



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**KOGNİTİF BOZUKLUK SÜREKLİLİĞİNDE
GÖRSEL ATROFİ ÖLÇEKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Çağla Akı

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İbrahim Hakan Gürvit

İSTANBUL – 2022

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana her daim destek olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve öğrencileri olmaktan gurur duyduğum Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Haşmet Ayhan Hanağası başta olmak üzere tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim süresince bana her zaman destek olan, yol gösteren, bilgisi, fikirleri ve vizyonu ile ufkumu açan çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. İbrahim Hakan Gürvit'e,

Bu çalışmanın oluşumuna her aşamada katkısı bulunan, öneri ve yardımlarını benden esirgemeyen, tüm görüntülemeleri defalarca büyük bir merakla değerlendiren ve sadece bu çalışmada değil, eğitim hayatımda da her daim yanımda olan ve bilgilerini bana aktaran, eğlenerek çalışmayı öğreten saygıdeğer hocam ve canım ağabeyim Prof. Dr. Başar Bilgiç'e,

Çalışmadaki görüntülemeleri büyük bir sabır ve özveriyle değerlendiren, motivasyon kaynağım olan biricik ablam Uzm. Dr. Bedia Samancı'ya,

Bu çalışmanın verilerinin toplanması ve yapısal görüntülemelerin çekilmesinde emeği ve katkısı olan Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Laboratuvarı'ndaki tüm arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince bana bilimi sevdiren, öğrenmeye ve merak etmeye teşvik eden sayın hocalarım Prof. Dr. Ali Emre Öge, Prof. Dr. Oğuzhan Çoban, Prof. Dr. Nerses Bebek'e,

Asistan eğitim programındaki özverili, anlayışlı ve dostça yaklaşımlarından dolayı sayın hocalarım Prof. Dr. Nerses BEBEK, Prof. Dr. Hacer Durmuş, Prof. Dr. Elif Kocasoy Orhan, Doç. Dr. Nermin Görkem Şirin'e,

Bu süreçte iş arkadaşı olmanın ötesinde birer dost olan Uzm. Dr. Bedia Samancı, Uzm. Dr. Arman Çakar, Uzm. Dr. Erdi Şahin, Uzm. Dr. İnci Emekli, Uzm. Dr. A. Serkan Emekli, Dr. Haşim Gezegen ve Dr. İbrahim Kamacı'ya

Kendilerinden çok şeyler öğrendiğim, birbirimizde güzel izler bıraktığımıza inandığım ve çalışırken aynı zamanda eğlenebildiğim çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Güleryüz ve yardımları için başta Gülnur Evmek, Bayse Akbaş ve Canan Özkurt olmak üzere tüm çok değerli hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Sonsuz sevgilerini, özverilerini ve koşulsuz desteklerini esirgemeyerek bugünlere gelmemi sağlayan canım annem, babam ve kardeşime,

Tez yazım sürecinde hayatıma dahil olan ve sonrasında beni hiç yalnız bırakmayan Kedia Kamancı'ya çok teşekkür ederim.

Çağla Akı

İstanbul, 2022

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ŞEKİL LİSTESİ	IV
IV. TABLO LİSTESİ.....	V
V. KISALTMALAR.....	VI
VI. ÖZET	IX
VII. SUMMARY.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kognitif Bozukluklar ve Demans Sendromu	3
2.1.1. Subjektif Kognitif Bozukluk	3
2.1.2. Hafif Kognitif Bozukluk	3
2.1.3. Demanslar ve Sınıflandırılması	5
2.2. Demans Tipleri	7
2.2.1. Alzheimer Hastalığı Demansı	7
2.2.2. Frontotemporal Demans	10
2.2.3. Hareket Bozuklukları ile Seyreden Demanslar	11
2.2.3.1. Lewy Cisimcikli Demans	11
2.2.3.2. Kortikobazal Dejenerasyon	11
2.2.3.3. Progresif Supranükleer Paralizi	11
2.3. Demansların Tanı ve Ayırıcı Tanısında Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri.....	12
2.3.1. Beyin Omurilik Sıvısı Biyobelirteçleri	12
2.3.2. Pozitron Emisyon Tomografisi	14
2.3.3. Difüzyon Tensör Görüntüleme.....	15
2.3.4. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme	16
2.3.5. Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	16
3. AMAÇLAR.....	21
4. OLGULAR VE YÖNTEM	22
4.1. Olguların Seçimi ve Alt Grupların Oluşturulması	22
4.1.1. Klinik ve Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	23
4.1.2. Beyin Omurilik Sıvısı Biyobelirteçlerinin Değerlendirilmesi	23
4.2. Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme Özellikleri.....	23
4.2.1. Görsel Atrofi Ölçekleri.....	24
4.2.1.1. Kollateral Sulkus ve Oksipito-Temporal Sulkus Ölçeği	24
4.2.1.2. İnferior Temporal Sulkus ve Süperior Temporal Sulkus Ölçeği.....	24

4.2.2. Vasküler Lezyonların Değerlendirildiği Ölçekler.....	26
4.3. İstatiksel Analiz.....	27
5. BULGULAR	29
5.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri ve Gruplar Arasında Karşılaştırmalar....	29
5.2. Beyin Omurilik Sıvısı Biyobelirteçleri ve ATN Sınıflaması	32
5.3. Görsel Ölçekler ve Beyin Omurilik Sıvısı Biyobelirteçleri Arasındaki Korelasyonlar	34
5.4. Görsel Ölçeklerin Değerlendiriciler Arası Güvenilirliği	35
5.5. Görsel Ölçekler ve Kognitif Bozukluk Sürekliliği İçinde Yer Alan Gruplar Arasında Karşılaştırılması	36
5.6. Görsel Ölçeklerin ROC Analizi ve Kesme Değerlerine Göre Sensitivite ve Spesifitesi	41
4.7. Alzheimer Hastalığı Dışı Demanslarda Görsel Ölçekler	46
6. TARTIŞMA	49
6.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri ve Gruplar Arasındaki Farkların Değerlendirilmesi	49
6.2. Görsel Ölçekler ve Beyin Omurilik Sıvısı Biyobelirteçleri Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi	50
6.3. Görsel Ölçeklerin Değerlendiriciler Arası Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi.....	51
6.4. Görsel Ölçekler ve Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaların Değerlendirilmesi	51
6.5. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları	59
7. SONUÇ VE ÇIKARIMLAR	60
8. KAYNAKLAR.....	61
9. EKLER.....	73
Ek-1: Etik Kurul Onayı	73
10. ÖZGEÇMİŞ	74

III. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kollateral sulkus atrofisini değerlendirmek için referans manyetik rezonans görüntüleri	25
Şekil 2. Oksipito-temporal sulkusun atrofisini değerlendirmek için referans manyetik rezonans görüntüleri	25
Şekil 3. Superior temporal sulkusun değerlendirmek için referans manyetik rezonans görüntüleri	26
Şekil 4. İnferior temporal sulkusun atrofisini değerlendirmek için referans manyetik rezonans görüntüleri	26
Şekil 5. Kognitif bozukluk sürekliliğindeki grupların yaş açısından dağılımı	30
Şekil 6. Beyin omurilik sıvısı biyobelirteçlerine göre ATN sınıflaması.....	33
Şekil 7. Klinik tanı gruplarına göre BOS biyobelirteçleri (ATN) profili.....	34
Şekil 8-21: Görsel ölçeklerin ikili grup karşılaştırmalarının grafikleri	38
Şekil 22-26: Sağ ve sol hemisfer atrofi ölçekleri ve total skorun ROC eğrileri	42

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hafif kognitif bozukluk tanı kriterleri (11) (Petersen, 2004)	4
Tablo 2. Biyobelirteçleri içeren hafif kognitif bozukluk tanı kriterleri (12)	4
Tablo 3. Çekirdek nöropsikolojik profillerin ayırıcı tanısı (1)	6
Tablo 4. Bütün demanslar için çekirdek klinik kriterler NIA-AA 2011 (29).....	9
Tablo 5. Alzheimer hastalığı demansı için biyobelirteçleri içeren NIA-AA kriterleri (29).....	9
Tablo 6. Biyobelirteçleri içeren sendromal kognitif evreleme (51)	13
Tablo 7. Kognitif bozukluğu olan hastaların klinik ve demografik özellikleri	30
Tablo 8. Kognitif bozukluk sürekliliği gösteren grupların klinik ve demografik özellikleri ..	31
Tablo 9. Davranışsal varyant frontotemporal demans ile erken evre Alzheimer hastalığı demansı ve Alzheimer hastalığı demansı gruplarının klinik ve demografik özellikleri	32
Tablo 10. Görsel ölçekler ve beyin omurilik sıvısı biyobelirteçleri arasındaki karşılaştırmalar	35
Tablo 11. Görsel ölçeklerde kişiler arası güvenilirlik	36
Tablo 12. Kognitif bozukluk sürekliliği ve kontrol gruplarında görsel ölçeklerin iki hemisfer ortalama değerlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 13. Görsel ölçeklerin ROC eğrisi altında kalan alanlarının sonuçları.....	43
Tablo 14. Görsel ölçeklerin kesme değerlerine göre sensitivite, spesifisite, negatif ve pozitif öngörü değerleri	44
Tablo 15. Alzheimer hastalığı dışı demanslarda görsel ölçeklerin ortalama değerleri	47
Tablo 16. Davranışsal varyant frontotemporal demans ile erken evre Alzheimer hastalığı demansı ve tüm Alzheimer hastalığı demansı grubunda görsel ölçeklerin karşılaştırılması ...	48

V. KISALTMALAR

A	:Amiloid β
A β	:Amiloid β
AA	:Amerikan Alzheimer derneği
AH	:Alzheimer hastalığı
AHD	:Alzheimer hastalığı demansı
AP	:Amiloid plak
APP	:Amiloid prekürsör protein geni
AS	:Anterior singulat
AT	:Anterior temporal
BOS	:Beyin omurilik sıvısı
CDR	:Klinik Demans Değerlendirme Ölçeği
CHMP2B	:Kromatin modifiye edici protein 2B geni
CJH	:Creutzfeldt-Jacob hastalığı
DN	:Distrofik nöritler
DTI	:Difüzyon tensör görüntüleme
dvFTD	:Davranışsal varyant frontotemporal demans
EAHD	:Erken evre Alzheimer hastalığı demansı
FA	:Fraksiyonel anizotropi
Fazekas-PV	:Fazekas-periventriküler
fcMRI	:Fonsiyonel bağlantısallık manyetik rezonans görüntülemesi
FDG	: $[^{18}\text{F}]$ -2-Floro-2-deoksi-D-glukoz
FI	:Fronto-insula
FTD	:Frontotemporal demans
FTLD	:Frontotemporal lobar dejenerasyon
FUS	:“Fused in” sarkoma
GCI	:Glial sitoplazmik inklüzyon
GYA	:Günlük yaşam aktiviteleri
HKB	:Hafif kognitif bozukluk
HKB-AHİ	:Alzheimer hastalığı ile ilintili hafif kognitif bozukluk
HKB-NONAHİ	:Alzheimer hastalığı ile ilintili olmayan hafif kognitif bozukluk
ICC	:Sınıf içi korelasyon katsayısı
İTS	:İnferior temporal sulkus

KBD	:Kortiko-bazal dejenerasyon
KBS	:Kortikobazal sendrom
KS	:Kollateral sulkus
LCD	:Lewy cisimcikli demans
lvPPA	:Logopenik varyant primer progresif afazi
MAPT	:Mikrotübül asosiye tau geni
MNH	:Motor nöron hastalığı
MRG	:Manyetik rezonans görüntüleme
MTA	:Medial temporal atrofi
N	:Total tau/nörodejenerasyon
NCI	:Nöronal sitoplazmik inklüzyonlar
NFY	:Nörofibriler yumak
NI	:Nöronal inklüzyon
NIA	:Ulusal yaşlılık enstitüsü
NII	:Nöronal intranükleer inklüzyonlar
NINCDS-ADRDA	:Ulusal Nörolojik Bozukluklar Enstitüsü ve İnme- Alzheimer Hastalıkları ve İlişkili Bozukluklar
OF	:Orbito-frontal
OİAHD	:Orta-ileri evre Alzheimer hastalığı demansı
OTS	:Oksipito-temporal sulkus
PA	:Posterior atrofi
PET	:Pozitron emisyon tomografisi
PGRN	:Progranulin geni
PHD	:Parkinson hastalığı demansı
PKA	:Posterior kortikal atrofi
PPA	:Primer progresif afazi
PRNP	:Prion proteini geni
PrP	:Prion proteini
PS1	:Presenilin 1 proteini geni
PS2	:Presenilin 2 proteini geni
PSP	:Progresif supranükleer paralizi
rsMRI:	:İstirahat durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemesi
SKB	:Subjektif kognitif bozukluk
STS	:Superior temporal sulkus

VIII

svPPA	:Semantik varyant primer progresif afazi
T	:Fosforile tau
TARDP	:TDP-43 geni
tavPPA	:Tutuk-agramatik varyant primer progresif afazi
Ub	:Ubikutin proteini
VBM	:Voksel temelli morfometri
VCP	:Valosin içeren protein geni
VS	:Ventriküler sistem



VI. ÖZET

Tez tanıtımı: Akı Ç, Kognitif Bozukluk Sürekliliğinde Görsel Atrofi Ölçeklerinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2022.

Giriş ve Amaç: İlerleyici kognitif bozukluk, başta Alzheimer hastalığı (AH) olmak üzere çoğunlukla nörodejeneratif hastalıkların sebep olduğu bir klinik semptomdur. Bu nörodejeneratif hastalıkların demans aşamasından önce tanınması ve nörodejeneratif demanslar arasında ayrım yapılması gerek nedene yönelik tedavilerin uygulanması gerekse prognozun ön görülmesi açısından her geçen gün daha fazla önem arz etmektedir. Bu sebeple kognitif bozukluk sürekliliğinin demans öncesi evresinde çeşitli laboratuvar yöntemleri, biyobelirteçler ve bunların kombinasyonu ile altta yatan patoloji ve demans dönüşüm riski tahmin edilmeye çalışılmaktadır. Bu laboratuvar yöntemleri arasında yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önemli bir yere sahiptir. Bu çalışmada ilk olarak, görsel ölçeklerin farklı hasta gruplarında değişik yıllar nöroloji tecrübesi sahip değerlendiriciler arası güvenilirliğinin incelenmesi amaçlandı. İkinci olarak ise, geniş kapsamlı görsel ölçekler kullanılarak kognitif bozukluk sürekliliğinde atrofi tarzlarının demans öncesi evrede ve farklı demans tiplerinde ayrım gücü, kognitif bozukluğun şiddetiyle ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmamıza kognitif bozukluğu olan 135 hasta ve kontrol grubu olarak da kognitif olarak normal 38 birey dahil edildi. Literatürde tanımlanmış görsel ölçekler yanında kognitif bozukluk sürekliliğinde temporal lobun atrofi gelişimini daha hassas değerlendirmek için temporal bölgede yeni ölçekler tanımlandı. İlk örneklemede, bu ölçekler beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemelerine göre AH ilintili ve ilintili olmayan hafif kognitif bozukluk (HKB), erken ve orta-ileri evre Alzheimer hastalığı demansı (AHD) gruplarında, kognitif bozukluk sürekliliği, şiddeti ve altta yatan muhtemel patolojiye göre karşılaştırıldı. İkinci örneklemede, Alzheimer dışı demanslar klinik tanı kriterleri doğrultusunda gruplara ayrıldı. Bu gruplarda görsel ölçekler tanımlandı, davranışsal varyant frontotemporal demans (dvFTD) ile AHD arasında karşılaştırmalar yapıldı. Ayrıca ölçeklerin farklı kesme değerlerine göre sensitivite/spesifisitetleri değerlendirildi.

Bulgular: Değerlendiriciler arası güvenilirlik literatürde hali hazırda tanımlanmış ölçeklerin hepsinde iyi, yeni tanımlanmış ölçeklerde sol inferior temporal sulkus haricinde iyi olarak (sol inferior temporal sulkusta 0,56, diğerleri $\geq 0,71$) saptandı. AH ilintili olmayan HKB hastalarında görsel ölçeklerin kontrollerle benzer olduğu gösterildi. Bununla beraber, AH ilintili HKB hastalarında temporal ve frontal bölgedeki atrofının normallerden daha fazla olduğu ve bu atrofi tarzının erken evre AHD ile benzer olduğu görüldü. Posterior atrofının demansın orta evresinden itibaren belirginleştiği, erken evre ve demans öncesi evrede ayırıcı faydası olmadığı gösterildi. Tanımlanmış ölçeklerden fronto-insula, kollateral sulkus ve superior temporal sulkus ile tüm ölçeklerin toplam skorunun, diğer ölçeklerden farklı olarak orta-ileri evre AHD'yi AH ilintili HKB'den ayırabildiği görüldü. Bu ölçeklerden medial temporal atrofi (MTA) ve kollateral sulkusun beraber ≥ 1 kesme değerindeki sensitivite %80,8, spesifisite %90,1 olarak bulundu ve bu ölçekleri beraber değerlendirmenin AHD'nin en erken dönemine tekabül eden prodromal AH dönemini belirlemede, tek başına MTA skoruna göre çok daha duyarlı olduğu görüldü. Ak madde lezyonlarının kognitif bozukluğun şiddetlenmesi ile, demans evresinde belirginleştiği gösterildi. AHD ile dvFTD arasındaki karşılaştırmada orbito-frontal atrofının dvFTD'de daha belirgin olduğu ve iki demansın ayırımında en belirleyici ölçek olduğu görüldü.

Tartışma: Bu çalışma, rutin çekilen yapısal kranyal görüntülemeler üzerinde basit ve güvenilir bir şekilde değerlendirilebilen bu ölçeklerin kognitif bozukluğun etyolojisi, şiddeti ve demans klinik ayrımı açısından bize değerli bilgiler verebileceğini göstermiştir. Yapısal incelemelerde frontal ve temporal bölge ölçeklerinde atrofi görülen HKB'lerde, bunun altta yatan bir Alzheimer hastalığı patolojisini gösterebileceği, bu hastaların mekanizma temelli tedavilere aday olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve buna yönelik incelemeler derinleştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Alzheimer hastalığı demansı, Alzheimer hastalığı patolojisi, kognitif bozukluk, hafif kognitif bozukluk, görsel değerlendirme ölçekleri, biyobelirteçler.

VII. SUMMARY

Dissertation Information: Aki C, Evaluation of Visual Atrophy Scales in Cognitive Impairment Continuum, Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Neurology, Neurology Dissertation, Istanbul, 2022.

Introduction and Objective: Progressive cognitive impairment is a clinical symptom particularly caused by neurodegenerative dementias, mostly Alzheimer's disease (AD). It is becoming increasingly important to recognize and differentiate the neurodegenerative diseases which lead cognitive impairment in the pre-dementia state, to apply disease modifying therapies and to predict the prognosis. Precisely for this reason, various biomarkers and their combinations are used to anticipate the underlying pathology and the risk of progression of dementia in the pre-dementia stage of cognitive impairment. Structural magnetic resonance imaging (MRI) plays a substantial role among these biomarkers. In this study, our first aim was to assess the reliability of the visual scales evaluated in the different patient groups by four neurologists with different years of clinical experience. Our second aim was to investigate the patterns of atrophy in the cognitive impairment continuum, to differentiate pre-dementia stages, different causes of dementia, and to show the change in the atrophy with the severity of cognitive impairment.

Methods: We included 135 patients with cognitive impairment and 38 cognitively normal individuals as the control group. Besides the visual rating scales have defined in the literature so far, new visual rating scales have been defined to evaluate the atrophy more precisely in the temporal lobe and analyse the development of temporal lobe atrophy throughout the cognitive impairment continuum. In the first cohort, visual assessment scales were applied to the groups of mild cognitive impairment (MCI)-due to AD and MCI- unlikely due to AD (based on cerebrospinal fluid biomarkers), mild Alzheimer's disease dementia (ADD), and moderate-severe ADD to determine the patterns of atrophy according to cognitive impairment severity and possible underlying pathology. In the second cohort, non-Alzheimer's dementias were grouped in accordance with the clinical diagnostic criteria. The scores of the visual assessment scales were defined in these groups, and comparisons were made between behavioural variant frontotemporal dementia (dvFTD) and ADD. In addition, the sensitivity/specificity values of the scales were evaluated according to different cut-off scores.

Results: Inter-rater reliability was good in all of the scales have already defined in the literature, and also good in newly defined scales except for the left inferior temporal sulcus (0.56 in the left inferior temporal sulcus, ≥ 0.71 in the others). The visual assessment of the scales was demonstrated similar pattern in the MCI- unlikely due to AD patients and in the control group. However, in the MCI- due to AD patients scores in the all temporal and frontal scales were significantly higher than the control group and were similar to the mild ADD patients. Posterior atrophy was evident from the moderate-severe ADD stage and therefore was not a useful scale for identifying mild dementia and pre-dementia stages. It was observed that the fronto-insula, collateral sulcus, and superior temporal sulcus, and the total score of the all scales, could identify moderate-severe ADD from MCI-due to AD, unlike other scales. Among these scales, the sensitivity of MTA and collateral sulcus together at a cut-off value of ≥ 1 was 80.8% and the specificity was 90.1%, and evaluating these scales together was much more sensitive than the MTA score alone in determining the prodromal AD. It has been shown that white matter lesions become more pronounced in the dementia stage with the progression of cognitive impairment. In the comparison between ADD and dvFTD, orbito-frontal atrophy was more prominent in dvFTD and was the best scale in the differentiation of the two dementias.

Discussion: This study has demonstrated that the visual rating scales, which can be evaluated simply and reliably on routinely acquired magnetic resonance images, can provide us valuable information regarding the aetiology and severity of cognitive impairment, as well as the differential clinical diagnosis of dementia. Atrophy in the frontal and temporal lobar regions on structural MRI in MCI patients should be considered as an indicator of an underlying Alzheimer's disease pathology. These patients may be candidates for disease modifying therapies, therefore investigations in this group should be reinforced.

Keywords: Alzheimer's disease dementia, Alzheimer's disease pathology, cognitive impairment, mild cognitive impairment, visual assessment scales, biomarkers.

1. GİRİŞ

Kognitif bozukluklar merkezi sinir sisteminde zihinsel işlevlerin alt yapısı olan nöral sistemlerin, bir diğer deyişle limbik-paralimbik yapılar, heteromodal asosiasyon korteksleri ve onların subkortikal bağlantılarında yerleşik geniş boyutlu nörokognitif şebekelerin seçici olarak tutulduğu patolojik süreçlerin klinik göstergeleridir (1). Kognitif süreklilik normalden demansa kadar uzanan bir spektrum içerisinde incelenecek olursa, kognitif bozuklukları klinik sunumlar olarak subjektif kognitif bozukluk (SKB), HKB ve demans olarak sınıflamak mümkündür.

Kognitif bozukluklar ve bu bozuklukların günlük yaşamı etkileyen şiddetteki sunumları olan demansların çok sayıda nedeni olabilse de primer nörodejeneratif hastalıklar temel etyolojik sınıfı oluşturmaktadır (2). Bu sınıfta, AH başta olmak üzere parkinsonizmin eşlik ettiği demans artı sendromları, frontotemporal demans (FTD) gibi çok sayıda nörodejeneratif hastalık sıralanabilir (3).

Progresif kognitif bozuklukların demans öncesi, hatta pre-klinik evrede doğru tanısı nedene yönelik tedavilerin uygulanması ve çalışmalara hasta seçimi açısından çok önemlidir. Bu sebeple gerek nörodejeneratif hastalıkların ayırıcı tanısı için gerekse de demansların erken evrelerinin tanınması için biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. MRG, BOS biyobelirteçleri ve diğer laboratuvar yöntemleri (örn., pozitron emisyon tomografisi [PET] amiloid ve tau görüntülemesi, DTI ve fonksiyonel MRG) bu amaçla kullanılabilir. Bu biyobelirteçlerin pek çoğuna erişim, teknik ve finansal yetersizlikler sebebiyle pek çok merkezde mümkün olmamaktadır. Ancak yapısal MRG erişimi oldukça kolay ve görece ucuz bir yöntemdir ve demansın klinik tanısında rutin olarak uygulanmaktadır. Yapısal MRG, nörodejeneratif kognitif bozukluklarda görsel değerlendirme ölçekleri gibi kalitatif ya da volümetrik ölçümler gibi kantitatif yöntemlerle bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Nörodejeneratif hastalıklarda atrofi değerlendirmesi için kullanılan kantitatif volümetrik yöntemler özel program ve teknik bilgi gereksinimleri, zaman alıcı olmaları sebebiyle ancak kısıtlı sayıda hasta gruplarına uygulanabilmektedir. Öte yandan görsel değerlendirme ölçekleri, uygulanması hızlı ve kolay olduğundan, rutin olarak çekilen MRG'ler ile değerlendirilebildiğinden klinik pratikte kullanıma oldukça uygundur. Bu ölçeklerin

değerlendiriciler arasında tutarlılığı ve güvenilirliği yüksek olup demans patolojisine özgü atrofi tarzlarıyla da yüksek korelasyon göstermektedir (4). Dahası, pre-demans evrede atrofi tarzları demans dönüşüm riskini öngörebilmektedir (5, 6). Ayrıca kantitatif yöntemlerle bakılan volümetri ile de korelasyon göstermektedir (4). Çekiminin ve değerlendirilen görsel ölçeklerin uygulama kolaylığı, duyarlılık ve özgüllüğü, erken dönemde tanısal değer taşıması, hastalık seyrine duyarlı olması, non-invazif, erişilebilir olması ve maliyetinin de düşüklüğü göz önüne alındığında yapısal MRG ideal bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır.

Bu çalışmada, HKB ve demans tanısı alan bireyler ile kognitif yakınması olmayan sağlıklı kontroller incelenmiştir. Kognitif bozukluklar ve demans sendromu klinik ve BOS biyobelirteçleri temelli sınıflama (ATN) ile gruplara ayrılmış, bu gruplarda görsel değerlendirme ölçekleri ile tanıya kör, farklı yıllar klinik tecrübesi olan dört nörolog tarafından atrofi tarzlarına bakılmıştır. Sağlıklı kontroller, demansın prodromal evresi ve AHD'nin farklı klinik evrelerinde, farklı demans alt tiplerinde, bu görsel ölçeklerin ayırıcı tanıdaki işlevi değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kognitif Bozukluklar ve Demans Sendromu

Kognitif bozukluk belli bir kognitif işlevle özelleşmiş geniş boyutlu nöral ağın disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan klinik bulgulardır (1). Demans sendromu ise birden fazla kognitif alandaki bozulmanın günlük yaşamdaki alışılmış işlevselliği bozacak şiddete erişmesidir. Kognitif bozukluklar ve demans sendromu klinik göstergeler olup altta yatan pek çok neden bu duruma sebep olabilmektedir. Bunlar arasında vasküler nedenler, otoimmün enflamatuvar hastalıklar, enfeksiyonlar, intoksikasyonlar gibi sekonder sebepler daha küçük bir gruba temsil ederken, en büyük gruba primer nörodejeneratif süreçler özellikle de AH oluşturmaktadır (7).

