

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dinlenim Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntülemeye Düşük Frekanslı
Dalgalanma Genliklerinin (ALFF) Anatomik Ölçümler ve Fonksiyonel Bağlantısallık
Bulguları ile Bağlılıklarının Araştırılması**

DR. MESUT CANLI

**DANIŞMAN
PROF. DR. TAMER DEMİRALP**

İSTANBUL-2021



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dinlenim Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntülemeye Düşük Frekanslı
Dalgalanma Genliklerinin (ALFF) Anatomik Ölçümler ve Fonksiyonel Bağlantısallık
Bulguları ile Bağlılıklarının Araştırılması**

DR. MESUT CANLI

**DANIŞMAN
PROF. DR. TAMER DEMİRALP**

İSTANBUL-2021

TEŞEKKÜR

Bu tezde ve uzmanlık eğitimimde çok fazla emeği olan, farklı alanlarda kendimi geliştirmemi her zaman destekleyen ve bilim insanı olarak örnek aldığım tez danışmanım Sayın *Prof. Dr. Tamer Demiralp*'e

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü sıkıntıda yardımcı olan ve bana yol gösteren Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı *Prof. Dr. Fatma Aytül Uyar*'a,

Elektrofizyoloji ve immünoloji konularındaki bilgi birikimlerini bana aktaran *Prof. Dr. Müge Devrim Üçok* ve *Prof. Dr. Güher Saruhan Direskeneli*'ye,

Uzmanlık eğitimime katkıda bulunan Fizyoloji Anabilim Dalının bütün öğretim üyelerine,

Aklıma takılan her türlü teknik soruda tüm içtenliğiyle cevaplayan, doktora derslerine tekrar tekrar girmeme izin veren ve eğlenceli muhabbetiyle eğitim hayatımı keyifli hale getiren *Dr. Öğr. Üyesi Ali Bayram*'a,

Tezdeki analizler için yardımlarını esirgemeyen, her türlü soruma bıkmadan cevap veren *Öğr. Gör. Dr. Elif Kurt, Dr. Gözde Kızılateş Evin, MSc. Emre Harı*'ya,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, her türlü sevincimi ve üzüntümü paylaştığım, iyi ki yollarımız kesişmiş dediğim asistan arkadaşlarım *Dr. Ogün Celal Kavcar, Dr. Abdülhamid Sağlam, Dr. Simay Yılmaz, Dr. Fatma Betül Kıvanç İnanöz, Dr. Onurhan Karatay, Dr. Nuh Yılmaz* ve *Dr. Ahmet Öztürk*'e,

Üniversite yıllarımın bana en güzel hediyeleri olan, güzel muhabbetleri ve iyi kalpleriyle içimi ısıtan can dostlarım *Dr. Selim Tanyolaç* ve *Av. Cansu Tanyolaç*'a

Her ne yaparsam yapayım her zaman yanımda olan, beni her zaman destekleyen, başarılarımda büyük payları olan annem *Seynur Canlı*, babam *Fazıl Canlı*, kardeşlerim *Muhammed Arda Canlı* ve *Yunus Emre Canlı* 'ya,

Karşılaştığım her türlü zorlukta yanımda olan ve beni her zaman destekleyen eşim *Sena Canlı*'ya

tüm kalbimle teşekkür ederim.

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	İV
İTHAF	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar LİSTESİ	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XV
ABSTRACT	XVI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Temelli Nörogörüntüleme Yöntemleri	4
2.1.1. Yapısal MRG	4
2.1.2. Fonksiyonel MRG	6
2.2. Dinlenim Durumu fMRG Analiz Yöntemleri	8
2.2.1. Fonksiyonel Bağlantısallık Analizleri	10
2.2.2. Bölgesel Analiz Yöntemleri	12
2.2.2.1. Bölgesel Homojenite	12
2.2.2.2. Düşük Frekanslı Dalgalanma Genliği (ALFF)	13
2.2.3. Fonksiyonel Bağlantısallık ve ALFF Arasındaki Temel Fark	15
2.3. Demans	16
2.4. Alzheimer Hastalığı.....	17
2.5. Alzheimer Hastalığının Etyolojisi	17
2.5.1. Kesin Risk Faktörleri.....	18
2.5.1.1. Yaş	18
2.5.1.2. Genetik.....	18
2.5.1.3. Down Sendromu	19
2.5.2. Muhtemel Risk Faktörleri.....	19
2.5.2.1. Cinsiyet.....	19
2.5.2.2. Düşük Eğitim Düzeyi	19
2.5.2.3. Depresyon	20
2.5.2.4. Kafa Travması	20
2.5.2.5. Hipertansiyon.....	21

2.5.2.6. Hiperkolesterolemi	21
2.5.3. Koruyucu Faktörler	22
2.5.3.1. Diyet	22
2.5.3.2. Fiziksel Aktivite	22
2.5.3.3. Statin.....	22
2.5.3.4. Antihipertansifler.....	23
2.5.3.5. Eğitim ve Mental Aktiviteler	23
2.6. Patofizyoloji	24
2.7. Alzheimer Hastalığının Klinik Özellikleri ve Evreleri.....	24
2.7.1. Preklinik Evre	25
2.7.2. Hafif Kognitif Bozukluk.....	25
2.7.3. AH Demansı	26
2.8. Alzheimer Hastalığının Biyobelirteçleri.....	26
2.9. Alzheimerda Yapısal MRG Ölçümlerinin Kullanımı	27
2.10. Alzheimerda Fonksiyonel MRG Ölçümlerinin Kullanımı	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Katılımcılar.....	31
3.2. Verilerin Toplanması.....	32
3.2.1. Kullanılan Manyetik Rezonans Cihazı	32
3.2.2. Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme Parametreleri	32
3.2.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Parametreleri	32
3.3. Manyetik Rezonans Görüntülerinin Analizi.....	32
3.3.1. Anatomik Manyetik Rezonans Görüntülerinin Analizi.....	33
3.3.1.1. Ön-işleme Adımları	33
3.3.1.2. İstatistiksel Analiz	33
3.3.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntülerinin Analizi	34
3.3.2.1. Ön-işleme Adımları	34
3.3.2.2. Gürültü Temizleme Aşaması	35
3.3.2.3. ALFF Değerlerinin Hesaplanması.....	35
3.3.2.4. ALFF Değerlerinin İstatistiksel Analizi	36
3.3.2.5. Fonksiyonel Bağlantısallık Hesaplamaları	37
3.3.2.6. Fonksiyonel Bağlantısallık Hesaplamalarının İstatistiksel Analizi	37
3.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme Analizi Sonuçlarının Görselleştirilmesi	38

4. BULGULAR	39
4.1. Demografik Bulgular.....	39
4.2. Klinik Testlerin Bulguları	39
4.3. Fonksiyonel Analiz Bulguları	40
4.3.1. REST Yazılımıyla Uygulanan ALFF Analizinin Bulguları	40
4.3.1.1. ALFF Grup Analizi Sonuçları	40
4.3.1.2. ALFF İkili Karşılaştırmalar	41
4.3.2. CONN Yazılımıyla Uygulanan ALFF Analizinin Bulguları.....	44
4.3.2.1. ALFF Grup Analiz Sonuçları	44
4.3.2.2. ALFF İkili Karşılaştırmalar	46
4.3.3. Fonksiyonel Bağlantısallık Bulguları	50
4.3.3.1. Sol anterior parahippokampal girusun fonksiyonel bağlantısallık bulguları.....	51
4.3.3.2. Sağ hippocampus fonksiyonel bağlantısallık bulguları	54
4.4. Anatomik Görüntüleme Bulguları.....	57
4.5. Fonksiyonel ve Anatomik Bulguların Örtüşmesi	64
5. TARTIŞMA	67
5.1. ALFF Bulgularının Değerlendirilmesi	67
5.2. CONN ve REST Yazılımları ile Uygulanan ALFF Analizlerinin Bulgularının Karşılaştırılması.....	71
5.3. VBM Bulgularının ALFF Bulguları ile İlintisinin Değerlendirilmesi	72
5.4. Fonksiyonel Bağlantısallık Bulgularının ALFF Bulguları ile İlintisinin Değerlendirilmesi	73
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	77
7. KAYNAKLAR.....	78

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1 Katılımcıların Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	31
Tablo 4-1 Demografik Bulgular	39
Tablo 4-2 Klinik Ölçek ve Nöropsikolojik Test Bulguları	40
Tablo 4-3 Gruplar arasında ALFF değerleri fark gösteren bölgeler	40
Tablo 4-4 AHD grubunda SKB grubuna göre yüksek ALFF değerine sahip olan bölgeler	42
Tablo 4-5 AHD grubunda HKB grubuna göre artmış ALFF değerine sahip olan bölgeler	43
Tablo 4-6 Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ALFF farkı bulunan bölgeler	45
Tablo 4-7 AHD grubunda SKB grubuna göre artmış ALFF değerine sahip bölgeler	47
Tablo 4-8 AHD grubunda HKB grubuna göre artmış ALFF değerine sahip bölgeler.....	48
Tablo 4-9 AHD grubunda HKB grubuna göre ALFF'nin azaldığı bölgeler.....	49
Tablo 4-10 Voksel temelli fonksiyonel bağlantısallığın F-test sonuçları	50
Tablo 4-11 Sol anterior parahippokampal girus bağlantısallığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan alanlar.....	51
Tablo 4-12 Sol anterior parahippokampal girusun fonksiyonel bağlantısallığının AHD grubunda SKB grubuna göre arttığı bölgeler	52
Tablo 4-13 Sol anterior parahippokampal girus fonksiyonel bağlantısallığının AHD grubunda HKB grubuna göre arttığı bölgeler.....	53
Tablo 4-14 Gruplar arasında sağ hippocampusun fonksiyonel bağlantısallığında fark bulunan bölgeler.....	55
Tablo 4-15 AHD grubunda SKB grubuna göre sağ hippocampus ile negatif bağlantısallığın arttığı bölgeler	55
Tablo 4-16 Üç grup arasında VBM analizinde gri madde yoğunluğu açısından anlamlı fark gösteren bölgeler	57
Tablo 4-17 AHD grubunun SKB grubuna göre anlamlı olarak gri madde yoğunluğunun azaldığı alanlar	60
Tablo 4-18 AHD grubunun HKB grubuna göre anlamlı olarak gri madde yoğunluğunun azaldığı alanlar	62

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1 Fonksiyonel Bağlantısallık ve ALFF Analizinin Farkı	16
Şekil 4-1 Gruplar arasında ALFF değerleri farklı bulunan birinci küme.....	41
Şekil 4-2 Gruplar arasında ALFF değerleri farklı bulunan ikinci küme	41
Şekil 4-3 AHD grubunda SKB grubuna göre artmış ALFF değerine sahip birinci küme	42
Şekil 4-4 AHD grubunda SKB grubuna göre artmış ALFF değerine sahip ikinci küme.....	43
Şekil 4-5 AHD grubunda HKB grubuna göre artmış ALFF değerine sahip birinci küme.....	44
Şekil 4-6 AHD grubunda HKB grubuna göre artmış ALFF değerine sahip ikinci küme	44
Şekil 4-7 Gruplar arasında ALFF farkı bulunan birinci küme	45
Şekil 4-8 Gruplar arasında ALFF farkı bulunan ikinci küme	46
Şekil 4-9 AHD grubunda SKB grubuna göre artmış ALFF değerlerine sahip birinci küme ...	47
Şekil 4-10 AHD grubunda SKB grubuna göre artmış ALFF değerlerine sahip ikinci küme ..	47
Şekil 4-11 AHD grubunda HKB grubuna göre artmış ALFF değerlerine sahip birinci küme	48
Şekil 4-12 AHD grubunda HKB grubuna göre artmış ALFF değerlerine sahip ikinci küme..	49
Şekil 4-13 AHD grubunda HKB grubuna göre ALFF değerinin azalmış olduğu küme.....	50
Şekil 4-14 Gruplar arasında sol anterior parahippokampal girusun fonksiyonel bağlantısallığında fark bulunan bölgeler	51
Şekil 4-15 Sol anterior parahippokampal girusun fonksiyonel bağlantısallığının AHD grubunda SKB grubuna göre arttığı bölgeler	52
Şekil 4-16 Sol anterior parahippokampal girusun AHD ve SKB grupları için ortalama bağlantısallık katsayıları.....	53
Şekil 4-17 Sol anterior parahippokampal girus fonksiyonel bağlantısallığının AHD grubunda HKB grubuna göre arttığı bölgeler.....	54
Şekil 4-18 Sol anterior parahippokampal girusun AHD ve HKB grupları için ortalama bağlantısallık katsayıları.....	54
Şekil 4-19 Gruplar arasında sağ hippocampusun fonksiyonel bağlantısallığında fark bulunan bölgeler.....	55
Şekil 4-20 AHD grubunda SKB grubuna göre sağ hippocampus ile negatif bağlantısallık artışı gösteren bölgeler	56
Şekil 4-21 Sağ hippocampusun AHD ve SKB grupları için ortalama bağlantısallık katsayıları	57
Şekil 4-22 Gruplar arasında gri madde yoğunluk farkı saptanan bölgeler.....	59

Şekil 4-23 AHD grubunun SKB grubuna göre anlamlı olarak gri madde yoğunluğunun azaldığı alanlar	62
Şekil 4-24 AHD grubunda HKB grubuna göre gri madde yoğunluğunun azaldığı alanlar	64
Şekil 4-25 AHD ve SKB grupları arasında anlamlı fark bulunan VBM ve ALFF sonuçlarının birlikte gösterilmesi	65
Şekil 4-26 AHD ve HKB grupları arasında anlamlı fark bulunan VBM ve ALFF sonuçlarının birlikte gösterilmesi	65



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AAL	Otomatik Anatomik Etiketleme Atlası (Automated Anatomical Labeling Atlas)
Aβ	Amiloid Beta
Aβ₄₀	Amiloid Beta 40
Aβ₄₂	Amiloid Beta 42
AH	Alzheimer Hastalığı
AHD	Alzheimer Hastalığı Demansı
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amiloid Prekürsör Protein
ALFF	Düşük Frekanslı Dalgalanma Genliği (Amplitude of Low-Frequency Fluctuation)
BBA	Bağımsız Bileşen Analizi
BOLD	Kan Oksijen Seviyesine Bağlı (Blood Oxygen Level Dependent)
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CDR	Klinik Demans Evreleme (Clinical Dementia Rating)
DBM	Deformasyon Temelli Morfometri (Deformation-based Morphometry)
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DICOM	Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim (Digital Imaging and Communications in Medicine)
DMN	Olağan Durum Ağı (Default Mode Network)
EPI	Eko-Planar Görüntüleme (Echo-Planar Imaging)
fALFF	Kesirli Düşük Frekanslı Dalgalanma Genliği (Amplitude of Low-Frequency Fluctuation)
FC	Fonksiyonel Bağlantısallık
FCSRT	Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlama Testi (Free and Cued Selective Reminding Test)

FCSRT-TSH Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlama Testi-Toplam Serbest Hatırlama

FDG F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz

FFT Hızlı Fourier Dönüşümü (Fast Fourier Transform)

fMRG Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

FOV Görüş Alanı (Field of View)

FSL Beyin Yazılım Kütüphanesinin Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain's Software Library)

FWE Family Wise Error

FWHM Yarı-Doruk Genişliği (Full Width at Half Maximum)

GLM Genel Doğrusal Model (General Linear Model)

GMS Geriatrik Mental Durum (Geriatric Mental State)

HKB Hafif Kognitif Bozukluk

HUBAL Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı

IQ Zeka Katsayısı (Intelligence Quotient)

KCC Kendall'ın Uyum Katsayısı (Kendall's Coefficient of Concordance)

mALFF Ortalama Düşük Frekanslı Dalgalanma Genliği (mean Amplitude of Low-Frequency Fluctuation)

MAP Mikrotübül Asosiye Proteinler

MMSE Mini-Mental Durum Muayenesi (Mini-Mental State Examination)

MNI Montreal Nöroloji Enstitüsü (Montreal Neurological Institute)

MRG Manyetik Rezonans Görüntüleme

NFY Nörofibriler Yumak

NIA-AA Ulusal Yaşlanma Enstitüsü ve Alzheimer Derneği (The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association)

NIFTI Nörogörüntüleme Bilişim Teknolojisi Girişimi (Neuroimaging Informatics Technology Initiative)

PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PIB	Pittsburgh bileşik B (Pittsburgh compound B)
PSEN1	Presenilin 1
PSEN2	Presenilin 2
rCBF	Bölgesel Serebral Kan Akışı (regional Cerebral Blood Flow)
rCBV	Bölgesel Serebral Kan Hacmi (regional Cerebral Blood Volume)
rCMRO₂	Metabolik Oksijen Tüketim Oranı (Rate of Metabolic Consumption of Oxygen)
ReHo	Bölgesel Homojenite (Regional Homogeneity)
REST	Dinlenim Durumu fMRG Veri Analiz Araç Kiti (Resting-State fMRI Data Analysis Toolkit)
ROI	İlgi Bölgesi (Region of Interest)
RSFA	Dinlenim Durumu Dalgalanma Genliği (Resting State Physiological Fluctuation Amplitude)
SBM	Yüzey Temelli Morfometri (Surface-based Morphometry)
SKB	Subjektif Kognitif Bozukluk (Subjective Cognitive Decline)
SPM	İstatistiksel Parametrik Haritalama (Statistical Parametric Mapping)
TE	Eko Zamanı (Time of Echo)
TFE	Turbo Alan Eko (Turbo Field Echo)
TIV	Toplam İntrakraniyal Hacim (Total Intracranial Volume)
TPMs	Doku Olasılık Haritaları (Tissue Probability Maps)
TR	Yineleme Zamanı (Time of Repetition)
VBM	Voksel Temelli Morfometri (Voxel-based Morphometry)

ÖZET

Canlı, M. Dinlenme Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntülemeye Düşük Frekanslı Dalgalanma Genliklerinin (ALFF) Anatomik Ölçümler ve Fonksiyonel Bağlantısallık Bulguları ile Bağlılıklarının Araştırılması. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2021.

Amaç: Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), beynin yapısal ve fonksiyonel olarak incelenmesine olanak tanıyan bir nörogörüntüleme tekniğidir. Bu tezde anatomik MRG bulguları ile dinlenme durumu fonksiyonel MRG'den (fMRG) elde edilen Düşük Frekanslı Dalgalanma Genliği (ALFF) ve fonksiyonel bağlantısallık (FC) bulgularının karşılaştırmalı analizi amaçlanmıştır. Bu amaçla, ilerleyici nörodejenerasyona yol açan Alzheimer Hastalığı'nda üç yöntemin bulgularının birbirini tamamlayıcı özellikleri araştırılmıştır.

Hastalar ve yöntem: Karşılaştırılan nörogörüntüleme yöntemleri, 33 Subjektif Kognitif Bozukluk (SKB), 34 Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) ve 21 Alzheimer Hastalığı Demansı (AHD) tanılı hastanın verileri üzerinde değerlendirilmiştir. Anatomik MRG'ye voksel temelli morfometri (VBM) analizi uygulanarak gri madde yoğunlukları elde edilmiştir. Fonksiyonel MRG verisine ise ALFF ve istatistiksel anlamlı ALFF farkı gösteren bölgelerden yola çıkarak tohum temelli FC analizi uygulanmıştır.

Bulgular: AHD grubunda HKB ve SKB gruplarına göre bilateral temporal, frontal, limbik ve serebellar alanlarda gri madde yoğunluğu azalması, ALFF ölçümünde ise sol hippokampus, sol parahippokampal girus, sol amigdala, sağ hippokampus ve sol superior temporal kutupta istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır. Yüksek ALFF saptanan alanların gri madde yoğunluğunda en fazla azalma görülen alanlarla örtüşmesi nörodejenerasyonun yerel nöral aktivitede artışa yol açtığını göstermektedir. ALFF'nin arttığı sol parahippokampal girusta çevre alanlarla FC artışı, sağ hippokampusta ise sol frontal bölgeler ile negatif bir FC saptanmıştır.

Sonuçlar: Nöron kaybının nöral aktivitede azalmadan çok artışa yol açması ve iki hemisferin nöral aktivitesini arttıran medyal temporal alanlarının fonksiyonel bağlantısallığının birbirine zıt yönde değişmesi, üç MRG ölçütünün entegratif değerlendirilmesinin nöropsikiyatrik bozuklukların altında yatan süreçlere ilişkin daha kapsamlı yorumlara ulaşma olanağı sunduğunu ortaya koymaktadır.

ABSTRACT

Canli, M. Investigation of the relationship of amplitude of low frequency fluctuation (ALFF) with anatomical measurements and functional connectivity findings in resting state functional magnetic resonance imaging. Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Department of Physiology. Medical Specialty Thesis. İstanbul. 2021

Objective: Magnetic Resonance Imaging (MRI) is a neuroimaging technique that allows us to examine the brain structurally and functionally. This thesis aims the comparative analysis of the anatomic MRI findings and the findings of the Amplitude of Low Frequency Fluctuation (ALFF) and functional connectivity (FC) analyses carried out on resting-state functional MRI (fMRI) measurements. For this purpose, complementary features of the three methods have been investigated on Alzheimer's Disease that results to a progressive neurodegeneration.

Patients and Methods: Neuroimaging methods have been evaluated and compared on 33 Subjective Cognitive Impairment (SCI), 34 Mild Cognitive Impairment (MCI) and 21 Alzheimer's Disease Dementia (ADD) patients. Gray matter intensities were obtained by performing voxel-based morphometry (VBM) analyses on anatomical MRI data. Functional MRI data were analyzed by applying ALFF measurements and seed-based FC analyses based on areas of statistically significant ALFF differences.

Results: Gray matter intensities decreased in the ADD group compared to the MCI and SCI groups in bilateral temporal, frontal, limbic and cerebellar areas, while ALFF values significantly increased in the left hippocampus, left parahippocampal gyrus, left amygdala and right hippocampus. Overlapping areas of high ALFF and largest gray matter loss indicates that the neurodegeneration leads to increase in local neural activity. On the other hand, left parahippocampal gyrus displayed a high FC with the neighboring areas in contrast to the negative FC between right hippocampus and left frontal regions, whereby both structures displayed high ALFF.

Conclusions: Although both display increased neural activity, increase rather than decrease of the neural activity in the areas with highest neuronal loss and changes of the functional connectivity of the medial temporal lobes of both hemispheres in opposite directions show that integrated analyses of three MRI metrics provides opportunity to interpret neural processes underlying neuropsychiatric disorders in a more extensive manner.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), klinikte tanı ve takip amacıyla yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Nörogörüntüleme bağlamında gri madde, ak madde ve serebrospinal sıvının kolaylıkla ayrıştırılmasına olanak sağlayan anatomik MRG ölçümleriyle beynin yapısal özellikleri detaylı ve nicel ölçütlerle incelenebilir. Nöron gövdelerinin yer aldığı gri maddenin nicel değerlendirmesinde (kantifikasyonunda) kullanılan başlıca MRG parametreleri korteks kalınlığı, kortikal yüzey alanı, kortikal ve subkortikal yapıların hacimleri ve gri madde yoğunluğu (intensitesi) olarak özetlenebilir. Özellikle gruplar arası karşılaştırmalarda bu yaklaşımlar arasından Voksel Temelli Morfometri (İng.: Voksel Based Morphometry, VBM) yaklaşımı tercih edilmektedir. VBM analizinde yapısal MRG’de ölçülen her hacim birimindeki (voksel) gri madde konsantrasyonu gruplar arasında karşılaştırılır. Bu nedenle, beyin yapılarının sınırlarının araştırmacı tarafından öznel kriterlere göre çizilmesi veya atlas tabanlı yöntemlerle ilgi alanlarının belirlenerek gri maddenin sadece bu alanlar içinde nicelleştirilmesi gibi yöntemlere kıyasla VBM anatomik özellikleri farklı olan beyin bölgeleri için tarafsız bir değerlendirmeye olanak sağlar ¹.

Bunun yanında, MRG’de kan oksijen seviyesine bağlı (İng.: Blood Oxygen Level Dependent, BOLD) sinyallerin kaydedilebilmesi sayesinde günümüzde fonksiyonel MRG (fMRG) ölçümleriyle nöronal işlevler de in vivo olarak takip edilebilmektedir. Bir zemin aktivitesi üzerinde çeşitli duysal uyarım ve bilişsel veya motor görevler sırasında ortaya çıkan BOLD değişimleri 1990’lardan bu yana beynin işlevsel görüntülerini elde etmek için başvurulan bir yöntemdir. Bunun yanında herhangi bir duysal, bilişsel veya kognitif ödeve angaje olmadığı durumda da vücuttaki kan akımının büyük bir kısmını kullanan beynin dinlenme durumundaki BOLD sinyallerinin incelenmesi de kritik önem taşır ². Ayrıca, dinlenme durumu ölçümleri, hastanın deneye aktif katılımını gerektirmediği, özel ekipmanlar gerektirmeden herhangi bir klinik MRG cihazında gerçekleştirilebildiği ve hasta popülasyonlarında kolaylıkla yinelenilebildiği için klinik tanı veya takip parametreleri geliştirmek açısından daha iyi olanaklar sunmaktadır.

Bu çerçevede, 2000’lerden bu yana dinlenme durumu fMRG verileri üzerinde gerçekleştirilen fonksiyonel bağlantısallık analizleri sağlıklı ve hasta gruplarında sıklıkla kullanılan fonksiyonel nörogörüntüleme yaklaşımını oluşturmaktadır. Fonksiyonel bağlantısallık, birden fazla farklı beyin bölgesine ait olan BOLD sinyalleri arasındaki zamansal korelasyonu ölçmektedir. Farklı beyin bölgelerinden elde edilen sinyaller zamansal olarak ne

kadar benzeşiyor ise bu bölgeler arasında o kadar güçlü bir fonksiyonel bağlantısallık olduğu düşünülmektedir. Fonksiyonel bağlantısallık analizleriyle beyin bölgeleri arasındaki iletişimde ortaya çıkan değişimler tespit edilebilse de bu yöntemle hangi bölgenin etkilendiği ve o bölgedeki nöral aktivasyonun seviyesi hakkında bilgi edinilemez. Bu noktada BOLD sinyalinin bölgesel özelliklerinin ele alındığı analiz yöntemleri önem kazanır. Bölgesel analiz yöntemlerinden biri olan Düşük Frekanslı Dalgalanma Genliği (Amplitude of Low-Frequency Fluctuation, ALFF) ile beyinde nöral metabolizmanın arttığı aktivasyon bölgeleri gösterilebilir.

ALFF hesaplanmasında CONN (www.nitrc.org/projects/conn)³, AFNI (İng.: Analysis of Functional NeuroImages) (<https://afni.nimh.nih.gov>)⁴, REST ⁵(<http://www.restfmri.net>) ve DPARSF ⁶ gibi birçok farklı yazılım paketi kullanılmaktadır. Genel hatlarıyla ortak analitik adımlar içerseler de bazı veri ön işleme vb. süreçler açısından farklar içeren bu yazılımların bulgular üzerindeki etkileri karşılaştırmalı olarak ortaya konmamıştır.

Bu tezin temel amacı, beyinde anatomik MRG görüntülerinden elde edilen yapısal değişkenler ile dinlenim durumu fMRG kayıtlamalarıyla elde edilen ALFF ve fonksiyonel bağlantısallık bulguları arasındaki uyum ve farklılaşmayı, bu çerçevede bu yöntemlerin eşzamanlı kullanımı ile elde edilebilecek birbirini tamamlayıcı özelliklerini araştırmaktır. Bu amaçla, beyinde progresif yapısal dejenerasyona ve aynı zamanda yukarıda sözü edilen iki fMRG analizinde de anlamlı değişimlere yol açtığı bilinen Alzheimer hastalığını bir doğal deneysel koşul olarak ele alıp, her üç yöntem arasındaki benzerlikler, farklar ve tamamlayıcı özelliklerin ortaya çıkarılması hedeflenmiştir.

Alzheimer hastalığındaki (AH) nöronal dejenerasyon, gri madde yoğunluğu ölçümüyle anatomik ve fMRG ile de fonksiyonel olarak incelenebilir. Alzheimer hastalarında nörodejenerasyon, amiloid ve tau birikimlerine bağlı olarak beyinde çeşitli anatomik değişiklikler olabilmektedir. Bunların bir kısmı yapısal MRG görüntülerini inceleyen deneyimli nörolog ve radyologlar tarafından tespit edilebilir, fakat bu genellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde olmaktadır. Son yıllarda MRG teknolojisinin gelişmesi, bu alanda çalışan donanımlı araştırmacı sayısının artması, nicel analiz programlarının yaygınlaşması ve diğer birçok ilerleme sayesinde daha erken aşamadaki daha küçük değişimlerin fark edilmesi mümkün olmuştur.

AH'de hatırlama güçlüğü, ilgisizlik ve depresyon erken dönemde görülen klinik belirtiler iken ilerleyen dönemlerde iletişim ve yönelim bozukluğu, kafa karışıklığı, muhakeme yeteneğinin zayıflaması, davranış değişiklikleri ve son olarak da konuşma, yutma ve yürüme

gibi temel işlevlerde bozulmalar görülür. Kişide bu değişikliklerin görülmesi akut bir süreçten çok son evrede kişinin tamamen yatağa bağlı kaldığı kronik bir süreçtir ⁷.

Jack ve arkadaşlarının 2010 yılında önerdikleri ve sonrasında oldukça popüler hale gelen AH modeline göre klinik olarak demans görülmesinden çok daha önce beyinde amiloid beta ($A\beta$), tau aracılı nöronal hasar ve yapısal değişimler oluşmaya başlar ⁸. 20-30 sene öncesine kadar yapısal beyin değişiklikleri ancak beynin ölüm sonrası incelenmesi ile tespit edilebilirken günümüzde MRG sayesinde in vivo olarak hastalık sürecinde etkilenen yapısal ve işlevsel değişimler gözlenebilmektedir.

Yukarıda açıklanan çerçevede, bu tezde Alzheimer hastalığı bir model olarak kullanılmış, beyinde meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişimlerin birbiriyle olan ilintileri, farklı ALFF analiz yaklaşımlarının çalışma sonuçlarını nasıl etkilediği ve en önemlisi bu analiz yaklaşımlarının birbirlerini tamamlayıcı yönleri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

MRG temelli yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme yaklaşımlarının karşılaştırmalı analizini hedeflediğimiz bu tezde, aşağıdaki bölümlerde önce yapısal ve çeşitli işlevsel MRG ölçüm ve analiz yöntemleri, özellikle klinik kullanım açısından daha avantajlı görünen dinlenim durumu fMRG ölçüm ve analiz yöntemleri, güncel literatür bilgileri ışığında tanıtılacaktır. Bunun ardından bu yöntemlerin karşılaştırılmasında model olarak ele alınacak olan Alzheimer hastalığının patofizyolojisi, risk faktörleri, klinik özellikleri, tanısı ve Alzheimer hastalığıyla ilgili mevcut nörogörüntüleme literatürü özetlenecektir.

2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Temelli Nörogörüntüleme Yöntemleri

MRG, iyonlaştırıcı olmayan elektromanyetik radyasyon kullanarak vücut içi yapıların görüntülenmesini sağlayan non-invaziv bir görüntüleme tekniğidir. MRG, birden çok kontrast parametresine dayanan çok iyi düzeydeki yumuşak doku kontrastları, iki boyutlu veya üç boyutlu görüntü sunması gibi gelişmiş özellikleri sayesinde tıp ve araştırma alanındaki popülerliğini korumaktadır ⁹.

MRG, lezyon veya yapısal değişikliklerin görüntülendiği ve bu değişikliklerin çoğu kez görsel incelemeye dayalı olarak ele alındığı bir modaliteydi. Fakat gelişen teknolojiyle elde edilen görüntülerdeki çözünürlüğün, bilgisayar işlemci güçlerinin, MRG cihazlarının yaygınlığının artması, MRG görüntüleri üzerinde çeşitli analizlere izin veren yazılım paketlerinin sunulması ve MRG'nin anatomi dışında fonksiyonel görüntülenmeye de izin vermesi gibi bu alandaki çeşitli gelişmeler ile birlikte MRG araştırma alanında da oldukça sık kullanılan bir nörogörüntüleme yöntemi haline gelmiştir. MRG'nin nörogörüntüleme alanında kullanımı anatomik (yapısal) ve fonksiyonel MRG olarak iki ana başlığa ayrılabilir.

2.1.1. Yapısal MRG

Konvansiyonel anatomik MRG, klinik alanda çeşitli hastalıkların tanısı için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Yapısal MRG, statik olarak anatomik bilgi sağlar. T1 ve T2 sekansları neredeyse tüm klinik MR protokollerinde kullanıldığı için patolojik süreçler, anatomik konum, kontrast artışı ve morfolojik özelliklere ek olarak T1 ve T2 sinyali açısından da tanımlanır ¹⁰.

Anatomik MRG'deki değişiklikler klinikte çoğunlukla gözle tespit edilmektedir. Fakat son 20 yılda yapısal MRG analizinde çeşitli otomatik analiz tekniklerinin ortaya çıkmasıyla beyindeki atrofinin görsel olarak belirlenecek kadar ilerlemesinden önce beyin anatomisindeki küçük farklılıklar saptanabilmektedir. Bu teknikler sayesinde beyinde gözle algılanamayacak

düzeydeki küçük morfolometrik değışimler saptanabilir ve beyin, objektif ve otomatik bir biçimde hızlıca değeriendirilebilir ⁹.

Beyin, ak madde, gri madde ve beyin omurilik sıvısı (BOS) olmak üzere başlıca üç yapıdan oluşmaktadır. Ak madde, nöronların aksonlarından oluşurken gri madde ise nöronların gövdelerini ve dendritik uzantılarını içerir. İnsan beyni, birçok kıvrım ve fissürden oluşan kompleks bir organdır. İnsan beyninin dışı gri madde yapısı olan serebral korteksten oluşur. Beyinde gerçekleşen nöral aktivite ile fonksiyonel işlemler, çeşitli nükleusları oluşturan derin gri madde yapılarında ve 2-5 mm kalınlığındaki kortekste meydana gelir ¹¹. Bu sebeple gri maddenin çeşitli yöntemlerle incelenmesi, araştırmacıya hem normal zihinsel süreç hem de çeşitli hastalıklar hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Gri madde kantifikasyonu için gri maddenin kalınlığı, yüzey alanı, gri madde hacimleri veya gri madde yoğunluğu ölçülebilir.

Korteks kalınlığının ölçümü hem normal beyin gelişiminin izlenmesinde hem de çeşitli nörodejeneratif ve psikiyatrik bozukluklarının araştırılmasında kullanılmaktadır. Kortikal kalınlığın azalması genellikle bölgesel olarak spesifik olduğu için atrofinin ilerlemesi hastalığının gelişimi ve nedenleri hakkında bilgi verebilir. Kortikal kalınlık ölçümünün doğru şekilde yapılabilmesi gri madde, ak madde ve pial yüzeylerin konumu ile yönünün doğru olarak bilinmesine bağlı olduğu için oldukça zorlu bir süreçtir ¹². Korteks kalınlığı ölçümü için günümüzde en sık kullanılan ücretsiz yazılım paketleri FreeSurfer (surfer.nmr.mgh.harvard.edu, ¹³) ve CAT12 (Computational Anatomy Toolbox, neuro.uni-jena.de/cat/, ¹⁴)'dir.

FreeSurfer, beyinin kapsamlı ve otomatik analizini sağlayan güçlü araçlar paketidir. FreeSurfer'in temel mantığı otomatikleştirilmiş, sağlam, doğru ve nispeten kullanımı da kolay olan bir görüntü analiz aracı geliştirmektir ¹⁵. FreeSurfer, hem gri ve ak maddenin hem de pial yüzeylerin topolojik ve geometrik olarak doğru modellerinin yeniden yapılandırmasını, kortikal kalınlık, yüzey alanı ve katlanma (İng.: folding) hesaplamasını gerçekleştirebilir ¹⁶.

CAT12, SPM12 (İng.: Statistical Parametric Mapping, İstatistiksel Parametrik Haritalama, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>)'yi kullanarak çalışan hesaplamalı anatomi sağlayan bir araç kutusudur ¹⁷. Voksel temelli morfolometri (VBM), yüzey temelli morfolometri (İng.: surface-based morphometry, SBM), deformasyon temelli morfolometri (İng.: deformation-based morphometry, DBM) ve bölge veya etiket (İng.: label) temelli morfolometri gibi çeşitli morfolometrik hesaplamaların yapılmasında kullanılabilir. CAT araç kutusu, Jena Üniversitesindeki Christian Gaser ve Robert Dahnke tarafından geliştirilmiştir (neuro.uni, ¹⁸).

Gri madde yoğunluğu, voksel temelli analiz yöntemleri ile incelenebilen anatomik bir parametredir. Aynı üç boyutlu koordinat sistemine taşınmış olan beyinlerde her bir vokselin yoğunluğu hesaba katılarak bir gri madde yoğunluğu hesaplanabilir. Bu hesaplamada kullanılan yaklaşımlardan en iyi bilinenlerden biri VBM'dir. VBM, en basit şekliyle iki grup arasında gri madde konsantrasyonlarının voksel temelli bir karşılaştırılmasıdır ¹. VBM, voksel temelli bir yöntem olup tüm beyindeki anormalliklerin istatistiksel olarak değerlendirilmesini ve lokalizasyonlarının tespit edilmesini sağlar ¹⁹. VBM metodunun önemi, beyindeki belirli bir anatomik yapıya taraflı (İng.: biased) olmaması ve beyindeki anatomik farklılıkları objektif ve kapsamlı bir şekilde değerlendirebilmesidir ¹.

2.1.2. Fonksiyonel MRG

Nöron aktivitelerine bağlı olarak dokularda metabolik değişiklikler olur. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (İng.: functional Magnetic Resonance Imaging, fMRG) ise metabolik değişiklikler sonucu oluşan dinamik değişikliklerin görüntülenmesini sağlayabilir ²⁰. fMRG ilk kullanılmaya başladığı zamanlarda kişilere çeşitli kontrast ajanlar verilerek çekimler yapılmıştır. 1991 yılında Belliveau ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada katılımcılara intravenöz olarak gadolinyum kontrast maddesi verilip fotik stimülasyon uygulandığı sıradaki fMRG verileri toplanmıştır. Çalışmanın sonucunda fotik stimülasyonlar sırasında primer vizüel korteks alanının kan akımında lokalize artış gözlenmiştir ²¹. Kontrast madde dışarıdan ekzojen olarak verildiği için sağlıklı kişilerde, çocuklarda ve kontrast maddeye karşı alerjisi olanlarda bu tür çekimlerin yaygın şekilde kullanılması zordur. Bu yüzden endojen bir madde olan deoksihemoglobinin kontrast olarak kullanılabileceğinin keşfi, fMRG'nin bugünkü konuma gelip yaygınlaşmasını sağlayan önemli bir dönüm noktası olmuştur.

Kandaki oksijen miktarı azalıp paramanyetik olan deoksihemoglobin miktarı arttığı zaman görüntü kontrastı da artar. Bu kontrast gradyan-eko görüntüsünde görülebilirken, spin-ekoda görülmez ²². Bu kontrasta kan oksijen seviyesine bağlı (İng.: Blood Oxygen Level Dependent, BOLD) kontrast denir ve bu kontrastın kaynağı diamanyetik olan oksihemoglobinin oksijeni bırakması ile oluşan deoksihemoglobinin paramanyetik özellikte oluşudur ^{23,24}. Burada karıştırılmaması gereken bir konu, BOLD kontrastının gadolinyum anlamındaki kontrast olmadığıdır. Sadece oksi ve deoksihemoglobin moleküllerine ait manyetik özelliklerin farklılığından kaynaklı oluşan kontrasttır ²⁵. Beyinde fonksiyonel aktivasyon MRG'de doku perfüzyonunun doğrudan ölçümleri, kan hacmi değişiklikleri veya oksijen konsantrasyonundaki değişiklikler ile tespit edilebilir iken şu anda BOLD kontrast mekanizması en sık kullanılan tekniktir ²⁶.

