı hacimleriyle MMSE ve CDR arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Benzer şekilde klinik tanı grupları arasında da beyin sapı hacmi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. AH ve genel olarak demansla ilgili nörogörüntüleme çalışmaları büyük oranda kortikal, hipokampal ve bazal ön beyin yapılarına yönelik olmakla birlikte AH'de beyin sapındaki patolojiye ait bilgiler uzun süre öncesine dayanmaktadır. Beyin MRG ile beyin sapında inceleme yapmak, ilgili alanın görece küçük olması ve yüksek çözünürlüklü sistemlerde daha da artan kardiyorespiratuar sistem gürültüsü nedeniyle supratentoriyal alana göre çok daha zordur (204). Fonksiyonel görüntülemeler beyin sapında özellikle lokus seruleusta erken dönemden itibaren nöron kaybı olduğu ve bunun kognitif rezerv ile ilişkili olduğu hipotezini destekler niteliktedir (205). Beyin sapı elemanlarının AH patolojik sunumundaki payı sanılandan daha büyük olabilir. 118 olgu üzerinde yapılan bir postmortem çalışmada orta beyin dorsal raphe nükleustaki NFY birikiminin, transentorinal korteksten önce geliştiğini ortaya koymuş ve NFY değişikliklerinin dorsal raphe nükleusla ilişkili kortikal bölgelere transnöronal yayılımını destekler nitelikte

yorumlanmıştır (206). Beyin sapı ile AH patolojik süreci arasındaki ilişkinin açıklanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmadaki olguların talamus hacimleri incelendiğinde, klinik tanı grupları arasında ancak kafa içi hacme oranlandığında anlamlı farklılık saptanırken, talamus hacmiyle MMSE arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. CDR ile ise ancak kafa içi hacme oranı alındığında anlamlı negatif ilişki görülmüştür ve bu ilişki sol tarafta izlenmemiştir. Talamusun anterior çekirdeğinin limbik sistemin bir parçasıdır ve hipokampusla doğrudan resiprokal bağlantılara sahiptir (207). Talamik iskemik lezyonları takiben gelişebilen anterograd uzun süreli bellek kusuru, yürütücü işlevlerde bozukluk ve davranış problemleri bu bağlantıların klinik yansımasıdır (208). Braak ve Braak'ın patolojik çalışmaları, en çok anterodorsal olmak üzere talamusun limbik çekirdeklerinde birçok diğer alandan önce ve hipokampusla eş zamanlı NFY birikimini içermektedir (158, 209). Yapısal MRG'nin çok sayıda olan talamik nükleusların ayrı ayrı değerlendirmesine dair yeterli bilgi vermekten uzak olması nörogörüntüleme çalışmalarında sorunlu bir nokta olarak göze çarpmaktadır (207). Talamus bir bütün olarak ele alındığında, HBB'de ve AH'de atrofiye uğradığı, bu atrofının bilişsel performansla ve HBB'den AH'ye dönüşüm riskiyle ilişki gösterdiği bildirilmiştir (210-213). Fonksiyonel MRG çalışmalarında aHBB'de talamus ile hipokampus, posterior singulat korteks ve inferior parietal lob arasındaki talamokortikal projeksiyonlarda anormallikler saptanmış (214) ve bu bulgular A β , NFY patolojisinin beyaz cevher ağında prion benzeri yayılımı hipoteziyle açıklanmaya çalışılmıştır (215). Mevcut bilgiler AH'de görülen bellek kusurunun yalnızca medial temporal lob atrofisi ile açıklanamayacağına,

diensefalik ve retrosplenial ağıdaki bozukluğun da sürece katkıda bulunduğuna işaret etmektedir. Talamik patolojinin hipokampal patolojiyle bir nedensellik ilişkisinin olup olmadığı netleştirilememiştir. Talamusun özellikle limbik çekirdeklerinin ve talamokortikal ağı bilişsel işlevlerdeki yeri ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmada talamik hacimle klinik parametreler arasında tutarlı bir ilişki ortaya konamaması, talamusun tüm çekirdeklerinin eşit oranda etkilenmemesi ve talamik çekirdeklerin bu çalışmada ayrı ayrı değerlendirilmemiş olmasıyla açıklanabilir.

Bu çalışmada bazal ganglia elemanlarından nükleus akumbens ve kaudat nükleusun hem total hem sağ ve sol ayrı ayrı hacimleriyle MMSE arasında pozitif, CDR arasında negatif olmak üzere anlamlı ilişki saptanırken, globus pallidus hacmi için saptanmamıştır. Ek olarak yalnızca sol putamen hacmi ile MMSE arasında pozitif ilişki saptanırken CDR ile herhangi bir anlamlı ilişki saptanmamıştır. Klinik tanı grupları arasında nükleus akumbens açısından anlamlı farklılık saptanırken, putamen, kaudat nükleus ve globus pallidus açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Nükleus akumbens parankime ait yapılar içinde en kuvvetli korelasyonu gösteren yapı olarak öne çıkmaktadır ($r:0,481$). Özellikle son dönemde demansta subkortikal gri cevher yapılarının rolü üzerindeki çalışmalar artmaktadır. Bu çalışmada nükleus akumbens ile ilgili elde edilen bulgular çok sayıda literatür çalışmasıyla da desteklenmektedir (216, 217). Bir çalışmada Yi ve ark. 773 katılımcıda nükleus akumbens atrofisinin HBB'den AH gelişim riskiyle korelasyonunu hipokampus atrofisi ile eşit bulunmuştur (212). Nükleus akumbens

çoğunlukla mezolimbik yolakla ilişkili dopaminerjik reseptöre sahip dikenli nöronlardan oluşur; haz, ödül ve pekiştirmeli öğrenme süreçlerinde rol alır (218). AH'nin nöropsikiyatrik bulgularından biri olan apati ile ilgili Parkinson hastalarında yapılan bir çalışmada nükleus akumbensin lokalize atrofisinin apatinin varlığı ve şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (219). Nükleus akumbensin görece küçük hacimli olması sebebiyle rutin beyin MRG'de değerlendirilmesi oldukça zordur. Ayrıca serebral sinüslere ve pulsatil arteriollere yakın yerleşimi de radyolojik gürültüye yol açarak optimal ölçümleri zorlaştırabilmektedir. Bu dezavantajlarına rağmen gelişen görüntüleme yöntemleri ile nükleus akumbens üzerinde yapılacak çalışmalar özellikle nörodejeneratif süreçlerin aydınlatılması açısından umut vadetmektedir.

Globus pallidus üzerinde bugüne değin yapılan tüm patolojik (158) ve radyolojik (212) çalışmalar, AH'de bilişsel etkilenimle herhangi bağının olmadığını göstermiştir ve bu çalışmada da globus pallidus hacmiyle MMSE veya CDR arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Putamen hacminin AH sürecindeki değişimine ilişkin veriler çelişkilidir. Hilal ve ark. putamen hacminin AH'de anlamlı bir şekilde azaldığını ve bilişsel performansla lineer ilişki içinde olduğunu göstermişlerdir (217). Buna karşı Roh ve ark. çalışmalarında putamen hacminin ancak CDR skoru 2'ye ulaştığı zaman normal kontrollerle anlamlı farklılık gösterebildiği ve frontal yürütücü işlevlerle korelasyon gösteren tek bazal ganglia elemanı olduğu bildirilmiştir (220). Coupe ve ark. ise putamenin NK, HBB ve AH modellerinde tüm yaşam süreci boyunca anlamlı şekilde farklılaşmadığını belirtmektedir (221). Putaminal atrofi genellikle

bilateral olmakla birlikte özellikle hastalığın ilerleyen safhalarıyla birlikte sol tarafta daha şiddetli bir atrofi bildirilmektedir (222). de Jong ve ark. sol putamen atrofisinin bilişsel testlerle korele olduğunu belirtmişlerdir (213). Bu çalışmada da sol putamen hacmiyle MMSE arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. AH'de putamen atrofisinin sol tarafta daha şiddetli görülmesiyle ilgili tatmin edici bir açıklama mevcut değildir. Putamen bilişsel alanda temel olarak yürütücü işlevler üzerinde etkilidir (222). Putamenin bilişsel alanda birincil olarak mı yoksa kortikotalamik projeksiyonlar üzerinden mi etkili olduğu da netleştirilememiştir (213). Putamen hacminin AH patolojik süreci boyunca klinik parametrelerle lineer bir ilişki gösterdiğine ilişkin bilgiler yeterli görünmemektedir. Putamen kortikostriatal yollar üzerinden frontal yürütücü işlevlerle ilişkili görünmektedir. Yürütücü işlevleri daha özgül olarak değerlendiren klinik ölçütler ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları putamenin AH'deki etkilenimini aydınlatmakta daha büyük potansiyele sahip görünmektedir.