Primer nörodejeneratif süreçlerin konusu olan ilerleyici kognitif bozulma bir süreklilik içinde değerlendirilecek olursa subjektif kognitif bozukluk, hafif kognitif bozukluk ve demans sendromu olarak sıralanabilir.

2.1.1. Subjektif Kognitif Bozukluk

Subjektif kognitif yakınmalar mevcudiyetinde ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme ile objektif bir kognitif bozukluk saptanmayan (normatif aralıkta performans) durumları ifade etmektedir (8). Jessen ve arkadaşlarının yaptığı uzunlamasına çalışmada, SKB Alzheimer biyobelirteçleri ile birlikte görüldüğünde bu bireylerin kontrollere göre HKB'ye dönüşme olasılıklarının üç kat fazla olduğu izlenmiştir (9).

2.1.2. Hafif Kognitif Bozukluk

Kognitif yakınmalar ile objektif kognitif bozukluğun mevcudiyetinde alışıldık günlük yaşam aktivitelerinde (GYA) bozulma olmayan durumları ifade etmektedir (10). Petersen 2004 yılında amnestik ve non-amnestik gruplara ayırarak klinik bir bakış açısıyla HKB kriterlerini yayınlamıştır (Tablo 1) (11). Zamanla biyobelirteçlerin de öneminin ve yaygınlığının artmasıyla biyobelirteçler de tanı kriterlerinde yer almaya başlamıştır. Bu kapsamda 2011 yılında Ulusal Yaşlılık Enstitüsü (National Institute on Aging-NIA) ve

Amerikan Alzheimer Derneği (Alzheimer's Association-AA) NIA-AA çalışma grubu olarak AH ilintili HKB tanı kriterlerini yayınlamıştır (Tablo 2) (12). HKB tanısı demans dönüşüm riski açısından çok önemli olup HKB tanısıyla uzunlamasına izlenen bireylerde yıllık demans dönüşüm insidansı ortalama %5-15 olarak gözlenirken beş yılda bu oran %50'ye çıkabilmektedir (13-15).

Tablo 1. Hafif kognitif bozukluk tanı kriterleri (11) (Petersen, 2004)

Hafif Kognitif Bozukluk Tanı Kriterleri	
HKB- amnestik	HKB- non-amnestik
Genellikle bir yakını tarafından fark edilebilen kognitif yakınmalar	Genellikle bir yakını tarafından fark edilebilen kognitif yakınmalar
Yaşına göre objektif hafıza bozukluğu (amnestik)	Yaşına göre objektif hafıza dışında bozukluk (non-amnestik; dil, dikkat, yürütücü işlevler, görsel mekânsal işlevler)
Genel kognitif fonksiyonları korunmuş	Genel kognitif fonksiyonları korunmuş
GYA'da bağımsız	GYA'da bağımsız
Demansı yok	Demansı yok

GYA: günlük yaşam aktiviteleri; HKB: hafif kognitif bozukluk

Tablo 2. Biyobelirteçleri içeren hafif kognitif bozukluk tanı kriterleri (12)

Tanı Kategorisi	AH biyobelirteci olasılığı	Aβ (PET/BOS)	Nöronal hasar (tau, PET, MRG)
HKB- klinik tanı	Yetersiz bilgi	Test edilmemiş/ belirsiz	Test edilmemiş/ belirsiz
HKB- orta ihtimalle AH'ye bağlı	Orta	Pozitif Test edilmemiş	Test edilmemiş Pozitif
HKB- yüksek ihtimalle AH'ye bağlı	En yüksek	Pozitif	Pozitif
HKB- olasılıkla AH'ye bağlı değil	En düşük	Negatif	Negatif

AH: Alzheimer hastalığı; A β : amiloid β ; BOS: beyin omurilik sıvısı; HKB: hafif kognitif bozukluk; MRG: manyetik rezonans görüntüleme; PET: pozitron emisyon tomografisi

2.1.3.Demanslar ve Sınıflandırılması

Demans, birden fazla kognitif alanda bozulma ve bu bozulmanın GYA'da alışılmış işlevselleği bozacak düzeye erişmesidir. Ayrıca bu kognitif bozukluk kronik ve ilerleyici bir seyirde olmalı ve akut konfüzyonel durum gibi sekonder sebeplerden ayrılmalıdır.

Demanslar öncelikle primer ve sekonder olarak ikiye ayrılırlar. En sık demans sebebi olan primer demanslar en başta AHD olmak üzere merkezi sinir sisteminin nörodejeneratif hastalıklarını içerirler. Bu primer nörodejeneratif demanslar kendilerine özgü fizyopatolojik seyir içerisinde farklı anatomik ve işlevsel nöral ağları tutarak nöronal dejenerasyon ve sinaps kaybına yol açarlar. En büyük grubu AHD oluşturmakta bunu Lewy cisimcikli demans (LCD), FTD takip etmektedir (3). Bunlar dışında hareket bozukluklarıyla birlikte olan demanslar (parkinson hastalığı demansı (PHD), kortikobazal sendrom (KBS), progresif supranükleer paralizi (PSP), Huntington hastalığı, multisistem atrofi, prion hastalıkları, ileri yaş demansları (arjirofilik tahıl hastalığı, primer yaşla-ilintili taupati, limbik-baskın yaşla-ilintili TDP-43 ensefalopatisi), genetik genç yaş demansları (Wilson hastalığı, lökodistrofiler, depo hastalıkları) da primer nörodejeneratif demanslar içinde yer almaktadır.

Sekonder demanslar ise nörolojik (vasküler demans), otoimmün (Nöro- Behçet sendromu, multipl skleroz, primer merkezi sinir sistem vaskülit, sistemik lupus eritematozus, otoimmün vaskülit) ve enfeksiyöz süreçler (HIV, Herpes Simpleks ensefaliti, tüberküloz ensefaliti, kronik menenjit), intrakranyal yer kaplayıcı lezyonlar (neoplaziler, subdural hematoma), travma, toksik ve metabolik (hipotiroidi, diyabet, Wernicke-Korsakoff hastalığı, ilaçlar) sebepler ya da psikiyatrik hastalıklar (yaşlılık depresyonu) gibi seyirleri sırasında sekonder olarak kognitif bozukluğu yol açan durumları ifade etmektedir. Bunlar arasında en sık sekonder demans sebebi ise vasküler demanslardır (3).

Primer nörodejeneratif demanslar hastalığın erken evrelerinde kendilerine özgü nöroanatomik yatkınlıklarından dolayı değişik nöropsikolojik profiller sergilerler. Bu nöropsikolojik profiller altta yatan demansın etiyolojisini tahmin etmede çok önemli bir rol oynamaktadır. Marsel Mesulam ana olarak 4 nöropsikolojik profil tanımlamıştır. Bunlar; progresif amnestik disfonksiyon (PAD), primer progresif afazi (PPA), progresif görsel-mekânsal bozukluk (PGMB), progresif davranışsal/yürütücü bozukluk (PDB/PYB) olarak sıralanabilir (16). Primer nörodejeneratif süreçlerde bu profillerden genelde birisi daha

ağırlıklı olmak üzere birden fazla sendrom bir arada görülebilir (16). Bu sınıflamanın amacı klinik pratikte ayırıcı tanıda kolaylık sağlaması ve altta yatan etyolojiyi yüksek olasılıkla tahmin ettirmektir (1) (Tablo 3).

Tablo 3. Çekirdek nöropsikolojik profillerin ayırıcı tanısı (1)

Çekirdek Progresif Sendrom	Amnezi	Afazi			Davranış-sal	Agnozi	Apraksi
		Tutuk	Seman-tik	Logopenik			
Ana Semp-tom	Unutkan-lık	Konuşma apraksisi	Tek kelime anlama bozuklu-ğu	Kelime bulma zorluğu	Apati, disinhibis-yon	Yön bulma, gözünün önündeki nesneleri ayırt edememe	Sakarlık
Kognitif Tarz	Bozuk tanıma belleği, semantik akıcılık	Agramatizm, anomi	Anomi, görsel agnozi, prosopagnozi	Anomi, akalkuli	Yürütücü	Simultan-agnozi	Apraksi, yürütücü
Nörolo-jik Muayene	Normal	Normal, bazen asimetrik parkinsonizm	Normal	Normal	Normal, bazen parkinsonizm/MNH	Normal	Asimetrik parkinsonizm
MRG	Hippo-kampal atrofi	Sol perisi-lviyen genişle-me	Asimetrik anterior temporal atrofi	Sol paryetal atrofi	Fronto-temporal atrofi	Simetrik dorsal paryetal atrofi	Asimetrik fronto-paryetal atrofi
Anato-mik Yatkın-lık	Limbik	Anterior perisi-lviyen	Sol temporo-polar	Sol inferior paryetal	Prefrontal	Bilateral oksipito-paryetal	Asimetrik fronto-paryetal, bazal ganglia
Hastalık	Alzheimer Hastalığı	FTD-tavPPA	FTD-svPPA	Atipik AH-lvPPA	dvFTD (KBD, PSP, MNH, Atipik AH)	Posterior kortikal atrofi (Atipik AH, LCD, CJH)	KBD (Atipik AH)
Nöropa-toloji	AP, NFY	T+NI, GCI	Ub+/T-DN	NFY (?)	T+NI, Ub+/T-NCI, NII, DN, Ub+T-TDP-NCI	AP, NFY, DLDH, PrP+, LC	GCI
Proteino-pati	A β -Tau	Tau	TDP-43	A β -Tau	Tau, TDP43 veya FUS	A β -Tau, α -SN, PrP ^{Sc}	Tau
Genetik	PS1, PS2, APP	PGRN	MAPT (rTV)	PSEN1	MAPT, PRGN, C9orf72, CHMP28, VCP, TARDP, FUS	PRNP	MAPT, PRGN, C9orf72

MRG: manyetik rezonans görüntüleme; Aβ: amiloid beta; AH: Alzheimer hastalığı; MNH: motor nöron hastalığı; AP: amiloid plak; NFY: nörofibriler yumak; APP:amiloid prekürsör protein geni; CHMP2B: kromatin modifiye edici protein 2B geni; CJH: Creutzfeldt-Jacob hastalığı; dv: davranışsal varyant; DN: distrofik nöritler; FTD:frontotemporal demans; FUS: “fused in” sarkoma; GCI: glial sitoplazmik inklüzyon; KBD: kortiko-bazal dejenerasyon; LCD: Lewy cisimcikli demans; MAPT: mikrotübül asosiye tau geni; NCI: nöronal sitoplazmik inklüzyonlar; NII: nöronal intranükleer inklüzyonlar; NFY: nöro-fibriler yumak; NI: nöronal inklüzyon; PGRN: progranulin geni; tavPPA: tutuk agramatik varyant primer progresif afazi; svPPA: semantik varyant primer progresif afazi; lvPPA: logopenik varyant primer progresif afazi PRNP: prion proteini geni; PrP: prion proteini; PS1: presenilin 1 proteini geni; PS2: presenilin 2 proteini geni; PSP: progresif supranükleer palsi; T: tau proteini; TARDP: TDP-43 geni; Ub: ubikutin proteini; VCP: valosin içeren protein geni

2.2. Demans Tipleri

Bu bölümde başta Alzheimer hastalığı olmak üzere örneklemimizde sık görülen demans tiplerinin detaylarından bahsedilecektir.

2.2.1. Alzheimer Hastalığı Demansı

AHD'nin ilk olgusu 1906 yılında Alois Alzheimer tarafından bildirilmiştir. Alzheimer “Auguste D.” isimli, 50’li yaşlarında, klinik olarak bellek, dil bozuklukları ve paranoya sergileyen bir olguyu takip etmiş, ölümünden sonra yaptığı otopsiyle de makroskopik ve mikroskopik değişiklikleri rapor etmiştir.

Rajan ve arkadaşlarının yakın dönemde yaptığı bir güncellemeye göre nörodejeneratif hastalıklar arasında en sık görülen AHD 65 yaş üstü popülasyonda %11,3 sıklığında görülmektedir. Yine bu çalışmadaki tahminlere göre altmış beş yaş öncesi nadir görülen AHD'nin yaşla beraber görülme sıklığı artarak, 65-74 yaş aralığında %5,3 iken, 75- 84 arasında %13,8 ve 85 yaş üstünde %34,6’ya ulaşır (17).

Epizodik bellek bozukluğu AHD için en tipik özelliktir. Tipik klinik sunumda erken evre AHD’de yakın dönem bellek bozukluğu, ilgilerde azalma, anomi ve enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde bozulma; orta evrede afazi, yürütücü işlev bozuklukları, basit günlük yaşam aktivitelerinde bozulma; ileri evrede ise ajitasyon, uyku bozuklukları ve bağımsızlığın kaybı görülmektedir (18).

AHD %84 olarak sunulduğu tipik epizodik bellek bozukluğunun yanısıra %16 atipik fokal kortikal klinik sunumlara da sahiptir (19). Yapılan geniş kapsamlı bir otopsi çalışmasında, fokal klinik sendromlarla sunulan bireylerin 1/3’ ünde AH patolojisi

saptanmıştır (20). Posterior kortikal atrofi (PKA) (21), logopenik varyant primer progresif afazi (lvPPA) (22) sendromlarında sıklıkla AH patolojisi izlenmektedir. Bunlar dışında daha az sıklıkta KBS, tutuk agramatik varyant primer progresif afazi (tavPPA), semantik varyant primer progresif afazi (svPPA) ve frontal varyant klinik sunumları da görülebilmektedir (20).

1988 yılında Benson vizyospasyal bozukluk, aleksi, parsiyel Balint sendromu ve Gerstmann sendromu görülen belleğin göreceli olarak korunduğu beş tane ilerleyici demans olgusu tanımlamış ve PKA terimini kullanmıştır (23). Yapılan otopsi serilerinde ise altta yatan en sık patoloji olarak AH patolojisi saptanmıştır (21). AH dışında kortikobazal dejenerasyon, LCD ve prion hastalığı patolojisi de etyolojide izlenebilir (21).

Tipik AHD ile karşılaştırıldığında PKA'da atrofi primer vizüel korteks, vizüel asosiasyon korteksi ve parietal loblar olmak üzere posterior bölgede daha belirgindir (24).

Logopenik varyant PPA, primer ilerleyici afazi tiplerinden birisidir. Tipik olarak isimlendirmede, tekrarlamada ve anlamada bozulma görülür ancak tek kelime anlama ve dil bilgisi korunmuştur (25). lvPPA klinik sunumu olan bireylerin otopsileri incelendiğinde 64%'ünde AH patolojisi saptanmış, sol hemisferde kortikal nörofibriler yumak miktarı tipik AH'ye göre daha fazla izlenmiştir (22). Yapısal MRG'de ise sol temporo-parietal bölgede atrofi daha belirgindir (26).

Nadir görülen frontal varyant AHD klinik olarak demansın erken evresinde, belirgin frontal lob bozukluğuyla giden bir AHD alt tipidir ve otopside bu bireylerin frontal loblarında yüksek miktarda nörofibriler yumak izlenmektedir (27). İn-vivo olarak ise BOS'ta AH'ye özgü biyobelirteç profili (düşük A β ve yüksek fosforile tau) yüksek oranda altta yatan AH patolojisinden şüphelendirmektedir (28). Yapısal MRG'de frontal kortikal atrofi medyal temporal atrofi olmadan görülebilmektedir (28).

AH tanısı önceleri sadece demans aşamasında ve klinik olarak konulurken zamanla hastalığın nörobiyolojisinin kavranmasıyla biyobelirteçler de hesaba katılarak hastalığın erken aşamalarının da tanınması ve bunun mekanizma temelli tedavilere olanak sağlaması amaçlanmıştır. 2011 yılında NIA-AA tüm demanslar için çekirdek klinik özellikleri tanımlamış ve aynı zamanda biyobelirteç temelli tanı kriterlerini yayınlamıştır (Tablo 4, 5) (29).

Tablo 4. Bütün demanslar için çekirdek klinik kriterler NIA-AA 2011 (29)

Bütün demanslar için çekirdek klinik kriterler:	
1.	İş ya da olağan aktiviteler sırasındaki işlevselliğin etkilenmesi,
2.	İşlevsellik ve performansın daha önceki düzeylerine göre düşmüş olması,
3.	Delirium ya da majör bir psikiyatrik bozuklukla açıklanmaması,
4.	Kognitif bozulmanın (1) hasta ve yakınından alınan öykü ve (2) yatak başı mental durum muayenesi ya da nöropsikolojik inceleme gibi objektif bir kognitif değerlendirmeyle gösterilmesi.
5.	Kognitif ya da davranışsal bozulma aşağıdaki alanlardan en az ikisini kapsamalıdır:
a.	Yeni bilgi edinme ya da hatırlamanın bozulması.
b.	Muhakemenin ve kompleks görevlerin yürütülmesinde bozulma, yargılamanın zayıflaması.
c.	Görsel-mekansal yeteneklerin bozulması
d.	Dil fonksiyonlarında bozulma.
e.	Kişilik, davranış ve tutumlarda değişiklikler.

Tablo 5. Alzheimer hastalığı demansı için biyobelirteçleri içeren NIA-AA kriterleri (29)

Tanı kategorisi		AH etiyolojisinin biyobelirteci olasılığı	Aβ (PET ya da BOS)	Nöronal hasar belirteçleri (tau, FDG-PET, yapısal MRG)
Muhtemel AH Demansı	Klinik kriterlere göre	Bilgi vermez	Test edilmemiş/ çelişkili/ belirsiz	Test edilmemiş/ çelişkili/ belirsiz
	AH patofizyolojik süreci kanıtıyla	Orta	Test edilmemiş/ belirsiz	Pozitif
		Orta	Pozitif	Test edilmemiş/ belirsiz
		Yüksek	Pozitif	Pozitif
Mümkün AH Demansı (Atipik Klinik Sunum)	Klinik kriterlere göre	Bilgi vermez	Test edilmemiş/ çelişkili/ belirsiz	Test edilmemiş/ çelişkili/ belirsiz
	AH patofizyolojik süreci kanıtıyla	Yüksek ama ikinci bir etiyolojiyi dışlamaz.	Pozitif	Pozitif
AH'ye Bağlı Olmayan Demans	---	En düşük	Negatif	Negatif

AH: Alzheimer hastalığı; Aβ: amiloid β; BOS: beyin omurilik sıvısı; FDG- PET: [18F]-2-Floro-2-deoksi-D-glukoz- pozitron emisyon tomografisi; MRG: manyetik rezonans görüntüleme;

2.2.2. Frontotemporal Demans

Frontal ve temporal lobar atrofi ile ilişkili ilerleyici afazi klinik sunumu olan bilinen ilk FTD vakası 1892 yılında Arnold Pick tarafından tanımlanmıştır. Pick daha sonra 1904 yılında bu kez FTD'nin tipik davranışsal varyant (dvFTD) sunumunu sergileyen ikinci vakasını bildirmiştir. 1911 yılında ise Alois Alzheimer bu olguların patolojisinde görülen daha sonradan Pick cisimciği olarak anılan intranöronal inklüzyonları tanımlamıştır. 1982 yılında Mesulam daha sonraları PPA olarak tanımlanan, yavaş ilerleyici afazi tablosuyla giden altı olgu sunmuştur (30, 31). FTD, frontal ve temporal lobların dejenerasyonu ile karakterize heterojen bir klinik grubu kapsarken, frontotemporal lobar dejenerasyon ise FTD ile ilişkili patolojik grupları kapsamaktadır (32).

Popülasyon temelli bir çalışmada, FTD'nin insidans oranları (100.000 kişi-yıl başına yeni vaka sayısı) 40-49 yaş için 2,2, 50-59 yaş için 3,3 ve 60-69 yaş için 8,9 olarak bulunmuştur (33).

FTD'nin üzerinde en çok uzlaşılan klinik sunumları, bir dvFTD ve iki dilsel varyant FTD olmak üzere üç tanedir. Dilsel varyantlar tavPPA ve svPPA'dır (34). FTD ile beraber motor nöron hastalığı da görülebilir (35).

dvFTD'de karakteristik olarak disinhibisyon, yürütücü işlev bozukluğu ve içgörü kaybı gibi davranış ve kişilik değişiklikleri görülür (34). Dil bozuklukları olabilse de başlangıç bulgusu olarak görülmez (36).

Primer progresif afaziler temel olarak dil merkezini hedef alan bir grup nörodejeneratif hastalığı kapsar. Bunlardan tavPPA ve svPPA'da etyoloji çoğunlukla FTD proteinopatileri (tau, TDP-43 ve FUS) iken, lvPPA'da AH patolojisidir (22). tavPPA'da tipik olarak akıcı olmayan eforlu konuşma görülür; svPPA'da ise karakteristik olarak anomi ve tek kelime anlamada bozulma gözlenir (32).

FTD'nin yaklaşık %40'ında pozitif bir aile öyküsü görülür (37). FTD ile ilişkili pek çok gen tanımlanmıştır. Bunlardan otozomal dominant geçişli üç ana major gen, FTD'nin yaklaşık %5-10' unu oluşturan mikrotübül ilişkili tau proteini (*MAPT*) (ailesel vakaların %10-

20'si), FTD vakalarının %10'unu oluşturan progranulin (GRN) ve FTD olgularının yaklaşık %15'ini (ailevi vakaların %25 'i) oluşturan *C9ORF72* olarak sıralanabilir (37-40).

2.2.3.Hareket Bozuklukları ile Seyreden Demanslar

2.2.3.1. Lewy Cisimcikli Demans

LCD nörodejeneratif demanslar içerisinde AHD'den sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (3).

İleri yaşta başlayan, görsel- mekânsal ve yürütücü işlevlerde bozulmanın ön planda olduğu, dalgalanan kognitif bozuklukla karakterize nörodejeneratif bir demans tablosudur. Tanı için kognitif bozukluğun varlığı şart olup dalgalanan kognitif bozukluk, görsel halüsinasyonlar, REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB) ve parkinsonizm çekirdek kriterleri oluşturmaktadır (41).

2.2.3.2. Kortikobazal Dejenerasyon

Kortikobazal dejenerasyon, karakteristik olarak progresif asimetric rijidite ve apraksi ile karakterize, ek olarak kortikal (yabancı el fenomeni, kortikal duyu kaybı, miyokloni vb.) ve ekstrapiramidal bulguların (bradikinezi, distoni, tremor vb.) eşlik ettiği progresif dejeneratif demans sebeplerinden birisidir (42).

Klinik ve patolojik olarak çok heterojen bir tablo olarak görülmekte olan kortikobazal dejenerasyon patolojisi için beş ayrı klinik sendrom önerilmiştir. Bunlar; muhtemel kortikobazal sendrom, mümkün kortikobazal sendrom, frontal-davranışsal-spasyal sendrom, agramatik varyant progresif afazi ve progresif supranükleer paralizi olarak sıralanabilir (43).

2.2.3.3. Progresif Supranükleer Paralizi

Progresif supranükleer paralizi çok çeşitli klinik sendromlarla ortaya çıkabilir. Bunlar PSP- Richardson sendromu, PSP- okulomotor baskın bozukluk, PSP- postural instabilite, PSP- parkinsonizm, yürüyüş donması ile birlikte PSP- saf akinezi, PSP- kortikobazal sendrom, PSP- konuşma ve dil bozuklukları, PSP- frontal lob sendromu, PSP- serebellar ataksi ve PSP- primer lateral sklerozis olarak sıralanabilir (44). PSP-Richardson sendromu,

klasik klinik görünüm olup açıklanamayan düşmeler, simetrik, ağırlıklı olarak aksiyal rijidite, bradikinezi, zayıf levodopa yanıtı ve vertikal bakış paralizisi ile karakterizedir (45). Kognitif tutulum PSP alt tiplerine göre farklılık göstermektedir. Hastalığın ilerlemesi ile kognitif fonksiyonlar da giderek geriler ve tablo demansa doğru ilerler. Demans genel olarak bir frontal subkortikal demans tarzındadır; işleme hızı yavaşlamış (bradifreni), verbal akıcılık azalmış ve yürütücü fonksiyonlar bozulmuştur (46). Apati ve disinhibisyon çok yaygın bir bulgudur (47). Dil ve konuşma güçlükleri mevcut olabilir ve hatta klinik tabloya hakim olabilir (48).

2.3. Demansların Tanı ve Ayırıcı Tanısında Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

Daha önce de bahsedildiği gibi nörodejeneratif demansların yanı sıra sekonder ve tedavi edilebilir pek çok demans nedeni de bulunmaktadır. Bu nedenle tüm hastalarda öncelikle rutin biyokimyasal taramalar (karaciğer fonksiyon testleri, B12 düzeyi, tiroid fonksiyon testleri) sekonder demans sebeplerinin ayırt edilmesi için öncelikli olarak istenen tetkikler arasındadır. Genç yaş ve atipik sunumlarda bu tetkiklere sifiliz ve HIV'e yönelik incelemeler de eklenmelidir. Bunların dışında hızlı seyirli demanslar gibi durumlarda yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri, elektroensefalografi ve BOS ayırıcı tanıda yaygın olarak kullanılmakta, otoimmün ve paraneoplastik etiyoloji düşünüldüğünde bunlara yönelik antikor incelemeleri de yapılmaktadır.

Aşağıda nörodejeneratif demansların tanı ve ayırıcı tanısında kullanılan yöntemlerden detaylarıyla bahsedilmiştir.

