T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ALZHEİMER HASTALIĞININ GELİŞİM SÜRECİNDE TALAMİK BAĞLANTISALLIK DEĞİŞİKLİKLERİ

EMRE HARI

DANIŞMAN
PROF. DR. TAMER DEMİRALP

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
SİNİRBİLİM PROGRAMI

İSTANBUL-2019

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Sinirbilim Programında Yüksek Lisans öğrencisi Emre HARI tarafından Prof. Dr. Tamer DEMİRALP'nın danışmanlığında hazırlanan " Alzheimer Hastalığının Gelişim Sürecinde Talamik Bağlantısallık Değişiklikleri " başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 21/06/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri-Danışman
Prof. Dr. Tamer DEMİRALP
İstanbul Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı

Jüri
Prof. Dr. İbrahim Hakan GÜRVİT
İstanbul Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri
Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ
İstanbul Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Emre HARI



İTHAF

Anneannem ve Dedeme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının ortaya çıkmasında çok büyük emeği olan, bana her daim yol gösteren, bana güvenen ve her şekilde destekleyen, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli tez danışmanım Prof. Dr. Tamer Demiralp'e,

Tez sürecim boyunca önerileri ile yol gösteren, ihtiyacım olduğu her anda desteğini ve bilgisini içtenlikle paylaşan Prof. Dr. Hakan Gürvit'e,

Yüksek lisans sürecim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, her yönden desteğini hep hissettiğim Prof. Dr. Ertan Yurdakoş'a,

Analizler konusunda hiçbir zaman yardımını esirgemeyen birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım Dr. Öğretim Üyesi Ali Bayram'a,

Sinirbilim alanına yönelmem de çok büyük etkisi olan ve akademik bilgisiyle beni her zaman etkileyen Prof. Dr. Öget Öktem-Tanör'e,

Bütün bu süreçte hep yanımda olan, her ihtiyacım olduğunda yardımıma koşan Ulaş Ay'a,

Son olarak bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan, beni her zaman ve her koşulda destekleyen, bana hep güvenen hayatımdaki en değerli varlıklarım canım annem, anneannem ve dedeme tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir. Proje No: 114E053

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ X
ÖZET ..... Xİİİ
ABSTRACT ..... XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Alzheimer Hastalığı 3
2.1.1. AH Klinik Belirtileri 3
2.1.2. AH Genetiği ve Risk Faktörleri 4
2.1.3. AH Nöropatolojisi 5
2.1.4. AH Tanı ve Klinik Evrelendirilmesi 7
2.1.5. AH'de Gözlenen Nöropsikolojik Profil 10
2.1.5.1. Epizodik Bellek 10
2.1.5.2. Dil ve Semantik Bellek 10
2.1.5.3. Yürütücü İşlevler, Çalışma Belleği ve Dikkat 11
2.1.5.4. Görsel – Mekansal İşlevler 11
2.1.6. AH'de Yapısal ve Moleküler Nörogörüntüleme 12
2.1.7. AH'de Dinlenim Durumu Fonksiyonel Bağlantısallık Değişimleri 12
2.2. Hipokampal Formasyon 15
2.3. Papez Devresi 16
2.3.1. Anteriyor Talamik Çekirdeklerin Önemi 17
3. GEREÇ VE YÖNTEM 19
3.1. Katılımcılar 19
3.2. Katılımcıların Klinik Değerlendirilmesi 20

3.3. Veri Toplama 21
3.3.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü 21
3.3.1.1. Yapısal Görüntüleme 21
3.3.1.2. Fonksiyonel Görüntüleme 21
3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi 22
3.4.1. Anatomik Manyetik Rezonans Görüntülerinin Analizi 22
3.4.1.1. Kortikal Parselasyon İşlemi 22
3.4.1.2. Talamik Segmentasyon İşlemi 24
3.4.1.3. Hipokampal Formasyon Segmentasyon İşlemi 24
3.4.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntülerinin Analizi 25
3.4.2.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntülerinin Ön Analizi 25
3.4.2.2. Zaman Serilerinin Çıkartılması 26
3.4.2.4. ROI Çiftlerinin Belirlenmesi 27
3.4.2.5. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Verilerinin İstatistiksel Analizi 28
4. BULGULAR 29
4.1. Demografik Bulgular 29
4.2. Klinik Değerlendirme Bulguları 30
4.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görütüleme Verilerine İlişkin Bulgular 31
4.3.1. Sağ Hemisfere İlişkin Fonksiyonel Bağlantısallık Bulguları 31
4.3.2. Sol Hemisfere İlişkin Fonksiyonel Bağlantısallık Bulguları 32
5. TARTIŞMA 34
KAYNAKLAR 38
ETİK KURUL KARARI 55
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 58
ÖZGEÇMİŞ 59

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri 19
Tablo 3-2: Seçilen Yapıların Destrieux Atlasındaki Karşılıkları..... 23
Tablo 3-3: ROI Çiftlerinin Listesi 27
Tablo 4-1: Demografik Veriler..... 30
Tablo 4-2: Klinik Değerlendirmelere İlişkin Veriler..... 31
Tablo 4-3: Sağ Hemisfer AHD ve HKB Gruplarına İlişkin Analiz Sonuçları 31
Tablo 4-4: Sağ Hemisfer AHD ve SKB Gruplarına İlişkin Analiz Sonuçları..... 32
Tablo 4-5: Sol Hemisfer AHD ve HKB Gruplarına İlişkin Analiz Sonuçları..... 32
Tablo 4-6: Sol Hemisfer AHD ve SKB Gruplarına İlişkin Analiz Sonuçları..... 33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: AH'nin dinamik biyobelirteçleri (Jack ve ark. 2010'dan Türkçeleştirilerek) ... 7
Şekil 3-1: Fonksiyonel analizler için seçilen kortikal parseller ... 23
Şekil 3-2: Fonksiyonel analizler için seçilen sağ ve sol anteriyor talamik çekirdekler .. 24
Şekil 3-3: Fonksiyonel analizler için seçilen hipokampal formasyon yapıları ... 25
Şekil 3-4: BOLD sinyaline filtre uygulanmadan önce ve sonraki salınımları ... 26

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Aβ	Amiloid Beta
AA	Alzheimer's Associastion
ACC	Anteriyor Singulat Korteks
ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
AH	Alzheimer Hastalığı
aHKB	Amnestik Hafif Kognitif Bozukluk
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amiloid Prekursor Protein
AHD	Alzheimer Hastalığına Bağlı Demans
ATN	Anteriyor Talamik Çekirdekler
BOLD	Kanın Oksijenlenme Seviyesine Bağlı (Blood Oxygen Level Dependent)
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CDR	Klinik Demans Evrelendirme Ölçeği (Clinical Dementia Rating Scale)
DDA	Dinlenim Durumu Ağları (Resting State Network)
DG	Dentat Girus
DMN	Olağan Durum Ağı (Default Mode Network)
DSM	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
DTG	Difüzyon Tensör Görüntüleme (Diffusion Tensor Imaging)
EC	Entorinal Korteks
FCSRT	Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlama Testi (Free and Cued Selective Reminding Test)
fMRG	fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (Functional Magnetic Resonance İmaging)

FOV	Görüş Alanı (Field of View)
FPC	Frontopolar Korteks
FS	FreeSurfer
FSL	Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain's Software Library
GYA	Günlük Yaşam Aktiviteleri
HF	Hipokampal Formasyon
HKB	Hafif Kognitif Bozukluk
ICA	Bağımsız Bileşen Analizi (Independent Component Analysis)
ICN	İntrensek Bağlantısallık Ağları (Intrinsic Connectivity Network)
MC	Mamiller Cisimler
MMSE	Mini Mental Durum Değerlendirmesi (Mini Mental State Exemination)
mPFC	Medyal Prefrontal Korteks
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme (Magnetic Resonance İmaging)
MTL	Medyal Temporal Lob
NFY	Nörofibriler Yumak
NIA	National Institute on Aging
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
PCC	Posteriyor Singulat Korteks
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PHC	Parahipokampal Korteks
PSEN1	Presenilin 1
PSEN2	Presenilin 2
ROI	İlgi Bölgesi (Region of Interest)