Kaudat nükleus diğer bazal ganglion elemanlarıyla birlikte sensörimotor koordinasyon, cevap seçimi ve başlatılmasında görev almaktadır. Ancak özellikle Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif süreçler ve kaudat nükleusu özgül olarak tutan Huntington hastalığı üzerinde yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında, kaudat nükleusun frontal lob ilişkili kortikostriatal devre dolayısıyla yürütücü işlevler üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Kaudat nükleusun eylem ile eylemin yaratacağı çıktı olasılıklarının hesaplanmasında etkili olduğu bildirilmektedir (223). Literatürdeki çalışmalar AH'de kaudat nükleus ile ilgili çelişkili sonuçlar verebilmektedir. Roh ve ark. orta evre AH'de dahi kaudat atrofisi

olmadığını bildirmekteyken (220), Yi ve ark. HBB'de anlamlı farklılık saptayamamış, yalnızca AH'de anlamlı atrofi bildirmişlerdir (212). Madsen ve ark. sağ kaudat atrofisini sola göre neredeyse 2 kat daha şiddetli bulmuş ve HBB'den AH gelişimi riskiyle anlamlı ilişki saptamıştır (224). MRG'de kaudat nükleusun şekil analizine dayalı iki çalışma da sağ kaudatta sola göre daha şiddetli yapısal değişiklik bildirmişlerdir (222, 225). Bu çalışmada kaudat nükleus hacmi MMSE ile anlamlı pozitif, CDR ile ise anlamlı negatif ilişki göstermiştir. Sol kaudat nükleusun CDR ve MMSE ile ilişkisi sağa göre hafifçe daha kuvvetli saptanmıştır. Klinik tanı grupları arasında kaudat nükleus hacmi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Amigdala limbik sistemin temel bileşenlerinden biridir ve duygusal tepkilerin işlenmesi ve hafızaya alınmasında önemli rolü vardır. Duygusal uyarımlarla birlikte normal kişilerde beklenen bellek kuvvetinde artış AH olgularında ortaya çıkmamaktadır. Halüsinasyonlar, delüzyonlar, anksiyete, ajitasyon, disfori, apati gibi nöropsikiyatrik bulgular AH'de erken dönemden itibaren ortaya çıkmaktadır ve amigdala hasarıyla ilişkilendirilmektedir (221). Hipokampus ve entorinal korteksle birlikte AH'de en erken dönemde NFY oluşumu ve nöron kaybı saptanan yapılardan biri amigdaladır (226). 4329 olgunun MRG verisine dayanarak yapılan bir çalışmada, AH hastalarında amigdalanın 40 yaş civarında normal yaşlanma patikasından ayrıştığı ortaya koyulmuştur (221). Amigdala hacminin AH'de semptom şiddetiyle ilişkili olduğu kabul edilmektedir. MMSE ve CDR arasında da anlamlı ilişki bildirilmiştir (227). Bu çalışmada elde edilen bulgular da literatür ile uyumludur ve her iki amigdala hacmi MMSE ile

pozitif CDR ile negatif korelasyon içinde bulunmuştur. Klinik bulgular ile en güçlü korelasyon, BOS hacmi ve nükleus akumbensten sonra amigdala hacminde saptanmıştır. Klinik tanı grupları arasında da amigdala hacmi açısından anlamlı farklılık saptanmıştır.

Hipokampal atrofi, AH'nin her evresindeki yapısal değişiklikleri en geçerli şekilde ortaya konmuş olan ve klinik araştırmalarda halen merkezi konumda yer alan bir radyolojik biyobelirteçtir. Klinik bulgularla anlamlı ve tutarlı ilişkisine dair yaygın bir genel kabul mevcuttur (228). Progresif amnestik disfonksiyon sendromunun radyolojik ifadesidir ve en erken bulgu veren radyolojik biyobelirteçlerdendir (229, 230). Bu çalışmada da literatürle uyumlu şekilde hipokampus hacmiyle tüm olgulara ait CDR değerleri arasında anlamlı negatif, MMSE ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Klinik tanı grupları arasında da hipokampus hacmi açısından anlamlı farklılık görülmüştür. Buna karşın NK grubu dışarıda bırakıldığında, HBB ve AH grubuna ait hastaların hem hipokampal hem de diğer kortikal-subkortikal hacim ölçümlerinin iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği izlenmiştir. Benzer şekilde NK grubu dışarıda bırakıldığında kalan hastaların hacimsel ölçüm değerlerinin hiçbirinde MMSE ile korelasyon izlenememiştir. Bu durum hipokampus hacmi de dahil olmak üzere MRG'nin volümetrik ölçümü yönteminin normal olgularla anormal olguları ayırmakta başarılı olmakla birlikte, HBB ile AH grubunu etkin biçimde ayırmakta veya AH hastalarının işlevsellik durumunu tahmin etmekte (CDR skora göre) yetersiz kaldığına işaret etmektedir.

Hipokampus hacimlerinin klinik tanı grupları ve CDR gruplarındaki dağılımı incelendiğinde gruplar içinde bireyler arası değişkenliğin yoğun olduğu ve gruplar arasında hacim ölçümü çakışmalarının mevcut olduğu görüldü. Bu çakışma HBB ile AH gruplarında öne çıkmıştır.

Hipokampus hacim ölçüm yöntemlerinin standardize edilmesi ve normal değerlerinin belirlenmesi için gayretler sürmektedir (231, 232). Hipokampus hacmi AH hastalarını normal olgulardan %77-92 hassasiyet ve %80-92 özgüllükle ayırabilmektedir. AH'yi HBB'den ayırırken ise ancak %45-60 hassasiyet %80 özgüllük değerlerine ulaşabilmektedir (233). Yaş, cinsiyet, ırk, eğitim durumu, kafa içi hacim, damarsal risk faktörlerinin durumu gibi çok sayıda etken, çeşitli normalizasyon yöntemlerinin varlığına rağmen volümetrik yöntemlerin klinikte kullanımı önünde kısıtlayıcı etken olarak görünmektedir.

Alzheimer hastaları kendi içinde vasküler risk faktörlerinin varlığına göre 0-2 risk faktörüne sahip hastalar ve 3-5 risk faktörüne sahip hastalar olarak ikiye ayrılarak, bu grupların kafa içi yapılarının normalize edilmiş hacimleri karşılaştırıldığında total beyaz cevher hacmi hariç anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu duruma olgu sayısının kısıtlılığı, alkol kullanımı vücut kitle endeksi gibi vasküler risk faktörlerinin bu çalışmaya dahil edilememesi katkıda bulunmuş olabilir. Ayrıca özellikle geniş alan hacimlerini yansıtan beyaz cevher – gri cevher gibi değişkenlerin damar ağı ve yapısı göz önünde bulundurularak daha dar ve özgül alanlarda ölçümüyle anlamlı sonuçların elde edilmesi mümkün olabilir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur:

1. Çalışmaya dahil edilebilen olgu sayısının sınırlıdır. Bu durum özellikle damarsal risk faktörlerinin klinik tanı alt gruplarında etkisinin ortaya konmasını zorlaştırmış olup bazı karşılaştırmalarda anlamlı sonuçların ortaya konmasını engellemiş olabilir.

2. Alkol kullanımının hangi düzeyden sonra risk faktörü olarak ele alınabileceği ile ilgili eşik değerlerin mevcut olmaması nedeniyle değerlendirmeye alınan damarsal risk faktörlerine dahil edilememiştir. Benzer şekilde diyaliz, atriyal fibrilasyon, KOAH, hiperhomosisteinemi gibi bilişsel işlev bozukluklarıyla daha önce çeşitli çalışmalarda ilişkilendirilmiş etkenler; örneklemin kısıtlı olması, bu hastalıkların alınan örnekleme çok nadir izlenmiş olması gibi sebepler nedeniyle araştırma kapsamı dışında tutulmuştur. Ayrıca her bir vasküler risk faktörü puanlama sistemine eşit olarak alınmıştır. Ancak risk faktörlerinin damarsal patolojiye ve bilişsel gerilemeye etkisi farklı olabilir ve bu farklılık hesaba katılamamıştır.

3. Bu çalışmada klinik parametrelerden rutin dosyalarda saptanabilen MMSE ve CDR değerleri kullanılabilmiştir. Ancak özellikle yürütücü, dilsel ve görsel-uzaysal işlevler ile ilgili detaylı tetkik sonucu mevcut olmadığından radyolojik ilişki ortaya konamamıştır.

4. Radyolojik ölçümlerde volBrain isimli yazılımın bölgesel kortikal kalınlık, gri/beyaz cevher hacmi, talamus subnükleusları hacmi ve hipokampus alt

bölgelerinin ölçümüne olanak sağlamaması nedeniyle bu değişkenler değerlendirilememiştir.

5. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermese de değerlendirilen klinik olgu grupları arasında yaş, cinsiyet, eğitim durumu farklılıklar mevcuttur. Kırsal-kentsel alanda yaşama durumu ise değerlendirmeye alınmamıştır. Grupların bu etkenler açısından eşleştirilememesi sonuçlarda olası farklılıklara yol açmış olabilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada olguların MTA, PA ve GAS skorları ile bilişsel işlevler ve AH tipi demansın şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Fazekas skorlaması NK, HBB, AH grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Görsel değerlendirme ölçeklerinin kullanımının artması klinisyenin beyin görüntülemesini daha nesnel olarak yorumlamasına olanak tanıyacaktır.

Bu çalışmada bireylerarası kafa içi hacim değişkenliğinin etkisinin ortadan kaldırılarak normalize edilmesi için ölçülen ham hacim verilerinin kafa içi hacme oranlanması yöntemi kullanılmıştır. Normalizasyon yönteminin istatistiksel anlamlılık üzerine sınırlı olarak izlenmiştir. Bireysel değerlendirme yapılırken normalizasyon yöntemlerinin etkinliği olabilir ancak bu çalışmanın amacının dışındadır.