2.3.1. Beyin Omurilik Sıvısı Biyobelirteçleri

Beyin omurilik sıvısı biyobelirteçleri önceleri sadece klinik araştırmalarda kullanılırken, zamanla yöntemlerin duyarlılığının artması ve klinik öneminin anlaşılmasıyla klinik tanı ve ayırıcı tanıda kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle AH'ye özgü biyobelirteçlerle yapılan çalışmalarda hastalığın pre-klinik evresinde serebral amiloidoza özgü değişikliklerin giderek arttığı, bellek problemleri ortaya çıktığında ise amiloidoz yükünün daha fazla değişmediği, ancak patolojik tau proteini birikiminin arttığı ortaya konmuştur (49). AH'ye özgü biyobelirteçlerin AH'yi yüksek özgüllük ve duyarlılıkla tanımaya başladığının anlaşılmasıyla klinik tanıma dayanan ve yalnız demans aşamasında tanı konulan AH, pre-demans evrelerde tanınabilmeye başlamıştır. Bu yaklaşım pre-demans evrede mekanizma

temelli tedavilerin klinik çalışmalarda denebilmesine olanak sağlamıştır. Bu kapsamda NIA-AA 2011 yılında biyobelirteçleri AH tanı kriterlerine eklemiş ve pre-klinik, HKB, demans olmak üzere biyobelirteçleri içeren üç ayrı tanı kriterleri dizisi yayınlamıştır (12, 29, 50). 2018 yılına gelindiğinde ise NIA-AA, AH'nin ve Alzheimer dışı patolojik değişikliklerinin tanısında BOS'un değişik kombinasyonlarının kullanılmasını öneren bir çalışma yayınlamıştır. Klinikten ziyade biyolojik temele dayanan bu çalışmada, Aβ için A, fosforile tau için T ve total- tau/nörodejenerasyon için N harfleriyle temsil edilen bir AT(N) sistemi oluşturulmuştur. Bu şemada, bir birey bu üç biyobelirtecin pozitifliğine göre sekiz farklı kombinasyonda beş durumdan biri ile etiketlenmektedir: 1. Alzheimer patolojik değişikliği (A+T-N-), 2. AH (A+T+N- veya A+T+N+), 3. Alzheimer ve eşlik eden şüpheli Alzheimer dışı patolojik değişiklik (karma grup) (A+T-N+), 4. Alzheimer dışı patolojik değişiklik (SNAP) (A-T+N- veya A-T+N+ veya A-T+N+), 5. Normal AH biyobelirteçleri (A-T-N-). Bunlardan 1,2 ve 3 ise Alzheimer sürekliliği olarak gruplandırılmaktadır (Tablo 6) (51).

Tablo 6. Biyobelirteçleri içeren sendromal kognitif evreleme (51)

BB kategorisi	AT(N) profili	Kognitif evre		
		Kognitif Olarak Etkilenmemiş	Hafif Kognitif Bozukluk (HKB)	Demans
Normal AH biyobelirteçleri	A-T-(N)-	Normal AH BB, kognitif olarak etkilenmemiş	Normal AH BB ile birlikte HKB	Normal AH BB ile birlikte demans
Alzheimer sürekliliği	A+T-(N)-	Preklinik Alzheimer patolojik değişikliği	Alzheimer patolojik değişikliği ile birlikte HKB	Alzheimer patolojik değişikliği ile birlikte demans
	A+T+(N)-	Preklinik Alzheimer hastalığı	Alzheimer hastalığı ile birlikte HKB	Alzheimer hastalığı ile birlikte demans
	A+T+(N)+			
	A+T-(N)+	Alzheimer ve eşlik eden şüpheli non-Alzheimer patolojik değişikliği, kognitif olarak etkilenmemiş	Alzheimer ve eşlik eden şüpheli non-Alzheimer patolojik değişikliği ile birlikte HKB	Alzheimer ve eşlik eden şüpheli non-Alzheimer patolojik değişikliği ile birlikte demans
Non-Alzheimer patolojik değişiklik	A-T+(N)-	Non-Alzheimer patolojik değişiklik, kognitif olarak etkilenmemiş	Non-Alzheimer patolojik değişiklik ile birlikte HKB	Non-Alzheimer patolojik değişiklik ile birlikte demans
	A-T-(N)+			
	A-T+(N)+			

AH: Alzheimer hastalığı; BB: biyobelirteç; HKB: hafif kognitif bozukluk; A: amiloid β; T: fosforile tau; N: total tau/nörodejenerasyon

BOS biyobelirteçleri klinikte en sık AHD tanısı ve AHD'nin diğer demanslardan ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. BOS'ta Aβ düzeyinde azalmayla beraber fosforile tau ve total- tau düzeylerinde artış hastalık tanısında yüzde %85 duyarlılık ve %86 özgüllüğe sahiptir (52). Biyobelirteç pozitifliği HKB'li bireylerde tablonun AH patolojisine bağlı olduğunu söyleyebilme ve uzunlamasına izlemde AHD dönüşümünü öngörebilme olanağı vermiştir (53). Henüz diğer primer nörodejeneratif hastalıkların tanısında rutin kullanılan bir biyobelirteç olmamakla beraber ayırıcı tanıda özellikle aynı klinik sendromu oluşturabilecek birden fazla etyoloji ihtimali varlığında AHD ile diğer nörodejeneratif demansların ayrımında kullanılmaktadır.

2.3.2. Pozitron Emisyon Tomografisi

Normal yaşlanmayla karşılaştırıldığında AHD'de posterior singulat, temporo-parietal ve prefrontal asosiasyon korteksinde [18F]-2-Floro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) tutulumunun azaldığı izlenmiştir (54). Diğer demans gruplarıyla karşılaştırıldığında ise bilateral temporo-parietal hipometabolizmanın AHD'yi diğer demanslardan ayırmada oldukça hassas olduğu bulunmuştur (55). Ayrıca posterior temporo-parietal bölgelerde, prekuneus ve posterior singulat kortekste görülen hipometabolizmanın HKB'den AHD'ye dönüşümde çok önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir (56). Dolayısıyla FDG-PET AHD'yi normal yaşlanmadan ve diğer demanslardan ayırt etmede kullanılan görüntüleme biyobelirteçlerinden birisidir ve son önerilen ATN şemasında bir nörodejenerasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (51). FTD grubunda yapılan çalışmalarda, FDG-PET'in otopsi ile doğrulanmış hastalarda tanı doğruluğunu arttırdığı gösterilmiştir (57). dvFTD, bilateral fronto-temporal hipometabolizma ile, tavPPA, sol posterior inferior frontal lob hipometabolizması ile, svPPA ise sol anterior temporal hipometabolizması ile ilişkilidir (58).

LCD'de FDG-PET'te karakteristik olarak parieto-okspital hipometabolizma izlenir. Otopsi ile doğrulanmış bir seride, oksipital hipometabolizmanın özellikle de primer görsel kortekste hipometabolizmanın LCD'yi AH demansından %90 duyarlılık ve %87 özgüllük ile ayırdığı gösterilmiştir (59). Ancak oksipital hipometabolizma AHD'de de görülebilmekte olup, daha sonraları tanımlanan 'singulat ada bulgusu' olarak adlandırılan prekuneus ve kuneus metabolizmasına göre posterior singulat metabolizmasının göreceli korunmasının, LCD'yi AHD'den ayırt etmede en yüksek özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (60).

Kortikobazal dejenerasyonda FDG-PET görüntülemesinde posterior frontal ve anterior parietal bölgede, fokal ve asimetrik bir hipometabolizma olduğu gösterilmiştir (61).

FDG-PET dışında demans görüntülemesinde A β -PET kullanılmaktadır. Bu amaçla karbon (C-11) işaretli ve flor (F-18) işaretli ligandlar kullanılmaktadır. Karbon temelli ligandların flor temelli ligandlara göre A β 'ya bağlanma gücü daha fazla olmasına rağmen kısa yarı ömrü (20,4 dakika) olması kullanımını sınırlandırmakta, daha uzun ömürlü (109,8 dakika) flor temelli ligandları ön plana çıkarmaktadır (62). AHD grubu ve kognitif olarak normal bireyler karşılaştırıldığında orta hat yapıları, frontal bölge, temporo- parietal asosiasyon korteksleri ve striatumda yüksek A β ligandı ile bağlanma izlenmektedir (63). Ancak amiloid birikimi kognitif bozulmayla, amiloid birikim şiddeti ve yeri açısından herhangi bir ilişki göstermemektedir (64, 65). Üstelik, uzunlamasına izlemde daha HKB aşamasından itibaren amiloid birikiminin platoya ulaşması sebebiyle klinik belirti göstermiş AHD'li bireylerde amiloid bağlanmada değişiklik olmadığı gözlenmiştir (66). Dolayısıyla A β -PET görüntüleme daha çok pre-klinik evredeki AHD'yi kontrollerden ayırmada önemlidir. Bunun dışında FTD'yi AHD'den ayırmada FDG-PET'ten daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (67). LCD hastalarının ise yaklaşık %50-80'i A β -PET taramalarında amiloid pozitifdir ve birikim tarzı AHD'ye benzerdir, ancak AHD hastalarından daha düşük seviyelerdedir (68, 69).

Tau- PET görüntülemenin BOS tau değerleri ve kognitif fonksiyon ile yakın ilişkili olduğu (70, 71) ve tau birikiminin topografik dağılımının A β 'nın aksine AHD'nin klinik sunumu ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (72). Dolayısıyla tau-PET'in A β -PET ile beraber kullanımında, AHD'nin pre-klinik evrelerini tanımlamada, AHD'nin klinik sunumlarını ayırmada ve AHD'yi diğer nörodejeneratif demans sebeplerinden ayırmada önemli bir role sahip olduğu görülmüştür (72, 73).

2.3.3. Difüzyon Tensör Görüntüleme

Difüzyon tensör görüntüleme (DTI), serbest su moleküllerinin difüzyonunu üç boyutlu olarak nicelleştirerek hem ortalama difüzivite olarak ifade edilen global difüzivitenin büyüklüğünü, hem de su difüzyonunun lif demetlerinin düzenleniş ve yönelimlerini yansıtan fraksiyonel anizotropi (FA) değerlerini verir (74). Bu sayede ak madde yollarının haritalandırılıp üç boyutlu görüntülerinin oluşturulması ile canlı insan beynindeki

bağlantısallığı görüntüleme imkânı doğmuştur ve son derece yetkin bağlantısallık atlasları yayınlanmıştır (75, 76). Yapısal görüntüleme sonrası nörodejeneratif hastalıkları da hodolojik bir perspektiften diskoneksiyonlar olarak yeniden tanımlamak mümkün olmuştur. Böylece en erken döneminde AH forniks, dvFTD ve semantik demans sağ ve sol unsinat fasikulus, logopenik varyant primer progresif afazi arkuat fasikulus FA azalmaları ile yansıyan dejeneratif diskoneksiyonlar olarak tanımlanabilmektedir (77-79).

2.3.4. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

Serebral topografide farklı bölgelerin birbirleri arasında zorunlu monosinaptik yapısal bağlantılar olması gerekmezsizin zamansal koherans gösteren düşük frekanslı BOLD aktivitelerine fonksiyonel bağlantısallık, bu yöntemle yapılan fonksiyonel MRI çalışmalarına fonksiyonel bağlantısallık veya istirahat durumu MRI (fcMRI ve rsMRI) adı verilir. Yapılan ilk fcMRI çalışmalardan birinde AHD ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında olağan durum ağlarının (default mode network) aktivitesinin AHD'de normallere göre azaldığı izlenmiştir (80). Daha sonra yapılan başka bir çalışmada ise AHD'liler ve Aβ-PET pozitif normal kognisyonlu bireylerde, Aβ-PET negatif normal kognisyonlu bireylere göre benzer şekilde anlamlı düzeyde olağan durum ağlarında hipoaktivite gösterilmiş ve bu durumun Aβ'nın erken evredeki toksisitesine bağlı olarak geliştiği öne sürülmüştür (81). Hatta sonrasında Aβ-PET negatif, APOE geni risk alelini (ε4) taşıyan bireylerle, AHD ve kontrol grupları karşılaştırılmış APOE-ε4 alelini taşıyan grubun AHD ile olağan durum ağlarının aktivitesinin aynı ve kontrollerden düşük olduğu gösterilmiştir (82). AHD ve dvFTD hastaları karşılaştırıldığında olağan durum ağları AHD'de hipoaktifken dikkat çekerlik şebekesi (salience network) hiperaktif, dvFTD'de ise tam tersi durum görülmüştür (83). AH, dvFTD, SD, ilerleyici tutuk afazi ve kortiko-bazal sendrom tanıli beş ayrı nörodejeneratif hastalık grubu birbirleriyle karşılaştırıldıklarında entrensek konnektivite ağlarının hastalığa özgü tarzlara sahip olduğu gösterilmiştir (84). Fonksiyonel MRG çalışmaları henüz rutin kullanıma girmemiş olsa da büyük bir hızla çalışmalar devam etmektedir.

2.3.5. Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme

Demans hastalarında yapısal görüntüleme önceleri sadece sekonder demans sebeplerini (subdural hematoma, hidrocefali, intrakranyal yer kaplayıcı lezyonlar vb.) ayırmada kullanılmaktaydı. AAN'nin 2001 yılında yayınladığı uygulama el kitabına göre yapısal görüntüleme (MRG ya da bilgisayarlı tomografi) yalnızca tedavi edilebilir

nedenlerden şüphe edilmesi durumunda önerilmekteydi (85). Yapısal görüntülemenin bu bağlamda öneminin araştırıldığı bir çalışmada demans hastalarının %3'ünde cerrahi olarak tedavi edilebilir (normal basınçlı hidrocefali, subdural hematoma, neoplazm) saptanırken, nörogörüntülemenin hastaların %19-20'sinde klinik tanıyı etkilediği görülmüştür (86). Zamanla görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve yapılan çalışmalarla demans ayırıcı tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllükle kullanılabileceğinin anlaşılması üzerine kullanımı yaygınlaşmış ve günlük pratikte kendisine geniş bir yer edinmiştir. Demansın günümüz klinik incelemesinde, yapısal MRG, nörodejeneratif bir hastalığa özgü olabilen atrofi tarzlarını gösterebilmesi açısından kullanılan temel laboratuvar yöntemlerinden birisidir.

1992 yılında Scheltens ve arkadaşları kontrollerle, muhtemel AHD hastalarının MRG görüntülerini karşılaştırmış, %81 duyarlılık ve %67 özgüllükle MTA'nın AHD'yi kontrollerden ayırdığını göstermişlerdir (87). 2007'de Ulusal Nörolojik Bozukluklar Enstitüsü ve İnme- Alzheimer Hastalıkları ve İlişkili Bozukluklar (NINCDS- ADRDA) AHD araştırma kriterlerine MTA'yı eklemiş (88), 2011 yılında ise NIA-AA AHD tanı kriterlerine yapısal görüntülemeyi nörodejenerasyon için bir biyobelirteç olarak eklemiştir (29).

Tipik AHD'de yapısal MRG'de, temporal loblarda, hipokampusta belirgin olmak üzere, entorhinal kortekste, medial parietal kortekste atrofi izlendiği bilinmektedir (89, 90). AHD'de hipokampal atrofi en belirgin yapısal değişiklik olup sağlıklı yaşlanma ve HKB gruplarında da görülür, ancak AHD ve HKB gruplarında bu atrofının daha hızlı gerçekleştiği izlenmiştir (91). Bu nedenle hipokampal atrofının, normal kognisyonla HKB'ye ve HKB'den AHD'ye dönüşümü öngörebileceği gösterilmiştir (91). Ayrıca hipokampal hacimdeki azalmanın, postmortem analiz edilen olgularda nörofibriler yumak patolojisi ve kognitif gerileme ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (92). AH sürekliliğinin HKB döneminde, atrofi medial temporal lob yapıları ile sınırlıyken, AHD başlangıcı ile atrofının lateral temporal ve parietal kortekslere yayıldığı gösterilmiş ve bu değişikliğin Braak patolojik evrelemesiyle uyumlu olduğu görülmüştür (93, 94).

AHD'de görülen MTA, AHD'ye özgü olmayıp FTD, LCD, vasküler demans gibi pek çok primer nörodejeneratif hastalıkta görülebilmektedir (90). Dolayısıyla zaman içinde nörodejeneratif demansların ayırıcı tanısı için MTA dışında ölçeklere ihtiyaç duyulmuştur. AHD'nin kontrollerden ve diğer demanslardan ayrımı için 2011 yılında Koedam ve arkadaşları, geliştirdikleri posterior atrofi skalasına göre yaştan bağımsız olarak AHD'de

posterior atrofinin kontrol ve diğer demanslardan daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (95).

Frontotemporal demansta atrofiden en çok etkilenen bölgeler dvFTD’de orbitofrontal korteks, insula, anterior singulat, medial ve dorsolateral frontal loblardır (96). svPPA’da atrofi en belirgin sol anterior temporal kutupta izlenir (97). Bunun dışında FTD’de orbitofrontal bölge, insula, anterior singulat, sağ anterior temporal lob ve hippokampusta da atrofi izlenebilir (96). tavPPA, sol inferior frontal atrofi ile ilişkilidir (25). Frontotemporal demans ve AHD özellikle de hastalığın erken dönemlerinde örtüşen semptomlarla ortaya çıkabilmektedirler. Atipik sunumlu AHD formları, FTD gibi davranışsal semptomlarla (27) ya da afazi semptomlarıyla (98) ortaya çıkabilir. Sadece klinik semptomlar değil MRG’de MTA atrofi de FTD ve AHD grubunda örtüşebilmektedir (90). Ancak AHD’de MTA yanında prekuneus ve posterior singulat girus gibi beynin posterior bölgelerinde de atrofi yaygın olarak görülmekteyken, FTD’de daha az görülür (99). AHD ve FTD hastalarının ayırıcı tanısında posterior atrofinin etkinliğini değerlendirmek üzere Lehmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada posterior atrofinin AHD’yi FTD’den ayırt etmek için kullanılabileceğini göstermişlerdir (100). Ayrıca erken başlangıçlı AHD hastalarını (başlangıç<65 yaş) daha genç kontrollerden ayırmaya da yardımcı olabileceğini göstermişlerdir (100). Zira posterior atrofinin geç başlangıçlı AHD’den ziyade erken başlangıçlı AHD’nin bir özelliği olduğu düşünülmektedir (101). Bu nedenle, posterior atrofi varlığının, MTA ile beraber AH patolojisinin bir ek belirteci olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (100).

Hornberger ve arkadaşları yaptığı çalışmada AHD ve dvFTD hastalarını karşılaştırmış, prefrontal korteksin, özellikle de orbito-frontal korteksin dvFTD hastalarında anlamlı olarak atrofik olduğunu göstermişler ve iki demansın ayırımında önemli bir belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (102). Harper ve arkadaşları, 2016 yılında post mortem patoloji ile konfirme ettikleri 184 demans hastasında görsel atrofi ölçeklerinin ayırıcı tanıda kullanımını incelemişlerdir. FTD grubunda frontal ölçeklerin (orbito-frontal, anterior singulat ve fronto-insular) FTD-Tau grubunu ayırt etmek için en belirleyici, zamansal ölçeklerin (anterior temporal ve MTA) ise FTD-TDP43 grubunu ayırt etmek için en faydalı belirteçler olabileceğini göstermişlerdir (4).

AHD ile karşılaştırıldığında, LCD hastalarının göreceli olarak korunmuş hippocampal hacimlere ve anlamlı örtüşme olmasına rağmen daha az global atrofiye sahip olduğu görülmüştür (103). Posterior mezopontin bölgesi ise AHD'ye kıyasla LCD'de önemli ölçüde daha küçüktür (104). Yapılan bir çalışmada MTA ölçeği ile geç başlangıçlı AHD hasta grubunun LCD grubundan ayrılabilceği görülmüştür (4).

Bunlar dışında FLAIR veya T2 MRG'de gözlemlenen beyaz cevher hiperintensitelerinin varlığının da bağımsız olarak kognitif bozulmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir (105). KBS'de yapısal MRG sıklıkla etkilenen uzvun kontralateral tarafına karşılık gelen asimetrik fronto-parietal atrofiyi gösterir (106). PSP'de ise yapısal MRG mezensefalon atrofisini gösterir ve "sinek kuşu işareti" olarak adlandırılır (107).

Demanslarda atrofi değerlendirmesi için, görsel atrofi ölçekleri dışında voksel temelli morfometri (VBM) ve FreeSurfer gibi kantitatif yöntemler bulunmaktadır. VBM'de temel olarak gri madde volümü ölçülürken, FreeSurfer ile kortikal ve subkortikal yapıların volümlerinin ölçümüyle atrofi kantitatif olarak gösterilebilmektedir. Yapılan kantitatif MRG çalışmaları, AHD'de entorhinal kortekste, hippocampusta ve amigdalada klinik hastalık şiddeti ile ilişkili atrofi varlığını gösterebilmiştir (108-110). Ayrıca pre-klinik evredeki AH gruplarında kantitatif yöntemlerle atrofi tarzlarının incelendiği çeşitli çalışmalar yapılmıştır (111-113). Klinik bulgulardan önce AH grubunda entorhinal korteks atrofisi olduğu görülmüştür (111, 112). Bir çalışmada HKB tanısından yıllar önce Braak patolojik evrelemesi (114) ile uyumlu olarak önce transentorhinal kortekste sonra ise entorhinal kortekste atrofisinin başladığı gösterilmiştir (111).

Son yıllarda giderek daha da önem kazanan başka bir yöntem ise hippocampusun alt alanlarının segmentasyonudur. HKB grubunda CA1 atrofisi görülmüş olup bunun HKB'den AHD'ye değişimi ön gördüğüne dair görüşler mevcuttur (115, 116). AHD'de ise CA1, subikulum ve entorhinal kortekste atrofi olduğu gösterilmiştir (116, 117).

Nörodejeneratif hastalıklarda atrofi değerlendirmesi için kullanılan kantitatif yöntemler ve son yıllarda daha çok üzerinde durulan hippocampus alt bölgelerinin segmentasyonu yöntemleri özel program ve teknik bilgi gereksinimleri, zaman alıcı olmaları sebebiyle ancak kısıtlı sayıda hasta gruplarına uygulanabilmektedir. Dolayısıyla bunların klinik kullanıma entegrasyonu oldukça zordur. Bunun yanında görsel değerlendirme

ölçeklerinin uygulanması hızlı ve kolay olduğundan, rutin olarak çekilen MRG'ler değerlendirilerek bakıldığından klinik uygulamaya oldukça uygundurlar. Bu ölçeklerin değerlendiriciler arasında tutarlılığı ve güvenilirliği yüksek olup demans patolojisine özgü atrofi tarzlarıyla da yüksek korelasyon göstermektedir (4). Ayrıca kantitatif yöntemlerle bakılan volümetri ile görsel değerlendirme ölçekleri de birbirleriyle korelasyon göstermektedirler (4). Bu ölçeklerin uygulama kolaylığı ve doğruluğu göz önüne alındığında tanı için önemli bir yol gösterici olmaya devam edecekleri aşıkardır.



3. AMAÇLAR

1. Kognitif bozukluğu olan bireylerin ve sağlıklı kontrollerin demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının ortaya konulması
2. Sağlıklı kontroller ve kognitif bozukluk sürekliliğinde yapısal atrofiyi değerlendirmek için tasarlanmış görsel derecelendirme ölçeklerinin, değişik yıllar klinik nöroloji tecrübesi olan değerlendiriciler arasında güvenilirliğinin karşılaştırılması
3. Geniş kapsamlı görsel ölçekler kullanılarak kognitif bozukluk sürekliliğinde, atrofi tarzlarının demans öncesi evrede ve farklı demans tiplerinde ayırım gücü, kognitif bozukluğun şiddetiyle ilişkisinin incelenmesi
4. Görsel değerlendirme ölçeklerinin davranış nörolojisi gündelik pratiğinde kullanımındaki yararlarının gözden geçirilmesi

4. OLGULAR VE YÖNTEM

4.1. Olguların Seçimi ve Alt Grupların Oluşturulması

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi'nden 2015 yılından beri takip edilmekte olan kognitif bozukluğu olan 135 hasta ve kontrol grubu olarak da kognitif olarak normal 38 birey dahil edilmiştir. Çalışmamız İstanbul Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (12.01.2022- Karar No: 684305) Hasta verileri retrospektif olarak incelenmiş, hastaların takip ve tedavisini değiştirecek bir müdahalede bulunulmamıştır.

Kognitif bozukluğu olan hastalar daha önce literatürde tanımlanmış kriterler doğrultusunda; öncelikle HKB (12) ve demans (29) olarak gruplandırılmıştır.

İki ayrı örneklem oluşturulmuştur. İlk örneklemde kognitif bozukluk sürekliliğinde görsel atrofi ölçeklerinin karşılaştırılması amacıyla dört ayrı alt grup oluşturulmuş ve bunlar kognitif olarak normal bireylerle karşılaştırılmıştır. HKB tanısı alan kişiler, BOS biyobelirteçlerine göre 2011 HKB tanı kriterleri doğrultusunda (12) AH ile ilintili olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrılmış, olasılıkla AH ilintili olmayanlar HKB-NONAHİ olarak gruplanmış, AH ilintili olması orta ve yüksek ihtimalli olanlar ise HKB-AHİ olarak gruplanmıştır. AHD tanısı için NIA-AA'nın 2011'de tanımladığı kriterler kullanılmıştır (29). AHD olan bireyler klinik demans skorlarına (CDR) göre, CDR 1 olanlar erken evre AHD (EAHD) olarak, CDR 2 ve 3 olanlar ise orta-ileri evre AHD (OİAHD) olarak gruplara ayrılmıştır.

İkinci örneklem ise AHD dışındaki demanslardan oluşturulmuştur. AHD dışındaki demanslardan FTD'nin davranışsal varyantının klinik tanısı için "International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium (FTDC)" revize 2011 kriterleri, (118); afazi varyantları için ise yine 2011'de Gorno-Tempini ve arkadaşlarının yayınladığı kriterler kullanılmıştır (119). LCD tanısı McKeith ve arkadaşları tarafından son olarak 2017 yılında yayınlanan yeni uzlaş kriterleri (41), PHD 2007 yılında Emre ve arkadaşlarının yayınladığı kriterler (120), KBS tanısı Armstrong ve arkadaşları tarafından 2013 yılında tanımlanan yeni kriterlere göre (43),

PSP ise 2017 yılında Höglinger ve arkadaşları tarafından yayınlanan kriterler doğrultusunda (44) konulmuştur. Bu örneklemedeki demanslardan en büyük grubu oluşturan dvFTD ile AHD grupları karşılaştırılmış, diğer alt gruplarda ise birey sayısı çok yetersiz olduğundan karşılaştırma yapılmamıştır.

Çalışmaya görsel atrofi ölçeklerinin güvenilirlikle değerlendirilebilmesi amacıyla 3T yapısal MR görüntülemesi olan bireyler dahil edilmiştir. Sekonder demans sebepleri, prion hastalıkları, yapısal kranyal MRG’de yer kaplayıcı lezyonu olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

4.1.1. Klinik ve Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Olgular, yaş, cinsiyet, semptomların başlangıç yaşı, semptom süresi, eğitim yılı açısından değerlendirilmiştir.