RSC	Retrosplenial Korteks
SKB	Subjektif Kognitif Bozukluk
SPSS	IBM SPSS Statistics
SUB	Subikulum
TBA	Temel Bileşen Analizi (Principal Component Analysis)
TE	Eko Zamanı (Time of Echo)
TR	Yineleme Zamanı (Time of Repetition)
vmPFC	Ventro-medyal Prefrontal Korteks

ÖZET

Harı, E. (2019). Alzheimer hastalığının gelişim sürecinde talamik bağlantısallık değişiklikleri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Alzheimer hastalığında (AH) görülen semptomların ortaya çıkmasından çok daha önce nöropatolojik değişikliklerin meydana geldiği ileri sürülmüştür; fakat bu nöropatolojik değişikliklerin AH'nin gelişimi sırasındaki yayılımının Papez devresinin temel bileşenlerinden olan anteriyor talamik çekirdeklere (ATN) olan etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu amaçla, AH'nin gelişim sürecinde yer alan AH'ye bağlı demans (AHD), Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) ve Subjektif Kognitif Bozukluk (SKB) grupları arasında AH'de etkilendiği bilinen yapıların ve ATN'nin dinlenim durumundaki fonksiyonel bağlantısallığının incelenmesi hedeflenmiştir.

Çalışmada bilimsel bir araştırma projesine ait 18 AHD tanılı, 44 HKB tanılı ve 26 SKB tanılı hastanın klinik değerlendirme test skorları ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) verileri kullanılmıştır. İlk aşamada FreeSurfer yazılım paketi kullanılarak bütün katılımcılar için kişiye özgü olarak kortikal parselasyon ve subkortikal segmentasyon işlemleri yapılmış ve analizlerde kullanılacak olan yapılar elde edilmiştir. Daha sonra fMRG verisi anatomik veri uzayına taşınarak seçilen ilgi bölgeleri ile çakıştırılmıştır. Son olarak ise, seçilen ilgi bölgesi (ROI) çiftlerinin ortalama zaman serileri arasındaki korelasyon katsayıları hesaplanarak fonksiyonel bağlantısallık değişimleri elde edilmiştir.

AH'nin ileri evresinde, olağan durum ağının temel yapılarından biri olan posterior singulat korteksin retrosplenial korteks (RSC) ve anteriyor singulat korteks ile arasındaki bağlantısallığının azaldığı bulunmuştur. Bu bulguya ek olarak, RSC ve subikulum arasındaki bağlantısallığın da azaldığı saptanmıştır. Bu bulgular AH'deki tau yayılımının singulum yolu üzerinden ilerleyiş gösterdiğini desteklemektedir. Ayrıca AHD'de ATN'nin frontopolar korteks ile olan bağlantısallığının azaldığı saptanırken hastalığın erken evrelerinde ATN'de bağlantısallık değişimi gözlenmemiştir. Bulgularımız, DMN'nin çekirdek yapıları arasındaki fonksiyonel bağlantısallık azalmasıyla geçmiş nörogörüntüleme çalışmalarını desteklerken, AH gelişim sürecinde talamasun frontal bağlantılarının görece geç dönemde etkilendiği bakımından nörobiyolojik değişiklikler hakkındaki bilgilere katkıda bulunur. Bu bulguların daha geniş gruplar dahil edilerek ve ultra yüksek çözünürlüklü görüntüleme metotları kullanılarak yapılacak çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler : Alzheimer Hastalığı, Anteriyor Talamik Çekirdekler, Fonksiyonel Bağlantısallık, Anatomik Parselasyon, Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme.

Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir. Proje No: 114E053

ABSTRACT

Harı, E. (2019). Thalamic connectivity changes along the progression of the Alzheimer's disease. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Master's Thesis. İstanbul.

Neuropathological alterations take place before Alzheimer's disease (AD) symptoms start to appear. However, in the period of the disease progression, the effect of these neuropathological alterations spread to anterior thalamic nuclei (ATN), which are one of the basic components of the Papez circuit. Therefore, present study aims to examine the functional connectivity changes of the structures affected in AD including the ATN during resting state along the AD progression that consists of Subjective Cognitive Impairment (SCI), Mild Cognitive Impairment (MCI) and Dementia due to Alzheimer's Disease (ADD).

In this study, clinical assessment scores and functional magnetic resonance imaging (fMRI) data from 18 patients with ADD, 44 patients with MCI and 26 patients with SCI, who took part in a previous study, were analyzed. In the first step, cortical parcellation and subcortical segmentation were applied on the anatomic MRI data of each patient by FreeSurfer software in order to obtain the structures among which the functional connectivity is analyzed. On the next step, fMRI data is spatially registered to the anatomic regions of interest (ROI). On the last step, functional connectivities between pairs of ROIs were obtained by computing correlation coefficients between mean time series of each ROI pair.

The posterior cingulate cortex as one of the basic hubs of default mode network (DMN) decreased its functional connectivity with retrosplenial cortex (RSC) and anterior cingulate cortex in ADD stage in addition to the decreased connectivity between the RSC and subiculum. These findings are in line with the hypothesis that in ADD the Tau-protein is spread through the cingulum path to DMN nodes. Furthermore, the connectivity of the ATN with frontopolar cortex was declined in ADD, while no ATN connectivity change was observed in earlier stages of the disease. Our findings, while supporting previous functional neuroimaging studies related with the decreased functional connectivity among core structures of the DMN, contribute to the knowledge on neurobiological changes along the AD progression in terms of the relatively late inclusion of the thalamus with its frontal connections. Subsequent studies with larger samples and ultra-high resolution imaging methods are needed to confirm this important result.

Key Words: Alzheimer's Disease, Anterior Thalamic Nuclei, Functional Connectivity, Anatomical Parcellation, Functional Magnetic Resonance Imaging.

The present work was supported by the TÜBİTAK. Project No: 114E053

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer hastalığı (AH) sıklıkla sinsi başlangıçlı, ilerleyici dejeneratif bir beyin hastalığıdır. Amiloid beta plak birikimi ve tau proteinin anormal formunun birikimi, Alzheimer hastalığınına neden olduğu bilinen başlıca nöropatolojik değişiklilerdir (Sanabria-Castro ve ark. 2017). Yapılan çalışmalarda AH'nin semptomları ortaya çıkmadan çok önce nöropatolojik değişikliklerin ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (Roberts ve ark. 2008). Klinik olarak Alzheimer hastalığı için önerilen üç evre mevcuttur: Preklinik evre, hafif kognitif bozukluk (HKB) ve Alzheimer hastalığına bağlı demans (Sperling ve ark. 2011; Albert ve ark. 2011; Mckhann ve ark. 2011). Preklinik evre içinde incelenen subjektif kognitif bozukluk ise Alzheimer hastalığının en erken belirtisi olarak bilinmektedir (Reisberg ve ark. 2008). Bu nedenle, Alzheimer hastalığının gelişiminin araştırılabilmesi için çalışmaların odağı haline gelmiştir.

AH'de ilk patolojik değişiklikler entorinal kortekste yer alan piramidal hücrelerde başlayarak, daha sonra limbik bölgelere ve üst düzey kortikal alanlara doğru yayılım göstermektedir (Braak ve Braak 1995). İlk bilişsel belirtilerin ortaya çıktığı evrede ise hipokampal formasyonda ve anteriyor talamik çekirdeklerde nörofibriler anormallikler görülmüştür (Braak ve Braak 1991a; 1991b).

