

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

**ALZHEİMER HASTALIĞINDA MRG KANTİTATİF ATROFİ
ANALİZLERİ İLE NÖROPSİKOLOJİK TANI TESTLERİ
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SELAHATTİN GÜR

DANIŞMAN: PROF. DR. TÜRKER ŞAHİNER

DENİZLİ 2008

İş bu çalışma jürimiz NÖROLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof.Dr. Levent Sinan BİR

Üye

Prof.Dr. Attila OĞUZHANOĞLU

Üye

Prof.Dr. Türker ŞAHİNER

Üye

Doç.Dr. Figen ÇULHA ATEŞÇİ

Üye

Yrd.Doç.Dr. H.Çağatay ÖNCEL

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

01.14/2008

DEKAN

Prof.Dr.Zafer AYBEK
Dekan

TEŐEKKÜR

Bu tez çalıőmamı yapmamda değerli bilgilerini ve tecrübelerini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Turker Şahiner'e, ihtisasım boyunca bilgilerini esirgemeyen sayın hocalarım, Prof. Dr Levent Sinan Bir'e, Prof. Dr. Atilla Oğuzhanoğlu'na, Yrd. Doc. Dr. Çağatay ncel'e ve Yrd. Doc. Dr. Goksemin Acar'a tez çalıőmamda yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Yılmaz Kıroğlu'na ve Doc. Dr. İbrahim Kiriő'e, istatistik yorumunda yardımcı olan Doç. Dr. Mehmet Zencir'e, asistan arkadaşlarım Dr. Çaędaő Erdoğan'a, Dr. Utku Cenikli'ye, Dr. Ertan Tabak'a, Dr. Mustafa am'a, Dr. Sibel Guler'e, Dr. F. İlay Can'a, Dr. Filiz Tokgoz'e, Dr. zlem Erz'e, Dr. Tolga Kocagul'e teőekkur ediyorum.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENELBİLGİLER.....	2
ALZHEİMER HASTALIĞI.....	2
Patogenez.....	3
Klinik bulgular.....	7
Tanı	10
Nörogörüntüleme.....	11
Nöropsikolojik değerlendirme.....	13
GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA.....	28
SONUÇ.....	36
ÖZET.....	37
SUMMARY.....	39
KAYNAKLAR.....	41

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo-1	Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	18
Tablo-2	Hasta grubunda nöropsikolojik test sonuçları.....	19
Tablo-3	Hasta ve kontrol grubu volumetrik ortalamaların karşılaştırılması.....	20
Tablo-4	Gri madde volümü ile nöropsikolojik test karşılaştırılması.....	22

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil-1	Hasta grubu ve kontrol grubu ortalama gri madde volüm değerleri	21
Şekil-2	Hasta grubu MMSE ve gri madde volüm değerlerinin karşılaştırılması.....	22
Şekil-3	Hasta grubu Adas-Cog ve gri madde volüm değerlerinin karşılaştırılması.....	23
Şekil-4	Hasta grubu NPI ve gri madde volüm değerlerinin karşılaştırılması	24
Şekil-5	Hasta grubu GDS ve gri madde volüm değerlerinin karşılaştırılması	25
Şekil-6	Hasta grubu GYA ve gri madde volüm değerlerinin karşılaştırılması	26
Şekil-7	Hasta grubu GBÖ ve gri madde volüm değerlerinin karşılaştırılması	27

GİRİŞ VE AMAÇ

Demans, beyinde kronik ilerleyici dejeneratif tutulumla bağlı olarak bellek ve bilişsel fonksiyonlarda gerileme ile giden klinik bir sendromdur. Alzheimer hastalığı (AH), demans sendromunun en sık nedenidir (1). AH'da erken dönemde limbik lob tutulumu ve buna bağlı bellek bulguları ön plandadır (2,3).

Klinik bulgular, hastalığı oluşturan patolojik mekanizmaların oluşturduğu hasardan yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple görüntüleme yöntemlerinden elde olunan erken dönem bulguları önemlidir. Bu bulgular, AH'na özgül sayılabilecek serebral atrofi, ventrikül ve sulkuslarda genişleme, hipokampal ve entorhinal korteks atrofisi olarak kabul edilir. Ancak, tanıya yönelik bilişsel testlerde belirgin bozulmalar saptanmadan önce bu bulguların kesin tanıya yönlendirmesi henüz mümkün görünmemektedir (4,5).

Bu çalışmanın amacı, NINCDS-ADRDA kriterlerine göre "olası Alzheimer hastalığı" tanısı alan, hafif ve orta grup hastaların, bilişsel, davranışsal ve işlevsel tanı ve takip testlerinden elde olunan veriler ile kantitatif olarak saptanan MR görüntüleme bulguları arasında olası bir ilişkinin varlığını araştırmaktır. Bu amaçla lisans ve kullanım hakkı uluslar arası kabul görmüş ticari bir yazılım programı Java Imaging Software (JIM) kullanılmıştır. Bu yazılım programı ile Beyin Parankim Fraksiyonu (BPF) (Beyin doku volümü/Beyin yüzey konturları içinde olan total volümü), Gri madde volümü (GMV), Beyaz madde volümü (WMV), Beyin volümü (BEV), BOS volümü (BOSV), Beyin+BOS volümü (BBOSV) programın gerektirdiği MR parametreleri kullanılarak elde olunan görüntülerden otomatik olarak elde olunmuştur. Klinik veriler ile ilişki istatistik yöntemler ile araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

ALZHEIMER HASTALIĞI

Demans, erişkin merkezi sinir sisteminin edinsel ve genetik nedenlerle hasarlanması sonucu, bilinç bulanıklığı olmaksızın, birden fazla bilişsel alanın bozulmasına ve bununla ilintili olarak günlük yaşam aktivitelerinin eskisi düzeyinde sürdürülememesine neden olan, doğal seyri açısından kalıcı, sıklıkla da ilerleyici bir klinik tablodur (6).

Alzheimer hastalığı (AH) demansın en sık görülen nedenidir (1,7). Yirminci yüzyılın ilk yarısında, gelişmiş ülkelerde, önemli bir toplum sağlığı problemidir. Ortalama yaşam süresinin artması ile artan yaşlı nüfusu, AH'nın sosyal yapı için daha büyük bir tehdit ve ekonomik yük oluşturması sonucunu doğurmuştur (8).

Alois Alzheimer, 20. yüzyılın başlarında, ilerleyici kognitif yıkım, konuşma bozukluğu, fonksiyonel kayıp saptanan bir hastada yaptığı otopsi sonrası nöropatolojik beyin incelemesinde frontal, pariyetal ve temporal loblarda şiddetli atrofi saptamıştır. İlginç olarak primer motor ve duyu bölgeleri ile oksipital lob hasarı çok daha geri plandadır. Atrofik bölgelerin etrafında leptomeninkslerde kalınlaşma, ventriküllerde genişleme görülmüştür. Mikroskopik incelemede saptadığı senil plaklar, nörofibriler yumaklar, granülo-vakuoler dejenerasyon ve Hirano cisimciğini yorumlarken 'serebral korteksin tuhaf bir hastalığı' şeklinde ifade kullanmıştır (8,9). Günümüzde AH tanısında altın standart olarak bu bulgular kabul edilmektedir (10).

Değişik ülkelerde yapılmış çok sayıda epidemiyolojik çalışmada, 65 yaş üstü prevalans, İngiltere'de % 6,1 (11), Çin'de %6,4 (12), Fransa'da %3,6 (13), ABD'de %6,3 (14), Avrupa çok merkezli çalışmada %6,4 (15) olarak bulunmuştur. Ülkemizde demans prevalansını belirlemeye yönelik Elazığ

ilinde sınırlı bölgede yapılmış bir çalışmada, prevalans %7,3 olarak tespit edilmiştir (16).

Alzheimer hastalığı 65 yaş üzeri kişilerde %3–11, 85 yaş üzerinde ise %20–47 gibi yüksek bir prevalansa sahiptir (17,18).

Patogenez

AH, genetik ve çevresel faktörlerin, serebral kortekste en azından başlangıç döneminde seçicilik gösterdiği ve özgün nöropatolojik değişikliklere yol açtığı bir hastalıktır.

Genetik:

Bugüne değin tanımlanan 3 önemli genetik mutasyon erken başlangıçlı ailesel AH'nın patogenezini kısmen aydınlatmıştır. Geç başlangıçlı AH ile ilişkili sadece bir mutasyon bildirilmiştir. AH'nın patogenezinde genetik faktörlerin rol aldığını gösteren en çarpıcı bulgu, otozomal dominant (OD) geçişin mevcut olduğunu gösteren bireylerin saptanmasıyla ortaya konmuştur (19,20). Monozigot ikizlerde yapılan çalışmalarda, ikizlerden birinde AH görüldüğünde, diğer ikizde hastalığın görülme olasılığı yaklaşık %40 olarak saptanmıştır (21). 21. kromozomda amiloid prekürsör protein (APP), 14. kromozomda presenilin 1 (PS1), 1. kromozomda presenilin 2 (PS2) ve 19. kromozomdaki apolipoprotein E (APO E) ye ait gen lokusları AH patogenezinde sorumludur. Ancak AH tanısı alanların çok az bir kısmında mutasyon saptanması halen tanımlanmamış diğer mutasyonların varlığını düşündürmektedir (19,22). Erken başlangıçlı olgularda sorumlu genlerin daha çok 1, 14 ve 21. kromozomlarda, geç başlangıçlı olgularda ise 19. kromozom üzerinde lokalize olduğu gösterilmiştir (23). APP, PS1 ve PS2'nin, nöronal plastisitede rol oynayan transmembran proteinleridir (23). Erken başlangıçlı AH ile ilgili en sık mutasyon PS1 geninde bulunmuştur (24). PS2 geninin homolog proteinindeki mutasyon ise birkaç ailede bildirilmiştir (24,25). İleri yaşlarda kolesterol taşıyan bir enzim olan apolipoprotein E'yi kodlayan gende E4 allelerini taşıyan bireyler daha yüksek oranda hastalığa yakalanmaktadır (Apo-E4;E4 E4;E3, E4;E2). Apo E beyinde lipaz aktivitesini bozarak

kolesterol ve lipit transportunu değiştirebilir ve dolaylı olarak sinaptik plastisite hatalarına neden olabilir. Apo-E4 allel sıklığı normal populasyon için %20 iken, AH için % 40'tır (26,27).

Yapısal değişiklikler:

AH'da makroskopik patoloji olarak, diffüz beyin atrofisi söz konusudur. Atrofik süreç başlıca frontal, temporal ve parietal loblarda görülür. Belirgin olmak kaydıyla beyin sulkuslarında ve bu duruma ikincil olarak ventriküler genişleme görülebilir. Oksipital lob göreceli olarak korunmuştur. AH'da olfaktor sinir atrofisi bildirilmiştir. Kortikal assosiyasyon alanları ve limbik sistem en fazla etkilenen alanlardır. Patolojik değişimler mezial temporal lobda, entorhinal kortekste başlar. Meynert bazal nüvesinde (substantia innominata) ve locus ceruleus da hücre kaybının ilk görüldüğü yerlerdir. Nöron kaybına astrositik proliferasyon eşlik eder (28,29).

Mikroskopik olarak, nörofibriler yumaklar (NFY), limbik nükleuslar ve neokorteks'de yoğunlaşmıştır ve hücre kaybının şiddeti ile yakın ilişkilidir. NFY demans bulunmayan yaşlı erişkinlerde de görülebilir. Ancak AH'da NFY'lar piramidal nöronlarda yoğunlaşmıştır. Piramidal nöronlar inter ve intrahemisferik iletişimi kolaylaştıran uzun aksonal projeksiyonlara sahiptir. NFY'ğın ana iskeletini "Tau" proteini oluşturur. Bu protein, mikrotübüllere bağlanır ve bunların stabil halde kalmasını sağlar. Tau'nun anormal hiperfosforilasyonu, intranöronal mikrotübül dizilerini stabilize etme yeteneğini bozar ve çift heliksiyal liflerine agrege olmasına neden olur. Klinik bulguların ortaya çıkışı ve seyri ile NFY arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (30,31).

Braak ve Braak AH'nı, erken dönemde medial temporal loblarda az sayıda NFY'dan, tüm kortekste yaygın NFY değişikliklerine kadar giden 6 nöropatolojik evreye ayırmıştır. Bu evreleme şeması başlangıçta nöropatolojik gözlemlere dayanarak önerilmişken, sonraki araştırmalar Braak ve Braak evrelemesiyle kognitif gerileme arasında büyük ölçüde ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Genel olarak erken evrelerdeki (1 ve 2) hastalar

linik belirti vermez, 3. ve 4. evrelerdeki hafif kognitif gerileme, 5. ve 6. evrelerdeki ise belirgin demans tablosu gösterir (32).