4.1.2. Beyin Omurilik Sıvısı Biyobelirteçlerinin Değerlendirilmesi

Beyin omurilik sıvısı biyobelirteçleri incelenen bireyler NIA-AA’nın 2018 yılında yayınladığı biyobelirteç temelli sendromal kognitif evreleme olan AT(N) sistemi doğrultusunda gruplandırılmışlardır (51). AH biyobelirteç anormalliğinin tanımı için, daha önce yayınlanmış eşik değerler: anormal BOS-A β 42 < 813 pg/ml (121), anormal BOS t-tau > 375 pg/ml ve anormal BOS-ptau181 > 53 pg/ml (122) kullanılmıştır.

4.2. Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme Özellikleri

Yapısal incelemeler için 3T manyetik rezonans görüntüleme sistemi (Phillips, Achieva, Best, Hollanda) kullanılmıştır. Yapısal MRG için, 32 kanallı SENSE baş bobini kullanılarak T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler elde edilmiştir. Aşağıdaki parametrelerle T1 ağırlıklı görüntüleri elde etmek için 3D TFE (Turbo Field Echo) dizisi kullanılmıştır: Toplam tarama süresi = 4 dk 55 sn, TR = 8,5 ms, TE = 3,9 ms, matris = 220 240, eksenel dilim sayısı = 180, kalınlık = 1 mm ve voksel boyutu = 1 1 1 mm³. T2 ağırlıklı görüntüler, aşağıdaki parametrelerle MS (Multi Slice) TSE (Turbo Spin Echo) dizisi kullanılarak elde edilmiştir: Toplam tarama süresi = 1 dk 41 sn, TR = 8452 ms, TE = 80 ms, matris = 104 120, sayı eksenel dilimler = 90, kalınlık = 2 mm ve voksel boyutu = 2 2 2 mm³. Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) taramaları aşağıdaki parametrelerle kaydedilmiştir: Toplam

tarama süresi = 52 s, TR = 4800 ms, TE = 259 ms, TI = 1650 ms, matris = 224 224, eksenel dilim sayısı = 60 ve voksel boyutu = 3 3 3 mm³.

4.2.1. Görsel Atrofi Ölçekleri

Görsel atrofi ölçekleri, klinik tanıya kör olarak daha önce tanımlanmış uygun protokolde çekilmiş MR görüntülemeleri üzerinde uygun yöntemlerle değerlendirilmiştir.

T1 ağırlıklı görüntülemelerle daha önce literatürde tanımlanmış ölçeklere göre altı farklı bölge değerlendirilmiştir: 1. Dört puanlı (0-3) orbito-frontal atrofi ölçeği (123, 124), 2. Dört puanlı (0-3) anterior singulat atrofi ölçeği (123, 124), 3. Dört puanlı (0-3) fronto-insular atrofi ölçeği (124), 4. Beş puanlı (0-4) anterior temporal lob atrofi ölçeği (123, 125), 5. Beş puanlı (0-4) medial temporal lob atrofi ölçeği (87), 6. Dört puanlı (0-3) posterior atrofi ölçeği (95). Literatürde tanımlanan altı atrofi ölçeği dışında temporal lobun kognitif bozukluk sürekliliğinde atrofi gelişimini daha hassas tanımlamak üzere ek olarak kollateral sulkus (KS), oksipito-temporal sulkus (OTS), inferior temporal sulkus (İTS), superior temporal sulkus (STS) dört puanlı (0-3) atrofi ölçeği ile değerlendirilmiştir.

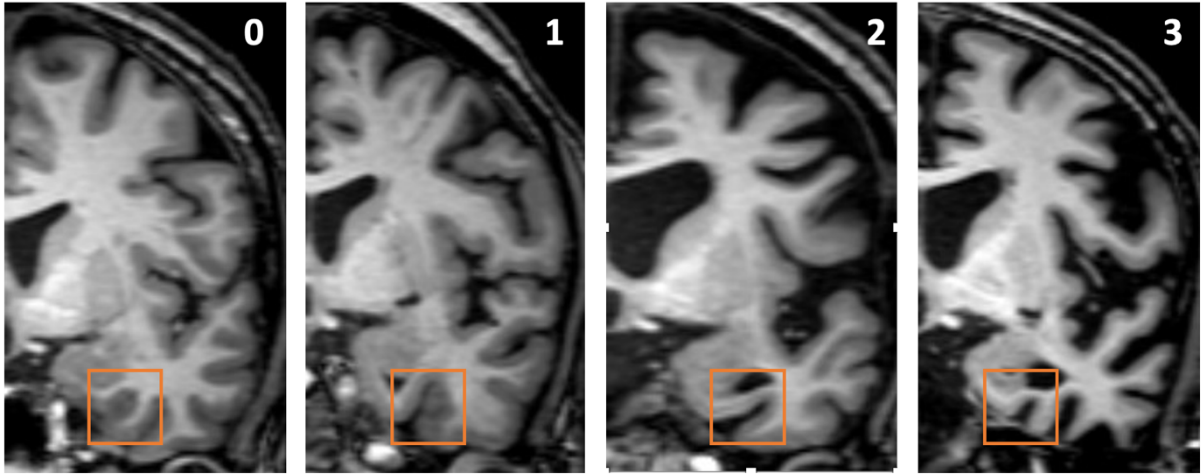
4.2.1.1. Kollateral Sulkus ve Oksipito-Temporal Sulkus Ölçeği

Kollateral sulkus ve oksipito-temporal sulkus koronal düzlemde, T1 ağırlıklı görüntülerde puanlanmıştır. Sol ve sağ hemisferler ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Değerlendiriciler arası tutarlılığı sağlamak adına anatomik olarak anterior kommisürün ilk görüldüğü ilk üç kesitten, bu kesitte sulkusların görülmemesi halinde ise posteriora doğru ilerleyerek sulkusun görüldüğü ilk üç kesitten puanlama yapılmış ve bunların ortalaması alınmıştır. Sulkus genişlemesine göre bir puanlama sistemi oluşturulmuştur. Dört puanlı atrofi ölçeğine (0-3) göre: 0, sulkusların kapalı olduğu durumu temsil etmektedir; 1, hafif sulkal açılma, BOS'un hafifçe görünür olmasını ifade etmektedir; 2, sulkusun belirgin açılması, BOS'un açıkça görülebildiği durumu açıklamaktadır; 3, sulkusun ciddi şekilde genişlediği durumları göstermektedir (Şekil 1-2).

4.2.1.2. Inferior Temporal Sulkus ve Süperior Temporal Sulkus Ölçeği

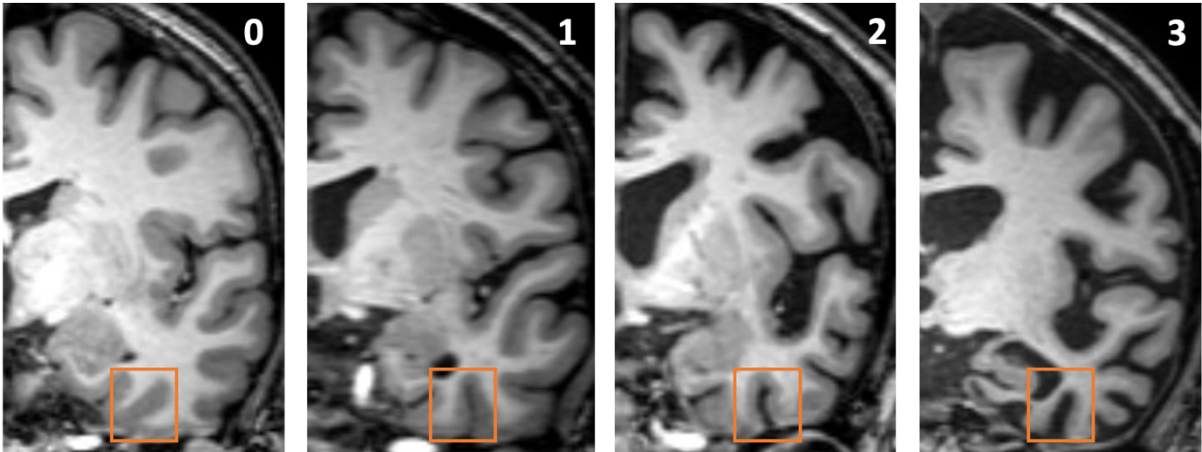
Inferior temporal sulkus ve superior temporal sulkus sagittal düzlemde, T1 ağırlıklı görüntülerde, iki hemisferde ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Buna göre sagittal düzlemde

inferior ve superior temporal sulkusların başlangıçtan itibaren görünür olduğu kesitler seçilmiş ve dört puanlı atrofi ölçeğine göre skorlanmıştır. Dört puanlı atrofi ölçeğine (0-3) göre: 0, sulkusların kapalı olduğu durumu temsil etmektedir; 1, hafif sulkal açılma, BOS'un hafifçe görünür olmasını ifade etmektedir; 2, sulkusun belirgin açılması, BOS'un açıkça görülebildiği durumu açıklamaktadır; 3, sulkusun ciddi şekilde genişlediği durumları göstermektedir (Şekil 3-4).



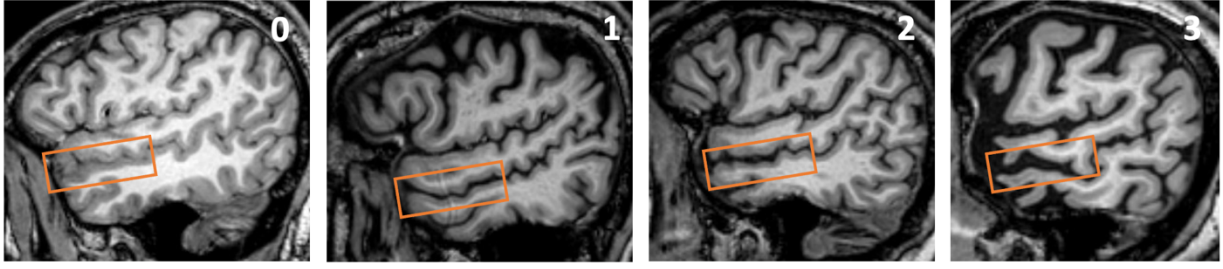
Şekil 1. Kollateral sulkus atrofisini değerlendirmek için referans manyetik rezonans görüntüleri

Ölçek (0-3); 0: sulkus kapalı; 1: hafif sulkal açılma, 2: sulkusun belirgin açılması, 3: sulkusun ciddi genişlemesi



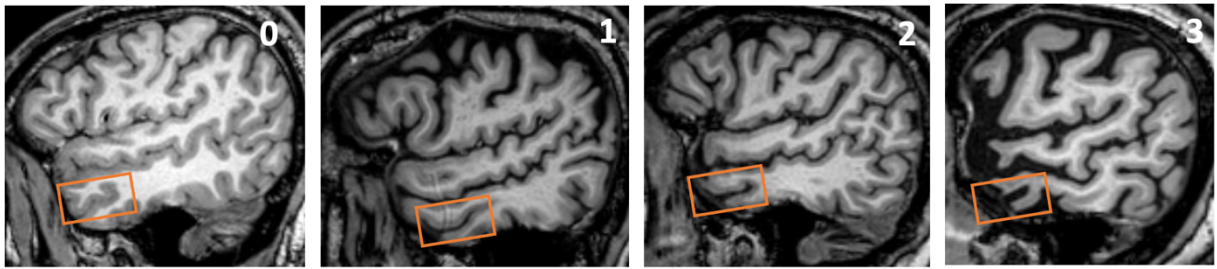
Şekil 2. Oksipito-temporal sulkusun atrofisini değerlendirmek için referans manyetik rezonans görüntüleri

Ölçek (0-3); 0: sulkus kapalı; 1: hafif sulkal açılma, 2: sulkusun belirgin açılması, 3: sulkusun ciddi genişlemesi



Şekil 3. Superior temporal sulkusun değerlendirmek için referans manyetik rezonans görüntüleri

Ölçek (0-3); 0: sulkus kapalı; 1: hafif sulkal açılma, 2: sulkusun belirgin açılması, 3: sulkusun ciddi genişlemesi



Şekil 4. Inferior temporal sulkusun atrofisini değerlendirmek için referans manyetik rezonans görüntüleri

Ölçek (0-3); 0: sulkus kapalı; 1: hafif sulkal açılma, 2: sulkusun belirgin açılması, 3: sulkusun ciddi genişlemesi

4.2.2. Vasküler Lezyonların Değerlendirildiği Ölçekler

FLAIR görüntülemelerde beyaz cevher hiperintensiteleri Fazekas ve arkadaşları tarafından tanımlanan dört puanlı skorlamaya (0-3) göre değerlendirilmiştir (126). Beyaz cevher hiperintensitesi şiddeti derin ve perivasküler olmak üzere daha önce tanımlanan iki ayrı bölgede skorlanmıştır (127).

Görsel atrofi ölçekleri sağ ve sol hemisferde ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Değerlendiriciler, ölçekleri uygulanmaya başlamadan önce ölçekler ve protokol konusunda eğitilmişlerdir. 29 kişiden oluşan bir alt grup güvenilirliği belirlemek adına klinik verilere kör olarak değişik yıllar nöroloji tecrübesine sahip dört değerlendirici (İHG, BB, BS, ÇA) tarafından değerlendirilmiş, kalan görüntülemelerin değerlendirmeleri ise bir kişi ÇA tarafından gerçekleştirilmiştir.

4.3. İstatiksel Analiz

Her bir derecelendirme ölçeğinin değerlendiriciler arası güvenilirliği, sınıf içi korelasyon katsayısı (intraclass correlation coefficient- ICC) kullanılarak belirlenmiştir. Bu amaçla iki yönlü rastgele, mutlak, tek ölçümlü ICC [ICC(2,1)] kullanılmıştır. Ayrıca birden fazla puanlayıcının ortalamasının değerlendirildiği, ICC ortalama skorlar [ICC(2,k)] hesaplanmıştır.

MR görsel atrofi ölçeklerinin gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırılmasında sağ ve sol hemisferdeki değerlerinin ortalaması alınmıştır. Ak madde lezyonları periventriküler ve derin bölge olarak ayrı ayrı skorlanmıştır. Ayrıca tüm skorlar toplanarak total görsel değerlendirme ölçeği skoru oluşturulmuştur. Görsel atrofi ölçekleri ve total skorun Alzheimer sürekliliğinin başladığı gruba yani HKB-AHİ grubuna göre ROC analizi sağ ve solda ayrı ayrı yapılmış ve eğri altında kalan hesaplanmıştır. Ayrıca atrofilerin değişik kesme değerlerinde ROC analiziyle asimetri olmadığı göz önünde bulundurularak sağ hemisferde sensitivite ve spesifisite değerleri hesaplanmıştır.

Normal dağılım Shapiro testi kullanılarak test edilmiştir. Hasta gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması için ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan parametreler için, ikili grup karşılaştırmalarında Wilcoxon's rank sum test, çoklu grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis rank sum test kullanılmıştır. Çoklu grupların Kruskal-Wallis incelemesinde 14 görsel ölçeğin değerlendirilmesi sebebiyle Bonferroni düzeltmesi yapılarak anlamlı p değeri $<0,003$ ($0,05/14$) olarak kabul edilmiştir. Çoklu grupların karşılaştırmaları sonucu istatistiksel anlamlı değişkenlerde, Dunn's post hoc testi alt grup karşılaştırmaları için kullanılmıştır. Alt grup analizlerinde çoklu karşılaştırma yapıldığında Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır ve $<0,05$ p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Normal dağılım parametreler için, ortalamalar, t-testi veya ANOVA tek yönlü varyans analizi testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tukey's post hoc testi anlamlı değişkenler üzerinde yapılmıştır.

BOS biyobelirteçleri ve görsel ölçekler arasındaki korelasyonlarda, görsel ölçeklerin sağ ve sol hemisfer ortalama değerleri alınmıştır. Veriler normal dağılım göstermediğinden non-parametrik Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Bonferroni düzeltmesi uygulanarak anlamlı p değeri $<0,001$ ($0,05/42$) olarak kabul edilmiştir.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi için R 2021.09.0 istatistik programı, SPSS v.20 ve grafik çizimlerinden yararlanmak amacıyla GraphPad Prism v9.3.1 programlarıyla çalışılmıştır.



5. BULGULAR

Bu çalışmada kognitif bozukluğu olan 135 hasta ve 38 sağlıklı kontrolün demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ile yapısal MRG'leri değerlendirilmiştir.

5.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri ve Gruplar Arasında Karşılaştırmalar

Çalışmaya dahil edilen 135 hastanın (kontroller haricindeki tüm örneklem) ortalama yaşı $62,18 \pm 8,73$ idi. Bu bireylerin 64'ü (%47,4) erkek ve 71'i (%53,6) kadındı. Hasta grubunda semptomlarının başlangıç yaşı ortalama $58,95 \pm 8,92$ idi. Semptomlarının ortalama süresi $2,88 \pm 2,11$ yıl idi. Katılımcıların ortalama eğitim yılı süresi $9,76 \pm 5,41$ idi. (Tablo 7).

Görsel ölçekleri kognitif bozukluğun sürekliliğinde değerlendirmek amacı ile oluşturulan birinci örnekleme ise 101 hasta mevcuttu ve bunların 33'ü (%32,7) HKB-NONAHİ, 24'ü HKB-AHİ (%23,8), 19'u (%18,8) erken evre AHD (CDR:1), 25'i (%24,7) orta-ileri evre AHD'den (orta evre (CDR 2) 15 kişi ve ileri evre (CDR 3) 10 kişi) oluşmaktaydı. Gruplar arasında bireylerin çalışmaya alındığı yaş (Şekil 5), cinsiyet ve semptom başlangıç yaşı açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Bu 101 hastanın 65'inin (%60,4) çalışmaya alındığı yaş <65 idi. Semptom süresi beklenen şekilde erken evre ve orta-ileri AHD'de HKB-NONAHİ'ye göre daha uzundu. Eğitim yılı HKB-AHİ grubunda EAHD ve OİAHD'ye göre daha fazlaydı (Tablo 8).

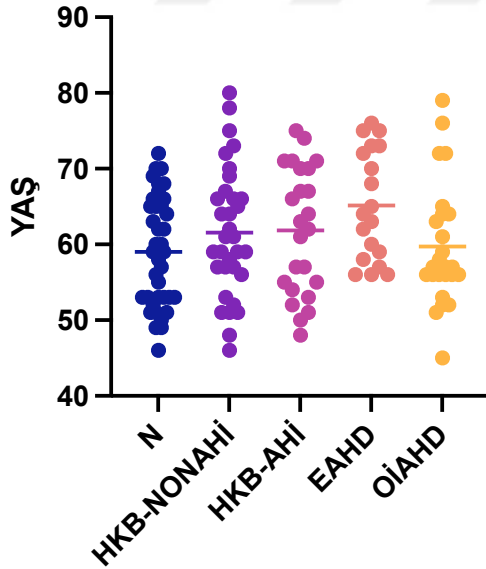
Alzheimer hastalığı dışı demans tanısı alan gruptan oluşan ikinci örnekleme 34 hasta mevcuttu. Bunların 18'i FTD, (10'u dvFTD), 4'ü KBS, 2'si LCD, 6'sı PSP, 2'si PHD, 1'i PKA, 1'i lvPPA tanısı aldı. Ortalama yaş değerleri $63,21 \pm 10,12$, semptomlarının başlangıç yaşı ortalama $59,88 \pm 10,61$ idi. Semptomlarının ortalama süresi $2,97 \pm 2,02$, ortalama eğitim yılı $8,38 \pm 5$ idi.

İkinci örneklemdaki dvFTD ile erken evre AHD ve AHD gruplarının (erken evre ve orta-ileri evre beraber) demografik ve klinik verileri ve karşılaştırmaları tablo 9’da verilmiştir. dvFTD, erken evre AHD ve AHD’ye göre yaş, semptom başlangıç yaşı, semptom süresi, eğitim yılı ve cinsiyet açısından farklı değildi. AHD ile dvFTD arasında CDR AHD’de (erken ve orta-ileri evre dahil) büyükken, EAHD ile fark yoktu.

Tablo 7. Kognitif bozukluğu olan hastaların klinik ve demografik özellikleri

	n(%)
Sayı	135
Cinsiyet	135
Kadın	71 (%53,6)
Erkek	64 (%47,4)
Çalışmaya alınma yaşı	62,18±8,73
Semptom başlangıç yaşı	58,95±8,92
Semptomların süresi (yıl)	2,88±2,11
Eğitim yılı	9,76±5,41

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.



Şekil 5. Kognitif bozukluk sürekliliğindeki grupların yaş açısından dağılımı

N: Normal; HKB-NONAHİ: Alzheimer hastalığı ile ilintisiz hafif kognitif bozukluk; HKB-AHİ: Alzheimer hastalığı ile ilintili hafif kognitif bozukluk; EAHD: Erken evre Alzheimer hastalığı demansı; OİAHD: Orta-ileri evre Alzheimer hastalığı demansı

Tablo 8. Kognitif bozukluk sürekliliği gösteren grupların klinik ve demografik özellikleri

	Kontrol	HKB-NONAHİ	HKB-AHİ	EAHD	OİAHD	p değeri*
Sayı	38	33	24	19	25	-
Cinsiyet	38	33	24	19	25	0,9
Kadın	21 (%55,2)	18 (%54,5)	12 (%50,0)	11 (%57,9)	16 (%64,0)	-
Erkek	17 (%44,8)	15 (%46,5)	12 (%50,0)	8 (%42,1)	9 (%36,0)	-
Çalışmaya alınma yaşı	59,03±7,24	61,58±8,53	61,83±8,36	65,16±7,31	59,72±8,12	0,07
Semptom başlangıç yaşı	-	59,08±7,97	59,14±8,03	61,39±8,01	55,68±8,51	0,09
Semptom süresi (yıl)	-	1,88±1,95 ^{a,b}	2,5±1,97	3,28±1,71 ^a	4,08±2,23 ^b	0.0001
Eğitim yılı	16,08±4,36	10,91±5,30	12,88±4.86 ^{c,d}	8,58±4.79 ^c	8,00±5.77 ^d	0,002

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

P değerleri tüm gruplar arası karşılaştırmaları temsil etmektedir. Normal dağılan parametrelerde (semtom başlangıç yaşı ve çalışmaya alınma yaşı) ANOVA tek yönlü varyans analizi ile edilmiş, normal dağılmayan parametrelerde ise Kruskal-Wallis analizinden elde edilmiştir.

^a HKB-NONAHİ ile EAHD arasında semptom süresi açısından istatistiksel anlamlılığı göstermekte olup p değeri: 0,01.

^b HKB-NONAHİ ile OİAHD arasında semptom süresi açısından istatistiksel anlamlılığı göstermekte olup p değeri: 0,0001.

^c HKB-AHİ ile EAHD arasında eğitim yılı açısından istatistiksel anlamlılığı göstermekte olup p değeri: 0,04.

^d HKB-AHİ ile OİAHD arasında eğitim yılı açısından istatistiksel anlamlılığı göstermekte olup p değeri: 0,02.

HKB-NONAHİ: Alzheimer hastalığı ile ilintisiz hafif kognitif bozukluk; HKB-AHİ: Alzheimer hastalığı ile ilintili hafif kognitif bozukluk; EAHD: Erken evre Alzheimer hastalığı demansı; OİAHD: Orta-ileri evre Alzheimer hastalığı demansı

Tablo 9. Davranışsal varyant frontotemporal demans ile erken evre Alzheimer hastalığı demansı ve Alzheimer hastalığı demansı gruplarının klinik ve demografik özellikleri

	dvFTD	AHD	p değeri*	EAHD	p değeri**
Sayı	10	44		19	
Cinsiyet	10	44	0,07	19	0,16
Kadın	3 (%30)	27 (%61,3)	-	11 (%57,9)	-
Erkek	7 (%70)	17 (%38,7)	-	8 (%42,1)	-
Çalışmaya alınma yaşı	58,70±6,96	62,05±8,14	0,4	65,16±7,31	0,06
Semptom başlangıç yaşı	55,80±7,55	58,07±8,69	0,64	61,39±8,01	0,11
Semptomların süresi (yıl)	2,90±2,02	3,74±2,05	0,17	3,28±1,71	0,37
Eğitim yılı	7,20±3,52	8,25±5,32	0,93	8,58±4,79	0,63
CDR	1,10±0,81	1,80±0,79	0,006	1,00±0,00	0,22

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

P değeri*: davranışsal varyant frontotemporal demans ile tüm Alzheimer hastalığı demansı grubu (erken ve orta-ileri evre beraber) arasındaki ikili karşılaştırmaların Wilcoxon's rank sum test analizinden elde edilmiştir.

