

Hafif kognitif bozuklukta gri cevher atrofisinin boylamsal olarak değerlendirilmesi: Voksel tabanlı morfometri çalışması

Longitudinal evaluation of gray matter atrophy in mild cognitive impairment: A voxel-based morphometric study

Berrin Çavuşoğlu¹, Emel Ada², Derya Durusu Emek Savaş³, Görsev Gülmen Yener⁴

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Öz

Amaç: Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) demansın en sık görülen tipi olan Alzheimer Hastalığı (AH) ile normal yaşlanma arasında bir geçiş evresi olup, demans geliştirme riskinin yüksek olduğu klinik tabloyu temsil eder. Bu çalışmada amnestik HKB (aHKB) tanısı alan hastalarda gri cevher atrofisinin boylamsal olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 20 aHKB olgusu ile yaş, cinsiyet ve eğitim olarak eşleştirilmiş 13 sağlıklı kontrol katıldı. Katılımcılara bir yıl arayla iki kez manyetik rezonans görüntüleme yapıldı. Gri cevher atrofisi değerlendirmesi için FSL (FMRIB Software Library, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>) program paketinin bir parçası olan VBM (Voksel Tabanlı Morfometri) yazılımı kullanıldı. İstatistiksel analiz bağımlı veya bağımsız iki grup testi ve 100 bitişik voksel küme eşiği kullanılarak genel doğrusal model ile değerlendirildi.

Bulgular: aHKB olgularında başlangıçta kontrollere göre sol hemisferde belirgin olmak üzere tüm beyinde atrofi bulunurken, bir yıl sonra atrofisinin bilateral tüm beyine yayıldığı gözlemlendi ($p<0.05$, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş). aHKB olgularının boylamsal analizinde sağ parahippokampal girus, sağ middle temporal girus, sağ inferior temporal girus, sol superior temporal girus ve sol intrakalcarin korteks yapılarının hacimlerinde anlamlı azalma bulundu ($p<0.001$, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmemiş).

Sonuç: VBM yöntemi ile boylamsal atrofi değerlendirmesi, olası AH progresyonu için risk altında olan HKB olgularında hastalığın seyirinin izlenmesine katkıda bulunmaktadır. Elde edilen bulgular HKB olgularının AH progresyon sürecinden sorumlu olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hafif kognitif bozukluk, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), FSL, voksel tabanlı morfometri

Giriş

Yaşlı nüfusun arttığı toplumlarda demans önemli bir sağlık problemidir. Tüm demans vakalarının %54'ünü oluşturan Alzheimer hastalığı (AH), demansın en sık nedenidir ve 65 yaş üzeri kişilerde %3-5, 85 yaş üzerinde ise %50 gibi yüksek bir prevalansa sahiptir [1]. Klinik ve nöropatolojik çalışmalar sayesinde, AH'nin patofizyolojisi ve progresyonu hakkındaki bilgiler artmıştır. Alzheimer hastalığı, sinaptik disfonksiyona, nöronal ve aksonal hasara yol açan β -amiloïd ve Tau gibi proteinlerin, beyinde progresif anormal birikimi ile oluşur. Protein metabolik bozuklukları; oksidasyon,

Abstract

Purpose: Mild cognitive impairment (MCI) represents a transitional stage between normal aging and Alzheimer's disease (AD), the most common type of dementia, and has an increased risk of developing AD. We aimed to evaluate longitudinal analysis of grey matter atrophy in patients with amnesic MCI (aMCI).

Material and Methods: The study included 20 patients with CI and 13 age-, gender- and education-matched healthy controls. All subjects underwent magnetic resonance imaging twice at one year follow-up. Gray matter volumetric evaluation was carried out using voxel-based morphometric (VBM) analysis in FSL software package (FMRIB Software Library, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>). Statistical difference was assessed using paired or unpaired two groups test and a cluster threshold of 100 contiguous voxels.

Results: aMCI subjects showed significantly decreased gray matter volume in the whole brain predominantly in the left hemisphere at baseline, after one year atrophy throughout the brain bilaterally ($p<0.05$, corrected for multiple comparisons). The longitudinal volumetric analyses of aMCI subjects showed significantly decreased gray matter volume in certain brain regions, including right parahippocampal gyrus, right middle temporal gyrus, right inferior temporal gyrus, left superior temporal gyrus and left intracalcarine cortex ($p<0.001$, uncorrected).