Mesulam (33), nörofibriler patolojinin progresyonu göstermek için bir evreleme yapmıştır. Buna göre alçak limbik (1. ve 2. evre), yüksek limbik (3. ve 4. evre), alçak neokortikal (5. evre) ve yüksek neokortikal (6. evre) şeklinde 4 evre tanımlanmıştır. Alçak limbik dönem, limbik alanlarda az sayıda NFY ile karakterize olup, NFY sayısında hastadan hastaya değişiklikler olabilmekle birlikte dağılım olarak limbik sistem dışına taşmamaktadır. Hemen tüm demans olmayan 60 yaş üzeri yaşlılarda bu durum söz konusudur. Dolayısıyla yaşlılığın benign, normal ya da fizyolojik gelişimi olarak tanımlanmıştır. Yüksek limbik dönemde, limbik ve paralimbik kortekslerde NFY sayısında belirgin bir artış dikkati çeker. Bu dönemde limbik sistem içinde NFY görülmeyen alan artık yoktur. Talamus ve substantia nigra'da da izole yumaklar ortaya çıkabilir. Özellikle bellekle ilgili nöropsikolojik testlerde bozukluklar olmasına karşın, kişi normal günlük aktivitesine halen devam etmektedir. Dolayısıyla bu dönem, "Hafif kognitif bozukluk" diye tanımlanabilecek evreye karşılık gelmektedir. Alçak neokortikal dönemde, NFY'lar sayıca tüm limbik yapılarda artarken, artık orta ve üst temporal giruslarda, prefrontal ve posterior parietal assosiyasyon kortekslerinde de görülmeye başlar. Çok nadir olarak primer motor ve duysal kortekste yumaklara rastlanılabilir. Bu dönemin klinik karşılığı ise hafif düzeyde "demans" tablosudur. Belirgin bellek kusurları diğer kognitif alanlara ilişkin bulgulara eklenmeye başlamıştır. Yüksek neokortikal evrede ise tüm assosiyasyon neokortekslerinde yüksek oranda NFY görülür. Klinik olarak hemen tüm bilişsel ve davranış alanları etkilenmiştir. Muhtemelen substantia nigra ve striatum'da NFY oluşumuna bağlı olarak ekstrapiramidal belirtiler ortaya çıkabilir. Bu dönemde bile primer motor ve duysal kortekslerde az sayıda NFY görülür ve AH'da motor-duysal bulguların neden belirgin olmadığı böylelikle açıklanabilir (33).

AH'nın diğer bir yapısal değişikliği olan senil plaklar'ın (SP) merkezinde yerleşmiş primer yapı olarak beta-amiloid (A β) birikimi söz konusudur.

Fonksiyonu ve kaynağı henüz belli değildir. Aβ enzimatik olarak sekretaz enzimleri tarafından parçalanır. Alfa-sekretaz hakim parçalanmada solübl APP oluşmakta, bunun, nörit büyümesi, sinaptik kontakt gibi trofik etkileri olduğu, hücre içi kalsiyum regülasyonunda işlev gördüğü düşünülmektedir. Aβ'nın Beta ve Gama sekretazlarla parçalanmasında Aβ peptidi oluşmaktadır. Beta-sekretaz aktivitesi tarafından belirlenen Aβ uzunluğunun ise nörotoksisiteyi belirlediği düşünülmektedir. AH'nda, yüksek Beta yol aktivitesi sonucu hem solübl APP'nin oluşmamasına, hem de artmış Aβ'nın patolojik sürece neden olması düşünülmektedir. Bu durum, çözünmeyen ekstraselüler Aβ agregatlarının birikmesine yol açar. Aβ'nın daha uzun 42 veya 53 amino asit rezidülerinin birikmesi plak gelişiminde temel patofizyolojik süreç olarak görülmektedir (34,35,36).

Granulovakuoler dejenerasyon, AH'da sık görülür. Normal yaşlanmada daha az derecede bulunduğu bilinmektedir. Hippokampusun piramidal nöronları, intrastoplazmik vakuollerin gelişimine özellikle eğilimlidir. Hirano cisimcikleri, hippokampal piramidal tabakada da bulunan eozinofilik selüler inklüzyonlardır. Bunlar, primer olarak kristal aktin dizilerinden oluşur. Sağlıklı yaşlanmada görülebilir, AH'na göre belirgin olarak düşük yoğunluktadır (8).

Kolinerjik hücre kaybı, nörotransmitter değişiklikleri, AH'da fonksiyonel değişikliklerin önemli bir bölümüdür. Kortekste asetil-kolin miktarında azalmanın derecesi, kortikal asetilkolinin çoğunu üreten nöronların bulunduğu bazal ön beyin hücrelerinde hücre kaybının miktarı ile yakından ilişkilidir (37).

Asetilkolin reseptör değişiklikleri, kolinerjik reseptörlerin bazı alt tiplerinde gerçekleşir. Bunlar postsinaptik intrakortikal hücrelerde lokalize muskarinik reseptörler M1 ve asendan kolinerjik aksonların sinir uçlarına yakın bölgelerde lokalize presinaptik M2 reseptörleridir. Genel olarak AH'da M1 reseptörleri nispeten korunur. M2 reseptörleri ise belirgin olarak azalmıştır. Asetilkolin, dikkat ve bellek gibi bilişsel fonksiyonlar için önemlidir (37).

AH'da lokus seruleus atrofisi nedeniyle norepinefrin nöronlarında da kayıp vardır ve, uyanıklık, öğrenme ve bellek etkilenir. Beyin sapındaki raphe nukleuslarında serotonin üreten hücrelerinde azalma anksiyete ve davranış bozukluklarına neden olur (38,39).

AH'nın patolojisinde serebrovasküler değişikliklerin etkin olduğu görüşünü destekleyen kanıtlar, hastaların otopsilerindeki nöropatolojik kriterlere dayanmaktadır. Kontrol grubu olarak seçilen hastalar ile kıyaslandığında Wills poligonuna ait aterosklerozun çok yaygın olduğu görülmüştür (40). Serebrovasküler hastalığın NFY ve nöritik plak oluşumu üzerine nasıl etki ettiğine dair direkt bir kanıt olmamasına karşın çoğul veya tek bir infarkt alanı demans nedeni olabilir (41). AH ve multi-infarkt demans, bölgesel kan akımı ve O2 konsantrasyonunun azaldığı iki önemli demans tipidir. AH beyaz cevherdeki bu bulguların yanı sıra yoğun bir kortikal disfonksiyona da sahiptir ve Binswanger hastalığı ile ayırıcı tanıda kullanılabilir (42).

Aslında iskemik lezyonların AH'da ilk tanımlanması Alois Alzheimer tarafından 1906 yılında yazılan ilk makalede de vardır. Diyabet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi ve yaşlanma AH için de risk faktörleridir. İskemik beyin lezyonlarının yoğunluğu AH'daki kognitif defisitleri artırır. Risk taşıyan asemptomatik hastalarda MRG veya PET ile serebral kan akımı ve serebrovasküler regülasyon değişiklikleri gösterilmiştir. Amiloid peptid biyolojisi ile ilgili artan veriler, bu maddenin sistemik ve serebral arterlerde daralmalara neden olduğunu ve nöral aktivite tarafından oluşturulan serebral kan akımındaki artışı azalttığını göstermiştir. Amiloid ile ateroskleroz arasındaki ilişki insan karotid plak çalışmaları ile de ortaya konmuştur. Amiloid'in mikro-hemorajilere neden olarak plaklar içinde makrofajların içinde gözlenmesi diğer önemli bir kanıttır (43).

Klinik Belirtiler

Normal yaşlılık da, 50 yaş üstü epizodik bellek performansında azalma, daha az olmak üzere diğer kognitif fonksiyonlarda bozulmalar görülür.

Özellikle 80 yaşından sonra görsel-alansal yeteneklerde ve yönetsel işlevler etkilenir (44).

Tipik AH, yakın bellek (limbik), dilsel (sol hemisifer posterior heteromodal) işlevlerin bozulduğu, prefrontal kortekse özgü yürütücü işlevler (planlama, soyutlama, zihinsel esneklik, vb.) ve kişiliğin görece sağlam kaldığı bir profile sahiptir (45).

AH klinik olarak;

1-Preseptomatik evre

2-Preklinik evre

3-Çok erken 'şüpheli AH'

4-Hafif düzeyde AH

5-Orta düzeyde AH

6-Ağır düzeyde AH, olarak altı gruba ayrılabilir (46)

Preseptomatik evre

Klinik öncesi faz adı da verilmektedir. Bu evrede hastalığa ait patolojik değişiklikler başlamıştır. Ancak ne klinik olarak ne de nöropsikolojik testlerde herhangi bir bozukluk yoktur. Patolojik olarak hipokampüste lezyonların olduğu döneme karşılık gelmektedir (47). Mesulam'ın evrelemede alçak limbik döneme karşılık gelmektedir (33).

Preklinik evre

Bu evrede sadece duyarlı nöropsikometrik testlerle saptanabilen epizodik ve kısmen semantik bellek bozukluğu vardır. Günlük yaşam aktivitelerinde etkilenme yoktur. Beynin medial temporal bölümleri etkilenmiştir (48). Mesulam'ın evrelemede alçak limbik döneme karşılık gelmektedir (33).

Çok erken-şüpheli demans

Bu evrede kişiler veya yakınları, hafif unutkanlık, karar verme yeteneğinde azalma, ev, sosyal ve mesleki işlevlerde hafif bozulmadan

bahsederler. Bu kliniği sergileyen kişilerin %75'inde daha sonra demans geliştiği gösterilmiş (49). Bu evre Hafif Kognitif Bozulma (HKB) ile örtüşmektedir. Mesulam'ın evrelemesinde yüksek limbik döneme karşılık gelmektedir (33).

Hafif evre

Yakın bellek bozukluğu ön plandadır. Eskiler iyi hatırlanır. Evde sık sık eşyalar kaybedilir, konuşulan konular tekrar tekrar gündeme getirilir. Zaman zaman kelime bulma güçlüğü, konuşma içeriğinde sığlaşma, konuşma akıcılığında azalma, az konuşma şeklinde lisan bozuklukları vardır. Girişkenliğin kaybı ve ilgisizlik gibi kişilik değişiklikleri sıklıkla görülür. Sosyal topluluklar içinde hasta daha sakin veya içine kapalı bir duruma gelebilir. Kişisel bakımını yerine getirebilir. Günlük hayattaki, oy verme, dini vecibeleri yerine getirme, araba kullanma, yemek yapma, arkadaşları ve ailesi ile sosyal aktivitelerde bulunma gibi birçok etkinlikleri sürdürebilir. Nörolojik fonksiyonlar genellikle normaldir (50,51). Mesulam'ın evrelemesinde alçak neokortikal döneme karşılık gelmektedir (33).

Orta düzeyde Alzheimer hastalığı

Hastalığın başlangıcından 4 ila 7 yıl sonra hasta orta evreye ilerler ve giderek artan oranda başkalarına bağımlı hale gelir. Yeni öğrenilen bilgi hızlıca unutulmaktadır. Eski olayları hatırlayabilse de sıklıkla aşkar kusurlar saptanır. Hasta yaşayan akrabalarının yakınlık derecelerini ve kimliklerini karıştırabilir. İyi bildiği çevrede bile kaybolabilir. Bu evrede araba kullanma ve diğer karmaşık aktiviteler terk edilmiştir. Temiz sayılabilecek düzeyde bulaşık yıkamak veya kıyafet değiştirmek gibi basit işler dahi başarılmaz. Tamamlanamayan ve boşluklar içeren cümlelerle konuşur, yazılı ve sözel dilin anlaşılması zorlaşır. Ajite davranışlar, gece gündüz disoryantasyonu, uyku bozuklukları, sözle ve fiziki saldırganlıklar, aşırı şüphecilik, hezeyanlar ve halüsinasyonlar hasta yakınları için sıkıntı vericidir. Kendine uygun giysiler seçmemesi, yıkanma ve kendine çeki düzen vermeyi ihmal etmesi ve uygun sofrada adabını gösterememesi endişesiyle kendine bakım işlerinde sıklıkla

gözetim gerekir (50,51). Mesulam'ın evrelemesinde yüksek neokortikal döneme karşılık gelmektedir (33).

Ağır (geç) dönem Alzheimer hastalığı

Geç evre hastanın neredeyse en temel işlevlerde bile tamamen bakıcısına bağımlı hale gelmesi ile karakterizedir. Eş ve çocuklarını emosyonel olarak tanımlayabilir ama kimliğin kesin olarak belirlenmesi mümkün değildir. Konuşma kısa cümleler veya kelimelerin tekrarı şeklinde kısıtlanır ve hastanın anlaması sadece basit sözcüklerle sınırlı kalır. Bu evrede sorun yaratan davranışlar, ajitasyon özellikle geceleri artar ve uykusuzlukla birlikte bakıcılar için ciddi sorun oluşturur. Terminal döneme doğru kaybolur. Nörolojik bulgular ortaya çıkar, yürüme bozulur, hareketler yavaşlar. Ekstremitelerde rijidite ve zamanla fleksiyon postürü gelişir. Myokloniler olabilir. Tamamen inkontinandır (52,45). Terminal evrede hasta yatağa bağımlı ve hiçbir şeyi anlamaz durumdadır. Disfaji ve kilo kaybı sıktır. Ölüm sıklıkla pulmoner emboli, pnomoni, ürosepsis, aspirasyon veya beslenememe gibi uzun süre yatağa bağımlı olmaktan ötürü ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle olur (50). Mesulam'ın evrelemesinde yüksek neokortikal döneme karşılık gelmektedir (33).

Tanı

Kesin tanı otopsi veya biyopsi ile konulur. AH için patognomik bir patolojik bulgu yoktur. Patolojik tanı, senil plaklar ve nörofibriler yumakların sayısı ve yerleşim yerlerine göre düzenlenmiş kriterler ile yapılır (53,54).

“American Association for Geriatric Psychiatry”, “The Alzheimer’s Association”, American Geriatric Society” nin birleşerek karar aldıkları kılavuza göre detaylı alınan öykü ve bilişsel durumu değerlendirme testlerinin yardımı ile %90 sıklıkla doğru tanı konulur (55). Klinik tanı için yayınlanmış olan ve bugün yaygın biçimde Ulusal ve Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği (NINCDS-ADRDA) (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer’s Disease and Related Disorders

Association) (56) ve Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV) tanı kriterleri kullanılmaktadır (57).