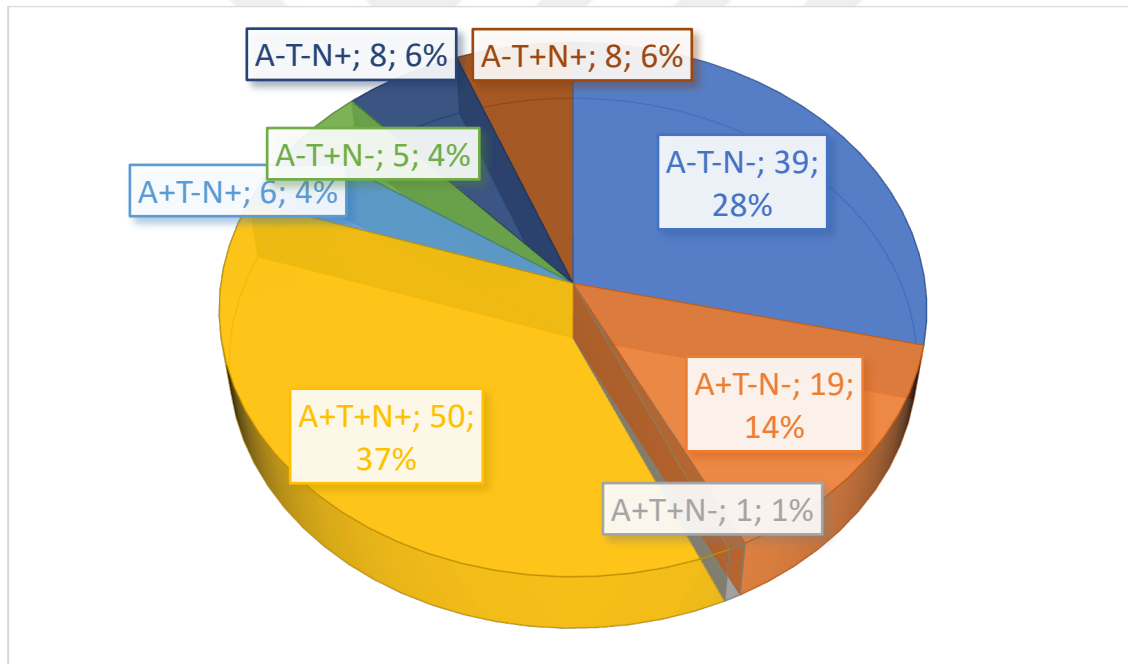
p değeri**: davranışsal varyant frontotemporal demans ile erken evre Alzheimer hastalığı demansı grubu arasındaki karşılaştırmaların Wilcoxon's rank sum test sonuçlarından elde edilmiştir.

dvFTD: davranışsal varyant frontotemporal demans; AHD: Alzheimer hastalığı demansı; EAHD: erken evre Alzheimer hastalığı demansı; CDR: klinik demans değerlendirme ölçeği skoru

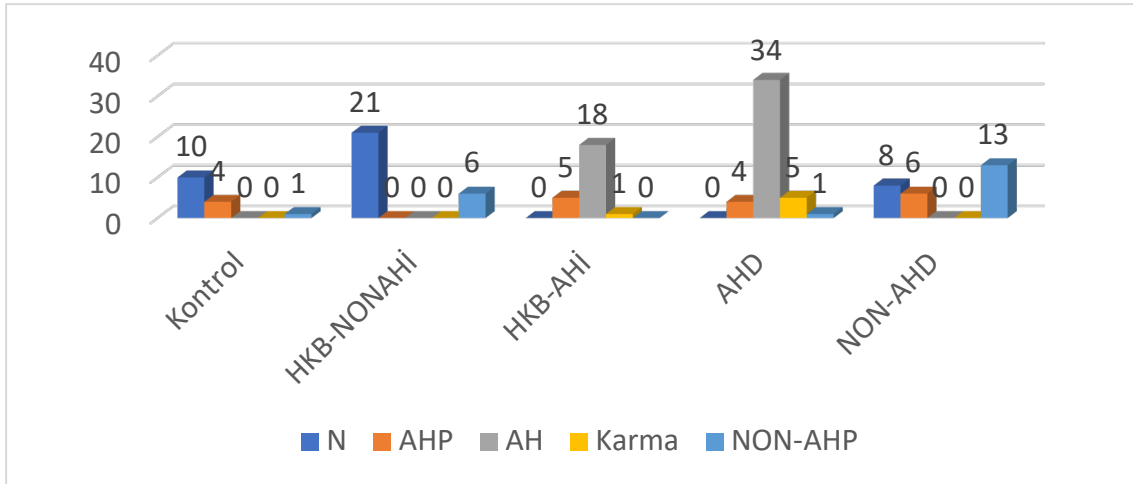
5.2. Beyin Omurilik Sıvısı Biyobelirteçleri ve ATN Sınıflaması

BOS biyobelirteç analizi olan 136 bireyde daha önce yöntem kısmında tanımlanan BOS biyobelirteçleri kesme değerlerine göre ATN sınıflaması yapıldı. Buna göre, BOS biyobelirteçleri normal değerlerde saptanan (A-T-N-) olan 39 birey mevcuttu. BOS biyobelirteç sonuçlarına göre Alzheimer sürekliliği gösteren 76 birey vardı. Bunlardan, 19'u Alzheimer patolojik değişikliği (A+T-N-), 51'i Alzheimer hastalığı (1'i A+T+N-, 50'si A+T+N+), 6'sı Alzheimer hastalığı ve eşlik eden şüpheli non-Alzheimer patolojik değişikliği -karma- (A+T-N+) biyobelirteç profiline sahipti. Non-Alzheimer patolojik değişikliği gösteren ise 21 (5 A-T+N-, 8 A-T-N+, 8 A-T+N+) birey mevcuttu (Şekil 6).

Klinik tanı almayan, kontrol grubunda yer alan ve BOS biyobelirteç analizleri mevcut olan 15 bireyin ATN sınıflamasına göre, 10'u normal, 4'ü Alzheimer hastalığı patolojik değişikliği, 1'i ise non-Alzheimer patolojik değişikliği göstermekteydi. HKB-NONAHİ grubunda olan 33 hastadan 27'sinin BOS biyobelirteç analizleri mevcuttu. Bunların 21'i normal, 6'sı ise non-Alzheimer patolojik değişikliğine sahipti. HKB-AHİ grubunda 5 kişide Alzheimer hastalığı patolojik değişikliği, 18'inde Alzheimer hastalığı biyoışaretleyicisi, 1'inde ise Alzheimer hastalığı ve eşlik eden şüpheli non-Alzheimer patolojik değişikliği mevcuttu. Alzheimer hastalığı demansı olan 44 bireyden 4'ü Alzheimer hastalığı patolojik değişikliği, 39'u Alzheimer hastalığı biyobelirteci, 1'i ise non-Alzheimer patolojik değişikliği olarak gruplandı. Alzheimer dışı demans olan 27 bireyin BOS ATN sınıflamasına göre ise 8'si normal, 6'sı Alzheimer hastalığı patolojik değişikliği, 13'ü ise non-Alzheimer patolojik değişikliğine sahipti (Şekil 7).



Şekil 6. Beyin omurilik sıvısı biyobelirteçlerine göre ATN sınıflaması



Şekil 7. Klinik tanı gruplarına göre BOS biyobelirteçleri (ATN) profili

Grafikte gruptaki birey sayıları gösterilmiştir.

N: normal BOS biyobelirteci (A-T-N-); AH: Alzheimer hastalığı biyobelirteçleri (A+T+N+/-); AHP: Alzheimer patolojik değişikliği biyobelirteci (A+T-N-); Karma: karma biyobelirteç (A+T-N+); NON-AHP: non-Alzheimer patolojik değişikliği (A-T+/-N+/-) HKB-NONAHİ: Alzheimer hastalığı ile ilintisiz hafif kognitif bozukluk, HKB-AHİ: Alzheimer hastalığı ile ilintili hafif kognitif bozukluk, AHD: Alzheimer hastalığı demansı, NON-AHD: Alzheimer hastalığı demansı dışındaki demanslar

5.3. Görsel Ölçekler ve Beyin Omurilik Sıvısı Biyobelirteçleri Arasındaki Korelasyonlar

BOS biyobelirteçlerinin kendi aralarındaki korelasyonlarında, A β ile fosfo-tau ile arasında korelasyon saptanmamış (r : -0,27, p : 0,001), A β ve total-tau arasında ise zayıf derecede negatif korelasyon (r : -0,34, p : <0,0001) izlenmiştir. Fosfo-tau ve total-tau arasında ise çok güçlü derecede pozitif korelasyon (r : 0,93, p : <0,0001) görülmüştür.

Görsel ölçeklerle yapılan karşılaştırmalar tablo 10'da ayrıntılı olarak verilmiştir. Bu korelasyonlara göre total-tau ile kollateral sulkus atrofi, anterior temporal atrofi, inferior temporal sulkus atrofi ve posterior atrofi arasında orta derecede (r = 0.42-0.46), superior temporal sulkus atrofi, MTA ve toplam skor ile ise zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon (r = 0.31-0.36) bulunmuştur. Fosfo-tau ile kollateral sulkus atrofi, anterior temporal atrofi, inferior temporal sulkus atrofi ve posterior atrofi arasında zayıf derecede korelasyon (r = 0.32-0.34) görülmüştür. A β ile toplam skor, ventriküler sistem genişlemesi, süperior temporal sulkus atrofi, MTA arasında orta derecede negatif korelasyon (r = 0.44-0.51), kollateral sulkus atrofi, inferior temporal sulkus atrofi, oksipito-temporal sulkus atrofi, anterior temporal atrofi, fronto-insula atrofi, anterior singulat atrofi ile ise zayıf derecede negatif korelasyon (r = 0.30-0.40) saptanmıştır.

Tablo 10. Görsel ölçekler ve beyin omurilik sıvısı biyobelirteçleri arasındaki karşılaştırmalar

	Amiloid Beta		Fosfo-Tau		Total-Tau	
	r	p*	r	p*	r	p*
Orbito-frontal	-0,10	0,21	-0,06	0,42	-0,01	0,88
Anterior singulat	-0,36	<0,0001	0,25	0,002	0,31	0,0002
Fronto-insula	-0,38	<0,0001	0,08	0,29	0,16	0,05
Anterior temporal	-0,30	0,0004	0,34	<0,0001	0,45	<0,0001
Medial temporal	-0,44	<0,0001	0,22	0,009	0,35	<0,0001
Kollateral sulkus	-0,39	<0,0001	0,32	0,0001	0,43	<0,0001
Oksipito-temporal sulkus	-0,35	<0,0001	0,21	0,02	0,27	0,01
İnferior temporal sulkus	-0,37	<0,0001	0,34	<0,0001	0,42	<0,0001
Superior temporal sulkus	-0,40	<0,0001	0,26	0,002	0,36	<0,0001
Posterior atrofi	-0,26	0,002	0,33	<0,0001	0,46	<0,0001
Ventriküler sistem	-0,51	<0,0001	0,15	0,09	0,26	0,002
Fazekas-derin	-0,26	0,002	0,08	0,33	0,14	0,12
Fazekas-periventriküler	-0,22	0,01	0,1	0,25	0,14	0,12
Toplam Skor	-0,44	<0,0001	0,27	0,001	0,39	<0,0001

Değerler beyin omurilik sıvısı biyobelirteçleri ve görsel ölçeklerin Spearman korelasyon testinden elde edilmiştir. $p^* < 0,001$ anlamlı kabul edilmiştir.

r: korelasyon katsayısı

5.4. Görsel Ölçeklerin Değerlendiriciler Arası Güvenilirliği

Sağ ve sol hemisfer atrofi skorları ile ak madde lezyonları (Fazekas) ICC- tek ölçülü ve ICC- ortalama skorlar olarak değerlendirilmiştir. Güvenilirlik sol hemisferde inferior temporal sulkusta en düşük 0,56 (0,41-0,70) saptanmış olup diğerlerinin hepsinde 0,71'den yüksek saptandı. MTA değerlendirmesi hepsinin içinde en yüksek güvenilirliğe sahipti. Bunu ventriküler sistem ölçeği ve kollateral sulkus takip ediyordu. Değerlendiricilerin ortalama skorlarında güvenilirlik belirgin olarak iyiydi (ICC, $2k \geq 0,83$) (tablo 9)

Tablo 11. Görsel ölçeklerde kişiler arası güvenilirlik

Görsel Ölçekler	ICC Tekli Ölçüm (n:29)	ICC Ortalama Ölçüm (n:29)
R Orbito-frontal	0,86 (0,79-0,92)	0,96 (0,94-0,98)
L Orbito-frontal	0,73 (0,61-0,83)	0,91 (0,86-0,95)
R Anterior singulat	0,87 (0,80-0,92)	0,96 (0,94-0,98)
L Anterior singulat	0,79 (0,70-0,87)	0,94 (0,90-0,96)
R Fronto-insula	0,79 (0,69-0,87)	0,94 (0,90-0,96)
L Fronto-insula	0,91 (0,86-0,95)	0,98 (0,96-0,99)
R Anterior temporal	0,88 (0,82-0,93)	0,97 (0,95-0,98)
L Anterior temporal	0,83 (0,75-0,90)	0,95 (0,92-0,97)
R Medial temporal	0,92 (0,87-0,95)	0,98 (0,96-0,99)
L Medial temporal	0,90 (0,85-0,94)	0,97 (0,96-0,98)
R Kollateral sulkus	0,90 (0,84-0,94)	0,97 (0,96-0,98)
L Kollateral sulkus	0,84 (0,76-0,90)	0,95 (0,93-0,97)
R Oksipito-temporal sulkus	0,86 (0,78-0,92)	0,96 (0,93-0,98)
L Oksipito-temporal sulkus	0,78 (0,68-0,87)	0,94 (0,90-0,96)
R İnferior temporal sulkus	0,71 (0,59-0,82)	0,91 (0,85-0,95)
L İnferior temporal sulkus	0,56 (0,41-0,70)	0,83 (0,73-0,90)
R Superior temporal sulkus	0,85 (0,77-0,91)	0,96 (0,93-0,97)
L Superior temporal sulkus	0,71 (0,58-0,82)	0,91 (0,85-0,95)
R Posterior atrofi	0,83 (0,74-0,90)	0,96 (0,92-0,97)
L Posterior atrofi	0,82 (0,71-0,89)	0,95 (0,91-0,97)
R Ventriküler sistem	0,91 (0,86-0,95)	0,98 (0,96-0,99)
L Ventriküler sistem	0,89 (0,84-0,94)	0,97 (0,95-0,98)
Fazekas-derin	0,74 (0,63-0,84)	0,92 (0,87-0,95)
Fazekas-periventriküler	0,85 (0,78-0,91)	0,96 (0,93-0,98)

R: Sağ, L:Sol, ICC: sınıf içi korelasyon katsayısı

5.5. Görsel Ölçekler ve Kognitif Bozukluk Sürekliliği İçinde Yer Alan Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Tüm grup analizinde tüm ölçeklerde ileri derecede anlamlılık saptandı ve alt grup analizleri yapıldı (Tablo 10). Alt grup analizlerine bakıldığında normaller ile HKB-NONAHİ'nin benzer bir örüntü gösterdiği görüldü. Buna karşın HKB-AHİ, EAHD, OİAHD gruplarında olfaktor sulkus hariç tüm ölçeklerde HKB-AHİ'den itibaren kognitif bozukluğun

şiddetinin artması ile birlikte ölçek skorlarında artış olduğu görüldü. Aşağıda ayrıntılı grup analizleri açıklaması ve altında grafik çizimleri verilmiştir (Şekil 8-21).

Alt grup analizlerinde; erken ve orta-ileri evre AHD'li bireylerde, normallerle karşılaştırıldığında atrofiyle ilgili ölçek skorlarının hepsi, ventriküler sistem skoru ve total atrofi skoru daha yüksekti. Fazekas skoru derin bölgede erken ve orta-ileri AHD'de normallere göre daha yüksekken, periventriküler bölgede sadece orta-ileri evrede normallere göre anlamlı bir artış vardı.

Erken ve orta-ileri evre AHD'li hastalarda, HKB-NONAHİ ile karşılaştırıldığında olfaktor sulkus'ta herhangi bir fark gözlenmedi. Posterior atrofi ve Fazekas skoru hem derin hem de periventriküler bölgede, orta-ileri evre AHD'de HKB-NONAHİ'ye göre daha büyükken, erken evre AHD'de bir fark gözlenmedi. Diğer tüm ölçekler erken ve orta-ileri AHD'de de daha yüksekti.

Erken evre AHD hastaları HKB-AHİ hastaları ile ölçeklerde bir farklılık göstermiyordu. Buna karşın daha ileri evre hastalar olan orta-ileri AHD hastaları, HKB-AHİ hastalarına göre kollateral sulkus, superior temporal sulkus, fronto-insula ve posterior atrofi ile ventriküler sistem ve total atrofi skorlarında anlamlı artış gösteriyordu. Diğer ölçeklerde ise farklılık gözlenmedi.

Orta-ileri AHD ile erken evre AHD arasında ölçeklerde anlamlı farklılık saptanmadı.

HKB-AHİ'li hastalar normallerle karşılaştırıldığında inferior temporal sulkus, posterior atrofi ve ventriküler sistem ile fazekas skoru hariç tüm ölçeklerde anlamlı derecede artış gösteriyordu.

HKB-AHİ grubu ile HKB-NONAHİ grupları kıyaslandığında fronto-insula ve posterior atrofi, ventriküler sistem ile Fazekas ölçekleri dışındaki tüm ölçekler, HKB-AHİ'de daha yüksek bulundu.

HKB-NONAHİ grubuyla normaller arasında herhangi bir ölçekte anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 12. Kognitif bozukluk sürekliliği ve kontrol gruplarında görsel ölçeklerin iki hemisfer ortalama değerlerinin karşılaştırılması

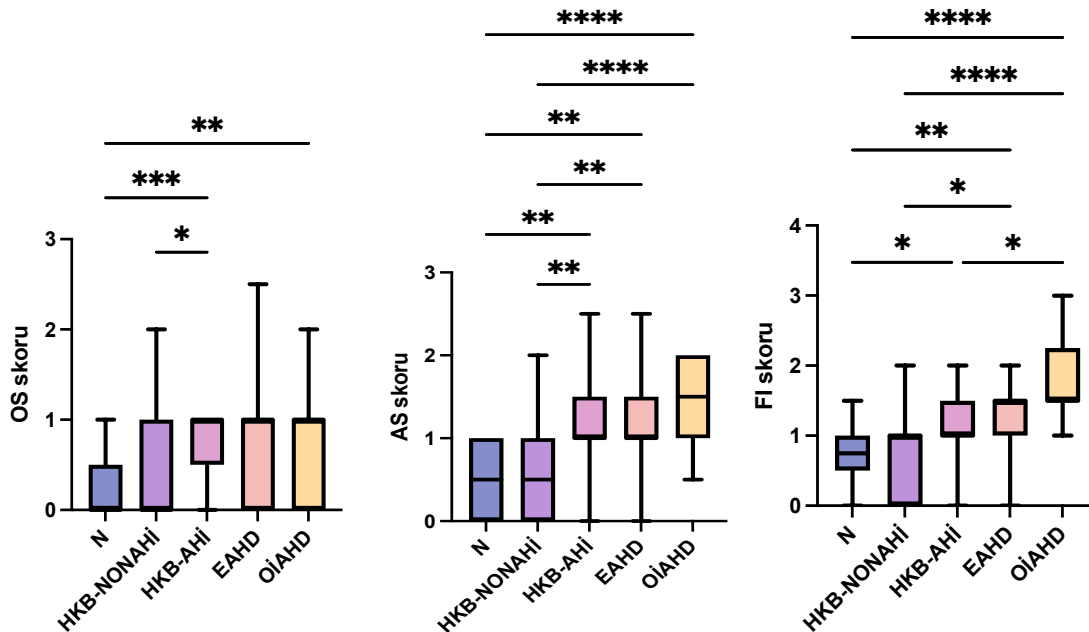
	N (n:38)	HKB-NONAHİ (n:33)	HKB-AHİ (n:24)	E-AHD (n:19)	Oİ-AHD (n:25)	p değeri*
Orbito-frontal	0,3 (0,4)	0,4 (0,5)	0,8 (0,4)	0,7 (0,6)	0,8 (0,6)	0,0001
Anterior singulat	0,6 (0,4)	0,5 (0,6)	1,2 (0,7)	1,2 (0,6)	1,5 (0,5)	<0,0001
Fronto-insula	0,7 (0,4)	0,7 (0,6)	1,2 (0,5)	1,2 (0,5)	1,8 (0,6)	<0,0001
Anterior temporal	0,2 (0,3)	0,3 (0,5)	1,0 (0,8)	1,5 (0,8)	1,7 (0,5)	<0,0001
Medial temporal	0,2 (0,4)	0,3 (0,6)	1,1 (0,9)	1,8 (0,9)	1,9 (0,7)	<0,0001
Kollateral sulkus	0,2 (0,4)	0,2 (0,4)	0,8 (0,6)	1,3 (0,7)	1,6 (0,6)	<0,0001
Oksipito-temporal sulkus	0,3 (0,4)	0,3 (0,5)	1,0 (0,8)	1,6 (0,8)	1,7 (0,5)	<0,0001
İnferior temporal sulkus	0,5 (0,5)	0,2 (0,3)	0,9 (0,6)	1,2 (0,4)	1,3 (0,6)	<0,0001
Superior temporal sulkus	0,7 (0,4)	0,7 (0,5)	1,1 (0,4)	1,6 (0,6)	1,7 (0,5)	<0,0001
Posterior atrofi	0,7 (0,6)	1,0 (0,6)	1,2 (0,9)	1,6 (0,7)	2,1 (0,7)	<0,0001
Ventriküler sistem	0,4 (0,7)	0,4 (0,6)	1,0 (1,0)	1,6 (0,7)	1,9 (0,9)	<0,0001
Fazekas-derin	0,4 (0,7)	0,6 (0,8)	0,6 (0,7)	1,2 (1,0)	1,3 (0,9)	0,0002
Fazekas-periventriküler	0,6 (0,7)	0,7 (0,8)	1,0 (0,7)	1,3 (0,9)	1,5 (1,0)	0,0002
Toplam Skor	10,6 (5,7)	11,2 (7,7)	23,6 (9,5)	32,8 (11,1)	38,2 (9,6)	<0,0001

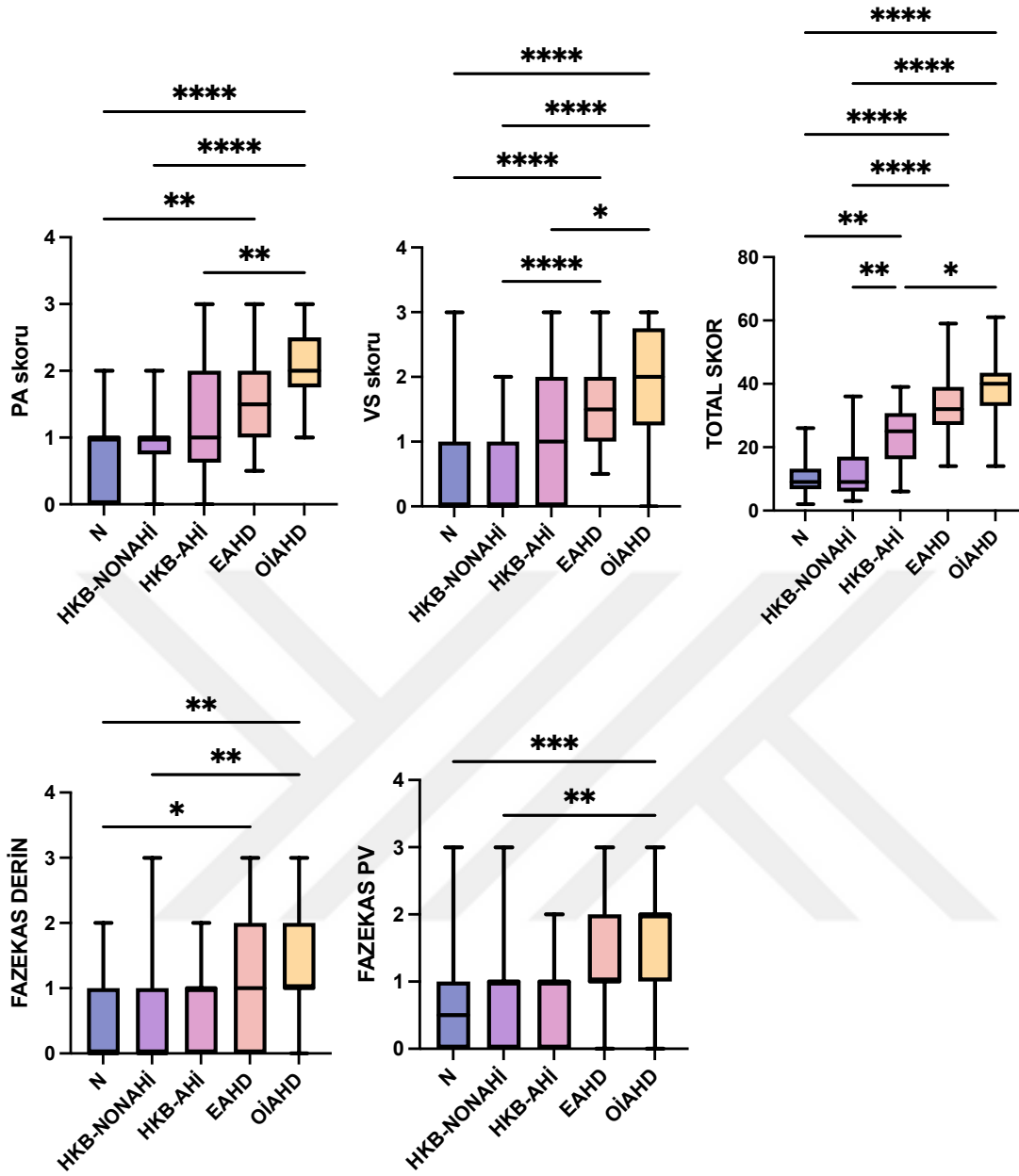
Değerler ortalama (standart sapma) olarak verilmiştir.

P değeri*: beş grup arasında Kruskal-Wallis testi kullanılarak elde edilmiştir.

HKB-NONAHİ: Alzheimer hastalığı ile ilintisiz hafif kognitif bozukluk; HKB-AHİ: Alzheimer hastalığı ile ilintili hafif kognitif bozukluk; EAHD: Erken evre Alzheimer hastalığı demansı; OİAHD: Orta-ileri evre Alzheimer hastalığı demansı

Şekil 8-21: Görsel ölçeklerin ikili grup karşılaştırmalarının grafikleri





p değerleri, ikili grup karşılaştırmalarında kullanılan post hoc Dunn's testi ve Bonferroni düzeltmesi ile elde edilmiştir. p değerleri * ile gösterilmiş olup: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

N: Kontrol; HKB-NONAHİ: Alzheimer hastalığı ile ilintisiz hafif kognitif bozukluk; HKB-AHİ: Alzheimer hastalığı ile ilintili hafif kognitif bozukluk; EAHD: Erken evre Alzheimer hastalığı demansı; OİAHD: Orta-ileri evre Alzheimer hastalığı demansı; OS: Orbito-frontal, AS: Anterior singulat; FI: Fronto-insula; AT: Anterior temporal; MTA: Medial temporal atrofi; KS: Kollateral Sulkus; OTS: Okspito-temporal sulkus; ITS: İnferior temporal sulkus; STS: Superior temporal sulkus; PA: Posterior atrofi; VS: Ventriküler sistem; FAZEKAS-PV: Fazekas-periventriküler

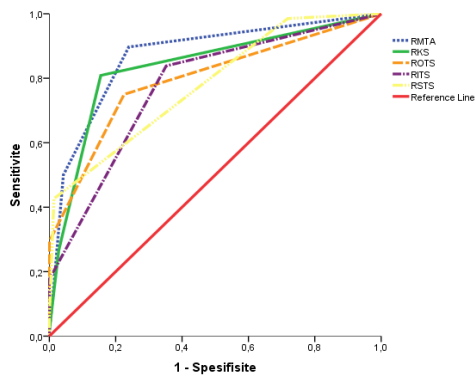
5.6. Görsel Ölçeklerin ROC Analizi ve Kesme Değerlerine Göre Sensitivite ve Spesifisitesi

Görsel ölçeklerin Alzheimer sürekliliği içinde bulunmak durumunu (en az amiloid pozitif HKB yani HKB-AHİ) ayırım gücünün incelenmesi için iki ayrı hemisferdedeki atrofi ölçekleri için ve total skor için ROC eğrisi çizilmiştir (Şekil 22-26) ve eğri altında kalan alan hesaplanmıştır (Tablo 12). Tüm ölçeklerde eğri altında kalan alan $\geq 0,66$ olarak görülmüştür. En yüksek değer 0,93 (%95 güven aralığı: 0,89-0,98) ile total skor olduğu görülmüştür. Diğer ölçeklerde eğri altın kalan sağ ve sol hemisferde benzer olarak izlenmiştir. Temporal bölgedeki ölçeklerin eğri altında kalan alanının $\geq 0,77$ olduğu görülmüştür. Sağ MTA 0,87 (%95 güven aralığı: 0,81-0,93) ve sol MTA 0,87 (%95 güven aralığı: 0,81-0,94), sol anterior temporal 0,89 (%95 güven aralığı: 0,83-0,95) ve sağ anterior temporal 0,86 (%95 güven aralığı: 0,80-0,92), sol kollateral sulkus 0,85 (%95 güven aralığı: 0,79-0,92) ve sağ kollateral sulkus 0,84 (%95 güven aralığı: 0,77-0,91) olarak en yüksek izlenenler olmuştur.