Yapılan görüntüleme çalışmalarında, Alzheimer hastalarında kontrollere kıyasla dinlenim durumu ağlarından olan olağan durum ağının (ing.: default mode network – DMN) bağlantısallığının bozulduğu ve özellikle bu bozulmanın posteriyor singulat korteks (PCC) ve hipokampal formasyonda belirgin olduğu saptanmıştır (Greicius ve ark. 2004; Superkar ve ark. 2008; Pievani ve ark. 2014). Başka bir görüntüleme çalışmasında, AH'nin ilerlemesiyle birlikte ise en erken tutarlı metabolik aktivite düşüşleri DMN'nin temel bileşenlerinden olan retrosplenial korteks (RSC) ve PCC yapılarında saptanmıştır (Minoshima ve ark. 1997). Erken ve geç amnestik HKB hastalarında yapılan bağlantısallık çalışmaları ise talamo – hipokampal, talamo – temporal ve talamo – DMN gibi anteriyor talamik çekirdeklerin önemli rolü olan ağlarda ilerleyici ve yıkıcı etkilere işaret etmektedir (Cai ve ark. 2015). Bu araştırmalara bakıldığında, AH'nin ilk evrelerinde etkilendiği saptanan yapıların anteriyor talamik çekirdeklerin de bulunduğu Papez devresinin temel bileşenleri olduğu görülmektedir. Bu nedenle, anteriyor talamik çekirdekler hem hipokampal formasyon ile olan hem de

RSC ve PCC ile olan yoğun bağlantıları sebebiyle AH gelişimi için önemli bir konumda bulunmaktadır (Aggleton ve ark. 2016). AH'nin seyrindeki nöropatolojik değişiklilerin yayılımı ve bağlantısallık çalışmaları göz önünde bulundurulduğunda, anteriyor talamik çekirdekler, hipokampal formasyon ve singulat korteks yapılarının ayrı ayrı ele alınarak incelenmesi kritik bir yere sahiptir.

Bu çalışmada, AH'nin gelişim sürecinde etkilendiği saptanan limbik ve kortikal yapılar ayrı ayrı ele alınarak, aralarındaki fonksiyonel bağlantısallığın AH evrelerinde gösterdiği değişimlerin fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG, ing.: functional magnetic resonance imaging – fMRI) yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır. Bu yapılar arasındaki fonksiyonel bağlantısallığın incelenmesinin, hastalığının ilerleyişi için önemli bir biyobelirteç olabileceği ve AH gelişim sürecinin anlaşılması için gelecekteki çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, bir veya birden çok kognitif alanda sıklıkla da temel olarak bellek alanındaki bozulmalar ile seyreden ve bozuklukların şiddeti arttıkça günlük yaşam aktivitelerininde (GYA) bozulmasına sebep olan bir klinik tablo ile tamamlanan yavaş seyirli dejeneratif bir beyin hastalığıdır (Wilson ve ark. 2012). AH'nin en önemli risk faktörlerinden birisi yaştır; bu yüzden yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte dünya genelinde en yaygın demans haline gelmiştir. AH prevalansı çoğu dünya bölgesinde 60 yaş üstü bireylerde % 5 – 7 arasında değişmektedir ve 2010 yılında dünya çapında 35 milyon insanın demans ile yaşadığı, 2050 yılında ise bu rakamın üç katına çıkacağı tahmin edilmektedir (Prince ve ark. 2013).

2.1.1. AH Klinik Belirtileri

AH'nın en erken belirtilerinin hastalığın seçici olarak hedeflediği geniş nöroanatomik şebekeler olduğu ve klinik belirtilerin etkilenen bu anatomik alanlar ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (Weintraub ve Mesulam 2009). Tipik AH'ye ilişkin dejenerasyon medyal temporal lobda, özellikle de hipokampus ve entorinal kortekste başlamaktadır (Braak ve Braak 1995). Bu yapılarda başlayan anormallikler tutarlı bir biçimde trans-sinaptik olarak, önce limbik yapılara sonrasında ise üst düzey kortikal yapılara ilerleyiş gösterir (Braak ve Braak 1991b). Limbik yapıların hasarı hastalığın erken belirtilerinden olan epizodik bellek kusuru ve öğrenme bozukluklarına neden olur. Dejenerasyon üst düzey kortikal alanlara ilerledikçe, temporal asosiyasyon korteksinden, ünimodal asosiyasyon alanlarına ve çeşitli primer kortikal alanlara yayılır (Braak ve ark. 2006). Bu ilerleyiş dilsel süreçlerde ve görsel – mekansal işlevlerdeki bozulmalar ve kişilik değişimleri ile karakterizedir.

Prodromal AH döneminde, HKB olan hastalarda işlevsel bozukluk yoktur, fakat nörodejenerasyon tipik olarak (%90) epizodik bellek ile ilişkili kognitif ağı tuttuğu için nöropsikolojik testler ile saptanabilir. Nörodejenerasyon atipik (%10) olduğunda ise etkilenen ağlara ilişkin, görsel – mekansal, frontal veya dil ile ilgili temel bulgular saptanır ve dejenerasyon ilerledikçe bu bulgular diğer ağlarda da saptanır hale gelir (Peterson ve ark. 2009).

AH'ye bağlı demans döneminde ise kognitif bozuklukların şiddeti artar ve bunlara ek olarak günlük yaşam aktivilerindeki bozulmalar da eklenir; işlevsel bozukluklara göre erken, orta ve ileri evre AH olarak sınıflandırılır. Erken evre AH'de, yakın dönem bellek bozuklukları ön plandadır ve yeni bilgileri kaydetmede güçlük vardır. Yer ve zaman yöneliminde, kelime bulmada ve yargılamada bozukluklar görülebilir. Genelllikle uzak bellek korunmuştur. Bu evrede, hastalar karmaşık el aleti kullanmada, para hesabı yapmak gibi GYA'da zorlanmaya başlarlar. Klinik Demans Evrelendirme Ölçeğinde (Clinical Dementia Rating Scale – CDR) bu dönem 1'e karşılık gelir. Orta evre AH'de, bellekte belirgin bir bozulma mevcuttur, yeni öğrenilen bilgiler kolayca unutulur ve uzak bellek bozulmaları da başlar. Hastalar özbakımı ve günlük yaşam aktivilerini yerine getirmekte ciddi sorun yaşarlar. Afazi, apraksi, agnozi gibi belirtiler de bu dönemde görülebilir. Orta evre, CDR'de 2'ye karşılık gelir. İleri evre AH'de ise, bellek ciddi derecede bozulmuştur. Hastalar bakım verenlere tamamen bağımlı hale gelirler. Nihai (terminal) dönemde hastalar çoğunlukla konuşamaz, boşaltım sistemlerini kontrol edemez ve yutkunma güçlüğü çekerler. İleri evre, CDR'de 3'e karşılık gelir (Holtzman ve ark. 2011).

2.1.2. AH Genetiği ve Risk Faktörleri

Alzheimer hastalığı genellikle erken ve geç başlangıçlı olarak iki formda incelenir. Erken başlangıçlı, otozomal dominant geçişli, ailesel AH 65 yaşından küçük kişilerde görülen ve hastalığın daha seyrek (%10) olan formudur. Geç başlangıçlı, sporadik AH ise, 65 ve üzeri yaştaki hastaların çoğunda (%90) görülen formdur (Holtzman ve ark. 2011).

Nadir görülen Erken başlangıçlı AH'de 21. kromozomda yer alan amiloid prekursor protein (APP) geninde 20'den fazla mutasyon saptanmıştır. APP genindeki mutasyonların, yerleşim alanına göre artan β-sekretaz aktivitesi ile amiloid beta (Aβ) oluşumunu arttırarak ve böylece protofibril oluşumuna neden olarak ya da toksik Aβ formu olan $A\beta_{42}$ oranını arttırarak AH'na neden oldukları gösterilmiştir (Bettens ve ark. 2010). 14. kromozomda bulunan Presenilin 1 (PSEN1) ve 1. kromozomda bulunan Presenilin 2 (PSEN2) genlerindeki mutasyonlar da yine erken başlangıçlı AH'ye neden olduğu bilinen genlerdir. PSEN1 ve PSEN2 genlerinde 200'den fazla mutasyon saptanmıştır. Presenilin fonksiyonel olarak γ-sekretaz enzim aktivisiyle ilişkilidir ve bu

yüzden mutasyonlarının da $A\beta_{42}$ miktarını arttırarak ya da $A\beta_{40}$ miktarını düşürerek AH'ye neden oldukları düşünülmektedir (Selkoe 2001).