Tanıyı desteklemek için yapılan nöropsikolojik testler, kognitif durumu ve davranış değişikliklerini içerir (58).

Alzheimer hastalığında nörogörüntüleme

Görüntüleme, demans şüphesi olan hastaların tanısal aşamasının ve ayırıcı tanısının vazgeçilmez bir parçası olarak görülmektedir (59). 2000 yılında Avrupa Nörolojik Cemiyetler Birliği (European Federation of Neurological Societies) ve 2001 yılında ise Amerikan Nöroloji Akademisi (American Academy of Neurology) demans tanısı alan hastalarda en az bir kere BT veya MRG ile görüntüleme yapılmasının tümör, inme, normal basınçlı hidrosefali, subdural hematom gibi demansa neden olabilecek organik hastalıkların tanımlanmasında gerekli olduğunu bildirmişlerdir. (60,61). Klinik olarak şüpheli olduğu durumlarda fonksiyonel görüntüleme yöntemleri olan PET ve SPECT'i önermişlerdir (60,61).

1970 lerde BT nin ilk kullanımından ve daha sonrada MRG nin kullanılmaya başlanmasından bu yana, Alzheimer hastalarının nispeten atrofik beyine sahip oldukları gözlenmiştir. Bununla birlikte, atrofının miktarını belirlemek için yapılmış olan girişimler normal yaşlanma ile örtüşme nedeniyle hayal kırıklığı yaratmıştır (62). Fox ve ark; Alzheimer hastalarının beyinlerinin yaş eşli kontrol bireylerine göre daha büyük bir oranda atrofi gösterdiğini tespit etmişlerdir (63). AH'da, tedavide etkin olan ajanların kullanılmaya başlanması, görüntüleme belirteçlerinin geliştirilmesini artan oranda önemli kılmıştır.

Atrofının ölçüm sonucu olarak değerlendirildiği birçok çok merkezli çalışma yapılmıştır (64,65). Elle çizilerek ilgilenilen alanlardaki (örn. Hipokampus, entorhinal korteks) atrofi oranının ölçümü ve tüm beyin atrofisinin seri MR'la yarı otomatik ölçümü ilk tercih edilen ölçüm metodlarıdır. Elle uygulanan ve otomatik görüntüleme analiz tekniklerine alternatifler

geliştirilmektedir ve bu ölçüm sonuçları gelecekte hastalığın ilerlemesini gösteren en güçlü belirteçler olmaya adaydır (66).

Kayıt-temelli tüm beyin görüntüleme yöntemlerinde, örneğin, yıllık ortalama oranı kontrollerde %0,5 iken, AH'de %1,4 ile %2,4 arasında değişen atrofi oranları saptanmıştır (64). AH ve HKB ile ilgili birçok çalışmada kantitatif atrofi ölçümü güncel olarak kullanılmaktadır (67,68). Yüksek-boyutlu dijital kayıt teknikleri, bir kalıbı yada temel imajı, takip eden imajların üzerine basma yeteneğine sahiptirler ve bu kompresyon haritaları farklı bölgelerdeki atrofi oranlarının anlaşılmasını sağlar. Bu metodla, olgu başına çok sayıda taramanın yapıldığı durumlarda, kullanıcının girdilerini büyük ölçüde azaltmayı sağlar (69,70). Alzheimer hastalığında en çok hipokampal yapılar üzerinde çalışılmıştır. Alzheimer hastalarında (%4–6/yıl), kontrollere kıyasla (%1–2/yıl) atrofi oranında artım gösterilmiştir (71,72). Dijital görüntü üzerine hipokampusun elle çizilmesi en çok kullanılan metod olmuştur (73). AH patolojisinin, hipokampusu tutmadan önce tipik olarak entorhinal kortekste başladığının anlaşılması ile birlikte görüntüleme çalışmaları, mediyal temporal lob yapılarının ölçümüne odaklanmıştır. Seri BT taramaları kullanılarak, medial temporal lob kalınlığının basit bir lineer ölçümünün atrofi ilerleme hızı hakkında bir tahmin sağladığı gösterilmiştir (74,75). Alzheimer hastalığında ilerleme ölçütü olarak, patolojik açıdan, Hafif kognitif bozukluğun AH'na dönüşmesinin tahmin edilmesi için, entorhinal korteks ölçümü hipokampus'dan daha duyarlıdır. Ancak, entorhinal korteks ölçüm güvenirliliği hipokampus'e göre düşüktür (76,77). Amygdala ölçümleri hipokampusu kıyasla Alzheimer hastalığına bağlı olası değişimleri saptamada daha zayıf kalmaktadır (78). Ventriküler ölçümlerin daha kolay olmasına ve global atrofiyi dolaylı yoldan da olsa göstermesine rağmen çalışmalarda nadiren kullanılmışlardır (79).

MRG araştırmalarında hastaların yönergelere uyabilmeleri ve görüntüleme sırasında hareketsiz durabilmeleri açısından, MMSE puanlarının >10 olması önerilmektedir. Kısa görüntüleme süreleri (<10 dakika) kullanıldığı zaman daha ağır olgular da görüntülenebilir (66).

Nöropsikolojik değerlendirme

Nöropsikolojik değerlendirme, nörolojide yardımcı muayene yöntemlerinden biridir. Beyin-davranış ilişkisi temeline oturan nöropsikolojik testlerle gerçekleştirilir. Nöropsikolojik testler, ana semptomları psikolojik işlevlerde bozulma olan hastalıklar da ayırıcı tanı için daha etkili yöntemlerin aranması sürecinde geliştirilmiştir (58,80). Psikiyatrik sendromların saf psikiyatrik mi olduğu yoksa organik süreçle mi karıştığı, takipte ileride nörolojik hastalığın ortaya çıkıp çıkmayacağı ve klinikte çeşitli nörolojik hastalıklarda yapılacak araştırmalarda da mental işlevlerin çeşitli hastalıklardaki profillerinin belirlenmesi amacıyla kullanılabilir (81,82).

AH'nın erken dönemlerinde beynin hareket ve duyu sistemleri dışında kalan bölgeleri etkilenmiş olduğundan, bu bölgelerinin aracılık ettiği mental işlevleri değerlendiren, bozulmaları gösteren testlerdir (83). AH'da nöropsikolojik bozukluklar, bilişsel ve duygusal bozukluklar olmak üzere iki ana başlık altında toplanır (84). Bilişsel bozuklukların gelişimi üç ana evrede olmaktadır. İlk evrede etkilenen bilişsel süreç bellektir. Klinik öncesi döneme karşılık gelen bu dönemde episodik bellek bozukluğu ön plandadır. Bir sonraki aşama ise, zihinsel işlevlerdeki bozuklukların günlük yaşama yansıdığı dönemdir. Erken klinik evre olarak tanımlanan bu aşamada, episodik belleğin yanında görsel-mekansal algılama, sözel akıcılık ve adlandırma belirgin olarak etkilenmiştir (85,86). Semantik bellekteki bozukluk belirginleşmektedir (86). Hastalığın son evresinde bilişsel alanda bozukluklar ağırlaşır, tabloya apraksi ve agnoziler eklenmektedir (85,87). AH'da görülen başlıca duygusal bozukluklar anksiyete ve depresyondur. Bunların yanında apati, kişilik değişiklikleri, huzursuzluk, aşırı hareketlilik, ajitasyon gibi davranış bozuklukları, duysal çarpıklıklar ve algı bozuklukları da gözlenir. Hastalarda paranoid hezeyanlar ve intihar düşünceleride izlenebilir (88).

Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE)

En yaygın kullanılan kognitif tarama aracıdır. En yüksek puanın 30 olduğu MMSE, 10 puanlık zaman ve mekan oryantasyonu, 3 kayıt ve 3 hatırlama olmak üzere 6 puanlık bellek, 5 puanlık dikkat, 8 puanlık dil ve 1 puanlık görsel-mekansal işlevleri ölçen maddelerden oluşur. Cerrahpaşa Geriatrik Psikiyatri ekibi (Güngen ve arkadaşları) tarafından Türkçe standardizasyonu yapılmış olup, eğitimliler ve okur-yazar olmayanlar için ayrı formları mevcuttur. MMSE puanı 24 ve altı kognitif bozulma olarak kabul edilir (89).

Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Kognitif alt bölümü (ADASCog)

ADAS-Cog, kognitif ve non-kognitif olmak üzere 2 alt bölümden oluşan Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği'nin kognitif alt bölümüdür. Bellek, oryantasyon, dil ve praksi kapsayan testte toplam 11 maddede azami 70 (70 en kötü) puana ulaşılır. Zaman ve donanım gereksinimiyle günlük klinik pratikten çok araştırma çalışmaları için uygunsa da bellek kliniklerinde tarama amaçlı kullanımı düşünülen bir testtir (90).

Nöropsikiyatrik Envanter (NPI)

Araştırma çalışmalarında, özellikle de ilaç çalışmalarında davranışsal sonlanım ölçütü olarak sıklıkla kullanılan ölçektir. Toplam 12 davranışsal alan (1.Hezeyanlar, 2.Hallüsinasyonlar, 3.Ajitasyon/Saldırganlık, 4.Depresyon/Disfori, 5.Anksiyete, 6.Elasyon/Öfori, 7.Apati/Kayıtsızlık, 8.Disinhibisyon, 9.İrritabilite/Labilite, 10.Anormal motor davranış, 11.Uyku/Gece davranışları, 12.İştah ve Yeme değişimleri) öncelikle tarama sorularıyla ilgili semptomun bulunup bulunmaması açısından sorgulanır. Bulunmuyorsa bir sonraki alana geçilir. Hasta yakını o semptomun varlığını onaylarsa, o alana ait daha spesifik sorularla ayrıntıya gidilir. Sonrasında da semptomun sıklığı (1 nadirden, 4 çok sık/ gün) ve şiddeti (1 hafiften, 3 ağıra) için verilen sayısal değerlerin çarpılması o maddenin skorunu oluşturur. Azami puan 144 olabilir (91).

Geriyatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ):

Hastanın kendisi tarafından doldurulabileceği gibi, görüşme ile muayene eden tarafından da doldurulabilen Evet-Hayır şeklinde cevaplanılan, toplam 30 sorudan oluşur. Sınır değeri 14 olarak kabul edilir (92).

Günlük Yaşam Aktiviteleri/Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (GYA/EGYA)

Günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesi, kendine bakımla ilgili 9 maddelik birinci kısım GYA ve alet kullanımı, ev ve sokaktaki GYA'lerle ilgili 7 maddelik ikinci kısım EGYA. Her madde 3 puanlık bir ölçekte değerlendirilir (0= bozukluk yok, 2= ağır bozukluk). GYA ve EGYA alt skorları ve ikisinin toplamından oluşan bir toplam skor verilir. Hasta yakını görüşmesi ile doldurulur. Eğer bir maddede sorgulanan işlevde bozulmaya karar verilmişse, o işlevin yerine getirilmesi için gerekli yardım düzeyinin kısmi veya tam olmasına göre 1 veya 2 puan alır (93).

Global Bozulma Ölçeği (GBÖ)

AH'da ilerleyici bellek bozukluğu sürekliliğini derecelendirmeye uygun bir ölçektir. Bellek bozukluğu toplam 7 puanlık bir şiddet ölçeğinde derecelendirilir. GBÖ 1 bellek yakınması olmayan normal yaşlıya, GBÖ 2 ise subjektif bellek yakınmaları objektif olarak gösterilemeyen kaygılı yaşlıya, GBÖ 3 bellek yakınmaları objektif olarak da gösterilen, GBÖ 4 bellek dışına da taşan sorunları olan hastaları karşılar. GBÖ 5'de orta evre demansa karşılık gelen işlevsel bozukluk örnekleri sıralanır. GBÖ 6 ve GBÖ 7 ise ağır evreye karşılık gelecek şekilde, önce ağır davranışsal sorunlar sergileyen, sonrasında giderek yatağa bağlanan hastaları tanımlar (94).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğinde yürütülmüştür. Ağustos 2007 - Aralık 2007 tarihleri arasında polikliniğimize başlıca unutkanlık yakınması ile gelen NINCDS-ARDRA kriterlerine göre "muhtemel Alzheimer hastalığı" tanısı alan ve MMSE puanları 10-24 arası olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Fizik ve nörolojik muayeneyi takiben her hastada tam kan sayımı, biyokimyasal analizler (Glukoz, Lipit profili, KC fonksiyon testleri, Böbrek fonksiyon testleri, Albumin, Ca, K, Na, Mg,), B12, folat , Tiroid fonksiyon testleri çalışıldı. Bilişsel düzeyi belirlemek için Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi ve Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Kognitif alt bölümü nöropsikolojik testleri kullanıldı. Global Bozulma Ölçeği ile evre belirlendi. Hafif (Evre3) ve orta (Evre4-5) evre, toplam 36 olgu çalışmaya alındı.

Unutkanlık yakınması olmayan, ya da günlük yaşamı etkilemeyecek düzeyde belirsiz unutkanlıktan yakınan, 55 yaşın üzerinde, MMSE puanı en az 28 olan 18 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu. Görüşmeler öncesi, hasta ve yakınları bilgilendirildi.