Conclusion: Evaluation of longitudinal atrophy with VBM method contributes to monitoring the course of the disease in MCI patients with increased risk of progression to AD. The findings may be responsible for the progression process from MCI to AD.

Keywords: Mild cognitive impairment, magnetic resonance imaging (MRI), FSL, voxel based morphometry

inflamasyon ve apoptozu kapsayan çeşitli sekonder hücre ölüm mekanizmalarına yol açar ve bunun sonucunda beyinde kortikal ve subkortikal yapılarda nöronal kayıp ve yapısal atrofi ile sonuçlanır [2]. Nörobiyolojik değişiklikler, klinik semptomların ortaya çıkmasından yıllar önce ortaya çıkar. Son araştırma bulguları AH ile ilgili patofizyolojik değişikliklerin demans başlamadan 10-25 yıl önce başladığını göstermektedir [2, 3]. Bu nedenle, hastalığın prelinik ve erken evrelerinde AH olgularını teşhis etmek için biyobelirteçlerin tanımlanması çok önemlidir [2, 4].

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Medikal Fizik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Sorumlu Yazar:
Berrin Çavuşoğlu

E-posta:
berrincavusoglu@gmail.com

Geliş Tarihi: 10.01.2019

Kabul Tarihi: 22.03.2019

©Telif Hakkı 2018 Türk Radyoloji Derneği - Makale metnine www.turkradyolojidergisi.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Society of Radiology - Available online at www.turkradyolojidergisi.org

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) temel li atrofi ölçümleri, hastalığın durumu ve ilerlemesi için geçerli bir belirteçtir ve pek çok araştırmacı tarafından kullanılmaktadır [5]. Yapısal MRG çalışmaları, atrofının beyin medial temporal ve limbik bölgelerinde başladığını ve AH'de paryetal, frontal ve primer kortekslerde yayıldığını göstermiştir [6].

Hafif Kognitif Bozukluk (HKB), AH ile normal yaşlanma arasında bir geçiş evresi olup, demans geliştirme riskinin yüksek olduğu klinik tabloyu temsil eder. Bir ya da daha fazla kognitif fonksiyonda anlamlı defisit bulunmasına karşın fonksiyonel yaşam tarzlarına devam edebilen, henüz demans gelişmemiş olgulardır. HKB hastalarının yarısından fazlasında 5 yıl içinde demans geliştiği bildirilmektedir [7]. Bu nedenle AH progresyonu riski altında olan HKB olgularının erken teşhisi tedavi çalışmaları için büyük önem taşımaktadır.

Amnestik HKB (aHKB), olguların erken bellek yetersizliği gösterdiği, ancak demans kriterlerini yerine getirmediği bir alt tiptir [8]. Yapılan bir çalışmada, altı yıllık klinik takipten sonra, aHKB olgularının yaklaşık %80'inin AH tanısına ilerlediğini göstermiştir [9]. Bu nedenle, aHKB durumu AH'nin erken teşhisi için önemli bir evreyi temsil etmektedir.

MRG çalışmaları, AH ile ilişkili beyindeki erken değişiklikleri tanımlamak için aHKB'deki kortikal atrofi kalıplarına odaklanır ve hangi kişilerin AH tanısına ilerleyeceğini öngörmeyi amaçlar. İlgili alanı (ROI) temelli MRG volumetrik yöntemlerin kullanıldığı önceki çalışmalarda, HKB'de medial temporal lob yapılarının atrofik olduğu bulunmuştur [10]. Hipokampus, parahipokampal girus ve amigdala yapılarındaki atrofının sağlıklı olgular, HKB ve AH olguları arasında kesitsel olarak farklılaştığı kanıtlanmıştır [11]. Bununla birlikte, bu yöntemde anatomik ROI'lerin önceden tanımlanması gerekir ve ROI'leri ana hatlarıyla belirtmek için kullanılan manuel yöntemler genellikle zahmetlidir ve bu da geniş örneklem analizlerindeki kullanımını elverişsiz kılmaktadır. Kortikal atrofi paternlerini değerlendirmek için günümüzde en yaygın kullanılan global volumetrik yöntem, voksel tabanlı morfometri (VBM) analizidir. VBM yöntemi, ROI belirtilmesine gerek kalmadan gruplar arasında lokal gri cevher hacim farklılıklarını değerlendirmek için kullanılmaktadır [12]. VBM kullanılan çalışmalarda, aHKB ve AH'de kontrollere göre medial temporal lob, posterior singulat girus ve frontal lob gibi birçok bölgede gri cevher hacminde atrofi olduğu gösterilmiştir [10].