BOLD kontrastı kullanılarak yapılan nöronal aktivite çıkarımları, temelde hemodinamik değişimler ile ilişkilidir. BOLD kontrastındaki değişimler oksihemoglobinden ziyade deoksihemoglobin miktarına bağlı olduğu için deoksihemoglobin miktarını değiştiren etkenler BOLD kontrastını ve sonuçta fMRG’de elde edilen sinyalleri değiştirir. Bu etkenler, lokal metabolik oksijen tüketim oranı (İng.: rate of metabolic consumption of oxygen, $rCMRO_2$), bölgesel serebral kan hacmi (İng.: regional cerebral blood volume, $rCBV$) ve bölgesel serebral kan akışı (İng.: regional cerebral blood flow, $rCBF$) olmak üzere üç tane fizyolojik parametredir. Nöral aktivitedeki artışa bağlı olarak bu üç parametrede de artış görülür ve deoksihemoglobin miktarı düşer²⁷. Deoksihemoglobinin düşmesi ise BOLD sinyalinin artışı ile sonuçlanır²⁸. Bu mekanizmalardan yola çıkarak BOLD sinyalinin nöronal aktiviteyi dolaylı da olsa yansıttığı söylenebilir.

BOLD sinyalinin metabolik değişikliklerle olan ilişkisi dışında nöronlardaki elektriksel aktivite ile olan ilişkisinin aydınlatılması fMRG çalışmalarının daha iyi yorumlanmasını sağlayabilir. BOLD sinyali ve nöronlardaki elektriksel aktivite arasındaki ilişki oldukça tartışmalı bir konudur. Logothetis’in 2001 yılında maymunlarda eş zamanlı fMRG ve intrakortikal kayıt aldığı çalışma bu konu hakkındaki en önemli çalışmalardan biridir. Çalışmada yerel alan potansiyelleri (İng.: Local Field Potential) ve çoklu ünite (İng.: multi-unit) kayıtları incelenmiştir²⁹. Yerel alan potansiyelleri büyük ölçüde o bölgede yer alan nöronların zar potansiyellerinde ortaya çıkan eşik altı veya postsinaptik potansiyelleri yansıtırken çoklu ünite kayıtları ise bir grup nöronun toplam ateşleme sıklıklarını yansıtır³⁰⁻³⁵. Logothetis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucunda yerel alan potansiyelleri BOLD yanıtlarını tahmin etmede çoklu ünite kayıtlarına göre daha iyi olarak bulunmuş ve BOLD kontrastının nöronların ateşleme sıklığından ziyade sinaptik alandaki intrakortikal işlemi yansıttığı çıkarımı yapılmıştır²⁹.

fMRG, kabaca görev temelli (İng.: task-based) ve dinlenim durumu (İng.: resting state) fMRG olmak üzere iki ana kategoriye ayrılabilir. EEG terminolojisinden bilinen süregiden aktivite ve olaya ilişkin potansiyel kabaca dinlenim durumu ve görev temelli fMRG ile aynı temellere dayanır. Görev temelli fMRG’de görsel, işitsel, motor ve/veya kognitif alanlar ile ilgili görevler verilerek o sırada beyinde meydana gelen değişimler saptanırken dinlenim durumunda ise dışarıdan uyarın verilmeksizin veya bir uyarınla ilişkilendirilmiş herhangi bir görev olmaksızın ortaya çıkan değişimler saptanır. Dinlenim durumunda motor korteksler arasında düşük frekanslı (< 0.1 Hz) salınımların senkronizasyonu gösterilmesine³⁶ kadar temel seviye aktivitesi gürültü olarak değerlendirilip sadece görev temelli fMRG çalışmaları yapılyordu. Fakat Biswal tarafından dinlenim durumundaki aktivitelerin önemi gösterildikten

sonra dinlenme durumu fMRG ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve çeşitli dinlenme durumu ağları (İng.: resting state networks) bulunmuştur. Dinlenme durumu ağları, beynin senkronize aktivite gösteren bölgeleridir. Somatomotor, dorsal dikkat (İng.: dorsal attention), frontoparietal, ventral dikkat (İng.: ventral attention), görsel, işitsel, olağan durum (İng.: default mode), dikkat çekerlik (İng.: salience) ağları gibi birçok ağ tanımlanmıştır ³⁷. Dinlenme durumu fMRG, görev temelli fMRG'ye göre çekim tekniğinin daha basit oluşu, hastalar için daha az efor gerektirmesi ve pediatrik, mental retarde, bilinç kapalı kişiler gibi farklı popülasyonlarda rahatlıkla kullanılabilmesi gibi avantajları sayesinde daha çok tercih edilir olmuştur ³⁸.

fMRG'nin nörogörüntüleme alanında sıklıkla kullanımını açıklayan birçok avantajı bulunmaktadır. fMRG'nin avantajları, non-invaziv bir teknik olması, MRG cihazlarına ulaşımının kolaylaşması, yüksek mekansal çözünürlüğe sahip olması ve deney sırasında aktive olan tüm beyin ağlarını gösterebilmesi şeklinde özetlenebilir ²⁶. Bu avantajlarına rağmen fMRG'de ölçülen sinyalin doğrudan nöronal aktiviteyi ölçmeyip hücredeki etkinlik sonrası oluşan hemodinamik değişimleri ölçmesi belki de fMRG alanındaki en önemli tartışma konusudur. Öte yandan bir fMRG vokseli 5.5 milyon nöron, $2.2-5.5 \times 10^{10}$ sinaps, 22 km dendrit ve 220 km akson ²⁶ gibi büyük miktarda nöropil içerdiği için tek hücre kayıtlamanın sağladığı kesinliği içermemekte, ancak görece büyük nöral devrelerin toplam davranışını karakterize etme olanağı sunmaktadır.

2.2. Dinlenme Durumu fMRG Analiz Yöntemleri

fMRG çekimi sonrası her voksele ait BOLD zaman serileri elde edilir. Elde edilen BOLD zaman serilerinden anlamlı sonuçlar çıkarmak için çeşitli analiz yöntemleri bulunmaktadır. Sadece deneysel ve kontrol koşullarındaki görüntülerin birbirlerinden çıkarılması (aritmetik çıkartma işlemi) sonucunda deney koşulunda kontrol koşuluna göre sinyal şiddeti yaklaşık %1 oranında değiştiği için ³⁹ BOLD sinyalinin içerdiği zamansal ve mekânsal gürültü nedeniyle yanlış pozitif veya negatif sonuçlara ulaşmak mümkündür ⁴⁰. Bu nedenle anlamlı sonuçlar elde edilmesi için gürültüden kurtulunması ve görüntülerin standardize edilmesi gerekir.

BOLD sinyalindeki gürültülerin temizlenmesi ve MRG görüntülerinin ortak mekansal koordinatlara taşınıp standardizasyonunun sağlanması için ön-işleme (İng.: preprocessing) aşamaları gerçekleştirilir. MRG alanında kullanılan başlıca ön-işleme aşamaları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

Kesit zaman düzeltmesi (İng.: slice-time correction): Bir beyin hacminin görüntülenmesi sırasında çoklu iki boyutlu kesitlerin elde edilme zamanları birbirlerinden

belirgin derecede farklı olduğu için tüm görüntünün eş zamanlı olarak kaydedildiği varsayılmaz. Bu nedenle farklı zamanlarda alınan kesitlerin, çeşitli interpolasyon yöntemleri ile aynı zaman noktasına yansıtılması gerekir.

Yeniden Hizalama (İng.: realignment): Yeniden hizalama ve kafa hareketlerinin düzeltilmesi birbirlerine bağlı iki ön-işleme basamağıdır. Kişiden ardışık görüntüler alındığı sırada minimal düzeyde de olsa kafa hareketi görülür. Bunun sonucunda ilk kesit ile sonraki kesitlerde aynı vokselde farklı beyin dokuları bulunabilir. Bunu çözmek için alınan bütün kesitler ilk, orta, son veya araştırmacının belirlediği herhangi bir kesite göre hizalanır. Bu hizalama yapılırken de kafanın üç eksenindeki doğrusal ve rotasyonel hareketleri (toplam 6 hareket parametresi) ölçülür ve bu parametreler hareket düzeltmesinde kullanılmak üzere kaydedilir.

Kafa hareketlerinin düzeltilmesi (İng.: head motion correction): Yeniden hizalama yaklaşımı ile çekim boyunca kafanın hareket etmesine bağlı olarak görüntüler arasında ortaya çıkan farklılıkların giderilmesi işlemidir. Ancak bunun ile yetinilmez, sinyal içinde kalmış olası artık hareket kaynaklı gürültüleri modelleyebilmek için aynı zamanda hareketi ifade eden bir veya birkaç zaman vektörü hesaplanır. Bu vektörler daha sonra fonksiyonel görüntülerin deneysel değişkenlerle ilintisinin değerlendirileceği istatistiksel aşamalarda kovaryant olarak regresyon analizine eklenebilir.

Zamansal filtreleme (İng.: temporal filtering): Fizyolojik gürültülerin frekans aralıkları büyük ölçüde bilindiği için solunum ve kardiyak aktiviteye bağlı ortaya çıkabilecek değişimleri ortadan kaldıracak bir frekans filtresi kullanılabilir. Böylece çok yavaş salınımlar ile kardiyak ve solunum ritmine yakın olabilecek görece yüksek frekanslı salınımlar sinyalden ayıklanmış olur.

Mekânsal Yumuşatma (İng.: spatial smoothing): Mekânsal yumuşatma, her voksel için o vokselin komşuları üzerinden ağırlıklı bir ortalamanın hesaplanmasıyla gerçekleştirilir ve görüntüler öncesine göre belirli ölçüde bulanıklaştırılmış olur ⁴¹. Günümüzde yüksek tesla değerlerine sahip MRG cihazları ve farklı çekim teknikleri ile en yüksek mekânsal çözünürlüklere çıkmak amaçlanırken mekânsal yumuşatma ile bu çözünürlüğü düşürmek ilk bakışta mantıksız görünmektedir. Fakat mekânsal yumuşatma yapılmasının analiz açısından yararları bulunmaktadır. Bu faydalardan biri, yumuşatmanın sinyal gürültü oranını arttırmasıdır ⁴². Bir diğeri ise mekânsal yumuşatmanın bireylerin kendi içlerindeki ve bireyler arasındaki fonksiyonel ve anatomik değişkenliği azaltabilmesidir ⁴³.

Normalizasyon: MRG, beyin boyutları ve morfolojisi aynı olmayan birçok farklı grupta ölçülür. Bu farklılıklar nedeniyle de gruplar arasında doğru bir şekilde karşılaştırma yapılamaz.

Bu sorunu çözmek için normalizasyon olarak adlandırılan aşamada bütün kişilerin MRG görüntüleri ortak bir mekana taşınır. Bu standart alan, herkes tarafından aynı şekilde anlaşılan ortak bir koordinat sistemidir ⁴¹. Montreal Nöroloji Enstitüsü (İng.: Montreal Neurological Institute, MNI) ve Talairach koordinatları, fMRG alanında sıklıkla kullanılan ortak mekansal koordinatlara örnek olarak verilebilir.

Bağdaştırma (İng.: co-registration): Anatomik T1 çekimlerinin mekânsal çözünürlüğü 1 mm ölçüsünde yüksek olmasına karşın fonksiyonel görüntülerin mekânsal çözünürlüğü 3-4 mm olup anatomik görüntüye göre daha düşüktür. Bu sebeple BOLD sinyallerinde değişiklik gösteren anatomik bölgelerin fonksiyonel görüntüler üzerinde tanımlanması oldukça zordur. Bunu çözmek için de kişilerin ortak alana taşınan anatomik T1 görüntüleri ile fMRG görüntüleri çakıştırılır ve fonksiyonel değişimler yüksek çözünürlüklü anatomik MRG görüntüleri üzerinde gösterilir.

Yukarıda anlatılan ön-işleme adımları uygulandıktan sonra elde edilen dinlenim durumu BOLD zaman serilerine bu tez bağlamında yapılacak analizler temelde iki farklı şekilde gerçekleştirilmiştir. Bunlardan birincisi uzak beyin bölgeleri arasındaki zamansal ilintinin (korelasyon) değerlendirildiği fonksiyonel bağlantısallık (İng.: functional connectivity) analizleri iken ikincisi ise BOLD sinyalinin yerel özelliklerini ortaya koyan ALFF analizidir.

2.2.1. Fonksiyonel Bağlantısallık Analizleri

Bilginin sürekli entegrasyonu ve karmaşık bilişsel süreçler beyin bölgeleri arasındaki işlevsel iletişim sayesinde gerçekleştirilir ⁴⁴. fMRG verileri üzerine uygulanan fonksiyonel bağlantısallık analizleri, beynin bu bağlamda bir bütün olarak çalışması hakkında önemli bilgi sağlar. Bu çerçevede fonksiyonel bağlantısallık, genellikle beyinde iki farklı bölgeden elde edilen BOLD zaman serileri arasındaki zamansal ilinti (korelasyon) ile ifade edilir. Farklı beyin bölgeleri arasında ilinti olması bu bölgelerin aynı işlevsel süreçte rol oynadıklarının ve dolayısıyla işlevsel olarak bağlantılı olduklarının bir işareti olarak kabul edilir ⁴⁵.

Tohum temelli analiz (İng.: seed-based analysis) ve bağımsız bileşen analizi (İng.: Independent Component Analysis, ICA, BBA) fonksiyonel bağlantısallık değerlendirmesinde sıklıkla kullanılan yöntemlerdendir. Tohum temelli analiz yönteminde öncelikle bir tohum (İng.: seed) veya ilgi bölgesi (İng.: Region of Interest, ROI) seçilip bu bölgenin seçilen başka ilgi alanlarıyla veya tüm beyin vokselleri ile ilintisi incelenir. Bunlardan ilkinde, çeşitli anatomik, fonksiyonel ve histolojik ön bilgiler çerçevesinde hazırlanmış olan beyin atlasları temel alınarak, bu atlasların içerdiği gri madde parselleri arasında tohumdan-tohuma (İng.: seed to seed) ikili ilintiler araştırılır. Diğer yol ise seçilen tohum bölgesinin beyindeki diğer tüm vokseller ile olan

tohumdan-voksele (İng.: seed to voxel) ilintisinin hesaplanmasıdır. İkinci yolda yapılan işlemler şu şekilde özetlenebilir; (i) tohum bölgesinin anatomik veya fonksiyonel verilerden faydalanılarak tanımlanması, (ii) fonksiyonel MRG verisinde seçilen bölgenin ortalama BOLD zaman serisinin hesaplanması, (iii) bu ortalama zaman serisi ile diğer tüm beyin vokselleri arasında ilinti (korelasyon) katsayılarının hesaplanması ve (iv) bu ilinti değerlerinde katılımcılar arasında istatistiksel olarak anlamlı tutarlılık gösteren bölgelerin ortaya çıkartılmasıyla bağlantısallık haritalarının oluşturulması ⁴¹. Tohum temelli analizin avantajları, araştırma konusuyla ilgili spesifik bir anatomik bölgeyi belirleyip, bu bölgenin tüm beyin ile olan bağlantı örüntüsünü ve bu örüntünün kişiler veya koşullar arasında nasıl değiştiğini değerlendirme olanağı vermesidir. Temel dezavantajı ise ilgi bölgesinin sınırlarının literatür ve/veya hipoteze dayalı olarak belirlenmesi nedeniyle, seçilen koordinatlardaki küçük bir sapmayla farklı sonuçlar elde edilebilmesi ve aynı anda sadece bir sistemi dikkate alması olarak özetlenebilir ^{41,45}.

BBA, iki boyutlu matrislerin, boyutlarından herhangi birinde birbirinden bağımsız alt bileşenlere ayrıştırılmasına dayanır. fMRG'deki BOLD zaman serileri, 3 mekânsal ve 1 zamansal boyut olmak üzere toplam 4 boyutlu dizilerdir. Üç boyutlu görüntüler ortak bir mekânsal koordinat sistemine çakıştırıldığı takdirde, tüm veri setinde voksel koordinatlarının sabit olması sağlanarak mekânsal bilgi tek boyutlu bir vektör haline dönüştürülebilir. Bu şekilde BOLD zaman serisini iki boyutlu bir zaman-mekân matrisine dönüştürmek mümkündür. Daha sonra bu matris, BBA yöntemiyle zaman veya mekân boyutunda istatistiksel olarak birbirinden olabildiğince bağımsız sınırlı sayıda bileşene ayrıştırılabilir. Burada bağımsızlık, korele olmamaktan daha kapsamlı ve yüksek seviyeden istatistiksel özellikler açısından da ortak bir değişkenlik içermemek anlamını taşımaktadır. fMRG literatüründe hem zamanda hem mekânda bağımsızlık kriteri esas alınarak yapılmış dekompozisyon analizleri bulunmakla birlikte, en yaygın kullanılan şekli mekânsal bağımsızlığı esas alanıdır. Bu şekilde sinyal, her bir bileşenin mekânsal örüntüsünün bir diğerinin mekânsal örüntüsü hakkında bilgi barındırmağı sınırlı sayıda bileşene ayrılabilir. Bu ayrıştırma sonucunda elde edilen bileşenlerin her vokseldeki zaman serilerinin toplamı ham verinin her vokselindeki zaman serisine karşılık gelir. Kısaca, bileşenlerin toplamı ham veriyi yeniden üretmeye uygundur.

Dinlenme durumu fMRG sinyalinin çoklu, bağımsız anatomik örüntüler olarak postüle edilen dinlenme durumu ağlarının aktivitelerinden oluştuğu varsayıldığında, BBA her bir dinlenme durumu ağını ayırmada kullanılabilecek uygun bir yöntemdir ⁴⁶. Her bir bileşen, kendi içinde ortak bir BOLD zaman serisine sahip bir nöron ağı olarak düşünülebilir. Bu zaman serisinin voksellerdeki ağırlığı ise ağın mekânsal örüntüsünü temsil eder ⁴⁵. BBA analizinin

avantajları, öncesinde herhangi bir hipoteze dayalı bölge seçimi gerektirmemesi nedeniyle öznellik barındırmaması, tamamen veri güdümlü ve nesnel olarak birden fazla ağı ortaya çıkartabilmesi olarak özetlenebilir. Dezavantajları ise bileşen sayısının ayrıştırma sürecini belirlemesi ve bu sayının belirlenmesindeki güçlülüdür. Belirlenen bağımsız bileşen sayısı, toplam dinlenim durumu ağ sayısından daha az ise birden çok dinlenim durumu ağı iyi ayrılmayabilir. Diğer taraftan fazla sayıda bağımsız bileşen sayısı belirlenirse dinlenim durumu ağları iki veya daha fazla alt bileşene ayrılabilir ⁴⁶. Son olarak, BBA analitik olarak hesaplanması zor ve çoğu zaman olanaksız karmaşıklıkta istatistiksel varsayımlar setine dayandığı için, genellikle istatistiksel bağımsızlığın karşılığı olan bazı dağılım karakteristiklerini sağlayacak numerik optimizasyon algoritmalarıyla gerçekleştirilir. Bu nedenle, algoritma birden fazla kez çalıştırıldığında elde edilen bileşenler arasında kısmi farklar elde edilebilir ve bu değişkenliğin test edilmesi için çok kez çalıştırılarak tutarlı bulgularla yetinmek gerekir. Bu nedenlerle, elde edilen sonuçların yorumlanması tohum temelli analize göre daha zordur ^{41,45}.

2.2.2. Bölgesel Analiz Yöntemleri

Bölgesel analiz yöntemleri fonksiyonel bağlantısallık analizlerinden farklı olarak uzak beyin bölgeleri arasındaki ilişkilerden çok beyni yerel özellikleriyle incelemeyi hedefler. Bölgesel analiz yöntemlerinden en iyi bilinenleri bölgesel homojenite (İng.: regional homogeneity, ReHo) ve düşük frekanslı dalgalanma genliği (İng.: Amplitude of Low Frequency Fluctuation, ALFF) hesaplamalarıdır.

2.2.2.1. Bölgesel Homojenite

ReHo, belirli bir vokselle o vokselin en yakın komşularına ait BOLD zaman serilerinin benzerliğini ölçen voksel tabanlı bir yöntemdir ⁴⁵. Vokseller arası benzerlik Kendall'ın Uyum Katsayısı (İng.: Kendall's Coefficient of Concordance, KCC) ile hesaplanır. KCC kullanılmasının avantajı, voksel BOLD serileri arasındaki ilintinin mekânsal yayılımının komşu voksel sayısı türünden belirlenebilmesidir. Bu sayı genellikle 6, 18 veya 26 olarak belirlenir ⁴¹. ReHo hesaplamasında kullanılan ve verilerin sıralanmasına (rankına) göre hesaplanan non-parametrik bir değer olan KCC'nin formülü aşağıdaki gibidir ⁴⁷.

$$W = \frac{\sum (R_i)^2 - n(\bar{R})^2}{\frac{1}{12} K^2 (n^3 - n)}$$

Formüldeki ifadeleri açmak gerekirse, W seçilen vokseller arasındaki 0 ile 1 arasında değişen KCC değerini; R_i i 'inci zaman noktasının toplam sıra değerini (rankını); $\bar{R}$ R_i 'lerin

ortalamasını; K ölçülen küme içindeki zaman serilerinin sayısını (bir voksel ve çevresindeki 6, 18 veya 26 vokseli ifade ettiği için $K = 7, 19$ veya 27 olabilir); n ise sıralanan zaman noktalarının sayısını belirtir ⁴⁷.

ReHo'nun kullanıldığı ilk çalışma Zang ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılmıştır. Çalışmada 6 sağlıklı katılımcının sağ ve sol parmak hareket görevlerini gerçekleştirirken fMRG kayıtları alınmıştır. Yapılan ReHo analizi sonucunda kişi sol veya sağ parmak hareketi yaptığı sırada bilateral primer motor korteks KCC değerlerinin dinlenme durumuna göre daha yüksek olduğunu gösterilmiştir ⁴⁷. ReHo, komşu bölgelerin senkronizasyonunu ölçmektedir. Analizler sonucu elde edilen yüksek ReHo değeri, bölgesel beyin aktivitesinin yüksek derecede tutarlı oluşunu ifade eder ⁴⁵.

ReHo'nun avantajları, modele dayalı analiz yönteminin tespit edemediği, öngörülemeyen hemodinamik tepkileri tespit edebilmesi ⁴⁷ ve test-tekrar test güvenilirliğinin oldukça yüksek olması ⁴⁸ olarak özetlenebilir. Uzaysal yumuşatma miktarına duyarlı olması, nöronal olmayan lokalize dalgalanmalardan etkilenmesi ve yerel komşulukların şekline duyarlı olmaması ise dezavantajlarıdır ⁴¹.

2.2.2.2. Düşük Frekanslı Dalgalanma Genliği (ALFF)

Beyinde bölgesel bozuklukların tespit edilebilmesi, araştırmalar ve klinik uygulamalar için oldukça önemlidir ⁴⁹. PET, bölgesel beyin metabolizmasındaki değişimleri saptayarak EEG ise spesifik elektrot pozisyonlarındaki güç spektrum değişimlerini göstererek beyindeki bölgesel anomalileri tespit edilmesini sağlar. Dinlenme durumu fMRG'de bunun karşılığı olarak düşünebileceğimiz göstergeler ise Dinlenme Durumu Dalgalanma Genliği (İng.: Resting-State Fluctuation Amplitude, RSFA), ALFF ve Kesirli ALFF (İng.: fractional - ALFF, fALFF)'dir. ⁴⁹.

Hemodinamik aktiviteden kaynaklanan BOLD sinyaline düşük frekanslı dalgalanmalar hakimdir. Düşük frekanslı (< 0.1 Hz) dalgalanmalarının önemi Biswal tarafından dinlenme durumunda motor korteksler arasında yüksek senkronizasyonun gösterilmesinden sonra ortaya çıkmıştır ³⁶. Süregiden nöronal aktiviteden kaynaklandığı varsayılan bu yavaş salınımların gücü hesaplanarak beyinde süregiden (İng.: ongoing) nöral aktivitenin yerel şiddetinin kestirimi mümkündür ⁴¹. Düşük frekanslı dalgalanmaların genlikleri, zaman veya frekans alanında incelenebilir. Zaman alanında bu dalgalanmaları değerlendirmek için ilk defa RSFA adlı parametre kullanılmıştır. Kannurpatti ve Biswal tarafından yapılan çalışmada RSFA'nın BOLD sinyalinin nicelleştirilmesi için kullanılabileceği ileri sürülmüştür ⁵⁰. Düşük frekanslı

dalgalanmaların frekans alanında incelenmesi içinse ALFF ve fALFF olarak adlandırılan iki yöntem geliştirilmiştir.

ALFF, ilk defa Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) olan çocuklarda yapılan çalışmada kullanılmıştır⁵¹. ALFF, ön-işleme yapılmış veriye bant geçiren filtre uygulanması (genellikle 0.01-0.08 Hz veya 0.01-0.1 Hz arasında), filtrelenmiş zaman serisinin hızlı Fourier transformasyonu (İng.: Fast Fourier Transform, FFT) ile frekans alanına taşınması ve güç spektrumunun elde edilmesi, güç spektrumunun her bir frekansında karekök hesaplanmasıyla güç değerinin genlik değerine dönüştürülmesi ve bir frekans bandı için ortalama genliklerin hesaplanmasıyla bulunur⁵¹. Bu işlemlerin beyinde her bir vokselle için tekrar edilmesiyle o kişiye ait ALFF haritası elde edilir ve sonrasında bu harita gruplar arasında karşılaştırmalar için kullanılabilir⁴¹. Basitçe ALFF'nin bölgesel süregiden beyin aktivitesinin yoğunluğunu yansıttığı söylenebilir⁵.

Zang'ın DEHB ile ilgili makalesinde ALFF sonuçlarını grup içinde analiz etmek için hem DEHB hem de kontrol gruplarında tek örneklem t-testi yapılmıştır ve posterior singulat korteks/prekuneus bölgesinde daha yüksek ALFF değerleri olduğu gösterilmiştir⁵¹. Başka bir çalışmada yapılan tek örneklem t-test sonucunda ise posterior singulat korteks, prekuneus ve medial prefrontal korteks bölgelerinde önemli derecede daha yüksek ALFF değerleri saptanmıştır. Bu bölgelerin olağan durum ağının (İng.: Default Mode Network, DMN) merkezleri olması dikkat çekicidir. Aynı çalışmada suprasellar sisterna, ambiyant sisterna, ventriküller ve/veya karotid arter, baziller arter ve sagittal sinüs çevresinde de yüksek ALFF değerleri tespit edilmiştir⁴⁹. Nöral aktiviteye tekabül etmeyen bu bölgelerde yüksek ALFF değerlerinin gözlenmesi ALFF'nin fizyolojik gürültüyü yansıttığı şüphesine neden olmuştur. Fakat gürültünün belirlenen spesifik düşük frekans aralığı dışında bütün frekans aralığını etkilemesi beklenir. Buradan yola çıkılarak düşük frekans aralığındaki güç bütün frekans aralığındaki güce göre normalize edilirse gürültüden kurtulunmuş olunur. fALFF'nin geliştirilmesindeki temel motivasyon da budur. fALFF, düşük frekans aralığındaki güç spektrumunun tüm frekans aralığına oranıdır⁴⁹. Tüm frekans aralığı, MRG parametrelerinden yineleme zamanına (İng.: Repetition Time, TR) bağlı olarak Nyquist frekansına kadar olan tüm frekans bandını ifade eder. fMRG çekiminde Nyquist frekansını hesaplamak için $f_{NQ} = 1/(2 \times TR)$ formülü kullanılır⁵². Örneğin; 2 sn'lik TR'ye sahip olan bir çekimde tüm frekans aralığı 0-0.25 Hz arasındadır. fALFF hesaplanma prosedürü birkaç fark dışında ALFF ile aynıdır. Bu farklardan en önemlisi ön-işleme uygulanmış veriye bant geçiren filtre uygulanmamasıdır. Aksi halde fALFF analizi için gerekli olan tüm frekans aralığı kaybedilir.

fALFF, artefaktları seçici olarak bastırıp nöral aktivitelerle ilişkili kortikal alanlardan gelen sinyalleri güçlendirir. Sonuçta da nöronal aktiviteyi tespit etmede ALFF'ye göre daha duyarlı bir yöntem haline gelir ⁴⁹.

Bütün kişilerin beyinlerindeki her bir voksel için hem ALFF hem de fALFF değerleri elde edildikten sonra grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar yapılır. Fakat karşılaştırmaların daha doğru sonuçlar vermesi için öncesinde standardizasyon yapılmalıdır. Bunun için genellikle her bir voksele ait olan ALFF ve fALFF değeri, tüm beyin maskesinin içindeki global ortalama ALFF veya fALFF değerlerine bölünür ⁶. Sonrasında standardize edilmiş olan ALFF ve fALFF haritaları üzerinden genel doğrusal model (İng.: General Linear Model, GLM) kullanılarak gruplar arasında karşılaştırmalar yapılabilir ⁴¹.

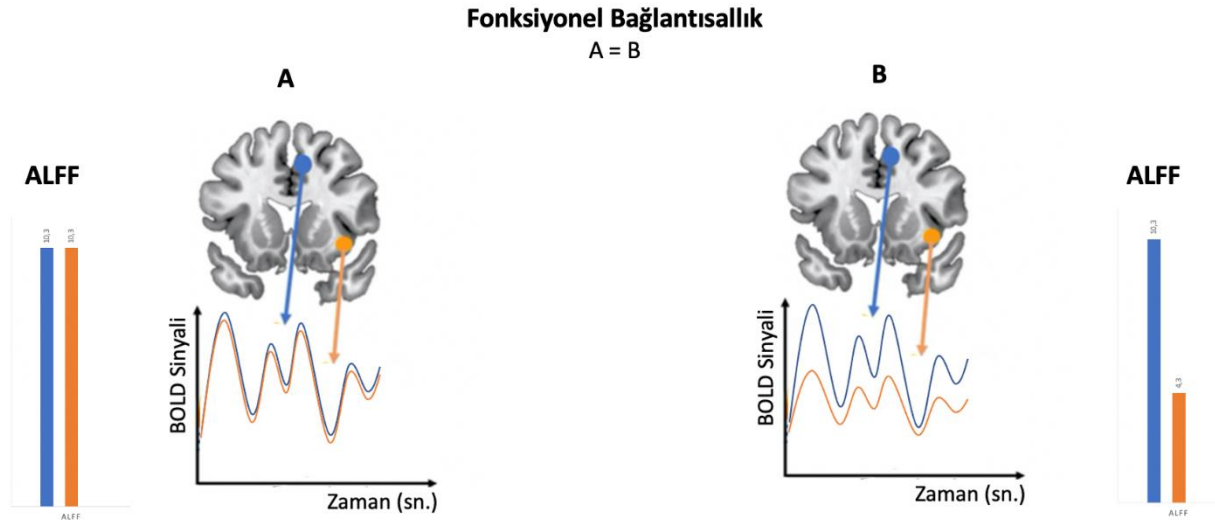
ALFF ve fALFF hesaplamalarının görece kolay ve hızlı olması önemli bir avantaj olmasına rağmen her iki yöntemin de fonksiyonel bağlantısallığı ölçmediği sadece yerel BOLD sinyalindeki dalgalanmaların genliğini değerlendirdiği unutulmamalıdır ⁴¹.

ALFF, şizofreni ⁵³, epilepsi ⁵⁴, DEHB ⁵¹, Alzheimer ⁵⁵ ve Parkinson ⁵⁶ gibi birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalığın araştırılmasında kullanılmıştır.

2.2.3. Fonksiyonel Bağlantısallık ve ALFF Arasındaki Temel Fark

Fonksiyonel bağlantısallık analizi, beyin bölgelerine ait olan BOLD sinyalleri arasındaki zamansal ilintiyi inceler. Fakat BOLD sinyallerinin yerel genlikleri hakkında bilgi sağlamaz. ALFF analizi ise, BOLD sinyalinin genliğine duyarlı olduğu için bu bilgiyi sağlayabilir.

ALFF ve fonksiyonel bağlantısallık arasındaki fark Şekil 2-1'de şematik olarak açıklanmaktadır. A ve B beyin kesitlerinde mavi ve turuncu olarak işaretlenen iki bölgenin farklı koşullarda ölçülen temsili BOLD zaman serileri gösterilmektedir. Şematik gösterim için her iki bölgenin de zaman serisinin tam olarak aynı olduğu ve dolayısıyla iki bölgenin zaman serileri arasındaki korelasyon katsayısının tam olarak +1 değerine eşit olduğu bir durum ele alınmıştır. Öte yandan B şeklinde turuncu bölgenin zaman serisinin genlikleri 0.5 oranında zayıflatılmıştır. Bu durumda, mavi ve turuncu bölgeye ait olan BOLD zaman serilerinin zamansal korelasyonları A ve B koşulunda aynı olduğu için iki bölge arasında her iki koşulda da aynı fonksiyonel bağlantısallık değeri saptanmasına karşın, yerel BOLD genliklerine duyarlı ALFF analizi uygulandığında B koşulunda iki bölgedeki nöral aktivite düzeyinin farkı ortaya konabilmektedir.



Şekil 2-1 Fonksiyonel Bağlantısallık ve ALFF Analizinin Farkı

2.3. Demans

Tezde model patoloji olarak Alzheimer hastalığı seçildiği için genel bilgilerin bundan sonraki kısımlarında demans ve Alzheimer hastalığı hakkında bilgiler verilecektir. Bu şekilde tezde yapılan analizler sonucunda elde edilen bulguların yorumlanması kolaylaşacak ve model patoloji olarak neden Alzheimer hastalığının seçildiği daha net anlaşılabilecektir.

“Mens”, Latince ‘akıl’ anlamına gelmektedir. Demans ise ‘elde edilmiş olan aklın kaybı’ olarak çevrilebilir ve bu çeviriden demansın aklın doğuştan hiç olmaması durumundan farklı bir kavram olduğu anlaşılabılır⁵⁷. Demans, özellikle bellek bozukluğunun görüldüğü ve çeşitli kognitif bozuklukların, kişilik değişikliklerinin, psikiyatrik ve davranışsal semptomların eşlik ettiği nöropsikiyatrik bir bozukluktur⁵⁸. Demansta bellek, düşünme, hesaplama, dil, muhakeme gibi yüksek kortikal işlevler bozulur.⁵⁹ 2019 yılında tüm dünyadaki toplam demanslı birey sayısı, 50 milyondan daha fazla olduğu ve 2050 yılına kadar da bu sayının 152 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Başka bir deyişle her üç saniyede bir yeni bir demans vakası gelişmektedir⁶⁰.

Demans gelişimi için bilinen en güçlü risk faktörü yaştır ve tüm demans vakalarının sadece %9’u 65 yaştan küçük kişilerdir⁶¹. Demans insidansı, 60-64 yaş aralığında 3.1/1000 iken 95 yaş üstünde 175/1000 olduğu ve yaştaki her 5.9 yıl artışta insidansın ikiye katlandığı gösterilmiştir⁵⁹. Yaşlı birey sayısındaki artış hızı (%2,1) tüm toplumdaki artış hızına (%1,2) göre daha fazladır⁶². TÜİK 2019 raporuna göre 65 yaş üzeri nüfus, 2014 yılında 6 milyon 192 bin 962 kişiyken 5 yıl içinde %21,9 artarak 2019 yılında 7 milyon 550 bin 727 kişi olmuştur⁶³.

Demans, altta yatan etyoloji ve disfonksiyon mekanizmasına göre primer dejeneratif demanslar ve sekonder (sempomatik) demanslar olmak üzere iki ayrı kategoriye ayrılabilir ⁶⁴. Alzheimer hastalığının da bulunduğu primer demans grubu, demansa neden olan merkezi sinir sisteminin (MSS) nörodejenatif hastalıklarını içerir ⁵⁷. Primer grup, tek klinik özelliğin demans olduğu grup ve ekstrapiramidal, piramidal veya otonom semptomların demansa ek olarak bulunduğu grup olarak iki alt gruba ayrılır ⁶⁴. Sistemik, nörolojik veya psikiyatrik bir hastalığın demansa neden olması durumunda oluşan demans ise sekonder sınıf altında değerlendirilir ⁵⁷. Sekonder demans sınıfı ise (i) beyin dokusuna doğrudan zarar veren bozukluklar, (ii) kafa içi içerikleri değiştiren ve beyin yapılarını bozan durumlar ve (iii) beyni etkileyen sistemik hastalıklar veya durumlar olarak üç alt gruba ayrılır ⁶⁴.

Demans tanısı, hasta ve hasta yakınından alınan ayrıntılı öykü, kognitif testler, laboratuvar incelemeleri, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleri ile koyulmaya çalışılır ⁶⁵.

2.4. Alzheimer Hastalığı

AH, tüm demans vakalarının %50-60'ını oluşturur ve en sık görülen demans formudur. AH, epizodik belleğin ilerleyici bozukluğu, afazi, apraksi, agnozinin yanı sıra bozulmuş muhakeme, karar verme ve oryantasyon gibi semptomların olduğu sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyen bir hastalıktır ⁶⁶. İlk Alzheimer olgusu, 1850-1906 yılları arasında yaşamış Auguste D'dir. Auguste, hafıza kaybı, çeşitli sanrılar ve bunama belirtileri göstermesi üzerine 1901 yılında Frankfurt'ta bir hastaneye yatırılmış ve Dr. Alois Alzheimer tarafından muayene edilmiştir ⁶⁷. Auguste D.'nin ölümünden sonra Alzheimer tarafından yapılan otopside Auguste'nin beyinde yumaklar ve plaklar gözlemlenmiştir. Dr. Emil Kraepelin 1910 yılında yayınladığı psikiyatri kitabının 8. baskısında ise ilk kez "Alzheimer Hastalığı" terimini kullanmıştır ^{68,69}.

Tüm dünyadaki AH prevalansı, 60 yaşından büyük kişiler için %5-7 civarındadır ⁷⁰. Türkiye'deki demans ve AH prevalansları ile ilgili yapılan TAPS (Turkish Alzheimer's Prevalence Study) isimli çalışma İstanbul Kadıköy'de gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma sonucunda 70 yaş üzerindeki 1019 kişilik grupta %20 oranında demans ve %16 oranında AH olduğu gösterilmiştir ⁷¹.

2.5. Alzheimer Hastalığının Etyolojisi

AH'nin etyolojisi, hala tam olarak bilinmemesine rağmen hastalık oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. AH için bilinen risk faktörleri, yapılan istatistiksel analiz tipine bağlı olarak yüksek hastalık insidans oranı, daha yüksek

hastalık geliştirme olasılığı veya daha erken hastalık başlangıcı ile ilişkisi olduğu gösterilen faktörlerdir ⁷². AH için bilinen temel risk faktörü yaşıdır ⁷³. Yaş dışında da birçok risk faktörü üzerinde durulmaktadır. Yirmiden fazla risk faktörü ileri sürülmekle birlikte risk faktörleri, kabaca kesinleşmiş ve muhtemel olmak üzere iki ana başlık altında toplanabilir ^{74,75}.

2.5.1. Kesin Risk Faktörleri

2.5.1.1. Yaş

AH'nin en temel risk faktörünün yaş olduğu bilinen bir gerçektir ⁷³. 65-70 yaş aralığında AH insidansı %0,5 iken, 85 yaş üzerinde insidans %6-8'lere ulaşmaktadır ⁷⁶. 60 yaşından sonra AH insidansı her 4,9 yılda bir ikiye katlanır ⁷⁷. Prevalans değerleri ise 65-74 yaş aralığında %3, 75-84 yaş aralığında %17 ve 85 yaş üzerinde ise %32 olduğu tahmin edilmektedir ⁷⁸.