Kognitif yıkıma bağlı olarak günlük yaşam aktivitelerindeki bozulmayı nicel olarak saptamayı hedefleyen işlevsel ölçekler, Günlük Yaşam Aktiviteleri/Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (GYA/EGYA) uygulandı. Davranışsal belirtilerin ağırlığını saptamak için, hasta grubuna Nöropsikiyatrik Envanter (NPI) ve Geriyatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) uygulandı.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Çalışmaya kabul edilen hastalarda görüntüler 1.5 Tesla (Signa, GE, Medikal Sistem, Milwaki, USA) süperiletken sisteme sahip MR cihazı ile birlikte polarize baş sarmalı kullanılarak elde olunmuştur. Hastalarda elde

edilen T1 TSE ağırlıklı MR görüntüleri, TR/TE: 600/16, Nex:2, Matrix: 192x256, FOV:25, FaceFOV:1 parametreleri ile transvers düzlemde 3 mm kesit kalınlığında ve aralıksız 46 kesitten oluşmaktadır.

Serebral Volümün Ölçülmesi

Ölçümler için elde olunan sekans görüntüleri Java Imaging Surface (JIM) 4.0 programı kurulmuş olan Windows tabanlı kişisel bir bilgisayara DICOM-3 formatında kesitler halinde aktarıldı. Beyin Parankimal Fraksiyonu (BPF) ölçümleri tam otomatik olarak yapıldı (threshold: 0.2). Bu yöntem ile elde olunan kesitlerde tüm beyin otomatik olarak ROI (region of interest) tekniği ile diğer yapılardan ayrımlanmaktadır. Daha sonra elde edilen total beyin volümü; gri madde, beyaz madde ve BOS olmak üzere seçilen eşik (threshold) değerine göre segmente edildi. Her hasta için pixel eni, boyu ve derinliği, BOS/Beyin eşik oranı, BOS intensitesi, gri madde intensitesi, beyaz madde intensitesi, BOS volümü (BOSV), gri madde volumü (GMV), beyaz madde volumü (WMV), beyin volümü (BEV), beyin + BOS volümü (BBOSV) ve (BPF) oranı hesaplanmıştır. (BPF= Beyin doku volümü / beyin yüzey kontürleri içinde olan total volümü) Elde edilen tüm değerler otomatik ölçüm şeklinde bilgisayar programı tarafından hesaplanmıştır. Çıkan sonuçlar normal kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz ticari olarak hazırlanmış SPSS paket programı kullanılarak yapılmıştır. Bağımsız gruplarda T Test, Ki-kare test, Mann-Whitney U Testi ve Spearman korelasyon analiz testleri ile veriler değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Olguların Demografik Özellikleri

Çalışmaya katılan 36 hastanın 12'si (%33,3) kadın, 24'ü (%66,3) erkekti. Kontrol grubunu 6 (%33,3) kadın, 12 (%66,3) erkek oluşturdu. Hasta grubunun yaş ortalaması $69,97 \pm 8,11$, kontrol grubunun yaş ortalaması $69,05 \pm 7,47$ idi.

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Grup	Cins	Yaş Ort.	Standart		Eğitim düzeyi
			sapma	Medyan	
Kontrol	Kadın (6)	69,05	7,47	69	2→OYD
	Erkek (12)				13→İO
Hasta	Kadın (12)	69,97	8,11	70	1→OO
	Erkek (24)				2→YO
					32→İO
					3→OO
					1→YO

(OYD= Okur yazar değil, İO=İlkokul, OO=Ortaokul, YO=Yüksek okul)

Alzheimer hastaları ile normal kontrol arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(Bağımsız Gruplarda T Test; $p=0.691$).

Hasta grupta, 31'i ilkokul, 3'ü ortaokul, 1'i yüksekokul mezunu idi. Kontrol grubunda 2 kişi hiç okula gitmemiş, 13'ü ilkokul, 1'i ortaokul, 2'si yüksekokul mezunu idi.

Alzheimer hastaları ile normal kontrol arasında eğitim yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Ki-kare Test; $p=0.211$).

Tablo 2: Hasta grubu nöropsikolojik test sonuçları

Hasta no	MMSE puanı	ADAScog puanı	NPI puanı	GDS puanı	GYA/EGYA puanı	GBÖ puanı
1	11	48	58	29	22	5
2	18	35	28	23	15	4
3	14	46	16	20	21	5
4	13	44	15	26	20	5
5	16	34	18	12	17	4
6	19	30	17	13	10	5
7	22	16	8	6	8	3
8	10	54	29	19	23	5
9	23	19	6	3	6	3
10	21	25	14	4	8	3
11	10	54	62	28	21	5
12	10	51	48	21	24	5
13	11	45	36	24	22	5
14	10	52	62	24	23	5
15	21	24	8	5	8	3
16	20	30	8	4	8	3
17	23	18	3	2	7	3
18	18	35	11	6	14	4
19	14	46	22	8	17	5
20	18	36	3	2	12	4
21	10	50	58	16	22	5
22	10	54	80	26	20	5
23	20	22	18	4	9	3
24	22	19	13	7	8	3
25	14	44	22	12	19	5
26	23	16	1	1	9	3
27	21	22	18	9	10	3
28	16	38	16	4	15	4
29	17	38	43	6	13	4
30	21	26	11	5	9	3
31	13	42	26	14	15	5
32	24	15	7	6	7	3
33	17	39	6	2	13	4
34	12	48	22	19	20	5
35	16	35	20	8	14	4
36	13	47	36	22	16	4

(MMSE=Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi, ADAScog= Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Kognitif alt bölümü, NPI= Nöropsikiyatrik Envanter, GDS= Geriyatrik Depresyon Ölçeği, GYA/EGYA= Günlük Yaşam Aktiviteleri/Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği, GBÖ= Global Bozulma Ölçeği)

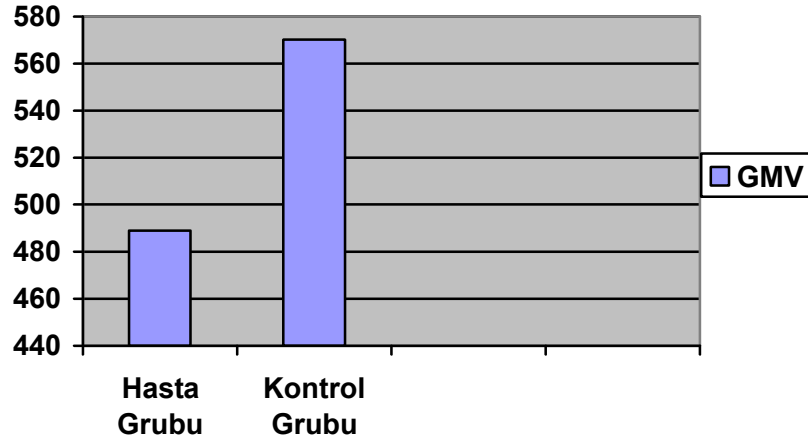
Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarında volumetrik ortalamalarının karşılaştırılması

	Vaka	Kontrol	N	Volum Ort.	ST. Sapma	U	P
BPF	AH		36	0,8261	2,67	210,50	0,037
	Kontrol		18	0,8101	2,16		
GMV	AH		36	489,00	97,82	166,80	0,004
	Kontrol		18	570,22	70,91		
WMV	AH		36	567,50	115,24	194,00	0,017
	Kontrol		18	483,38	98,55		
BOSV	AH		36	223,08	40,03	292,50	0,026
	Kontrol		18	246,66	31,03		
BEV	AH		36	1062,11	76,54	202,50	0,567
	Kontrol		18	1053,38	82,60		
BBOSV	AH		36	1279,11	86,79	290,00	0,053
	Kontrol		18	1303,66	92,92		

(BPF=Beyin parankim fraksiyonu, GMV=Gri madde volümü, WMV=Beyaz madde volümü, BOSV=Beyin omurilik sıvı volümü, BEV=Beyin volümü, BBOSV=Beyin+BOS volümü)

Hasta grupta Beyin parankim fraksiyonu ortalama değeri 0,8261, kontrol grup Beyin parankim fraksiyonu ortalama değeri 0,8101 olarak saptandı, her iki grup arasında zayıf istatistiksel fark görüldü (Mann-Whitney U testi ile; $U=210,50$, $p=0.037$). Hasta grup Beyin parankim fraksiyonu ortalama değeri, kontrol grup ortalama değerinden fazla olduğu görüldü.

Hasta grupta Gri madde volüm ortalama değeri 489,00, kontrol grup Gri madde volüm ortalama değeri 570,22 olarak saptandı, her iki grup arasında yüksek düzeyde istatistiksel fark görüldü (Mann-Whitney U testi ile; $U=166,80$, $p=0.004$).



Şekil-1: Hasta grubu ve kontrol grubu ortalama gri madde volüm değerleri

Hasta grupta Beyaz madde volum ortalama değeri 567,50, kontrol grup Beyaz madde volüm ortalama değeri 483,38 olarak saptandı, her iki grup arasında istatistiksel fark görüldü (Mann-Whitney; $U=194,00$, $p=0.017$). Hasta grup Beyaz madde volum ortalama değeri, kontrol grup ortalama değerinden fazla olduğu görüldü.

Hasta grupta Beyin omurilik sıvı volum ortalama değeri 223,08, kontrol grup Beyin omurilik sıvı volum ortalama değeri 246,66 olarak saptandı, her iki grup arasında istatistiksel fark görüldü (Mann-Whitney; $U=292,50$, $p=0.026$). Hasta grupta Beyin omurilik sıvı volum ortalama değeri, kontrol grup Beyin omurilik sıvı volum ortalama değerinden az olduğu görüldü.

Hasta grupta Beyin volümü ortalama değeri 1062,11, kontrol grup Beyin volümü ortalama değeri 1053,38 olarak saptandı, her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık görülmedi.

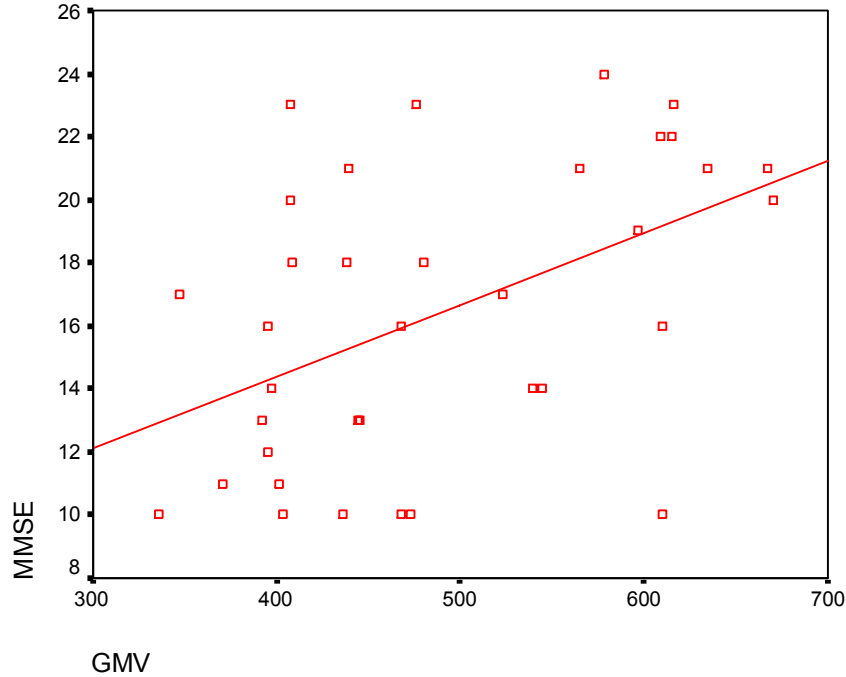
Hasta grupta Beyin+ Beyin omurilik sıvı volum ortalama değeri 1279,11, kontrol grup Beyin+ Beyin omurilik sıvı volum ortalama değeri 1303,66 olarak saptandı, her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık görülmedi.

Tablo 4: Gri madde volümü ile nöropsikolojik test karşılaştırması

	MMSE	ADAScog	NPI	GDS	GYA/EGYA	GBÖ
GMV	0,484	-0,498	-0,33	-0,406	-0,429	-0,493
	P=0,003	P=0,002	P=0,045	P=0,014	P=0,009	P=0,002

(GMV=Gri madde volümü, MMSE=Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi, ADAScog= Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Kognitif alt bölümü, NPI= Nöropsikiyatrik Envanter, GDS= Geriyatrik Depresyon Ölçeği, GYA/EGYA= Günlük Yaşam Aktiviteleri/Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği, GBÖ= Global Bozulma Ölçeği)

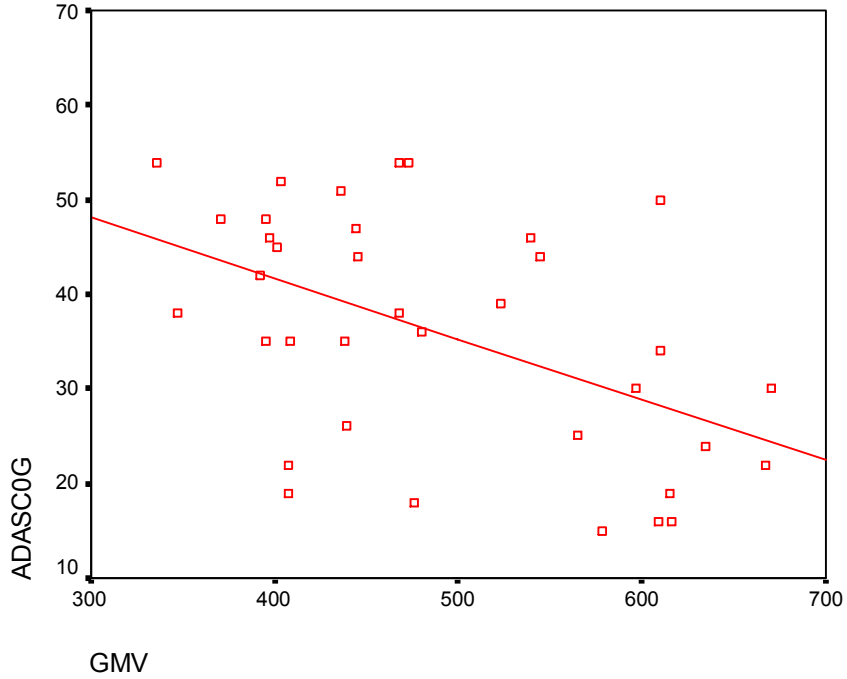
Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi ile Gri madde volümü parametre kıyaslanmasında yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık görüldü (şekil 2), (Spearman korelasyon analizi ile; $r=0.484$, $p=0,003$). Gri madde volümü ile Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi arasında pozitif korelasyon görüldü. Test değerleri azaldıkça Gri madde volümünde azalma görüldü.