Yeni tedavilerin gelişmesi ile beraber, AH'ye geçiş için yüksek risk altında olan bireylerin tanımlanmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Bu nedenle HKB hastalarında AH gelişimi için duyarlı belirteçler bulmak için son zamanlarda çok sayıda araştırmalar yapılmaktadır. aHKB ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunun, aHKB ile normal bireyler ya da aHKB ve AH arasındaki yapısal değişikliklere odaklanmışlardır [13]. aHKB olgularında boylamsal kortikal değişikliklerle ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı, VBM analizini kullanarak beyin atrofisindeki boylamsal değişiklikleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Olgular

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran 20 aHKB olgusu ile 13 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. HKB tanısı Petersen kriterlerine göre konuldu. Çalışmaya alınan olgular daha önceki raporlarda bildirilen aHKB için dahil olma ve dışlanma kriterleri temelinde seçildi [8, 14]. Katılımcılara yaklaşık bir yıl ($1,1 \pm 0,2$) aralıkta detaylı nörolojik ve nöropsikolojik testler, laboratuvar incelemeleri ve MRG taraması yapıldı. Grup karakteristikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

MR Görüntüleme Protokolü

MR görüntülemesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji Bölümü'nde bulunan 1.5T Achieva MR cihazı (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) kullanıldı. Bütün olgular standart protokol ile görüntülemeye alınmışlardır: TSE T2 ağırlıklı görüntüleme (TR: 2200 ms, TE: 120/20 ms, FOV: 230 mm, matris: 176 x 256, kesit kalınlığı : 5 mm, gap: 1 mm, NEX:2) ve volüm analizlerinin yapıldığı GRE 3 boyutlu T1 ağırlıklı görüntüleme (FOV: 230 mm, matris: 400 x 512, kesit kalınlığı: 1 mm, TR: 25 ms, TE: 6 ms, NEX: 1, Flip angle: 30).

VBM Analizi

HKB ve sağlıklı kontrollerde gri cevher boy-

lamsal atrofi değerlendirilmesi için FSL (FMRIB Software Library, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>) program paketinin bir parçası olan VBM (Voksel Tabanlı Morfometri) yazılımı kullanıldı. Üç boyutlu T1 görüntüler ilk olarak brain extraction işlemi yapıldıktan sonra segmentasyon işlemi ile gri cevher, beyaz cevher ve beyin omurilik sıvısına ayrıştırıldı. Daha sonra gri cevher görüntüleri FSL'de bulunan MNI152 standart uzayda lokalize olan şablona kaydedildi ve 3 mm'lik sigma ile düzleştirildi.

ROI Analizi

VBM analizinde boylamsal karşılaştırmalarda fark bulunan yapılar için FSL'de bulunan MNI152 atlas ve Harvard-Oxford kortikal atlası kullanılarak ROI mask imajları oluşturuldu. FSL'de bulunan "fslmeants" fonksiyonu bu masklerden volüm değerlerini çıkarmak için kullanıldı.

İstatistiksel analiz

Voksel bazında HKB ve kontrol grupları arasında istatistiksel karşılaştırmalar için FSL yazılım paketinde bulunan bağımsız iki örneklem testi kullanılırken, boylamsal analizler için ise bağımlı iki örneklem testi kullanıldı. FSL'de bulunan "randomize" permutasyon testi arayüzünde threshold-free cluster-enhancement (TFCE) seçeneği kullanılarak, küme oluşturan alanların 100 voksel üstünde olması koşulu ile 5000 permutasyon sayısı kullanıldı. VBM analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunan yapıların tanımlanması Harvard-Oxford Kortikal Atlası (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/downloads/>) ile yapıldı. ROI analizinde HKB ile kontrol gruplarının karşılaştırılması bağımsız t-testi kullanılarak yapıldı.