Yaşlanmayla birlikte AH'den bağımsız olarak da beyinde birçok değişiklik görülmektedir. Yaşlandıkça eskisine göre motor fonksiyonlar bozulur, yeni anılar oluşturulması zorlaşır, beynin homeostatik mekanizmaları yetersizleşir ve kognitif süreçler yavaşlar ⁷⁹.

2.5.1.2. Genetik

Ailesel AH, 65 yaşından önce ortaya çıkan, otozomal dominant kalıtılan ve prevalansı %0,1'in altında olan AH formudur ^{66,80}. Erken başlangıçlı ailesel AH'nin tüm AH vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir ⁸¹.

Erken başlangıçlı AH'ye neden olan ve otozomal dominant kalıtılan 3 gen vardır: kromozom 21'de bulunan Amiloid Prekürsör Protein (APP), kromozom 14'de bulunan presenilin 1 (PSEN1) ve kromozom 1'de bulunan presenilin 2 (PSEN2) ⁸².

APP geninde 30'dan fazla kodlama ile ilgili mutasyon tespit edilmiştir ⁸³. APP geninde oluşan duplikasyonlar sonucunda APP seviyesi, amiloid beta (A β) üretimi ve amiloid beta 42 (A β ₄₂) üretiminin amiloid beta 40 (A β ₄₀) üretimine olan oranı artar ⁸⁴. APP mutasyonları bulunan erken başlangıçlı AH'de hastalığın başlangıç yaşı 35-67 arasında değişir ve bazı mutasyonlar amiloid anjiopati ve intraserebral kanamalara neden olabilir ⁸².

PSEN1 mutasyonlarına bağlı gelişen erken başlangıçlı AH'nin başlangıç yaşı 24-60 arasında değişirken PSEN2 mutasyonları için 40-85 yaşıdır ⁸². PSEN1'deki yanlış (İng.: missense) mutasyonlara bağlı gelişen AH, 60 yaşında ölüme neden olan, en erken gelişen ve en agresif olan AH formudur ⁸⁵.

AH'nin en sık formu olan geç başlangıçlı AH için ise kabul edilen tek genetik risk faktörü Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)'tür ⁸². ApoE geninin ϵ 2, ϵ 3 ve ϵ 4 allelleri bulunur. AH

riski, APOE ε4 alelinin tek kopyasını taşıyan kişilerde 3 kat artarken, homozigot kişilerde 15 kat artmaktadır ⁸⁶. ApoE ε2 alleli, ε4 allelinden farklı olarak hastalığa karşı koruyucudur ⁸⁷.

2.5.1.3. Down Sendromu

AH, demansın ana nedeni iken Down sendromu ise genetik mental retardasyonun ana nedenidir ⁸⁸. Down sendromunda 21. kromozomun 3 adet olması ve erken başlangıçlı AH gelişimine neden olduğu kanıtlanan genlerden biri olan APP'nin de 21. kromozomda yer alması son derece ilginç bir tesadüftür. Böylece APP geni içeren fazladan 21. kromozomun, beyinde Aβ peptidinin yavaş şekilde birikimine yol açmasıyla AH nöropatolojisine neden olduğu düşünülmektedir ⁸⁹.

40 yaş üstündeki down sendromlu bireylerin çoğunun beyinde AH'de görülen patolojilerin sayısı ve dağılımını taklit edecek şekilde değişiklikler bulunur. Senil plak ve nörofibriler yumakların görülme prevalansı down sendromunda yaşla artar ve 60 yaşın üzerinde %100'e ulaşır ⁹⁰. Down sendromlu 53 kişide yapılan çalışmada demans prevalansı 35-49 yaş arasında %8, 50-59 yaş arasında %55 ve 60 yaş üstünde ise %75 olarak bulunmuştur ⁹¹.

2.5.2. Muhtemel Risk Faktörleri

2.5.2.1. Cinsiyet

Kadınlarda Alzheimer hastalığının daha sık ve kognitif süreçlerdeki bozulmanın da daha şiddetli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ^{92,93}. Yapılan bir çalışmada demans insidansı kadınlar için yılda %8,9 iken erkeklerde bu oran %2,7 olarak bulunmuştur ⁹⁴.

Kadınlarda AH'nin daha yaygın olmasının çeşitli açıklamaları vardır. Bunlardan biri kadınların yaşam süresinin erkeklere göre daha uzun olmasıyla kadınların demansın en yaygın olduğu yaşlara ulaşabilmeleridir ⁹⁵. Başka bir açıklama ise kadınlarda menopoza bağlı hormon eksikliği görülmesidir ⁹⁶. Özellikle menopoz sonrası östrojen azalması AH riskini arttırabilir. Çünkü östrojen reseptörleri hipokampus, serebral korteks ve bazal ön-beyinde bulunmaktadır ve östrojen sinir büyüme faktörleri ile etkileşerek sinaptik aksonların ve dendritlerin büyümesini destekler ⁹⁷.

2.5.2.2. Düşük Eğitim Düzeyi

Düşük eğitim düzeyinin AH gelişme riskini arttırabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında eğitim alınan süredeki her bir yıllık artışa karşılık demans riskinin %7 azaldığı görülmüştür ⁹⁸. Yüksek katılımcı sayılı demans prevalansını araştıran Çin kaynaklı araştırmada ise eğitimsizliğin demans prevalansı ile istatistiksel olarak oldukça anlamlı ($p < 0.001$) şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir ⁹⁹. 19 çalışmanın incelendiği Caamano-Isorna ve

arkadaşları tarafından yapılan meta-analiz çalışmasının sonucunda ise düşük eğitimli katılımcılarda demans riskinin orta derecede arttığı gözlemlenmiştir ¹⁰⁰.

Düşük eğitim düzeyinin AH riskini nasıl arttırdığını açıklamak için çeşitli hipotezler kurulmuştur. Bunlardan birincisi bu farkın, kullanılan bazı nöropsikolojik testlerden kaynaklandığıdır. Mini-Mental Durum Muayenesi (İng.: Mini-Mental State Examination, MMSE) ve Geriatrik Mental Durum (İng.: Geriatric Mental State, GMS) gibi bazı bilişsel testlerin performansları üzerinde eğitimden kaynaklı çarpıtma etkisi bilinmektedir. Yani kullanılan bu testlerde yüksek eğitimli kişiler düşük eğitimli kişilere göre genellikle daha yüksek puan alırlar. İkinci açıklama ise eğitim düzeyinin, doğrudan bir etki ile veya hastalığın klinik başlangıcını geciktirerek dolaylı olarak hastalık için bağımsız bir risk faktörü olabileceğidir. Eğitimin klinik olarak AH gelişimini geciktirmesini açıklayan bu hipoteze “kognitif rezerv” denmiştir ¹⁰⁰. Rezerv kavramı, beyinde meydana gelen hasarın veya patolojinin ciddiyeti ile klinik bulgular arasındaki ayrışmayı hesaba katmak için önerilmiştir. Bireyler arasında rezerv kapasiteleri arasında farklar olacağı için AH’nin klinik semptomlarının ilk ortaya çıkışı ile hastalığın teşhisi için gereken patolojik değişiklik miktarı arasında kişiler arası farklar olacağını rezerv modeli öngörür ¹⁰¹.

2.5.2.3. Depresyon

Bazı çalışmalarda depresyonun AH riskini arttırdığı gösterilmiştir ¹⁰²⁻¹⁰⁵. Alzheimer ve depresyon arasındaki ilişki çift yönlüdür. Demans depresyon riskini artırıyor iken depresyon ise demans gelişme riskini arttırmaktadır ¹⁰⁶. 17 yıl boyunca AH ve demans gelişimini izleyen çalışmada depresif olan katılımcıların depresif olmayanlara göre AH’ye yakalanma olasılıkları 1.5 katından fazla olarak bulunmuştur. ¹⁰⁷.

Depresyon ve demans arasındaki ilişkiyi açıklayan olası mekanizmalar bulunmaktadır. Bir meta-analiz çalışmasında en olası 3 hipotez üstünde durulmuştur; (i) depresyon, demans için bir prodrom olabilir, (ii) depresyon, demans hastalıklarının klinik olarak ortaya çıkmasını sağlayabilir ve (iii) depresyon, glukokortikoid kaskad yoluyla hippokampusta hasara neden oluyor olabilir ¹⁰⁸.

2.5.2.4. Kafa Travması

Kafa travması ve AH arasındaki ilişki, boksörler, savaş gazileri ve çeşitli kaza geçiren kişilerde ilerleyen yıllarda AH gözlenmesiyle fark edilmiştir. 22 yaşındaki çelik işçisinin geçirdiği trafik kazası sırasında aldığı kafa travmasından sonra Alzheimer olması bu ilişkiye iyi bir örnektir ¹⁰⁹.

188.000'den fazla gazinin katılımcı olduğu bir çalışmada travmatik beyin hasarı tanısı alanların 9 yıllık takiplerinde demans geliştirme olasılıkları travmatik beyin hasarı olmayanlara göre %60 daha yüksek olduğu ve demans başlama yaşlarının da 2 yıl önce olduğu gözlenmiştir ¹¹⁰.

57 çalışmayı içeren geniş çaplı meta-analiz çalışması sonucunda daha önce travmatik beyin hasarı olan kişilerde AH, Parkinson Hastalığı ve Hafif Kognitif Bozukluk (İng.: Mild Cognitive Impairment, MCI, HKB) oranları travmatik beyin hasarı olmayan kişilere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada birden fazla travmatik beyin hasarının tek bir travmatik beyin hasarından daha yüksek hastalık olasılığı ile ilişkili olduğuna dair kanıt bulunamamıştır ¹¹¹.

2.5.2.5. Hipertansiyon

Hipertansiyon, toplumda oldukça sık görülen kardiyovasküler hastalıktır. 90 ülkedeki popülasyon çalışmalarını kapsayan bir sistematik analizde 20 yaşından büyük kişilerin hipertansiyon prevalansı %31 olarak hesaplanmıştır ¹¹². Yani her 3 kişiden birisi hipertansiyon hastasıdır.

Kan basıncı değişikliklerinin organlara olan uzun süreli etkileri yıllardır araştırılmaktadır. Kan basıncının uzun süreli normal sınırlarda olmaması kalp, böbrek, beyin ve daha birçok organda çeşitli hasarlara neden olabilir. Örneğin; yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri, beyinde periventriküler ve subkortikal ak madde lezyonlarının yüksek prevalansı ile ilişkilidir ¹¹³. Yapılan bir çalışmada yüksek sistolik kan basıncına sahip kişilerde hippocampus ve neokorteks alanlarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla miktarda nöritik (senil) plak olduğu bulunmuştur ¹¹⁴. Aynı çalışmada yüksek diyastolik basınca sahip olan kişilerin hippocampuslerinde ise kontrol grubunun hippocampuslerine oranla anlamlı derecede daha fazla nörofibriler yumak olduğu görülmüştür.

Bu çalışmalara bakınca aslında AH ve hipertansiyon arasında bir ilişki beklenmesi gayet doğaldır ve yapılan çalışmalarda da bu ilişki gösterilmiştir. Bu ilişkiyi göstermeye çalışan çalışmalardan birinde 15 yıl boyunca uzun dönemli izlem sonucunda 70 yaşında yüksek diyastolik kan basıncı görülmesi ile 79-85 yaşlarında AH gelişimi arasında ilişki olduğu bulunmuştur ¹¹⁵.

2.5.2.6. Hiperkolesterolemi

Hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda kolesterol seviyesindeki değişikliklerin amiloid prekürsör protein çokluğunu (İng.: abundance) ve amiloid beta protein seviyelerini değiştirdiği gösterilmiştir ¹¹⁶. Bu iki molekül de AH patolojisinde rol oynayan önemli

bileşenlerdendir. 2003 yılında Pappolla ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hiperkolesteroleminin beyinde AH amiloid patolojisinin gelişimi için erken bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir ¹¹⁷. Başka bir çalışmada ise orta yaştaki yüksek serum kolesterol konsantrasyonu, AH için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir ¹¹⁸.

Kolesterol yüksekliği dışında düşüklüğünün de AH ile ilişkisi araştırılmıştır ve düşük serum kolesterol seviyesinin daha kötü kognitif fonksiyonla ilişkili olduğu bulunmuştur ¹¹⁹.

2.5.3. Koruyucu Faktörler

2.5.3.1. Diyet

Yüksek miktarda zeytinyağı, yeşil sebze, meyve, kuruyemiş, tahıl, orta düzeyde balık ve diğer etler, süt ürünleri ve kırmızı şarap ve düşük miktarda yumurta ve tatlı tüketiminden oluşan Akdeniz diyetinin ¹²⁰ birçok hastalık için koruyucu rolü hala popülerliğini koruyan bir araştırma konusudur. Yeni yapılan bir meta-analiz çalışmasında akdeniz diyeti tarzı bir diyet modeline bağlılığın, AH biyobelirteçlerinde ve AH patolojisinde azalmayla ilişkiliyken yüksek glisemik ve yüksek doymuş yağlı diyetle bağlılığın ise AH biyobelirteç yükünde artışla ilişkili olduğunu gösterilmiştir ¹²¹. Bunların dışında antioksidan, polifenol, balık, metioninden zengin proteinler ve vitamin alımı Alzheimer hastalığına karşı koruyucudur ¹²².

2.5.3.2. Fiziksel Aktivite

Uzun vadeli ve düzenli egzersizin demans riski ve progresyonu üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır ¹²³. Fiziksel aktivitenin demans riskini %28 ve AH riskini ise %45 azalttığı gösterilmiştir ¹²⁴.

2018 yılında yapılan meta-analiz çalışmasında egzersizin Alzheimer hastalarındaki kognisyonu geliştirebileceği gösterilmiştir ¹²⁵. Popülasyon temelli bir çalışmada ise fiziksel aktivitenin AH'deki mortaliteyi düşürdüğü bulunmuştur ¹²⁶.

Subjektif hafıza bozukluğu olan kişilerde 6 aylık bir fiziksel aktivite programının uygulanması sonucunda bu kişilerin 18 aylık takip süresi boyunca kognisyonlarında ılımlı bir iyileşme sağlanmıştır ¹²⁷.

2.5.3.3. Statin

1990'ların ortalarından itibaren yapılan çalışmalar, yüksek kolesterol ile artmış AH riski arasında ilişki olduğunu öne sürdüğü için kolesterol üzerinde etkileri bilinen statinlerin kullanılması AH'yi önleyebileceği veya hastalığın prognozunu yavaşlatabileceği düşünülmüştür ¹²⁸.

25 çalışmayı içeren meta-analizde statin kullanımının her tip demans, AH ve HKB risklerini azaltabileceği, ancak vasküler demans riskini azaltmadığı gösterilmiştir ¹²⁹. Fakat başka bir meta-analizde ise statin kullanımının demans veya AH riski üzerinde yararlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir ¹³⁰. Prospektif yapılan bir çalışmada 6 yıldan fazla bir süredir statin kullanıcıları ile hiç kullanmayanlar arasında bellek veya global kognisyondaki gerileme oranlarında bir fark olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca statin kullanıcıları ile hiç kullanmayanlar arasında hippokampal ve parahippokampal beyin hacimlerinde de fark bulunmamıştır ¹³¹.

Sonuçta statinin AH için koruyucu veya tedavi edici etkisi olup olmadığı hakkında kesin bir fikir birliğine varılamamıştır

2.5.3.4. Antihipertansifler

Risk faktörleri bölümünde hipertansiyonun AH riskini arttırdığından bahsedilmiştir. Buradan yola çıkarak hipertansiyon tedavisi için kullanılan antihipertansif tedavi yaklaşımlarının AH gelişim riskini azaltıp azaltamayacağı uzun yıllardır araştırılmaktadır. Bunu araştıran çalışmalardan biri olan 2020 yılındaki meta-analizde yüksek tansiyona sahip olup herhangi bir antihipertansif tedavisi alan kişilerin antihipertansif kullanmayanlara kıyasla demans ve AH geliştirme riski daha düşük olarak bulunmuştur ¹³².

2.5.3.5. Eğitim ve Mental Aktiviteler

Eğitim ve mental aktivite ile demans arasında ilişki kurulurken bilişsel rezerv kavramından sıklıkla bahsedilir. Rezerv hipotezi, zihinsel ve fiziksel stimülasyonun bilişsel bozulma ve demansa karşı koruyucu etkisini açıklayabilecek bir çerçevedir. Zihinsel ve fiziksel olarak stimülasyon, bu rezervi arttırarak bilişsel işlevin sağlıklı olarak yaşlılıkta da sürdürülmesini ve demansın klinik olarak ortaya çıkma zamanının gecikmesini sağlayabilir ¹³³.

Yüksek eğitilmiş kişiler demansın ortaya çıkışını geciktirebilecek daha büyük bilişsel rezerve sahip olabilirler ¹³⁴. Yüksek beyin rezervine sahip olan kişilerin demans insidanslarında yaklaşık %50 oranında bir azalma görülür ¹³⁵. Demans riski, yüksek öğrenim düzeyine, mesleki başarıya, yüksek zeka/IQ (İng.: Intelligence Quotient, Zeka Katsayısı) skoruna ve zihinsel olarak uyarıcı boş zaman aktivitesine sahip olan kişilerde daha düşüktür ¹³⁶.

İki dil bilmek, kişiyi yaşa bağlı bilişsel bozulmalara karşı koruyabilir ve demans semptomlarının başlangıcında gecikme sağlayabilir ¹³⁷. 184 demans hastasında yapılan araştırmada iki dil bilen hastaların, tek dil bilenlere göre demans semptom başlangıçları 4.1 yıl sonra olmuştur ¹³⁸.

2.6. Patofizyoloji

AH patolojisinin en temel bileşenleri, amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklardır (NFY) ¹³⁹.

Amiloid plaklar, APP metabolizmasının iki yan ürünü olan 40 veya 42 aminoasitten ($A\beta_{42}$ ve $A\beta_{40}$) oluşan anormal şekilde katlanmış $A\beta$ 'den oluşurlar ve hücre dışında birikirler ¹³⁹. $A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$ 'a göre daha yüksek fibrilleşme oranına ve çözünmezliğe sahip olduğu için plaklar içindeki miktarı daha fazladır ¹⁴⁰. APP, özellikle beyin ve trombositlerde olmak üzere vücutta yaygın olarak eksprese edilen bir transmembran glikoproteindir ¹⁴¹. $A\beta$ monomerleri, oligomerler, protofibriller ve amiloid fibriller gibi çeşitli tipler halinde agrege olabilirler. Amiloid fibriller, daha büyük ve çözünmez olup amiloid plaklar halinde birikebilir iken amiloid oligomerler çözünürdüler ve beyne yayılabilirler ¹⁴². Amiloid monomerler ve oligomerlerin her ikisi de toksiktir ¹⁴³.

Nörofibriler yumakların temel bileşeni ise 17. kromozom tarafından kodlanan ve mikrotübül asosiye proteinler (MAP) ailesinden bir protein olan tau proteininin hiperfosforile halidir ¹⁴⁴. Fosforile tau, sinyal kaskadlarını, mitokondrial fonksiyonları ve aksonal transportu bozarak presinaptik ve postsinaptik bölümleri etkileyebilir ¹⁴⁵.

AH gelişimi sırasında oluşan patolojik değişimleri açıklamak için çok çeşitli hipotezler sunulsa da üzerinde en çok durulanı amiloid kaskad hipotezidir. Bu hipoteze göre $A\beta$ proteini, AH patolojisinin ana nedensel ajanıdır ve NFY, hücre kaybı, vasküler hasar ve demans bu birikimin doğrudan bir sonucu olarak oluşur ¹⁴⁶.

AH'nin kesin tanısı için NFY ve amiloid plakların saptanması gereklidir. Fakat her iki molekül de normal yaşlanma sürecinde veya başka nörodejeneratif hastalıklarda da görülebilmesi nedeniyle ayırıcı tanı için yeterli değildir ¹⁴⁴.

2.7. Alzheimer Hastalığının Klinik Özellikleri ve Evreleri

AH'deki semptomlar, genellikle 60 yaşından sonra sinsice ortaya çıkar ve hastaların büyük çoğunluğu, kısa süreli belleklerdeki bozulmayı fark eden yakınları tarafından kliniğe götürülür. Soyut düşünme, dil, muhakeme ve davranışsal yeteneklerde bozulmalar olması, kişilik değişiklikleri ve bilişsel işlevlerde düşüş, bellek bozukluğu dışında yaygın olarak görülen klinik özelliklerdir ¹⁴⁷.

Gelişmiş teşhis teknikleri ve kriterleri ile erken tanı mümkün olabilse de AH'nin kesin tanısı ancak post-mortem inceleme ile koyulabilir ¹⁴⁸. AH'nin tanısı, şu an için klinik olarak konulmaktadır. Klinik tanı, hastada bilişsel bozukluk olup olmadığının ve hastanın sosyal, mesleki fonksiyonlarının etkilenip etkilenmediğinin tespiti için hastadan veya ailesi gibi diğer

kaynaklardan ayrıntılı hikâye alınması ve sonrasında nöropsikolojik değerlendirme ile yapılmaktadır ¹⁴⁸.

AH süreci, prelinik, HKB ve AH demansı (AHD) olmak üzere 3 döneme ayrılabilir ¹⁴⁹⁻¹⁵³

2.7.1. Prelinik Evre

AH'nin prelinik evresi, teorik olarak beyinde ilk nöropatolojik lezyonların oluşumundan ilk semptomlarının görülmesine kadar geçen süreçtir ¹⁵⁴. Prelinik evre, asemptomatik serebral amiloidoz ile başlar ¹⁵². Yıllar boyu sürebilen bu süreçte bireyler, klinik olarak tanı alabilecek kadar nöronal hasar olmadan beyin lezyonları biriktirirler ¹⁵⁵. Prelinik AH, Klinik Demans Evreleme skoru (İng.: Clinical Dementia Rating, CDR) 0 ve MMSE skorları 27-30 arasında olacak şekildedir ¹⁵⁶.

Prelinik alanda bulunan ve Alzheimer çalışmalarına sıklıkla dahil edilen grup Subjektif Kognitif Bozukluk (İng.: Subjective Cognitive Decline, SKB) hastalarıdır. SKB'de doktor tarafından ortaya konulmaksızın kişinin öznel olarak kognitif şikayetleri bulunur. Bu grubun önemi subjektif bilişsel gerilemesi olan birçok insanın ilerleyen yıllarda HKB ve demans geliştirmeleridir ¹⁵⁷. Jessen ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada SKB araştırma kriterleri olarak (i) önceki normal duruma kıyasla ve akut bir olayla ilgisiz olarak bilişsel kapasitede subjektif olarak süreklilik arz eden düşüş olması ve (ii) HKB veya prodromal AH için kullanılan standart bilişsel testlerde normal performans kriterlerinin olması olarak verilmiştir ¹⁵⁸.

2.7.2. Hafif Kognitif Bozukluk

HKB, normal bilişsel işlev ile demans arasında bulunan ara aşamayı tanımlamak için yaygın olarak kullanılan terimdir ¹⁵⁹. En tipik HKB hastası, yaşlanmaya bağlı olandan daha ciddi hafıza bozukluğuna sahip olmasına rağmen diğer bilişsel alanları görece normal olan kişidir ¹⁶⁰. HKB prevalansı, birçok çalışma göz önüne alındığında %16-20 arasında değiştiği görülmektedir ¹⁵⁹.

HKB, bilişsel bozukluklara neden olabilecek sistemik, nörolojik veya psikiyatrik bozuklukların bir arada bulunabileceği heterojen bir nörodejeneratif bozukluk olduğu için tanımlanması ve sınıflanması zordur ¹⁶¹. HKB tanısı için kullanılan farklı tanı kriterleri bulunmaktadır. Ulusal Yaşlanma Enstitüsü ve Alzheimer Derneği (The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association, NIA-AA) tarafından 2011 yılında HKB için kullanılması önerilen tanı kriterleri şunlardır ¹⁵¹:

- 1- Hastadan, hasta yakınından veya hastayı gözlemleyen klinisyen tarafından kişinin önceki kognisyonuna göre bir değişiklik olduğunun tespiti.
- 2- Bir veya birden fazla kognitif alanda bozulma olması.
- 3- Fonksiyonel yeteneklerde bağımsızlığın korunması.
- 4- Demans olmaması.

HKB tanılı bireylerin AH olma riski yılda %10-12 oranında artmaktadır ¹⁶². Fakat bütün HKB hastaları, demansa ilerlemez. Bazıları stabil kalırken bazıları da zamanla iyileşir ¹⁶³.

HKB için ileri yaş, eğitim düzeyinin düşüklüğü, hipertansiyon, obezite, bazı kardiyovasküler hastalıklar, depresyon, anksiyete, apolipoprotein E4 alleli ve sistemik inflamasyon risk faktörleri iken yüksek eğitim düzeyi, kognitif olarak stimulan aktiviteler, fiziksel egzersiz ve akdeniz diyeti ise koruyucu faktörlerdir ¹⁵⁹.

HKB olan kişilerin yaşamlarının ilerleyen yıllarında AHD'ye evrilip evrilmeyecekleri, hangi durumlarda bu riskin artacağı veya bu dönüşümün geri döndürülebilir bir süreç olup olmadığı önemli araştırma sorularıdır. Bu soruların yapılan araştırmalarla cevaplanması, Alzheimer hastalığının daha iyi anlaşılabilmesini ve hastalığa uygun tedavilerin geliştirilmesini sağlayabilir.

2.7.3. AH Demansı

AHD, hastalığın progresyonundaki son evredir. Bu evrede beyinde görülen nöropatolojik değişikliklerin yanında belirgin bir demans kliniği de kişide izlenmeye başlanır. Demans, HKB'den günlük işlevlerde belirgin bozulma görülmesi ile ayırt edilir ¹⁵².

2.8. Alzheimer Hastalığının Biyobelirteçleri

Biyobelirteç, doğru ve tekrarlanabilir biçimde ölçülebilen bir yapı, madde veya süreçtir ¹⁶⁴. Biyobelirteçler, nesnel ve ölçülebilir olduğu ¹⁶⁵ için tanısında laboratuvar ölçütleri olmadan sadece klinik bilgilerin kullanıldığı AH tanısı için önemli kaynaklardır. AH'nin moleküler ve biyokimyasal belirteçleri için istenen özellikler, (i) AH'de görülen nöropatolojinin temel bir özelliğini tespit etmeli ve nöropatolojik olarak doğrulanmış vakalarda doğrulanmalı, (ii) AH'yi tespit etmede > %80 duyarlılığa ve diğer demanslardan AH'yi ayırt etmek için de > %80 özgüllüğe sahip olmalı ve (iii) güvenilir, tekrarlanabilir, non-invaziv, uygulaması basit ve ucuz olmalı olarak belirlenmiştir ¹⁶⁶. Fakat tüm bu kriterleri tamamen karşılayabilen bir biyobelirteç bulunması oldukça zor olduğu unutulmamalıdır.

Aβ miktarında artış tau değişikliklerinden daha spesifik olarak görüldüğünden biyobelirteçler iki ana kategoriye ayrılmıştır ¹⁶⁷:

- 1- A β birikiminin biyobelirteçleri: Pozitron Emisyon Tomografisinde (PET) amiloid görüntülemek için kullanılan işaretleyicilerin aşırı tutulum göstermesi ve BOS'da düşük A β 42 düzeyleri.
- 2- Nöronal dejenerasyon ve hasarın biyobelirteçleri: BOS tau (hem total hem de fosforile tau) miktarında artış, temporo-parietal korteksi içeren spesifik topografik patern gösterecek şekilde PET'de F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) tutulumunda düşme ve medial, bazal, lateral temporal lob ile medial ve parietal korteksleri içerecek şekilde spesifik bir topografik paternde yapısal MRG'de atrofi görülmesi

AH gibi beyin ile ilgili hastalıklarda BOS, beyin parankimine yakınlığı ve proteinlerin beyinde hücre dışı alandan BOS'a geçebilmeleri nedeniyle kana göre daha avantajlıdır ¹⁶⁸. BOS'ta A β 42 ile tau proteini seviyeleri ölçülebilir. Düşük A β 42 ve yüksek tau kombinasyonu AH patolojisinin varlığını yüksek doğrulukla öngörebilir ¹⁶⁹. BOS tau ve fosforile-tau seviyeleri, hipokampus volümü ile ilişkili iken A β 42 seviyesiyle ilişkisiz olduğunun gözlenmesi sonucu BOS tau biyobelirtecinin AH ile ilişkili nöronal kaybı yansıttığı çıkarımı yapılmıştır ¹⁷⁰.

BOS dışında kanda da A β ile tau seviyelerine bakılabilir. AH'de plazma A β 42 ve A β 40 seviyeleri düşer. Plazma A β seviyeleri, beyindeki A β yükü ile ilişkilidir ¹⁷¹. Düşük plazma A β 42/A β 40 oranlarına sahip kişilerde ise HKB veya AH riski artar ¹⁷². Böylece plazma A β 42/A β 40 oranlarına bakılarak AH veya HKB oluşumu öngörülebilir. Plazma tau ile ilgili yapılan bir çalışmada plazma tau miktarının AH demansı olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu ve plazma tau'nun kısmen beyin patolojisini yansıttığı belirlenmiştir ¹⁷³.

Nörogörüntüleme yöntemlerinden biri olan PET görüntüleme, AH'nin hem fizyolojik biyobelirteçlerini (FDG ile glikoz metabolizması) hem de patolojik biyobelirteçlerini (örneğin A β) ölçmek için kullanılır ^{151,174}. A β 'ye spesifik olan radyoişaretleyiciler arasında ilk kullanılanı ve altın standart amiloid PET ajanı olanı Pittsburgh bileşik-B (PIB, ing. :C-Pittsburgh compound-B)'dir ¹⁷⁴. AH'de PIB bileşiğinin PET görüntüleme için kullanılmasının ilk çalışması 2004 yılında Klunk ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ¹⁷⁵. Bu çalışmada PIB tutulumuyla 18-FDG ile gösterilen serebral glukoz metabolizmasının ters orantılı olduğu ve bu ilişkinin en güçlü parietal kortekste olduğu gösterilmiştir.

2.9. Alzheimerda Yapısal MRG Ölçümlerinin Kullanımı

Beyindeki nörodejenerasyonun AH'nin çok erken evrelerinde hatta klinik belirtilerden bile önce geliştiği ve bu dejenerasyonun başta medial temporal lob olmak üzere beyinde belirli bölgelerde baskın olduğu gösterilmiştir ¹⁷⁶. Bu patolojik değişikliklerin bir kısmı yüksek

rezolüsyonlu yapısal MRG ile gösterilebilir. Günümüzde 3 Tesla gibi güçlü mıknatıslara sahip MRG tarayıcılarının iyi derecede doku kontrastlarına ve ≤ 1 mm gibi yüksek mekansal çözünürlüklere sahip olması ¹⁷⁷ sayesinde kolaylıkla bu değişiklikler gösterilebilir. MRG cihazlarının, yüksek işlem kapasiteli bilgisayarların ve hacim hesaplamalarını otomatik yapan yazılımların yaygınlaşmasıyla birlikte beyinde birçok alt alan hacimlerinin hesaplanması mümkün olmuştur. AH'de yapısal MRG ile kortikal kalınlık, gri madde yoğunluğu ve hacim hesaplamaları yapılabilir.

Yapısal hacim analizlerinde tipik olarak T1 ağırlıklı görüntüler kullanılmaktadır. Beyin bölgelerine ait olan hacim değerlerinin bulunmasında elle veya yarı otomatik yaklaşımlar gibi farklı analiz türleri kullanılacağı gibi tüm beyinde yapılan voksel temelli analiz türleri de kullanılabilir. Voksel temelli yöntemin avantajları, analizin yapan kişiden bağımsız olması ve herhangi bir ön bilgi gerektirmemesi şeklinde özetlenebilir ¹⁷⁸.

BT ve MRG ile yapılan çalışmalarda kontrollere kıyasla AH'de önemli ölçüde korteks incilmesi gösterilmiştir ¹⁷⁹. Bundan dolayı kortikal kalınlık AH'de sıklıkla kullanılan bir ölçüt olmuştur. Kortikal kalınlığı ölçmek için spesifik algoritmalar kullanılır ve analiz sonucunda tek bir kişi veya grup analizi için kullanılabilen kortikal atrofi indeksi elde edilir. Kortikal atrofi, kortikal kalınlık azalışı ile sonuçlanan gri madde kaybını gösterir ¹⁸⁰. AH'de görülen kortikal atrofi her yerde aynı derecede değildir. En fazla medial temporal allokortekste ve heteromodal frontal ve parietal assosiasyon kortekslerinde görülür ¹⁷⁹. Alzheimerda görülen kortikal gri madde atrofisinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur ¹⁸¹.

Gri madde yoğunluğu ölçümünde ise VBM tercih edilen bir yaklaşımdır. VBM en basit şekilde iki grup arasında gri madde lokal intensitelerinin voksel temelli şekilde karşılaştırılması olarak tanımlanabilir. Hesaplamasında yapılan işlemler sırasıyla şu şekildedir; (i) kişilerden gelen yüksek çözünürlüklü anatomik görüntüler ortak mekansal alana taşınır, (ii) ortak mekanda bulunan yapısal görüntüler segmentlere ayrılır, (iii) segmentlere ayrılmış gri madde bölümleri mekansal olarak yumuşatılır ve (iv) iki gruptaki gri maddeleri karşılaştıran voksel temelli parametrik istatistiksel testler yapılır ¹. AHD, HKB ve kontrol gruplarında yapılan VBM çalışması sonucunda HKB grubunda kontrol grubuna göre hippocampus, parahippokampal girus, amigdalanın dahil olduğu medial temporal lob, orta temporal girus ve anterior singulat girusta gri madde kaybı gözlenmiştir. HKB'ye kıyasla AHD grubunda ise prekuneus, temporo-parietal polimodal alanlar ve superior parietal korteks alanlarında gri madde kaybı izlenmiştir ¹⁸².

AH'de hacim hesaplamalarının kullanımı çok eski yıllara dayanmaktadır. AH'deki ilk volümetrik MRG çalışması 1988 yılında yayınlanmıştır. 10 AH ve 7 sağlıklı kişiden oluşan bu

çalışmanın sonucunda hippocampal hacmin AH grubunda kontrollere kıyasla %40 oranında azaldığı bulunmuştur ^{176,183}. Hippokampal atrofinin AH in vivo kantifikasyonunda ve farmakolojik tedavilerin değerlendirilmesinde biyolojik bir belirteç olarak kullanılabileceği sonucunda varılmıştır ^{179,183}.

AHD ve HKB’de gözlenen atrofi belirli bir paterni takip eder. Bu nörodejenerasyon paterni Braak ve Braak ¹⁸⁴ tarafından tanımlanan nörofibriler patolojinin yayılım paternine benzerdir. Hastalık özellikle entorinal korteks ve hippocampus olmak üzere medial temporal lobda başlar. Ardından bazal temporal lob ve posterior singulat girus ile prekuneus gibi paralimbik kortikal alanlara yayılır. Multimodal assosiyasyon neokorteksinde dejeneratif atrofinin görülmesiyle de demans başlar ¹⁸⁵.

Yapısal MRG ile belirlenebilen atrofi, AH’deki nörodejenerasyon evresini ve yoğunluğunu tespit edilmesinde kullanılabilecek güçlü bir biyobelirteçtir ¹⁸⁵. Bu sayede yapısal MRG, erken tanı koyulabilmesini, hastalık mekanizmasının daha iyi anlaşılmasını, tedavi etkinliklerinin karşılaştırılabilmesini ve objektif ölçütlerin geliştirilmesini sağlayabilir. Yapısal MRG’nin fonksiyonel görüntülemeye göre ulaşımının daha kolay, basit, hızlı ve ucuz olması gibi avantajları bulunmaktadır ¹⁷⁶. Tüm bunlar göz önüne alındığında ilerleyen yıllarda amiloid birikimi, glikoz metabolizmasının görüntülenmesi ve BOS belirteçleri, yapısal belirteçlerin otomatik değerlendirmeleriyle entegre edilerek hastalığın tanısı ve izleminde kullanılabilir ¹⁷⁷.

2.10. Alzheimerda Fonksiyonel MRG Ölçümlerinin Kullanımı

AH’nin nöropatolojisinde amiloid plaklar, nörofibriler yumaklar ve nörodejenerasyon bulunmaktadır. Bu patolojilerin sonucunda çeşitli beyin bölgelerinde meydana gelebilecek fonksiyonel değişiklikleri ölçmek için dinlenme durumu fMRG’si kullanılabilir ⁴⁶. Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarından elde edilen sonuçlar, AH patofizyolojisinin dinlenme durumu spontan düşük frekanslı dalgalanmalarındaki değişikliklerle ilişkili olabileceğini göstermiştir ¹⁸⁶. Bunun sonucunda AH’de birçok farklı dinlenme durumu fMRG çalışması yapılmıştır.

AH’de ilk yapılan dinlenme durumu fMRG çalışmalarından biri olan Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hippocampustaki spontan düşük frekanslı salınımlarının fonksiyonel senkronizasyonu hastalarda kontrollere göre azalmış olarak bulunmuştur ^{55,187}.

AH’de yapılan dinlenme durumu fMRG çalışmalarında çeşitli dinlenme durumu ağları da incelenebilir. Bu ağlardan en çok incelenen, olağan durum ağıdır (İng.: Default Mode Network, DMN). Çok sayıda çalışmada DMN’nin merkezleri ile AH’nin amiloid birikimlerinin anatomik modelleri arasında örtüşmeler olduğu gösterilmiştir ¹⁸⁸. Amiloid birikimi ve DMN’nin fonksiyonel bağlantısallık değişimleri üzerine yapılan çalışmada yüksek amiloid

birikimi olan kişilerde düşük birikim olanlara göre DMN’de azalmış fonksiyonel ilintiler gözlemlenmiştir ¹⁸⁹.

Alzheimer hastalığı araştırmalarında bölgesel analiz yöntemlerinden ReHo, ALFF ve fALFF kullanılabilir. AH’de spontan düşük frekanslı salınımların genlikleri ALFF kullanılarak ölçülmesiyle bölgesel aktivasyon değişiklikleri hakkında bilgiler elde edilebilir. Wang ve arkadaşları, 2011 yılında AHD, HKB ve kontrol gruplarındaki ALFF değerlerini incelemişlerdir. Hem AHD hem de HKB gruplarında medial parietal lob ve lentiform nükleusta azalmış aktivite gözlenirken lateral temporal, superior frontal ve parietal bölgelerde ise artmış aktivite gözlenmiştir. Gruplar arasındaki ALFF değerleri arasındaki en önemli fark ise posterior singulat kortekste bulunmuş ve en düşük değer AHD grubunda hesaplanmıştır. Beyindeki atrofının kovaryant olarak katıldığı analizler incelendiğinde ise sonuçlar önceki bulgularla tutarlı olarak ölçülmüş ve fonksiyonel analizin beyindeki atrofiyle açıklanmayacağı sonucuna varılmıştır ⁵⁵. AHD’nin dinlenim durumu fMRG verilerinin fonksiyonel bağlantısallık analizlerinde, genel olarak kognisyonla ilişkili alanlarda bağlantısallığın azaldığı gösterilmiş olmasına karşın ALFF analizlerinde bellek ve yürütücü işlevlerle ilgili bazı alanlarda artmış aktivasyon gösterilmesi, fMRG verilerinin hastalığın patofizyolojisi bağlamında yorumlanmasında bu yöntemlerin karşılaştırmalı analizinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Dinlenim durumu fMRG ölçümleri, erken tanı koyma, hastalık prognozunu öngörme ve tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesi gibi önemli olanaklar sunabilir. Fakat dinlenim durumu fMRG klinik rutin uygulamalara girmeden önce çeşitli problemlerin çözülmesi gerekmektedir. Bunlardan bazıları; (i) kullanılan ön-işleme yöntemlerinin standardizasyonunun sağlanması, (ii) popülasyondaki ağların değişkenliğini ve tutarlılığını değerlendirmek için büyük popülasyonlara dayalı dinlenim durumu fMRG veritabanlarının kurulması ve (iii) küçük fonksiyonel değişiklikleri tespit edebilen ve yüksek tekrarlanabilirliğe sahip yeni analiz metotlarının geliştirilmesi olarak özetlenebilir ⁴⁶.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Çalışmada 33 SKB, 34 HKB ve 21 AHD (Alzheimer Hastalığı Demansı) tanılı toplam 88 kişinin yapısal ve fonksiyonel MRG görüntüleri kullanılmıştır. Katılımcılara ait veriler, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış Nörolojisi Birimi'nin dahil olduğu 114E053 numaralı Tübitak projesi kapsamında toplanmıştır. Orjinal proje, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16.12.2015 tarihli ve 2024 sayılı kurul toplantısında onaylanmıştır (Dosya No: 2015/1989). Bu tez çalışması ise, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 17.07.2020 tarihli ve 18 sayılı toplantısında görüşülmüş ve etik yönden uygun bulunmuştur. Katılımcıların çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri tablo 3-1'de verilmiştir.