Şekil-2: Hasta grubu MMSE ve gri madde volüm değerlerinin karşılaştırılması

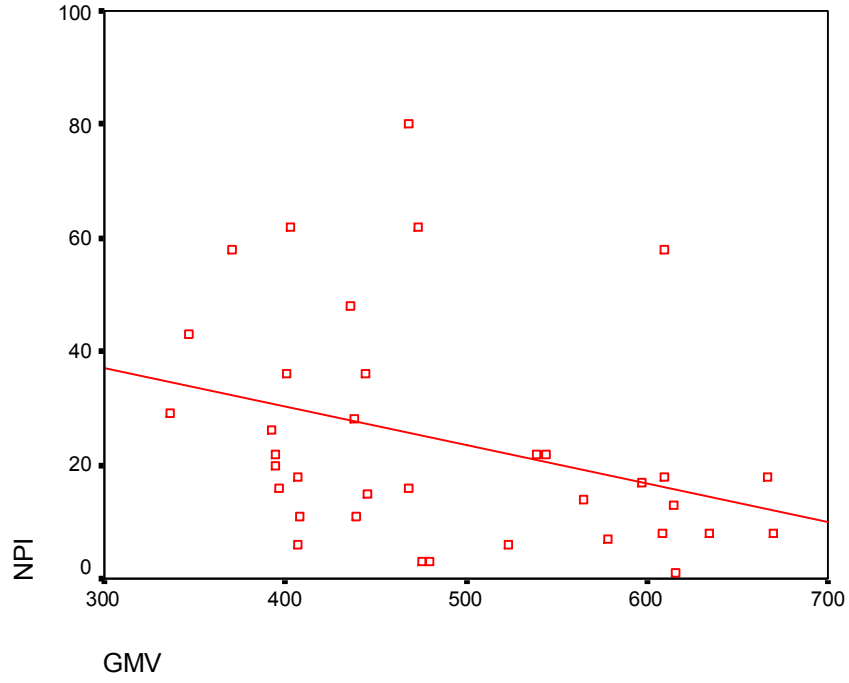
Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Kognitif alt bölümü ile Gri madde volümü parametre kıyaslanmasında yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık görüldü (şekil 3), (Spearman korelasyon analizi; $r=-0.490$,

p=0,002). Test değerleri ile Gri madde volümü arasında negatif korelasyon görüldü. Gri madde volümü azaldıkca test değerlerinde artma görüldü.



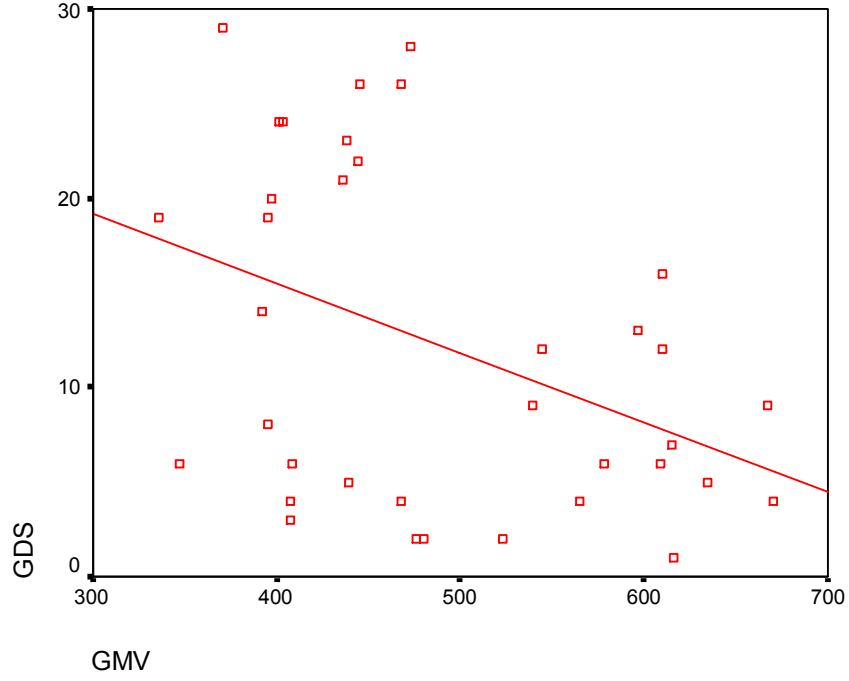
Şekil-3: Hasta grubu Adas-Cog ve gri madde volüm değerlerinin karşılaştırılması

Nöropsikiyatrik envanter ile Gri madde volüm parametre kıyaslanmasında, istatistiksel olarak anlamlılık görüldü (şekil 4), (Spearman korelasyon analizi ile; $r=-0,452$, $p=0,006$). Test değerleri ile Gri madde volümü arasında negatif korelasyon görüldü. Test değerleri arttıkça, Gri madde volümünde azalma görüldü.



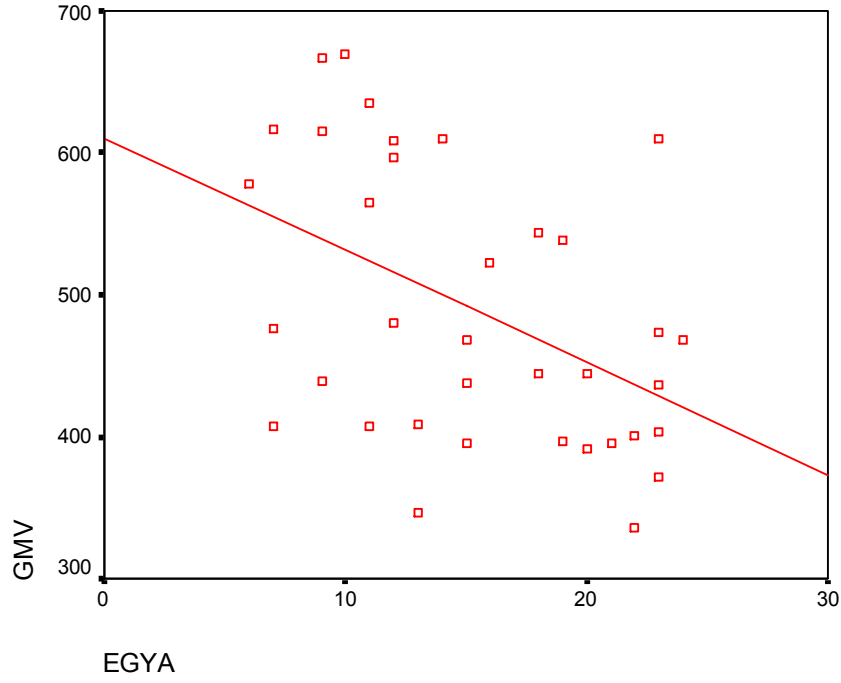
Şekil-4: Hasta grubu NPI ve gri madde volüm değerlerinin karşılaştırılması

Geriyatrik depresyon ölçeği ile Gri madde volüm parametre kıyaslanmasında, istatistiksel olarak anlamlılık görüldü (şekil 5), (Spearman korelasyon analizi; $r=-0,383$, $p=0,021$). Test değerleri ile Gri madde volümü arasında negatif korelasyon görüldü. Gri madde volümünde azalma arttıkça test değerlerinde artma görüldü.



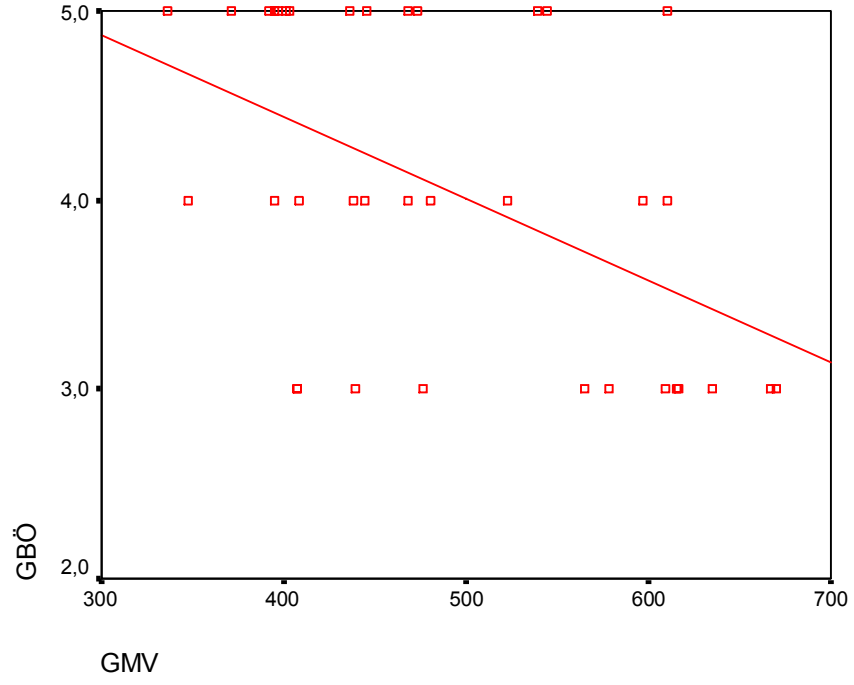
Şekil-5: Hasta grubu GDS ve gri madde volüm değerlerinin karşılaştırılması

Günlük Yaşam Aktiviteleri/Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği ile Gri madde volüm parametre kıyaslanmasında, istatistiksel olarak anlamlılık görüldü(şekil 6), (Spearman korelasyon analizi; $r=-0,473$, $p=0,004$). Test değerleri ile Gri madde volumü arasında negatif korelasyon görüldü. Gri madde volümü azaldıkca test değerlerinde artma görüldü.



Şekil-6: Hasta grubu GYA ve gri madde volüm değerlerinin karşılaştırılması

Global Bozulma Ölçeği ile Gri madde volüm parametre kıyaslanmasında, , istatistiksel olarak anlamlılık görüldü (şekil 7), (Spearman korelasyon analizi; $r=-0,504$, $p=0,002$). Test değerleri ile Gri madde volumü arasında negatif korelasyon görüldü. Test değerleri arttıkça, Gri madde volümünde azalma görüldü.



Şekil-7: Hasta grubu GBÖ ve gri madde volüm değerlerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA

65 yaş üzerindeki nüfus da Alzheimer hastalığı kognitif bozukluğun ve demansın en yaygın nedenidir. Alzheimer hastalığının genel olarak kabul gören biyolojik özelliği seçici serebral atrofidir. Alzheimer hastalığında bellek bozukluğu genellikle ilk ve en önemli klinik belirtidir. Medial temporal lob limbik yapıları bellek fonksiyonu açısından temel yapılardır. Hipokampal formasyon, amigdala ve parahipokampal girus gibi bazı temel medial temporal lob limbik yapıların görüntülemesi, atrofinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (95).

Watson ve ark. 1992'de yaptıkları çalışmada, yüksek rezolüsyonlu MRG kullanarak amigdala ve hipokampus volümlerini %90–95 oranında doğru ölçerek, normal kişilerde ölçüm protokollerinin anatomik temelini ve sonuçlarını ortaya koymuştur (96). Fox ve ark. hipokampustaki değişikliklerin en erken ne zaman ortaya çıktığını araştırmak amacıyla, OD ailevi Alzheimer hastalığı riski taşıyan olgularda çalışmış ve üzerinde hipokampal atrofisinin henüz asemptomatik dönemde ortaya çıktığını göstermişlerdir (97).

MRG görüntüleme tekniklerinin kullanıldığı çeşitli çalışmalarda, beynin değişik bölgelerinin hacimleri ölçülerek Alzheimer hastalığı tanısı konmuş olgularla normal denekler karşılaştırılmıştır. Ancak kognitif yıkım sürecinde farklı beyin bölgelerinin, özellikle gri ve beyaz cevher değişimlerini inceleyen çalışmalar son yıllarda ağırlık kazanmıştır.

Mungas ve ark. bellek ve yürütücü fonksiyonlardaki değişimle, farklı lokalizasyonlu MRG ölçümlerinin ilişkisini inceleyerek, hipokampal atrofi oranı ile bellek kaybı arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ayrıca kortikal gri madde atrofisinin yol açtığı yürütücü fonksiyon kaybının, sadece gri madde kaybına bağlanamayacağını, beyaz cevher hiperintensite değişikliklerinin de yürütücü fonksiyon kaybıyla ilişkilendirilebileceği sonucuna varmışlardır. Prefrontal korteks disfonksiyonunun, neokortikal

bağlantı bölgelerinden girdi kaybı ve frontal-subkortikal döngülerdeki hasara bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (98).