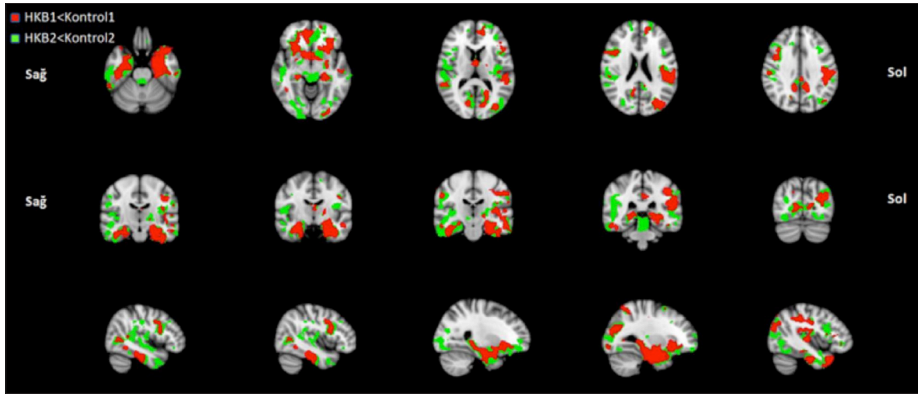
Bulgular

aHKB olguları ile sağlıklı kontrollerin başlangıç MRG verileri karşılaştırıldığında, bilateral hipokampus, amigdala, parahipokampal girus, superior, middle ve inferior temporal girus dahil olmak özellikle sol

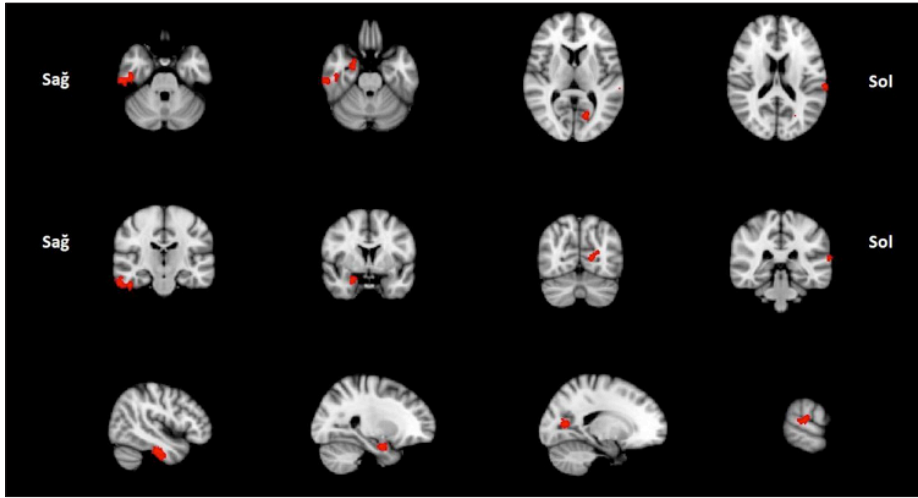
Tablo 1. Grupların demografik özellikleri

	HKB (n=20)	Kontrol (n=13)	p*
Yaş	73,45±5,54	69,69±4,91	0,052
Cinsiyet (E/K)	10/10	7/6	0,829
Eğitim (yıl)	9,05±4,45	10,58±5,26	0,244
Başlangıç MMMDT	26,50±2,23	29,23±0,93	0,001
Takip MMMDT	25,50±3,14	29,38±0,87	0,001

HKB: hafif kognitif bozukluk; MMMDT: mini mental durum testi; E: erkek; K: kadın; *: t tests veya χ^2



Resim 1. VBM analizinde HKB olgularında sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak volüm azalması bulunan alanlar aksiyel, koronal ve sagittal kesitlerde gösterilmiştir ($p < 0.05$, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş)
HKB1: HKB Başlangıç; HKB2: HKB Takip; Kontrol1: Kontrol Başlangıç; Kontrol2: Kontrol Takip.