Geç başlangıçlı AH'de ise, genetik faktörlerden sadece 19. kromozomda bulunan Apolipoprotein E (ApoE)'nin ε4 alelinin tutarlı bir şekilde risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Strittmatter ve ark. 1993; Singleton ve Hardy 2016). Tek ApoE ε4 aleli taşıyan kişilerde hastalık riskinin 2 – 4 kat, iki ε4 aleli taşıyanlarda ise 10 – 12 kat arttığı gösterilmiş (Corder ve ark. 1993). ApoE ε4 alelinin varlığının Aβ birikimi ile ilişkili olduğu, öte yandan ApoE ε2 aleli ise AH'na karşı korucu özellik taşıdığı gösterilmiştir (Kim ve ark. 2009).

En önemli risk faktörlerinden birisi de yaştır. AH 65 yaş öncesinde nadir durumlarda ortayada çıkarken yaşlılık ile birlikte sıklığı artmaktadır. 65 yaşın üzerinde AH'nin prevelansı her 5 yılda iki katına çıkarak artmaktadır. 85 yaş sonrasında ise AH prevelansı %33'ü aşmaktadır (Querfurth ve La Ferla 2010). AH'nin kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bu durum kadınların ortalama ömrünün erkeklerden daha fazla olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Düşük eğitim seviyesi de AH'nin muhtemel risk faktörleri arasında kabul edilmektedir. Yaş, cinsiyet ve aile öyküsü gibi klasik risk faktörlerinin dışında hipertansiyon, diyabet, nörotoksinlere maruziyet, depresyon ve östorojen eksikliği gibi çok sayıda minör risk faktörü de tanımlanmaya başlamıştır (Riedel ve ark. 2016).

2.1.3. AH Nöropatolojisi

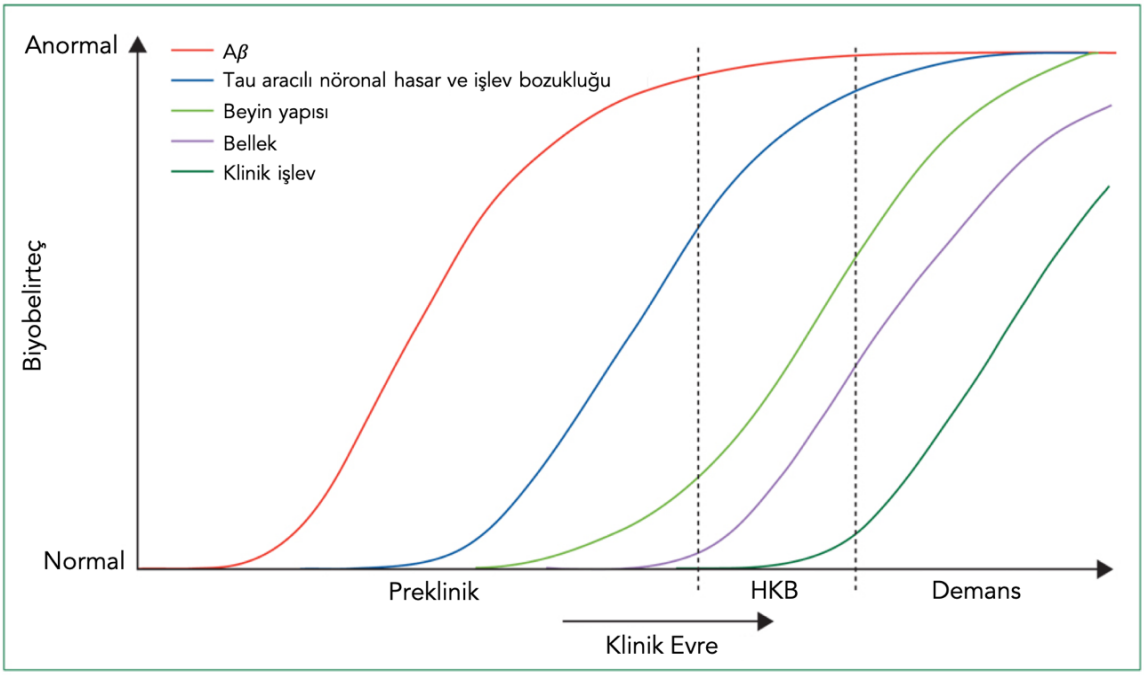
AH, nöronların yapısı ve fonksiyonlarını bozan dejeneratif bir beyin hastalığıdır. Hücresel seviyede AH'de görülen başlıca değişiklikler ekstrasellüler yerleşimli amiloid plaklar ve intrasellüler bölgede biriken nörofibriler yumaklardır (Sanabria-Castro ve ark. 2017).

Amiloid plaklar, klinik belirtilerin ortaya çıkmasından uzun zaman önce ekstrasellüler bölgede birikmeye başlar. Plakların temel bileşeni, bir transmembran protein olan APP'den amiloidojenik proteoliz ile ortaya çıkan Aβ peptididir. Amiloid beta, α, β, γ-sekretaz enzimleri ile proteolitik yıkıma uğrar. Ekstraselüller bölgede α-sekretaz veya β-sekretaz enzimleri APP'yi keser ve sonrasında ise alternatifi olmayan γ-sekretaz enzim tarafından kesilir. Non-amiloidojenik olan kesim, α-sekretaz enzimi tarafından yapılan kesim sonrasında zararsız bir p3 peptidi meydana gelir.

Amiloidojenik olan kesim ise β-sekretaz tarafından gerçekleştirilir ve Aβ peptidi oluşur. Bu kesim sonucunda, 40 – 42 aminoasitlik Aβ peptidler ortaya çıkar. Bunlardan $A\beta_{42}$ türündeki peptid, $A\beta_{40}$ peptidine göre daha amiloidojeniktir. Aβ oluşturan yolağın daha aktif olması ya da temizleme mekanizmasındaki bir bozukluk, Aβ birikmesine neden olur (Querfurth ve La Ferla 2010). Ailesel AH'de APP, PSEN1 ve PSEN2 genlerindeki mutasyonlar hayat boyut fazla Aβ üretimine neden olurken sporadik AH'de Aβ temizleme mekanizmasındaki bozukluk sebebiyle Aβ seviyesi yükselir. Bu artış sonucu Aβ diffüz plaklar şeklinde agrege olur ve sonrasında ise nöritik plaklara dönüşürler (Hardy ve Selkoe 2002). Diffüz plaklar AH'nin preklinik evresinde hakim olan plaklardır, nöritik plaklar ise AH'nin ilerleyen evrelerinde görülmektedir. Nöritik plakların da artmasıyla inflamatuar süreç tetiklenir, kinaz ve fosfat aktivitelerinin değişmesiyle nörofibriler yumaklar (NFY) meydana gelir.

NFY, aksonal iletimde ve mikrotübüllerin stabilizasyonunda rol alan tau proteininin hiperfosforile olması ve bunun intrasellüler bölgede birikmesi sonucu oluşur (Querfurth ve La Ferla 2010). Hiperfosforile olan tau proteininin fosfatlar yardımıyla defosforilize olması gerekir, fakat AH'de tau proteininin anormal hiperfosforilasyonu sonucu hücre içinde tau birikmeye başlar. Çözünemeyen ve mikrotübüllere bağlanma yetisi bozulan tau monomerleri yanlış katlanarak oligomerleşir ve çift sarmallı filamentlere polimerize olur. Çift sarmallı filamentler de zamanla nörofibriler yumaklara dönüşür (Bennett ve ark. 2004). Bunların sonucunda, nöronal işleyişte bozulma, mitokondriyal aktivitede bozukluk, oksidatif hasar ve sonunda hücre ölümü gerçekleşir.