Tablo 3-1 Katılımcıların Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	Çalışmadan Dışlanma Kriterleri
- Kişide bağımlılık öyküsünün bulunmaması - Katılımcının en az ilkokul mezunu seviyesinde eğitiminin olması - Katılımcının demans dışında başka bir nörolojik ve psikiyatrik tanısının olmaması - Çalışmaya katılmak için gönüllü olunması	- Hamileler, kalp pili olanlar, MR uyumsuz implanta sahip olanlar ve klostrofobi olanlar gibi MR çekimi için uygun olunmaması - Çalışmaya katılmak için gönüllü olmamak

Katılımcıları SKB, HKB ve AHD olarak gruplara ayırmak için çeşitli kriterler kullanılmıştır. SKB grubu, nörolojik veya psikiyatrik hastalık tanısı bulunmayan, CDR skoru 0, serbest ve ipuçlu seçici hatırlama testi (İng.: Free and Cued Selective Reminding Test, FCSRT) skoru > 24 olan katılımcılardan oluşturulmuştur^{190,191}. HKB grubu Petersen kriterlerine göre¹⁶² HKB tanısı konulabilen, CDR skoru 0,5, FCSRT skoru ≤ 24 olan ve HKB dışında nörolojik veya psikiyatrik hastalık tanısı bulunmayan katılımcılardan oluşturulmuştur¹⁹⁰⁻¹⁹². AHD grubu ise NIA-AA kriterlerine göre¹⁶⁷, CDR skoru 0,5 veya 1 olan ve demans

haricinde herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik hastalık tanısı olmayan, erken veya çok erken evre AHD tanılı katılımcılardan oluşturulmuştur.

3.2. Verilerin Toplanması

3.2.1. Kullanılan Manyetik Rezonans Cihazı

Çalışmada kullanılan yapısal ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleri İstanbul Üniversitesi Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı (HUBAL) Nörogörüntüleme Birimi'nde bulunan 3 Tesla manyetik rezonans görüntüleme cihazı (Philips-Achieva, Best, Hollanda) kullanılarak çekilmiştir. Çekimlerde 32 kanallı SENSE kafa bobini kullanılmıştır.

3.2.2. Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme Parametreleri

T1 ağırlıklı anatomik görüntüler, 3D Turbo Alan Eko (İng.: Turbo Field Echo, TFE) sekansında aksiyel düzlemde anterior komissür-posterior komissür hizalı şekilde çekilmiştir. Toplam kayıt 5 dakika 55 saniye sürmüştür. TR: 8,4 ms, eko zamanı (İng.: time of echo, TE): 3,9 ms, yatırma açısı (İng.: flip angle): 8°'dir. Kesit kalınlığı boşluksuz 1 mm, vokselle boyutu 1 mm³ izotropik, görüş alanı (İng.: field of view, FOV) 220x240 mm, veri toplama matrisi 252 x 227 ve aksiyel kesit sayısı 180 olacak şekilde yapısal görüntüler katılımcılardan toplanmıştır.

3.2.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Parametreleri

T2* ağırlıklı eko-planar görüntüleme (İng.: Echo-Planar Imaging, EPI) sekansı kullanılarak anterior komissür-posterior komissür hizalı şekilde çekilmiştir. TR: 3000 ms, TE: 30 ms, yatırma açısı 80°'dir. Kayıt süresi 10 dakika, vokselle boyutu 3,31x3,31x3,31 mm, FOV 212x199 mm, veri toplama matrisi 64x 59 ve aksiyel kesit sayısı 48 olacak şekilde fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleri katılımcılardan toplanmıştır. FMRG verileri kişiler dinlenim durumundayken alınmıştır. Katılımcılara kayıt sırasında gözlerini kapalı tutmaları, spesifik bir konu üzerinde düşünmemeleri ve uyumamaları söylenmiştir.

3.3. Manyetik Rezonans Görüntülerinin Analizi

Fonksiyonel ve anatomik görüntüler, MRG cihazlarında standart kayıt formatlarından biri olan DICOM (İng.: Digital Imaging and Communications in Medicine) formatında alındıktan sonra daha kompakt olması ve birçok MRG analiz programının da desteklemesi sebebiyle NIfTI (İng.: Neuroimaging Informatics Technology Initiative) formatına dönüştürülmüştür. Bu dönüşüm MRIcron (nitr.org/projects/mricron, ¹⁹³) aracı kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen NIfTI formatındaki anatomik ve fonksiyonel görüntülere gri madde

yoğunluğu, ALFF ve fonksiyonel bağlantısallık değerleri elde edilebilmesi için aşağıda verilen analizler uygulanmıştır.

3.3.1. Anatomik Manyetik Rezonans Görüntülerinin Analizi

NIfTI formatındaki anatomik görüntülerin voksel temelli morfometri analizleri için gri madde yoğunluğunun hesaplanması MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) ortamında SPM12'yi kullanarak çalışan CAT12 (versiyon 12.7) (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat/index.html>) araç takımı ile gerçekleştirilmiş ve aşağıdaki standart ön-işleme adımları uygulanmıştır.

3.3.1.1. Ön-işleme Adımları

VBM analizi ön-işleme adımları temel olarak doku sınıflandırılması (bölütleme) (İng.: segmentation), standart şablona normalizasyon (İng.: normalization) ve yumuşatma (İng.: smoothing) işlemlerini içerir. Bölütleme aşamasında, anatomik görüntüler doku olasılık haritaları (İng.: tissue probability maps, TPMs) kullanılarak gri madde, ak madde ve beyin omurilik sıvısı olarak bileşenlerine ayrıştırılır. Normalizasyon aşamasında farklı katılımcılara ait yapısal MRG görüntülerinin ortak uzaya taşınması sağlanır. Normalizasyon için görüntüler 1,5x1,5x1,5 mm çözünürlük ile MNI152 standart uzayına göre yeniden boyutlandırılmıştır. Kayıtlama nedeniyle meydana gelecek hacim değişiklikleri ölçeklenerek standart şablona modüle edilmiştir. Böylece modüle edilmiş görüntüdeki toplam gri madde miktarının orjinal görüntüdeki ile aynı kalması sağlanmıştır. Son olarak elde edilen modüle edilmiş gri madde görüntülerine sinyal gürültü oranının artırılması için yumuşatma işlemi uygulanmıştır. Bu analizde uygulanan yumuşatma işleminde yarı-doruk genişliği (İng.: Full Width at Half Maximum, FWHM) 8 mm olan izotropik Gauss-tipi çekirdek (İng.: kernel) kullanılmıştır.

3.3.1.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, CAT12 ile genel doğrusal model (GLM) uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Gruplar arasındaki gri madde yoğunluk farkı tek yönlü ANOVA (İng.: one-way ANOVA) kullanılarak test edilmiştir. Ayrıca katılımcılar arasında beyin hacminden dolayı meydana gelecek değişiklikleri düzeltmek amacıyla toplam intrakraniyal hacim (İng.: Total Intracranial Volume, TIV) kovaryet olarak kullanılmıştır. Verilerin karşılaştırılmasında küme oluşturma eşiği düzeltilmemiş (İng.: uncorrected) $p_{uncorr} < 0.0001$ ve küme seviyesinde istatistiksel anlamlılık eşiği FWE (family-wise error) türü hatalar için düzeltilerek $p_{FWEcorr} < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Post-hoc analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi voksel seviyesinde düzeltilmemiş $p_{uncorr} < 0.0001$ olarak kabul edilirken küme seviyesinde ise FWE düzeltmesi yapılmıştır. AHD, HKB ve SKB olmak üzere toplam üç grup olduğu için grup sayısı üzerinden Bonferroni düzeltmesi (0.05/3) uygulanmış ve bunun sonucunda küme seviyesinde istatistiksel anlamlılık eşiği $p_{FWEcorr} < 0.017$ olarak belirlenmiştir.

3.3.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntülerinin Analizi

Çalışmada fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme verilerine üç farklı analiz uygulanmıştır. Bunlardan ilki ön-işleme sonrası fonksiyonel görüntülerde REST yazılımını kullanarak kişilere ait ALFF haritalarının elde edilmesidir. İkincisi ise ön-işleme ve gürültü temizleme (İng.: denoising) aşamalarından geçirilen fonksiyonel görüntülerde CONN yazılımı kullanılarak ALFF haritalarının elde edilmesidir. Son analiz yöntemi ise ön-işleme ve gürültü temizleme aşamalarından sonra CONN yazılımında tohumdan voksele (İng.: seed to voxel) olan fonksiyonel bağlantısallık analizidir. Fonksiyonel bağlantısallık analizinde kullanılacak olan ilgi bölgeleri, REST yazılımının sonuçlarına göre gruplar arasında ALFF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan bölgeler olarak seçilmiştir.

3.3.2.1. Ön-işleme Adımları

NIfTI formatındaki görüntülere, çeşitli artefaktlardan kurtulmak ve standardizasyonun sağlanması için MATLAB ortamında çalışan CONN (functional connectivity toolbox v20b, www.nitrc.org/projects/conn) araç takımı kullanılarak aşağıdaki ön-işleme adımları uygulanmıştır³. CONN yazılımı, ön-işleme aşamalarında SPM12 yazılımının standart aşamalarını kullanır.

Yeniden Hizalama (İng.: realignment) aşamasında fonksiyonel görüntülerin alındığı sırada oluşan hareket artefaktlarından kurtulup bütün görüntülerin tek bir görüntü referans alınarak hizalanması amaçlanır. Bu işlem sonucunda kişilere ait kafa hareket değerleri elde edilir. Bu değerler doğrusal olan x, y, z ile açısallık olan pitch, yaw ve roll olarak ifade edilen toplam 6 parametredir.

Aykırı değer tespiti (İng.: outlier detection) aşamasında ART yazılım paketiyle aykırı volümler belirlenmiştir. Ardışık çekimler arasındaki yer değiştirme (İng.: framewise displacement, FD) ve peş peşe olan iki volüm arasındaki global sinyal farkı hesaplanmıştır. Bu değerler aykırı olan volümlerin belirlenmesinde kullanılmıştır. Aykırı volümlerin tespitinde eşik değerler olarak FD'nin 0,9 mm'den fazla olmaması veya global sinyalin ortalamadan 5 standart sapmadan büyük olması olarak belirlenmiştir.

Bağdaştırma (İng.: co-registration) aşamasında düşük çözünürlüklü fonksiyonel görüntü yüksek çözünürlüklü anatomik görüntülerle bağdaştırılır.

Segmentasyon (İng.: segmentation) aşamasında kişilerin anatomik görüntüleri ak madde, gri madde ve BOS olmak üzere üç segmente ayrıştırılır

Normalizasyon (İng.: normalisation) aşamasında kişiler arasında hastalıklara bağlı veya gelişimsel olarak olabilecek yapısal farklılıkların giderilmesi için kişilere ait anatomik ve fonksiyonel görüntüler ortak alanlara taşınır. Bu sayede farklı beyin boyutları ve morfolojilerine sahip gruplar arasında karşılaştırmalar yapılabilir. Montreal Nöroloji Enstitüsü'nün 152 sağlıklı kişinin MRG görüntülerinden oluşturduğu standart MNI şablonu çalışmada normalizasyon için kullanılmıştır.

Yumuşatma (İng.: smoothing) aşaması, fonksiyonel görüntülerde yapılır ve her bir vokselin değeri komşu voksellerin ağırlıklı ortalaması alınarak yeniden hesaplanır. Çalışmamızda ALFF analizindeki yumuşatma için FWHM 4 mm olan izotropik Gauss-tipi çekirdek (İng.: kernel) kullanılırken fonksiyonel bağlantısallık analizinde ise 8 mm'lik çekirdek kullanılmıştır.

3.3.2.2. Gürültü Temizleme Aşaması

Ön-işleme adımları uygulandıktan sonra geriye kalan gürültü kaynaklarından kurtulmak için gürültü temizleme (İng.: denoising) yapılmıştır. ALFF hesaplanmasında her vokseldeki BOLD zaman serilerinden ak madde ve BOS'a ait ortalama BOLD zaman serileri ve yeniden hizalama parametreleri regresyonla çıkartılırken (İng.: regress out), fonksiyonel bağlantısallıkta ise BOS, ak madde, hareket parametreleri ve aykırı hacimlerin etkisi çıkartılmıştır. Bu sayede ak madde ve BOS gibi nöral aktivite beklenmeyen alanlardaki sinyallerin ve kişinin hareket etmesi nedeniyle oluşan artefaktların sinyaldeki etkisi minimize edilmeye çalışılmıştır.

Yüksek frekanslardaki sinyaller, genellikle nöral aktivite dışındaki kaynaklar nedeniyle oluşur ve sinyalde artefakt oluştururlar. Bu nedenle BOLD zaman serisine literatürle uyumlu olarak ALFF için 0.01–0.08 Hz arasında fonksiyonel bağlantısallık için de 0.01–0.1 Hz arasında bant geçiren filtre uygulanmıştır. Ardından taban çizgisi kaymalarını (baseline drifts) gidermek için de doğrusal eğimsizleştirme (İng.: linear detrending) işlemi uygulanmıştır¹⁹⁴.

3.3.2.3. ALFF Değerlerinin Hesaplanması

ALFF değerleri, REST ve CONN olmak üzere iki farklı yazılım paketi kullanılarak hesaplanmıştır.

REST yazılım paketinde ALFF hesaplanırken yeniden hizalama, bağdaştırma, segmentasyon, normalizasyon ve yumuşatmadan oluşan ön-işleme basamaklarından sonraki işlenmiş 4 boyutlu NIfTI dosyaları kullanılmıştır. REST yazılım paketinde ön-işleme yapılmış olan görüntülere ilk önce 0.01 - 0.08 Hz aralığında bant geçiren filtre ve BOLD sinyalinde olan yavaş sinyal kaymalarını gidermek için doğrusal eğimsizleştirme (İng.: linear detrending) uygulanmıştır. Sonrasında zaman serileri hızlı Fourier dönüşümü (FFT) ile frekans alanına taşınmış ve güç spektrumu hesaplanmıştır. 0.01 – 0.08 Hz aralığındaki gücün karekökünün alınmasıyla da ALFF değerleri elde edilmiştir. ALFF değerlerinin standardizasyonunun sağlanması için her bir vokseldeki ALFF değerleri global ortalama ALFF değerine bölünmüştür⁵¹. Benzer bir yöntem ing çalışmalarında da kullanılmaktadır ve kişiler arasındaki sinyal değişkenliğinin etkileri bu şekilde azaltılmaktadır¹⁹⁵. Bu şekilde elde edilen ALFF değeri, ortalama Düşük Frekanslı Dalgalanma Genliği (İng.: mean Amplitude of Low Frequency Fluctuation, mALFF) olarak adlandırılır. Çalışmada global ortalama ALFF değeri REST yazılımındaki varsayılan (İng.: default) maske içinde hesaplanmıştır.

CONN yazılımı, ALFF hesaplamasını 2007 yılında Yang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadaki algoritmayı kullanarak gerçekleştirmektedir¹⁹⁶. Buna göre ön-işleme ve gürültü temizleme aşamalarından sonra her bir vokseldeki 0.01 - 0.08 Hz arasında filtrelenmiş BOLD sinyalinin genlik değerlerinin karelerinin ortalamasının karekökü (İng.: root mean square) alınarak kişilere ait ALFF haritaları elde edilir. ALFF değerleri gruplar arası karşılaştırma için standardize edilmek üzere Z skorlarına dönüştürülmüştür. CONN yazılımında ALFF hesaplamasında kullanılan formül aşağıdaki gibidir^{196,197}.

$$ALFF(x) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_t (h(t) * S(x, t))^2}$$

Formüldeki ifadeleri açmak gerekirse; “*h*” band geçiren filtreyi, “*N*” zaman noktalarının sayısı, “*S(x, t)*” ise ön-işleme ve gürültü temizleme aşamalarını geçen fakat filtrelemeden önceki zaman serilerini ifade eder.

3.3.2.4. ALFF Değerlerinin İstatistiksel Analizi

CONN yazılımı ile normalize ALFF değerleri elde edildikten sonra ikinci seviye analizler yapılmıştır. Üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark olup olmadığını belirlemek için tek yönlü ANOVA testi yapılmıştır. Sonrasında ikili olarak gruplar arasındaki farkları tespit edebilmek için de post-hoc analizler uygulanmıştır. F-test için eşik değer olarak voksel

seviyesinde düzeltilmemiş $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde FWE (İng.: family wise error) düzeltilmesi uygulanmış ve istatistiksel anlamlılık eşiği $p_{FWEcorr} < 0.05$ (FWE corrected) belirlenmiştir. Post-hoc analizlerde ise voksel seviyesinde düzeltilmemiş $p_{uncorr} < 0.001$ kabul edilirken küme seviyesinde FWE düzeltilmesi yapılmıştır. AHD, HKB ve SKB olmak üzere toplam üç grup bulunduğu için grup sayısı üzerinden Bonferroni düzeltmesi ($0.05/3$) yapılmış ve istatistiksel anlamlılık eşiği $p_{FWEcorr} < 0.017$ olarak belirlenmiştir.

REST yazılımında ise kişilere ait mALFF değerleri elde edildikten sonra gruplar arası karşılaştırmalar SPM 12 kullanılarak yapılmıştır. ANOVA ve post-hoc analizlerdeki eşik değerler, CONN yazılımında kullanılanlarla aynıdır.

3.3.2.5. Fonksiyonel Bağlantısallık Hesaplamaları

Ön-işleme ve gürültü temizleme aşamalarından sonra birinci seviye analiz gerçekleştirilmiştir. Bu analizde seçilmiş her bir ROI'nin beyindeki tüm voksellerle olan korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Elde edilen bu korelasyon katsayıları (r değerleri), standardizasyonun sağlanması ve sonrasında gruplar arası karşılaştırmalar için Fisher Z transformasyonu kullanılarak Z değerlerine dönüştürülmüştür.

Fonksiyonel bağlantısallık analizinde kullanılacak ROI'ler, gruplar arasında ALFF değerleri farklı olan bölgelerden seçilmiştir. Bu bölgelere karşılık olarak CONN yazılımının içinde yer alan Harvard-Oxford kortikal ve subkortikal atlasında bulunan sol anterior ve posterior parahippokampal girus, sol amigdala, sol temporal kutup ve bilateral hippocampus olmak üzere toplamda 6 ROI seçilmiştir.

3.3.2.6. Fonksiyonel Bağlantısallık Hesaplamalarının İstatistiksel Analizi

ALFF bulguları ile karşılaştırmalı analiz hedeflendiği için fonksiyonel bağlantısallık analizleri ALFF değerlerinin gruplar arasında anlamlı fark gösterdiği alanlar temel alınarak gerçekleştirilmiştir. ALFF değerleri açısından gruplar arasında belirgin fark gösteren 6 bölge ilgi alanı (İng: Region of Interest, ROI) olarak seçilip, bu ilgi alanları tohum olarak kullanılmış, tohumların ortalama zaman serileri ile tüm beyin vokselleri arasındaki tohumdan-voksele korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Bunun ardından genel doğrusal model kullanılarak her bir tohum bölgesi için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bağlantısallık farkı gösteren voksel kümeleri ortaya çıkarılmıştır.

Öncelikle gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren ROI'leri belirlemek için ANOVA testi uygulanmıştır. Voksel seviyesinde düzeltilmemiş $p_{uncorr} < 0.001$ eşik olarak alınmış, ardından toplam 6 ROI olduğu için küme seviyesinde Bonferroni düzeltmesi ile

(0.05/6) FWE düzeltmesi uygulanmış ve istatistiksel anlamlılık eşiği $p_{FWEcorr} < 0.008$ olarak belirlenmiştir. Ardından ikili gruplar arasında post-hoc analizler yapılmıştır. Post-hoc analizlerde voksel seviyesinde düzeltilmemiş $p_{uncorr} < 0.001$ eşik kabul edilirken küme seviyesinde ise FWE düzeltmesi uygulanmıştır. AHD, HKB ve SKB olmak üzere toplam üç grup bulunduğu ve ikili gruplar arası toplam üç karşılaştırma uygulandığı için Bonferroni düzeltmesi (0.05/3) olarak uygulanmış ve istatistiksel anlamlılık eşiği $p_{FWEcorr} < 0.017$ olarak belirlenmiştir.

3.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme Analizi Sonuçlarının Görselleştirilmesi

İstatistiksel analiz sonucunda elde edilen eşiklenmiş T ve F değerlerini içeren NIfTI formatındaki imgeler xjview (<https://www.alivelearn.net/xjview>) yazılım paketiyle görüntülenmiştir. Anlamlı fark gösteren kümelerin karşılık geldiği anatomik yapılar, xjview’de AAL atlasına (İng.: Automated Anatomical Labeling Atlas) göre her bir anatomik alana karşılık gelen voksel sayıları belirtilerek raporlanmıştır¹⁹⁸. ALFF, VBM ve fonksiyonel bağlantısallık analizlerinde 9 vokselde daha geniş olan bölgeler bildirilmiştir.

VBM ve ALFF bulgularının mekansal olarak örtüşmelerini değerlendirmek için iki görüntü çakıştırılmıştır. Sonuçların görselleştirilmesinde Oxford Üniversitesi’nde geliştirilmiş olan FSL yazılımının FSLeves modülü (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLeves>) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

21 AHD, 34 HKB ve 33 SKB olmak üzere toplam 88 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Grupların cinsiyet dağılımı, AHD grubunda, 11 erkek ve 10 kadın, HKB grubunda, 21 erkek ve 13 kadın, SKB grubunda ise 13 erkek ve 20 kadın şeklindedir.

Cinsiyet dağılımının gruplar arasındaki farkına ki-kare (İng.: chi-square) testi ile bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($\chi^2_{(2)} = 3,37, p > 0.05$). AHD grubunda yaş ortalaması 67,43 ($Ss = 9,93$), HKB grubunda 63,79 ($Ss = 7,17$) ve SKB grubunda ise 63,12 ($Ss = 8,01$) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş farkına ANOVA ile bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($F = 1,1921, p > 0.05$). Eğitim yılları açısından ise Kruskal – Wallis testine göre gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır ($H = 2,91, SD = 2, p > 0.05$). Demografik verilere ait bilgiler Tablo 4-1’de verilmiştir.

Tablo 4-1 Demografik Bulgular

	<i>AHD (N = 21)</i>	<i>HKB (N = 34)</i>	<i>SKB (N = 33)</i>
<i>Yaş</i>	67,43 (9,93)	63,79 (7,17)	63,12 (8,01)
<i>Cinsiyet (Erkek)</i>	11 (%52)	21 (%62)	13 (%39)
<i>Eğitim (Yıl)</i>	10.86 (± 4.62)	10.94 (± 4.93)	13.12 (± 4.72)

Ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. *N*: Kişi sayısı, *AHD*: Alzheimer Hastalığı Demansı grubu, *HKB*: Hafif Kognitif Bozukluk grubu, *SKB*: Subjektif Kognitif Bozukluk grubu.

4.2. Klinik Testlerin Bulguları

MMSE ortalama skorlarına Kruskal – Wallis testi ile bakıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde farklar tespit edilmiştir ($H = 37.31, SD = 2.0, p < 0.001$). Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar, Mann – Whitney U testi ile yapılmıştır. SKB grubunun MMSE ortalama skoru, HKB ($p = 0.005$) ve AHD ($p < 0.001$) gruplarının skorlarına göre daha yüksek olarak bulunmuştur. HKB grubunun MMSE ortalama skorları ise AHD grubuna göre daha yüksektir ($p < 0.001$).

Gruplar arası FCSRT toplam serbest hatırlama (FCSRT-TSH) skor farklarını değerlendirmek için ANOVA testi yapılmıştır ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($F = 126.63, p < 0.001$). İkili gruplar arasındaki farkları değerlendirmek için de post-hoc analizler yapılmıştır ve sonuçta FCSRT-TSH skoru, en düşük AHD grubunda en yüksekse SKB

grubunda bulunmuştur (Bütün ikili karşılaştırmalardaki istatistiksel anlamlılık düzeyi: $p < 0.001$). Klinik bulgulara ait bilgiler Tablo 4-2’de verilmiştir.

Tablo 4-2 Klinik Ölçek ve Nöropsikolojik Test Bulguları

	<i>AHD</i>	<i>HKB</i>	<i>SKB</i>	χ^2/F	<i>p</i>
MMSE	23.33 (± 3.79)	27.91 (± 1.71)	28.94 (± 1.39)	37.31 (χ^2)	< 0.001
FCSRT - TSH	8.14 (± 7.25)	18.35 (± 4.38)	30.85 (± 4.42)	126.63 (F)	< 0.001

MMSE: Mini mental durum değerlendirmesi, FCSRT – TSH: Toplam serbest hatırlama. MMSE skorlarında Kruskal – Wallis testi ve ikili karşılaştırmalarda ise Mann – Whitney U testi yapılmıştır. FCSRT-TSH skorlarında ise ANOVA ve ikili karşılaştırmalar için de post-hoc analizler yapılmıştır. Ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. *AHD: Alzheimer Hastalığı Demansı grubu, HKB: Hafif Kognitif Bozukluk grubu, SKB: Subjektif Kognitif Bozukluk grubu.*

4.3. Fonksiyonel Analiz Bulguları

AHD, HKB ve SKB grupları arasında düşük frekanslı dalgalanma genliği (ALFF) ve fonksiyonel bağlantısallık analizleri sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan bölgeler aşağıda sunulmuştur.

4.3.1. REST Yazılımıyla Uygulanan ALFF Analizinin Bulguları

4.3.1.1. ALFF Grup Analizi Sonuçları

AHD, HKB ve SKB grupları arasında tek yönlü ANOVA yapılmıştır. Eşik değer olarak vokal seviyesinde düzeltilmemiş $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde FWE ile düzeltilmiş $p_{FWEcorr} < 0.05$ belirlenmiştir. Sonuçta Tablo 4-3’te görüldüğü gibi istatistiksel olarak anlamlı iki küme bulunmuştur. Kümelerden birincisi pik koordinatları -28, 2, -30 (MNI) olan ve toplam 109 vokselten oluşan küme ($p_{FWEcorr} < 0.001$) ikincisi ise pik koordinatları -16, -4, -20 (MNI) olan ve toplam 47 vokselten oluşan kümedir ($p_{FWEcorr} < 0.05$). Sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kümelerdeki anatomik bölgelere incelenmiştir. İlk küme (Şekil 4-1), sol parahippokampal girus, sol amigdala ve sol superior temporal kutuptan oluşurken ikinci kümenin ise (Şekil 4-2) sol hippocampustan oluştuğu bulunmuştur.

Tablo 4-3 Gruplar arasında ALFF değerleri fark gösteren bölgeler

<i>Kümeler</i>	<i>Küme Boyutları</i>	<i>Pik Koordinatlar (mm)</i>			<i>p_{FWEcorr}</i>	<i>Bölgeler ve Voksel Sayıları</i>
	(voksel)	x	y	z		
Küme 1	109	-28	2	-30	< 0.001	Sol parahippokampal girus : 49 voksel Sol amigdala : 18 voksel Sol superior temporal kutup : 9 voksel

Küme 2

47

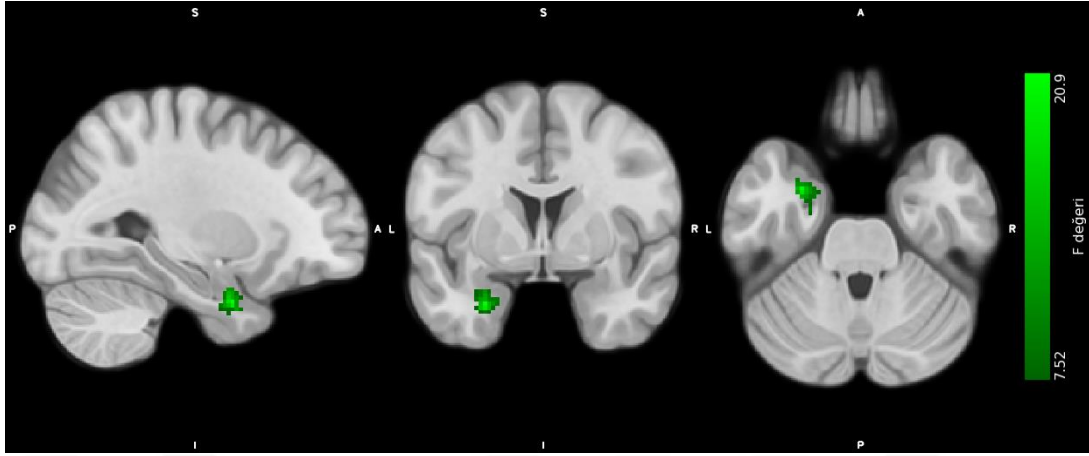
-16

-4

-20

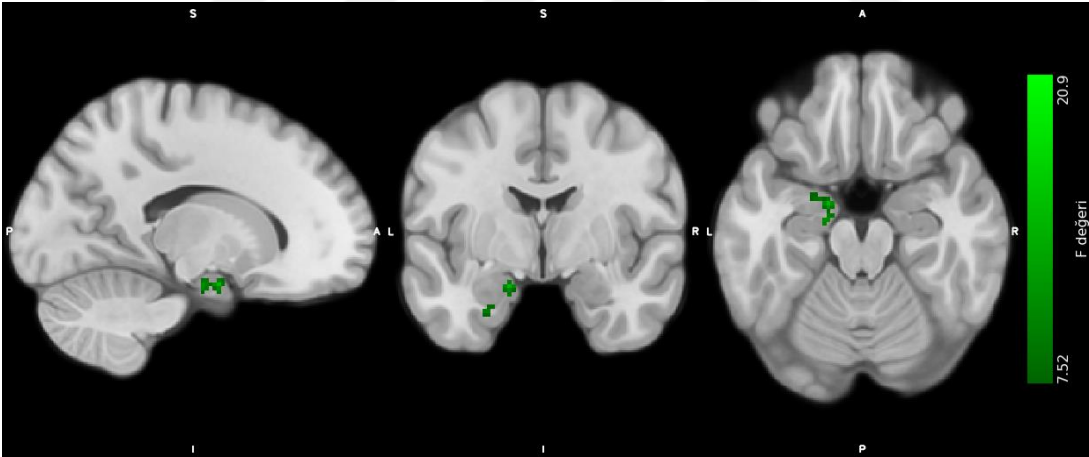
< 0.05

Sol hippocampus : 31 vksel



Şekil 4-1 Gruplar arasında ALFF değerleri farklı bulunan birinci küme

Sol parahippokampal girus, sol amigdala ve sol superior temporal kutubu kapsayan 109 vksel (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: vksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.05$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = -28$), koronal ($y = 2$) ve aksiyel ($z = -30$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması F değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.



Şekil 4-2 Gruplar arasında ALFF değerleri farklı bulunan ikinci küme

Sol hippocampusu kapsayan 47 vksel (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: vksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.05$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = -16$), koronal ($y = -4$) ve aksiyel ($z = -20$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması F değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.

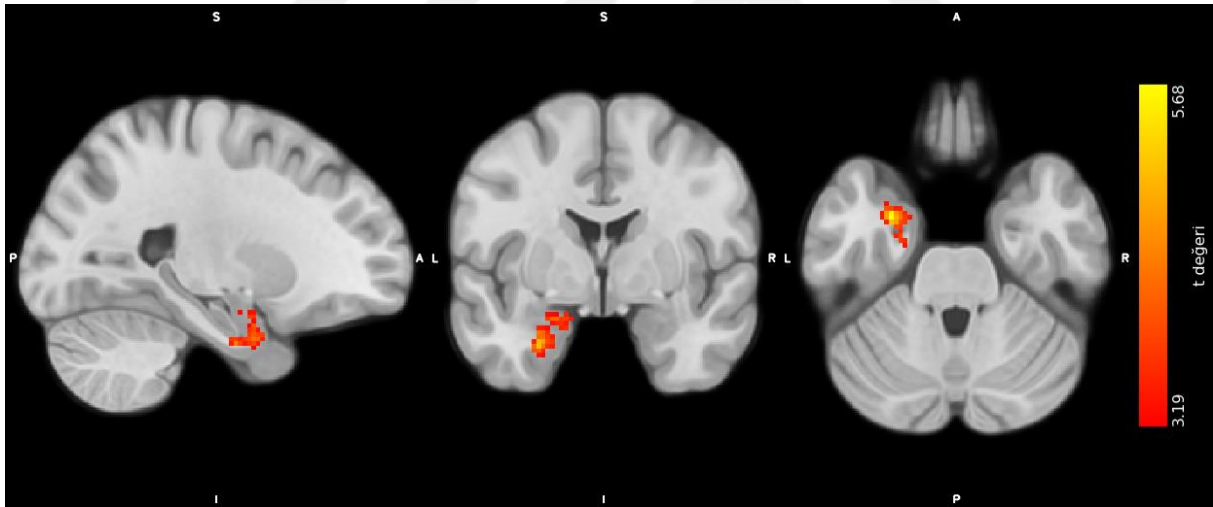
4.3.1.2. ALFF İkili Karşılaştırmalar

Üçlü grup analizlerinden sonra ikili gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkları değerlendirmek için post-hoc analiz yapılmıştır (vksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde Bonferroni düzeltmesi ile $p_{FWEcorr} < 0.017$). Analiz sonucunda AHD ile SKB ve AHD ile HKB grupları arasında istatistiksel anlamlı farklar bulunmuştur.

AHD ile SKB grubu arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda AHD > SKB kontrastında istatistiksel anlamlı fark bulunurken AHD < SKB kontrastında fark bulunamamıştır. AHD grubunda SKB grubuna göre artmış ALFF değerlerine sahip iki küme Tablo 4-4’de gösterilmiştir. Kümelerden birincisi pik koordinatları -28, 00, -30 (MNI) olan ve toplam 245 vokselden oluşan küme (p_{FWEcorr} < 0.001) ikinci küme ise pik koordinatları 40, -34, -10 (MNI) olan ve toplam 103 vokselden oluşan kümedir (p_{FWEcorr} = 0.001). Sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan kümelerdeki anatomik bölgeler incelenmiştir. İlk küme (Şekil 4-3), sol parahippokampal girus, sol hippokampus ve sol amigdaladan oluşurken ikinci kümenin ise (Şekil 4-4) sağ hippokampustan oluştuğu bulunmuştur.

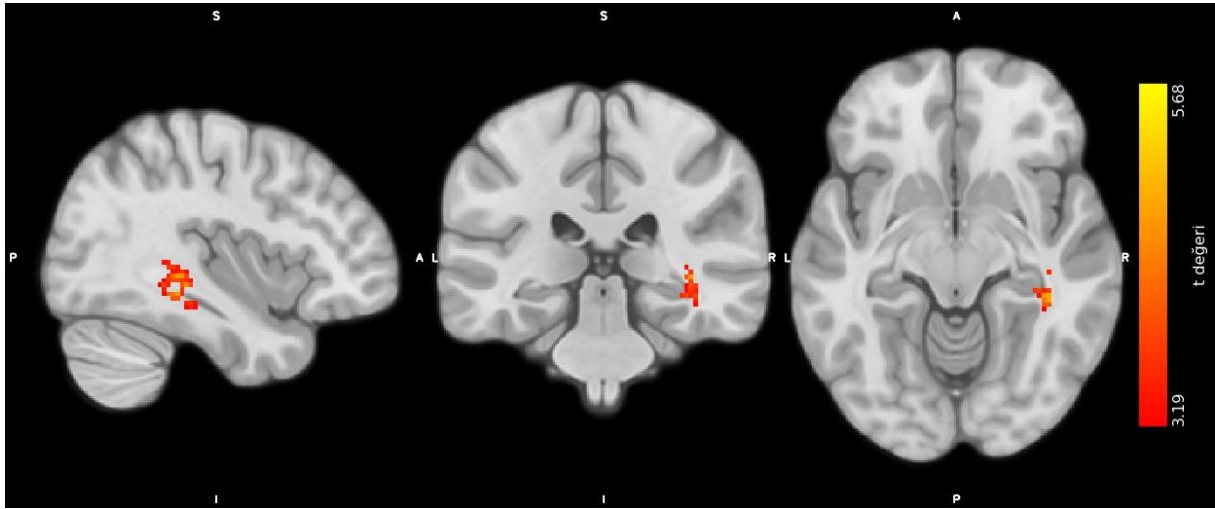
Tablo 4-4 AHD grubunda SKB grubuna göre yüksek ALFF değerine sahip olan bölgeler

Kontrast	Kümeler	Küme Boyutları (voksel)	Pik Koordinatlar (mm)			p _{FWEcorr}	Bölgeler ve Voksel Sayıları
			x	y	z		
AHD > SKB	Küme 1	245	-28	0	-30	< 0.001	Sol parahippokampal girus: 86 voksel Sol hippokampus: 55 voksel Sol amigdala: 53 voksel
	Küme 2	103	40	-34	-10	= 0.001	Sağ hippokampus: 23 voksel



Şekil 4-3 AHD grubunda SKB grubuna göre artmış ALFF değerine sahip birinci küme

Sol parahippokampal girus, sol hippokampus ve sol amigdalayı kapsayan 245 voksel (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: voksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.017$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal (x = -24), koronal (y = -1) ve aksiyel (z = -30) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.



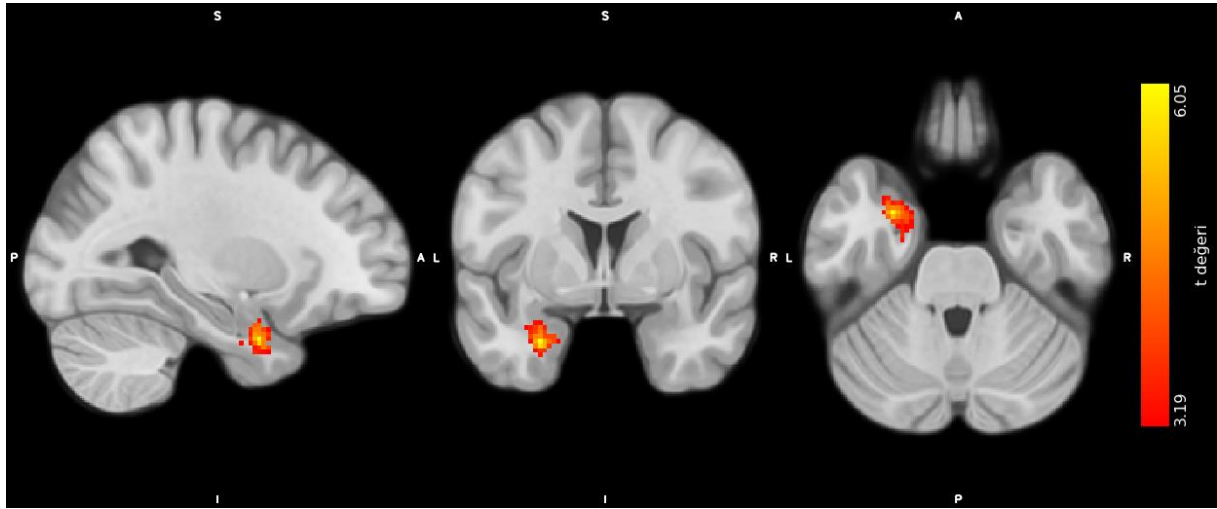
Şekil 4-4 AHD grubunda SKB grubuna göre artmış ALFF değerine sahip ikinci küme

Sağ hipokampusu kapsayan 103 vöksel (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: vöksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.017$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = 38$), koronal ($y = -32$) ve aksiyel ($z = -9$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.