Resim 2. HKB olgularının başlangıç ve takip MR çekimlerinin VBM analizinde istatistiksel olarak anlamlı volüm azalması bulunan alanlar aksiyel, koronal ve sagittal kesitlerde kırmızı ile gösterilmiştir ($p < 0.001$, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmemiş).

Tablo 2. VBM analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan bölgelerin verileri

Anatomik bölge	Küme boyutu (voksel)	P değeri (düzeltilmemiş)	Pik vokselin MNI koordinatları		
			x	y	z
Sağ inferior temporal girus, sağ middle temporal girus	524	<0,001	60	22	-34
Sağ parahipokampal girus	179	<0,001	22	2	-22
Sol superior temporal girus	126	<0,001	-70	-34	14
Sol intrakalkarin korteks	125	<0,001	-16	-70	4

MNI: Montreal Neurological Institute

hemisferde belirgin volüm kaybı bulundu. Bununla birlikte frontal, parietal ve oksipital kortekslerde de volüm azalması gözlemlendi. Bir yıl sonraki takip çekimleri karşılaştırıldığında ise bütün beyinde bilateral yaygın atrofi bulundu ($p < 0.05$, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş) (Resim 1).

Başlangıç ve takip MR çekimlerinin karşılaştırıldığı aHKB olgularında zamanla sağ parahipokampal girus, sağ middle temporal girus, sağ inferior temporal girus, sol superior temporal girus ve sol intrakalkarin korteks yapılarının volümlerinde anlamlı azalma bulundu ($p < 0.001$, çoklu karşılaştırmalar için düzeltil-

memiş) (Resim 2). VBM analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan bölgelerin verileri Tablo 2'de, bu bölgelerde bulunan beyin yapılarının tüm gruplardaki volüm değerleri Tablo 3'te ve bir yılda ortalama volüm farkı yüzdesi ise Tablo 4'te gösterilmiştir. Sağ parahipokampal girus ve sol superior temporal girus yapılarının volümleri her iki zaman noktasında da HKB olgularında kontrollere göre düşüktür. Sağlıklı kontrollere ise başlangıç ve takip çekimlerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Tartışma

Bu çalışmada, voksel bazında volüm değerleri aHKB'deki kortikal atrofisinin boylamsal dağılımını araştırmak için kullanılmıştır. aHKB olguları ile sağlıklı kontrollere bir yıl arayla çekilen yapısal MRG verilerinden iki zaman noktasında kortikal volüm arasındaki farklar karşılaştırıldı. Çalışmamızda aHKB olguları ile sağlıklı kontrollere başlangıç verileri karşılaştırıldığında sol temporalda belirgin olmak üzere frontal, parietal ve oksipital gri cevherde atrofik alanlar bulunurken, ikinci MRG verileri karşılaştırıldığında ise atrofisinin bilateral olarak yayıldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca boylamsal analizde aHKB olgularında başlangıç ile bir yıl sonrasında sağ parahipokampal girus, sağ middle temporal girus, sağ inferior temporal girus, sol superior temporal girus, sol intrakalkarin korteks yapılarında volümetrik farklılıklar bulunmuştur.

AH'de erken etkilenen bölgelerin iyi anlaşılması, erken tanı için önemlidir. Hastalık tedavisinde terapötik ajanların etkilerinin anlaşılması için, nöropatolojik değişiklikler minimal olduğunda, hastaların güvenilir bir şekilde tanımlanması gerekir. MRG'de beyin atrofisi ölçümleri nörodejeneratif patolojinin biyobelirteçleri olarak kabul edilmektedir [15].