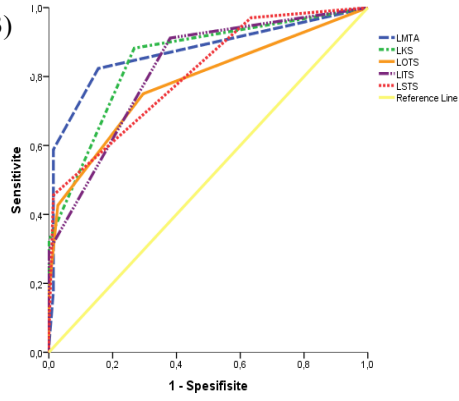
Ölçeklerin kesme değerlerine göre Alzheimer sürekliliği içinde bulunmayı, bulunmamadan ayırım için sensitivite ve spesifisite değerleri incelenmiştir (Tablo 13). Kesme değeri ≥ 1 için örnekleme eğri altında kalan alanlarda asimetri olmadığı göz önüne alınarak değerlendirilen tek hemisfer skorlarına göre sağ MTA sensitivitesi %89,7 ve spesifisitesi ise %76,1; sağ kollateral sulkusun sensitivitesi %80,9, spesifisitesi %84,5 bulunmuştur. İki skorun da beraber ≥ 1 olduğu durumlar değerlendirildiğinde ise sensitivite %80,8, spesifisite %90,1 olarak bulunmuştur. Klinik kullanımda sensitivite ve spesifisite için ideal olan en az %80 değerini kollateral sulkusun kesme değerinin ≥ 1 olduğu durumlar ile MTA ve kollateral sulkusun beraber ≥ 1 olduğu durumlar karşılayabilmiştir. Diğer ölçekler ise tatmin edici bir sensitivite/spesifisite yakalayamamışlardır.

Şekil 22-26: Sağ ve sol hemisfer atrofi ölçekleri ve total skorun ROC eğrileri

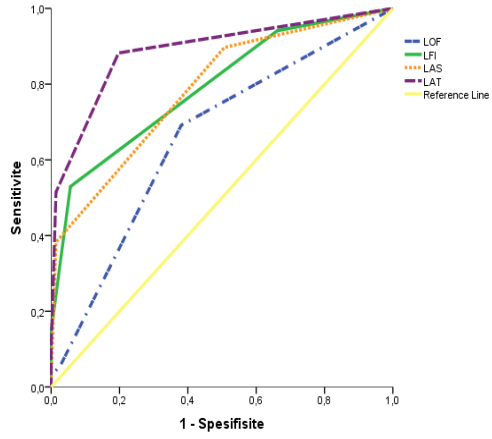
(22)



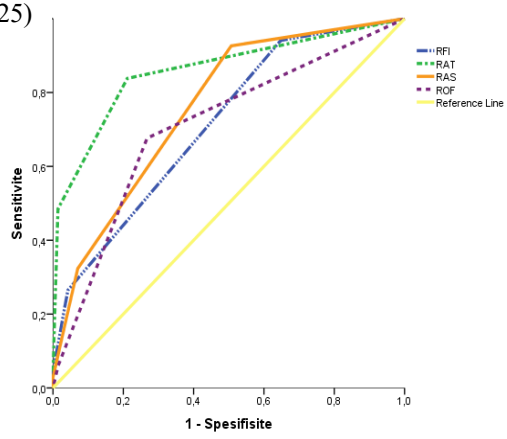
(23)



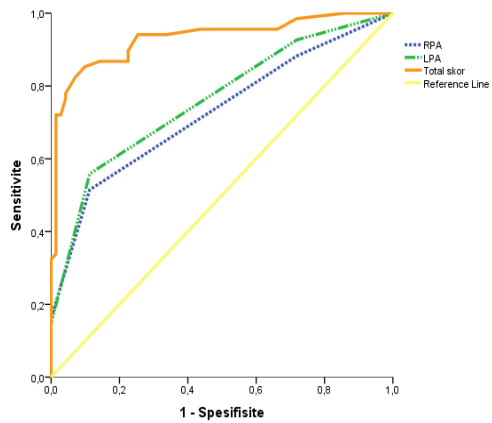
(24)



(25)



(26)



RMTA: sağ medial temporal atrofi; LMTA:sol medial temporal atrofi; RKS: sağ kollateral sulkus; LKS: sol kollateral sulkus; ROTS: sağ oksipito-temporal sulkus; LOTS: sol oksipito-temporal sulkus; RITS: sağ inferior temporal sulkus; LITS: sol inferior temporal sulkus; RSTS: sağ superior temporal sulkus; LSTS: sol superior

temporal sulkus; RPA: Sağ posterior atrofi; LPA: sol posterior atrofi; RAS: sağ anterior singulat, LAS: sol anterior singulat; RAT: sağ anterior temporal; LAT: sol anterior temporal; RFI: sağ fronto-insula; LFI: sol fronto-insula; ROF: sağ orbito-frontal; LOF: sol orbito-frontal; Reference Line: referans çizgisi

Tablo 13. Görsel ölçeklerin ROC eğrisi altında kalan alanlarının sonuçları

	Alan	Standart hata	Anlamlılık	%95 Güven Aralığı
R Orbito-frontal	0,71	0,05	0,00	0,62-0,80
L Orbito- frontal	0,66	0,05	0,01	0,57-0,75
R Anterior singulat	0,76	0,04	0,00	0,68-0,84
L Anterior singulat	0,79	0,04	0,00	0,71-0,86
R Fronto-insula	0,71	0,04	0,00	0,63-0,80
L Fronto-insula	0,79	0,04	0,00	0,72-0,87
R Anterior temporal	0,86	0,03	0,00	0,80-0,92
L Anterior temporal	0,89	0,03	0,00	0,83-0,95
R Medial temporal	0,87	0,03	0,00	0,81-0,93
L Medial temporal	0,87	0,03	0,00	0,81-0,94
R Kollateral sulkus	0,84	0,04	0,00	0,77-0,91
L Kollateral sulkus	0,85	0,03	0,00	0,79-0,92
R Oksipito-temporal sulkus	0,80	0,04	0,00	0,72-0,87
L Oksipito-temporal sulkus	0,78	0,04	0,00	0,70-0,86
R İnferior temporal sulkus	0,77	0,04	0,00	0,70-0,85
L İnferior temporal sulkus	0,82	0,04	0,00	0,75-0,89
R Superior temporal sulkus	0,78	0,04	0,00	0,71-0,86
L Superior temporal sulkus	0,81	0,04	0,00	0,74-0,88
R Posterior atrofi	0,73	0,04	0,00	0,64-0,81
L Posterior atrofi	0,76	0,04	0,00	0,68-0,84
Total skor	0,93	0,02	0,00	0,89-0,98

R: sağ; L: sol

Tablo 14. Görsel ölçeklerin kesme değerlerine göre sensitivite, spesifisite, negatif ve pozitif öngörü değerleri

Kesme Değerleri				
R Orbito-frontal	≤1	≤2	≤3	≤4
Sensitivite (%)	67,6%	5,9%	-	-
Spesifisite (%)	73,2%	98,6%	100,0%	-
Pozitif Öngörü Değeri (%)	70,8%	80,0%	-	-
Negatif Öngörü Değeri (%)	70,3%	52,2%	51,1%	-
R Anterior singulat	≤1	≤2	≤3	≤4
Sensitivite (%)	92,6%	32,4%	2,9%	-
Spesifisite (%)	49,3%	93,0%	100,0%	-
Pozitif Öngörü Değeri (%)	63,6%	81,5%	100,0%	-
Negatif Öngörü Değeri (%)	87,5%	58,9%	51,8%	-
R Fronto-insula	≤1	≤2	≤3	≤4
Sensitivite (%)	94,1%	26,5%	4,4%	-
Spesifisite (%)	35,2%	95,8%	100,0%	-
Pozitif Öngörü Değeri (%)	58,2%	85,7%	100,0%	-
Negatif Öngörü Değeri (%)	86,2%	57,6%	52,2%	-
R Anterior temporal	≤1	≤2	≤3	≤4
Sensitivite (%)	83,8%	48,5%	4,4%	-
Spesifisite (%)	78,9%	98,6%	100,0%	100,0%
Pozitif Öngörü Değeri (%)	79,2%	97,1%	100,0%	-
Negatif Öngörü Değeri (%)	83,6%	66,7%	52,2%	51,1%
R Medial temporal	≤1	≤2	≤3	≤4
Sensitivite (%)	89,7%	50,0%	16,2%	1,5%
Spesifisite (%)	76,1%	95,8%	98,6%	100,0%
Pozitif Öngörü Değeri (%)	78,2%	91,9%	91,7%	100,0%
Negatif Öngörü Değeri (%)	88,5%	66,7%	55,1%	51,4%
R Kollateral sulkus	≤1	≤2	≤3	≤4
Sensitivite (%)	80,9%	26,5%	1,5%	-

Spesifisite (%)	84,5%	92,7%	100,0%	-
Pozitif Öngörü Değeri (%)	83,3%	90,0%	100,0%	-
Negatif Öngörü Değeri (%)	82,2%	58,0%	51,4%	-
R Oksipito-temporal sulkus	≤1	≤2	≤3	≤4
Sensitivite (%)	75,0%	29,4%	7,4%	-
Spesifisite (%)	77,5%	100,0%	100,0%	-
Pozitif Öngörü Değeri (%)	76,1%	100,0%	100,0%	-
Negatif Öngörü Değeri (%)	76,4%	59,7%	53,0%	-
R İnferior temporal sulkus	≤1	≤2	≤3	≤4
Sensitivite (%)	83,8%	17,6%	1,5%	-
Spesifisite (%)	64,8%	100,0%	100,0%	-
Pozitif Öngörü Değeri (%)	69,5%	100,0%	100,0%	-
Negatif Öngörü Değeri (%)	80,7%	55,9%	51,4%	-
R Superior temporal sulkus	≤1	≤2	≤3	≤4
Sensitivite (%)	98,5%	42,6%	5,9%	-
Spesifisite (%)	28,2%	98,6%	100,0%	-
Pozitif Öngörü Değeri (%)	56,8%	96,7%	100,0%	-
Negatif Öngörü Değeri (%)	95,2%	64,2%	52,6%	-
R Posterior atrofi	≤1	≤2	≤3	≤4
Sensitivite (%)	88,2%	51,5%	16,2%	-
Spesifisite (%)	28,2%	88,7%	100,0%	-
Pozitif Öngörü Değeri (%)	54,1%	81,4%	100,0%	-
Negatif Öngörü Değeri (%)	71,4%	65,6%	55,5%	-
R Ventriküler sistem	≤1	≤2	≤3	≤4
Sensitivite (%)	83,8%	41,2%	11,8%	-
Spesifisite (%)	69,0%	94,4%	98,6%	-
Pozitif Öngörü Değeri (%)	72,2%	87,5%	88,9%	-
Negatif Öngörü Değeri (%)	81,7%	62,6%	53,8%	-
R Medial temporal ve R Kollateral sulkus	≤1	≤2	≤3	≤4

Sensitivite (%)	80,8%	25,0%	-	-
Spesifisite (%)	90,1%	97,1%	-	-
Pozitif Öngörü Değeri (%)	88,7%	89,40%	-	-
Negatif Öngörü Değeri (%)	83,1%	57,5%	-	-

R: Sağ

4.7. Alzheimer Hastalığı Dışı Demanslarda Görsel Ölçekler

Alzheimer hastalığı dışı demans grubunda görsel ölçeklerin ortalama değerleri tablo 14'te gösterilmiştir. Hasta sayılarının kısıtlılığından dolayı yalnızca dvFTD (n:10) ile AHD (n:44) ve erken evre AHD (n:19) grubu arasında karşılaştırmalar yapılmış (Tablo 15), diğer gruplarda sadece tanımlayıcı istatistiksel değerler verilmiştir. dvFTD ile Alzheimer hastalığı demansı (erken ve orta-ileri AHD hastaları) grubu karşılaştırıldığında sadece orbito-frontal bölgede atrofiyi gösteren olfaktör sulkus skorunun dvFTD'de anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Posterior atrofi ve derin bölgedeki ak madde lezyonlarının yoğunluğunun AHD'de daha fazla olduğu, istatistiksel anlamlı olmasa da anlamlılığa yaklaştığı görülmüştür. dvFTD ve sadece erken evre AHD (orta-ileri AH hastaları çıkarılarak) karşılaştırıldığında ise orbito-frontal bölge yanında anterior singulat bölgenin de dvFTD'de istatistiksel olarak anlamlı atrofiye ulaştığı görülmüştür. Posterior bölgedeki atrofi ve ak madde bozukluğunun yoğunluğu arasındaki istatistiksel yakınsama ise ortadan kalkmıştır.

Tablo 15. Alzheimer hastalığı dışı demanslarda görsel ölçeklerin ortalama değerleri

	FTD (n:18)	PSP (n:6)	KBS (n:4)	LCD (n:2)	PHD (n:2)	PKA (n:1)	lvPPA (n:1)
Orbito-frontal	1,3 (1,1)	0,7 (0,6)	1,9 (1,0)	0,0 (0,0)	1,5 (0,7)	0,0	0,5
Anterior singulat	1,6 (0,8)	1,3 (0,6)	1,6 (1,0)	1,5 (0,7)	2,0 (0,7)	1,5	1,5
Fronto-insula	1,6 (0,8)	1,6 (0,7)	1,9 (0,3)	2,0 (0,0)	1,5 (0,7)	1,5	1,0
Anterior temporal	2,0 (0,7)	1,5 (0,5)	1,4 (0,9)	1,0 (0,0)	2,0 (0,0)	1,0	2,0
Medial temporal	2,1 (1,1)	1,4 (1,1)	1,9 (0,8)	1,0 (1,4)	2,0 (0,7)	1,0	1,0
Kollateral sulkus	1,9 (0,9)	0,8 (0,6)	1,1 (0,6)	1,0 (0,7)	1,8 (0,4)	0,5	0,5
Oksipito-temporal sulkus	1,8 (1,0)	1,3 (0,7)	0,8 (0,9)	1,0 (0,0)	1,8 (1,1)	0,5	0,0
İnferior temporal sulkus	1,6 (0,8)	0,9 (0,4)	1,1(0,6)	0,8 (0,4)	1,5 (0,7)	1,0	1,0
Superior temporal sulkus	1,8 (0,7)	1,4 (0,9)	1,5 (0,4)	1,5 (0,7)	1,8 (1,1)	1,0	2,0
Posterior atrofi	1,4 (0,7)	1,8 (0,9)	2,3 (0,3)	0,5 (0,7)	2,0 (1,4)	2,0	1,0
Ventriküler sistem	1,6 (0,8)	1,4 (1,3)	1,6 (0,3)	1,0 (1,4)	2,0 (1,4)	1,0	1,5
Fazekas-derin	0,8 (0,7)	1,3 (1,0)	1,5 (0,6)	1,0 (0,0)	2,0 (1,4)	1,0	0,0
Fazekas-periventriküler	1,4 (0,9)	2,0 (0,6)	1,8 (0,5)	1,0 (0,0)	2,0 (1,4)	2,0	1,0
Toplam Skor	39,5 (14,7)	31,5 (13,3)	37,3 (9,2)	24,5 (5,0)	43,5 (0,7)	25	25

Değerler ortalama (standart sapma) olarak gösterilmiştir.

FTD: frontotemporal demans; PSP: progresif supranükleer paralizi; LCD:Lewy cisimcikli demans; KBS: kortikobazal sendrom; PHD: Parkinson hastalığı demansı; PKA: posterior kortikal atrofi; lvPPA: logopenik varyant primer progresif afazi

Tablo 16. Davranışsal varyant frontotemporal demans ile erken evre Alzheimer hastalığı demansı ve tüm Alzheimer hastalığı demansı grubunda görsel ölçeklerin karşılaştırılması

	dvFTD (n:10)	AHD (n:44)	p değeri*	EAHD (n:19)	p değeri**
Orbito-frontal	1,25 (0,0-3,0)	1,0 (0,0-2,5)	0,01	1,0 (0,0-1,0)	0,02
Anterior singulat	1,25 (0,0-3,0)	1,0 (0,0-2,5)	0,11	1,0 (0,0-2,5)	0,03
Fronto-insula	1,75 (1,0-3,0)	1,5 (0,0-3,0)	0,54	1,5 (0,0-2,0)	0,11
Anterior temporal	1,5 (1,0-3,0)	2,0 (0,0-3,0)	0,69	1,0 (0,0-3,0)	0,69
Medial temporal	2,25 (0,0-4,0)	2,0 (0,0-4,0)	0,53	2,0 (0,0-4,0)	0,59
Kollateral sulkus	1,25 (0,0-3,0)	1,5 (0,0-3,0)	0,56	1,0 (0,0-2,5)	0,34
Oksipito-temporal sulkus	1,75 (0,0-3,0)	1,5 (0,0-3,0)	0,52	1,5 (0,0-3,0)	0,54
İnferior temporal sulkus	1,25 (0,5-3,0)	1,0 (0,0-2,5)	0,46	1,0 (0,0-2,0)	0,35
Superior temporal sulkus	1,5 (0,5-3,0)	1,5 (1,0-3,0)	0,89	1,5 (1,0-3,0)	0,61
Posterior	1 (0,0-2,5)	2,0 (0,5-3,0)	0,07	1,5 (0,5-3,0)	0,31
Ventriküler sistem	1,75 (0,0-3,0)	1,5 (0,0-3,0)	0,88	1,5 (0,5-3,0)	0,66
Fazekas-derin	0,5 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-3,0)	0,08	1,0 (0,0-3,0)	0,20
Fazekas-periventriküler	1,5 (0,0-3,0)	1,0 (0,0-3,0)	0,82	1,0 (0,0-3,0)	0,54
Toplam Skor	38,5 (11,0-65,0)	35,0 (14,0-61,0)	0,56	32,0 (14,0-59,0)	0,26

Değerler ortalama (standart sapma) olarak gösterilmiştir.

P değeri* davranışsal varyant frontotemporal demans ile tüm Alzheimer hastalığı demansı grubu arasındaki karşılaştırmaların Wilcoxon's rank sum test sonuçlarından elde edilmiştir.

p değeri** davranışsal varyant frontotemporal demans ile erken evre Alzheimer hastalığı demansı grubu arasındaki karşılaştırmaların Wilcoxon's rank sum test sonuçlarından elde edilmiştir.

dvFTD: davranışsal varyant frontotemporal demans; AHD: Alzheimer hastalığı demansı; EAHD: erken evre Alzheimer hastalığı demansı.

6. TARTIŞMA

6.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri ve Gruplar Arasındaki Farkların Değerlendirilmesi

Örneklemimizdeki olguların ortalama yaşı $62,18 \pm 8,73$ idi. Kognitif bozukluğu olan bireylerin semptomlarının başlangıç yaşı ortalama $58,95 \pm 8,92$ idi. Örneklemimizin çoğunluğu (%60,4) 65 yaş altı olgulardan oluşmakta olup bunun kliniğimizin referans merkezi olması ve genç başlangıçlı demans hastalarının da örneklemimiz içinde temsil edilmesinden dolayı olduğu düşünülmüştür.

Hastalık evresinin atrofi ile olan ilişkisi bilinmektedir. Bu nedenle bu faktörler sonuçlarımız üzerinde etki etme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle çalışma içinde bu etkileri nötralize etmek üzere bazı önemler alınmıştır. Bunlardan birisi her ne kadar genç başlangıçlı AH hastalarının örneklemimizde olmasından dolayı AHD ile dvFTD arasında yaş açısından anlamlı fark görülme de CDR skorunun dvFTD’de AHD’ye göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu nedenle demans şiddetinin bu atrofilere olan katkısı dışlanamayacağından dvFTD hastaları erken evre AHD ile ayrı olarak karşılaştırılmıştır.

Atrofi üzerine etkisi net şekilde bilinen faktörlerin başında yaş gelmektedir. Örneklemimizde yaş açısından gruplar arasında fark olmaması yaş faktörünü grup bazında bir faktör olmaktan çıkarıp çıkarımlarımız açısından bir avantaj sağlamaktadır. Semptom süresi erken evre ve orta-ileri AHD’de HKB-NONAHİ’ye göre daha uzunken HKB-AHİ’ye göre anlamlı fark yoktu.

Eğitim süresi HKB-AHİ grubunda EAHD ve OİAHD’ye göre daha fazlaydı. Eğitim yılının kognitif rezerv ile ilişkili olduğu ve kognitif rezervin HKB’den AHD’ye dönüşüme kadar geçen süreyi etkileyebileceği gösterilmiştir (128). Örneklemimizde HKB-AHİ ile erken evre AHD arasında semptom süresi açısından fark olmamasına rağmen eğitim yılları arasındaki farkın düşük kognitif rezerv, dolayısıyla erken demans dönüşümü ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

6.2. Görsel Ölçekler ve Beyin Omurilik Sıvısı Biyobelirteçleri Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi

Nöropatoloji ve PET çalışmaları AHD’de amiloidin neokorteks boyunca yaygın ve simetrik bir şekilde biriktiğini, birikim yükü ve topografik dağılımı ile klinik sunumlar arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir (65, 94). Aynı zamanda A β patolojisinin AHD’de nörodejenerasyon ile ilişkisinin zayıf olduğuna dair veriler mevcuttur (129). Patolojik tau birikiminin ise kognitif bozukluğun şiddetiyle, birikim topografisinin ise klinik sunumla ilişkili olduğu gösterilmiştir (72, 130). Mevcut veriler ışığında AHD’de biyobelirteç modellemeleri önerilmiş, özellikle erken başlangıçlı AHD’de A β ’nın öncelikle birikim gösterdiği, nöronal disfonksiyona yol açtığı ve nöronal dejenerasyona yol açan patolojik süreci hızlandırdığı, sonradan eklenen tau’nun ise nöronal dejenerasyonun esas itici gücü oluşturduğu öne sürülmüştür (131). Ancak ileri yaş başlangıçlı AHD’de farklı modellemeler olabileceği, bunlara göre tau ve diğer nörodejenerasyon ilişkili proteinlerin A β ’dan önce birikim gösterebileceği de öne sürülmüştür (131). Uzunlamasına yapılan AHD’nin farklı başlangıç evreleri ve klinik sunumlarındaki atrofi örüntüleri ile BOS biyobelirteçlerinin ilişkisinin incelendiği Freesurfer temelli bir çalışmada gri madde atrofisi ile fosfo-tau ve total-tau arasında ilişki bulunmazken, A β ile bu ilişki gösterilebilmiştir (132). Erken başlangıçlı AHD hastalarının incelendiği Freesurfer temelli uzunlamasına başka bir çalışmada ise erken başlangıçlı AHD hastalarında daha başlangıçtan itibaren hippokampus, amigdala ve posterior kortekslerde atrofi varlığı gösterilmiş, erken başlangıçlı AHD’de başlangıçtaki yüksek A β ’nın daha fazla kortikal atrofiyi, yüksek total-tau’nun ise daha fazla subkortikal atrofiyi öngördüğü gösterilmiştir. Fosfo-tau ile ise korelasyon bulunamamıştır (133). Biz de çalışmamızda total-tau’nun AHD’nin yayılım topografisi ile ilişkili olabilecek temporal bölge, posterior bölge ayrıca anterior singulat bölge atrofisi ile pozitif korelasyonunu göstermiş durumdayız. Fosfo-tau ile korelasyonlar incelendiğinde, total-tau’ya göre daha zayıf ve az olmakla beraber yine temporal bölge ve posterior bölge atrofisi ile fosfo-tau’nun pozitif olarak 50örele olabileceğini gösterdik. A β ile ise tau proteinine göre daha fazla bölgede, temporal ve frontal bölgelerde yaygın bir şekilde atrofi ile negatif korelasyonu olabileceğini gösterdik. Çalışmamızdaki veriler BOS biyobelirteçleri olan tüm grubu temsil etmekte olup heterojen bir grubu kapsamaktadır. AH ilintili HKB ve AHD grubun yarısını oluşturmakta ayrıca kontroller, AH ile muhtemel ilintisiz HKB ve AHD dışındaki demanslar da diğer yarısını oluşturmaktadır. Ayrıca grubumuzda erken başlangıçlı olgular ve geç başlangıçlı olgular bir arada bulunmaktadır. Zira hastalığa eğilim yaratan farklı

etkenler, etyolojik sebepler ve başlangıç yaşının atrofiye olan katkısı bu durumda göz ardı edilememektedir. Ancak çalışmamız literatürde de tanımlandığı üzere BOS biyobelirteçleri ile atrofi ilişkilerinin farklılık gösterebileceğini ve A β ile atrofi ilişkisini inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır.

6.3. Görsel Ölçeklerin Değerlendiriciler Arası Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi

Literatürde görsel ölçeklerin kullanıldığı değişik çalışmalarda güvenilirlik değerlendirilmiş ve raporlanmıştır. Ancak bu çalışmalarda farklı gruplar, farklı istatistiksel yöntemler uygulanmış olup standart bir yaklaşım yoktur. Bizim çalışmamızda literatürde daha önce tanımlanmış görsel ölçeklerde (orbito-frontal atrofi, anterior singulat atrofi, fronto-insuler atrofi, medial temporal atrofi, anterior temporal atrofi, posterior atrofi) güvenilirliğin $\geq 0,73$ olduğu görülmüş, benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında sonuçların benzer ve güvenilir olduğu görülmüştür (4, 124, 134). Bunların içinde ise klinik pratikte sık kullandığımız MTA ölçeğinin en yüksek güvenilirliğe sahip olduğu görülmüştür (sağ MTA 0,92 [0,87-0,95]; sol MTA 0,90 [0,85-0,94]). Bu çalışma ile tanımı yapılan ölçeklerden sol “inferior temporal sulkus” skorlamasının güvenilirliğinin 0,56 (0,41-0,70) değeri ile en düşük olduğu görülmüş, bunun sulkusun anatomik olarak bulunmasındaki zorluktan ve tecrübe azlığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ancak sağ inferior temporal sulkus ile diğer yeni tanımlanan ölçeklerde güvenilirlik $\geq 0,71$ saptanmıştır. Bunların içinde ise kollateral sulkusun, klinikte sık kullandığımız MTA ölçeğine yakın ve iyi bir güvenilirliğe sahip olduğu görülmüştür (sağ KS 0,90 [0,84-0,94]; sol KS 0,84 [0,76-0,90]). Bu sonuçlar bize inferior temporal sulkus dışındaki ölçeklerin klinikte güvenle uygulanabileceğini göstermiştir.