AHD ile HKB grubu arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda AHD > HKB kontrastında istatistiksel anlamlı fark bulunurken AHD < HKB kontrastında fark bulunamamıştır. AHD grubunda HKB grubuna göre artmış ALFF değerlerine sahip iki küme tespit edilmiştir (Tablo 4-5). Kümelerden birincisi pik koordinatları -28, 2, -30 (MNI) olan ve toplam 139 vökselden oluşan kümeysen ($p_{FWEcorr} < 0.001$) ikinci küme ise pik koordinatları 38, -26, -12 (MNI) olan ve toplam 75 vökselden oluşan kümedir ($p_{FWEcorr} = 0.009$). Sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kümelerdeki anatomik bölgeler incelenmiştir. İlk küme (Şekil 4-5), sol parahippokampal girus, sol superior temporal kutup ve sol amigdala'dan oluşurken ikinci küme ise (Şekil 4-6) sağ hipokampustan oluştuğu bulunmuştur.

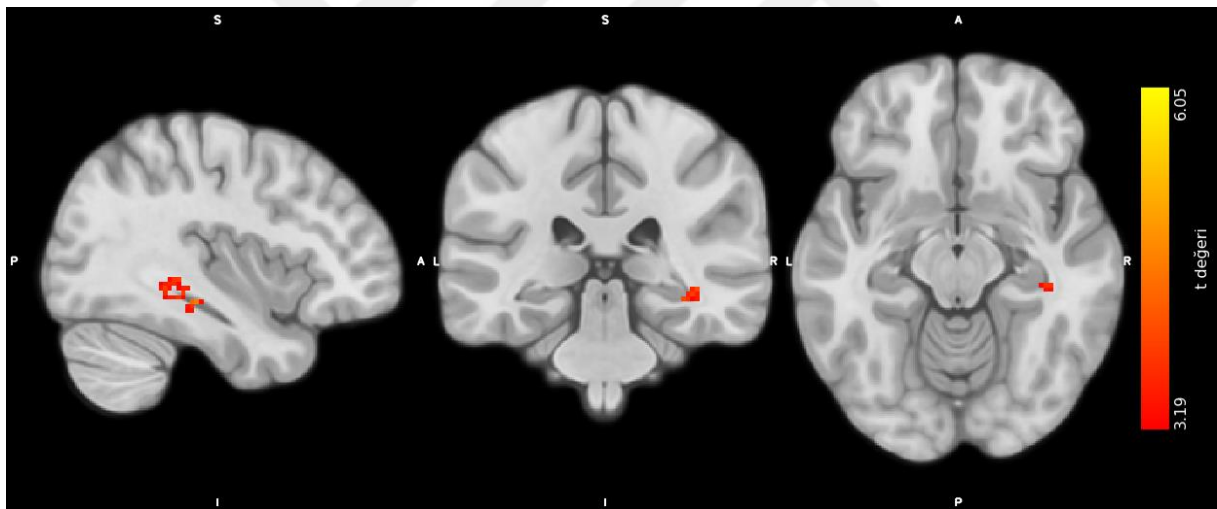
Tablo 4-5 AHD grubunda HKB grubuna göre artmış ALFF değerine sahip olan bölgeler

Kontrast	Kümeler	Küme Vöksel Boyutları	Pik Koordinatlar (mm)			$p_{FWEcorr}$	Bölgeler ve Vöksel Sayıları
			x	y	z		
AHD > HKB	Küme 1	139	-28	2	-30	< 0.001	Sol parahippokampal girus: 57 vöksel Sol superior temporal kutup: 22 vöksel Sol amigdala: 21 vöksel
	Küme 2	75	38	-26	-12	= 0.009	Sağ hipokampus: 26 vöksel



Şekil 4-5 AHD grubunda HKB grubuna göre artmış ALFF değerine sahip birinci küme

Sol parahippokampal girus, sol superior temporal kutup ve sol amigdalayı kapsayan 139 vöksel (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: vöksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.017$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = -28$), koronal ($y = 2$) ve aksiyel ($z = -30$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.



Şekil 4-6 AHD grubunda HKB grubuna göre artmış ALFF değerine sahip ikinci küme

Sağ hipokampusu kapsayan 75 vöksel (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: vöksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.017$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = 38$), koronal ($y = -32$) ve aksiyel ($z = -13$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.

4.3.2. CONN Yazılımıyla Uygulanan ALFF Analizinin Bulguları

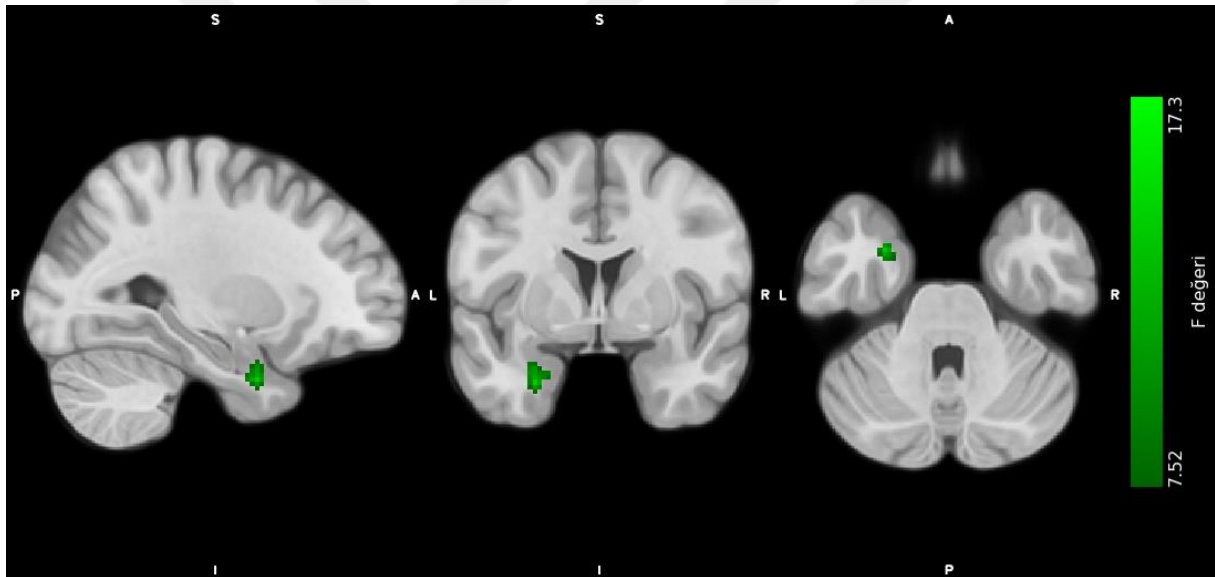
4.3.2.1. ALFF Grup Analiz Sonuçları

AHD, HKB ve SKB grupları arasında tek yönlü ANOVA yapılmıştır. Eşik değer olarak vöksel seviyesinde düzeltilmemiş $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde FWE ile düzeltilmiş $p_{FWEcorr} < 0.05$ belirlenmiştir. Sonuçta Tablo 4-6’da görüldüğü gibi istatistiksel olarak anlamlı iki küme bulunmuştur. Kümelerden birincisi pik koordinatları -28, 2, -32 (MNI) olan ve toplam

57 vokselde oluşan küme ($p_{FWECorr} = 0.014$) ikinci küme ise pik koordinatları 68, -12, 12 (MNI) olan ve toplam 45 vokselde oluşan kümedir ($p_{FWECorr} = 0.048$). Sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kümelerdeki anatomik bölgeler incelenmiştir. İlk küme (Şekil 4-7), sol parahippokampal girustan oluşurken ikinci küme ise (Şekil 4-8) sağ postsantral ve sağ rolandik operkulumdan oluştuğu bulunmuştur.

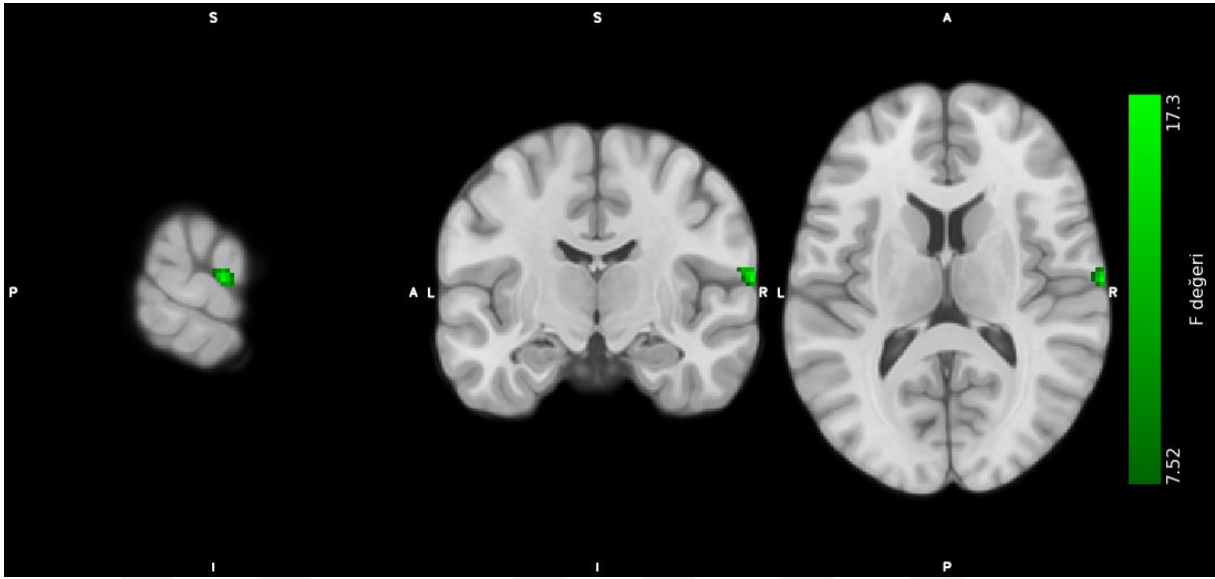
Tablo 4-6 Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ALFF farkı bulunan bölgeler

Kümeler	Küme Voksel Boyutları	Pik Koordinatlar (mm)			$p_{FWECorr}$	Bölgeler ve Voksel Sayıları
		x	y	z		
Küme 1	57	-28	2	-32	$p_{FWECorr} = 0.014$	Sol parahippokampal girus : 27 voksel
Küme 2	45	68	-12	12	$p_{FWECorr} = 0.048$	Sağ postsantral: 29 voksel Sağ rolandik operkulum: 9 voksel



Şekil 4-7 Gruplar arasında ALFF farkı bulunan birinci küme

Sol parahippokampal girusu kapsayan 57 voksel (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: voksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWECorr} < 0.05$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal (x = -28), koronal (y = 2) ve aksiyel (z = -32) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması F değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.



Şekil 4-8 Gruplar arasında ALFF farkı bulunan ikinci küme

Sağ postsantrali ve sağ rolandik operkulumu kapsayan 45 vokselle (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: vokselle seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.05$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = 68$), koronal ($y = -12$) ve aksiyel ($z = 12$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması F değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.

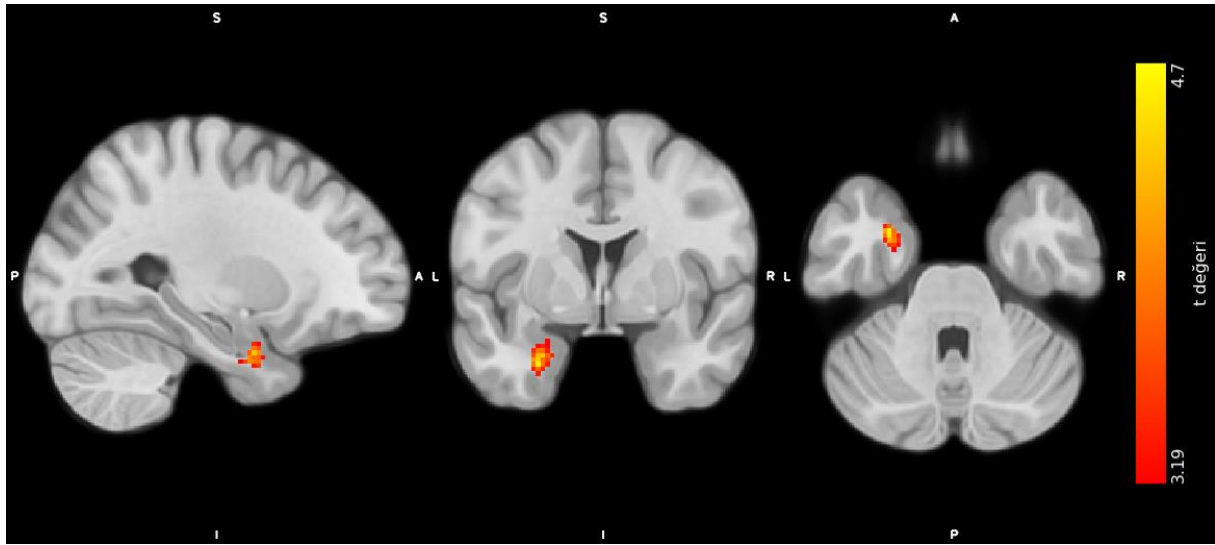
4.3.2.2. ALFF İkili Karşılaştırmalar

Üçlü grup analizlerinden sonra ikili farkları değerlendirebilmek için post-hoc analiz yapılmıştır (eşik değeri: vokselle seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde Bonferroni düzeltmesi ile $p_{FWEcorr} < 0.017$). Analiz sonucunda AHD ile SKB ve AHD ile HKB grupları arasında anlamlı farklar bulunmuştur.

AHD ile SKB grubu arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda AHD > SKB kontrastında istatistiksel anlamlı fark bulunurken AHD < SKB kontrastında fark bulunamamıştır. AHD grubunda SKB grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış ALFF değerlerine sahip iki küme tespit edilmiştir (Tablo 4-7). Kümelerden birincisi pik koordinatları -28, 02, -32 (MNI) olan ve toplam 82 vokselden oluşan kümeysen ($p_{FWEcorr} < 0.01$) ikinci küme ise pik koordinatları -12, 12, 32 (MNI) olan ve toplam 160 vokselden oluşan kümedir ($p_{FWEcorr} < 0.001$). Sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kümelerdeki anatomik bölgeler incelenmiştir. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan ilk küme (Şekil 4-9), sol parahippokampal girus ve sol amigdaladan oluşurken ikinci küme ise (Şekil 4-10) sol orta singulattan oluştuğu bulunmuştur.

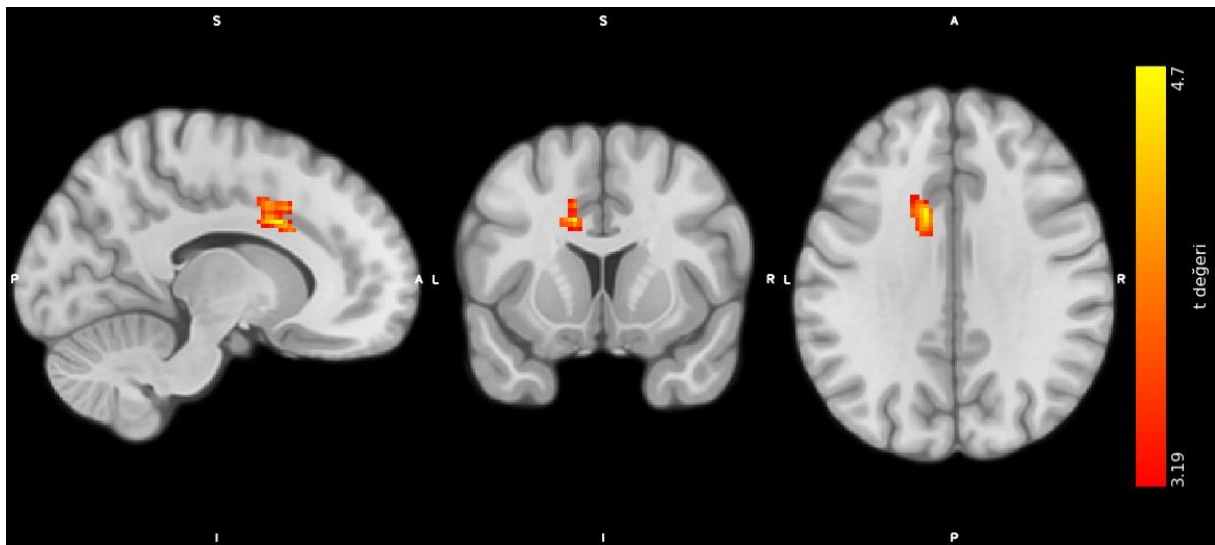
Tablo 4-7 AHD grubunda SKB grubuna göre artmış ALFF değerine sahip bölgeler

Kontrast	Kümeler	Küme Voksel Boyutları	Pik Koordinatlar (mm)			$p_{FWEcorr}$	Bölgeler ve Voksel Sayıları
			x	y	z		
AHD > SKB	Küme 1	82	-28	02	-32	< 0.01	Sol parahippokampal girus : 32 voksel Sol amigdala : 18 voksel
	Küme 2	160	-12	12	32	< 0.001	Sol orta singulat : 20 voksel



Şekil 4-9 AHD grubunda SKB grubuna göre artmış ALFF değerlerine sahip birinci küme

Sol parahippokampal girus ve sol amigdalayı kapsayan 82 voksel (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: voksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.017$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = -27$), koronal ($y = 1$) ve aksiyel ($z = -32$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.



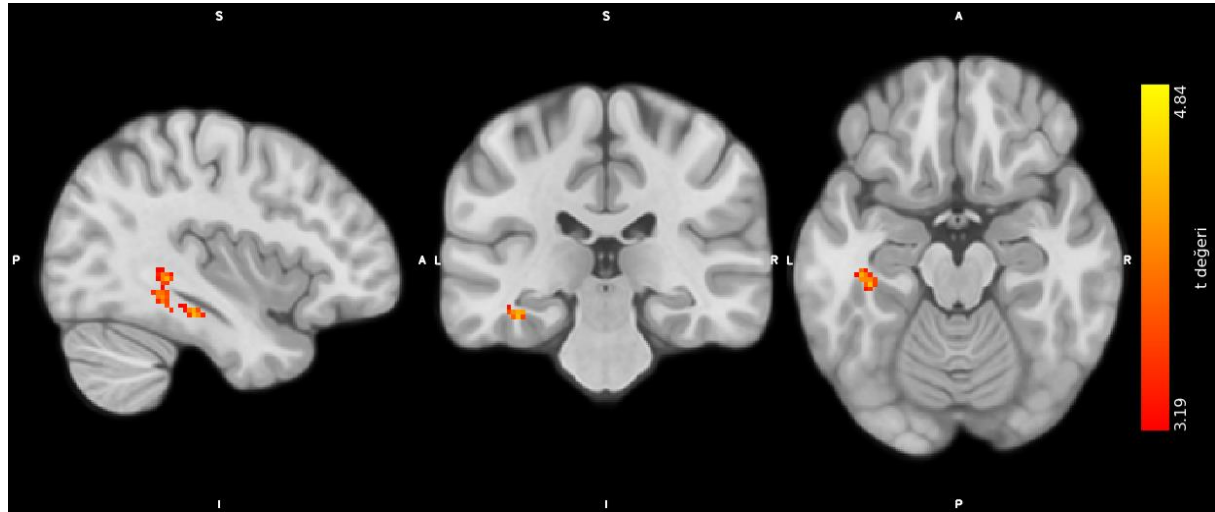
Şekil 4-10 AHD grubunda SKB grubuna göre artmış ALFF değerlerine sahip ikinci küme

Sol orta singulatu kapsayan 160 vöksel (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: vöksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.017$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = -12$), koronal ($y = 12$) ve aksiyel ($z = 32$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.

AHD ile HKB grubu arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda hem $AHD > HKB$ kontrastında hem de $AHD < HKB$ kontrastında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. AHD grubunda HKB grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde artmış ALFF değerlerine sahip iki küme tespit edilmiştir (Tablo 4-8). Kümelerden birincisi pik koordinatları -38, -28, -18 (MNI) olan ve toplam 87 vökselden oluşan küme ($p_{FWEcorr} = 0.007$) ikinci küme ise pik koordinatları -28, 2, -32 (MNI) olan ve toplam 87 vökselden oluşan kümedir ($p_{FWEcorr} = 0.007$). Sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan kümelerdeki anatomik bölgeler incelenmiştir. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan ilk küme (Şekil 4-11), sol inferior temporal kutup ve sol fusiformdan oluşurken ikinci kümenin ise (Şekil 4-12) sol parahippokampal girus ve sol superior temporal kutuptan oluştuğu bulunmuştur.

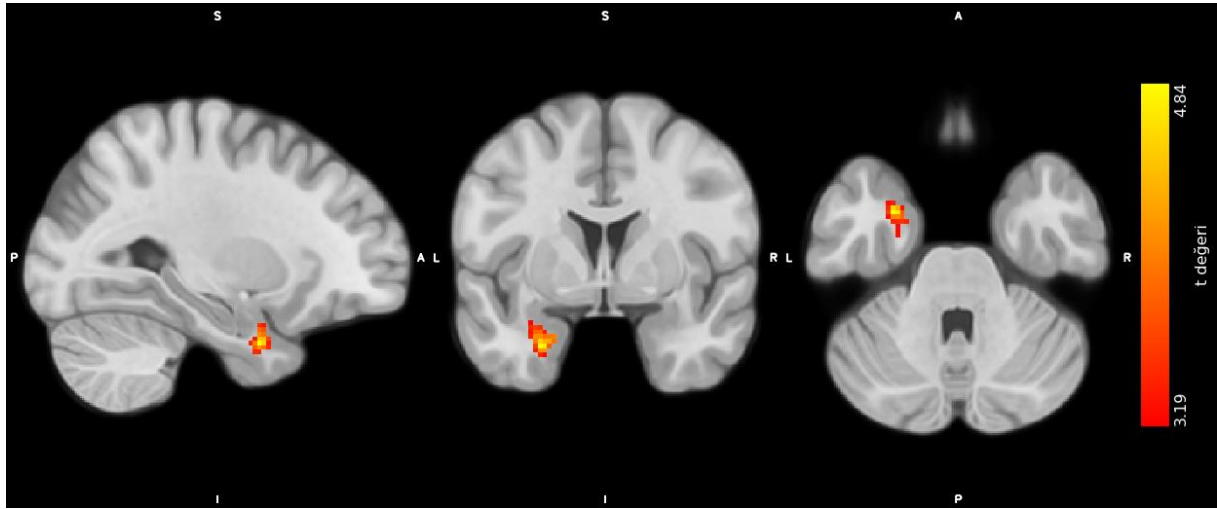
Tablo 4-8 AHD grubunda HKB grubuna göre artmış ALFF değerine sahip bölgeler

Kontrast	Kümeler	Küme Vöksel Boyutları	Pik Koordinatlar (mm)			$p_{FWEcorr}$	Bölgeler ve Vöksel Sayıları
			x	y	z		
AHD > HKB	Küme 1	87	-38	-28	-18	= 0.007	Sol inferior temporal kutup: 30 vöksel Sol fusiform: 14 vöksel
	Küme 2	87	-28	02	-32	= 0.007	Sol parahippokampal girus: 38 vöksel Sol superior temporal kutup: 10 vöksel



Şekil 4-11 AHD grubunda HKB grubuna göre artmış ALFF değerlerine sahip birinci küme

Sol inferior temporal kutup ve sol fusiformu kapsayan 87 vöksel (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: vöksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.017$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = -38$), koronal ($y = -28$) ve aksiyel ($z = -18$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.



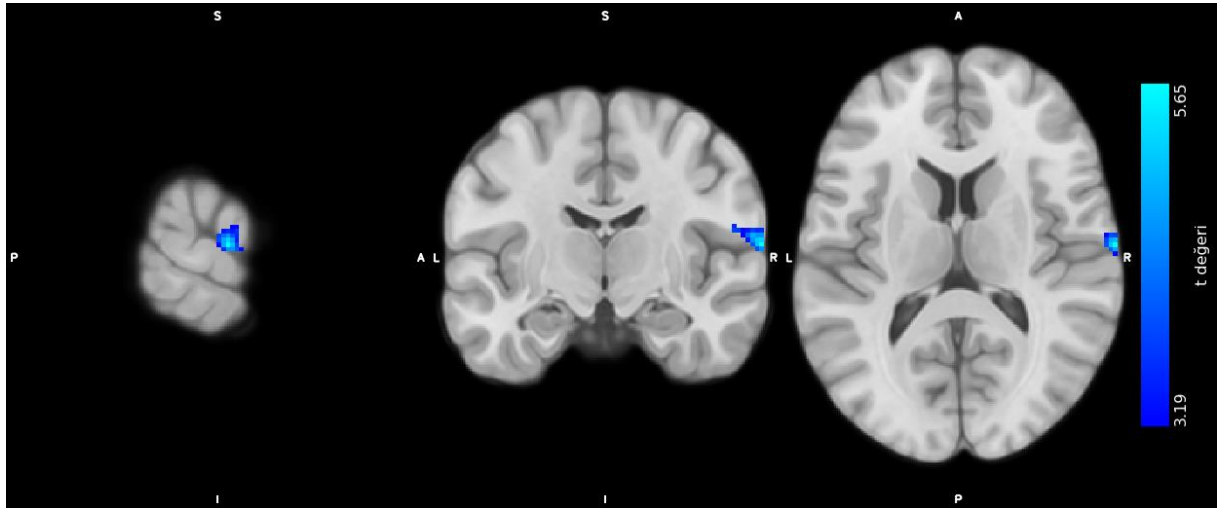
Şekil 4-12 AHD grubunda HKB grubuna göre artmış ALFF değerlerine sahip ikinci küme

Sol superior temporal kutup ve sol parahippokampal girusu kapsayan 87 vöksel (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: vöksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.017$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = -28$), koronal ($y = 2$) ve aksiyel ($z = -32$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.

AHD grubunda HKB grubuna göre ALFF değerlerinin istatistiksel olarak azaldığı tek küme tespit edilmiştir (Tablo 4-9). Küme, pik koordinatları 68, -12, 12 (MNI) olan ve toplam 92 vökselden oluşan kümedir ($p_{FWEcorr} = 0.005$). Sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kümelerdeki anatomik bölgeler incelenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kümenin (Şekil 4-13) sağ postsantral, sağ rolandik operkulum ve sağ superior temporal kutuptan oluştuğu bulunmuştur.

Tablo 4-9 AHD grubunda HKB grubuna göre ALFF'nin azaldığı bölgeler

Kontrast	Kümeler	Küme Vöksel Boyutları	Pik Koordinatlar (mm)			$p_{FWEcorr}$	Bölgeler ve Vöksel Sayıları
			x	y	z		
AHD < HKB	Küme 1	92	68	-12	12	= 0.005	Sağ postsantral: 57 vöksel Sağ rolandik operkulum: 23 vöksel Sağ superior temporal kutup: 12



Şekil 4-13 AHD grubunda HKB grubuna göre ALFF değerinin azalmış olduğu küme

Sağ postsentral, sağ rolandik operkulum ve sağ superior temporal kutbu kapsayan toplam 92 vöksel (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: vöksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.017$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = 68$), koronal ($y = -12$) ve aksiyel ($z = 12$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.

4.3.3. Fonksiyonel Bağlantısallık Bulguları

Bu tezde fonksiyonel bağlantısallık analizleri ALFF bulgularıyla bağlantılı olarak ele alındığı için, ALFF değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren alanlar esas alınarak gerçekleştirilmiştir. Bu çerçevede, gruplar arasında anlamlı fark gösteren ALFF kümelerine karşılık gelen bölgeler esas alınarak Harvard-Oxford atlasına göre sol anterior ve posterior parahippokampal girus, sol amigdala, sol temporal kutup ve bilateral hippocampus olmak üzere toplamda 6 parsel ilgi alanı (ROI) olarak seçilmiştir.

Seçilen 6 ilgi alanının vöksel temelli fonksiyonel bağlantısallık analizleri sonucunda, gruplar arası anlamlı farklar sol anterior parahippokampal girus ($p_{FWEcorr} = 0.0028$) ve sağ hippocampusta ($p_{FWEcorr} = 0.0016$) bulunmuştur (Tablo 4-10).

Tablo 4-10 Vöksel temelli fonksiyonel bağlantısallığın F-test sonuçları

ROI İsimleri	Vöksel Sayısı	Pik Koordinatlar (mm)			$p_{FWEcorr}$
		x	y	z	
Sol temporal kutup					NS
Sol anterior parahippokampal girus	382	-14	0	-32	$p_{FWEcorr} = 0.0028$
Sol posterior parahippokampal girus					NS
Sol hippocampus					NS

<i>Sağ hippocampus</i>	404	-16	26	24	$p_{FWEcorr} = 0.0016$
<i>Sol amigdala</i>					NS

NS : İstatistiksel Olarak Anlamsız (Non-Significant)

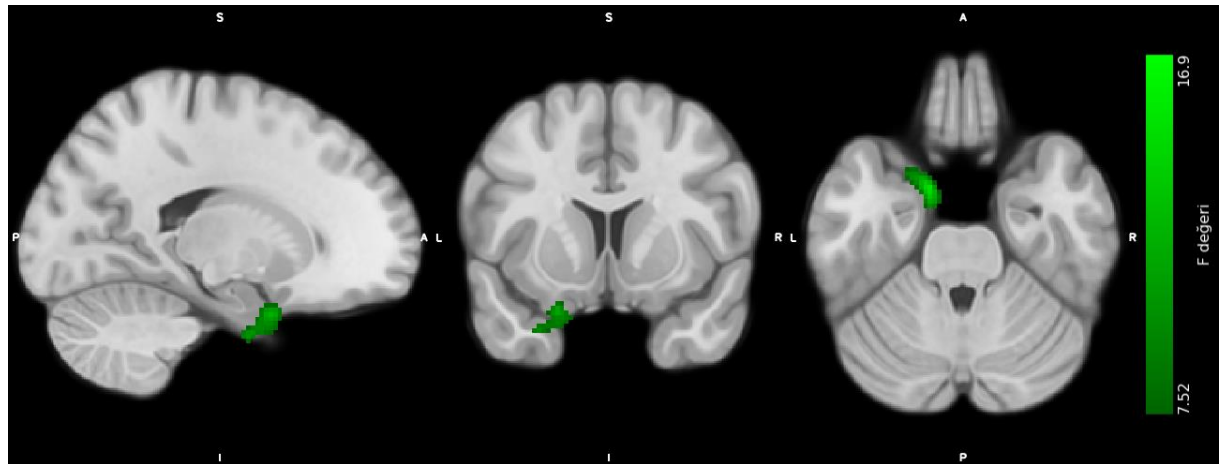
Gruplar arasında anlamlı fark bulunan sol anterior parahippokampal girus ile sağ hippocampus ROI'lerin sonuçları alt başlıklar halinde verilmiştir.

4.3.3.1. Sol anterior parahippokampal girusun fonksiyonel bağlantısallık bulguları

Gruplar arasında sol anterior parahippokampal girus ile sol parahippokampal girus, sol superior temporal kutup, sol orta temporal kutup ve sol inferior frontal-pars orbitalis arasındaki fonksiyonel bağlantısallık değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur (Tablo 4-11, Şekil 4-14).

Tablo 4-11 Sol anterior parahippokampal girus bağlantısallığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan alanlar

<i>ROI İsimleri</i>	<i>Voksel Sayısı</i>	<i>Pik Koordinatlar (mm)</i>			$p_{FWEcorr}$	<i>Bölgeler ve Voksel Sayıları</i>
		x	y	z		
<i>Sol anterior parahippokampal girus</i>	382	-14	00	-32	$p_{FWEcorr} = 0.0028$	Sol parahippokampal girus: 111 voksel Sol superior temporal kutup: 78 voksel Sol orta temporal kutup: 67 voksel Sol inferior frontal-pars orbitalis: 32



Şekil 4-14 Gruplar arasında sol anterior parahippokampal girusun fonksiyonel bağlantısallığında fark bulunan bölgeler

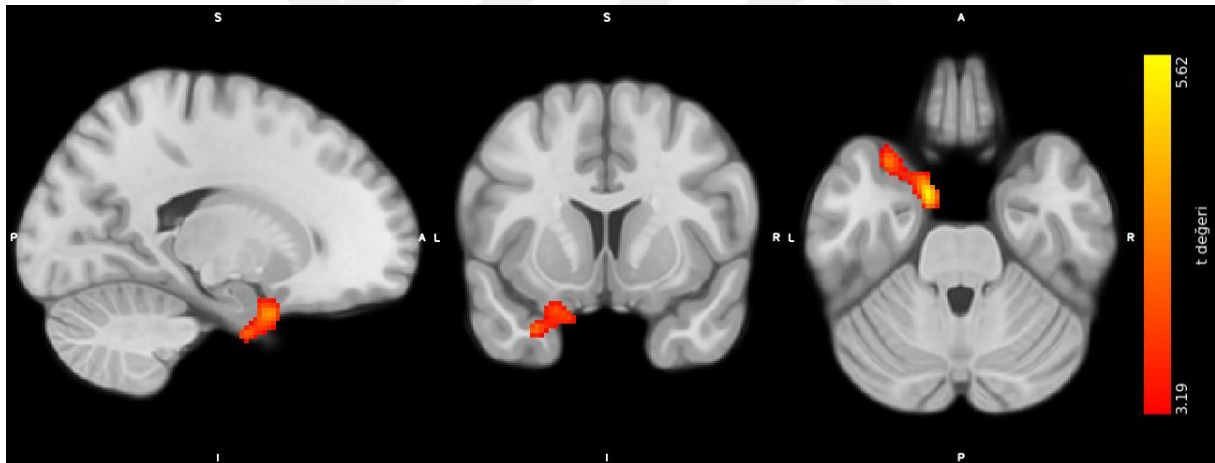
Sol parahippokampal girus, sol superior temporal kutup, sol orta temporal kutup ve sol inferior frontal-pars orbitalis alanları kapsayan 382 voksel (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: voksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.008$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal (x = -18), koronal (y = 10) ve aksiyel (z = -28) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması F değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.

Üçlü grup analizlerinden sonra ikili gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkları değerlendirmek için post-hoc analiz yapılmıştır (voksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde Bonferroni düzeltmesi ile $p_{FWEcorr} < 0.017$).

AHD ile SKB grubu arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda AHD > SKB kontrastında istatistiksel anlamlı fark bulunurken AHD < SKB kontrastında fark bulunamamıştır. AHD grubunda SKB grubuna göre sol anterior parahippokampal girus ile fonksiyonel bağlantısallığı artan alanlar sol parahippokampal girus, sol superior temporal kutup, sol orta temporal kutup ve sol inferior frontal-pars orbitalis olarak bulunmuştur. (Tablo 4-12, Şekil 4-15).

Tablo 4-12 Sol anterior parahippokampal girusun fonksiyonel bağlantısallığının AHD grubunda SKB grubuna göre arttığı bölgeler

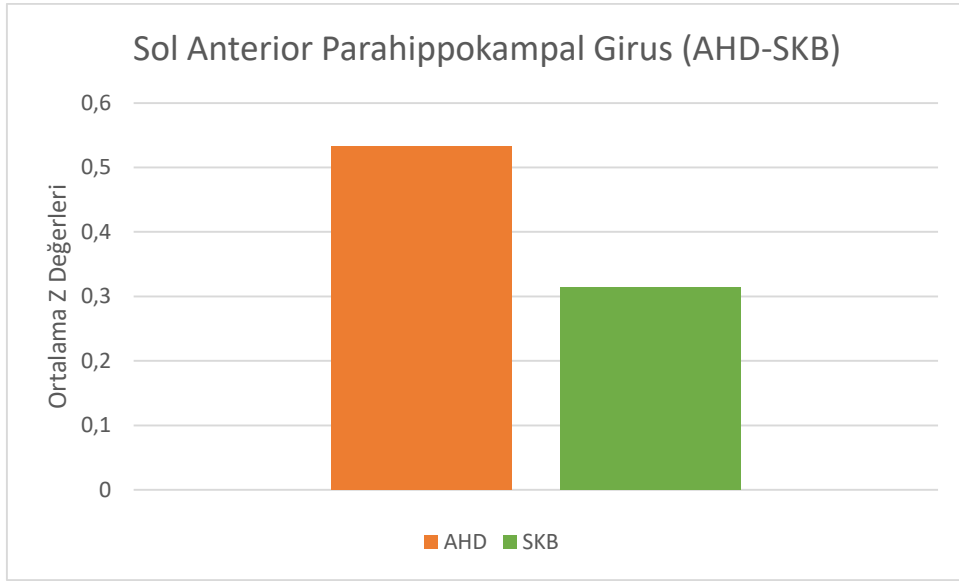
Kontrast	Kümeler	Voksel Sayısı	Pik Koordinatlar (mm)			$p_{FWEcorr}$	Bölgeler ve Voksel Sayıları
			x	y	z		
AHD > SKB	Küme 1	533	-14	00	-32	$p_{FWEcorr} = 0.002$	Sol parahippokampal girus: 148 voksel Sol superior temporal kutup: 118 voksel Sol orta temporal kutup: 66 voksel Sol inferior frontal-pars orbitalis: 61 voksel



Şekil 4-15 Sol anterior parahippokampal girusun fonksiyonel bağlantısallığının AHD grubunda SKB grubuna göre arttığı bölgeler

Sol parahippokampal girus, sol superior temporal kutup, sol orta temporal kutup ve sol inferior frontal-pars orbitalisi kapsayan 533 voksel (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: voksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.017$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = -18$), koronal ($y = 10$) ve aksiyel ($z = -29$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.

AHD ve SKB grubundaki kişilerin sol anterior parahippokampal girus bağlantısallık katsayılarının ortalama değerleri şekil 4-16'da gösterilmektedir.