Yapılan çalışmalarda, AH'de atrofisinin ilk olarak medial temporal kortekste [16] başladığı ve frontal, parietal ve oksipital kortekslerde yayıldığını gösterilmiştir [6]. VBM yöntemi grup düzeyinde yapısal değişiklikleri tanımlar ve AH ile ilgili yapısal değişiklikleri tespit etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Boylamsal VBM çalışmaları, AH'ye dönüşen HKB olgularının özellikle medial ve lateral temporal lob yapılarında belirgin atrofi olduğunu ve beyin sol tarafının daha ciddi şekilde etkilendiğini göstermişlerdir [17, 18]. Medial temporal lob atrofisi, AH'yi normal yaşlanmadan %80 hassasiyet ve ve %85 özgüllük ile ve AH'yi HKB'den %73 hassasiyet ve %81 özgüllük ile ayırabilmektedir [19]. Yapılan bir meta

Tablo 3. VBM analizinde istatistiksel olarak anlamlı alan yapıların volüm değerleri (cm³)

	HKB1	HKB2	Kontrol1	Kontrol2	p	
					HKB1- Kontrol1	HKB2-Kontrol2
Sağ inferior temporal girus	17,50±2,97	16,96±2,99	18,65±1,36	18,59±1,90	0,202	0,065
Sağ parahipokampal girus	6,85±0,99	6,76±1,03	8,04±0,36	7,94±0,45	<0,001*	<0,001*
Sağ middle temporal girus	19,54±2,73	19,04±2,91	20,61±1,17	20,50±1,41	0,131	0,104
Sol superior temporal girus	8,38±1,11	8,20±0,97	9,53±0,93	9,50±1,04	0,003*	0,001*
Sol intrakalkarin korteks	4,72±0,75	4,62±0,68	5,17±0,72	5,18±0,76	0,094	0,041

HKB1: HKB Başlangıç; HKB2: HKB Takip; Kontrol1: Kontrol Başlangıç; Kontrol2: Kontrol Takip; *: p<0,01 (t- testi)

Tablo 4. HKB ve kontrollerde VBM analizinde istatistiksel olarak anlamlı alan yapıların yıllık azalma oranı

	HKB	Kontrol
Sağ inferior temporal girus	%4,13	%0,46
Sağ parahipokampal girus	%1,46	%1,19
Sağ middle temporal girus	%2,65	%0,57
Sol superior temporal girus	%1,80	%0,41
Sol intrakalkarin korteks	%1,89	%0,21

analiz çalışmasında sol MTL atrofisinin, aHKB'den AH'ye dönüşümü tahmin etmek için en tutarlı yapı olduğu gösterilmiştir. Parietal ve oksipital yapıların progresif atrofisi ise AH'nin diğer demans türlerinden ayrılmasına yardımcı olmaktadır [20].

Amnestik HKB, yüksek AH riski ile ilişkilidir ve genel popülasyon için %1-2 oranıyla karşılaştırıldığında, yıllık %15-20 AH'ye dönüşüm oranına sahiptirler [21, 22]. aHKB olgularının çoğunluğunda AH gelişse de, olguların bir kısmı uzun süre sabit kalırken, bazı olgular ise normal kognitif duruma geri dönerler [23].

VBM analizi AH ve HKB hastalarında gri cevher atrofisinin dinamiklerini yakalamak için yaygın olarak kullanılmıştır [18, 24, 25]. Chételat ve ark.[18], boylamsal bir VBM çalışmasında HKB olgularında AH'ye dönüşenlerde dönüşmeyenlere kıyasla 18 aylık bir süreçte anlamlı derecede daha büyük gri cevher kaybı olduğunu bulmuşlardır. Risacher ve ark.[24], ilerleyici HKB'de gri cevherde bazal seviyeden bir yıla kadar atrofide belirgin artış görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmada atrofinin gözlemlendiği bölgeler parahipokampal girus, superior, middle ve inferior temporal girustur.

Temporal lobun lateralindeki farklılıklar, superior temporal girus, middle temporal girus ve

inferior temporal girusu içerir. Bu bulgular hem HKB hem de AH ile ilgili nöropatolojik raporlarla uyumludur [26, 27]. Çalışmamızda da HKB olgularının çoğunun AH geliştirmesi olması olduğundan HKB ve AH'de görülen temporal lob lateralinde kortikal volüm farklılıklarının bulunması olağandır.

Superior temporal girus Wernicke'nin bir parçası olarak kabul edilip, bu bölgenin atrofinin aHKB'nin ilerlemesinde ilk önce gözlenen bölgelerden biri olduğu ileri sürülmüştür [28]. Convit ve ark.[29], middle ve inferior temporal girusun AH'de etkilenen ilk temporal lob neokortikal bölgeleri olabileceğini ve bu bölgelerdeki atrofinin demansı olmayan bireylerde gelecekte AH'nin varlığını işaret edebileceğini öne sürmüşlerdir.