Volumetrik ölçümlerde, subkortikal yapılardan nükleus akumbens ve amigdala ile klinik parametreler arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Bu

ilişkinin kuvveti hipokampus ile olan ilişkiyi dahi hafifçe aşmaktadır. Ventrikül ve BOS hacmi için de benzer bir kuvvetli ilişki izlenmiştir. Bu 5 radyolojik parametre klinik tanı gruplarını birbirinden ayırmakta başarılıdır. Volumetrik yöntemlerin gelişmesi ve klinik pratikteki yerinin genişlemesiyle birlikte AH'nin radyolojik yorumunda genel kortikal atrofi ve medial temporal bölge atrofisinin ötesine geçen bir değerlendirme mümkün gözükmemektedir. Bu 5 parametrenin tamamını ya da bazılarını içerecek bir değerlendirme skalasının geliştirilmesi, olguların klinik seyrini öngörmeye faydalı olabilir.

Kaudat nükleus hacmi açısından klinik tanı grupları arasında anlamlı farklılık saptanmazken, MMSE ve CDR skoru açısından anlamlı ilişki görülmüştür. Bu durum kaudat nükleusun AH'nin özellikle ileri dönemlerinde etkileniyor olduğuna işaret edebilir. Erken dönem AH'de kortikostriatal bağlantıların henüz etkilenmemiş olması, klinik tanı grupları arasında anlamlı fark yok iken CDR grupları arasındaki anlamlı farkı açıklayabilir. CDR skorlama sistemiyle yürütücü işlevlerdeki kayıpların günlük yaşama fonksiyonel etkisinin ayrılabilmesi bu istatistiksel farklılığı ortaya koymaktadır.

Putamen ve globus pallidus hacmiyle klinik parametreler arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Bu çalışmaya göre putamen ve globus pallidusun AH'nin rutin radyolojik değerlendirmesinde yeri yoktur.

Total gri cevher hacmiyle klinik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmazken, her iki tarafa ait serebral gri cevher hacmiyle MMSE ve CDR arasında anlamlı ilişki izlenmiştir. Bu durum temel olarak gri cevheri etkilediği

düşünülen AH patolojisinin seçici dağılımına işaret eder. Gri cevher tutulumunun topografik dağılımının şiddetini ortaya koymak için bölgesel hacim ölçümlerine dayanan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada ölçülen hipokampus gibi AH'de yoğun olarak etkilendiği bilinen ve klinik ile anlamlı ilişkisinin olduğu gösterilmiş yapıların hacimlerinin bireyler arası değişkenliklerinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Hacimsel ortalamalar klinik parametrelerle anlamlı ilişki gösterse de bireyler arasında izlenen değişkenlikler hastalığın çeşitli aşamaları için yaygın ve tutarlı şekilde kullanılabilir eşik değerlerin ortaya konmasını zorlaştırmaktadır. Bu durum volumetrik ölçümlerin günlük klinik pratiğe girişini zorlaştıran bir etken olarak öne çıkmaktadır. Tek bir alanı içeren hacimsel çalışma yerine AH'de etkileniminin olduğu gösterilen birkaç farklı bölgenin birlikte değerlendirilmesi bireyler arası farklılıkların etkisini azaltabilir.

Volümetrik ölçüm yöntemi normal bireyler ile HBB ve Alzheimer hastası bireyleri ayırmakta kuvvetli görünmekle birlikte, HBB ile AH'yi ayırmakta yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca hastalık süreci ilerledikçe klinikteki değişikliklerin şiddetiyle MRG'deki değişikliklerin korelasyonu zayıflamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Shen Q, Loewenstein DA, Potter E, Zhao W, Appel J, Greig MT, et al. Volumetric and visual rating of magnetic resonance imaging scans in the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(4):e101-e8.
2. Li J, Wang YJ, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;76(17):1485-91.
3. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, et al. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*. 2004;63(10):1882-91.
4. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*. 2001;56(12):1683-9.
5. Vemuri P, Jack CR, Jr. Role of structural MRI in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2010;2(4):23.
6. Salthouse T. Consequences of age-related cognitive declines. *Annu Rev Psychol*. 2012;63:201-26.
7. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(2):87-96.
8. Small SA, Schobel SA, Buxton RB, Witter MP, Barnes CA. A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(10):585-601.
9. Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH, Phelps ME. Effects of human aging on patterns of local cerebral glucose utilization determined by the [18F]fluorodeoxyglucose method. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1982;2(2):163-71.
10. Garcia-Ptacek S, Eriksdotter M, Jelic V, Porta-Etessam J, Kareholt I, Manzano Palomo S. Subjective cognitive impairment: Towards early identification of Alzheimer disease. *Neurologia*. 2016;31(8):562-71.
11. Jessen F, Wiese B, Bachmann C, Eifflaender-Gorfer S, Haller F, Kölsch H, et al. Prediction of Dementia by Subjective Memory Impairment: Effects of Severity and Temporal Association With Cognitive Impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(4):414-22.
12. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2011;7(3):270-9.
13. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. Fifth edition. ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013. xlv, 947 pages p.
14. Daroff RB, Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. *Bradley's neurology in clinical practice [still image]*. Philadelphia: Saunders,; 2016.
15. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2016;12(4):459-509.
16. Roberts R, Knopman DS. Classification and Epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):753-72.
17. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Inzitari M, Scafato E, Farchi G, et al. CIND and MCI in the Italian elderly. *Neurology*. 2007;68(22):1909.

18. Kantarci K, Weigand SD, Przybelski SA, Shiung MM, Whitwell JL, Negash S, et al. Risk of dementia in MCI. *Neurology*. 2009;72(17):1519.
19. Boller F, Forbes MM. History of dementia and dementia in history: an overview. *J Neurol Sci*. 1998;158(2):125-33.
20. Jellinger KA. Should the word 'dementia' be forgotten? *J Cell Mol Med*. 2010;14(10):2415-6.
21. Yang H-D, Han Kim D, Bong Lee S, Derg Young L. History of Alzheimer's Disease 2016. 115 p.
22. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV. 4th ed. Washington, DC: American psychiatric association; 1994. xxvii, 886 p. p.
23. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63-75.e2.
24. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(1):88-106.
25. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388(10043):505-17.
26. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673-734.
27. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9902):1405-12.
28. Schrijvers EM, Verhaaren BF, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MM. Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology*. 2012;78(19):1456-63.
29. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2013;9(2):208-45.
30. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(1-2):125-32.
31. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *BioMed research international*. 2014;2014:908915-.
32. Emre M. Classification and diagnosis of dementia: a mechanism-based approach. *Eur J Neurol*. 2009;16(2):168-73.
33. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
34. Fjell AM, Amlien IK, Westlye LT, Walhovd KB. Mini-mental state examination is sensitive to brain atrophy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(3):252-8.
35. Galvin JE, Fagan AM, Holtzman DM, Mintun MA, Morris JC. Relationship of dementia screening tests with biomarkers of Alzheimer's disease. *Brain*. 2010;133(11):3290-300.
36. Monroe T, Carter M. Using the Folstein Mini Mental State Exam (MMSE) to explore methodological issues in cognitive aging research. *Eur J Ageing*. 2012;9(3):265-74.

37. Feldman HH, Woodward M. The staging and assessment of moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65(6 suppl 3):S10.
38. Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr*. 2015;15(1):107.
39. Katzman R, Brown T, Fuld P, Peck A, Schechter R, Schimmel H. Validation of a short Orientation-Memory-Concentration Test of cognitive impairment. *Am J Psychiatry*. 1983;140(6):734-9.
40. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9.
41. Hippus H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2003;5(1):101-8.
42. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(8):10.1101/cshperspect.a006239 a.
43. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013;80(19):1778-83.
44. Larson EB, Shadlen MF, Wang L, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, et al. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med*. 2004;140(7):501-9.
45. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-44.
46. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6(8):734-46.
47. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2011;7(3):263-9.
48. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):59-70.
49. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol*. 2012;11(2):170-8.
50. Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, Rogalski E, Leger GC, Rademaker A, et al. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2008;63(6):709-19.
51. Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1999;56(10):1233-9.
52. Zhu XC, Tan L, Wang HF, Jiang T, Cao L, Wang C, et al. Rate of early onset Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of translational medicine*. 2015;3(3):38.
53. Mendez MF. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin*. 2017;35(2):263-81.
54. van Vliet D, de Vugt ME, Bakker C, Pijnenburg YA, Vernooij-Dassen MJ, Koopmans RT, et al. Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. *Psychol Med*. 2013;43(2):423-32.

55. Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology*. 1996;46(3):641-50.
56. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012;11(11):1006-12.
57. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):718-26.
58. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2015;172(4):323-34.
59. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vascular health and risk management*. 2008;4(2):363-81.
60. Edwards Iii GA, Gamez N, Escobedo G, Jr., Calderon O, Moreno-Gonzalez I. Modifiable Risk Factors for Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:146.
61. Larsson SC, Markus HS. Does Treating Vascular Risk Factors Prevent Dementia and Alzheimer's Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(2):657-68.
62. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-Analysis of Alzheimer's Disease Risk with Obesity, Diabetes, and Related Disorders. *Biol Psychiatry*. 2010;67(6):505-12.
63. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev*. 2011;12(5):e426-37.
64. Loef M, Walach H. Midlife obesity and dementia: meta-analysis and adjusted forecast of dementia prevalence in the United States and China. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2013;21(1):E51-5.
65. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. Midlife Serum Cholesterol and Increased Risk of Alzheimer's and Vascular Dementia Three Decades Later. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(1):75-80.
66. Meng XF, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Wang C, Tan CC, et al. Midlife vascular risk factors and the risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(4):1295-310.
67. Sparks DL, Hunsaker JC, 3rd, Scheff SW, Kryscio RJ, Henson JL, Markesbery WR. Cortical senile plaques in coronary artery disease, aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1990;11(6):601-7.
68. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet*. 2004;363(9415):1139-46.
69. Roher AE, Esh C, Kokjohn TA, Kalback W, Luehrs DC, Seward JD, et al. Circle of willis atherosclerosis is a risk factor for sporadic Alzheimer's disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(11):2055-62.
70. van Oijen M, de Jong FJ, Witteman JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Atherosclerosis and risk for dementia. *Ann Neurol*. 2007;61(5):403-10.
71. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*. 1997;349(9046):151-4.
72. Bleckwenn M, Kleineidam L, Wagner M, Jessen F, Weyerer S, Werle J, et al. Impact of coronary heart disease on cognitive decline in Alzheimer's disease: a prospective longitudinal cohort study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2017;67(655):e111-e7.