Bizim çalışmamızda yaş, cinsiyet ve eğitim bakımından eşlenik 36 olası Alzheimer hastası ve 18 kontrol olgusunun, Beyin parankim fraksiyonu (beyin doku volumü/beyin yüzey konturları içinde olan total volumü), Gri madde volumü, Beyaz madde volumü, Beyin volumü, BOS volumü, Beyin+BOS volumü ölçüm değerlerini saptadık ve nöropsikolojik testleri karşılaştırdık.

Alzheimer hastalığı grubunda Gri madde volumünün, kontrol grubu Gri madde volumüne göre düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,004$).

Gri madde volum değerlerinin, Alzheimer hastalığı grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farkı, pek çok MRG çalışmasındaki sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Peter ve ark. 33 Alzheimer hastası ve 19 kişilik kontrol grubunda, kortikal gri cevher volüm ile kognitif yıkım arasındaki ilişkiyi göstermek için yaptıkları MRG çalışmasında, kontrol grubunda kognitif yıkım olmadan minör kortikal gri cevher atrofisi geliştiğini, Alzheimer grubunda ise kortikal gri cevher atrofi oranını kontrollere göre %20-25 daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (99). Cardenas ve ark. 7 olası Alzheimer hastası, 6 Hafif Kognitif Bozukluk, 16 kontrol grubunda yaptıkları 1 yıl süreli, segmentasyona dayalı longitudinal MRG çalışmalarında, kortikal gri cevher atrofisinin Alzheimer grubunda, kontrol ve Hafif Kognitif Bozukluk grubuna göre daha belirgin olduğunu göstermişlerdir (100). Karas ve ark. Voxel-based morphometry yöntemiyle 25 Alzheimer hastası ve 25 kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Alzheimer grubunda diffüz atrofisinin sensorimotor korteks, serebellum ve oksipital lob da daha az, hipokampus, insula, temporal lob da daha fazla olduğunu saptamışlardır (101).

Bizim çalışmamızda bulduğumuz beyaz madde volum değerleri, Alzheimer grubu ile kontrol gruba arasında istatistiksel anlamlılık kontrol

grubu lehine anlamlılık göstermiştir. Hirono ve ark. 72 Alzheimer hastasında, beyaz cevher hiperintensite volumu ile global kognitif bozukluk arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Serebrovasküler hastalık olmaksızın gelişen hiperintensite volümü ile beyaz cevher atrofisi arasında istatistiksel anlamlılık olmadığını belirtmişlerdir (102). Van Es ve ark. 55 Alzheimer hastası, 19 Hafif Kognitif Bozukluk ve 43 kontrol grubu arasında, segmentasyona dayalı spin-echo MRG ile, gri ve beyaz cevher volüm ölçümlerini karşılaştırdıkları çalışmada, Alzheimer ve Hafif Kognitif Bozukluk grubunda kontrollere göre daha düşük gri ve beyaz cevher atrofi oranı gözlemlemişlerdir. Beyaz cevherde strüktürel hasarın, kognitif yıkım ve atrofi hızı ile paralel gittiğini belirtmişlerdir (103).

Bizim çalışmamızda, Alzheimer hasta grubu beyaz cevher volüm ölçümünün ortalama değeri kontrol grubu ortalama değerinden yüksekti, Gruplar arasında farkın istatistiksel olarak kontrol grubu lehine anlamlı çıkması, kullandığımız ölçüm yönteminin total beyaz cevheri değerlendirmede yetersizliği olabilir. Ayrıca beyaz cevherdeki değişiklikler (iskemik gliotik lezyonlar) kullandığımız mevcut yöntemle değerlendirilememektedir. Bir başka neden de, kontrol grubunda beyaz cevher volumü hasta gruba göre yüksek olabilir.

Çalışmamızda Beyin Parankim Fraksiyonu (BPF), Alzheimer hasta grubunda ortalama değer kontrol grubu ortalama değerine göre yüksekti. Bu farklılık kontrol grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı idi. Ayrıca BOS volumü ortalama değeri kontrol grupta hasta gruba göre yüksekti. Bu farklılık kontrol grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı idi. Beyin volumü, Beyin+BOS volüm değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Alzheimer hastalığında, patolojik özellikler içerisinde negatif bulgular, nöron kaybı ile sinapslarda azalmadır. Nöron kaybının beyinde meydana getirdiği temel anatomik değişiklikler; ventriküllerde genişleme, kortekste incelme, sulkuslarda genişleme, parankim hacminde azalma ve beyin atrofisi

şeklinde kendini gösterir (104,105). Pek çok MRG çalışmasında Alzheimer hastalığında kontrol olgulara göre, serebral volümde azalma ve BOS miktarında artış olduğu bilinen sonuçlardır (106,107). Ancak bu değişiklikleri saptayan çalışmalarda Alzheimer hastalarının hangi evrede oldukları çoğu zaman dikkate alınmamaktadır. İyi bilinen bir diğer gerçek atrofinin ileri olgularda daha kolay saptanabileceğidir. Atrofiye sekonder ventriküler genişleme ve buna bağlı BOS volümü artışı ileri evre olguları için kolayca gösterilebilir. Bu parametrelere bağlı olarak total beyin volümü de etkilenir.

Beyin parankim fraksiyonu (BPF= Beyin doku volümü / beyin yüzey kontürleri içinde olan total volümü) formülü ile belirlenmektedir. Dolayısıyla BOS ve ventrikülün erken olgularda daha minimal etkilenmiş olması kontrol grubu ile BPF farkının anlamlılık düzeyini düşürmektedir.

Çalışmanın diğer aşamasında kontrol grubu ile anlamlı fark gösteren, olası Alzheimer grubu gri cevher volüm değerleri ile nöropsikolojik testlerin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Alzheimer hastalarında nöropsikolojik değişiklikler, bilişsel ve duygusal olmak üzere iki ana başlık altında toplanabilir. Nöropsikolojik değişiklikler, beyin yapısında ortaya çıkan değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bilişsel ve duygusal bozukluklar beyinde oluşan hasarın bir sonucudur(108–110). Alzheimer hastalığında bilişsel bozuklukların gelişimi üç ana evrede gerçekleşir. İlk evrede etkilenen bilişsel süreç bellektir. Klinik öncesi döneme karşılık gelen bu dönemde epizodik bellek bozukluğu ön plandadır (85,99). Alzheimer hastalığının bir sonraki aşaması zihinsel işlevlerdeki bozuklukların günlük yaşama yansdığı dönemdir. Erken klinik evre olarak tanımlanan bu aşamada, epizodik belleğin yanında görsel-mekânsal algılama, sözel akıcılık ve adlandırma belirgin olarak etkilenmiştir. Bu dönemde bilgi ve dilin temeli olan semantik bellekteki bozulma belirginleşmektedir. Semantik bir depodan bilgi geri getirme ya da bilgiye ulaşma konusunda genel bozukluklar olduğu görülmektedir (108,109,110).

Alzheimer hastalığında Global Bozulma Ölçeği evreleriyle gri cevher atrofi oranı arasındaki ilişki pek çok MRG çalışmasında gösterilmiştir (111). Mungas ve ark. hastaların bazal MRG bulguları ile uzun dönemdeki hastalık seyrini tahmin etmedeki güvenilirliğini incelemişler, atrofi ölçümünün hastalığın evresini tahmin için kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (112). Freidenberg, yaptığı çalışmada, hastalığın ilerleme hızını monitörizasyon için seri MRG'nin kullanılabilir olduğunu belirtmiştir (113). Bu çalışmada da Global Bozulma Ölçeği evreleriyle, Gri madde volumü arasında istatistiksel olarak orta derecede anlamlı bir negatif ilişki saptanmıştır ($r = -0,493$, $p = 0,002$).

MMSE skorları ile gri madde volum değerleri arasındaki ilişki de çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Laakso ve ark. hipokampus volümlerinin MMSE'den alınan puan ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Volüm azaldıkça test performanslarının da azaldığını belirtmişlerdir (114). Fox ve ark. da seri MR substraksiyon yöntemi kullanarak Alzheimer hastalarında yapmış oldukları çalışmada global serebral volümdeki azalma ile MMSE skor değişiklikleri arasında korelasyon saptamışlardır (115). Van Es Alzheimer hasta grubunda, gri ve beyaz cevher atrofi oranları ile MMSE test sonuçlarının istatistiksel anlamlı ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Beyaz cevherde strüktürel hasarın kognitif yıkımla paralel gittiğini vurgulamıştır. (103).

Peter ve ark. Alzheimer hastalarında MMSE skorları ile kortikal volum kaybı arasında kuvvetli korelasyon saptamışlardır (99). Cardenas ve ark. MMSE değerlerinin her yıl için demans grubunda kontrol grubuna göre daha fazla düşüş gösterdiğini göstermiştir (100). Leslie ve arkadaşları 2006'da yaptıkları çalışmada gri cevher atrofisi ile MMSE arasında güçlü ilişki olduğunu göstermişlerdir (116). Bizim çalışmamızda da Alzheimer grubunda Gri madde volumü ile MMSE skorları arasında pozitif yönde bir ilişkinin varlığı istatistiksel anlamlılık gösterdi ($r = 0,0484$, $p = 0,003$). Bu sonuç literatürdeki sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

ADAS-Cog ile gri cevher atrofisi arasındaki ilişkiyi, Leslie ve ark, incelemiştir. İleri derecede kognitif kayıp gösteren Alzheimer hastalarında gri cevher atrofisinin belirgin olduğunu, özellikle atrofinin temporal lob da görüldüğünü belirtmişlerdir. ADAS-Cog test sonuçlarının gri cevher atrofisi ile özgün olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada MMSE test skorları da ADAS-Cog sonuçları gibi kortikal atrofi ile paralel düşüş göstermiştir, fakat ADAS-Cog sonuçlarının gri madde atrofisine daha spesifik sonuç vermektedir (116). Bizim çalışmamızda da Alzheimer hastalığı grubunda Gri madde volumü eğerleri ile ADAScog test sonuçları arasında anlamlı istatistiksel negatif korelasyon görüldü ($r = -0,498$, $p = 0,002$). Gri madde volümü azaldıkca ADAScog test değerlerinde artış görüldü.

Günlük Yaşam Aktiviteleri ve Enstrümental Günlük Yaşam Aktivite testlerinde bozulma ile, kişinin yaşam kalitesinin de etkilendiği bilinmektedir. Hastalığın evresi ilerledikçe kazanılmış entellektüel becerilerde ve günlük yaşam aktivitelerinde ilerleyici bir kayıp dikkati çeker (117). Bizim çalışmamızda, Gri madde volumü ile Günlük yaşam aktiviteleri/Enstrümental günlük yaşam aktivite testleri arasında anlamlı derecede bir istatistiksel negatif ilişkiyi ortaya koymaktadır ($r = -0,429$, $p = 0,009$). Gri madde volümü azaldıkca Günlük yaşam aktiviteleri/Enstrümental günlük yaşam aktivite test değerlerinde artış görüldü.

Alzheimer hastalarında davranışsal semptomları değerlendirmek için kullanılan ölçeklerden biri de Nöropsikolojik envanteridir. Geda ve ark. hafif Alzheimer hasta grubunda apati %24, kontrol grubunda %6,1, depresyon Alzheimer grubunda %26, kontrol grubunda %11, anksiyete Alzheimer grubunda %11,5 iken kontrol grubunda %3,9, irritabilite Alzheimer grubunda %18,3, kontrol grubunda %7,8 saptamıştır (118).

Hirono ve ark. 140 Alzheimer hastasında nöropsikolojik envanter testinde apati en sık gözlenen semptom olmuştur. Bu çalışmada Nöropsikolojik envanter total skoru ile demans şiddeti arasında anlamlı

derecede korelasyon olduğu saptanmıştır (102). Cummings ve ark. yaptığı çalışmada, Nöropsikolojik envanter test sonuçlarının istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, hafif Alzheimer hastalığı ve daha ileri Alzheimer hasta gruplarında, davranışsal bulgu skorları arasında farklılık olduğunu göstermiştir. Davranışsal bulguların sıklıkla hastalığın orta evrelerinde başladığı, hastalık şiddetiyle artış gösterdiğini gözlemlemişlerdir (119).

Hor ve ark. 27 olası Alzheimer ve 15 yaş eşli kontrol grubu arasında yaptıkları amigdala volüm ölçüm sonuçlarını Nöropsikolojik envanter test sonuçları ile karşılaştırmışlar ve olası Alzheimer hasta grubuyla Nöropsikolojik envanter test sonuçları arasında anlamlı istatistiksel korelasyon olmadığını gözlemlemişlerdir (120).

Smith ve ark. MR'da, temporal lob volüm ölçümleri ile Nöropsikolojik envanter test sonuçlarını 20 orta-ağır Alzheimer hastası ve 20 kontrol grubunda karşılaştırmışlar, Nöropsikolojik envanter toplam skorları ile temporal lob atrofi şiddeti arasında anlamlı korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (121).

Bizim alışmamızda da gri madde volumü ile Nöropsikolojik envanter arasında anlamlı derecede negatif istatistiksel korelasyon saptanmıştır ($r=-0,337$, $p=0,045$). Bu sonuç literatürde belirtilen çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Gri madde volümü azaldıkca test değerleri artış göstermektedir.