AH'deki kongnitif kötüleşmenin amiloid birikiminden ziyade NFY miktarı ile karakterizedir (Bennett ve ark. 2004). AH'nin biyobelirteçlerinin verildiği Şekil 2-1'de görüldüğü gibi hastalığın seyri ile Tau aracılı nöronal hasar ve işlevsel bozulmadaki artış hastalıktaki kognitif kötüleşme ve klinik işlev ile paralel olarak artmaktadır.



Şekil 2-1: AH'nin dinamik biyobelirteçleri (Jack ve ark. 2010'dan Türkçeleştirilerek)

NFY'nin ortaya çıktığı ve yayılım gösterdiği bölgeler göz önünde bulundurulduğunda bölgesel yatkınlıkları olduğu ve trans-sinaptik olarak ilerleyiş gösterdikleri görülmektedir (Braak ve Braak 1995). NFY miktarı AH ilerleyişinin patolojik bir belirtecidir. Braak ve Braak (1995) tarafından ileri sürülen evrelendirme şemasına göre ilk patolojik değişiklikler (evre I – II) entorinal kortekste yer alan piramidal hücrelerde başlamakta, daha sonra trans-sinaptik olarak limbik bölgelere doğru yayılım göstermektedir. Evre I-II'deki bu değişiklikler AH'nin preklinik evresine karşılık gelmektedir. Sonraki evrelerde ise (evre III – IV) NFY limbik yapılara yayılmış ve komşu temporal neokortikal alanlara sıçramıştır. Son olarak ileri evrede (evre V – VI) NFY üst düzey kortikal bölgelere de yayılmıştır (Braak ve Braak 1995; Braak ve ark. 2006).

2.1.4. AH Tanı ve Klinik Evrelendirilmesi

NINCDS – ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) kriterlerine göre "Muhtemel Alzheimer Hastalığı" tanısı konulur. Muhtemel AH tanısına ek olarak, eşlikçi nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozuklukların varlığında, bunların gözlenen demansın nedeni olmadığı düşünüldüğünde "Mümkün Alzheimer

Hastalığı" tanısı önerilmiştir. "Kesin Alzheimer Hastalığı" tanısı için ise, biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar aranmaktadır (McKhann ve ark. 1984).

Son yıllarda AH patolojisi, kliniği ve tedavisine yönelik olarak çalışmalardan elde edilen bulgular sonucunda, HKB döneminde ve preklinik evrede tanı koyabilmek için çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir. International Working Group (IWG) for Alzheimer's Disease tarafından, kognitif bozukluğun şiddeti (demans veya HKB) ve tipinden (tipik amnestik veya atipik non-amnestik) bağımsız olarak biyoişaretleyicilerin varlığında AH tanısı koymanın mümkün olacağı kriterler önerilmiştir (Dubois ve ark. 2014). National Institute on Aging (NIA) ve Alzheimer's Associastion (AA) tarafından ise, preklinik evre AH (kognitif olarak normal fakat AH biyobelirteçleri mevcut), hafif kognitif bozukluk (bellek ya da diğer kognitif alanlarda işlevsel bozulma yapmayacak şiddette bozulma, AH biyobelirteçleri mevcut), Alzheimer hastalığına bağlı demans (AHD) olmak üzere 3 evre öne sürülmüştür (Mckhann ve ark. 2011; Sperling ve ark. 2011; Albert ve ark. 2011):

Preklinik Evre: Bireylerde, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve/veya kandaki biyobelirteçler mevcuttur ancak ölçülebilir bir semptom gelişmemiştir. Preklinik veya asemptomatik dönemde AH ile ilgili beyin değişiklikleri semptomlar ortaya çıkmadan 20 yıl kadar önce başlayabilir (Roberts ve ark. 2008). Preklinik evredeki kişiler, kognitif bozulmalara yatkın ve AH geliştirme riskleri yüksek olduğu için hastalığın klinik belirtilerinin ortaya çıkmasından önceki evresini incelemek için iyi bir örneklem grubu olarak ileri sürülmüştür (Donohue ve ark. 2014).

Subjektif kognitif bozukluk (SKB), bireyin önceki kognitif durumu ile karşılaştırıldığında kognitif kapasitesinde kendi tarafından bildirilen bir yakınmasının olması ve standardize kognitif değerlendirme testlerinde normal performans sergilemesi olarak tanımlanır (Jessen ve ark. 2014). SKB olan bireylerde yapılan çalışmalarda ApoE ε4 allel taşıyıcısı olanlarda SKB'nin HKB ya da AH'ye dönüşme riski yüksek bulunmuştur (Dik ve ark. 2001). SKB'nin AH biyobelirteçleri ile ve ileri dönemlerdeki kognitif bozulma ile ilgili olduğu belirlenmiştir (Buckley ve ark. 2015). SKB olan bireylerin yenilik ile başa çıkma güçlüğü olduğunu ve bu güçlüğü aşinalık stratejileriyle telafi ettiklerini ileri süren kognitif modeller mevcuttur (Wilson ve ark. 2006).

Hafif Kognitif Bozukluk: Bireyin etrafındaki insanlar tarafından fark edilebilecek bilişsel yeteneklerinde hafif fakat ölçülebilir değişikliklere sahip olması ayrıca bireyin GYA gerçekleştirme yeteneğini etkilemeyen bir sendromdur. HKB, sağlıklı yaşlanma ile demans arasında bir geçiş evresini temsil eder. NIA – AA tarafından 2011 yılında tanısı için şu kriterler tanımlanmıştır:

1. Kişinin kognitif işlevleriyle ilgili yakınmasının olması ve test skorlarına yansıması.
2. Bir veya daha fazla bilişsel alanda bozulma saptanması
3. GYA bağımsızlığının korunması
4. Demans tanısının bulunmaması

HKB'nin farklı nöropsikolojik profillere göre çeşitli alt tipleri bulunmaktadır (Peterson ve ark. 2009). Sadece bellek bozulmaları mevcutsa "Amnestik HKB", bellek bozulma olmaksızın diğer kognitif alanlarda bozulma mevcut ise "Amnestik olmayan HKB" olarak tanımlanmıştır. Amnestik HKB (aHKB) tanısı alan kişilerde ilerde dejeneratif demansın gelişme riski artmıştır. Amnestik olmayan HKB'nin ise, Lewy cisimcikli demans, frontotemporal demans ve Parkinson demansı gibi AH dışındaki demanslara dönüştüğü bilinmektedir (Peterson 2004). Hem bellek hem de bellek dışındaki diğer kognitif alanlarda bozulma mevcut ise "Çoklu alan HKB" adı verilmektedir.

HKB'nin 65 yaş üstü bireylerde prevelansının %10 – 20 oranında olduğu bildirilmiştir. Artan yaşla da görülme sıklığı artmaktadır (Langa ve Levin 2014). Altmışbeş yaş üstü sağlıklı bireylerde yılda %1 – 2 oranında demans geliştirken, HKB tanısı almış kişilerin demans geliştirme oranı ise %10 – 15 olarak bildirilmiştir (Bischkopf ve ark. 2002). Bunun yanında, azımsanmayacak sayıda HKB tanısı alan kişiler kognitif olarak stabil kalmış ve demans geliştirmemiştir (Peterson 2011). Öte yandan bellek bozulmaları olmayanların bir kısmında ise tablo iyiye gitmekte ya da normale dönmekedir (Ganguli ve ark. 2011).

Alzheimer Hastalığına Bağlı Demans: AH biyobelirteç kanıtlarıyla birlikte gözle görülür kognitif ve davranışsal semptomlar ile karakterizedir. Ayrıca ek olarak günlük yaşam aktivitelerinde de bozulma meydana gelmiştir.

2.1.5. AH'de Gözlenen Nöropsikolojik Profil

AH'nin farklı evrelerinde çeşitli kognitif işlevlerde ilerleyici olarak bozulmalar yaşanır. Temelinde epizodik bellek bozukluğunun olduğu tabloda, buna ek olarak dil ve semantik bellek, yürütücü işlevler, çalışma belleği, dikkat ve görsel – mekansal işlevlerde bozulmalar meydana gelebilir.