73. Prince MJ. World Alzheimer Report 2014: dementia and risk reduction: an analysis of protective and modifiable factors: Alzheimer's Disease International; 2014.
74. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Am J Epidemiol.* 2007;166(4):367-78.
75. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP, Jr., Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med.* 2011;171(4):333-9.
76. Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry Res.* 2003;74(7):857-62.
77. Franz G, Beer R, Kampfl A, Engelhardt K, Schmutzhard E, Ulmer H, et al. Amyloid beta 1-42 and tau in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury. *Neurology.* 2003;60(9):1457-61.
78. Rossor MN, Newman S, Frackowiak RS, Lantos P, Kennedy AM. Alzheimer's disease families with amyloid precursor protein mutations. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;695:198-202.
79. Wolfe MS, Xia W, Ostaszewski BL, Diehl TS, Kimberly WT, Selkoe DJ. Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity. *Nature.* 1999;398(6727):513-7.
80. Jayadev S, Leverenz JB, Steinbart E, Stahl J, Klunk W, Yu CE, et al. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. *Brain.* 2010;133(Pt 4):1143-54.
81. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993;261(5123):921-3.
82. Kim JW, Byun MS, Sohn BK, Yi D, Seo EH, Choe YM, et al. Clinical Dementia Rating Orientation Score as an Excellent Predictor of the Progression to Alzheimer's Disease in Mild Cognitive Impairment. *Psychiatry Investig.* 2017;14(4):420-6.
83. Williams MM, Storandt M, Roe CM, Morris JC. Progression of Alzheimer's disease as measured by Clinical Dementia Rating Sum of Boxes scores. *Alzheimers Dement.* 2013;9(1 Suppl):S39-S44.
84. Feldman HH, Van Baelen B, Kavanagh SM, Torfs KE. Cognition, function, and caregiving time patterns in patients with mild-to-moderate Alzheimer disease: a 12-month analysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2005;19(1):29-36.
85. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):280-92.
86. Ingelsson M, Fukumoto H, Newell KL, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Frosch MP, et al. Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. *Neurology.* 2004;62(6):925-31.
87. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1(1):a006189.
88. Murphy MP, LeVine H, 3rd. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(1):311-23.
89. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012;367(9):795-804.

90. Jack CR, Jr., Holtzman DM. Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron*. 2013;80(6):1347-58.
91. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Ohrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016;15(7):673-84.
92. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol*. 2009;65(4):403-13.
93. Teipel S, Drzezga A, Grothe MJ, Barthel H, Chetelat G, Schuff N, et al. Multimodal imaging in Alzheimer's disease: validity and usefulness for early detection. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):1037-53.
94. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1143-53.
95. Risacher SL, Shen L, West JD, Kim S, McDonald BC, Beckett LA, et al. Longitudinal MRI atrophy biomarkers: relationship to conversion in the ADNI cohort. *Neurobiol Aging*. 2010;31(8):1401-18.
96. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 2006;188:510-8.
97. Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafo MR, Anderson IM. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(1):1-16.
98. Jack CR, Jr., Dickson DW, Parisi JE, Xu YC, Cha RH, O'Brien PC, et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*. 2002;58(5):750-7.
99. Mueller SG, Schuff N, Yaffe K, Madison C, Miller B, Weiner MW. Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(9):1339-47.
100. Kerchner GA, Deutsch GK, Zeineh M, Dougherty RF, Saranathan M, Rutt BK. Hippocampal CA1 apical neuropil atrophy and memory performance in Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2012;63(1):194-202.
101. Kehoe EG, McNulty JP, Mullins PG, Bokde AL. Advances in MRI biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Biomark Med*. 2014;8(9):1151-69.
102. Appel J, Potter E, Shen Q, Pantol G, Greig MT, Loewenstein D, et al. A comparative analysis of structural brain MRI in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Behav Neurol*. 2009;21(1):13-9.
103. Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, Scheltens P, O'Brien JT, Bouwman F, et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain*. 2016;139(Pt 4):1211-25.
104. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry Res*. 1992;55(10):967-72.
105. Bresciani L, Rossi R, Testa C, Geroldi C, Galluzzi S, Laakso MP, et al. Visual assessment of medial temporal atrophy on MR films in Alzheimer's disease: comparison with volumetry. *Aging Clin Exp Res*. 2005;17(1):8-13.

106. Frisoni GB, Testa C, Sabattoli F, Beltramello A, Soininen H, Laakso MP. Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease: voxel based morphometric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(1):112-4.
107. Bastos-Leite AJ, van der Flier WM, van Straaten EC, Staekenborg SS, Scheltens P, Barkhof F. The contribution of medial temporal lobe atrophy and vascular pathology to cognitive impairment in vascular dementia. *Stroke*. 2007;38(12):3182-5.
108. van de Pol LA, Hensel A, van der Flier WM, Visser PJ, Pijnenburg YA, Barkhof F, et al. Hippocampal atrophy on MRI in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(4):439-42.
109. Barber R, Gholkar A, Scheltens P, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT. Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 1999;52(6):1153-8.
110. Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol*. 1988;45(7):789-93.
111. Lehmann M, Rohrer JD, Clarkson MJ, Ridgway GR, Schill RI, Modat M, et al. Reduced cortical thickness in the posterior cingulate gyrus is characteristic of both typical and atypical Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(2):587-98.
112. Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*. 2000;123 Pt 3:484-98.
113. Frisoni GB, Pievani M, Testa C, Sabattoli F, Bresciani L, Bonetti M, et al. The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain*. 2007;130(Pt 3):720-30.
114. Karas G, Scheltens P, Rombouts S, van Schijndel R, Klein M, Jones B, et al. Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology*. 2007;49(12):967-76.
115. Jones BF, Barnes J, Uylings HB, Fox NC, Frost C, Witter MP, et al. Differential regional atrophy of the cingulate gyrus in Alzheimer disease: a volumetric MRI study. *Cereb Cortex*. 2006;16(12):1701-8.
116. Koedam ELGE, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YAL, Fox N, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol*. 2011;21(12):2618-25.
117. Wahlund L-O, Westman E, van Westen D, Wallin A, Shams S, Cavallin L, et al. Imaging biomarkers of dementia: recommended visual rating scales with teaching cases. *Insights Imaging*. 2016;8(1):79-90.
118. Ferreira D, Cavallin L, Granberg T, Lindberg O, Aguilar C, Mecocci P, et al. Quantitative validation of a visual rating scale for frontal atrophy: associations with clinical status, APOE e4, CSF biomarkers and cognition. *Eur Radiol*. 2016;26(8):2597-610.
119. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol*. 1996;36(5):268-72.
120. Golomb J, Kluger A, Gianutsos J, Ferris SH, de Leon MJ, George AE. Nonspecific leukoencephalopathy associated with aging. *Neuroimaging Clin N Am*. 1995;5(1):33-44.
121. Rosano C, Aizenstein HJ, Wu M, Newman AB, Becker JT, Lopez OL, et al. Focal atrophy and cerebrovascular disease increase dementia risk among cognitively normal older adults. *J Neuroimaging*. 2007;17(2):148-55.
122. Gouw AA, Seewann A, Vrenken H, van der Flier WM, Rozemuller JM, Barkhof F, et al. Heterogeneity of white matter hyperintensities in Alzheimer's disease: post-mortem quantitative MRI and neuropathology. *Brain*. 2008;131(Pt 12):3286-98.