Demans ve depresyon ayrı birer klinik durum olmalarına karşın sıklıkla birlikte görülürler. Depresyonu olan yaşlılarda demans düzeyine varabilen bilişsel yıkım dikkati çeker. Geç başlangıçlı depresyonun Alzheimer hastalığının erken dönemi olduğu da ileri sürülmektedir. Alzheimer hastalığında depresyon %20 görülür. Alzheimer hastalarında depresif semptomların görülme sıklığını %87 olarak bildiren çalışmalar vardır (122,123). Apati, kilo kaybı, uyku bozukluğu ve ajitasyon depresyon belirtisi olmanın dışında, Alzheimer hastalığının davranış belirtileri olarak da,

ilerleyen evrelerde karşımıza çıkmaya başlar. Orta ve ağır demansı olan hastalarda afektif semptomlar ağırlık kazanır. Suçluluk duyguları, ümitsizlik, çaresizlik, neşesizlik, ve duygu durumuyla uyumlu sanrılar depresyon işareti olabilir (125,126). Depresyon da yapılan atrofi çalışmalarında, limbik sistem ile temporal lob'da kontrollere göre volumde azalma gösterilmiştir (127). Bremner ve ark. major depresyonda, kontrollere göre hipokampus volümünde azalma olduğunu (128), Coffey ve ark. Major depresyon tanısı almış hastalarda kontrollere göre frontal lob'da %7 küçülme olduğunu göstermişler (129). Geriyatrik Depresyon Ölçeği'nde sınır değer 14 olarak kabul edilir. Alzheimer hastalarında MMSE değerleri 12 nin altında ise Geriyatrik Depresyon Ölçeği'nin AH'da depresyonu ayırt etme yeteneği sorgulanabilir (124).

Bizim çalışmamızda Gri madde volumu ile Geriyatrik depresyon ölçeği arasında orta derecede anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($r = -0,406$, $p = 0,014$).

SONUÇ

Bu çalışmada normal ve olası Alzheimer gruplarında MRG volumetri yapılarak, Beyin Parankim Fraksiyonu, Gri Madde Volumu, Beyaz Madde Volumu, BOS Volumu, Beyin Volumu, Beyin BOS Volumu karşılaştırıldı. Olası Alzheimer hastalığı grubunda Gri madde volumu ile nöropsikolojik testler karşılaştırıldı.

Çalışmada eksik olarak kabul edilebilecek yönler, evreler açısından hasta dağılımının homojen olmaması, sayı azlığı, volumetri tekniği açısından normalizasyonun yapılmamış olması ve beyaz madde değişikliklerini yorumlamaya uygun olmaması söylenebilir.

Elde edilen sonuçlar;

Çalışmamızda kullanılan MRG tekniği, olası Alzheimer hasta grubunu normal gruplardan, Gri madde volumu ölçüm sonuçları yönünden ayırmaktadır.

Beyaz madde volumu, hasta ve kontrol grubu karşılaştırmasında anlamlılık kontrol grubu lehine sonuçlanmıştır. Kullanılan teknik beyaz madde değişikliklerini yorumlamakta yetersizdir.

Çalışmamızda, BOS volumu, Beyin volumu, Beyin+BOS volumu, olası Alzheimer grubu ile kontroller arasında anlamlı istatistiksel fark göstermemiştir.

Olası Alzheimer hasta grubu Gri madde atrofisi oranı ile nöropsikolojik test skorları arasında anlamlı korelasyon görüldü. Bu sonuçlar, nörogörüntüleme yönteminin, olası Alzheimer hastalarında, Gri madde atrofisinin normal kontrollerden ayrılmasında kullanılabileceği, yine, nöropsikolojik testlerle gri madde atrofi oranınının korele olması, bu yöntemin hastalığın takibinde de kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Alzheimer Hastalığında MRG Kantitatif Atrofi Analizleri İle Nöropsikolojik Tanı Testleri İlişkisi
Dr. Selahattin Gür

Bu çalışmanın amacı, Alzheimer hastalığında kantitatif volümetrik parametrelerin ölçülmesi ve ölçülen atrofi miktarı ile bilişsel, davranışsal ve işlevsel testler arası ilişkinin araştırılmasıdır.

Bu amaçla Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğinin hastaları arasından 36 olası Alzheimer hastası ve 18 normal bilişsel fonksiyonlu hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalara olası Alzheimer hastalığı tanısı NINCDS-ADRDA kriterlerince konuldu. Tüm hastalara Mini-Mental Durum Değerlendirme Testi, Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Kognitif alt bölümü, Nöropsikiyatrik Envanter, Geriyatrik Depresyon Ölçeği, Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği, Global Bozulma Ölçeği gibi nöropsikolojik testler uygulandı.

Tüm katılımcılara MR görüntüleme yapıldı ve Beyin Parankim Fraksiyonu, Gri madde volümü, Beyaz madde volümü, Beyin volümü, BOS volümü, Beyin+BOS volümü Java Imaging Software (JIM) adı verilen programı ile ölçüldü.

Her iki grupta ölçülen gri madde volümleri arasında, Alzheimer grubunda atrofiyi düşündürür belirgin bir fark vardı. Ve gri madde atrofisi oranı ile nöropsikolojik test skorları arasında anlamlı korelasyon görüldü.

Bu sonuçlar, kullandığımız nörogörüntüleme yönteminin, Alzheimer hastalarında, gri madde atrofisinin ölçümünde kullanılabilirliğini göstermiştir.

Nöropsikolojik test sonuçları ile gri madde atrofi oranının korelasyon göstermesi nedeni ile, bu yöntemin hastalığın uzun dönem takibinde de kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

The Correlation Of The Quantitive MRI Analyses With Neurophysiological Diagnostic Tests In Alzheimer Disease.

Dr. Selahattin Gür

The aim of this study is to measure the quantitative volumetric parameteres in Alzheimer disease and to investigate the correlation between the amount of atrophy and the cognitive, behavioral and functionel tests.

With this purpose, among the patients of the Pamukkale University Neurology Department, 36 patient who had the diagnosis of possible Alzheimer disease and 18 patients with normal cognitive functions were included to the study.

The patients had the diagnosis of probable Alzheimer disease according to the NINCDS-ADRDA criteria. Neurophysiological tests like Mini-Mental State Examination, Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, Neuropsychiatric Inventory, Geriatric Depression Screening Scale, Activities of Daily Living Measure, Global Deterioration Scale Were performed to all of the patients.

All patients had MR imaging and the brain paranchyme fraction , gray matter volume, white matter volume, brain volume, cerebrospinal fluid volume, brain plus cerebrospinal fluid volume were measured using the program called JIM(Java Imaging Software).

There was a remarkable difference between the gray matter volumes measured in both groups, resembling an atrophy in Alzheimer patients. And the amount of atrophy seemed to correlate with the neurophysycological test scores.

This results showed the usefulness of the method we used in measuring the amount of gray matter atrophy in Alzheimer disease.

Because of the correlation seen between the neurophysiological tests and the amount of atrophy, it may be possible to use the method for the longterm monitoring of the disease.

KAYNAKLAR

- 1- Selekler K. Alzheimer ve diğer demanslar. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003 s1–24.
- 2- Convit A, De Asis J, De Leon MJ, Tarshish CY, De Santi S, Rusinek H. Atrophy of medial occipitotemporal, inferior, and middle temporal gyri in non-demented elderly predict decline to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*.2000; 21: 19–26.
- 3- Gearing M, Mira SS, Hedreen JC, Sumi SM, Hansen LA, Heyman A. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45:461–466.
- 4- Karakaş HM, Tunçbilek N. Alzheimer hastalığının erken dönemde görüntülenmesi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Nisan 2003*; 1: 67–73.
- 5- Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's diagnosis: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 2003; 18: 525–541.
- 6- Gürvit H. Demans sendromu, Demans sendromları ayırıcı tanısı, İstanbul, yelken basım evi 2001; s1–11.
- 7- Bradley T, Hyman. New Neuropatological Criteria for Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1174–1176.
- 8- Geldmacher DS. Differential diagnosis of dementia syndromes. *Clin Geriatr Med* 2004 Feb;20(1):27-43.
- 9- Troncoso JC, Catoldo AM, Nixon RA, Bornett JL, Lee MK, Martin LJ, Kawas CH. Neuropathology of preclinical and klinikal late onset Alzheimer's Disease. *Am Neurol* 1998 May;43(5):673-6.

10- Maurer K, Volk S, Gerbaldo H: Auguste D and Alzheimer's disease, *Lancet* 1997;349:1546–1549.

11- Livingston G, Sax K, Willison J, et al. The Gospel Oak Study, Stage II: the diagnosis of dementia in the community. *Psychol Med* 1990; 20: 881–891.

12- Zhang MY, Katzman R, Salmon D et al. The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender, and education. *Ann Neurol*.1990;27: 428–37.

13- Dartigues JF, Gagnon M, Michel P. The PAQUID research program on the epidemiology of dementia: methods and initial results. *Rev Neurol (Paris)* 1991;147:225–230.

14- Hendrie HC, Osuntokun BO, Hall KS. Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1485–1492.

15- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology*.2000; 54:S4–9.

16- Bulut S, Ekici İ, Polat A, Gönen M. Elazığ İli Abdullahpaşa Bölgesinde Demans Prevalansı ve Demans Alt Grupları. *Demans Dergisi* 2002;2: 105–110.

17- Kawas CH, Corroda MM, Alzheimer's and dementia in the oldest-old: a contry of challerges. *Curr Alzheimer Res* 2006 Dec 3(5):411-9

18- Hugh C, Hendrie. *Epidemiology of Dementia and Alzheimer's Disease*, *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6: 3–18.

- 19- Nee LE, Polinsky R, Eldridge R et al. A family with histopathologically confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 1983;40: 203–208.
- 20- Serretti A, Olgiati P, De Rancg PD. Genetics of Alzheimer's disease. A rapidly evolving field. *J Alzheimer Dis* 2007;12(1): 73-92.
- 21- Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovasculer amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*,1984; 120:885–890.
- 22- Schellenberg GD. Genetic dissection of Alzheimer disease, a heterogeneous disorder. *Proch Natl Acad Sci USA* 1995; 92(19):8552–9.
- 23- Cruts M, Van Duijn C.M, Backhovens H et al. Estimation of the genetic contribution of presenilin 1 and 2 mutations in a populationbased study of presenile Alzheimer disease, *Hum Mol Genet* 1998; 7: 43–51.
- 24- Sherrington R, Froelich S, Sorbi S. Alzheimer's disease associated with mutation in presenilin 2 is rare and variably penetrant. *Hum Mol Genet*; 1996;57: 985–8.
- 25- Blacker D, Bertram L, Saunders A. Results of a hig-resolution genome screen of 437 Alzheimer' disease families. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 23–32.
- 26- Davies CA, Mann DMA, Sumpter PQ et al. Quantitative morphometric analysis of the neuronal and synaptic content of the frontal and temporal cortex in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1987; 78: 151–164.
- 27- Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Goedert M et al. Hypothesis: microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer's disease brain are related to apolipoprotein E genotype. *Exp Neurol* 1994; 125: 163–171.

- 28- Miller DL, Currie JR, Iqbal K, Potempska A, Styles J. Relationships Among The Amyloid peptides And Their Precursors. *Ann Med* 1989;21: 83–7.
- 29- Dekosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 1990;27: 457–464.
- 30- Delaere P, Duyckaers C, Brioc JP et al. Tau, paired helical filaments and amyloid in the neocortex: a morphometric study of 15 cases with graded intellectual status in aging and senile dementia of Alzheimer type. *Acta Neuropathol (Berl)* 1989; 77: 645–653.
- 31- Berg L, McKeel DW, Miller P et al. Neuropathological indexes of Alzheimer's disease in demented and non- demented persons aged 80 years and older. *Arch Neurol* 1993; 50: 349–358.
- 32- Hyman BT. New neuropathological criteria for Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998;55: 1174–1176.
- 33- Mesulam MM(ed): *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, New York, Oxford University Press 2000; s439–522.
- 34- Breitner JC. Inflammatory processes and antiinflammatory drugs in Alzheimer's disease: a current appraisal. *Neurobiol Aging* 1996; 17: 789–794.
- 35- Hardy J: Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trend Neurosci* 1997;20: 154–159.
- 36- Sisodia SS, Price DL. Amyloidogenesis in Alzheimer's disease *Clin Neurosci* 1993;1: 176–183.

37- Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, et al. Alzheimer's disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981; 10: 122–126.

38- Zweig RM, Ross CA, Hedreen JC, et al. The neuropathologic of aminergic nuclei in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988;24: 233–242.

39- Zubenko GS, Moosy J, Martinez AJ, et al. Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia. *Ann Neurol* 1991;48: 619–624.

40- Brittschgi M, Wyss-Coray T. Systemic and acquired immune responses in Alzheimer disease. *Int Rev Neurobiol* 2007; s200–205.

41- Jagust WJ. Neuroimaging in dementia. *Neurol Clin* 2000;18: 885–902.

42-Benett DA, Gilley DW, Lee S, Cochran EJ. White matter changes: neurobehavioral manifestation of Binswanger's disease and clinical correlates in Alzheimer's disease. *Dementia* 1994;5:148-52.

43- Niwa K, Kazama K, Younkin SG, Carlson GA, Iadecola C. Alterations in cerebral blood flow and glucose utilization in mice overexpressing the amyloid precursor protein. *Neurobiol Dis.*2002;9: 61–68.

44- Gırmzalı A, Yazgan Ç. Hafif Bilşsel Bozulma; *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15(4):309–316.

45- Karaman Y. Demans. *Kayseri, Gçit Yayınevi* 2000 s50-54.