2.1.5.1. Epizodik Bellek

AH'de ilk nörofibriler değişiklikler genellikle hipokampus ve entorinal korteks yapılarında gerçekleşmektedir. Bu yapılarda etkilenen hücreler epizodik bellek için kritiktir. Bu nedenle ilk ve temel belirti olarak, epizodik bellek ile ilgili yeni kayıt ve bilgiyi hatırlama işlevlerinde bozulma meydana gelir. Yapılan bellek testlerinde, sıklıkla serbest hatırlama ve tanıma becerileri değerlendirilir. Tanıma görevindeki bozulmalar kişinin kayıt yapamadığının en önemli göstergesidir. AH'de görülen bellek profili bilgiyi geri getirmekten ziyade bilginin kayıt edilmesi ve pekiştirilmesindeki bozulmaları içerir (Weintraub ve ark. 2012).

AH'nin erken dönemlerinde kişilerde uzak belleğe kıyasla yakın bellek yakınmaları ön plandadır, ilerleyen dönemlerde ise uzak bellekte de bozulmalar meydana gelir. Son çalışmalarda, serbest hatırlamaya ek olarak ipuçlu hatırlamada da bozulmaların meydana geldiği gösterilmiştir (Dubois ve ark. 2014). İpuçlu hatırlamadaki bozuklukların sağlıklı bireyler ile HKB hastalarını ayırt edebildiği ve preklinik evreyi saptayabildiği ileri sürülmüştür (Bennet ve ark. 2006; Rentz ve ark. 2013).

2.1.5.2. Dil ve Semantik Bellek

AH'de genellikle nesne adlandırması, sözel akıcılık ve semantik kategorizasyon testlerinde bozulma meydana gelmektedir. Bu işlevlerin bozulmasının dili destekleyen semantik belleğin (genel bilgiler, kavramlar ve kelimelerin anlamları) yapısındaki ve içeriğindeki bozulmayı yansıttığı düşünülmektedir. Belirli öğelerin ya da kavramların ve aralarındaki ilişkiye dair olan bilginin kaybı ise AH nöropatolojisinin temporal, frontal ve parietal asosiasyon kortekslerine kadar ilerlemesinin sonucudur (Weintraub ve ark. 2012).

Semantik belleği değerlendirmek için en sık kullanılan görev sözel akıcılık, özellikle de kategori akıcılığı testidir. AH'de bilginin hatırlanmasına yardımcı olacak

olan semantik stratejileri ve ipuçlarını kullanma becerileri azalmıştır (Öktem 2003 pp. 101-111).

2.1.5.3. Yürütücü İşlevler, Çalışma Belleği ve Dikkat

Hastalarda problem çözme, yargılama ve soyutlama gibi becerilerden sorumlu olan yürütücü işlevlerdeki eksiklikler erken evrelerede ortaya çıkar ve hastalığın orta evrelerinde belirginlik kazanır (Perry ve Hodges 1999). Yürütücü işlevler ile ilgili olan bozulmalarda hastalar dikkatlerini odaklamakta güçlük çekerler. Bölünmüş dikkat ve seçici dikkat hastalığın erken dönemlerinde, bellek dışında bozulan ilk bilişsel işlevlerdir. Basit dikkat ise erken dönemlerde korunmakta ancak hastalığın orta evrelerinde bozulmaya başlamaktadır (Öktem 2003 pp. 101-111).

Çalışma belleği bozuklukları hastalığın ilk evrelerinde başlamaktadır. Bu dönemde, anlık bellek korunmasına rağmen yürütücü işlevlerde bozulmalar da meydana geldiği için dikkatin bir başka kaynağa yönlendirilmesinde ya da dikkat kaynaklarının etkili bir biçimde kullanılması gereken karmaşık dikkat görevlerinde başarısızlık ortaya çıkar (Weintraub ve ark. 2012).

2.1.5.4. Görsel – Mekansal İşlevler

AH'li hastalarda hastalığın ilerleyişi sırasında sıklıkla görsel – mekansal işlevlerde eksiklik saptanır. Bu tür işlevlerin hastalığın erken evrelerinde de bozulabildiği ileri sürülmüştür (Golomb ve Amcik 2001; Johnson ve ark. 2009). Görsel – mekansal işlevlerdeki bozulmalar, görsel algılama, görsel yapılandırma ve görsel oryantasyon görevleri ile değerlendirilir. Bu işlevlerdeki bozulmaların kortikal bilgi işleme yapıları arasındaki etkileşim kopukluğu yüzünden meydana geldiği ileri sürülmüştür (Weintraub ve ark. 2012). Dorsal yolda meydana gelen bir bozulmada bireyler genellikle görsel oryantasyon görevlerinde, ventral yolda oluşan bir bozulmada ise nesne tanıma görevlerinde zorluk yaşarlar. Kaybolma, yön tayininde bozulmalar gibi sık karşılaşılan belirtiler ise uzamsal bellekte önemli rolü olan parietal korteks ve medyal temporal lob yapılarındaki bozulmalar ile ilişkilidir. Görsel bilgi işlemedeki seçiçi ve bölünmüş dikkatte bozulmalar normal yaşlanma sırasında gözlenir, fakat AH'li bireylerde daha ağırdır (Parasuraman ve ark. 2000).

2.1.6. AH'de Yapısal ve Moleküler Nörogörüntüleme

Günümüzde mevcut yapısal ve moleküler nörogörüntüleme yöntemleri AH'nin tanısı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapısal nörogörüntüleme için kullanılan manyetik rezonans görüntüleme metodu hastalıkta seçici olarak atrofi gösteren yapıların izlenmesi ve tanısı için klinisyenlere kuvvetli destek sağlamaktadır. Scheltens ve ark. (1995) tarafından, T1 ağırlıklı görüntüler kullanılarak koroid fissür genişliği, lateral ventrikülün temporal boyunuzunun genişliği ve hipokampus yüksekliğinin görsel değerlendirmesi ile medyal temporal lob atrofisi sınıflandırılmıştır. Araştırmalarda kullanılan voksel-temelli hesaplama yöntemleri, kortikal kalınlık ölçümleri ve Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG, ing.: diffusion tensor imaging – DTI) ile beyaz madde demetlerinde gözlenen değişimlerin analizi ile AH'nin preklinik evresinde bile yapısal değişikliklerin meydana geldiği bilinmektedir (Bilgiç 2018).

Moleküler nörogörüntüleme ise Pozitron Emisyon Tomografi (PET) aracılığıyla çeşitli radyoligandlar kullanılarak gerçekleştirilen amiloid ve tau görüntülenmesidir (Marcus ve ark. 2014). Amiloid görüntüleme ile demansa ilerleyecek HKB hastalarının %90'dan fazlası tespit edilebilir (Zhang ve ark. 2012). Tau görüntüleme prensip olarak amiloid görüntüleme ile benzerlik gösterse de hastalığın ilerleyişi ve klinik bulguları ile korelasyon göstermesi sebebiyle ondan ayrılır. Çünkü Tau miktarındaki artış, nöron ölümlerini beraberinde getirdiği için işlevsellik kayıplarını da yansıtmaktadır.

Yukarıdaki yaklaşımlar AH patogenezinde yapısal ve moleküler değişimlerin ortaya çıktığı evrelerde tanıya önemli bir destek sağlamaktadır. Buna karşın, hastalığın henüz yapısal değişimlerinin gözlenmediği, ancak silik de olsa fonksiyonel kayıpların ortaya çıktığı daha erken evrelerinde değerlendirilebilmesinde fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri ağırlık kazanmaktadır.

2.1.7. AH'de Dinlenim Durumu Fonksiyonel Bağlantısallık Değişimleri

AH'de fonksiyonel değişimlerin nöral korelatlarını ortaya koymak için fMRG ve Florodeoksiglikoz – PET yöntemleri kullanılmıştır. Günümüzde ise bu alanda fMRG, ve özellikle de dinlenim durumu fMRG analizleri ön plana çıkmıştır.