123. Black S, Gao F, Bilbao J. Understanding white matter disease: imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2009;40(3 Suppl):S48-52.
124. van Straaten EC, Harvey D, Scheltens P, Barkhof F, Petersen RC, Thal LJ, et al. Periventricular white matter hyperintensities increase the likelihood of progression from amnesic mild cognitive impairment to dementia. *J Neurol*. 2008;255(9):1302-8.
125. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*. 2009;72(4):368-74.
126. Fazekas F, Kapeller P, Schmidt R, Offenbacher H, Payer F, Fazekas G. The relation of cerebral magnetic resonance signal hyperintensities to Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 1996;142(1-2):121-5.
127. Frisoni GB, Bocchetta M, Chetelat G, Rabinovici GD, de Leon MJ, Kaye J, et al. Imaging markers for Alzheimer disease: which vs how. *Neurology*. 2013;81(5):487-500.
128. Manjón JV, Coupé P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Front Neuroinform*. 2016;10:30-.
129. Tanpitukpongse TP, Mazurowski MA, Ikhen J, Petrella JR. Predictive Utility of Marketed Volumetric Software Tools in Subjects at Risk for Alzheimer Disease: Do Regions Outside the Hippocampus Matter? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(3):546-52.
130. Jacobs HI, Van Boxtel MP, Jolles J, Verhey FR, Uylings HB. Parietal cortex matters in Alzheimer's disease: an overview of structural, functional and metabolic findings. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(1):297-309.
131. Voevodskaya O, Simmons A, Nordenskjöld R, Kullberg J, Ahlström H, Lind L, et al. The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2014;6(264).
132. Jahanshad N, Thompson PM. Multimodal neuroimaging of male and female brain structure in health and disease across the life span. *J Neurosci Res*. 2017;95(1-2):371-9.
133. Buckner RL, Head D, Parker J, Fotenos AF, Marcus D, Morris JC, et al. A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *Neuroimage*. 2004;23(2):724-38.
134. Tanpitukpongse TP, Mazurowski MA, Ikhen J, Petrella JR, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Predictive Utility of Marketed Volumetric Software Tools in Subjects at Risk for Alzheimer Disease: Do Regions Outside the Hippocampus Matter? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(3):546-52.
135. Magnin B, Mesrob L, Kinkingnehun S, Pelegrini-Issac M, Colliot O, Sarazin M, et al. Support vector machine-based classification of Alzheimer's disease from whole-brain anatomical MRI. *Neuroradiology*. 2009;51(2):73-83.
136. Zhang Y, Liu S. Analysis of structural brain MRI and multi-parameter classification for Alzheimer's disease. *Biomed Tech (Berl)*. 2018;63(4):427-37.
137. Kantarci K, Gunter JL, Tosakulwong N, Weigand SD, Senjem MS, Petersen RC, et al. Focal hemosiderin deposits and β -amyloid load in the ADNI cohort. *Alzheimers Dement*. 2013;9(5 Suppl):S116-S23.
138. Pfeifer LA, White LR, Ross GW, Petrovitch H, Launer LJ. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: the HAAS autopsy study. *Neurology*. 2002;58(11):1629-34.
139. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, Wilson RS, Bennett DA, Schneider JA. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol*. 2011;69(2):320-7.
140. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*. 2009;62(1):42-52.

141. Walker LC, Jucker M. Amyloid by default. *Nat Neurosci.* 2011;14(6):669-70.
142. Sanchez-Juan P, Ghosh PM, Hagen J, Gesierich B, Henry M, Grinberg LT, et al. Practical utility of amyloid and FDG-PET in an academic dementia center. *Neurology.* 2014;82(3):230-8.
143. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med.* 1995;36(7):1238-48.
144. Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology.* 2007;69(9):871-7.
145. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA.* 2001;286(17):2120-7.
146. Shaffer JL, Petrella JR, Sheldon FC, Choudhury KR, Calhoun VD, Coleman RE, et al. Predicting cognitive decline in subjects at risk for Alzheimer disease by using combined cerebrospinal fluid, MR imaging, and PET biomarkers. *Radiology.* 2013;266(2):583-91.
147. Marcus C, Mena E, Subramaniam RM. Brain PET in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clin Nucl Med.* 2014;39(10):e413-e26.
148. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med.* 2008;49(3):390-8.
149. Mosconi L, Berti V, Glodzik L, Pupi A, De Santi S, de Leon MJ. Pre-clinical detection of Alzheimer's disease using FDG-PET, with or without amyloid imaging. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(3):843-54.
150. Mosconi L, Tsui WH, Pupi A, De Santi S, Drzezga A, Minoshima S, et al. (18)F-FDG PET database of longitudinally confirmed healthy elderly individuals improves detection of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Nucl Med.* 2007;48(7):1129-34.
151. Bailly M, Destrieux C, Hommet C, Mondon K, Cottier JP, Beaufils E, et al. Precuneus and Cingulate Cortex Atrophy and Hypometabolism in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: MRI and (18)F-FDG PET Quantitative Analysis Using FreeSurfer. *BioMed research international.* 2015;2015:583931.
152. Berti V, Pupi A, Mosconi L. PET/CT in diagnosis of dementia. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1228:81-92.
153. Del Sole A, Malaspina S, Magenta Biasina A. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Funct Neurol.* 2016;31(4):205-15.
154. Rice L, Bisdas S. The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease-A systematic review. *Eur J Radiol.* 2017;94:16-24.
155. Huynh RA, Mohan C. Alzheimer's Disease: Biomarkers in the Genome, Blood, and Cerebrospinal Fluid. *Front Neurol.* 2017;8:102-.
156. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982;17(1):37-49.
157. Jack CR, Jr., Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):257-62.

158. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239-59.
159. Tentolouris-Piperas V, Ryan NS, Thomas DL, Kinnunen KM. Brain imaging evidence of early involvement of subcortical regions in familial and sporadic Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2017;1655:23-32.
160. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA.* 1994;271(13):1004-10.
161. Tucker-Drob EM, Johnson KE, Jones RN. The cognitive reserve hypothesis: a longitudinal examination of age-associated declines in reasoning and processing speed. *Dev Psychol.* 2009;45(2):431-46.
162. McDowell I, Xi G, Lindsay J, Tierney M. Mapping the connections between education and dementia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2007;29(2):127-41.
163. Seux ML, Thijs L, Forette F, Staessen JA, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, et al. Correlates of cognitive status of old patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur Vascular Dementia Project. *J Hypertens.* 1998;16(7):963-9.
164. Scherr PA, Hebert LE, Smith LA, Evans DA. Relation of blood pressure to cognitive function in the elderly. *Am J Epidemiol.* 1991;134(11):1303-15.
165. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study☆. *Neurobiol Aging.* 2000;21(1):49-55.
166. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet.* 1996;347(9009):1141-5.
167. Hanon O, Latour F, Seux ML, Lenoir H, Forette F, Rigaud AS. Evolution of blood pressure in patients with Alzheimer's disease: a one year survey of a French Cohort (REAL.FR). *J Nutr Health Aging.* 2005;9(2):106-11.
168. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, et al. Glucose Levels and Risk of Dementia. *N Engl J Med.* 2013;369(6):540-8.
169. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology.* 1999;53(9):1937-42.
170. Barbero-Camps E, Roca-Agujetas V, Bartolessis I, de Dios C, Fernandez-Checa JC, Mari M, et al. Cholesterol impairs autophagy-mediated clearance of amyloid beta while promoting its secretion. *Autophagy.* 2018;14(7):1129-54.
171. Mielke MM, Zandi PP, Sjogren M, Gustafson D, Ostling S, Steen B, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology.* 2005;64(10):1689-95.
172. Lahiri DK, Utsuki T, Chen D, Farlow MR, Shoab M, Ingram DK, et al. Nicotine reduces the secretion of Alzheimer's beta-amyloid precursor protein containing beta-amyloid peptide in the rat without altering synaptic proteins. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;965:364-72.
173. Dickerson TJ, Janda KD. A previously undescribed chemical link between smoking and metabolic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(23):15084-8.
174. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol.* 2007;166(4):367-78.
175. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(1):Cd011145.

176. Ferreira D, Cavallin L, Larsson EM, Muehlboeck JS, Mecocci P, Vellas B, et al. Practical cut-offs for visual rating scales of medial temporal, frontal and posterior atrophy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Intern Med*. 2015;278(3):277-90.
177. Kimura N, Nakama H, Nakamura K, Aso Y, Kumamoto T. Relationship between White Matter Lesions and Progression of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2013;3(1):96-101.
178. Gordon BA, Najmi S, Hsu P, Roe CM, Morris JC, Benzinger TLS. The effects of white matter hyperintensities and amyloid deposition on Alzheimer dementia. *NeuroImage: Clinical*. 2015;8:246-52.
179. Mimenza-Alvarado A, Aguilar-Navarro SG, Yeverino-Castro S, Mendoza-Franco C, Ávila-Funes JA, Román GC. Neuroimaging Characteristics of Small-Vessel Disease in Older Adults with Normal Cognition, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2018;8(2):199-206.
180. Claus JJ, Staekenborg SS, Roorda JJ, Stevens M, Herderschee D, van Maarschalkerweerd W, et al. Low Prevalence of Mixed Dementia in a Cohort of 2,000 Elderly Patients in a Memory Clinic Setting. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(3):797-806.
181. Rhodius-Meester HFM, Benedictus MR, Wattjes MP, Barkhof F, Scheltens P, Muller M, et al. MRI Visual Ratings of Brain Atrophy and White Matter Hyperintensities across the Spectrum of Cognitive Decline Are Differently Affected by Age and Diagnosis. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:117.
182. Perneczky R, Wagenpfeil S, Komossa K, Grimmer T, Diehl J, Kurz A. Mapping scores onto stages: mini-mental state examination and clinical dementia rating. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(2):139-44.
183. Schofield PW, Logroscino G, Andrews HF, Albert S, Stern Y. An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology*. 1997;49(1):30-7.
184. Schofield PW, Mosesson RE, Stern Y, Mayeux R. The age at onset of Alzheimer's disease and an intracranial area measurement. A relationship. *Arch Neurol*. 1995;52(1):95-8.
185. Jenkins R, Fox NC, Rossor AM, Harvey RJ, Rossor MN. Intracranial Volume and Alzheimer Disease: Evidence Against the Cerebral Reserve Hypothesis. *JAMA Neurology*. 2000;57(2):220-4.
186. Staff RT, Murray AD, Deary IJ, Whalley LJ. What provides cerebral reserve? *Brain*. 2004;127(Pt 5):1191-9.
187. van Loenhoud AC, Groot C, Vogel JW, van der Flier WM, Ossenkoppele R. Is intracranial volume a suitable proxy for brain reserve? *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):91-.
188. Baxter LC, Sparks DL, Johnson SC, Lenoski B, Lopez JE, Connor DJ, et al. Relationship of cognitive measures and gray and white matter in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2006;9(3):253-60.
189. Balthazar ML, Yasuda CL, Pereira FR, Pedro T, Damasceno BP, Cendes F. Differences in grey and white matter atrophy in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2009;16(4):468-74.
190. Guo X, Wang Z, Li K, Li Z, Qi Z, Jin Z, et al. Voxel-based assessment of gray and white matter volumes in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2010;468(2):146-50.
191. Migliaccio R, Agosta F, Possin KL, Rabinovici GD, Miller BL, Gorno-Tempini ML. White matter atrophy in Alzheimer's disease variants. *Alzheimers Dement*. 2012;8(5 Suppl):S78-87.e872.