6.4. Görsel Ölçekler ve Gruplar Arasındaki Karşılaştırmaların Değerlendirilmesi

Kognitif bozukluğa yol açan, başta AHD olmak üzere nörodejeneratif hastalıkların demans aşamasından önce hafif kognitif bozukluktan itibaren tanınması, gerek mekanizma temelli tedavilere hasta seçimi, gerekse de progresyonun ön görülmesi açısından her geçen gün daha fazla önem arz etmektedir. Bu sebeple hastalığın erken aşamalarından itibaren çeşitli biyobelirteçler ve hatta birden fazla biyobelirtecın kombinasyonu ile altta yatan patoloji ve progresyon tahmin edilmeye çalışılmaktadır. AHD’de, beyin omurilik sıvısındaki amiloid biyobelirtecının asemptomatik aşamada en erken saptanabilen değişiklik olduğu,

HKB aşamasında platoya ulaştığı, sonrasında nörodejenerasyon ve nöronal hasar biyobelirteçleri olarak BOS'ta tau artışı ve yapısal MRG değişikliklerinin görülmeye başladığı ve demans aşamasına doğru yapısal atrofinin daha da arttığı düşünülmektedir (49). Amiloid birikiminin bu sürecin başlangıcını temsil ettiği, sonrasında demansa kadar geçen sürenin kognitif rezerv ve dayanıklılık gibi kişisel faktörlere bağlı olabileceği öne sürülmüştür (49). Yapısal MRG değişikliklerinin kognitif bozuklukla yakın ilişkili olduğu ve Braak'ın tanımladığı nörofibriler yumak patolojisine benzer şekilde öncelikle medial temporal limbik alanlardan başlayarak komşu limbik ve paralimbik alanlara ve daha sonra da izokortikal assosiasyon kortekslerine yayıldığı gösterilmiştir (93, 94). Bu sebeple çalışmamızda HKB olan bireyler altta yatan AH patolojisiyle ilintili olup olmamasına göre HKB-NONAHİ ve HKB-AHİ olarak, AHD ise erken ve orta-ileri evre olarak gruplanmış ve altta yatan muhtemel AH patolojisinin varlığı ve kognitif bozukluğun şiddetinin yapısal atrofi tarzlarını nasıl etkilediğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

İncelenen ölçeklerde, kontrol grubu ve HKB-NONAHİ grubunun atrofi ölçek skorlarının farklılık göstermediği, HKB-AHİ aşamasından itibaren ise kognitif bozukluğun şiddetiyle atrofinin gittikçe arttığı gözlenmiştir. HKB etyolojisi heterojen bir tablo olup, çeşitli patolojilere bağlı ortaya çıkmaktadır. Bir çalışmaya göre HKB hastalarının yaklaşık yarısının Alzheimer hastalığı patolojisi, %10-15'inin diğer nörodejeneratif patolojileri gösterdiği %35-40'ının ise nörodejeneratif bir patoloji göstermediği bildirilmiştir (135, 136). Yapılan amiloid PET çalışmaları, amiloid birikimi olan HKB hastalarının çoğunun AHD'ye dönüştüğünü, negatif olanların ise nadiren dönüşüm gösterdiğini göstermiştir (137, 138). Aynı şekilde HKB hastalarından demansa progresyon gösterenlerin BOS amiloid düzeyinin göstermeyenlerden daha düşük olduğu bildirilmiştir (139, 140). Çalışmamızda HKB-NONAHİ olarak gruplanan BOS amiloid düzeyi normal olan ya da BOS biyobelirteçleri olmayan bu grubun daha çok stabil olan yani demans dönüşüm riski düşük olan HKB olgularını içerdiği, bu sebeple atrofi ölçeklerinin kontrol grubundan farklı olmadığı düşünülmüştür. Nitekim, literatürde HKB olan bireylerin uzunlamasına izleminde AHD'ye dönüşüm gösterenler ve göstermeyenler (stabil kalanlar) incelendiğinde, stabil kalanların atrofi tarzlarının dönüşüm gösterenlerden farklı olduğu ve sağlıklı kontrollerinkine benzer bir tarz gösterdiği görülmüştür (141-143).

Klinikte en çok kullanılan görsel ölçeklerden biri MTA olup, AHD'yi kontrollerden ayırmada %81 duyarlılık ve %67 özgüllükle kullanılabildiği gösterilmiştir (87). Aynı

zamanda görsel ölçeklerle yapılan çalışmalar MTA'nın HKB olan hastalarda demansa dönüşümü iyi bir şekilde öngörebildiğini göstermiştir. (5, 144, 145). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak MTA skorunun Alzheimer hastalığı sürekliliği içinde yer alan HKB-AHİ, erken ve orta evre AHD gruplarında normaller ve HKB-NONAHİ'ye göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür.

İlgi alanı (region of interest – ROI) yaklaşımı kullanan volümetrik çalışmalarda entorhinal korteks ve hipokampustaki atrofinin normallere göre AHD ve HKB'de daha fazla olduğu gösterilmiştir (146, 147). Özellikle de uzunlamasına yapılan çalışmalar AHD'ye dönüşüm gösteren HKB'lerde, entorhinal korteks, hippocampus, anterior singulatin anlamlı olarak atrofik ve superior temporal sulkusun da anlamlı olarak geniş (146-148) olduğunu göstermiştir. Biz de bu verilerle uyumlu olacak şekilde MTA ile beraber bir diğer medial temporal lob yapısı olan entorhinal korteksin atrofisini gösteren kollateral sulkusun genişlediğini göstermiş durumdayız. Buna karşın hipokampal atrofi AHD'ye özgü bir bulgu olmayıp diğer nörodejeneratif demanslar (90, 149, 150) ve normal yaşlanmada (151, 152) da görülebilmekte ve dahi erken başlangıçlı AHD'de medial temporal atrofi saptanılmayabilmektedir (100). Bu sebeple ek ölçekler kullanılarak ayırım için sensitivite ve spesifisitenin artırılması sağlanmaya çalışılmıştır (153, 154).

Biz de çalışmamızda MTA ile eş zamanlı olarak kollateral sulkus genişliğini değerlendirmenin AHD'nin en erken dönemine tekabül eden prodromal AH dönemini belirlemede, tek başına MTA skoruna göre çok daha duyarlı olduğunu gösterdik. Bu bulgumuz klinisyenlerin bu erken AH dönemini belirlemek için bu iki medial temporal lob yapısını değerlendirmesinin çok daha yararlı bir yöntem olduğunu düşündürmektedir.

Ayrıca çalışmamızda incelediğimiz temporal bölgedeki diğer sulkusların (kollateral sulkus, oksipito-temporal sulkus, superior temporal sulkus) HKB-AHİ aşamasından itibaren normaller ve HKB-NONAHİ'ye göre anlamlı olarak genişlediğini gördük. Sadece inferior temporal sulkus normallere göre HKB-AHİ'de daha genişlemiş olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. Daha önce bu sulkusları değerlendiren herhangi bir görsel ölçek tanımlanmamış olmakla beraber voksel temelli ve freesurfer temelli çalışmalarda parahipokampal girus (155), fusiform girus (Whitwell et al., 2008; Bozzali et al., 2006), entorhinal korteks (Whitwell et al., 2008; Baron et al., 2001; Bozzali et al., 2006), inferior temporal girus (155), orta temporal girus (155), superior temporal girus (155) bölgelerinde HKB ve/veya AHD

grubunda normallere göre daha fazla atrofi gösterilmiştir. Sulkusların genişlemesinin, komşu kortikal bölgelerin incilmesi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu (156, 157), aynı zamanda görsel atrofi ölçeklerinin gri madde volümüyle 54örele olduğu daha önce gösterilmiştir (4). Çalışmamızda bulduğumuz diğer temporal sulkal atrofilerin daha önce volumetrik ölçümlerle tanımlanmış bu kortikal atrofi ya da gri madde kaybı ile uyumlu olabileceği düşünülmüştür. Inferior temporal sulkus HKB-AHI'de her ne kadar normallere göre daha geniş olsa da istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Burada etkenin inferior temporal sulkus ölçeğinin değerlendirmesinin güçlüğünden kaynaklanmış olabileceği gibi inferior temporal sulkusun daha fazla varyasyon göstermesi olabileceği düşünülmüştür.

Görsel ölçekle değerlendirilen bu temporal atrofilerin ROC analizi de HKB-AHI ve AH demans evreleri ile HKB-NONAHİ ve normaller arasında tüm ölçeklerde AUC değerlerinin 0,77'in üzerinde olduğunu, bunlar içinde de en yüksek değere MTA (sağ MTA 0,87 (%95 CI:0,80-0,93) ve sol MTA 0,87 (%95 güven aralığı: 0,81-0,94)) skorunun sahip olduğunu göstermiştir. Kollateral sulkusun ise (sol kollateral sulkus 0,85 (%95 güven aralığı: 0,79-0,92) ve sağ kollateral sulkus 0,84 (%95 güven aralığı: 0,77-0,91)) MTA'ya çok yakın olduğu görülmüştür. Bu analiz bize temporal bölgede MTA ve kollateral sulkus başta olmak üzere tüm tanımlanan ölçeklerin HKB-AHI'yi normaller ve HKB-NONAHİ'den iyi bir şekilde ayırabileceğini göstermektedir.

Literatürde MTA için değişik kesme değerleri tanımlanmıştır; kontrolleri AHD'den ayırt etmek için, <75 yaşındaki hastalar için $MTA \geq 1$ 'in (sol ve sağ taraflarının ortalama puanı) ve >75 yaşındaki hastalar için $MTA \geq 1.5$ (87, 158, 159) ya da; <75 yaşındaki hastalar için sınırı $MTA \geq 1.5$ 'e, >75 yaşındaki hastalar için $MTA \geq 2$ öneren (160, 161) çalışmalar mevcuttur. Daha genç bireylerin de dahil edildiği geniş bir örnekleme ise 65 yaş altı için ≥ 1 , 65-75 yaş arasında ise ≥ 1.5 üzerinin ideal olduğu saptanmış >75 için ideal bir kesme değer elde edilememiştir (162). Aynı çalışmada aynı zamanda <65 için MTA ile global kortikal atrofi ve posterior atrofının kombine edilmesinin tanıda sensitivite ve spesifisiteyi arttırdığı gözlenmiştir (162). Bizim çalışmamızda temporal bölgedeki tüm skorlar için kesme değerlerinin ideal değerleri ≥ 1 olarak saptanmıştır. Yukarıda anılan daha yüksek değerlerden daha düşük bulunan bu değer, örneklemimizin içinde genç başlangıçlı demansların görece daha fazla olmasından dolayı ortaya çıkmış olabilir. Kesme değer ≥ 1 için örneklemdeki grubumuzda asimetrisinin olmadığı göz önüne alınarak değerlendirilen tek hemisfer skorlarına göre sağ MTA sensitivitesi %89,7 ve spesifisitesi ise %76,1; sağ

kollateral sulkusun sensitivitesi %80,9, spesifisitesi %84,5 bulunmuştur. İki skorun da beraber ≥ 1 olduğu durumlar değerlendirildiğinde ise sensitivite %80,8, spesifisite %90,1 olarak bulunmuş ve demans için beraber kullanımında ideal bir biyobelirteç olabileceği öngörülmüştür.

Temporal lob skorlarında HKB-AHİ grubuyla erken evre AHD arasında anlamlı fark bulunmazken, kollateral sulkus ve superior temporal sulkusun orta ileri AHD'de HKB-AHİ'ye göre anlamlı olarak daha geniş olduğu gözlemlenmiştir. MTA, inferior temporal sulkus ve oksipito-temporal sulkus HKB-AHİ aşamasından sonrası hastalık evrelemesinde bir fark göstermezken, kollateral sulkus ve superior temporal sulkusta bu fark görülmüştür. Dolayısıyla kollateral sulkus ve superior temporal sulkusun orta ve ileri evreyi HKB-AHİ'den ayırmakta iyi bir ölçek olabileceği düşünülmüştür.

Anterior temporal bölge, HKB-AHİ ve AHD aşamasından itibaren normallere ve HKB-NONAHİ'lere göre anlamlı olarak atrofik bulunmuştur. Literatürde görsel ölçeklerle AHD'de normallere göre anterior temporal bölgede atrofi gösterilmiştir (4). Freesurfer ile kortikal kalınlık ölçümünün incelendiği bir çalışmada çok erken evre AHD'de normallere göre bu bölgede atrofi gözlenirken yeni tanı almış AHD'de anlamlı bir atrofi gözlenmemiştir (163). Voksel temelli bir çalışmada ise demans dönüşümü gösteren HKB'lerde normallere göre anterior temporalde atrofi bulunmuştur (143). Anterior temporal bölge atrofisi özellikle semantik demansın ana radyolojik göstergesidir ve AH'de Braak evrelemesine göre tau patolojisi bu bölgeye geç dönemde (izokortikal, evre 5-6) yayılmaktadır (94). AHD aşamasında bu bölgede atrofi olması beklenebilirken, HKB aşamasında bu bölgenin atrofik bulunması yöntemsel bir sorunu da gösteriyor olabilir. Çünkü anterior temporal atrofi ölçeği tarifi gereği yalnız anterior temporal kutup (Broadman 38) bölgesi üzerinde bir skora yapmamaktadır ve kollateral sulkus, oksipito-temporal, sulkus, inferior ve superior temporal sulkusların genişlemesi de skor üzerinde belirleyicidir. Keza anterior temporal atrofisinin ROC eğrisi incelendiğinde eğri altında kalan alan sol anterior temporalde 0,89 (%95 güven aralığı: 0,83-0,95) ve sağ anterior temporalde 0,86 (%95 güven aralığı: 0,80-0,92) olarak saptanmıştır. Kesme değerleri sensitivite/spesifisite değerlerinde ≥ 1 ile sensitivite %83,8 ve spesifisite %78,9 olarak bulunmuştur. Bunun da benzer şekilde bu ölçeğin tüm temporal bölge sulkuslarını değerlendirmesinden kaynaklı iyi bir ayırım gücüne sahip olabileceği düşünülmüştür.

Posterior atrofinin MTA ile beraber AH patolojisini ön görmeye en yararlı ölçek olduğu gösterilmiş (87, 154), özellikle de erken başlangıçlı AHD’de MTA’dan daha yararlı olabileceği bildirilmiştir (100). Her ne kadar HKB hastalarında sağlıklılara kıyasla görsel ölçeklerle bir farklılık bildirilmemiş olsa da yapılan bazı voksel temelli çalışmalarda precuneus ve posterior singulat alanda atrofi bildirilmiştir (142) (143). Bizim çalışmamızda HKB hastalarında kontrol grubuna göre posterior atrofi skorları yüksek olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu durumun posterior atrofi görsel ölçeğinin posterior bölgedeki sulkusları ve korteksi eş zamanlı olarak değerlendirmesi sebebiyle kortikal ölçümlere göre daha az sensitif bir yöntem olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmamızda bu alandaki anlamlı skorlar demans evresine geçildiğinde kendini göstermiştir. Ayrıca hastalık evresi ile de bu alandaki atrofinin daha arttığını gösterecek şekilde orta- ileri AHD hastaları ile HKB-AHİ hastaları arasında da farklılık saptanmıştır. ROC analizinde eğri altında kalan sağ taraf için 0,72 (CI: 0,64-0,81) olarak bulunmuştur. Kesme değeri ≥ 1 olduğunda sensitivite %88,2 iken spesifisite %28,2; kesme değeri ≥ 2 olduğunda ise sensitivite %51,5 iken spesifisite %88,7 olarak bulunmuştur. Posterior atrofi için kesme değer sadece bir çalışmada değerlendirilmiş ve ortalama $PA \geq 1 < 65$ yaş için optimal saptanmış. Daha büyük yaş gruplarında ise ayırım yapamamıştır (162). Bizim çalışmamızda posterior atrofinin kognitif bozukluğun ileri evrelerinde belirginleştiği, HKB-AHİ aşamasında normallerden belirgin fark göstermediği gözlenmiş, değişik kesme değerlerine göre klinik kullanımda tatmin edici bir sensitivite/spesifte değeri bulunamamıştır.

Frontal bölgedeki atrofilere bakıldığında anterior singulat atrofinin erken dönemde ortaya çıktığı ve erken ve orta-ileri AHD ve HKB-AHİ’de sağlıklı kontroller ve HKB-NONAHİ’ye göre daha atrofik olduğu, HKB-AHİ ile AHD arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Fronto-insular atrofiye bakıldığında da sağlıklılara kıyasla erken ve orta-ileri AHD ve HKB-AHİ hastalarında anlamlı bir atrofi olduğu, hastalık ilerledikçe atrofinin arttığını gösterir şekilde orta-ileri evre AHD ve HKB-AHİ arasında da farklılık saptanmıştır. Orbitofrontal atrofinin göstergesi olan olfaktor sulkus genişlemesi de orta-ileri AHD ve HKB-AHİ’de sağlıklılara göre daha geniş görülmüş, erken evre AHD ile normaller arasında bu fark gözlenmemiştir. HKB-AHİ ile HKB-NON-AHİ arasında da fark mevcuttur. Frontal ölçeklerle yapılan çalışmalar yöntemsel farklılıklar ve hasta grupları açısından fark göstermektedir. Görsel ölçeklerin kullanıldığı bir çalışmada sağlıklı kontrollere göre AHD’de tüm tanımlanmış frontal skorların daha yüksek olduğu bulunmuştur (4). AHD ve HKB hastalarında frontal lobun atrofisini ele alan voksel temelli çalışmaların sistematik gözden

geçirilmesinde, AHD’de normallere göre tüm frontal kortekste, orbitofrontal kortekste, süperior-orta-inferior frontal giruslarda, anterior singulat girusta atrofi gösterilmiştir. HKB hastalarının sağlıklılar ile karşılaştırıldığı az sayıda çalışmada ise tüm frontal kortekste, anterior singulat girus, orta frontal girusta atrofi olduğu gösterilmiştir. (164). Çalışmamız, orbito-frontal bölgedeki atrofiyi yansıtan olfaktor sulkus genişlemesinin HKB-AHİ aşamasında ortaya çıksa da hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Bunun aksine Fronto-insular ve anterior singulat alanındaki atrofinin HKB-AHİ aşamasından itibaren farklılaştığı ve hastalığın şiddeti ile de ilişki gösterdiğini saptadık. Bu bulgu orbito-frontal atrofinin erken dönemde kendini belli etse de seyir içinde görsel ölçekler ile progresyonunun takip edilemeyeceğini düşündürmektedir.

Ventrikül haciminin AHD hastalarında sağlıklılar ve HKB’ye kıyasla arttığı, HKB hastalarında da özellikle AHD’ye dönüşüm gösterenlerinin sağlıklılara göre ventriküler hacim miktarında artış gösterdiği bildirilmiştir. (165, 166). Bu ventriküler genişlemenin uzunlamasına izlemlerde atrofiyle uyumlu olarak giderek arttığı (165) ve erken dönemde demans progresyonunu öngörebileceği bildirilmiştir (167). Başka bir çalışmada ise nörofibriler yumak patolojisi arttıkça ventriküler hacim miktarının genişlediği görülmüştür (168). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak AHD’de normallere göre ventriküller hacim miktarında artış vardır. Ancak her ne kadar HKB-AHİ’de anlamlılık düzeyine ulaşamayan bir artış olsa da her iki HKB grubu da sağlıklılara kıyasla anlamlı bir fark göstermemiştir. AHD’nin orta-ileri evresine göre HKB-AHİ’de daha az ventriküler genişleme görülürken erken evrede bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Literatürde bu grupları görsel olarak inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Var olan çalışmalar kantitatif ventriküler hacim ölçümlerine göre dayanmaktadır (166-168). Görsel ölçekler ise hacimsel ölçümlere göre daha kalitatif bir yöntem olduğundan farklılıkları tespit etmek güç olsa da çalışmamızda hastalık şiddeti ile ilişki gösteren bir genişleme paterni saptayabildik. Ayrıca literatürde ak madde lezyonlarının ventriküler genişleme ile ilişkili olduğuna dair veriler mevcuttur (169). Bizim de çalışmamızda ventriküler genişlemenin demans evresinde belirginleşen ak madde lezyon yoğunluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Ak madde lezyonlarının altta yatan heterojen bir patolojiyi yansıttığı düşünülmektedir. (170). Değişik çalışmalarda ilerleyen yaşla (171), vasküler risk faktörleriyle (172) veya amiloid patolojisiyle (173) ilişkisi bildirilmiştir. Kognitif bozukluk ve kognitif kötüleşmeyle ilişkili bulunan ak madde lezyonlarının aynı zamanda, demansa dönüşümü öngörebileceği de

gösterilmiştir (174). Bizim çalışmamızda kognitif bozukluğun şiddeti arttıkça ak madde lezyonlarının yoğunluğunun arttığı gözlemlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık erken ve orta-ileri AHD ile sağlıklı kontroller arasında, AHD-NONAHİ ile de orta-ileri evre AHD arasında saptanmıştır. Bu bulgular ak madde lezyonlarının kognitif bozukluğun şiddeti ve evresi korelasyon gösterdiği ve ileri evrelerde ortaya çıktığını düşündürmüştür.

Bu çalışmada tüm ölçeklerin toplamının incelendiği total skora bakıldığında normaller ve HKB-NONAHİ'ye göre HKB-AHİ ve demanslarda daha fazla olduğu görülmüş, dahası orta-ileri AHD'de HKB-AHİ'ye göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Total skorun kognitif bozukluğun şiddetiyle arttığı görülmüştür.

Çalışmamızda AH'nin en erken dönemini (prodromal) temsil eden HKB-AHİ grubu ile erken evre AH gurubu arasında fark bulunmamış ve sonuçların benzer olduğu görülmüştür. Görsel ölçeklerde farklılık ortaya çıkması orta-ileri evrede olmaktadır. Bu sonuç da görsel ölçeklerin progresyonu takip etmekten ziyade tanısal ve prediktif olarak kullanılmalarının daha rasyonel bir yaklaşım olduğunu düşündürmektedir. Progresyon takibinde ise rezolusyonu daha yüksek ve beyni global olarak inceleyebilen yöntemler olan voksel temelli ve kortikal kalınlık analizi yapan yöntemler daha ön plana çıkmaktadır. Çalışmamızın bir bulgusu da hastaların günlük yaşam aktivitelerinde bozulma olsa da görsel ölçeklerin ölçebildiği kadarı ile bir önceki aşama olan prodromal AH seviyesinde atrofiden daha fazla atrofiye sahip olmadıklarıdır. Bu sonuç AHD'ye dönüşüm gösteren HKB olgularındaki atrofinin AHD'ye benzer olduğunu gösteren çalışmalarla da uyumlu bulunmuştur (141, 143). Çalışmamızda klinik demans şiddet artışının atrofi ile tam korelasyon göstermemesinin bir sebebi de örneklem kısıtlılığı nedeni ile orta ve ileri AH hastalarının bir arada olunması olabilir.

Olfaktor sulkusun dvFTD'de AHD grubuna göre evreden bağımsız olarak anlamlı olarak daha atrofik olduğu görülmüştür. Benzer CDR skoruna sahip dvFTD ile erken evre AHD arasında ise olfaktor sulkus ile beraber anterior singulat sulkusun da dvFTD'de anlamlı olarak daha atrofik olduğu görülmüştür. Posterior atrofi ve derin bölgedeki ak madde lezyonlarının yoğunluğunun tüm AHD grubunda daha fazla olduğu, istatistiksel anlamlı olmasa da anlamlılığa yaklaştığı görülmüş, ancak erken evre AHD ile karşılaştırıldığında bu istatistiksel yakınsama ortadan kalkmıştır. Literatürde FTD ile yapılan çalışmalarda dvFTD'de anterior singulat, fronto-insula ve orbito-frontal bölgenin atrofiye uğradığı gösterilmiştir (124, 125). Ayrıca AHD ile dvFTD'yi karşılaştıran bir çalışma orbito-frontal bölgenin

atrofinin dvFTD ile AHD arasındaki ayırmda en güçlü ölçek olduunu göstermiştir (102). Harper ve arkadaşları ise patoloji ile konfirme ettikleri demanslı bireylerin görsel ölçeklerinin değerlendirildiği çalışmada FTD’de patolojik alt gruplara göre ayırmda uygun ölçekler tanımlamalarına rağmen tüm FTD grubu için tek iyi bir ölçek gösterememişler, ancak FTD ve AHD ayırmda posterior atrofinin AHD’de daha fazla olduunu göstermişlerdir (4). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak olfaktor sulkusun evreden bağımsız olarak FTD ve AHD ayırmda en güvenilir ölçek olarak olduğı görülmüştür. Anterior singulat sulkusun yalnızca erken evrelerde FTD’de daha atrofik olmasının sebebinin karşılaştırılan gruplardaki sayı farklarından kaynaklanabileceği gibi AHD’nin orta ileri evresinden itibaren anterior singulat bölgenin atrofinin belirginleştii ve geç aşamalarda FTD’den ayırmda yararlı olmayabileceği de düşünülmüştür. Posterior atrofinin tüm AHD grubunda dvFTD’ye göre atrofikken, erken evre AHD’de olmaması, daha önce de tartışıldığı gibi posterior atrofinin AHD’nin orta-ileri evresinden itibaren belirgin atrofiye uğramasının sonucu olduğı düşünülmüştür. Ak madde bozukluğunun derin bölgede erken evre AHD’de belirgin farklı değilken orta-ileri evre AHD’de artmasıyla dvFTD’ye göre anlamlı yoğunluğa yaklaşması ak madde bozukluğunun etyolojik patolojiden ziyade kognitif bozukluğun şiddetiyle ilgili olabileceğini düşündürmüştür.