Parahipokampal girus, diğer alanlardan gelen bilgilerin limbik sisteme aktarılması ile yakından ilgilidir [30]. Parahipokampal girus atrofisi, HKB ve AH ile ilgili yapılan çalışmaların büyük kısmında görülmektedir [26, 27, 31]. Parahipokampal girus, hipokampus ve entorinal korteks ile birlikte epizodik bellekte rol alan MTL yapılarından biridir. Sol MTL sözel bellek ile ilişkiliyken, sağ MTL ise hem sözel hem de görsel bellek ile ilişkilidir [32]. Çalışmamıza dahil edilen HKB olgularının seçimi genellikle sözel bellek skorlarına göre yapılmış olması nedeni ile başlangıçta kontrollere

göre sol MTL'de atrofi bulunması olağandır. Bir yıl sonraki karşılaştırmada ise sağ hemisferde atrofi artışı gözlenmiştir. Çalışmamızda bulduğumuz parahipokampal girustaki atrofinin aHKB'den AH'ye dönüşüme işaret edebileceğini düşündürmektedir.

Diğer yapılan boylamsal çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada HKB'de kalkarin kortekste atrofi gözlemlendi. Primer sensorimotor bölgesinde presantral ve kaudal insula ile beraber yer alan kalkarin korteksin atrofisi normal yaşlanmada da gösterilmiştir. Bu bölgedeki atrofinin yaşlanma ile oldukça belirgin olduğu, AH de ise normal yaşlanmaya kıyasla biraz daha fazla atrofi görüldüğü gösterilmiştir [33].

Çalışmamızda yer alan olgu sayısının az olması ve olguların klinik takibinin bir yıl gibi kısa bir zaman olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Bu nedenle çalışmamızda istatistiksel olarak düzeltilmiş p değerleri için sonuç elde edemediğimiz için düzeltilmemiş p değerleri ile ilgili bulgularımızı sunduk. Kısa takip süresi, görüntülerde meydana gelebilecek hasta hareketi ya da sistem kaynaklı küçük artefaktlar da bulguları etkileyebilmektedir.

Sonuç

Olası AH progresyonu için risk altında olan aHKB olgularının erken tanısı klinik tedavi çalışmalarının önemli bir hedefi olmaya devam etmektedir. VBM yöntemi ile boylamsal atrofi değerlendirilmesi, olası AH progresyonu için risk altında olan HKB olgularında hastalığın seyrinin izlenmesine ve HKB hastalığı ile ilgili mevcut bilgilerin geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır. Bu çalışmada bulunan parahipokampal girus, superior, middle ve inferior temporal girus atrofisi literatürdeki çalışmalarda da benzerlik göstermiş olup, bu yapıların AH için prediktif olabileceği ileri sürülmüştür. Diğer çalışmalardan farklı olarak kalkarin kor-

teks atrofisinin de önemli olduğu ve AH için prediktif değerinin araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Dokuz Eylül Üniversitesi'nden (84/2009) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan katılımcılardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – G.G.Y.; Tasarım – B.Ç., D.D.E.S.; Denetleme – G.G.Y., E.A.; Kaynaklar – G.G.Y., E.A., D.D.E.S.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – B.Ç., D.D.E.S.; Analiz ve/veya Yorum – B.Ç.; Literatür Taraması – B.Ç.; Yazıyı Yazan – B.Ç.; Eleştirel İnceleme – G.G.Y., E.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma 112S459 no'lu TÜBİTAK projesi tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