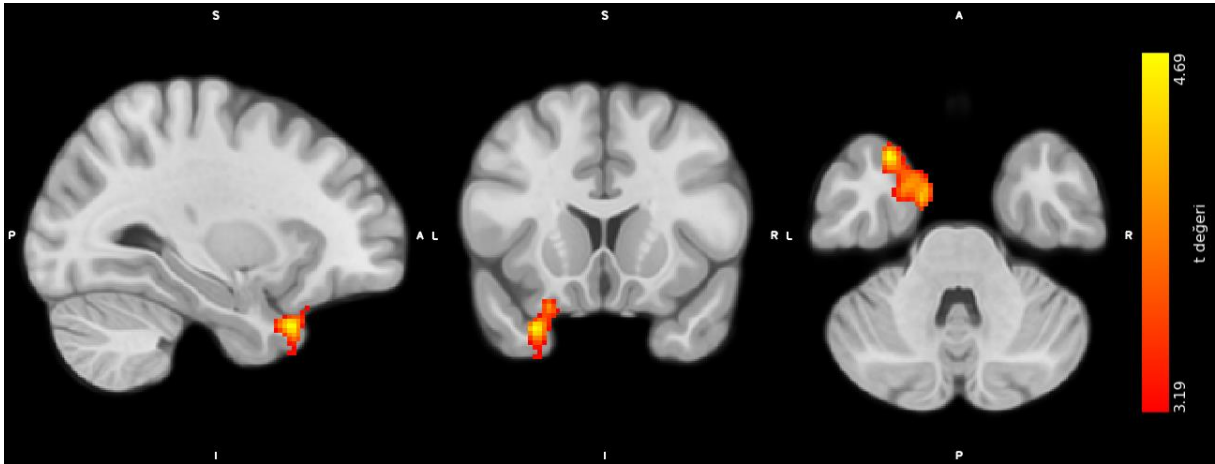
Şekil 4-16 Sol anterior parahippokampal girusun AHD ve SKB grupları için ortalama bağlantısallık katsayıları

AHD ve SKB grubundaki kişilerin sol anterior parahippokampal girus için hesaplanan korelasyon katsayılarının ortalamaları hesaplanmış ve elde edilen grup ortalamaları karşılaştırılmıştır. *AHD : Alzheimer Hastalığı Demansı Grubu, SKB : Subjektif Kognitif Bozukluk Grubu.*

AHD ile HKB grubu arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda $AHD > HKB$ kontrastında anlamlı fark bulunurken $AHD < HKB$ kontrastında fark bulunamamıştır. AHD grubunda HKB grubuna göre sol anterior parahippokampal girus ile bağlantısallığı artan alanlar sol superior temporal kutup, sol parahippokampal girus, sol orta temporal kutup, sol inferior frontal-pars orbitalis ve sol fusiform olarak bulunmuştur. (Tablo 4-13, Şekil 4-17).

Tablo 4-13 Sol anterior parahippokampal girus fonksiyonel bağlantısallığının AHD grubunda HKB grubuna göre arttığı bölgeler

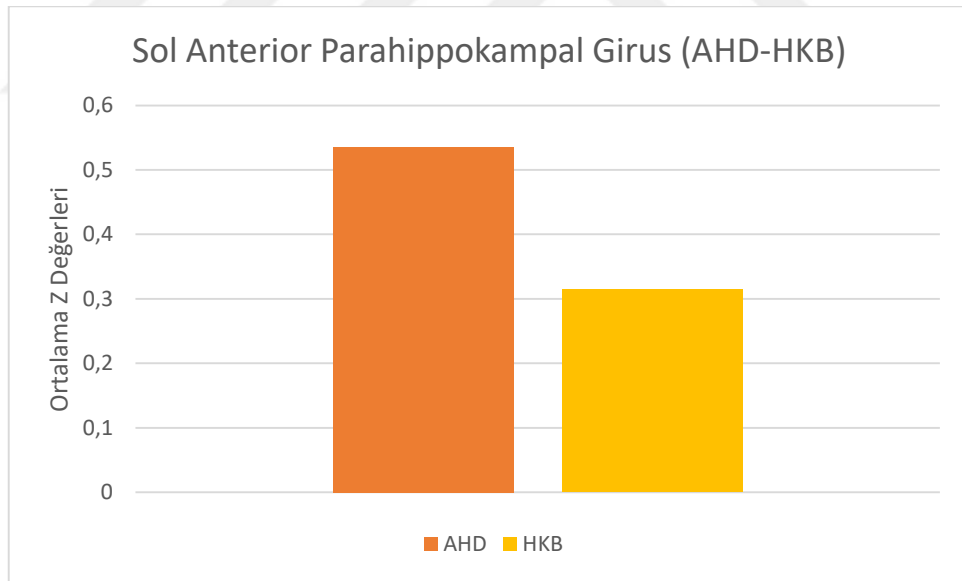
Kontrast	Kümeler	Voksel Sayısı	Pik Koordinatlar (mm)			$p_{FWECorr}$	Bölgeler ve Voksel Sayıları
			x	y	z		
AHD > HKB	Küme 1	583	-30	16	-34	$p_{FWECorr} = 0.0014$	Sol superior temporal kutup: 142 voksel Sol parahippokampal girus: 124 voksel Sol orta temporal kutup: 113 Sol inferior frontal-pars orbitalis: 67 voksel Sol fusiform: 18 voksel



Şekil 4-17 Sol anterior parahippokampal girus fonksiyonel bağlantısallığının AHD grubunda HKB grubuna göre arttığı bölgeler

Sol superior temporal kutup, sol parahippokampal girus, sol orta temporal kutup, sol inferior frontal-pars orbitalis ve sol fusiform'u kapsayan 583 vöksel (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: vöksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.017$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = -30$), koronal ($y = 16$) ve aksiyel ($z = -34$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.

AHD ve HKB grubundaki kişilerin sol anterior parahippokampal girus bağlantısallık katsayılarının ortalama değerleri şekil 4-18'de verilmiştir.



Şekil 4-18 Sol anterior parahippokampal girusun AHD ve HKB grupları için ortalama bağlantısallık katsayıları

AHD ve HKB grubundaki kişilerin sol anterior parahippokampal girus için hesaplanan korelasyon katsayılarının ortalamaları hesaplanmış ve elde edilen grup ortalamaları karşılaştırılmıştır. AHD: Alzheimer Hastalığı Demansı Grubu, SKB: Hafif Kognitif Bozukluk Grubu.

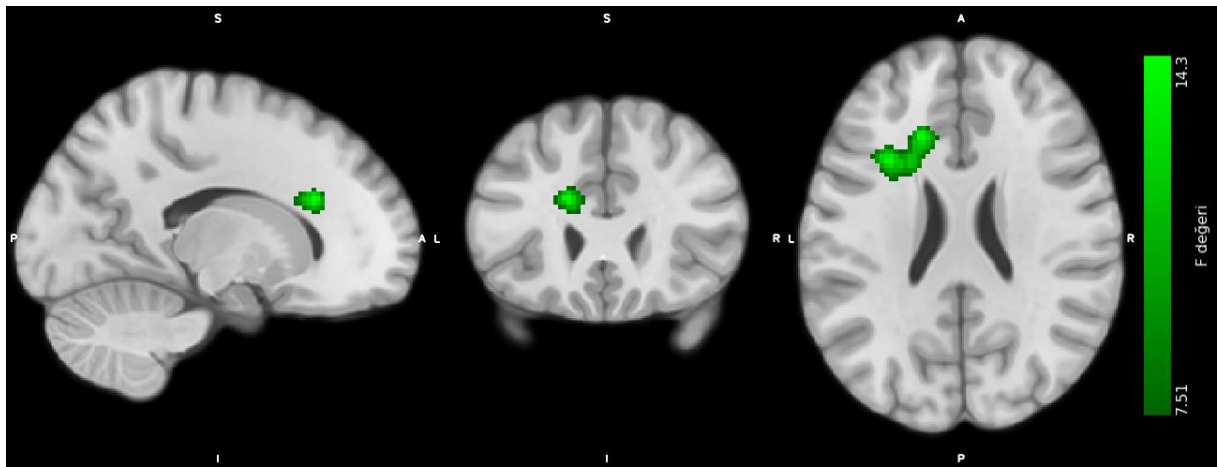
4.3.3.2. Sağ hippokampus fonksiyonel bağlantısallık bulguları

Üç grup üzerinde yapılan ANOVA testinde sağ hippokampus ile sol inferior frontal-pars operkularis, sol inferior frontal-pars triangularis ve sol orta frontal girus arasındaki

fonksiyonel bağlantısallıklarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 4-14, Şekil 4-19).

Tablo 4-14 Gruplar arasında sağ hippocampusun fonksiyonel bağlantısallığında fark bulunan bölgeler

ROI İsimleri	Voksel Sayısı	Pik Koordinatlar (mm)			$p_{FWEcorr}$	Bölgeler ve Voksel Sayıları
		x	y	z		
Sağ hippocampus	404	-16	26	24	$p_{FWEcorr} = 0.0016$	Sol inferior frontal-pars operkularis : 43 voksel Sol inferior frontal-pars triangularis: 22 voksel Sol orta frontal : 18 voksel



Şekil 4-19 Gruplar arasında sağ hippocampusun fonksiyonel bağlantısallığında fark bulunan bölgeler

Sol inferior frontal-pars operkularis, sol inferior frontal-pars triangularis ve sol orta frontal alanları kapsayan 404 voksel (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: voksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.008$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = -16$), koronal ($y = 26$) ve aksiyel ($z = 24$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması F değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.

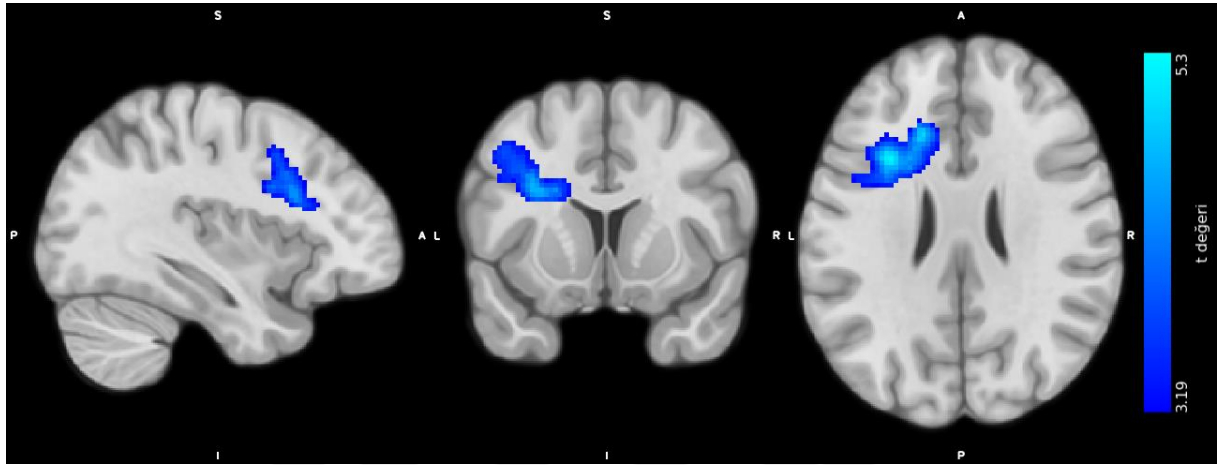
Anlamlı farkları detaylandırmak için ikili gruplar arasında post-hoc analizler gerçekleştirilmiştir (voksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde Bonferroni düzeltmesi ile $p_{FWEcorr} < 0.017$).

AHD ile SKB grubu arasında yapılan ikili karşılaştırmada, AHD grubunda sağ hippocampusla sol presantral ve sol orta frontal giruslar, sol inferior frontal-pars operkularis, sol inferior frontal-pars triangularis ve sol anterior singulat korteks bölgeleri arasında negatif bir fonksiyonel bağlantısallığın ortaya çıktığı saptanmıştır (Tablo 4-15, Şekil 4-20).

Tablo 4-15 AHD grubunda SKB grubuna göre sağ hippocampus ile negatif bağlantısallığın arttığı bölgeler

Kontrast	Kümeler	Voksel Sayısı	Pik Koordinatlar (mm)			$p_{FWEcorr}$	Bölgeler ve Voksel Sayıları
			x	y	z		

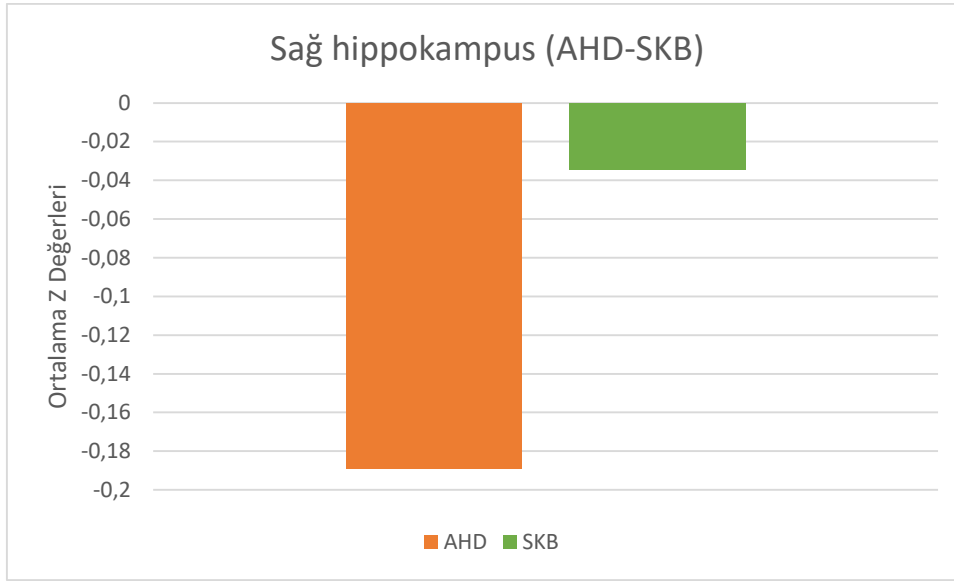
AHD < SKB	Küme 1	1291	-30	16	24	$p_{FWEcorr} =$ 0.000002	Sol presantral: 170 vöksel Sol orta frontal: 161 vöksel Sol inferior frontal-pars operkularis : 130 vöksel Sol inferior frontal-pars triangularis: 110 vöksel Sol anterior singulat: 18 vöksel
-------------------------	---------------	------	-----	----	----	-----------------------------	--



Şekil 4-20 AHD grubunda SKB grubuna göre sağ hippocampus ile negatif bağlantısallık artışı gösteren bölgeler

Sol presantral, sol orta frontal, sol inferior frontal-pars operkularis, sol inferior frontal-pars triangularis ve sol anterior singulat'ı kapsayan 1291 vöksel (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: vöksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.017$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = -36$), koronal ($y = 12$) ve aksiyel ($z = 26$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.

AHD ve SKB grubunun sağ hippocampus bağlantısallık katsayılarının ortalama değerleri şekil 4-21'de verilmiştir. Grafiğe bakıldığında AHD grubunda SKB grubuna göre sağ hippocampus ile anlamlı fonksiyonel bağlantısallık farkı gösteren bölgelerde negatif korelasyonun arttığı görülmektedir.



Şekil 4-21 Sağ hippocampusun AHD ve SKB grupları için ortalama bağlantısallık katsayıları

AHD ve SKB grubundaki kişilerin sağ hippocampus için hesaplanan korelasyon katsayılarının ortalamaları hesaplanmış ve elde edilen grup ortalamaları karşılaştırılmıştır. *AHD: Alzheimer Hastalığı Demansı Grubu, SKB : Subjektif Kognitif Bozukluk Grubu.*

4.4. Anatomik Görüntüleme Bulguları

Voksel temelli morfometri (VBM) analizleriyle gri madde yoğunlukları elde edilmiştir. AHD, HKB ve SKB grupları arasında gri madde yoğunluğunda istatistiksel anlamlı farkların tespiti için ANOVA testi uygulanmıştır. Katılımcıların beyin hacimlerinin farklı olmasından kaynaklı istatistiksel hataları önlemek için toplam intrakraniyal hacimler kovaryant olarak analize dahil edilmiştir. Analizlerde eşik değer olarak voksel seviyesinde düzeltilmemiş $p_{uncorr} < 0.0001$ ve küme seviyesinde FWE düzeltmesi ile $p_{FWEcorr} < 0.05$ anlamlılık eşiği olarak alınmıştır. Bu analizler sonucunda üç grup arasında gri madde yoğunluğu açısından istatistiksel anlamlı fark gösteren alanlar Tablo 4-16’da görüldüğü gibi 14 küme oluşturmaktadır.

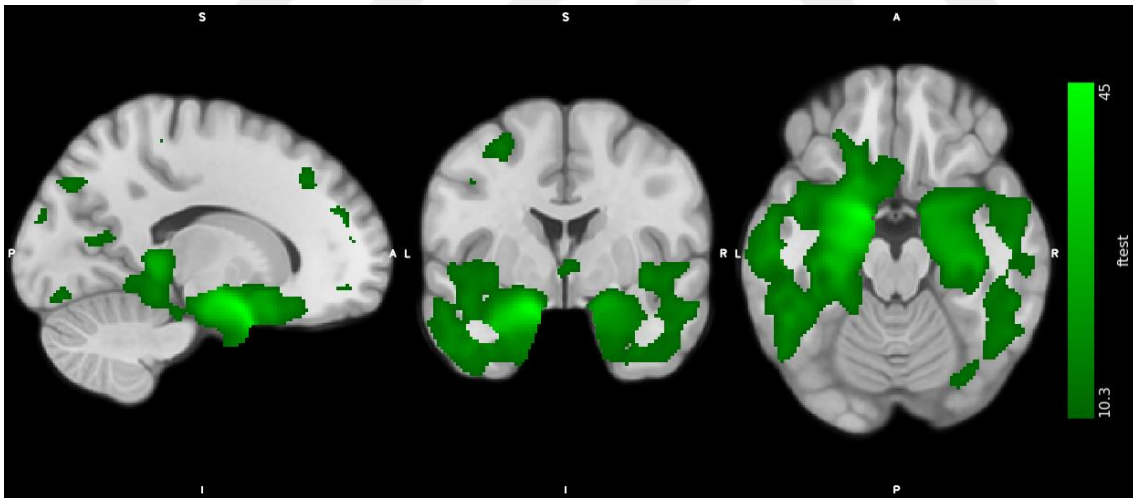
Tablo 4-16 Üç grup arasında VBM analizinde gri madde yoğunluğu açısından anlamlı fark gösteren bölgeler

Kümeler	Voksel Sayısı	Pik Koordinatlar (mm)			$p_{FWEcorr}$	Bölgeler ve Voksel Sayıları
		x	y	z		
Küme 1	63399	-17	2	-20	$p_{FWEcorr} < 0.001$	Sol orta temporal : 5360 voksel Sol inferior temporal : 5194 voksel Sağ orta temporal : 4807 voksel Sağ inferior temporal : 3326 voksel Sağ superior temporal : 2961 voksel Sol fusiform : 2224 voksel Sağ fusiform : 2208 voksel Sağ parahippokampal girus : 2065 voksel Sol hippocampus : 2022 voksel Sol parahippokampal girus : 1942 voksel Sol insula : 1898 voksel

						Sağ hippocampus : 1756 voksel Sol superior temporal : 1484 voksel Sol orta oksipital : 1267 voksel Sol superior temporal kutup : 1241 voksel Sağ insula : 923 voksel Sol inferior frontal-pars orbitalis : 901 voksel Sağ superior temporal kutup : 883 voksel Sağ orta temporal kutup : 835 voksel Sol angular : 667 voksel Sol olfaktör : 614 voksel Sol rektus : 613 voksel Sol inferior oksipital : 539 voksel Sol orta temporal kutup : 526 voksel Sağ amigdala : 505 voksel Sol superior frontal-pars orbitalis : 504 voksel Sol amigdala : 478 voksel Sol orta frontal-pars orbitalis : 467 voksel Sağ olfaktör : 465 voksel Sol inferior parietal : 451 voksel Sağ Heschl : 448 voksel Sağ frontal-medial orbital : 431 voksel Sol rolandik operkulum : 418 voksel Sol Heschl : 403 voksel Sol frontal-medial orbital : 353 voksel Sol superior oksipital : 350 voksel Sol putamen : 285 voksel Sol kaudat : 279 voksel Sol lingual : 279 voksel Sağ supramarjinal : 272 voksel Sağ lingual : 247 voksel Sol serebellum 4-5 : 236 voksel Sağ inferior oksipital : 218 voksel Sol singulum anterior : 211 voksel Sağ kaudat : 207 voksel Sol inferior frontal-pars triangularis : 204 voksel Sağ rolandik operkulum : 194 voksel Sol prekuneus : 182 voksel Sol kuneus : 182 voksel Sağ angular : 179 voksel Sağ rektus : 176 voksel Sağ talamus : 147 voksel Sağ Serebellum 6 : 129 voksel Sol talamus : 122 voksel Sağ serebellum 4-5 : 108 voksel Sağ putamen : 82 voksel Sağ prekuneus : 67 voksel Sağ inferior frontal-pars orbitalis : 59 voksel Sağ anterior singulat : 51 voksel Sol superior parietal : 19 voksel Sağ serebellum 3 : 15 voksel Sol posterior singulat : 11 voksel Sağ serebellum krus1 : 11 voksel
Küme 2	383	-15	-84	-14	$p_{FWEcorr} = 0.013$	Sol lingual : 227 voksel Sol inferior oksipital : 132 voksel Sol fusiform : 13 voksel
Küme 3	763	29	47	15	$p_{FWEcorr} = 0.001$	Sağ orta frontal : 267 voksel Sağ superior frontal : 240 voksel Sağ superior frontal-pars orbitalis : 112 voksel Sağ frontal-medial orbital : 70 voksel Sağ orta frontal-pars orbitalis : 27 voksel
Küme 4	2025	-26	32	32	$p_{FWEcorr} < 0.001$	Sol orta frontal : 1137 voksel Sol superior frontal : 529 voksel Sol inferior frontal-pars triangularis : 246 voksel Sol superior medial frontal : 113 voksel
Küme 5	362	-14	-69	12	$p_{FWEcorr} = 0.015$	Sol kalkarin : 356 voksel
Küme 6	607	3	26	33	$p_{FWEcorr} = 0.003$	Sağ anterior singulat : 254 voksel Sağ orta singulat : 153 voksel Sol orta singulat : 140 voksel Sol superior medial frontal : 32 voksel Sol anterior singulat : 16 voksel
Küme 7	745	33	-83	27	$p_{FWEcorr} = 0.001$	Sağ orta oksipital : 691 voksel Sağ superior oksipital : 52 voksel

Küme 8	337	41	32	21	$p_{FWEcorr} = 0.018$	Sağ inferior frontal-pars triangularis : 225 vöksel Sağ orta frontal : 107 vöksel
Küme 9	564	-3	-89	21	$p_{FWEcorr} = 0.003$	Sol kuneus : 433 vöksel Sol superior oksipital : 129 vöksel
Küme 10	1787	-39	27	27	$p_{FWEcorr} < 0.001$	Sol orta frontal : 537 vöksel Sol presantral : 506 vöksel Sol inferior frontal-pars triangularis : 369 vöksel Sol inferior frontal-pars operkularis: 229 vöksel Sol superior frontal : 114 vöksel
Küme 11	957	29	26	42	$p_{FWEcorr} < 0.001$	Sağ orta frontal : 697 vöksel Sağ superior frontal : 260 vöksel
Küme 12	460	48	-56	41	$p_{FWEcorr} = 0.007$	Sağ inferior parietal : 277 vöksel Sağ angular : 180 vöksel
Küme 13	343	-6	-17	39	$p_{FWEcorr} = 0.017$	Sol orta singulat : 259 vöksel Sağ orta singulat : 75 vöksel
Küme 14	448	-35	-32	53	$p_{FWEcorr} = 0.008$	Sol postsantral : 352 vöksel Sol inferior parietal: 70 vöksel

Şekil 4-22’de görülebildiği gibi gruplar arası gri madde yoğunluğu farkları, başlıca bilateral temporal, frontal, limbik (bilateral hipokampus, amigdala ve parahippokampal girusun dahil olduğu) ve serebeller alanlar olmak üzere oldukça yaygın şekilde bulunmuştur. Özellikle sol hipokampus, sol parahippokampal girus ve sol temporal kutup bölgelerinin istatistiksel anlamlılığı oldukça yüksektir.



Şekil 4-22 Gruplar arasında gri madde yoğunluk farkı saptanan bölgeler

Başlıca temporal, frontal ve limbik alanlardan oluşan 14 küme (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: vöksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.0001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.05$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = -16$), koronal ($y = 0$) ve aksiyel ($z = -19$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması F değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.

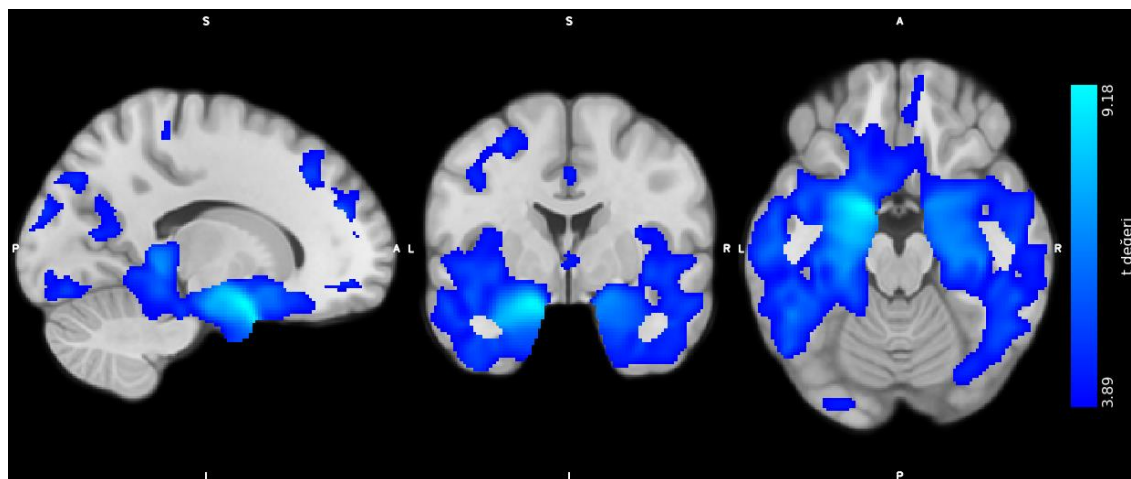
Bunun ardından ikili gruplar arasında anlamlı farkları değerlendirmek için post-hoc analizler uygulanmıştır (vöksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.0001$ ve küme seviyesinde Bonferroni düzeltmesi ile $p_{FWEcorr} < 0.017$).

AHD grubunda SKB grubuna göre gri madde yoğunluğunun anlamlı olarak azaldığı bölgeler Tablo 4-17’de listelenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı toplam 4 küme bulunmuştur. Anlamlı fark saptanan bölgelerin anatomik konumları incelendiğinde Şekil 4-23’de görüldüğü gibi başlıca bilateral temporal, frontal, limbik (bilateral hipokampus, amigdala, parahippokampalin dahil olduğu) ve serebeller alanlar olmak üzere yaygın gri madde yoğunluk farkları saptanmaktadır. Sol hipokampus ve parahippokampal girusun sağa göre gri madde yoğunluğu farkının daha belirgin olduğu görülmektedir.

Tablo 4-17 AHD grubunun SKB grubuna göre anlamlı olarak gri madde yoğunluğunun azaldığı alanlar

<i>Kontrast</i>	<i>Kümeler</i>	<i>Voksel Sayısı</i>	<i>Pik Koordinatlar (mm)</i>			<i>p_{FWecorr}</i>	<i>Bölgeler ve Voksel Sayıları</i>
			<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		
AHD < SKB	Küme 1	106348	-17	2	-20	<i>p_{FWecorr}</i> < 0.001	Sol orta temporal : 6829 voksel Sol inferior temporal : 5816 voksel Sağ orta temporal : 5791 voksel Sağ inferior temporal : 4508 voksel Sağ superior temporal : 3398 voksel Sağ fusiform : 3126 voksel Sol insula : 3038 voksel Sol fusiform : 2971 voksel Sol orta frontal : 2511 voksel Sol orta oksipital : 2463 voksel Sağ parahippokampal girus: 2174 voksel Sağ insula : 2067 voksel Sol hipokampus : 2051 voksel Sol superior temporal : 2048 voksel Sol parahippokampal girus: 2044 voksel Sağ hipokampus : 1765 voksel Sağ orta frontal : 1638 voksel Sol kuneus : 1604 voksel Sol superior temporal kutup : 1477 voksel Sol superior frontal : 1352 voksel Sol angular : 1276 voksel Sağ superior temporal kutup : 1182 voksel Sol kalkarin : 1171 voksel Sol lingual : 1141 voksel Sol superior oksipital : 1068 voksel Sol inferior frontal-pars triangularis : 1050 voksel Sağ orta temporal kutup : 1044 voksel Sol rolandik operkulum : 1033 voksel Sol inferior frontal-pars orbitalis : 1027 voksel Sağ superior frontal : 1001 voksel Sol inferior parietal : 988 voksel Sağ supramarjinal : 947 voksel Sol inferior oksipital : 929 voksel Sağ anterior singulat : 841 voksel Sol rektus : 840 voksel Sol postsantral : 831 voksel Sol presantral : 815 voksel Sağ orta singulat : 805 voksel Sağ rektus : 762 voksel Sağ angular : 745 voksel Sol superior frontal-medial : 742 voksel Sol orta singulat : 738 voksel Sağ frontal-medial orbital : 726 voksel Sağ inferior parietal : 699 voksel Sağ lingual : 692 voksel Sol inferior frontal-pars operkularis : 667 voksel Sol superior frontal-pars orbitalis : 645 voksel Sol olfaktör : 640 voksel

						Sağ olfaktör : 635 vöksel Sol orta temporal kutup : 624 vöksel Sol orta frontal-pars orbitalis : 623 vöksel Sol putamen : 614 vöksel Sağ rolandik operkulum : 605 vöksel Sağ inferior frontal-pars trinangularis : 530 Sol serebellum 4-5 : 527 vöksel Sağ amigdala : 515 vöksel Sağ heschl : 507 vöksel Sol anterior singulat : 502 vöksel Sol prekuneus : 491 vöksel Sağ superior frontal-pars orbitalis : 490 vöksel Sol frontal-medial orbital : 488 vöksel Sol amigdala : 478 vöksel Sol heschl : 475 vöksel Sağ kuneus : 443 vöksel Sağ talamus : 413 vöksel Sağ inferior oksipital : 382 vöksel Sol kaudat : 363 vöksel Sağ serebellum 6 : 307 vöksel Sağ kaudat : 271 vöksel Sağ putamen : 259 vöksel Sağ kalkarin : 258 vöksel Sol talamus : 241 vöksel Sağ inferior frontal-pars orbitalis : 210 vöksel Sağ serebellum 4-5 : 184 vöksel Sağ orta frontal-pars orbitalis : 141 vöksel Sol serebellum 6 : 92 vöksel Sağ prekuneus : 89 vöksel Sağ orta oksipital : 77 vöksel Sağ superior oksipital : 71 vöksel Sol superior parietal : 61 vöksel Sağ superior frontal-medial: 59 vöksel Sol tamamlayıcı motor alan : 59 vöksel Sol serebellum krus 1 : 59 vöksel Sağ serebellum krus 1 : 46 vöksel Sağ serebellum 3 : 40 vöksel Sağ superior parietal : 37 vöksel Sol pallidum : 16 vöksel Sol posterior singulat : 11 vöksel Sağ orta oksipital : 1178 vöksel Sağ superior oksipital : 150 vöksel
Küme 2	1339	33	-83	27	$p_{FW\text{Ecorr}} < 0.001$	
Küme 3	1110	-6	-48	36	$p_{FW\text{Ecorr}} = 0.001$	Sol prekuneus : 293 vöksel Sağ posterior singulat : 241 vöksel Sol orta singulat : 212 vöksel Sol posterior singulat : 154 vöksel Sağ orta singulat : 72 vöksel Sağ prekuneus : 39 vöksel
Küme 4	569	39	-24	47	$p_{FW\text{Ecorr}} = 0.007$	Sağ postsantral : 373 vöksel Sağ presantral : 172 vöksel



Şekil 4-23 AHD grubunun SKB grubuna göre anlamlı olarak gri madde yoğunluğunun azaldığı alanlar

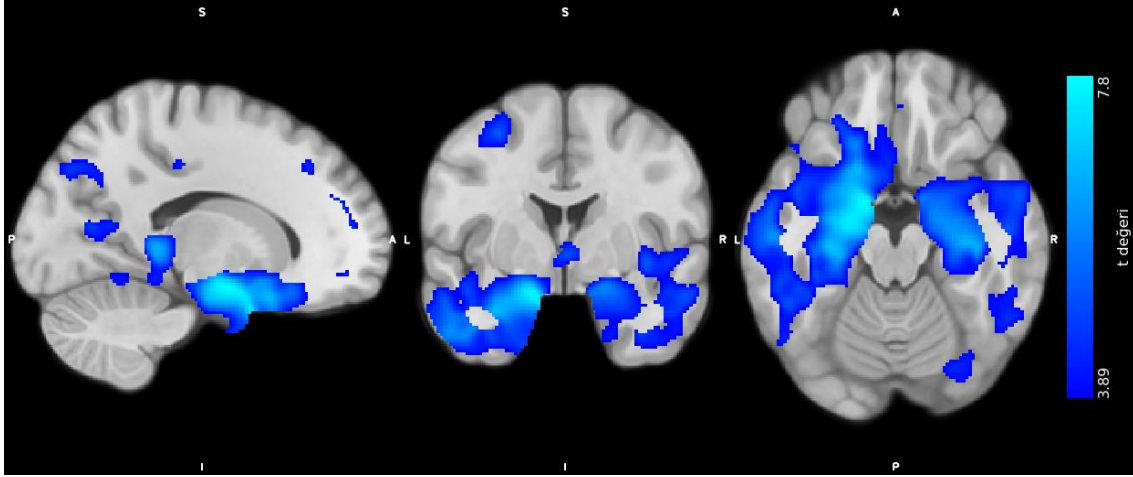
Başlıca temporal, frontal, limbik ve serebeller alanlardan oluşan 4 küme (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: voksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.0001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.017$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal (x = -16), koronal (y = 0) ve aksiyel (z = -19) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.

AHD grubunda HKB grubuna göre gri madde yoğunluğunun anlamlı derecede azaldığı bölgeler Tablo 4-18’de verilmiştir. Anlamlı olan toplam 8 küme bulunmuştur.

Tablo 4-18 AHD grubunun HKB grubuna göre anlamlı olarak gri madde yoğunluğunun azaldığı alanlar

Kontrast	Kümeler	Voksel Sayısı	Pik Koordinatlar (mm)			$p_{FWEcorr}$	Bölgeler ve Voksel Sayıları
			x	y	z		
AHD < HKB	Küme 1	56579	-15	-2	-18	$p_{FWEcorr} < 0.001$	Sol orta temporal : 4878 voksel Sol inferior temporal : 4851 voksel Sağ orta temporal : 4702 voksel Sağ superior temporal : 2780 voksel Sağ inferior temporal : 2570 voksel Sol hippocampus : 2000 voksel Sağ parahippokampal girus : 1883 voksel Sağ fusiform : 1834 voksel Sağ hippocampus : 1814 voksel Sol parahippokampal girus: 1771 voksel Sol fusiform : 1675 voksel Sol insula : 1347 voksel Sol superior temporal kutup : 1335 voksel Sol orta frontal : 1239 voksel Sol inferior frontal-pars orbitalis : 1087 voksel Sol superior temporal : 904 voksel Sol orta oksipital : 811 voksel Sağ orta temporal kutup : 765 voksel Sol inferior frontal-pars triangularis : 742 voksel Sağ insula : 701 voksel Sol rektus : 695 voksel Sol inferior parietal : 689 voksel Sağ superior temporal kutup : 659 voksel Sol orta temporal kutup : 644 voksel Sol angular : 506 voksel Sol superior frontal-pars orbitalis : 497 voksel Sağ amigdala : 496 voksel Sol olfaktör : 479 voksel Sol amigdala : 478 voksel Sol inferior oksipital : 445 voksel Sol orta frontal-pars orbitalis : 438 voksel

						Sağ heschl : 436 voksel Sol superior frontal : 413 voksel Sol frontal-medial orbital : 343 voksel Sağ frontal-medial orbital : 296 voksel Sağ lingual : 273 voksel Sağ rolandik operkulum : 272 voksel Sağ angular : 235 voksel Sol lingual : 224 voksel Sol kaudat : 184 voksel Sol putamen : 172 voksel Sağ serebellum 6 : 171 voksel Sol heschl : 148 voksel Sağ supramarjinal : 137 voksel Sol talamus : 106 voksel Sağ serebellum 4_5 : 93 voksel Sağ talamus : 76 voksel Sağ prekuneus : 73 voksel Sol serebellum 4-5 : 70 voksel Sağ kaudat : 70 voksel Sağ inferior oksipital : 69 voksel Sol anterior singulat : 60 voksel Sağ olfaktör : 59 voksel Sağ rektus : 53 voksel Sağ putamen : 52 voksel Sol prekuneus : 48 voksel Sol rolandik operkulum : 41 voksel Sol supramarjinal : 25 voksel Sağ serebellum krus 1 : 16 voksel Sol serebellum 6 : 15 voksel Sol posterior singulat : 14 voksel
Küme 2	1512	-14	-69	12	$p_{FWEcorr} < 0.001$	Sol kalkarin : 646 voksel Sol superior oksipital : 344 voksel Sol kuneus : 197 voksel Sol prekuneus : 162 voksel Sol orta oksipital : 89 voksel Sol superior parietal : 69 voksel
Küme 3	459	8	-53	12	$p_{FWEcorr} = 0.013$	Sağ prekuneus : 285 voksel Sağ kalkarin : 88 voksel Sağ lingual : 21 voksel
Küme 4	659	33	-83	29	$p_{FWEcorr} = 0.004$	Sağ orta oksipital : 506 voksel Sağ angular : 139 voksel Sağ superior oksipital : 13 voksel
Küme 5	617	-45	15	32	$p_{FWEcorr} = 0.006$	Sol inferior frontal-pars triangularis : 226 voksel Sol orta frontal : 175 voksel Sol inferior frontal-pars operkularis: 164 voksel Sol presantral : 52 voksel
Küme 6	1210	12	-35	41	$p_{FWEcorr} < 0.001$	Sağ orta singulat : 618 voksel Sol orta singulat : 449 voksel Sağ parasantral lobül : 19 voksel Sol tamamlayıcı motor alan : 16 voksel Sağ prekuneus : 14 voksel
Küme 7	791	29	24	42	$p_{FWEcorr} = 0.002$	Sağ orta frontal : 540 voksel Sağ superior frontal : 251 voksel
Küme 8	872	-29	-5	56	$p_{FWEcorr} = 0.002$	Sol presantral : 392 voksel Sol orta frontal : 344 voksel Sol superior frontal : 100 voksel



Şekil 4-24 AHD grubunda HKB grubuna göre gri madde yoğunluğunun azaldığı alanlar

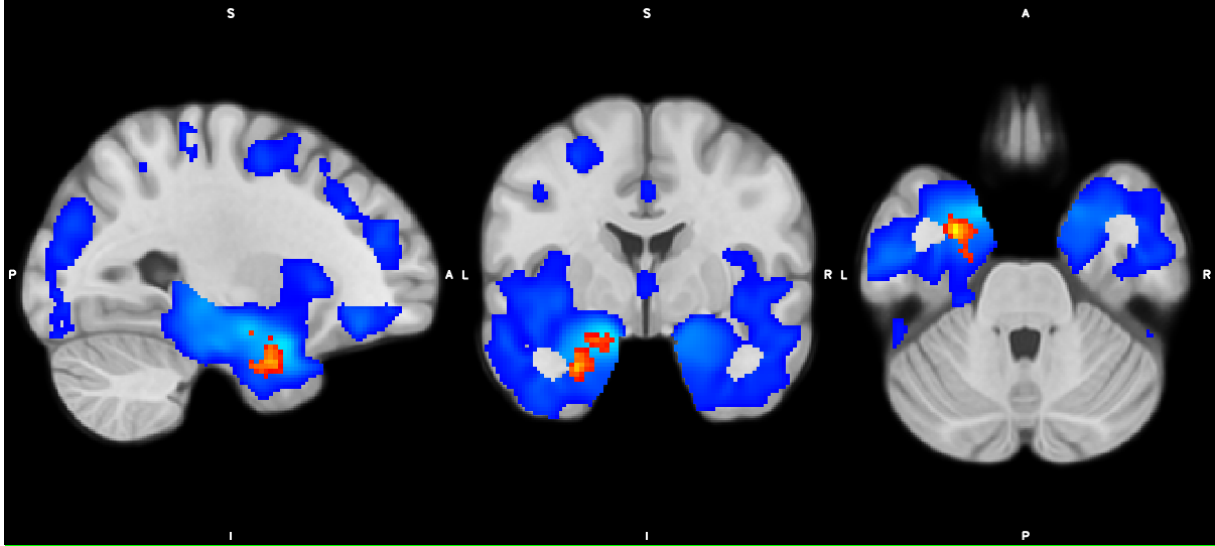
Başlıca temporal, frontal ve limbik alanlardan oluşan 8 küme (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: voksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.0001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.017$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = -16$), koronal ($y = 0$) ve aksiyel ($z = -19$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.