46- Dafner KR, Scinto LFM. Alzheimer hastalığının klinik tanısına yaklaşımlar. Alzheimer hastalığının erken tanısı. *New Jersey* 2000 Humana yayıncılık s29-65.

47- Morris JC, Storandt M, McKeel DW, Rubin EH, Price JL, Grant EA, et al. Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in 'normal' aging: evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46: 707–719.

48- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140:566-72.

49- Galvin JE, Powlishta KK, Wilkins K, McKeel DW, Xiong C, Grant E, et al. Predictors of preclinical Alzheimer disease and dementia: A clinicopathologic study. *Arch Neurol* 2005;62: 758–765.

50- E Eker. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar Türkiye Klinikleri Dahili tıp bilimleri Dergisi *Psikiyatri* 2005; 1(29): 3–16.

51- Terry RD, Katzman R, Bick K.L, Sisodia S.S. (Çeviri editörü; Doç. Dr.İ. Hakan Gürvit) *Alzheimer Disease.*, Yelkovan Yayıncılık 1999; s11–25.

52- Teri L, Hughes, J.P, Larson, E.B. Cognitive deterioration in Alzheimer's disease: Behavioral and health factors. *Journal of Gerontol* 1990; 45: 58–63.

53- Larson EB, Edwards JK, O'Meara E. Neuropathologic diagnostic outcomes from a cohort of outpatients with suspected dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51: 313–318.

54- Hyman BT, Trojanowski JQ, Editorial on consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for Neuropathological Assessment of Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 1095–97.

55- Small GW, Rabins PV, Barry PP, Diagnosis and treatment of AD and related disorders: Consensus statement of the American Association of

Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and American Geriatrics Society. JAMA 1997;278:1363–1371.

56- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work group under the auspices of department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology 1984;34(7):939–944.

57- Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü baskı (DSM-IV). 1995 Washington DC. (Çev. ed. Köroğlu E) Hekimler yayın birliği, Ankara 2001;s77.

58- Lezak M, Principles of Neuropsychological Assessment, Behavioral Neurology and Neuropsychology (eds: T.E. Feinberg M.J. Farah), The McGraw-Hill, Newyork, 1997; 43–54.

59- Frisoni GB, Scheltens PH, Galuzzi S, Nobili FM, Fox NC, Robert PH, Soininen H, Wahlund LO, Waldemar G, Salmon E. Neuroimaging tools to rate regional atrophy, subcortical cerebrovascular disease, and regional cerebral blood flow and metabolism: consensus paper of the EADC. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74: 1371–1381.

60- Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. The role of neurologists in Europe. European Federation of Neurological Societies. Eur J Neurol 2000; 7: 133–44.

61- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC, Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001;56: 1143–1153.

62- DeCarli C, Kaye JA, Horwitz B, Rapoport SI. Critical analysis of the use of computer-assisted transverse axial tomography to study human brain in aging and dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1990;40: 872–83.

63- Fox NC, Cousens S, Scahill R, Harvey RJ, Rossor MN. Using serial registered brain magnetic resonance imaging to measure disease progression in Alzheimer disease: power calculations and estimates of sample size to detect treatment effects. *Arch Neurol* 2000;57: 339–44.

64- Jack CR Jr, Shiung MM, Gunter JL et al. Comparison of different MRI brain rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology* 2004;62(4):591–600.

65- Witelson SFF. Sex differences in neuroanatomical changes with aging. *N Engl J Med* 1991;325:211–212.

66- Scheltens P, Barkhof F. Yapısal görüntüleme sonuçları: Demans tedavi araştırmalarında çalışma tasarımları ve sonuçlar (çev. ed.Dr. Dursun AN) AND Yayıncılık 2006:s153–163.

67- Smith SM, De Stefano N, Jenkinson M, Matthews P. Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25 :466–75.

68- Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP et al. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001;22(5):747-54.

69- Thompson PM, Mega MS, Wood RP et al, Cortical change in Alzheimer's disease detected with a disease-specific population-based brain atlas. *Cereb Cortex* 2001 Jan11(1): 1–16.

70- Csernansky JG, Wang L, Joshi S et al. Early DAT is distinguished from aging by high-dimensional mapping of the hippocampus. *Neurology* 2000;55: 1636–43.

71- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000;55(4):484–9.

72- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y et al. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;51(4): 993–9.

73- Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002;1: 13–21.

74- Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, Molyneux A, Esiri ME, King E, et al. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet* 1992;340:1179–83.

75- Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, Esiri MM, Jaskowski A, Hindley N, et al. Rapidly progressing atrophy of medial temporal lobe in Alzheimer's disease. *Lancet* 1994;343:829–30.

76- Du AT, Schuff N, Zhu XP et al. Atrophy rates of entorhinal cortex in AD and normal aging. *Neurology* 2003;60(3):481–6.

77- deToledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, Wilson RS, Bennett DA, Leurgans S, et al. MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging* 2004;25: 1197–203.

78- Chan D, Fox NC, Scahill RI et al. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2001;49(4):433–42.

79- Shear PK, Sullivan EV, Mathalon DH et al. Longitudinal volumetric computed tomographic analysis of regional brain changes in normal aging and Alzheimer' disease. Arch Neurol 1995; 52: 392–402.

80- Öktem Ö, Nöropsikolojik Testler ve Nöropsikolojik Değerlendirme, Türk Psikiyatri Dergisi1994; 9 (33): 33–44.

81- Thomsen TM, Mass R, Ganzer S. Detecting depression in Alzheimer's disease: evaluation of four different scales, Arch Clin Neuropsychol 2005; 20: 271–276.

82- Karakaş S. Nöropsikoloji bilimi. Tanımı, faaliyet alanları, ülkemizdeki durumu. Türk Psikiyatri Bülteni 1996; 2: 21–26.

83- Hulette CM, Welsch-Bohmer KA, Murray MG. Neuropathological and neuropsychological changes in normal aging evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. J Neuropathol Exp Neurol 1998; 57: 1168–1174.

84- Ippen CG, Olin J, Schneider LS. Can caregivers independently rate cognitive and behavioral symptoms in Alzheimer's disease patients: A longitudinal analysis. Am j Geriatr Psychiatry 1999, 7(4):321–330.

85- Almkvist O. Neuropsychological features of early Alzheimer's disease; preclinical and clinical stages. Acta Neurol Scand 1996; 165: 63–71.

86- Salmon DP, Chan AS. Semantic memory deficits associated with Alzheimer's disease. In: Cermak LS (ed). Neuropsychological Exelorations in Memory and Cognition, essays in honor Nelson Butters. New York: Plenum Pres; 1994: s 61–76.

87- Flemming KC, Adams AC, Peterson RC. Demantia; diagnosis and evaluation. Mayo Clin Proc 1995 Nov; 70(11): 193-107.

88- Işık E, İrkeç C. Demans. Ankara: Tayf Matbaası:1999; 7–11.

89- Güngen C, Ertan T, Eker E et al. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi. 2002; 13: 273–281.

90- Akça-Kalem Ş, Öktem Ö, Hanağası H, Emre M. Alzheimer Hastalığını Değerlendirme Skalası-Kognitif Alt Skorunun (ADAS-cog) betimsel istatistik değerlerinin bir normal erişkin Türk örnekleminde saptanması. Nöropsikiyatri Arşivi. Cilt 40, sayı1-2, 2003; 40: 13–25.

91- Akça-Kalem Ş, Hanağası H, Cummings JL, Gürvit H. Validation study of the Turkish translation of the Neuropsychiatric Inventory (NPI). 21st International Conference of Alzheimer's Disease International, Sept. 28-Oct. 1, 2005 Istanbul, Turkey. Abstract Book s47-58.

92- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey MB, Leirer VO: Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. J Psychiatr Res. 1983; 17: 37–49.

93- Fillenbaum G. Screening the elderly: a brief instrumental activities of daily living measure. J Am Geriatr Soc 1985; 33:698-705.

94- Reisberg B, Ferris S, de Leon M, Crook T. The global deterioration scale for the assessment of primary progressive dementia. Am J Psychiatry 1982; 139: 1136–39.

95- Jack JC Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brein PC, Tangalos EG, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease (see comments). Neurology 1997;49: 786–94.

96- Watson C, Anderman F, Gloor P, Jones-Gotman M, Peters T, Evans A, Olivier A, Melanson D, Leroux G. Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992;42: 1743–1750.

97- Fox NC, Warrington EK, Freeborough PA, Hartikainen P, Kennedy AM, Stevens JM, Rossor MN. Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Brain* 1996;119:2001–2007.

98- Mungas D, Harvey D, Red BR, et al. Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. *Neurology* 2005;66:565-571.

99- Peter R.Mouton, Lee J. Martin, Michael E.Calhoun, Gloria Dal Forno, Donald L.Price. Cognitive decline strongly correlates with cortical atrophy in Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging* 1998;19; 371–377.

100- Cardenas VA, Du AT, Hardin D, Ezekiel F, Weber P, Jagust WJ, Chui HC, Schuff N, Weiner MW. Comparison of methods for measuring longitudinal brain change in cognitive impairment and dementia. *Neurobiol Aging* 2003;24;537–544.

101- Karas GB, Burton EJ et al. A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2003;18: 895–907.

102- Hirono N, Mori E, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, Hashimoto M. Japanese version of the Neuropsychiatric Inventory-a scoring system for neuropsychiatric disturbance in dementia patients. *No To Shinkei* 1997;49: 266–71.

103- van Es ACGM, van der Flier WM, Admiral-Behloul F, Olosen H, Bollen ELEM, Middelkoop HAM, Weverling-Rijnburger AWE, Westendorp RGJ,

Buchem MA. Magnetization transfer imaging of gray and white matter in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2006; 27:1757–1762.

104- Braak E, Braak H. Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239–259.

105- Mega MS, Thompson PM, Cummings JL, Back CL, Xu ML, Zohoori S et al: Sulcal variability in the Alzheimer' brain: Correlations with cognition. *Neurology* 1998;50: 145–151.

106- Witelson SFF. Sex differences in neuroanatomical changes with aging. *N Engl J Med* 1991;325:211–212.

107- Lim KO, Zipursky RB, Murphy DGM et al. In vivo quantification of the limbic system using MRI: Effects of normal aging. *Psychiatry Res* 1990; 35: 15–26.

108- Can H, Gömceli Y, Koçer B, İrkeç C, Karakaş S. Farklı bellek türlerinin Alzheimer hastalığının klinik evrelerine göre değişimi. 38. Ulusal Nöroloji Kongresi Antalya. 2002; s. 115–116.

109- Kaptanoğlu G. Alzheimer ve Parkinson hastalığında Nöropsikolojik değerlendirme ve olaya ilişkin potansiyeller. Yayınlanmamış Tıpta uzmanlık tezi 1998. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi. s31–34.

110- Karakaş S, İrkeç C. Alzheimer hastalığı kliniğinin nöropsikolojik profili. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2003; 1(1): 13–22.

111- Kantarci K, Jack CR Jr. Neuroimaging in Alzheimer disease: on evidence-based review. *Clin N Am*. 2003 May; 13(2):197–209.

112- Mungas D, Jagust WJ, Reed BR. MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57:2229–2235.

113- Freidenberg RM. Dementia: one of the greatest fears of aging. *Radiology* 2002; 229(3): 632–635.

114- Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Helkala EL, Hartikainen P, Vainio P, Hallikainen M, Hanninen T, Riekinen PJ Sr. Volumes of hippocampus, amigdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of elderly Alzheimer's disease: correlation with memory functions. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect.* 1995;9(1): 73–86.

115- Fox NC, Scott JM. Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. *Lancet.* 2004 Jan 31;363(9406):392–4.

116- Leslie C, Baxter D, Sterling C, Brian Lenoski, Jean E, Donald J, Merwan N. Relationship of cognitive measures and gray and white matter in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2006; 9(3):253–260.

117- Honig LS, Mayeux R. Natural history of AD. *Aging Clin Exp Res* 2001;13: 171–182.

118- Geda Y, Rocca W, Knopman D, Roberts R, Petersen R. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment: a population-based study. *Neurology* 2006; 42:479–86.

119- Cummings JL, Miller B, Hill MA, Neshlevs R. Neuropsychiatric aspects of multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1987; 44:389–393.

120- Horinek D, Petrovicky P, Hort J, Krasensky J, Brabec J, Bojar M, Vaneckova M, Seidi Z. Amygdalar volume and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: an MRI analysis. *Acta Neurol Scand* 2006; 113:40–45

121- Smith CD, Malcein M, Meurer K, Schmitt FA, Markesbery WR, Pettigraw LC. MRI temporal lobe volume measures and neuropsychologic function in Alzheimer's disease. *Neuroimaging* 1999; 9:2–9.

122- Thompson S, Hermann N, Rapaport MJ, Lanctot KL. Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2007 Apr;52(4):248-55.

123- Abas MA, Sahakian BJ, Levy R. Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives. *Psychol Med* 1990, 20(3): 507-20.

124- Harmancı H, Emre M, Gürvit H et al. Risk factors Alzheimer disease: a population-based case-control study in İstanbul Turkey. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17:139–45.

125- Mackenzie TB, Robiner WN, Knopman DS. Differences between patient and family assessments of depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1989, 146(9): 1174–8.

126- Wragg RE, Jeste DV. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1989, 146 (5): 577–87.

127- Altshuler LL, Conrad A, Hauser P et al. Reduction of temporal lobe volume in bipolar disorder: a Preliminary report of magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:482–482.

128- Bremner JD, Innis RB, Salamon RM et al. Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of tryptofan depletion-induced depressive relapse. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:364–374.

129- Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD et al. Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry 1993; 50:7–16.