192. Risacher SL, Saykin AJ, West JD, Shen L, Firpi HA, McDonald BC. Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Current Alzheimer research*. 2009;6(4):347-61.
193. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, et al. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*. 2007;130(Pt 7):1777-86.
194. Baron JC, Chetelat G, Desgranges B, Perchey G, Landeau B, de la Sayette V, et al. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2001;14(2):298-309.
195. Boxer AL, Rankin KP, Miller BL, Schuff N, Weiner M, Gorno-Tempini ML, et al. Cinguloparietal atrophy distinguishes Alzheimer disease from semantic dementia. *Arch Neurol*. 2003;60(7):949-56.
196. Matsumae M, Kikinis R, Morocz IA, Lorenzo AV, Sandor T, Albert MS, et al. Age-related changes in intracranial compartment volumes in normal adults assessed by magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 1996;84(6):982-91.
197. Silbert LC, Quinn JF, Moore MM, Corbridge E, Ball MJ, Murdoch G, et al. Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology*. 2003;61(4):487-92.
198. Nestor SM, Rupsingh R, Borrie M, Smith M, Accomazzi V, Wells JL, et al. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Brain*. 2008;131(Pt 9):2443-54.
199. Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 2002;58(12):1791-800.
200. Toniolo S, Serra L, Olivito G, Marra C, Bozzali M, Cercignani M. Patterns of Cerebellar Gray Matter Atrophy Across Alzheimer's Disease Progression. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:430-.
201. Moller C, Vrenken H, Jiskoot L, Versteeg A, Barkhof F, Scheltens P, et al. Different patterns of gray matter atrophy in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2013;34(8):2014-22.
202. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*. 2009;44(2):489-501.
203. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*. 1998;121 (Pt 4):561-79.
204. Braun DJ, Van Eldik LJ. In vivo Brainstem Imaging in Alzheimer's Disease: Potential for Biomarker Development. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:266-.
205. Takahashi J, Shibata T, Sasaki M, Kudo M, Yanezawa H, Obara S, et al. Detection of changes in the locus coeruleus in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: high-resolution fast spin-echo T1-weighted imaging. *Geriatrics & gerontology international*. 2015;15(3):334-40.
206. Grinberg LT, Rub U, Ferretti RE, Nitrini R, Farfel JM, Polichiso L, et al. The dorsal raphe nucleus shows phospho-tau neurofibrillary changes before the transentorhinal region in Alzheimer's disease. A precocious onset? *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2009;35(4):406-16.
207. Aggleton JP, Pralus A, Nelson AJD, Hornberger M. Thalamic pathology and memory loss in early Alzheimer's disease: moving the focus from the medial temporal lobe to Papez circuit. *Brain*. 2016;139(Pt 7):1877-90.
208. Carlesimo GA, Lombardi MG, Caltagirone C. Vascular thalamic amnesia: a reappraisal. *Neuropsychologia*. 2011;49(5):777-89.

209. Braak H, Braak E. Alzheimer's disease affects limbic nuclei of the thalamus. *Acta Neuropathol.* 1991;81(3):261-8.
210. de Oliveira MS, Balthazar ML, D'Abreu A, Yasuda CL, Damasceno BP, Cendes F, et al. MR imaging texture analysis of the corpus callosum and thalamus in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(1):60-6.
211. Pedro T, Weiler M, Yasuda CL, D'Abreu A, Damasceno BP, Cendes F, et al. Volumetric brain changes in thalamus, corpus callosum and medial temporal structures: mild Alzheimer's disease compared with amnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;34(3-4):149-55.
212. Yi HA, Moller C, Dieleman N, Bouwman FH, Barkhof F, Scheltens P, et al. Relation between subcortical grey matter atrophy and conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(4):425-32.
213. de Jong LW, van der Hiele K, Veer IM, Houwing JJ, Westendorp RG, Bollen EL, et al. Strongly reduced volumes of putamen and thalamus in Alzheimer's disease: an MRI study. *Brain.* 2008;131(Pt 12):3277-85.
214. Alderson T, Kehoe E, Maguire L, Farrell D, Lawlor B, Kenny RA, et al. Disrupted Thalamus White Matter Anatomy and Posterior Default Mode Network Effective Connectivity in Amnesic Mild Cognitive Impairment. 2017;9(370).
215. Raj A, Kuceyeski A, Weiner M. A network diffusion model of disease progression in dementia. *Neuron.* 2012;73(6):1204-15.
216. Nie X, Sun Y, Wan S, Zhao H, Liu R, Li X, et al. Subregional Structural Alterations in Hippocampus and Nucleus Accumbens Correlate with the Clinical Impairment in Patients with Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Parallel Combining Volume and Vertex-Based Approach. *Front Neurol.* 2017;8:399-.
217. Hilal S, Amin SM, Venketasubramanian N, Niessen WJ, Vrooman H, Wong TY, et al. Subcortical Atrophy in Cognitive Impairment and Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2015;48(3):813-23.
218. Wenzel JM, Rauscher NA, Cheer JF, Oleson EB. A role for phasic dopamine release within the nucleus accumbens in encoding aversion: a review of the neurochemical literature. *ACS Chem Neurosci.* 2015;6(1):16-26.
219. Carriere N, Besson P, Dujardin K, Duhamel A, Defebvre L, Delmaire C, et al. Apathy in Parkinson's disease is associated with nucleus accumbens atrophy: a magnetic resonance imaging shape analysis. *Mov Disord.* 2014;29(7):897-903.
220. Roh JH, Qiu A, Seo SW, Soon HW, Kim JH, Kim GH, et al. Volume reduction in subcortical regions according to severity of Alzheimer's disease. *J Neurol.* 2011;258(6):1013-20.
221. Coupé P, Manjón JV, Lanuza E, Catheline G. Lifespan Changes of the Human Brain In Alzheimer's Disease. *Sci Rep.* 2019;9(1):3998.
222. Cho H, Kim JH, Kim C, Ye BS, Kim HJ, Yoon CW, et al. Shape changes of the basal ganglia and thalamus in Alzheimer's disease: a three-year longitudinal study. *J Alzheimers Dis.* 2014;40(2):285-95.
223. Grahn JA, Parkinson JA, Owen AM. The cognitive functions of the caudate nucleus. *Prog Neurobiol.* 2008;86(3):141-55.
224. Madsen SK, Ho AJ, Hua X, Saharan PS, Toga AW, Jack CR, Jr., et al. 3D maps localize caudate nucleus atrophy in 400 Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy elderly subjects. *Neurobiol Aging.* 2010;31(8):1312-25.
225. Looi JC, Walterfang M, Styner M, Svensson L, Lindberg O, Ostberg P, et al. Shape analysis of the neostriatum in frontotemporal lobar degeneration, Alzheimer's disease, and controls. *Neuroimage.* 2010;51(3):970-86.

226. Scott SA, DeKosky ST, Sparks DL, Knox CA, Scheff SW. Amygdala cell loss and atrophy in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1992;32(4):555-63.
227. Poulin SP, Dautoff R, Morris JC, Barrett LF, Dickerson BC, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Res.* 2011;194(1):7-13.
228. Pini L, Pievani M, Bocchetta M, Altomare D, Bosco P, Cavedo E, et al. Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing research reviews.* 2016;30:25-48.
229. Sarazin M, Chauvire V, Gerardin E, Colliot O, Kinkingnehun S, de Souza LC, et al. The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *J Alzheimers Dis.* 2010;22(1):285-94.
230. Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology.* 2000;55(4):484-9.
231. Boccardi M, Bocchetta M, Ganzola R, Robitaille N, Redolfi A, Duchesne S, et al. Operationalizing protocol differences for EADC-ADNI manual hippocampal segmentation. *Alzheimers Dement.* 2015;11(2):184-94.
232. Yavuz BB, Ariogul S, Cankurtaran M, Oguz KK, Halil M, Dagli N, et al. Hippocampal atrophy correlates with the severity of cognitive decline. *Int Psychogeriatr.* 2007;19(4):767-77.
233. Apostolova LG, Thompson PM. Mapping progressive brain structural changes in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia.* 2008;46(6):1597-612.