Dinlenim durumu fMRG'de, kişinin herhangi spesifik bir görevi yapmadığı durumda ardışık kaydedilen beyin hacimlerinde kan oksijen seviyesine bağlı (blood oxygen level dependent – BOLD) sinyalin düşük frekanslı (<0.1 Hz) salınımlarının farklı beyin bölgeleri arasındaki senkronizasyonu esas alınmaktadır. Bu şekilde elde

edilen fonskiyonel bağlantısallık örüntülerine dinlenim durumu ağları (DDA, ing.: resting-state network – RSN) veya daha geniş ifadesiyle intrensek bağlantısallık ağları (İBA, ing.: intrinsic connectivity network – ICN) adı verilmektedir (Raichle 2015). Bu çerçevede fonksiyonel bağlantısallık, dinlenim durumunda ortaya çıkan düşük frekanslı salınımların bölgeler arasındaki korelasyon katsayılarıyla ifade edilebilir.

Bu amaçla kullanılan yöntemlerden yaygın olanı tohum temelli analizdir. Tohum temelli analizde, beyinde bir ilgi bölgesi (ing.: region of interest – ROI) tohum olarak belirlenir ve bu tohum ile diğer beyin bölgeleri arasındaki korelasyonlar incelenir. Diğer beyin bölgeleri yine ROI'ler şeklinde önceden tanımlanmış bölgelerle temsil edilebileceği gibi diğer tüm hacim birimleriyle (voksel) de temsil edilebilir. İlk durumda ROI'den ROI'ye bağlantısallıktan söz edilirken ikincisinde ise ROI'den voksele bağlantısallık değerlendirilmektedir.

Fonksiyonel bağlantısallık analizlerinde çokça kullanılan diğer bir yöntem ise bağımsız bileşen analizidir (BBA, ing.: Independent Component Analysis – ICA). BBA ve temel bileşen analizi (TBA, ing.: principal component analysis – PCA) gibi ayrıştırma (ing.: decomposition) yöntemleri çoklu değişkenli verileri belirli kriterler doğrultusunda elde edilen az sayıda bileşenin toplamı veya süperimpozisyonu olarak ifade eden yaklaşımlardır (Beckmann ve ark. 2005). Her biri onbinlerce mekansal koordinata karşılık gelen voksellerden oluşan ardışık onlarca fMRG hacmi gibi yüksek seviyede çoklu değişkenli veri kümeleri TBA'da birbiriyle istatistiksel olarak korele olmayan bileşenlere ayrıştırılırken, BBA'da ise birbirinden istatistiksel olarak bağımsız bileşenlere ayrıştırılır. BBA, dinlenim durumunda ortaya çıkan beyindeki intrensek ağları ayrıştırmakta sıklıkla kullanılmıştır. İstatistiksel bağımsızlık koşulu 4 boyutlu fMRG verisi (mekansal 3 boyut + zaman) üzerinde zaman veya vektörize edilen mekan boyutuna uygulanabilir. Çoğunlukla mekansal bağımsızlık esas alınarak gerçekleştirilen BBA analizleri ile dinlenim durumu fMRG verisinde görsel ağ, işitme ağı, somatomotor ağ, dorsal ve ventral dikkat ağları, limbik ağ, fronto-parietal ağ ve olağan durum ağı gibi çeşitli temel ağlar bulunmuştur.

DMN, temel olarak posteriyor singulat korteks, precuneus, medyal prefrontal korteks ve bilateral parietal korteks alanlarından oluşan ve bireyin çevreye odaklanmadığı zamanlarda bağlantısallığını arttıran ve herhangi bir kognitif görev esnasında bağlantısallığını azaltan bir beyin şebekesidir (Raichle ve ark. 2001). Buckner

ve arkadaşları (2008) tarafından DMN'nin en az iki alt sisteme ayrıştırılabileceği bildirilmiştir: Hipokampal formasyon (HF) ve parahipokampal korteksi (PHC) içeren medyal temporal lob (MTL) alt sistemi; posteriyor singulat, retrosplenial korteks, ventro-medyal prefrontal korteks (vMPFC) ve inferiyor parietal lobulleri içeren medyal prefrontal (mPFC) alt sistem. MTL alt sisteminin anımsatıcı süreçlerle ilişkili olduğunu ve eski bilgilerin başarılı bir şekilde geri çağırılması sırasında aktivitesini arttırdığı; MPFC alt sisteminin ise bireylerin kendileriyle ilgili zihinsel simülasyonlar sırasında aktif hale geldiği ileri sürülmüştür (Buckner ve ark. 2008). DMN, AH'nin erken evrelerinde meydana gelen amiloid birikiminin DMN'nin çeşitli bölgeleri ile örtüşmesi sebebiyle AH çalışmalarında önemli bir yere sahiptir (Shulman ve ark. 1997; Buckner ve ark. 2008; Andrews-Hanna ve ark. 2010).

AH'de kontrollere kıyasla DMN bağlantısallığının azaldığı ve bu azalmanın özellikle PCC ve HF'de belirgin olduğu bulunmuştur (Greicius ve ark. 2004; Pievani ve ark. 2014). Ayrıca DMN aktivitesindeki azalmış bağlantısallığın hastalık şiddeti ile korele olduğu saptanmıştır (Pievani ve ark. 2014). DMN bağlantısallığının AH'ye dönüşme riski olan HKB hastalarında da anlamlı derecede bozulduğu bildirilmiştir (Sorg ve ark. 2007; Superkar ve ark. 2008). Hipokampus ile DMN arasındaki bağlantısallığın kontrollerde mevcutken hastalarda azalması muhtemelen erken dejenerasyonun sonucunu yansıtmaktadır. Bunlara ek olarak DMN'deki hipoaktivite AH'nin erken evrelerinde de gözlenmiştir (Sperling ve ark. 2014). AH için genetik risk faktörü olan ApoE ε4 alleli taşıyıcılarının taşıcıyı olmayanlara kıyasla farklı bir DMN aktivitesi sergiledikleri de gösterilmiştir (Filippini ve ark. 2009). Bu çerçevede, ApoE ε4 alleli taşıyıcılığının herhangi bir semptom başlamadan önce bile beyin aktivasyonlarını etkilediğini, dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallığını ölçerek tespit etmek mümkündür. Nörogörüntüleme çalışmaları göz önüne alındığında AH'deki bağlantısallık, hastalığın erken dönemlerinde etkilenmeye başlayarak hastalık seyri ile karakterize bir şekilde ilerlemektedir.

Bu çalışmada, Papez devresiyle yakından ilişkili olan talamik çekirdeklerin yanı sıra bazı DMN yapıları da hedef alındığından, önceden belirlediğimiz spesifik ilgi bölgeleri arasındaki (ROI'den ROI'ye) korelasyonların incelenmesi yaklaşımı tercih edilmiştir.

2.2. Hipokampal Formasyon

Hipokampal formasyon, kendine özgü fiziksel görünümü ile denizatı ve ipekböceğine benzetilmiştir. Bugün latincede denizatı anlamına gelen hipokampus kavramı kullanılmaktadir. Hipokampal formasyon, hipokampus, subikuler kompleks, dentat girus (DG) ve entorinal korteks (EC) yapılarından oluşmaktadır (Schultz ve Engelhardt 2014).