6.5. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

Çalışmamızın güçlü yönleri, hafif kognitif bozukluk ve AHD’nin erken aşamalarında MRG atrofi tarzlarının incelenmesine, hafif kognitif bozukluğun BOS biyobelirteçlerine göre AH ilintili ve ilintisiz olarak gruplanarak farklarının araştırılmasına, AHD’nin klinik şiddetinin artmasının atrofi tarzı üzerinde etkisinin incelenmesine, tanıya kör değerlendiriciler arasında görsel ölçeklerin güvenilirliğinin karşılaştırılmasına olanak sağlamasıdır. Ayrıca temporal bölgede atrofinin gelişimini daha hassas olarak incelemeye olanak veren yeni ölçeklerin kullanılması çalışmanın güçlü yönleri arasındadır. Çalışmanın kısıtlılıkları, olguların retrospektif olarak incelenmiş olması dolayısıyla, hastaların kognitif bozukluk progresyonları hakkında kesin bilgi sahibi olunamaması, sayı kısıtlılığından dolayı orta ve ileri AHD hastalarının aynı grupta değerlendirilmiş olması sayılabilir. Bu tanımlanmış atrofi tarzlarının örneklemdeki yaş grubunda geçerli olması, farklı yaş gruplarının incelenmemiş olması da çalışmanın bir kısıtlılığıdır. Bir diğer nokta da örneklemimizde dvFTD dışı diğer demans hastalarının temsilinin çok az olmasıdır. Bu nedenle bulduğumuz bulguların AH ve dvFTD dışı nörodejeneratif demanslarda da geçerli olup olmadığını gösterememiş durumdayız.

7. SONUÇ VE ÇIKARIMLAR

Literatürde hafif kognitif bozuklukta pek çok görsel ölçeğin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma yapısal görsel ölçeklerin hafif kognitif bozukluğun muhtemel AH ilintili olan grubunu olmayanlardan ve kontrollerden ayırmada kullanılabileceğini göstermiştir. Amiloid patolojisi varlığında HKB’de temporal ve frontal bölgedeki ölçeklerde normallerden daha şiddetli bir atrofi olduğu gösterilmiştir. Bu durum kognitif yakınması olup HKB teşhis ettiğimiz bireylerde yapısal MRG’de temporal ve frontal bölgedeki ölçeklerde bu atrofilerin görülmesinin demans dönüşümü açısından riskli grupta olduklarını, bu olguları daha yakından takip etmenin ve mümkünse BOS biyobelirteçlerinin incelenmesi gerekliliğini göstermiştir. Bu olguların demans öncesi evrede tanınması, kullanıma girecek ve günümüzde hali hazırda kullanılan aducanumab gibi AH patolojisine yönelik ilaçların bu bireylerde erken tedaviye imkân sağlaması açısından önemlidir.

Özellikle iki medial temporal atrofi ölçeği olan MTA ile kollateral sulkusun beraber değerlendirilmesinin çalışma grubumuzu temsil eden hasta grubunda kabul edilebilir sınırlarda bir duyarlılık ve özgüllük sağladığı görülmüştür.

Demans alt gruplarından dvFTD ve AHD ayırımında en değerli ölçeğin orbito-frontal bölge atrofisini gösteren olfaktor sulkus olduğu görülmüş ve bu demansların ayırımında klinik evreden bağımsız olarak kullanılabileceği görülmüştür.

Sonuç olarak bu çalışma, tanımlanan görsel ölçeklerin, özel teknik ve bilgi gereksinimi olmadan, çoğu merkezde rutin çekime dahil edilen 3 boyutlu T1 içeren MRG’lerde ve geniş hasta gruplarına, basit ve güvenilir bir şekilde uygulanabileceğini göstermiştir. Dahası tanı ve progresyon açısından bu ölçeklerin klinik pratik kullanımda oldukça değerli bilgiler verebileceği görülmüştür.

Bu yapısal ölçeklerle farklı yaş gruplarında, geniş hasta örneklemelerinde, kognitif bozukluğun şiddeti, laboratuvar ve klinik bulgularla, atrofi tarzlarını ve zaman içinde değişiminin ilişkisini inceleyen uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Gürvit H. İTF Nöroloji, Kognitif bozukluklar ve demans sendromu 2020.
2. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163(18):2219-29.
3. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(4):203-12.
4. Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, Scheltens P, O'Brien JT, Bouwman F, et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain*. 2016;139(Pt 4):1211-25.
5. Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2004;63(1):94-100.
6. Lehmann M, Koedam EL, Barnes J, Bartlett JW, Barkhof F, Wattjes MP, et al. Visual ratings of atrophy in MCI: prediction of conversion and relationship with CSF biomarkers. *Neurobiol Aging*. 2013;34(1):73-82.
7. Clarfield AM. The Decreasing Prevalence of Reversible Dementias: An Updated Meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(18):2219-29.
8. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):844-52.
9. Jessen F, Wiese B, Bachmann C, Eifflaender-Gorfer S, Haller F, Kölsch H, et al. Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(4):414-22.
10. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009;66(12):1447-55.
11. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256(3):183-94.
12. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270-9.
13. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, Pankratz VS, Christianson TJ, et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*. 2014;82(4):317-25.
14. Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, Jasielec MS, Hassenstab J, Grant EA, et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(10):957-65.

15. Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, Donohue MC, Gamst AC, Harvey DJ, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology*. 2010;74(3):201-9.
16. Principles of behavioral and cognitive neurology, 2nd ed. Mesulam MM, editor. New York, NY, US: Oxford University Press; 2000. xviii, 540-xviii, p.
17. Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, McAninch EA, Wilson RS, Evans DA. Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060). *Alzheimers Dement*. 2021.
18. Feldman H, Woodward M. The staging and assessment of moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65:S10-S7.
19. Wang HF, Tan L, Cao L, Zhu XC, Jiang T, Tan MS, et al. Application of the IWG-2 Diagnostic Criteria for Alzheimer's Disease to the ADNI. *J Alzheimers Dis*. 2016;51(1):227-36.
20. Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*. 2007;130(Pt 10):2636-45.
21. Renner JA, Burns JM, Hou CE, McKeel DW, Jr., Storandt M, Morris JC. Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. *Neurology*. 2004;63(7):1175-80.
22. Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, Rogalski E, Léger GC, Rademaker A, et al. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2008;63(6):709-19.
23. Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol*. 1988;45(7):789-93.
24. Whitwell JL, Jack CR, Jr., Kantarci K, Weigand SD, Boeve BF, Knopman DS, et al. Imaging correlates of posterior cortical atrophy. *Neurobiol Aging*. 2007;28(7):1051-61.
25. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004;55(3):335-46.
26. Madhavan A, Whitwell JL, Weigand SD, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, et al. FDG PET and MRI in logopenic primary progressive aphasia versus dementia of the Alzheimer's type. *PLoS One*. 2013;8(4):e62471.
27. Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1999;56(10):1233-9.
28. de Souza LC, Bertoux M, Funkiewiez A, Samri D, Azuar C, Habert MO, et al. Frontal presentation of Alzheimer's disease: a series of patients with biological evidence by CSF biomarkers. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(1):66-74.
29. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9.
30. Mesulam M-M. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of Neurology*. 1982;11(6):592-8.
31. Mesulam M-M. Primary progressive aphasia—differentiation from Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. 1987;22(4):533-4.

32. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51(6):1546-54.
33. Knopman DS, Petersen RC, Edland SD, Cha RH, Rocca WA. The incidence of frontotemporal lobar degeneration in Rochester, Minnesota, 1990 through 1994. *Neurology*. 2004;62(3):506-8.
34. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. 1998;51(6):1546-54.
35. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;59(7):1077-9.
36. Piguet O, Hodges JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia: an update. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(1):10-8.
37. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovcsa J, Uphill J, Reiman D, Beck J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2009;73(18):1451-6.
38. Le Ber I. Genetics of frontotemporal lobar degeneration: an up-date and diagnosis algorithm. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169(10):811-9.
39. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72(2):245-56.
40. Rademakers R, Neumann M, Mackenzie IR. Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(8):423-34.
41. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100.
42. Reich SG, Grill SE. Corticobasal degeneration. *Curr Treat Options Neurol*. 2009;11(3):179-85.
43. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013;80(5):496-503.
44. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord*. 2017;32(6):853-64.
45. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol*. 2009;8(3):270-9.
46. Millar D, Griffiths P, Zernansky AJ, Burn DJ. Characterizing behavioral and cognitive dysexecutive changes in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2006;21(2):199-207.
47. Aarsland D, Litvan I, Larsen JP. Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13(1):42-9.
48. Josephs KA, Duffy JR. Apraxia of speech and nonfluent aphasia: a new clinical marker for corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol*. 2008;21(6):688-92.
49. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119-28.

50. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):280-92.
51. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-62.
52. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt HC, Riemenschneider M, De Deyn PP, et al. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology.* 1999;52(8):1555-62.
53. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol.* 2006;5(3):228-34.
54. Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frölich L, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage.* 2002;17(1):302-16.
55. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N, et al. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med.* 2000;41(11):1920-8.
56. Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology.* 2003;60(8):1374-7.
57. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain.* 2007;130(Pt 10):2616-35.
58. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin.* 2017;35(2):339-74.
59. Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol.* 2001;50(3):358-65.
60. Lim SM, Katsifis A, Villemagne VL, Best R, Jones G, Saling M, et al. The 18F-FDG PET cingulate island sign and comparison to 123I-beta-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med.* 2009;50(10):1638-45.
61. Eidelberg D, Dhawan V, Moeller JR, Sidtis JJ, Ginos JZ, Strother SC, et al. The metabolic landscape of cortico-basal ganglionic degeneration: regional asymmetries studied with positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54(10):856-62.
62. van Waarde A, Marcolini S, de Deyn PP, Dierckx RAJO. PET Agents in Dementia: An Overview. *Seminars in Nuclear Medicine.* 2021;51(3):196-229.
63. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 2004;55(3):306-19.
64. Jack CR, Jr., Barrio JR, Kepe V. Cerebral amyloid PET imaging in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2013;126(5):643-57.
65. Lehmann M, Ghosh PM, Madison C, Laforce R, Jr., Corbetta-Rastelli C, Weiner MW, et al. Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Brain.* 2013;136(Pt 3):844-58.

66. Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*. 2006;129(Pt 11):2856-66.
67. Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, Kornak J, Furst AJ, Agarwal N, et al. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLT. *Neurology*. 2011;77(23):2034-42.
68. Kantarci K, Lowe VJ, Boeve BF, Weigand SD, Senjem ML, Przybelski SA, et al. Multimodality imaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging*. 2012;33(9):2091-105.
69. Edison P, Rowe CC, Rinne JO, Ng S, Ahmed I, Kemppainen N, et al. Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(12):1331-8.
70. Brier M, Gordon B, Friedrichsen K, McCarthy J, Stern A, Christensen J, et al. Tau and A imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimers disease. *Science Translational Medicine*. 2016;8:338ra66-ra66.
71. Aschenbrenner AJ, Gordon BA, Benzinger TLS, Morris JC, Hassenstab JJ. Influence of tau PET, amyloid PET, and hippocampal volume on cognition in Alzheimer disease. *Neurology*. 2018;91(9):e859-e66.
72. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, Lockhart SN, Ayakta N, Baker SL, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain*. 2016;139(Pt 5):1551-67.
73. Rowley PA, Samsonov AA, Betthausen TJ, Pirasteh A, Johnson SC, Eisenmenger LB. Amyloid and Tau PET Imaging of Alzheimer Disease and Other Neurodegenerative Conditions. *Semin Ultrasound CT MR*. 2020;41(6):572-83.
74. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*. 1994;66(1):259-67.
75. Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*. 2008;44(8):1105-32.
76. Schmahmann JD, Pandya DN, Wang R, Dai G, D'Arceuil HE, de Crespigny AJ, et al. Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*. 2007;130(Pt 3):630-53.
77. Oishi K, Lyketsos CG. Alzheimer's disease and the fornix. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:241.
78. Von Der Heide RJ, Skipper LM, Klobusicky E, Olson IR. Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain*. 2013;136(Pt 6):1692-707.
79. Catani M, Mesulam M. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex*. 2008;44(8):953-61.
80. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(13):4637-42.
81. Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ, Morris JC, Head D, Wang S, et al. Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry*. 2010;67(6):584-7.

82. Sheline YI, Morris JC, Snyder AZ, Price JL, Yan Z, D'Angelo G, et al. APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF Abeta42. *J Neurosci*. 2010;30(50):17035-40.
83. Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, Growdon ME, Jang JY, Rabinovici GD, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2010;133(Pt 5):1352-67.
84. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*. 2009;62(1):42-52.
85. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1143-53.
86. Chui H, Zhang Q. Evaluation of dementia: A systematic study of the usefulness of the American Academy of Neurology's Practice Parameters. *Neurology*. 1997;49(4):925-35.
87. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(10):967-72.
88. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6(8):734-46.
89. Zakzanis KK, Graham SJ, Campbell Z. A meta-analysis of structural and functional brain imaging in dementia of the Alzheimer's type: a neuroimaging profile. *Neuropsychol Rev*. 2003;13(1):1-18.
90. Frisoni GB, Laakso MP, Beltramello A, Geroldi C, Bianchetti A, Soininen H, et al. Hippocampal and entorhinal cortex atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*. 1999;52(1):91-100.
91. Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*. 2000;55(4):484-89.
92. Jack CR, Dickson DW, Parisi JE, Xu YC, Cha RH, O'Brien PC, et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*. 2002;58(5):750-7.
93. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, et al. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*. 2007;130(Pt 7):1777-86.
94. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239-59.
95. Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA, Fox N, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol*. 2011;21(12):2618-25.
96. Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schuff N, Weiner M, et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology*. 2002;58(2):198-208.

97. Mummery CJ, Patterson K, Price CJ, Ashburner J, Frackowiak RS, Hodges JR. A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Ann Neurol.* 2000;47(1):36-45.
98. Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, Ogar J, Dronkers NF, Marcone A, et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology.* 2008;71(16):1227-34.
99. Jones BF, Barnes J, Uylings HB, Fox NC, Frost C, Witter MP, et al. Differential regional atrophy of the cingulate gyrus in Alzheimer disease: a volumetric MRI study. *Cereb Cortex.* 2006;16(12):1701-8.
100. Lehmann M, Koedam EL, Barnes J, Bartlett JW, Ryan NS, Pijnenburg YA, et al. Posterior cerebral atrophy in the absence of medial temporal lobe atrophy in pathologically-confirmed Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2012;33(3):627.e1-.e12.
101. Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol.* 2010;9(8):793-806.
102. Hornberger M, Savage S, Hsieh S, Mioshi E, Piguet O, Hodges JR. Orbitofrontal dysfunction discriminates behavioral variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30(6):547-52.
103. Ballmaier M, O'Brien JT, Burton EJ, Thompson PM, Rex DE, Narr KL, et al. Comparing gray matter loss profiles between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using cortical pattern matching: diagnosis and gender effects. *Neuroimage.* 2004;23(1):325-35.
104. Whitwell JL, Weigand SD, Shiung MM, Boeve BF, Ferman TJ, Smith GE, et al. Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. *Brain.* 2007;130(Pt 3):708-19.
105. van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, Verdelho A, Madureira S, Pantoni L, et al. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke.* 2005;36(10):2116-20.
106. Boxer AL, Geschwind MD, Belfor N, Gorno-Tempini ML, Schauer GF, Miller BL, et al. Patterns of Brain Atrophy That Differentiate Corticobasal Degeneration Syndrome From Progressive Supranuclear Palsy. *Archives of Neurology.* 2006;63(1):81-6.
107. Kato N, Arai K, Hattori T. Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci.* 2003;210(1-2):57-60.
108. La Joie R, Perrotin A, Barré L, Hommet C, Mézenge F, Ibazizene M, et al. Region-specific hierarchy between atrophy, hypometabolism, and β -amyloid (A β) load in Alzheimer's disease dementia. *J Neurosci.* 2012;32(46):16265-73.
109. Miller MI, Younes L, Ratnanather JT, Brown T, Trinh H, Lee DS, et al. Amygdalar atrophy in symptomatic Alzheimer's disease based on diffeomorphometry: the BIOCARD cohort. *Neurobiol Aging.* 2015;36 Suppl 1:S3-s10.
110. Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, Khandji A, De Santi S, Segal S, et al. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology.* 2007;68(11):828-36.
111. Kulason S, Xu E, Tward DJ, Bakker A, Albert M, Younes L, et al. Entorhinal and Transentorhinal Atrophy in Preclinical Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience.* 2020;14(804).

112. Miller MI, Younes L, Ratnanather JT, Brown T, Trinh H, Postell E, et al. The diffeomorphometry of temporal lobe structures in preclinical Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 2013;3:352-60.
113. Jack CR, Jr., Shiung MM, Gunter JL, O'Brien PC, Weigand SD, Knopman DS, et al. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology.* 2004;62(4):591-600.
114. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol.* 2006;112(4):389-404.
115. Chételat G, Fouquet M, Kalpouzos G, Denghien I, De la Sayette V, Viader F, et al. Three-dimensional surface mapping of hippocampal atrophy progression from MCI to AD and over normal aging as assessed using voxel-based morphometry. *Neuropsychologia.* 2008;46(6):1721-31.
116. Mueller SG, Schuff N, Yaffe K, Madison C, Miller B, Weiner MW. Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp.* 2010;31(9):1339-47.
117. Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, Hayashi KM, Toga AW, Cummings JL, et al. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol.* 2006;63(5):693-9.
118. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011;134(Pt 9):2456-77.
119. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011;76(11):1006-14.
120. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(12):1689-707; quiz 837.
121. Tijms BM, Willemse EAJ, Zwan MD, Mulder SD, Visser PJ, van Berckel BNM, et al. Unbiased Approach to Counteract Upward Drift in Cerebrospinal Fluid Amyloid- β 1–42 Analysis Results. *Clinical Chemistry.* 2018;64(3):576-85.
122. Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, Visser PJ, Mattsson N, Zetterberg H, et al. The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean? *Alzheimers Dement.* 2014;10(6):713-23.e2.
123. Ambikairajah A, Devenney E, Flanagan E, Yew B, Mioshi E, Kiernan MC, et al. A visual MRI atrophy rating scale for the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014;15(3-4):226-34.
124. Davies RR, Scahill VL, Graham A, Williams GB, Graham KS, Hodges JR. Development of an MRI rating scale for multiple brain regions: comparison with volumetrics and with voxel-based morphometry. *Neuroradiology.* 2009;51(8):491-503.
125. Davies RR, Kipps CM, Mitchell J, Kril JJ, Halliday GM, Hodges JR. Progression in frontotemporal dementia: identifying a benign behavioral variant by magnetic resonance imaging. *Archives of neurology.* 2006;63(11):1627-31.

126. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(2):351-6.
127. Rudilosso S, San Román L, Blasco J, Hernández-Pérez M, Urrea X, Chamorro Á. Evaluation of white matter hypodensities on computed tomography in stroke patients using the Fazekas score. *Clin Imaging.* 2017;46:24-7.
128. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2012;11(11):1006-12.
129. Benzinger TL, Blazey T, Jack CR, Jr., Koeppe RA, Su Y, Xiong C, et al. Regional variability of imaging biomarkers in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(47):E4502-9.
130. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71(5):362-81.
131. Jack CR, Jr., Holtzman DM. Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron.* 2013;80(6):1347-58.
132. Ossenkoppele R, Mattsson N, Teunissen CE, Barkhof F, Pijnenburg Y, Scheltens P, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and cerebral atrophy in distinct clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2015;36(8):2340-7.
133. Contador J, Pérez-Millán A, Tort-Merino A, Balasa M, Falgàs N, Olives J, et al. Longitudinal brain atrophy and CSF biomarkers in early-onset Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical.* 2021;32:102804.
134. Galton CJ, Gomez-Anson B, Antoun N, Scheltens P, Patterson K, Graves M, et al. Temporal lobe rating scale: application to Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(2):165-73.
135. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FR, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *Jama.* 2015;313(19):1924-38.
136. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology.* 2002;59(2):198-205.
137. Hatashita S, Yamasaki H. Diagnosed Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease with PET Biomarkers of Beta Amyloid and Neuronal Dysfunction. *PLOS ONE.* 2013;8(6):e66877.
138. Okello A, Koivunen J, Edison P, Archer HA, Turkheimer FE, Någren K, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years. *Ann C-PIB PET study.* 2009;73(10):754-60.
139. Davatzikos C, Bhatt P, Shaw LM, Batmanghelich KN, Trojanowski JQ. Prediction of MCI to AD conversion, via MRI, CSF biomarkers, and pattern classification. *Neurobiology of Aging.* 2011;32(12):2322.e19-e27.
140. Tondelli M, Bedin R, Chiari A, Molinari MA, Bonifacio G, Lelli N, et al. Role of cerebrospinal fluid biomarkers to predict conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment: a clinical cohort study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2015;53(3):453-60.

141. Risacher SL, Saykin AJ, West JD, Shen L, Firpi HA, McDonald BC. Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Curr Alzheimer Res.* 2009;6(4):347-61.
142. Bozzali M, Filippi M, Magnani G, Cercignani M, Franceschi M, Schiatti E, et al. The contribution of voxel-based morphometry in staging patients with mild cognitive impairment. *Neurology.* 2006;67(3):453-60.
143. Whitwell JL, Shiung MM, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, et al. MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology.* 2008;70(7):512-20.
144. Siddiqui TG, Whitfield T, Praharaju SJ, Sadiq D, Kazmi H, Ben-Joseph A, et al. Magnetic Resonance Imaging in Stable Mild Cognitive Impairment, Prodromal Alzheimer's Disease, and Prodromal Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2020;49(6):583-8.
145. Geroldi C, Rossi R, Calvagna C, Testa C, Bresciani L, Binetti G, et al. Medial temporal atrophy but not memory deficit predicts progression to dementia in patients with mild cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2006;77(11):1219-22.
146. Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, Khandji A, De Santi S, Segal S, et al. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment. Prediction of Alzheimer disease. *2007;68(11):828-36.*
147. Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, Forchetti C, Wilson RS, Bennett DA, et al. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2001;22(5):747-54.
148. Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Annals of Neurology.* 2000;47(4):430-9.
149. van de Pol LA, Hensel A, van der Flier WM, Visser PJ, Pijnenburg YA, Barkhof F, et al. Hippocampal atrophy on MRI in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(4):439-42.
150. Harper L, Barkhof F, Scheltens P, Schott J, Fox N. An algorithmic approach to structural imaging in dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2013;85.
151. Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology.* 1998;51(4):993-9.
152. van de Pol LA, Hensel A, Barkhof F, Gertz HJ, Scheltens P, van der Flier WM. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: Age matters. *Neurology.* 2006;66(2):236-8.
153. Lehmann M, Koedam EL, Barnes J, Bartlett JW, Ryan NS, Pijnenburg YA, et al. Posterior cerebral atrophy in the absence of medial temporal lobe atrophy in pathologically-confirmed Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging.* 2012;33(3):627. e1-. e12.
154. Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA, Fox N, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *European radiology.* 2011;21(12):2618-25.
155. 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. *Cerebral Cortex.* 2004;15(7):995-1001.

156. Tang H, Liu T, Liu H, Jiang J, Cheng J, Niu H, et al. A slower rate of sulcal widening in the brains of the nondemented oldest old. *NeuroImage*. 2021;229:117740.
157. Yeh C-L, Clarke MTM, Takano A, Rabiner EA, Rohrer JD, Schwarz AJ. Quantification of neocortical sulcal widening as a rapidly-computable brain atrophy metric: Application to frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia*. 2021;17(S4):e053792.
158. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, van Gool WA. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *Journal of neurology*. 1995;242(9):557-60.
159. Schoonenboom NS, van der Flier WM, Blankenstein MA, Bouwman FH, Van Kamp GJ, Barkhof F, et al. CSF and MRI markers independently contribute to the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2008;29(5):669-75.
160. Ferreira D, Cavallin L, Larsson EM, Muehlboeck JS, Mecocci P, Vellas B, et al. Practical cut-offs for visual rating scales of medial temporal, frontal and posterior atrophy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of internal medicine*. 2015;278(3):277-90.
161. Pereira J, Cavallin L, Spulber G, Aguilar C, Mecocci P, Vellas B, et al. Influence of age, disease onset and ApoE4 on visual medial temporal lobe atrophy cut-offs. *Journal of internal medicine*. 2014;275(3):317-30.
162. Rhodius-Meester HFM, Benedictus MR, Wattjes MP, Barkhof F, Scheltens P, Muller M, et al. MRI Visual Ratings of Brain Atrophy and White Matter Hyperintensities across the Spectrum of Cognitive Decline Are Differently Affected by Age and Diagnosis. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;9.
163. Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, Feczko E, Pacheco J, Greve DN, et al. The Cortical Signature of Alzheimer's Disease: Regionally Specific Cortical Thinning Relates to Symptom Severity in Very Mild to Mild AD Dementia and is Detectable in Asymptomatic Amyloid-Positive Individuals. *Cerebral Cortex*. 2008;19(3):497-510.
164. Ribeiro LG, Busatto GF. Voxel-based morphometry in Alzheimers disease and mild cognitive impairment: Systematic review of studies addressing the frontal lobe. *Dement Neuropsychol*. 2016;10(2):104-12.
165. Ledig C, Schuh A, Guerrero R, Heckemann RA, Rueckert D. Structural brain imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: biomarker analysis and shared morphometry database. *Scientific Reports*. 2018;8(1):11258.
166. Carmichael OT, Kuller LH, Lopez OL, Thompson PM, Dutton RA, Lu A, et al. Ventricular volume and dementia progression in the Cardiovascular Health Study. *Neurobiol Aging*. 2007;28(3):389-97.
167. Nestor SM, Rupsingh R, Borrie M, Smith M, Accomazzi V, Wells JL, et al. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Brain*. 2008;131(9):2443-54.
168. Silbert LC, Quinn JF, Moore MM, Corbridge E, Ball MJ, Murdoch G, et al. Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology*. 2003;61(4):487-92.
169. Coutu JP, Goldblatt A, Rosas HD, Salat DH. White Matter Changes are Associated with Ventricular Expansion in Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2016;49(2):329-42.

170. Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheltens P, et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(2):126-35.
171. Holz MR, Kochhann R, Ferreira P, Tarrasconi M, Chaves MLF, Fonseca RP. Cognitive performance in patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease with white matter hyperintensities: An exploratory analysis. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(4):426-33.
172. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2010;341:c3666.
173. Kandel BM, Avants BB, Gee JC, McMillan CT, Erus G, Doshi J, et al. White matter hyperintensities are more highly associated with preclinical Alzheimer's disease than imaging and cognitive markers of neurodegeneration. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2016;4(1):18-27.
174. Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(3):157-65.