8. ÖZET

HAFIF KOGNİTİF ETKİLENME VE ALZHEİMER HASTALARINDA BEYİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMESİ ÖZELLİKLERİNİN VE DAMARSAL RİSK FAKTÖRLERİNİN KLİNİK BULGULAR İLE İLİŞKİSİ

Giriş: Alzheimer hastalığı en sık görülen demans nedeni ve yaşlanan nüfusla sıklığı ve toplum üzerindeki yükü giderek artan bir halk sağlığı sorunudur. Hastalığa yol açan patofizyolojik süreç klinik bulgular ortaya çıkmadan yıllarca önce başlamaktadır. Hastalığın prelinik döneminden başlayarak saptanabilen, kolay uygulanabilir ve geçerliliği kanıtlanmış biyobelirteçlerin ortaya konması için çalışmalar sürmektedir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2016 Mayıs 2019 arasında değerlendirilmiş 18 bilişsel olarak normal kontrol (NK), 19 hafif bilişsel bozukluk (HBB) ve 37 Alzheimer hastalığı (AH) teşhisli olgunun yapısal beyin MRG'si retrospektif olarak değerlendirilmiş, görsel değerlendirme ölçekleri uygulanmış, yazılım vasıtasıyla kortikal ve subkortikal yapıların tam-otomatize segmentasyonu ve hacimsel ölçümleri niceliksel olarak yapılmış, damarsal risk faktörlerinin varlığı değerlendirilmiş ve bu değişkenlerin klinik demans şiddeti parametreleriyle ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada NK, HBB ve AH grupları arasında damarsal risk faktörlerinin varlığı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Görsel değerlendirme ölçeklerinden medial temporal atrofi, global atrofi ve posterior atrofi

skoru tanı grupları arasında anlamlı şekilde farklılık göstermiştir. Fazekas skorlaması ise AH'nin radyolojik değerlendirmesinde faydasız bulunmuştur. Volümetrik ölçümlerde; hipokampus, nükleus akumbens, amigdala ve lateral ventrikül hacmi, normal olgularla HBB ve AH hastalarını etkin şekilde ayırabilmiş ancak HBB ile AH hastalarını ayırmakta yetersiz kalmıştır. Volümetrik ölçümlerin MMSE ile negatif korelasyon gösterdiği ancak NK olguları dışarıda bırakıldığında bu korelasyonun ortadan kalktığı görüldü.

Sonuç: Tam-otomatize segmentasyon yazılımları ile volümetrik ölçümler AH tipi demansın radyolojik değerlendirmesinde, özellikle HBB ve AH hastalarının bilişsel olarak normal olgulardan ayırımında etkilidir.

Anahtar kelimeler: Alzheimer hastalığı, hafif bilişsel bozukluk, volümetrik MRG, biyobelirteç

9. SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN BRAIN MAGNETIC RESONANCE IMAGING FEATURES / VASCULAR RISK FACTORS AND CLINICAL FINDINGS IN MILD COGNITIVE DYSFUNCTION AND ALZHEIMER'S DISEASE PATIENTS

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia with increasing frequency and burden as the population is aging worldwide. The pathophysiological process begins many years before the disease becomes symptomatic. There are currently various efforts to validate biomarkers that could detect changes at the preclinical phase.

Method: A total of 74 patients were included in this study retrospectively who were examined between January 2016 and May 2019. Thirty seven patients were found to have AD, 19 amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and 18 had normal aging (NA). For each patient's magnetic resonance imaging (MRI); visual rating scales were applied, fully automated segmentation and volumetric measurements of cortical and subcortical structures were performed quantitatively by means of a software. Vascular risk profiles of the patients were documented. The relationship between clinical dementia parameters and MRI findings as well as vascular risk profiles were evaluated.

Results: Vascular risk profile differences of the patients with AD, aMCI and NA were insignificant. Visual rating scales of medial temporal atrophy, global atrophy and posterior atrophy showed significant differences between diagnostic

groups while Fazekas scale did not. As for the volumes of hippocampus, nucleus accumbens, amygdala and lateral ventricles in AD and aMCI groups, significant differences were found when compared with NA group. Volumetric differences of aMCI and AD groups were insignificant. Similarly, volumes of these brain areas had significant negative correlation with MMSE scores when NA group was included. Within aMCI and AD groups there was not any significant correlation.

Conclusion: Fully automated segmentation-volumetry is a useful method in the radiologic evaluation of AD, especially to differentiate aMCI/AD patients from cognitively normal ones.

Keywords: Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, MRI volumetry, biomarker

EKLER

Ek-1 Etik Kurul Kararı

Yazın ve Sayısı: 09.08.2019-E.9923 /



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Ölçme Değerlendirme Etik Alt Çalışma Grubu



Sayı : 91610558-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. Yahya KARAMAN
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Yahya KARAMAN, Emin Turgut TALI, Emetullah CİNDİL, Nesrin ERDOĞAN'dan oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Arş.Gör.Dr. Tuğberk Andaç TOPKAN'ın uzmanlık tez çalışması olan "*Hafif Kognitif Etkilenme ve Alzheimer Hastalığında Beyin Manyetik Rezonans Görüntülemesi Bulguları ve Damarsal Risk Faktörleri ile İlişkisi*" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Kurulumuzun 26.07.2019 tarih ve 08 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Mehtap ÇAKAN
Kurul Başkanı


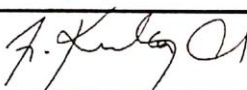
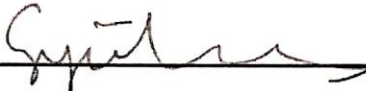
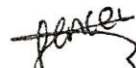
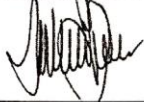


Araştırma Kod No: 2019-231

Ek: 1 Liste

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ÖLÇME DEĞERLENDİRME ETİK ALT ÇALIŞMA GRUBU
KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 26/07/2019

TOPLANTI SAYISI : 08

ADI-SOYADI	İMZA
Prof. Dr. Mehtap ÇAKAN Başkan	
Doç. Dr. İsmail KARAKAYA Başkan Yrd.	
Prof. Dr. Galip YÜKSEL	
Prof. Dr. İsmet YÜKSEL	KATILAMADI
Prof. Dr. Seçil ÖZKAN	KATILAMADI
Prof. Dr. Cevriye TEMEL GENCER	
Prof. Dr. C. Haluk BODUR	
Prof. Dr. İbrahim DOĞAN	KATILAMADI
Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ	
Doç. Dr. Zehra GÖÇMEN BAYKARA	KATILAMADI
Doç. Dr. Nihan KAFA	İZİNLİ
Doç. Dr. İlyas OKUR	
Doç. Dr. Necdet KARASU	KATILAMADI

Ek-2 Demografik veri toplama formu

Tarih:

İsim-soyisim:

Yaş:

Eğitim durumu:

İlk semptomların başlangıç tarihi:

Hipertansiyon (eğer varsa süresi):

Diyabetes mellitus (eğer varsa süresi):

Hiperlipidemi:

Koroner arter hastalığı:

Sigara (kaç yıldır-kaç paket):

Alkol kullanımı:

Obezite (Vücut kitle indeksi):

Kronik böbrek hastalığı:

Hipo-hipertiroidi:

Atriyal fibrilasyon:

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı:

Kullandığı tüm ilaçların listesi:

MMSE:

Klinik Demans Skoru:

Geriatrik Depresyon Ölçeği:

EK-3 Standardize mini mental durum testi

 GAZİ HASTANESİ	STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST	DOKÜMAN KODU	POL.YD.084
		YAYIN TARİHİ	13.09.2017
		REVİZYON NO	0
		REVİZYON TARİHİ	-
		SAYFA SAYISI	1/1

İsim:
Eğitim:
Cinsiyeti:

Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz. ()
Hangi mevsimdeyiz. ()
Hangi aydayız. ()
Bu gün ayın kaç. ()
Hangi gündeyiz. ()
Hangi ülkede yaşıyoruz. ()
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız. ()
Şu an bulunduğunuz semt neresidir. ()
Şu an bulunduğunuz bina neresidir. ()
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız. ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()

DİKKAT VE HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)


Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise) ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.
"Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan ()
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söyledigimi yapın.
"Masada duran kâğıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen"
Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan ()
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada) ()
e) Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın. (1 puan) ()
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ()



EK-3 Eğitimsizler için mini mental durum testi

 GAZİ HASTANESİ	EĞİTİMSİZLER İÇİN MİNİ MENTAL TEST (MMSE-E)	DOKÜMAN KODU	POL.YD.086
		YAYIN TARİHİ	13.09.2017
		REVİZYON NO	0
		REVİZYON TARİHİ	-
		SAYFA SAYISI	1/1

İsim:

Protokol:

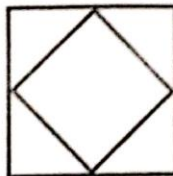
Eğitim:

Test Tarihi:

Cinsiyeti:

Doğum Tarihi:

ORYANTASYON (Her bir zaman için 10 saniye süre taniyin, her doğru için 1 puan, toplam 10 puan)			
A. Zaman	Puan	B. Mekan (Sadece tam doğru cevaba puan verin)	Puan
1. Hangi yıldayız?	-----	6. Hangi ülkede yaşıyoruz?	-----
2. Hangi mevsimdeyiz?	-----	7. Hangi kentteyiz?	-----
3. Bugün ayın kaı?	-----	8. Bulunduğunuz semtin adı nedir?	-----
4. Hangi gündeyiz?	-----	9. Bulunduğunuz bina neresidir?	-----
5. Şu an sabah mı, oğle mi, akşam mı?	-----	10. Bu binada kaçıncı kattayız?	-----
KAYIT-HAFIZASI (toplam 3 puan)			
Hastaya  kelime söyleyeceğinizi ve siz bitirdikten sonra bunları tekrarlamasını istediğinizi söyleyin. (20 saniye süre taniyin, her doğru isim için 1 puan verin, toplam 3 puan)			-----
Masa Bayrak Elbise			
DİKKAT-VE-HESAP (toplam 5 puan)			
Hastadan haftanın günlerini geriye doğru saymasını isteyin. (Örneğin "arşamba'dan önce salı gelir, ondan önce ne gelir?" gibi sorularla hastayı destekleyin.) (Hastanın toplam 5 günü sırasıyla doğru sayması gerekir, her doğru gün için 1 puan verin)			-----
HATIRLAMA (toplam 3 puan)			
Hastaya, biraz önce sorduğunuz  kelimenin neler olduğunu sorun. Sırası önemli olmaksızın her doğru cevap için 1 puan verin. (Cevap için 10 saniye süre taniyin)			-----
LİSAN (toplam 9 puan)			
A. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nelerdir? Hastaya etrafındaki nesnelere göstererek ne olduklarını sorun. (20 saniye süre taniyin, her doğru isim için 1 puan verin, toplam 2 puan)			-----
Kol saati ve Kalem			
B. Söyleyeceğiniz Şu cümleyi sizden sonra tekrar etmesini isteyin: "Eğer ve fakat istemiyorum." (Cevap için 10 saniye bekleyin. Tamamını doğru tekrarlırsa puan verin) Tam olarak tekrarlıyorsa 1 puan			-----
C. Sizi dikkatle dinlemesini ve söylediğinizi yapmasını isteyin. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen." (30 saniye süre taniyin, her doğru işlem için 1 puan verin, toplam 3 puan)			-----
D. Hastanın yüzünüze bakmasını ve yaptığının aynısını yapmasını isteyin. (Doğru işlem için 1 puan verin)			-----
E. Şimdi, hastanın eviyle ilgili bir Őeyler söylemesini isteyin. (30 saniye süre taniyin, anlamlı bir cümle için 1 puan verin)			-----
F. Hastadan göstereceğiniz Şeklin aynısını çizmesini isteyin. (1 dakika süre taniyin, kenar sayısı tam Şekil için 1 puan verin)			-----



Notlar:

Toplam Puan (0-30):
(Kesme Değer: 24) -----

KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME (CDR)

KLİNİK DEMANS DERECELENDİRME (CDR):	0	0.5	1	2	3
--	----------	------------	----------	----------	----------

	Bozukluk				
	Yok 0	Şüpheli 0.5	Hafif 1	Orta 2	Ciddi 3
Bellek	Bellek kaybı yok ya da hafif, belirsiz unutkanlık	Hafif aşikar unutkanlık; olayların kısmen hatırlanabilmesi; "selim" unutkanlık	Orta derecede unutkanlık; yakın dönem olayları için daha belirgin; unutkanlık günlük faaliyetleri engelliyor	Ciddi unutkanlık; yalnızca çok iyi öğrenilmiş materyal kalımsı; yeni materyal hızla kayboluyor	Ciddi unutkanlık; Yalnızca parçalar kalır
Oryantasyon	Tümüyle oryante	Zaman ilişkilerindeki hafif güçlük dışında tümüyle oryante	Zaman ilişkilerinde orta derecede güçlük; muayene yerini lamıyor; fakat dışarıda coğrafi dezoriyantasyonu olabilir	Zamanla ilişkilerinde ciddi güçlük; genellikle zamana, sıklıkla da mekana dezoriente	Yalnızca kişilere oryante
Yargılama & Sorun çözme	Günderlik sorunları çözüyor ve işe ve paraya ilişkin işlerin iyi bir şekilde üstesinden geliyor; geçmiş performansını ile ilişkili yargılamaları iyi	Sorunları çözmede, benzerliklerde ve farklılıklarda hafif bozukluk	Sorunları ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları kavramada orta düzeyde bozukluk; toplumsal yargılamaya genellikle korunmuştur	Sorunları ele almada, benzerlikleri ve farklılıkları kavramada ciddi düzeyde bozukluk; toplumsal yargılamaya genellikle bozuk	Yargılama yapamıyor ve sorun gözlemiyor
Ev Dışı Faaliyetler	İşte, alışverişte, gönüllü ve sosyal gruplarda her zamanki düzeyde bağımsız işlevsellik	Bu faaliyetlerde hafif bozulma	Bu faaliyetlerin bir kısmını halen sürdürse de bağımsız işlev göremiyor; yüzysel bir bakışla normal görünüyor	Ev dışında bağımsız işlevini tümüyle yitirmiş	Aile evinin dışındaki faaliyetlere götürülebiyecek kadar iyi görünüyor
Ev ve Hobiler	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgileri iyi korunmuş	Ev yaşamı, hobiler ve entelektüel ilgilerinde hafif bozulma	Evdeki işlemlerde hafif fakat aşikar bozukluk; güç ev işleri, daha karmaşık hobiler ve ilgiler terk edilmiş	Yalnızca bastı ev işleri devam ediyor; ilgiler son derece sınırlı; zayıf biçimde sürüyor	Evde önemli bir işlevi yok
Kişisel Bakım	Kendine bakımda tam yeterli		Gayrette getirmesi gerekiyor	Elbise giyme, hijyen, kişisel eşyalarının bakımı için yardıma ihtiyaç duyuyor	Kişisel bakım için çok fazla yardıma ihtiyaç duyuyor; sık idrar ve dışkı kaçıyor

Diğer nedenlere bağlı olan bozuklukları değil, yalnızca kognitif kayba bağlı olarak daha önceki alışıldık düzeyden gerilemeyi puanlayınız.

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Tuğberk Andaç

Soyadı: Topkan

Doğum yeri ve tarihi: Ankara / 07.09.1987

Eğitim:

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)	2005-2012
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi A.B.D.	2013
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği	2014-2016
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.B.D.	2016-halen

Yabancı dil: İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar: Türk Nöroloji Derneği

Bilimsel etkinlikler:

Yurt içi/yurt dışında katılan bilimsel toplantılar/kongreler/kurslar ve alınan sertifikalar:

1. 51. Ulusal Nöroloji Kongresi (27 Kasım - 3 Aralık 2015), Antalya
2. 13. Baş ağrısı Kış Okulu (10 - 12 Şubat 2017), İstanbul
3. 10. Klinik Nöroimmünoloji Sempozyumu (1-5 Nisan 2018), KKTC
4. Türkiye Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Sürekli Eğitim Semineri (22-23 Aralık 2018), Ankara
5. 55. Ulusal Nöroloji Kongresi (16 - 20 Kasım 2019) – Antalya

Yayımlanmış makaleleri:

1. Forced normalization: An overlooked entity in epileptic patients. Topkan A, Bilen S, Titiz AP, Eruyar E, Ak F. Asian Journal of Psychiatry. 2016;23:93-4.
2. Anti-NMDA receptor encephalitis: a neuropsychiatric entity. Topkan A, Bilen S, Eruyar E, Karadağ Y. Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences. 2016;29:286-289.
3. Nadir Bir Pontin Nöro-oftalmolojik Sendrom: Sekiz Buçuk Sendromu. Eruyar E, Mühürdaroğlu M, Topkan A, Titiz AP, Bilen Ş, Ak F. Türk Nöroloji Dergisi. Jun2017, Vol. 23 Issue 2, p67-69.

Bilimsel toplantı/kongrelerde yapılan sözel bildirimler/poster sunumları:

1. Hyperbaric oxygen therapy induced posterior reversible encephalopathy syndrome accompanied by Charles Bonnet's syndrome. A. Topkan, E. Eruyar, A.P. Titiz, Y. Karadag, S. Bilen, N. Oztekin, F. Ak. World Epilepsy Congress, 2015, İstanbul. (Poster)
2. Impact of individualised I-Wave periodicity TMS on cortical excitability. H. Turker, A. Topkan, Y. Savrun, Z. Gunendi, B. Cengiz. 4th Congress of the European Academy of Neurology, 2018. (poster)
3. A case of hemichorea induced by hyperglycemia. A. Topkan, Y. Sücüllü-Karadag, E. Eruyar, S. Bilen, N. Öztekin, F. Ak. 1st Congress of the European Academy of Neurology, Berlin, 2015. (poster)
4. A Case of Cerebral Manganism. A. Topkan, S. Bilen, E. Eruyar, Y. S. Karadag, N. Öztekin, F. Ak; 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen, 2016. (poster)
5. Kauda ekuina sendromu olarak prezente olan leptomeningeal karsinomatozis olgusu. A. Topkan, E. Eruyar, B. Özenç, Ş. Bilen, N. Öztekin, F. Ak. 51. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2015. (poster)
6. Levodopa cevaplı katatoni olarak prezente olan dopamin disregulasyon sendromu. A. Topkan, M. Mühürdaroğlu, Ş. Bilen, Y. S. Karadağ, E. Eruyar, N. Öztekin, F. Ak. 51. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2015. (poster)

7. Hafif Kognitif Bozukluk ve Erken Evre Alzheimer Hastalarında Yeni Oksidatif Stres Belirteci Olarak Thiol-Disülfit Dengesi, İskemi Modifiye Albümin ve Seruloplazminin Değerlendirilmesi. Y. Gündüztepe, N. Bukan, E. Zorlu, Y. Karaman, A. Topkan, N. Gürbüz, S. Neşelioğlu, Ö. Erel. 29. Ulusal Biyokimya Kongresi, 2018. (poster)
8. RRMS’de fingolimod tedavisinin üç yıllık izlemde etkinlik ve güvenilirlik verileri. T. Altıparmak, Y. Savrun, Ç. Çek, A. Topkan, B. Koçer. 55. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2019. (poster)