- Hendrie HC. Epidemiology of Dementia and Alzheimer's Disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6: 3-18. [CrossRef]
- Defrancesco M, Egger K, Marksteiner J, et al. Changes in White Matter Integrity before Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *PLoS One* 2014; 9: e106062. [CrossRef]
- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9: 119-128. [CrossRef]
- Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, et al. [¹¹C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67: 446-452. [CrossRef]
- Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 67-77. [CrossRef]
- Westman E, Aguilar C, Muehlboeck JS, Simons A. Regional magnetic resonance imaging measures for multivariate analysis in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain Topogr* 2013; 26: 9-23. [CrossRef]
- Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006; 367: 1262-1270. [CrossRef]
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-308. [CrossRef]
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256: 183-194. [CrossRef]
- Du AT, Schuff N, Kramer JH, et al. Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain* 2007; 130: 1159-1166. [CrossRef]
- Shi F, Liu B, Zhou Y, Yu CS, Jiang TZ. Hippocampal Volume and Asymmetry in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Meta-Analyses of MRI Studies. *Hippocampus* 2009; 19: 1055-1064. [CrossRef]
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *Neuroimage* 2000; 11: 805-821. [CrossRef]
- Richards BA, Chertkow H, Singh V, et al. Patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 1626-1636. [CrossRef]
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-746. [CrossRef]
- Whitwell JL, Shiung MM, Przybelski SA, et al. MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2008; 70: 512-520. [CrossRef]
- Ries ML, Carlsson CM, Rowley HA, et al. Magnetic resonance imaging characterization of brain structure and function in mild cognitive impairment: a review. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 920-934. [CrossRef]
- Bell-McGinty S, Lopez OL, Meltzer CC, et al. Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2005; 62: 1393-1397. [CrossRef]
- Chetelat G, Landeau B, Eustache F, et al. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage* 2005; 27: 934-946. [CrossRef]
- Duara R, Loewenstein DA, Potter E, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 71: 1986-1992. [CrossRef]
- Harper L, Barkhof F, Scheltens P, Schoff JM, Fox NC. An algorithmic approach to structural imaging in dementia. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2014; 85: 692-698. [CrossRef]
- Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352: 2379-2388. [CrossRef]
- Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology* 2010; 74: 20-29. [CrossRef]
- Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; 59: 1594-1599. [CrossRef]
- Risacher SL, Shen L, West JD, et al. Longitudinal MRI atrophy biomarkers: relationship to conversion in the ADNI cohort. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 1401-1418. [CrossRef]
- Bozzali M, Filippi M, Magnani G, et al. The contribution of voxel-based morphometry in staging patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2006; 67: 453-460. [CrossRef]
- Wang L, Goldstein FC, Veledar E, et al. Alterations in Cortical Thickness and White Matter Integrity in Mild Cognitive Impairment Measured by Whole-Brain Cortical Thickness Mapping and Diffusion Tensor Imaging. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 893-899. [CrossRef]
- Julkunen V, Niskanen E, Koikkalainen J, et al. Differences in Cortical Thickness in Healthy Controls, Subjects with Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease Patients: A Longitudinal Study. *J Alzheimers Dis* 2010; 21: 1141-1151. [CrossRef]
- Li Y, Wang YP, Wu GR, et al. Discriminant analysis of longitudinal cortical thickness changes in Alzheimer's disease using dynamic and network features. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 427.e15-30. [CrossRef]
- Convit A, de Asis J, de Leon MJ, Tarshish CY, De Santi S, Rusinek H. Atrophy of the medial occipitotemporal, inferior, and middle temporal gyri in nondemented elderly predict decline to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 19-26. [CrossRef]
- Yao ZJ, Hu B, Zhao LN, Liang CJ. Analysis of Gray Matter in AD Patients and MCI Subjects Based Voxel-Based Morphometry. *LNCS* 2011; 6889: 209-217. [CrossRef]
- Kim S, Youn YC, Hsiung GY, et al. Voxel-based morphometric study of brain volume changes in patients with Alzheimer's disease assessed according to the Clinical Dementia Rating score. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 916-921. [CrossRef]
- Wang PN, Liu HC, Lirng JF, Lin KN, Wu ZA. Accelerated hippocampal atrophy rates in stable and progressive amnesic mild cognitive impairment. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2009; 171: 221-231. [CrossRef]
- Bakkour A, Morris JC, Wolk DA, Dickerson BC. The effects of aging and Alzheimer's disease on cerebral cortical anatomy: Specificity and differential relationships with cognition. *Neuroimage* 2013; 76: 332-344. [CrossRef]