AHD grubunda HKB grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilen bölgelerin anatomik konumları incelendiğinde Şekil 4-24’de görüldüğü gibi, AHD-SKB farkına benzer şekilde başlıca bilateral temporal, frontal, limbik (bilateral hipokampus, amigdala, parahippokampalin dahil olduğu) ve serebeller alanlarda gri madde yoğunluğunun azaldığı görülmüştür. AHD’de sol hipokampus ve parahippokampal girusta gri madde yoğunluk azalmasının sağ hemisfere göre daha belirgin olduğu görülmektedir.

4.5. Fonksiyonel ve Anatomik Bulguların Örtüşmesi

VBM ve ALFF analiz sonuçlarında gruplar arası farkların benzer olarak sol hemisfer ve limbik sistem ağırlıklı olması üzerine iki sonucun anatomik olarak örtüşmesi FSLeys aracı kullanılarak görüntülenmiştir.

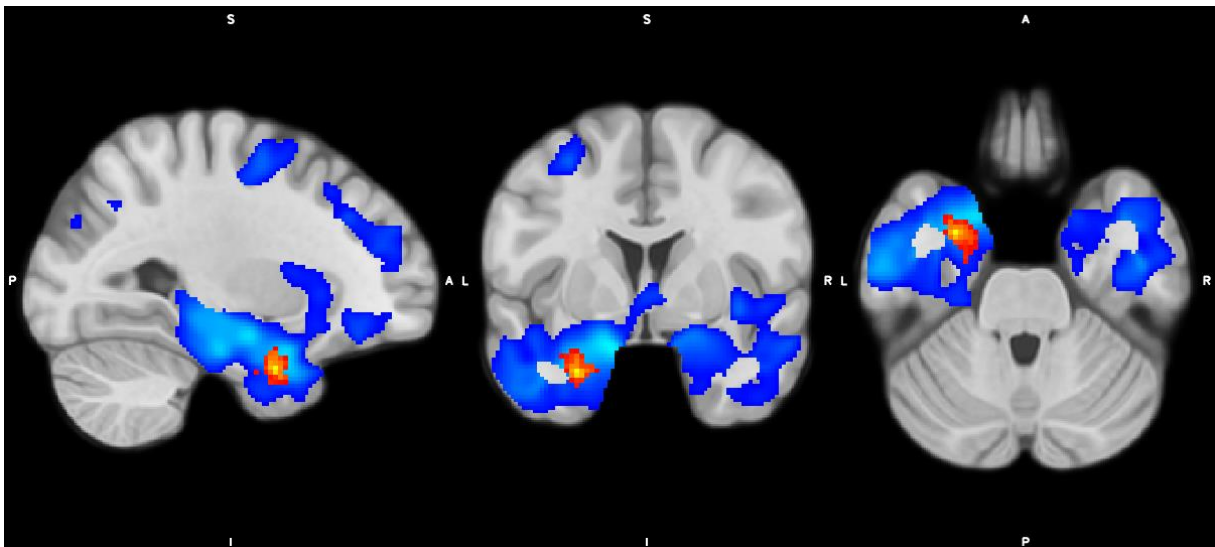
Şekil 4-25’te AHD ve SKB grupları arasında anlamlı fark bulunan ALFF ve gri madde yoğunluğu haritaları birlikte gösterilmiştir. Gri madde yoğunluğu AHD’de belirgin düşüş gösterirken, bu düşüşün en belirgin olduğu alanlarda ALFF değerleri anlamlı artış göstermektedir.



Şekil 4-25 AHD ve SKB grupları arasında anlamlı fark bulunan VBM ve ALFF sonuçlarının birlikte gösterilmesi

Gruplar arası ALFF ve gri madde yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan bölgeler (istatistiksel anlamlılık eşik değeri: VBM için vöksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.0001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.017$; ALFF için vöksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.017$). Bölgeler MNI 152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = -26$), koronal ($y = -1$) ve aksiyel ($z = -30$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Kırmızı ve tonları ALFF artışı olan bölgeleri gösterirken mavi ve tonları gri madde yoğunluğu düşüşü olan bölgeleri göstermektedir. A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.

Şekil 4-26’da ise AHD ve HKB grupları arasında anlamlı fark elde edilen ALFF ve gri madde yoğunluk haritaları birlikte gösterilmiştir. Bir önceki resimde olduğu gibi burada da AHD’de gri madde yoğunluğu HKB grubuna göre anlamlı derecede azalışırken, ALFF ise bu azalmanın en belirgin olduğu noktalarda istatistiksel anlamlı bir artış göstermektedir.



Şekil 4-26 AHD ve HKB grupları arasında anlamlı fark bulunan VBM ve ALFF sonuçlarının birlikte gösterilmesi

Gruplar arası ALFF ve gri madde yoğunluğu açısından istatistiksel anlamlı fark bulunan bölgeler (anlamlılık eşik değeri: VBM için vöksel seviyesinde $p_{uncorr} < 0.0001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.017$; ALFF için vöksel

seviyesinde $p_{uncorr} < 0.001$ ve küme seviyesinde $p_{FWEcorr} < 0.017$). Bölgeler MNI152 1 mm T1 şablonu üzerinde soldan sağa sırasıyla sagittal ($x = -27$), koronal ($y = 2$) ve aksiyel ($z = -30$) planda gösterilmiştir. Renk kodlaması T değerlerini temsil etmektedir. Kırmızı renk ALFF artışı olan bölgeleri temsil ederken mavi renk gri madde yoğunluğunda düşüş olan bölgeleri temsil eder. *A: Anterior, P: Posterior, S: Superior, I: Inferior, R: Sağ, L: Sol.*



5. TARTIŞMA

Bu tezde, literatürde beyin işlevlerini yansıtmakta ne tür benzer veya farklı bulgulara işaret ettiği net olarak belirtilmeyen, ancak dinlenim durumu fMRG verilerinin analizinde başvuru iki analiz yaklaşımının bulguları arasındaki benzerlikler ve farklar ve bu bulguların yapısal beyin görüntülemesi bulgularıyla olan ilintileri belirlenmeye çalışılmıştır. Bu fMRG analizlerinden daha yaygın kullanılan ve farklı beyin bölgelerinin hemodinamik sinyalleri arasındaki korelasyonları temel alan fonksiyonel bağlantısallık analizlerinden farklı olarak, ALFF analizleri belirli frekans aralığındaki hemodinamik dalgalanmaların güçlerini esas almaktadır. Bu tezde gerçekleştirdiğimiz karşılaştırmalı çözümlemeler ile ALFF yaklaşımının gerek anatomik görüntüleme gerekse fonksiyonel bağlantısallık görüntüleme yaklaşımlarını hangi açılardan tamamlayıcı olduğu ve bu üç yaklaşımı birlikte kullanmanın nöropatolojik süreçleri anlamak açısından ne tür faydalar sağlayabileceği irdelenmiştir. Bu karşılaştırmalı analizleri yapabilmek için model patoloji olarak seçilen Alzheimer hastalığındaki nöropatolojik değişikliklerin farklı perspektiflerden değerlendirilmesi sağlanmış ve elde edilen bulgular çerçevesinde yöntemlerin duyarlı olabileceği nörofizyolojik değişkenler ve birbirini tamamlayıcı özellikleri tartışılmıştır.

Aşağıda öncelikle beyni fonksiyonel açıdan değerlendiren ALFF ve fonksiyonel bağlantısallık analizleri ile anatomik açıdan değerlendiren gri madde intensite analizinin bulguları tartışılmıştır. ALFF analizi iki farklı yazılım kullanılarak gerçekleştirilmiş, bu iki yazılımın ürettiği sonuçlar da ayrıca karşılaştırılmıştır. Ardından tezin ana konusu olan ALFF'nin anatomik ve fonksiyonel bağlantısallık bulguları ile olan ilintisi ve farkları ele alınmıştır. Son olarak da çalışma sonucunda varılan genel çıkarımlar özetlenerek gelecek hedeflerine ve çalışmanın kısıtlılıklarına değinilmiştir.

5.1. ALFF Bulgularının Değerlendirilmesi

Temel ALFF analiz yaklaşımımız olan REST yazılımıyla elde edilen sonuçlara göre, BOLD sinyalindeki dalgalanma genliklerinin Alzheimer sürekliliği içinde ele alınan SKB, HKB ve AHD grupları arasında anlamlı fark gösterdiği iki küme bulunmuştur. İlk küme, *sol parahippokampal girus*, *sol amigdala* ve *sol superior temporal kutuptan* oluşurken ikinci küme ise *sol hippocampusu* içermektedir. Gruplar arasında bulunan anlamlı farkların hangi iki grup arasında olduğunu tespit edebilmek için post hoc analizler yapılmış ve üç grup arasında anlamlı fark gösteren bu bölgelerin AHD grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksek ALFF değerine sahip olduğu saptanmıştır.

AHD grubunda SKB grubuna göre anlamlı ALFF artışı bulunan bölgeler *sol hippocampus, sol parahippokampal girus, sol amigdala ve sağ hippocampus*dur. AHD grubunda HKB grubuna göre anlamlı ALFF artışı görülen bölgeler ise *sol parahippokampal girus, sol superior temporal kutup, sol amigdala ve sağ hippocampus*dur. Her iki grup karşılaştırmasında da sol hippocampus ve sol superior temporal kutup dışındaki bulgular ortaktır. Fakat ortak bulgu bulunan bölgelerin genişlikleri, AHD ve SKB grubu arasındaki karşılaştırmada AHD-HKB karşılaştırmasına göre daha büyüktür. Dinlenim durumu fMRG verilerinden elde ettiğimiz ALFF bulgularının AHD’de spektrumun daha erken evrelerine göre artan bir aktiviteye işaret etmesi, literatürde dinlenim durumu fMRG verileri üzerinde gerçekleştirilmiş çok sayıdaki fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarında bildirilen azalmış fonksiyonel bağlantısallık bulguları ile bir kontrast oluşturmaktadır.

Çalışmamızda AHD’de SKB ve HKB gruplarına göre artmış ALFF değeri saptanan hippocampus ve parahippokampal girus bölgeleri büyük ölçüde limbik sistemin ve bellek sisteminin bileşenlerindendir. Kognitif fonksiyonlarından dolayı AH’de sıklıkla araştırılan hippocampus limbik lobun bir parçasıdır ve temel fonksiyonları bellek, öğrenme ve duygularla ilgilidir ¹⁹⁹. Hippocampusun bellek ile ilgili bu fonksiyonlarından dolayı anatomik olarak hippocampuse yakın olan entorinal, parahippokampal ve peririnal girus bölgelerinin de bellek fonksiyonları ile olan ilişkileri incelenmiştir. 1996 yılında Aguirre ve arkadaşlarının yaptığı fMRG çalışmasında parahippokampusun topografik öğrenme sırasında aktifleştigi bulunmuştur ²⁰⁰. AH gibi temelinde bellek bozukluğunun bulunduğu bir hastalıkta hippocampus ve parahippokampus aktivitesinin düşük olması, dolayısıyla ALFF değerlerinin de azalması beklenirdi. Bu beklentinin tam tersi yönde hippocampus ve parahippokampus aktivitesinin AHD grubunda en yüksek bulunması, özellikle AH nöro görüntüleme literatüründe bildirilen azalmış fonksiyonel bağlantısallık bulguları göz önüne alındığında şaşırtıcı olabilir. Fakat literatürde Alzheimer hastalarında yapılan diğer ALFF çalışmalarına bakıldığında, AHD’de bu limbik alanlarda ALFF azalması bildirenlerin ²⁰¹ yanı sıra bizim bulgularımıza benzer sonuçların da bulunduğu göze çarpmaktadır ^{55,202,203}. Bu çalışmalardan biri olan Wang ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladığı çalışmada sol hippocampustaki mALFF değerlerinin SKB’den AH’ye doğru artma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir ⁵⁵.

Hippokampal ve parahippokampal aktivitenin AHD grubunda en yüksek olmasının kesin olmamakla birlikte birkaç farklı nedeni olabilir. Bunlardan ilki hippocampus ve parahippokampal alanlarda amiloid birikimi ve gelişen nörodejeneratif sürecin nöral devreler üzerindeki olası etkisidir. Amiloid betanın HKB grubunda etkilerini inceleyen bir çalışmada

amiloid pozitif olanların amiloid negatiflere kıyasla daha küçük hippocampal hacimlere, daha düşük MMSE skorlarına, daha yüksek CDR skorlarına ve artmış hippocampal aktivasyona sahip oldukları bulunmuş ve artmış hippocampal aktivitenin amiloid beta ile indüklenmiş eksitotoksiste nedeniyle oluşabileceği ve/veya nöronal bir kompensasyon mekanizmasının gelişimine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür ²⁰⁴.

Biz bu olasılıklardan ilkinin biraz daha geniş bir çerçevede ele alarak, amiloid beta ile indüklenmiş bir eksitotoksistenin sonucu olsun veya olmasın nörodejeneratif süreçten en fazla etkilenen nöron türlerine veya yerel nöral devre özelliklerinin, özellikle de inhibitör devre elemanlarının etkilenimine bağlı olarak, nörodejenerasyon alanlarında toplam nöral aktivitenin disfonksiyonel şekilde artabileceğini varsayıyoruz. Dinlenme durumu fMRG verilerinde gözlenen dalgalanmaların genliklerini yansıtan ALFF’de artış bu dezorganize nöral faaliyeti yansıtır olabilir.

İkinci olası açıklamayı ise ilerleyici nörodejeneratif bir hastalık olan AH bağlamında şöyle yorumlamak olasıdır: En belirgin klinik belirtisi bellek sorunu olan Alzheimer hastalarında bellek ile ilgili görevleri çerçevesinde hippocampal ve parahippokampal alanların kompensatör olarak daha aktif kullanımı, bellek fonksiyonlarını normale yakın şekilde sürdürebilmek için gelişen bir stratejinin ürünü olabilir. Bu da bu iki bölgenin artmış aktivasyonuna ve artmış ALFF değerlerine sahip olmalarını açıklayabilir. Bu hipotezi irdelemek için göreve dayalı fMRG çalışmalarını incelemek daha uygun olacaktır. Yetkin ve arkadaşlarının ²⁰⁵ 2006 yılında gerçekleştirdiği çalışmada, kontrol, HKB ve AHD gruplarında çalışma belleği sırasında aktive olan alanlar fMRG kullanılarak araştırılmış ve AHD grubunda sol parahippokampal girus, bilateral superior frontal girus, sağ medial frontal girus, bilateral anterior singulat korteks, sağ talamus ve sol fusiform girusun HKB ve kontrol gruplarına göre daha fazla aktive olduğu gözlenmiştir. Hastalarda azalan nöral kapasiteyi kompanse edebilmek için geriye kalan sağlıklı dokuların hiperaktivasyonunun bu sonucu üretebileceği ileri sürülmüştür. Bir başka çalışmada ise HKB grubunda sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında daha sonra hatırlanan öğeler için sol ön hippocampusta artmış aktivasyon bulunmuş ve artan aktivasyonun AH patolojisine olan kompensasyon yanıtını yansıtabileceği öne sürülmüştür ²⁰⁶.

Temporal kutup, temporal lobun en rostral parçasıdır ve tamamen korteks tarafından oluşturulmuştur ²⁰⁷. Temporal kutup, orbitofrontal korteks ve amigdala ile yüksek oranda bağlı olduğu için paralimbik bölge olarak da adlandırılır. ²⁰⁸. 1970’lerde yapılmaya başlanan hayvan çalışmalarıyla temporal kutbun görsel tanıma ve bellek işlevlerindeki rolü anlaşılmaya başlandı ²⁰⁹. İnsanlarda ise fonksiyonları çeşitli hastalıklara ve lezyonlara sahip olan kişilerdeki klinik

belirtiler ve PET, EEG ve fMRG gibi nörogörüntüleme çalışmalarıyla gösterilmiştir. Yapılan fMRG çalışmalarından birinde katılımcılar, ünlü kişileri ve önemli yerleri adlandırdıkları sırada sol temporal kutup bölgelerinde aktivasyon gözlenmiş ve sol temporal kutbun benzersiz somut varlıklar, kişiler ve yer işaretleri adlarının geri getirilmesi için önemli olduğu sonucuna varılmıştır ²¹⁰. İn vivo olarak beyinde çeşitli bölgelerde metabolitlerin miktarı ve adlandırma performansına bakıldığı bir çalışmada ise AHD'deki adlandırma performansındaki bozulmanın sol temporal kutuptaki metabolik değişikliklerle ilişkili olduğu bulunmuştur ²¹¹. Nörodejeneratif hastalığı olan kişilerde gri madde hacimleri ve adlandırma doğruluğu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada ise adlandırma skorlarındaki doğruluk ile bilateral superior ve inferior temporal girus, anterior fusiform girus, hippocampus ve sol parahippokampal girus, sol orta temporal girus ve sol temporal kutuptaki gri madde hacimleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ²¹². Çalışmamızdaki AHD grubunda artmış sol temporal kutup aktivitesi, hippocampus ve parahippokampal girusa benzer şekilde disfonksiyonel bir nöral hiperaktivasyon ve/veya normal kognitif süreci sürdürmek için sağlam kalmış nöronların artmış kompensatör aktivitesi nedeniyle oluşmuş olabilir.

Amigdala 19. yüzyılın başlarında tanımlanmış ve isim olarak badem benzeri yapısından dolayı yunanca badem anlamına gelen amigdala kullanılmıştır ²¹³. Amigdala, limbik sistemin subkortikal bileşenlerinden biridir ve farklı bağlantıları ve fizyolojik özellikleri olan çekirdeklere sahiptir ^{214,215}. Bu çekirdeklerin büyük çoğunluğunun hippocampus, hipotalamus ve diğer limbik-paralimbik bileşenlerle yüksek miktarda bağlantıları bulunmaktadır. Amigdala, koku, görsel çevre gibi dış etkiler ile hipotalamus ve otonom sistemlerin düzenlediği iç çevre arasındaki arayüzdür ²¹⁴ ve duygusal öğrenme ve bellekte kritik role sahiptir ²¹⁶. AH'de amigdala hacim değişimine in vivo olarak MRG ile bakıldığı bir çalışmada AHD grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde amigdala atrofi gözlenmiştir ²¹⁷. Amigdaladaki nöron ve glia sayılarının post mortem otopsi ile incelendiği çalışmada da amigdala doku kesitlerindeki toplam nöron ve glia sayısı AHD grubunda kontrollere göre daha az bulunmuştur ²¹⁸. Amigdaladaki nörofibriler yumak ve plak birikimine bakılan bir çalışmada ise aksesuar bazal, kortikal çekirdekler ve kortikal geçiş alanında yüksek miktarda, mediobazal çekirdeklerde daha az olmak üzere nörofibriler yumak ve plaklar tespit edilmiştir ²¹⁴. AH'deki amigdala atrofisinin, MMSE ve Klinik Demans Evreleme (Clinical Dementia Rating, CDR) skorları ve anksiyete, sinirlilik ve anormal motor davranışlar ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir ²¹⁹. 21 kontrol ve 11 AHD hastasından oluşan iki grup üzerinde yapılan bir çalışmada, artmış sağ prefrontal korteks aktivitesi hem kontrol hem de AHD grubunda daha iyi bellek performansı ile ilişkili iken, artmış

sol amigdala aktivitesi hastalarda daha iyi performansla ilişkili bulunmuştur. Hastalarda amigdala ve bellek performansı arasındaki bu pozitif korelasyonun kompensatuar bir mekanizmaya bağlı olabileceği iddia edilmiştir ²²⁰. Christopher ve arkadaşları tarafından yapılan fMRG çalışmasında ise AHD grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem nötr hem de duygusal yüz ifadelerine karşı artmış amigdala aktivitesi gözlenmiş ve AHD grubundaki artmış amigdala aktivitesi ile sinirlilik ve ajitasyon semptomlarının şiddetleri arasında korelasyon tespit edilmiştir ²²¹. Yukarıda özetlenen literatür bilgileri çerçevesinde, AHD grubunda saptadığımız yüksek amigdala aktivasyonu, bellek fonksiyonunun devamlılığı için kompensatuar bir mekanizmayı yansıtabileceği gibi hastalarda ortaya çıkan duygu durum bozuklukları nedeniyle de oluşmuş olabilir.

5.2. CONN ve REST Yazılımları ile Uygulanan ALFF Analizlerinin Bulgularının Karşılaştırılması

CONN yazılım paketi ile uygulanan ALFF analizi sonucunda gruplar arası anlamlı fark iki küme de bulunmuştur. İlk küme *sol parahippokampal girusu* içerirken ikinci kümeysse *sağ postsantral ve sağ rolandik operkulumu* içerir. Gruplar arasında anlamlı farkların hangi ikili gruplar arasında olduğunu tespit edebilmek için post hoc analizler yapılmıştır. Post hoc analizlerinin sonucunda AHD grubunda SKB grubuna göre ALFF artışı görülen bölgeler *sol parahippokampal girus, sol amigdala ve sol orta singulat* olarak AHD grubunda HKB grubuna göre ALFF artışı görülen bölgeler ise *sol inferior temporal kutup, sol fusiform, sol parahippokampal girus ve sol superior temporal kutup* olarak bulunmuştur. AHD grubunda HKB grubuna göre ALFF azalışı görülen bölgeler *sağ postsantral, sağ rolandik operkulum ve sağ superior temporal kutup* olarak bulunmuştur.

REST ve CONN yazılımları kullanılarak yapılan ALFF analiz sonuçları karşılaştırdığında *sol parahippokampal girus, sol superior temporal kutup ve sol amigdalanın* ortak bulgular olduğu görülmektedir. Fakat bu bölgelerin genişlikleri CONN yazılımıyla yapılan analizlerde genel olarak daha küçük bulunmuştur. CONN yazılım paketi ile yapılan ALFF analizinde REST yazılımında yapılandan farklı olarak AHD grubunda SKB grubuna göre orta singulat alanda, AHD grubunda HKB grubuna göre ise sol inferior temporal kutup ve sol fusiform alanlarında artmış ALFF bulunmuştur. Ayrıca AHD grubunda HKB grubuna göre *sağ postsantral, sağ rolandik operkulum ve sağ superior temporal kutupta* ALFF azalışı saptanmıştır.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre her iki yaklaşımla da küçük ölçekli farklar dışında benzer bulgular elde edilmiştir. Genel hatlarıyla ortak bulgular bağlamında CONN yazılımının

görece daha tutucu bir istatistiksel sonuç ürettiği söylenebilir. Buna karşın, REST yazılımıyla elde edilen aktivasyon artışlarının VBM ile elde edilen yapısal değişimlerin maksimum olduğu alanlara lokalize olması nedeniyle, bu tez çerçevesinde ALFF analizleri için REST bulguları tercih edilmiştir. Ancak, literatürde ALFF analizinde REST yazılımını daha sık kullanılmış olmasına karşın, CONN yazılımının yeni sürümlerine eklenmiş olan modül de ALFF analizleri için kullanılabilir.

5.3. VBM Bulgularının ALFF Bulguları ile İlintisinin Değerlendirilmesi

VBM analizine göre gruplar arası anlamlı gri madde yoğunluk farkı bulunan 14 küme tespit edilmiştir. Kümelerdeki anatomik bölgelere bakıldığında başlıca *frontal, temporal, limbik ve serebeller alanlar* olduğu görülmüştür. Gruplar arasında bulunan anlamlı farkların hangi iki grup arasında olduğunu tespit edebilmek için post-hoc analizler yapılmıştır. Sonuçta AHD grubunda gri madde yoğunluğunun HKB ve SKB gruplarına göre anlamlı olarak azaldığı bölgeler, başlıca *bilateral temporal, frontal, limbik (bilateral hippocampus, amigdala, parahippokampalin dahil olduğu) ve serebellar alanlar* olarak bulunmuştur. Gruplar arası gri madde yoğunluk farklarının *sol hippocampus ve parahippokampal girusta* sağa göre daha belirgin olduğu görülmüştür.

Alzheimer hastalığında yapılan VBM çalışmaları incelendiğinde bulgularımıza benzer sonuçlar bulunmuştur^{182,222-225}. 2011 yılında AHD, HKB ve sağlıklı kontrollerde yapılan VBM analizi sonucunda AHD grubunda kontrollere göre temporal, pariyetal loblar, prekuneus, insula ve prefrontal korteksi kapsayan yaygın gri madde kayıpları bulunmuştur²²⁴. 2001 yılında yapılan başka bir çalışmada ise AHD grubunda kontrol grubuna göre amigdala/anterior hippocampus/entorhinal korteks alanları, posterior singulat korteks ve komşu prekuneus, perisilviyan alanlar, temporoparietal assosiyasyon alanı, posterior hippocampus, anterior hipotalamus, talamus, prefrontal korteks, kaudat nukleus ve putamende anlamlı olarak gri madde kayıpları tespit edilmiştir²²³. Başka bir çalışmada ise HKB grubunun kontrollere göre en önemli gri madde kayıplarının orta temporal girusa uzanan medyal temporal lob (hippocampus, parahippokampal girus, amigdala ve periamigdaloid korteksin dahil olduğu) ve ön singulat girusun subkallosal parçasında olduğu görülmüştür. AHD grubunun HKB grubuna göre anlamlı gri madde kayıpları gösterdiği bölgeler ise prekuneus, temporo-parietal polimodal alanlar (inferior parietal ve superior temporal girus dahil) ve superior parietal korteks olarak bulunmuştur¹⁸². Gri madde konsantrasyonları ve nöropsikolojik değerlendirme skorları arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada ise sol peririnal/ertorinal korteksin gri madde

yoğunluğu ile anlık sözel hatırlama arasında korelasyon bulunurken sol hippocampusun gri madde yoğunluğu ile gecikmiş serbest hatırlamanın korele olduğu bulunmuştur²²⁵.

Gri madde yoğunluğu ve ALFF bulgularının örtüşmeleri incelendiğinde özellikle sol hippocampal ve parahippocampal bölgelerde örtüşmeler olduğu görülmüştür. Ancak gruplar arası gri madde yoğunluğu ve ALFF farkları ters yönlüdür. AHD grubunda hippocampal ve parahippocampal alanların gri madde yoğunluğu HKB ve SKB gruplarına göre azalmışken ALFF değerleri ise artmıştır. VBM ve fonksiyonel aktivasyonun birlikte incelendiği bir çalışmada kontrollere kıyasla HKB grubunda posterior hippocampal, parahippocampal girus ve fusiformda artmış aktivite bulunurken sol anterior hippocampusta ise artmış atrofi tespit edilmiştir. Ayrıca HKB grubunda hippocampal hacim ile sol parahippocampal aktivasyon negatif korele bulunmuştur ve kompanse aktivasyon olarak yorumlanmıştır²²⁶. Amiloid pozitif ve negatif HKB'li kişilerden oluşan bir çalışmada ise amiloid pozitif hastalarda negatiflere göre artmış hippocampal aktivasyon, daha küçük hippocampal hacim, daha düşük MMSE ve daha yüksek CDR skorları bulunmuştur. Hippocampal hacimler zamanla tüm katılımcılarda azalırken amiloid beta pozitif HKB'lilerde negatiflere göre daha yüksek hippocampal atrofi olduğu gözlenmiştir. Amiloid beta birikiminin muhtemelen HKB klinik evresinden önce başlayıp artmış hippocampal aktiviteye katkıda bulunduğu ve hippocampal atrofisinin de artmış hippocampal aktivitenin azalmasına neden olduğu yorumu yapılmıştır²⁰⁴.

Bu çalışmalara koşturularak gri madde yoğunluk kaybı ile fonksiyonel BOLD sinyalinin dalgalanmalarında görülen artışın, yapısal değişimin maksimal düzeyde olduğu bölgelere odaklanması bu tezdeki önemli bulgulardan biridir. Bu bulgu, dinlenme durumu fMRG sinyallerinin temel özelliklerinden birisi olan dalgalanma genliğinin beyindeki yapısal değişimlerle tutarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Daha önce de tartıştığımız gibi, BOLD sinyalindeki dalgalanma genliklerinin, diğer bir deyişle BOLD sinyalinin zamansal değişkenliğinin nörodejenerasyonun en fazla gözlemlendiği alanlarda belirgin derecede artması, nöral devrelerde regülasyonun bozulması ve disfonksiyonel aktivasyon örüntüsünü ifade edebileceği gibi, işlevsel kaybın kompensasyonuna yönelik bir reorganizasyonu da ifade edebilir. Bu ikilemi değerlendirmek açısından aşağıda, ALFF bulguları fonksiyonel bağlantısallık bulgularıyla karşılaştırmalı olarak yorumlanacaktır.

5.4. Fonksiyonel Bağlantısallık Bulgularının ALFF Bulguları ile İlintisinin Değerlendirilmesi

ALFF bulgularının beyindeki fonksiyonel bağlantısallıkları ne şekilde etkilediğinin ortaya konması amacıyla, ALFF analizi ile AH sürekliliğindeki ilerlemeye koşturularak

aktivasyon artışı gösteren alanların beynin diğer bölgeleriyle olan fonksiyonel bağlantısallığı araştırılmıştır. Bu amaçla, Harvard-Oxford kortikal ve subkortikal atlasında ALFF ile AH'de anlamlı fark saptadığımız bölgelere karşılık gelen parseller belirlenmiş ve bunların beynin diğer vokselleriyle olan fonksiyonel bağlantısallık değerleri CONN yazılımının tohumdan voksele (seed-to-voxel) bağlantısallık analizi araçları kullanılarak hesaplanmış ve SKB, HKB ve AHD grupları arasında karşılaştırılmıştır. Atlasta, ALFF bulgularına karşılık gelen parseller olarak *sol anterior ve posterior parahippokampal girus, sol amigdala, sol temporal kutup ve bilateral hippocampus* olmak üzere toplam 6 parsel ilgi bölgesi (ROI) olarak seçilmiştir. Seçilen bu 6 ROI'den gruplar arasında anlamlı fonksiyonel bağlantısallık farkı gösterenler *sol anterior parahippokampal girus ve sağ hippocampus* olarak saptanmıştır.

AH'de ALFF'nin anlamlı artış gösterdiği ve beynin diğer alanlarıyla fonksiyonel bağlantısallık değişimleri gösteren ROI'lerden ilki olan *sol anterior parahippokampal girusun*, üç grup üzerindeki varyans analizinde *sol parahippokampal girus, sol superior temporal kutup, sol orta temporal kutup, sol inferior frontal-pars orbitalis* ile bağlantısallığını değiştirdiği saptanmıştır. Post-hoc ikili grup karşılaştırmalarında, *sol parahippokampal girusun* AHD grubunda SKB grubuna göre *sol parahippokampal girusun diğer alanları, sol superior temporal kutup, sol orta temporal kutup ve sol inferior frontal-pars orbitalis* ile fonksiyonel bağlantısallığı artmışken, HKB grubuna göreyse *sol parahippokampal girusun diğer alanları, sol superior temporal kutup, sol orta temporal kutup, sol inferior frontal-pars orbitalis ve sol fusiform korteksle* bağlantısallığı artmıştır. Bu fonksiyonel bağlantısallık artışı öbeğinin, *sol parahippokampal girusu* merkez alan birbirine yakın anatomik bölgelere tekabül etmesi nedeniyle, fonksiyonel bir reorganizasyondan veya kompensatuar plastik bir süreçten çok *sol parahippokampal alandan çevreye doğru yayılan bir aktiviteye* tekabül etmesi daha olasıdır. 2016 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada AHD ve HKB grupları sağlıklı kontrollere kıyasla *parahippokampus, parietal korteks ve orta frontal girus* arasında artmış fonksiyonel bağlantısallık bildirilmiştir. Aynı çalışmanın ikinci kritik bulgusu ise *orta frontal girus ve parahippokampal girus* arasındaki artmış fonksiyonel bağlantısallık ile HKB ve AHD gruplarındaki azalmış epizodik bellek performansının ilişkili olmasıdır ²²⁷. Pasquini ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada AHD'de lokal hippocampal bağlantısallık artarken global hippocampal bağlantısallığın azaldığı bulunmuştur. Sonuçta artan hippocampal senkronizasyonun bellek bozukluğu veya epileptik nöbete benzer semptomlara katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür ²²⁸. Bu bölgedeki aşırı aktivasyon, antiepileptik ile tedavi edildiğinde ise HKB grubunda tarama performansının arttığı gözlenmiş ve artmış hippocampal

aktivitenin kompensatuar olarak yararlı işlevi olduğu görüşünün aksi ileri sürülmüştür ²²⁹. Literatürdeki bu bulgular ışığında, sol parahippokampal alanda yüksek ALFF bulgularına koşut olarak çevre alanlarla fonksiyonel bağlantısallığın artışı, bu alandaki nörodejenerasyona bağlı disfonksiyonel bir hiperaktivasyonun yakın bağlantılar içeren alanlara yayılımı sonucunda ortaya çıkan, epileptik aktivite yayılımına benzer bir sürece karşılık gelebileceğini düşündürmektedir.

ALFF'nin arttığı ve fonksiyonel bağlantısallığı değişen ikinci ROI olan *sağ hippocampusun* fonksiyonel bağlantısallık örüntüsü üç grup üzerinde gerçekleştirilen varyans analiziyle incelendiğindeyse, *sol inferior frontal-pars operkularis*, *sol inferior frontal-pars triangularis* ve *sol orta frontal girusla* olan fonksiyonel bağlantısallığının anlamlı şekilde değiştiği belirlenmiştir. İkili gruplar arasındaki post-hoc analizlerde AHD grubunda *sağ hippocampus ile sol presantral*, *sol orta frontal*, *sol inferior frontal-pars operkularis*, *sol inferior frontal-pars triangularis* ve *sol anterior singulat* arasında SKB grubunda gözlenmeyen bir negatif bağlantısallığın ortaya çıktığı saptanmıştır. Literatürde yerel BOLD dalgalanma genliklerinden bağımsız olarak fonksiyonel bağlantısallığı inceleyen araştırmalarda genellikle sağ hippocampusun çeşitli alanlarla bağlantısallığının azaldığını gösteren bulgular mevcuttur. Ancak kontrol grubunda görülmeyen bir negatif bağlantısallığın gelişimine ilişkin bir bulgu bildirilmemektedir. Kontrol ve AHD gruplarından oluşan bir çalışmada AHD grubunda sağ hippocampus ile bağlantısallığı azalan bölgeler frontal, parietal, oksipital, temporal, limbik alanlar, insula, basal ganglia, talamus ve serebellum olarak bildirilmiş ve bu işlevsiz bağlantı devresinin AH'deki öğrenme ve bellek bozulmalarına katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür ²³⁰. Başka bir çalışmada ise AHD'de kontrol grubuna göre sağ hippocampus ile medial prefrontal korteks, ventral anterior singulat korteks, sağ inferotemporal korteks, bilateral kuneus, sağ superior ve orta temporal girus ve posterior singulat korteksinin bağlantısallığının azaldığı bildirilmiştir ²³¹. Eş zamanlı yapılan PET/MRI ölçümüyle AHD grubunda hippocampus ve prekuneus arasında azalmış bağlantısallık bulunurken hippocampus metabolizmasının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgunun hippocampus diskonneksiyon hipotezini desteklediği sonucuna varılmıştır ²³². Bizim çalışmamızda ise, ALFF değişiminin gözlendiği alanların beyin diğer bölgeleriyle fonksiyonel bağlantısallığına odaklanıldığı durumda, sağ hippocampus açısından diskonneksiyondan çok negatif bağlantısallık gösteren bölgelerin ortaya çıktığının saptanması orijinal bir nitelik taşımaktadır.

Bu örüntü, AHD'de sağ hippocampus ile uzak beyin bölgeleri arasında baskılayıcı yönde bir negatif bağlantısallığın oluştuğuna işaret etmektedir. Normal beyinde negatif

fonksiyonel bağlantısallık farklı nöral ağların birbirini düzenlediği bir mekanizma olarak mevcuttur. DMN ile görev-pozitif ağlar arasındaki negatif bağlantısallık bunun önemli bir örneğini oluşturur²³³⁻²³⁶. Bu çerçevede ele alındığında, sağ hippocampus ile anterior singulat korteks ve diğer hemisferin prefrontal alanları arasında ortaya çıkan negatif bağlantısallık iki şekilde değerlendirilebilir. Bu süreç, nörodejenerasyona bağlı olarak ortaya çıkan kognitif bozukluğu kompanse etmek üzere yeni bir nöral devre oluşumuna veya sol parahippokampal alandakine benzer şekilde aşırı aktivite gösteren sağ hippocampus üzerinde bu aşırı aktiviteyi dizginlemek için oluşan baskılayıcı bir nöral reorganizasyon sürecine karşılık geliyor olabilir. Her durumda, sağ hippocampusta sol parahippokampal girustakine benzer bir yerel aktivite yayılımı görülmemektedir. Bu nokta, anatomik olarak da dejenerasyon bulgularının sol medyal temporal bölgede sağa göre daha baskın olması çerçevesinde, sağ hippocampustaki yüksek nöral aktivitenin henüz görece iyi denetlenebildiğine yorulabilir.

Sol parahippokampal girus ve sağ hippocampusta ortak bir bulgu gibi görünen ALFF artışının fonksiyonel bağlantısallık açısından birbirinden farklı ve hatta zıt yönde sonuçlara yol açıyor olması, fMRG verilerinin analizinde BOLD sinyalinin bu iki boyutunun birlikte ele alınmasının önemini göstermektedir. BOLD dalgalanmalarında yerel olarak oluşan artışın ve beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel bağlantısallığın ayrı analiz edilmesi, bulguların yorumlanmasında zorluğa yol açarken, iki yaklaşımı birbiriyle bağlantılı olarak değerlendirmekse altta yatan süreçlere ilişkin daha detaylı bilgi edinmeye olanak sağlamaktadır. Fonksiyonel bağlantısallık, iki bölgenin birbirleriyle olan ilişkisini ortaya koyarken bölgelerin kendi iç dinamikleri hakkında yeterli bilgi sağlamaz. Aksine ALFF, bölgelerin yerel aktiviteleri hakkında bilgi sağlarken iki bölgenin arasındaki zamansal uyumu değerlendiremez. Bu noktadan yola çıkarak iki yöntem birbirlerinin eksikliklerini tamamlayıcı olarak kullanıldığında altta yatan nöral süreçlere ilişkin daha kapsamlı bilgi edinmek mümkün görünmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada aynı katılımcı grubunda yapısal MRG verilerinden elde edilen bulgular ile fMRG veri setine farklı analiz yöntemleri uygulanmasıyla elde edilen bulguların birbirini tamamlayıcı sonuçlar sağladığı gösterilmiştir. Bu çerçevede, Alzheimer hastalığı örneğinde, fonksiyonel beyin sinyallerinin farklı özelliklerinin birlikte analizi ve yapısal bulgularla bütünleştirilmesiyle altta yatan nöral süreçlere ilişkin daha kapsamlı yorumlara ulaşmak mümkün olmuştur. Fonksiyonel bağlantısallık, aktivasyon ve gri madde yoğunluğu bulgularının aynı yönlü olmadığı Alzheimer hastalığında olduğu gibi, fizyopatolojik süreçleri daha detaylı yorumlamak için bu tezde önerilen bütünleştirilmiş fMRG analiz yaklaşımının faydası ortaya konmuştur.

Çalışmadaki kısıtlılıklardan biri Alzheimer hastalarına ait PET görüntüleri olmadığı için amiloid birikim miktarları hakkında bilgi olmamasıdır. Bu nedenle gruplar arası farkların amiloid birikim miktarından etkilenip etkilenmediği doğrudan gösterilememiştir. Bir başka kısıtlılık ise ALFF değerlerinin fMRG çekim parametrelerinden biri olan TR'den anlamlı şekilde etkilenmesidir ²³⁷. Literatür incelendiğinde ALFF çalışmalarının büyük çoğunluğu 2 sn'lik yinleme zamanları (TR) ile kaydedilirken bizim veri setimiz uluslararası büyük AH nörogörüntüleme veri tabanlarıyla uyum sağlamak için 3 sn'lik TR ile kaydedilmiştir. Bu çerçevede analizlerin 2 sn TR değeriyle elde edilmiş fMRG ölçümleri üzerinde yinelenmesi daha kapsamlı bulgular sağlayabilir.

Bu tezin sonuçlarından ve kısıtlılıklarından yola çıkarak yeni çalışmalar planlanabilir. Bunlardan ilki Alzheimer dışında farklı bir hasta grubuyla çalışıp, burada ele alınan analiz yöntemlerinin birlikte kullanımıyla elde edilen sonuçların diğer beyin patolojilerinde de benzer açılımlar sağlama kapasitesinin test edilmesi olabilir. İkincisi ise TR değeri daha düşük tutulup örnekleme hızı artırılarak yapılacak kayıtlar ile mevcut bulguların yeniden gözden geçirilmesi olabilir. Bu şekilde mevcut anlamlı sonuçların daha belirginlik kazanacağı ve bazı ek bulgular da elde edilebileceğini düşünmekteyiz. Son olarak da aktivasyon ve fonksiyonel bağlantısallığın birbirlerini tamamlar özellikleri nedeniyle gelecekteki çalışmalarda birlikte kullanımını önermekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry - The methods. *Neuroimage*. 2000;11(6 I):805-821. doi:10.1006/nimg.2000.0582
2. Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:449-476. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.112819
3. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connect*. 2012;2(3):125-141. doi:10.1089/brain.2012.0073
4. Cox RW. AFNI: Software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res*. 1996;29(3):162-173. doi:10.1006/cbmr.1996.0014
5. Song XW, Dong ZY, Long XY, et al. REST: A Toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. *PLoS One*. 2011;6(9). doi:10.1371/journal.pone.0025031
6. Yan. DPARSF: a MATLAB toolbox for “pipeline” data analysis of resting-state fMRI. *Front Syst Neurosci*. 2010;4:13. doi:10.3389/fnsys.2010.00013
7. 2017 Alzheimer’s disease facts and figures. *Alzheimer’s Dement*. 2017;13(4):325-373. doi:10.1016/j.jalz.2017.02.001
8. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer’s pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119-128. doi:10.1016/S1474-4422(09)70299-6
9. Yousaf T, Dervenoulas G, Politis M. Advances in MRI Methodology. In: *International Review of Neurobiology*. Vol 141. Academic Press Inc.; 2018:31-76. doi:10.1016/bs.irn.2018.08.008
10. Symms M, Jäger HR, Schmierer K, Yousry TA. A review of structural magnetic resonance neuroimaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(9):1235-1244. doi:10.1136/jnnp.2003.032714
11. Dinse J, Härtwich N, Waehnert MD, et al. A cytoarchitecture-driven myelin model reveals area-specific signatures in human primary and secondary areas using ultra-high resolution in-vivo brain MRI. *Neuroimage*. 2015;114:71-87. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.04.023
12. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(20):11050-11055. doi:10.1073/pnas.200033797
13. FreeSurfer. <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>
14. CAT. <http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>
15. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage*. 2012;62(2):774-781. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.021
16. FreeSurfer. https://en.wikipedia.org/wiki/FreeSurfer#cite_note-2
17. Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, et al. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*. 1995;2(1):45-53. doi:10.1006/nimg.1995.1007
18. CAT - About. <http://www.neuro.uni-jena.de/cat/index.html#About>
19. Jackson GD, Calamante F, Tournier JD, Abbott DF, Connelly A. New anatomic MRI techniques. In: *Epilepsia*. Vol 51. Epilepsia; 2010:80-82. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02455.x
20. Chen JE, Glover GH. Functional Magnetic Resonance Imaging Methods. *Neuropsychol Rev*. 2015;25(3):289-313. doi:10.1007/s11065-015-9294-9
21. Belliveau JW, Kennedy DN, McKinstry RC, et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science (80-)*. 1991;254(5032):716-719.

- doi:10.1126/science.1948051
22. Ogawa S, Lee T -M. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: In vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med*. 1990;16(1):9-18. doi:10.1002/mrm.1910160103
 23. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(24):9868-9872. doi:10.1073/pnas.87.24.9868
 24. Blamire AM, Ogawa S, Ugurbil K, et al. Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(22):11069-11073. doi:10.1073/pnas.89.22.11069
 25. Khanna N, Altmeyer W, Zhuo J, Steven A. Functional neuroimaging: fundamental principles and clinical applications. *Neuroradiol J*. 2015;28(2):87-96. doi:10.1177/1971400915576311
 26. Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*. 2008;453(7197):869-878. doi:10.1038/nature06976
 27. Norris DG. Principles of magnetic resonance assessment of brain function. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23(6):794-807. doi:10.1002/jmri.20587
 28. Gauthier CJ, Fan AP. BOLD signal physiology: Models and applications. *Neuroimage*. 2019;187:116-127. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.03.018
 29. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*. 2001;412(6843):150-157. doi:10.1038/35084005
 30. Herreras O. Local field potentials: Myths and misunderstandings. *Front Neural Circuits*. 2016;10(DEC). doi:10.3389/fncir.2016.00101
 31. Einevoll GT, Kayser C, Logothetis NK, Panzeri S. Modelling and analysis of local field potentials for studying the function of cortical circuits. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(11):770-785. doi:10.1038/nrn3599
 32. Local field potential - Wikipedia. Accessed January 9, 2021. https://en.wikipedia.org/wiki/Local_field_potential
 33. Destexhe A, Bedard C. Local field potential. *Scholarpedia*. 2013;8(8):10713. doi:10.4249/scholarpedia.10713
 34. Morgan MM, Christie MJ, Steckler T, et al. Multiunit Activity. In: *Encyclopedia of Psychopharmacology*. Springer Berlin Heidelberg; 2010:809-809. doi:10.1007/978-3-540-68706-1_1350
 35. Burns SP, Xing D, Shapley RM. Comparisons of the dynamics of local field potential and multiunit activity signals in macaque visual cortex. *J Neurosci*. 2010;30(41):13739-13749. doi:10.1523/JNEUROSCI.0743-10.2010
 36. Biswal B, Zerrin Yetkin F, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magn Reson Med*. 1995;34(4):537-541. doi:10.1002/mrm.1910340409
 37. Seitzman BA, Snyder AZ, Leuthardt EC, Shimony JS. The State of Resting State Networks. *Top Magn Reson Imaging*. 2019;28(4):189-196. doi:10.1097/RMR.0000000000000214
 38. Smitha KA, Akhil Raja K, Arun KM, et al. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J*. 2017;30(4):305-317. doi:10.1177/1971400917697342
 39. Biswal BB, Kannurpatti SS, Rypma B. Hemodynamic scaling of fMRI-BOLD signal: validation of low-frequency spectral amplitude as a scalability factor. *Magn Reson Imaging*. 2007;25(10):1358-1369. doi:10.1016/j.mri.2007.03.022
 40. Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurg Clin N Am*.

- 2011;22(2):133-139. doi:10.1016/j.nec.2010.11.001
41. Bijsterbosch J, Smith SM, Beckmann CF. Introduction to Resting State fMRI Functional Connectivity. *Oxford Neuroimaging Prim*. Published online 2017.
 42. Poldrack RA, Nichols T, Mumford J, Poldrack RA, Nichols T, Mumford J. Preprocessing fMRI data. In: *Handbook of Functional MRI Data Analysis*. Cambridge University Press; 2011:34-52. doi:10.1017/cbo9780511895029.004
 43. Mikl M, Mareček R, Hluštík P, et al. Effects of spatial smoothing on fMRI group inferences. *Magn Reson Imaging*. 2008;26(4):490-503. doi:10.1016/j.mri.2007.08.006
 44. van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20(8):519-534. doi:10.1016/j.euroneuro.2010.03.008
 45. Lv H, Wang Z, Tong E, et al. Resting-state functional MRI: Everything that nonexperts have always wanted to know. *Am J Neuroradiol*. 2018;39(8):1390-1399. doi:10.3174/ajnr.A5527
 46. Vemuri P, Jones DT, Jack CR. Resting state functional MRI in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther*. 2012;4(1):2. doi:10.1186/alzrt100
 47. Zang Y, Jiang T, Lu Y, He Y, Tian L. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage*. 2004;22(1):394-400. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.12.030
 48. Zuo XN, Xing XX. Test-retest reliabilities of resting-state FMRI measurements in human brain functional connectomics: A systems neuroscience perspective. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;45:100-118. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.05.009
 49. Zou QH, Zhu CZ, Yang Y, et al. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: Fractional ALFF. *J Neurosci Methods*. 2008;172(1):137-141. doi:10.1016/j.jneumeth.2008.04.012
 50. Kannurpatti SS, Biswal BB. Detection and scaling of task-induced fMRI-BOLD response using resting state fluctuations. *Neuroimage*. 2008;40(4):1567-1574. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.09.040
 51. Zang YF, Yong H, Chao-Zhe Z, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev*. 2007;29(2):83-91. doi:10.1016/j.braindev.2006.07.002
 52. Di M, Küblböck A, Di PD, Windischberger C. Low frequency fluctuations in resting-state functional magnetic resonance imaging and their applications. Published online 2015.
 53. Hoptman MJ, Zuo XN, Butler PD, et al. Amplitude of low-frequency oscillations in schizophrenia: A resting state fMRI study. *Schizophr Res*. 2010;117(1):13-20. doi:10.1016/j.schres.2009.09.030
 54. Zhang Z, Lu G, Zhong Y, et al. fMRI study of mesial temporal lobe epilepsy using amplitude of low-frequency fluctuation analysis. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(12):1851-1861. doi:10.1002/hbm.20982
 55. Wang Z, Yan C, Zhao C, et al. Spatial patterns of intrinsic brain activity in mild cognitive impairment and alzheimer's disease: A resting-state functional MRI study. *Hum Brain Mapp*. 2011;32(10):1720-1740. doi:10.1002/hbm.21140
 56. Chen HM, Wang ZJ, Fang JP, et al. Different Patterns of Spontaneous Brain Activity between Tremor-Dominant and Postural Instability/Gait Difficulty Subtypes of Parkinson's Disease: A Resting-State fMRI Study. *CNS Neurosci Ther*. 2015;21(10):855-866. doi:10.1111/cns.12464
 57. Gürvit H. Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer Dışı Demanslar. Published 2010. <http://www.itfnoroloji.org/demans/demans.htm>
 58. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. [Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in

- Turkish population]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2002;13(4):273-281. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794644>
59. *DEMENTIA - A Public Health Priority*. World Health Organization; 2012. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75263/9789241564458_eng.pdf;jsessionid=7DD140B2BE2DE760FD00C8B49596019C?sequence=1
 60. Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2019: Attitudes to Dementia; World Alzheimer Report 2019: Attitudes to Dementia.*; 2019. Accessed January 8, 2021. <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019.pdf>
 61. Sapkota N, Subedi S. Dementia as a Public Health Priority. *J Psychiatr Assoc Nepal.* 2019;8(2):1-3. doi:10.3126/jpan.v8i2.28016
 62. Mandıracıoğlu A. *Dünyada ve Türkiye'de Yaşlıların Demografik Özellikleri Demographic Characteristics of the Elderly Population in Turkey and the World.* Vol 49.; 2010.
 63. Türkiye İstatistik Kurumu, İstatistiklerle Yaşlılar, 2019. Accessed January 8, 2021. <https://tuikweb.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=33712>
 64. Emre M. Classification and diagnosis of dementia: a mechanism-based approach. *Eur J Neurol.* 2009;16(2):168-173. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02379.x
 65. Feldman HH, Jacova C, Robillard A, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. *CMAJ.* 2008;178(7):825-836. doi:10.1503/cmaj.070798
 66. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2006;368(9533):387-403. doi:10.1016/S0140-6736(06)69113-7
 67. Auguste Deter - Wikipedia. Accessed January 8, 2021. https://en.wikipedia.org/wiki/Auguste_Deter
 68. Weber MM. Aloys Alzheimer, a coworker of Emil Kraepelin. *J Psychiatr Res.* 1997;31(6):635-643. doi:10.1016/S0022-3956(97)00035-6
 69. Kraepelin E. *Psychiatrie; Ein Lehrbuch Für Studierende Und Aerzte.* Barth; 1909.
 70. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement.* 2013;9(1):63-75.e2. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.007
 71. Gurvit H, Emre M, Tinaz S, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2008;23(1):67-76. doi:10.1177/1533317507310570
 72. Hugo J, Ganguli M. Dementia and Cognitive Impairment. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Clin Geriatr Med.* 2014;30(3):421-442. doi:10.1016/j.cger.2014.04.001
 73. Querfurth HW, LaFerla FM. Mechanisms of Disease. *N Engl J Med.* 2010;362(4):329-344.
 74. Arioğlu S. Alzheimer tip demans'ta risk faktörleri. In: 5. *Ulusai İç Hastalıkları Kongresi.* ; 2003:102-105.
 75. Henderson AS. The risk factors for Alzheimer's disease: a review and a hypothesis. *Acta Psychiatr Scand.* 1988;78(3):257-275. doi:10.1111/j.1600-0447.1988.tb06336.x
 76. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(8). doi:10.1101/cshperspect.a006239
 77. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health.* 1998;88(9):1337-1342. doi:10.2105/AJPH.88.9.1337
 78. 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):1778-1783. doi:10.1212/WNL.0b013e31828726f5
 79. Herrup K. Reimagining Alzheimer's disease - An age-based hypothesis. *J Neurosci.* 2010;30(50):16755-16762. doi:10.1523/JNEUROSCI.4521-10.2010

80. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1206-1209. doi:10.1136/jnnp.74.9.1206
81. Cai Y, An SSA, Kim S. Mutations in presenilin 2 and its implications in Alzheimer's disease and other dementia-associated disorders. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1163-1172. doi:10.2147/CIA.S85808
82. Taner-Ertekin N. Genetics of Alzheimer's Disease: Lessons Learned in Two Decades. *Turkish J Neurol*. 2010;16(1):1-11.
83. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 2012;488(7409):96. doi:10.1038/nature11283
84. Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Current status on alzheimer disease molecular genetics: From past, to present, to future. *Hum Mol Genet*. 2010;19(R1). doi:10.1093/hmg/ddq142
85. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: Genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev*. 2001;81(2):741-766. doi:10.1152/physrev.2001.81.2.741
86. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:185-204. doi:10.1146/annurev-neuro-061010-113613
87. Saka E. Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisi: Deneyisel ve Genetik Bulgular. *Turkish J Geriatr*. 2010;13(suppl 3):21-26.
88. Menéndez M. Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures. *Brain Dev*. 2005;27(4):246-252. doi:10.1016/j.braindev.2004.07.008
89. Levy-Lahad E, Bird TD. Genetic factors in Alzheimer's disease: A review of recent advances. *Ann Neurol*. 1996;40(6):829-840. doi:10.1002/ana.410400604
90. Mann DMA. The pathological association between down syndrome and Alzheimer disease. *Mech Ageing Dev*. 1988;43(2):99-136. doi:10.1016/0047-6374(88)90041-3
91. Lai F, Williams RS. A Prospective Study of Alzheimer Disease in Down Syndrome. *Arch Neurol*. 1989;46(8):849-853. doi:10.1001/archneur.1989.00520440031017
92. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(9):809-815. doi:10.1001/archpsyc.55.9.809
93. Laws KR, Irvine K, Gale TM. Sex differences in Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31(2):133-139. doi:10.1097/YCO.0000000000000401
94. Gussekloo J, Heeren TJ, Izaks GJ, Ligthart GJ, Rooijmans HGM. A community based study of the incidence of dementia in subjects aged 85 years and over. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59(5):507-510. doi:10.1136/jnnp.59.5.507
95. Mielke MM, Ferretti MT, Iulita MF, Hayden K, Khachaturian AS. Sex and gender in Alzheimer's disease – Does it matter? *Alzheimer's Dement*. 2018;14(9):1101-1103. doi:10.1016/j.jalz.2018.08.003
96. Pines A. Alzheimer's disease, menopause and the impact of the estrogenic environment. *Climacteric*. 2016;19(5):430-432. doi:10.1080/13697137.2016.1201319
97. Aderinwale OG, Ernst HW, Mousa SA. Current therapies and new strategies for the management of Alzheimers disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2010;25(5):414-424. doi:10.1177/1533317510372372
98. Xu W, Tan L, Wang HF, et al. Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Mol Neurobiol*. 2016;53(5):3113-3123. doi:10.1007/s12035-015-9211-5
99. Zhang M, Katzman R, Salmon D, et al. The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: Impact of age, gender, and education. *Ann Neurol*. 1990;27(4):428-437. doi:10.1002/ana.410270412

100. Caamaño-Isorna F, Corral M, Montes-Martínez A, Takkouche B. Education and dementia: A meta-analytic study. *Neuroepidemiology*. 2006;26(4):226-232. doi:10.1159/000093378
101. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47(10):2015-2028. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
102. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: Systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(5):530-538. doi:10.1001/archpsyc.63.5.530
103. Sanmugam K. Depression is a Risk Factor for Alzheimer Disease-Review. *Res J Pharm Technol*. 2015;8(8):1056. doi:10.5958/0974-360X.2015.00181.X
104. Dal Forno G, Palermo MT, Donohue JE, Karagiozis H, Zonderman AB, Kawas CH. Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2005;57(3):381-387. doi:10.1002/ana.20405
105. Green RC, Cupples LA, Kurz A, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: The MIRAGE Study. *Arch Neurol*. 2003;60(5):753-759. doi:10.1001/archneur.60.5.753
106. Kessing LV. Depression and the risk for dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(6):457-461. doi:10.1097/YCO.0b013e328356c368
107. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia: The framingham heart study. *Neurology*. 2010;75(1):35-41. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e62138
108. Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: An updated review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001;35(6):776-781. doi:10.1046/j.1440-1614.2001.00967.x
109. Rudelli R, Strom JO, Welch PT, Ambler MW. Posttraumatic Premature Alzheimer's Disease: Neuropathologic Findings and Pathogenetic Considerations. *Arch Neurol*. 1982;39(9):570-575. doi:10.1001/archneur.1982.00510210040009
110. Barnes DE, Kaup A, Kirby KA, Byers AL, Diaz-Arrastia R, Yaffe K. Traumatic brain injury and risk of dementia in older veterans. *Neurology*. 2014;83(4):312-319. doi:10.1212/WNL.0000000000000616
111. Perry DC, Sturm VE, Peterson MJ, et al. Association of traumatic brain injury with subsequent neurological and psychiatric disease: A meta-analysis. *J Neurosurg*. 2016;124(2):511-526. doi:10.3171/2015.2.JNS14503
112. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control. *Circulation*. 2016;134(6):441-450. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
113. Van Dijk EJ, Breteler MMB, Schmidt R, et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: Cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension*. 2004;44(5):625-630. doi:10.1161/01.HYP.0000145857.98904.20
114. Petrovitch H, White LR, Izmirilian G, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. *Neurobiol Aging*. 2000;21(1):57-62. doi:10.1016/S0197-4580(00)00106-8
115. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347(9009):1141-1145. doi:10.1016/S0140-6736(96)90608-X
116. Wood WG, Igbavboa U, Eckert GP, Johnson-Anuna LN, Müller WE. Is hypercholesterolemia a risk factor for Alzheimer's disease? In: *Molecular Neurobiology*. Vol 31. Humana Press; 2005:185-192. doi:10.1385/MN:31:1-3:185
117. Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D, et al. Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology*. 2003;61(2):199-205. doi:10.1212/01.WNL.0000070182.02537.84
118. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and

- Alzheimer's disease in later life: Longitudinal, population based study. *Br Med J*. 2001;322(7300):1447-1451. doi:10.1136/bmj.322.7300.1447
119. JM K, R S, IS S, JS Y. Low cholesterol, cognitive function and Alzheimer s disease in a community population with cognitive impairment. *J Nutr Health Aging*. 2002;6(5):320-323. Accessed January 8, 2021. <https://europepmc.org/article/med/12474022>
 120. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the mediterranean diet: A literature review. *Nutrients*. 2015;7(11):9139-9153. doi:10.3390/nu7115459
 121. Hill E, Goodwill AM, Gorelik A, Szoeki C. Diet and biomarkers of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2019;76:45-52. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.008
 122. Ramassamy C, Belkacemi A. Editorial [Hot Topic: Nutrition and Alzheimers Disease: Is There Any Connection? (Guest Editor: C. Ramassamy)]. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(5):443-444. doi:10.2174/156720511796391890
 123. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(9):876-884. doi:10.4065/mcp.2011.0252
 124. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: A systematic review of prospective evidence. *Psychol Med*. 2008;39(1):3-11. doi:10.1017/S0033291708003681
 125. Du Z, Li Y, Li J, Zhou C, Li F, Yang X. Physical activity can improve cognition in patients with alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1593-1603. doi:10.2147/CIA.S169565
 126. Scarmeas N, Luchsinger JA, Brickman AM, et al. Physical activity and alzheimer disease course. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(5):471-481. doi:10.1097/JGP.0b013e3181eb00a9
 127. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: A randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2008;300(9):1027-1037. doi:10.1001/jama.300.9.1027
 128. McGuinness B, Passmore P. Can statins prevent or help treat Alzheimer's disease? *J Alzheimer's Dis*. 2010;20(3):925-933. doi:10.3233/JAD-2010-091570
 129. Chu CS, Tseng PT, Stubbs B, et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1). doi:10.1038/s41598-018-24248-8
 130. Zhou B, Teramukai S, Fukushima M. Prevention and treatment of dementia or Alzheimer's disease by statins: A meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23(3):194-201. doi:10.1159/000099037
 131. Samaras K, Makkar SR, Crawford JD, et al. Effects of Statins on Memory, Cognition, and Brain Volume in the Elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(21):2554-2568. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.041
 132. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2020;19(1):61-70. doi:10.1016/S1474-4422(19)30393-X
 133. Fratiglioni L, Wang HX. Brain reserve hypothesis in dementia. In: *Journal of Alzheimer's Disease*. Vol 12. IOS Press; 2007:11-22. doi:10.3233/JAD-2007-12103
 134. Ngandu T, Von Strauss E, Helkala EL, et al. Education and dementia: What lies behind the association? *Neurology*. 2007;69(14):1442-1450. doi:10.1212/01.wnl.0000277456.29440.16
 135. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: A systematic review. *Psychol Med*. 2006;36(4):441-454. doi:10.1017/S0033291705006264

136. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011;10(9):819-828. doi:10.1016/S1474-4422(11)70072-2
137. Bialystok E, Craik FIM, Luk G. Bilingualism: Consequences for mind and brain. *Trends Cogn Sci.* 2012;16(4):240-250. doi:10.1016/j.tics.2012.03.001
138. Bialystok E, Craik FIM, Freedman M. Bilingualism as a protection against the onset of symptoms of dementia. *Neuropsychologia.* 2007;45(2):459-464. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.10.009
139. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2018;25(1):59-70. doi:10.1111/ene.13439
140. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1(1):a006189-a006189. doi:10.1101/cshperspect.a006189
141. Masters CL, Beyreuther K. Alzheimer's disease. *BMJ.* 1998;316:446-448.
142. Chen GF, Xu TH, Yan Y, et al. Amyloid beta: Structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin.* 2017;38(9):1205-1235. doi:10.1038/aps.2017.28
143. Galimberti D, Scarpini E. Progress in Alzheimer's disease. *J Neurol.* 2012;259(2):201-211. doi:10.1007/s00415-011-6145-3
144. Öztürk GB, Baran MA. Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi. *Klin Gelişim.* 2009;22(3):36-45.
145. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 167. Elsevier B.V.; 2019:231-255. doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3
146. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science (80-).* 1992;256(5054):184-185. doi:10.1126/science.1566067
147. Chu L. Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. *Hong Kong Med J.* 2012;18:228-237. Accessed January 8, 2021. www.hkmj.org
148. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2011;377(9770):1019-1031. doi:10.1016/S0140-6736(10)61349-9
149. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, 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. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):280-292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
150. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, 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 Dement.* 2011;7(3):263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
151. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, 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 Dement.* 2011;7(3):270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
152. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *J Alzheimer's Dis.* 2017;57(3):645-665. doi:10.3233/JAD-160907
153. Fuentes P. Clinical Diagnosis in Preclinical Stage of Alzheimer's Disease. *Arch Med Res.* 2012;43(8):667-670. doi:10.1016/j.arcmed.2012.10.014
154. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement.* 2016;12(3):292-323. doi:10.1016/j.jalz.2016.02.002
155. Morris JC, Price JL. Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive

- impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*. 2001;17(2):101-118. doi:10.1385/JMN:17:2:101
156. Jicha GA, Carr SA. Conceptual evolution in Alzheimer's disease: Implications for understanding the clinical phenotype of progressive neurodegenerative disease. *J Alzheimer's Dis*. 2010;19(1):253-272. doi:10.3233/JAD-2010-1237
 157. Association A. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(3):367-429. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.001
 158. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2014;10(6):844-852. doi:10.1016/j.jalz.2014.01.001
 159. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):753-772. doi:10.1016/j.cger.2013.07.003
 160. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. In: *Journal of Internal Medicine*. Vol 256. J Intern Med; 2004:183-194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
 161. Lopez OL. Mild cognitive impairment. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2013;19(2):411-424. doi:10.1212/01.CON.0000429175.29601.97
 162. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303-308. doi:10.1001/archneur.56.3.303
 163. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnesic type: An epidemiologic study. *Neurology*. 2004;63(1):115-121. doi:10.1212/01.WNL.0000132523.27540.81
 164. Hartmann S, Kist TBL. A review of biomarkers of Alzheimer's disease in noninvasive samples. *Biomark Med*. 2018;12(6):677-690. doi:10.2217/bmm-2017-0388
 165. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463-466. doi:10.1097/COH.0b013e32833ed177
 166. Davies P, Resnick J, Resnick B, et al. Consensus report of the working group on: "Molecular and biochemical markers of Alzheimer's disease." In: *Neurobiology of Aging*. Vol 19. Elsevier; 1998:109-116. doi:10.1016/S0197-4580(98)00022-0
 167. Jack CR, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011;7(3):257-262. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.004
 168. Blennow K, Zetterberg H. The Past and the Future of Alzheimer's Disease Fluid Biomarkers. *J Alzheimer's Dis*. 2018;62(3):1125-1140. doi:10.3233/JAD-170773
 169. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, et al. Cerebrospinal fluid β -amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol*. 2009;66(3):382-389. doi:10.1001/archneur.2008.596
 170. de Souza LC, Chupin M, Lamari F, et al. CSF tau markers are correlated with hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33(7):1253-1257. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.022
 171. Janelidze S, Stomrud E, Palmqvist S, et al. Plasma β -amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease. *Sci Rep*. 2016;6. doi:10.1038/srep26801
 172. Graff-Radford NR, Crook JE, Lucas J, et al. Association of low plasma A β 42/A β 40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2007;64(3):354-362. doi:10.1001/archneur.64.3.354
 173. Mattsson N, Zetterberg H, Janelidze S, et al. Plasma tau in Alzheimer disease. *Neurology*. 2016;87(17):1827-1835. doi:10.1212/WNL.0000000000003246
 174. Bao W, Jia H, Finnema S, Cai Z, Carson RE, Huang YH. PET Imaging for Early Detection of Alzheimer's Disease: From Pathologic to Physiologic Biomarkers. *PET*

- Clin.* 2017;12(3):329-350. doi:10.1016/j.cpet.2017.03.001
175. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging Brain Amyloid in Alzheimer's Disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 2004;55(3):306-319. doi:10.1002/ana.20009
 176. Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: Contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage.* 2003;18(2):525-541. doi:10.1016/S1053-8119(02)00026-5
 177. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(2):67-77. doi:10.1038/nrneurol.2009.215
 178. Bozzali M, Serra L, Cercignani M. Quantitative MRI to understand Alzheimer's disease pathophysiology. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(4):437-444. doi:10.1097/WCO.0000000000000345
 179. Mega MS, Thompson PM, Toga AW, Cummings JL. Brain Mapping in Dementia. In: *Brain Mapping: The Disorders.* Elsevier; 2000:217-239. doi:10.1016/b978-012481460-8/50012-3
 180. Lerch JP, Pruessner JC, Zijdenbos A, Hampel H, Teipel SJ, Evans AC. Focal decline of cortical thickness in Alzheimer's disease identified by computational neuroanatomy. *Cereb Cortex.* 2005;15(7):995-1001. doi:10.1093/cercor/bhh200
 181. Mungas D, Reed BR, Jagust WJ, et al. Volumetric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease. *Neurology.* 2002;59(6):867-873. doi:10.1212/WNL.59.6.867
 182. Chételat G, Desgranges B, De la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport.* 2002;13(15):1939-1943. doi:10.1097/00001756-200210280-00022
 183. Seab JP, Jagust WJ, Wong STS, Roos MS, Reed BR, Budinger TF. Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magn Reson Med.* 1988;8(2):200-208. doi:10.1002/mrm.1910080210
 184. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239-259. doi:10.1007/BF00308809
 185. Vemuri P, Jack CR. Role of structural MRI in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther.* 2010;2(4). doi:10.1186/alzrt47
 186. He Y, Wang L, Zang Y, et al. Regional coherence changes in the early stages of Alzheimer's disease: A combined structural and resting-state functional MRI study. *Neuroimage.* 2007;35(2):488-500. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.11.042
 187. Li SJ, Li Z, Wu G, Zhang MJ, Franczak M, Antuono PG. Alzheimer disease: Evaluation of a functional MR imaging index as a marker. *Radiology.* 2002;225(1):253-259. doi:10.1148/radiol.2251011301
 188. Dennis EL, Thompson PM. Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev.* 2014;24(1):49-62. doi:10.1007/s11065-014-9249-6
 189. Hedden T, Van Dijk KRA, Becker JA, et al. Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *J Neurosci.* 2009;29(40):12686-12694. doi:10.1523/JNEUROSCI.3189-09.2009
 190. Lemos R, Simões MR, Santiago B, Santana I. The free and cued selective reminding test: Validation for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neuropsychol.* 2015;9(2):242-257. doi:10.1111/jnp.12048
 191. Teichmann M, Epelbaum S, Samri D, et al. Free and Cued Selective Reminding Test – accuracy for the differential diagnosis of Alzheimer's and neurodegenerative diseases: A large-scale biomarker-characterized monocenter cohort study (ClinAD). *Alzheimer's Dement.* 2017;13(8):913-923. doi:10.1016/j.jalz.2016.12.014
 192. Grober E, Sanders AE, Hall C, Lipton RB. Free and cued selective reminding identifies

- very mild dementia in primary care. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24(3):284-290. doi:10.1097/WAD.0b013e3181cfc78b
193. NITRC: MRICron: Tool/Resource Info. Accessed January 10, 2021. <https://www.nitrc.org/projects/mricron>
 194. Tanabe J, Miller D, Tregellas J, Freedman R, Meyer FG. Comparison of detrending methods for optimal fMRI preprocessing. *Neuroimage*. 2002;15(4):902-907. doi:10.1006/nimg.2002.1053
 195. Dai Z, Yan C, Wang Z, et al. Discriminative analysis of early Alzheimer's disease using multi-modal imaging and multi-level characterization with multi-classifier (M3). *Neuroimage*. 2012;59(3):2187-2195. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.003
 196. Yang H, Long XY, Yang Y, et al. Amplitude of low frequency fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional MRI. *Neuroimage*. 2007;36(1):144-152. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.01.054
 197. Nieto-Castanon A. *Handbook of Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging Methods in CONN*; 2020. https://www.researchgate.net/publication/339460691_Handbook_of_functional_connectivity_Magnetic_Resonance_Imaging_methods_in_CONN
 198. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002;15(1):273-289. doi:10.1006/nimg.2001.0978
 199. Tatu L, Vuillier F. Structure and vascularization of the human hippocampus. *Hippocampus Clin Neurosci*. 2014;34:18-25. doi:10.1159/000356440
 200. Aguirre GK, Detre JA, Alsop DC, D'Esposito M. The parahippocampus subserves topographical learning in man. *Cereb Cortex*. 1996;6(6):823-829. doi:10.1093/cercor/6.6.823
 201. Cha J, Hwang JM, Jo HJ, Seo SW, Na DL, Lee JM. Assessment of functional characteristics of amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using various methods of resting-state FMRI analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/907464
 202. Zheng W, Su Z, Liu X, et al. Modulation of functional activity and connectivity by acupuncture in patients with Alzheimer disease as measured by resting-state fMRI. Chen K, ed. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196933. doi:10.1371/journal.pone.0196933
 203. Yang L, Yan Y, Wang Y, et al. Gradual Disturbances of the Amplitude of Low-Frequency Fluctuations (ALFF) and Fractional ALFF in Alzheimer Spectrum. *Front Neurosci*. 2018;12:975. doi:10.3389/fnins.2018.00975
 204. Huijbers W, Mormino EC, Schultz AP, et al. Amyloid- β deposition in mild cognitive impairment is associated with increased hippocampal activity, atrophy and clinical progression. *Brain*. 2015;138(4):1023-1035. doi:10.1093/brain/awv007
 205. Yetkin FZ, Rosenberg RN, Weiner MF, Purdy PD, Cullum CM. FMRI of working memory in patients with mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. *Eur Radiol*. 2006;16(1):193-206. doi:10.1007/s00330-005-2794-x
 206. Kircher TT, Weis S, Freymann K, et al. Hippocampal activation in patients with mild cognitive impairment is necessary for successful memory encoding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:812-818. doi:10.1136/jnnp.2006.104877
 207. Blaizot X, Mansilla F, Insausti AM, et al. The human parahippocampal region: I. temporal pole cytoarchitectonic and MRI correlation. *Cereb Cortex*. 2010;20(9):2198-2212. doi:10.1093/cercor/bhp289
 208. Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y. The Enigmatic temporal pole: A review of findings on social and emotional processing. *Brain*. 2007;130(7):1718-1731.

- doi:10.1093/brain/awm052
209. Nakamura K, Kubota K. The primate temporal pole: Its putative role in object recognition and memory. *Behav Brain Res*. 1996;77(1-2):53-77. doi:10.1016/0166-4328(95)00227-8
 210. Tranel D. The left temporal pole is important for retrieving words for unique concrete entities. *Aphasiology*. 2009;23(7-8):867-884. doi:10.1080/02687030802586498
 211. Rami L, Caprile C, Gómez-Ansón B, et al. Naming is associated with left temporal pole metabolite levels in neurodegenerative diseases. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(3):212-217. doi:10.1159/000113728
 212. Brambati SM, Myers D, Wilson A, et al. The anatomy of category-specific object naming in neurodegenerative diseases. *J Cogn Neurosci*. 2006;18(10):1644-1653. doi:10.1162/jocn.2006.18.10.1644
 213. LeDoux J. The amygdala. *Curr Biol*. 2007;17(20):R868-R874. doi:10.1016/j.cub.2007.08.005
 214. Vogt LJK, Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR. Pathological alterations in the amygdala in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 1990;37(2):377-385. doi:10.1016/0306-4522(90)90408-V
 215. Mesulam M. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. Oxford University Press; 2000.
 216. Balleine BW, Killcross S. Parallel incentive processing: an integrated view of amygdala function. *Trends Neurosci*. 2006;29(5):272-279. doi:10.1016/j.tins.2006.03.002
 217. Cuénod CA, Denys A, Michot JL, et al. Amygdala atrophy in alzheimer's disease: An in vivo magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol*. 1993;50(9):941-945. doi:10.1001/archneur.1993.00540090046009
 218. Scott SA, Sparks DL, Scheff SW, Dekosky ST, Knox CA. Amygdala cell loss and atrophy in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1992;32(4):555-563. doi:10.1002/ana.410320412
 219. Poulin SP, Dautoff R, Morris JC, Barrett LF, Dickerson BC. Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2011;194(1):7-13. doi:10.1016/j.psychresns.2011.06.014
 220. Grady CL, Furey ML, Pietrini P, Horwitz B, Rapoport SI. Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain*. 2001;124(4):739-756. doi:10.1093/brain/124.4.739
 221. Wright CI, Dickerson BC, Feczko E, Negeira A, Williams D. A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Amygdala Responses to Human Faces in Aging and Mild Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*. 2007;62(12):1388-1395. doi:10.1016/j.biopsych.2006.11.013
 222. Rémy F, Mirrashed F, Campbell B, Richter W. Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: A combined structural and functional MRI study. *Neuroimage*. 2005;25(1):253-266. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.10.045
 223. Baron JC, Chételat G, Desgranges B, et al. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2001;14(2):298-309. doi:10.1006/nimg.2001.0848
 224. Gili T, Cercignani M, Serra L, et al. Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer's disease evolution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(1):58-66. doi:10.1136/jnnp.2009.199935
 225. Schmidt-Wilcke T, Poljansky S, Hierlmeier S, Hausner J, Ibach B. Memory performance correlates with gray matter density in the ento-/perirhinal cortex and posterior hippocampus in patients with mild cognitive impairment and healthy controls - A voxel based morphometry study. *Neuroimage*. 2009;47(4):1914-1920.

- doi:10.1016/j.neuroimage.2009.04.092
226. Hämäläinen A, Pihlajamäki M, Tanila H, et al. Increased fMRI responses during encoding in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2007;28(12):1889-1903. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.008
 227. Zhang Y, Simon-Vermot L, Araque Caballero MT, et al. Enhanced resting-state functional connectivity between core memory-task activation peaks is associated with memory impairment in MCI. *Neurobiol Aging*. 2016;45:43-49. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.04.018
 228. Pasquini L, Scherr M, Tahmasian M, et al. Link between hippocampus' raised local and eased global intrinsic connectivity in AD. *Alzheimer's Dement*. 2015;11(5):475-484. doi:10.1016/j.jalz.2014.02.007
 229. Bakker A, Krauss GL, Albert MS, et al. Reduction of Hippocampal Hyperactivity Improves Cognition in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neuron*. 2012;74(3):467-474. doi:10.1016/j.neuron.2012.03.023
 230. Allen G, Barnard H, McColl R, et al. Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2007;64(10):1482-1487. doi:10.1001/archneur.64.10.1482
 231. Wang L, Zang Y, He Y, et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: Evidence from resting state fMRI. *Neuroimage*. 2006;31(2):496-504. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.033
 232. Tahmasian M, Pasquini L, Scherr M, et al. The lower hippocampus global connectivity, the higher its local metabolism in Alzheimer disease. *Neurology*. 2015;84(19):1956-1963. doi:10.1212/WNL.0000000000001575
 233. Fransson P. How default is the default mode of brain function?. Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia*. 2006;44(14):2836-2845. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.017
 234. Clare Kelly AM, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *Neuroimage*. 2008;39(1):527-537. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.08.008
 235. Delaveau P, Arruda Sanchez T, Steffen R, et al. Default mode and task-positive networks connectivity during the N-Back task in remitted depressed patients with or without emotional residual symptoms. *Hum Brain Mapp*. 2017;38(7):3491-3501. doi:10.1002/hbm.23603
 236. Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea. Published online 2007. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.041
 237. Wu CW, Chen CL, Liu po yu, Chao YP, Biswal BB, Lin C po. Empirical Evaluations of Slice-Timing, Smoothing, and Normalization Effects in Seed-Based, Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Analyses. *Brain Connect*. 2011;1(5):401-410. doi:10.1089/brain.2011.0018