Hipokampus üç alt sektöre ayrılmıştır: CA1, CA2 ve CA3. CA, sembolü koç boyunuzu olan antik Mısır tanrısı olan Amon'un boynuzlarını ifade eden "Cornu Ammonis" anlamına gelmektedir (Schultz ve Engelhardt 2014). Hipokampusta bulunan piramidal hücreler, çeşitli katmanlara yayılan neokorteksin aksine, tek bir katmanda bulunurlar. Buna karşılık DG hiç piramidal hücre içermez ancak çok fazla sayıda granüler hücre ile kaplanmıştır. Bu hücrelere ek olarak, HF'nin farklı yapılarında çeşitli internöronlar bulunmaktadır. HF, MTL'nin içinde amigdala, peririnal korteks ve PHC'nin yanında yer alır. EC, HF'nin çıktılarını gönderen, girdilerini alan ve diğer neokortikal yapılar ile iletişimini sağlayan bir kapı olarak görülmüştür (Hartley ve ark. 2014). HF'yi subkortikal yapılarla bağlayan ve prefrontal kortekse de çıktı sağlayan diğer bir ana iletişim kaynağı fornikstir. HF'ye gelen bilgiler, çeşitli tek modaliteli ve multimodal neokortikal alanlar tarafından işlenmektedir. HF'de bulunan yapılar arasında büyük ölçüde tek yönlü iletişim vardır. DG'nin CA3'e çok yoğun çıktıları vardır. CA3'te ise kendi kendini aktive edebilen piramidal hücreler içermektedir (Spiers 2012 pp. 297 – 304).

HF'ye ana bilgi akışı 4 temel yolu izler. Bunlardan ilki EC II. tabakadan çıkan CA2 / CA3 yapılarına bilgi getiren yoldur. EC'den çıkan diğer bir yol ise III. tabakadan CA1'e bilgi getiren temporoammonik yoldur. Diğer bir yol DG'den yalnızca CA3'e projeksiyon veren yoğun yosunsu lifler yoludur. Son olarak CA3'ten çıkan Schaffer kollateralleri ile CA1'e ve oto-asosiyasyon lifeleri ile bir çok CA3 hücresine bilgi akışı sağlanır (Wilson ve ark. 2006). CA1, EC'nin derin tabakalarına ve subikulum yapısına çıktı sağlamaktadır. Subikulum ise forniks yoluyla çeşitli subkortikal yapılarla olan iletişimi sağlar.

HF'nin işlevleri, 1953'te Henry Molasion (HM) isimli ilaca dirençli epilepsi hastasında HF'nin cerrahi olarak iki taraflı çıkarılması sonucunda bellek işlevlerinde ortaya çıkan kayıplarla gösterilmiş oldu. Ayrıca ameliyatta HF'nin yanında PHC ve

amigdala da tamamen alınmıştı. Ameliyattan sonra ölümüne kadar HM ciddi bir anterograd amnezi ile yaşadı. Fakat HM'nin yoğun anterograd amnezisine rağmen kısa süreli belleği ve çalışma belleği korunmuştu, bu da HF'nin özel bir bellek için gerekli olduğunu düşündürdü (Scoville ve Milner 1957). Bunun üzerine sayısız teori ileri sürüldü ve bu teorilerin çoğunun odağı HF'nin aksine hipokampus oldu. Bilişsel harita teorisi, hipokampusun kişinin olayları hatırlaması ve esnek navigasyon becerisi için çevrenin esnek bir bilişsel haritasını oluşturduğunu ileri sürer (O'Keefe ve Nadel 1978). Diğer bir teori olan çoğul iz teorisi, hipokampusun epizodik belleğin desteklenmesi için gerekli olduğunu, her bir geri çağırmanın hipokampus dolayımlı bir anı izi bıraktığını böylece eski anıların yeni anılara göre silinmeye daha dirençli olduğunu ileri sürer (Moscovitch ve ark. 2006). Bağlamsal teori ise, hipokampusun spesifik rolünün mekanda veya zamanda ayrık olan bilgilerin arasındaki ilişkinin işlenmesi olduğunu, MTL'nin diğer bölgelerinin bağlamlar hakkında bilgi işlediklerini savunur (Konkel ve Cohen 2009). Epizodik bellek teorisi, hipokampusun epizodik anıların pekiştirilerek uzun süreli belleğe aktarımını sağladığını ileri sürmektedir. Nörogörüntüleme ve nöropsikolojik gözlemlere dayandırılan yapısal teori ise, HF'nin epizodik hafıza, navigasyonel hafıza ve hayal gücünü destelemek için gereken temel bir ağın parçası olduğunu savunur.

AH, HF'deki yaygın hücre hasarları ve işlevsizliği ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. AH tipik olarak epizodik bellek kusuru ve mekansal becerideki bozulmalar ile ortaya çıkar. Entorinal korteksteki II. tabaka hücrelerinden başlayarak HF'nin geri kalanına yayılan ve hastalılık ilerledikçe diğer subkortikal yapılara da yayılan dejenerasyon olarak değerlendirilmektedir. Bu yayılma paterni göz önüne alındığında, HF yapılarının ayrı ayrı incelenmesi AH'nin gelişim süreci için önemli bir yere sahiptir.

2.3. Papez Devresi

Papez devresi, James Papez tarafından HF, mamiller cisimler (MC), anteriyor talamik çekirdekler (ATN) ve singulat korteks (PCC ve RSC – retrosplenial korteks) yapılarını içeren kapalı bir devre olarak tarif edilmiştir. Ortaya çıkan bu devrenin duyguları desteklediği ve sürdürdüğü düşünülüyordu (Papez 1937). Papez devresi içerisinde, HF projeksiyonları forniks aracılığıyla MC'ye, MC'den mamillo-talamik yol (MMT) ile ATN'ye sonrasında ise ATN'nin projeksiyonlarıyla singulat kortekse ulaşır.

Singulat korteks projeksiyonları da singulum yolu ile HF'ye ulaşarak döngüyü tamamlar.

Papez devresinin bellek ile ilişkisi günümüzde bilinmektedir ve hipokampus, MC, ATN ve RSC yapılarında meydana gelen hasar sonucu anterograd bellek bozukluğu gelişebileceği bildirilmiştir (Clarke ve ark. 1994; Harding ve ark. 2000; Aggleton ve ark. 2005). RSC ve ATN ayrıca prefrontal korteks (PFC) ile yoğun bağlantılara sahiptir (Van Groen ve ark. 1999; Kobayashi ve Amaral 2007; Jankowski ve ark. 2013). RSC ve PFC arasındaki ilişki PCC ile birlikte değerlendirildiğinde ortaya çıkan bu yerel ağ sisteminin karar verme, çalışma belleği ve epizodik belleğe katkısı olduğu düşünülebilir. Bellek bozukluğu gösteren Korsakoff sendromlu hastalar ile yapılan çalışmalarda MC atrofisi saptanmıştır (Heilman ve Sypert 1977; Mair ve ark. 1979). Benzer şekilde, Papez devresinin farklı bileşenlerine lezyon yapılan sıçanlarda ise mekansal bellek testlerinde bozulma saptanmıştır (Vann ve Aggleton 2002; Harker ve Whishaw 2004). Bu nedenle Papez devresini oluşturan çeşitli gri madde yapılarının işlevsel özelliklerine yönelik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, bu devrenin bir bellek devresi olduğu bilgisiyle tutarlıdır. Erken evre AH'de ortaya çıkan epizodik bellek bozukluğunun, ATN'yi içeren geniş bir bellek sistemi olan Papez devresindeki nörodejenerasyonu yansıttığı düşünülmektedir (Aggleton ve ark. 2016). Sonuç olarak HF, MC, ATN ve PCC yapılarını içeren bu limbik ağ, hastalığın tanı ve potansiyel tedavisi göz önüne alındığında önemli bir yere sahiptir.

2.3.1. Anteriyor Talamik Çekirdeklerin Önemi

ATN, talamusun anteriyor kısmında bulunan anteroventral, anteromedyal, anterodorsal ve laterodorsal çekirdeklerden oluşan çekirdekler kümesidir. ATN, Papez devresindeki konumu ve kritik bağlantıları sebebiyle AH'nin gelişimini takip edebilmek ve hastalığın semptomlarından olan epizodik bellek bozukluğunu anlamladırabilmek için önemli bir yere sahiptir. Swartz ve Black (2006) tarafından, hastalığın preklinik döneminde nöropsikolojik testlere yansımasa da ince bellek kusurlarına yol açabileceği, bu nedenle ATN patolojisinin AH'nin ilk semptomlarının ortaya çıktığı an için bir devrilme noktası olabileceği ileri sürülmüştür.

ATN'nin HF ile olan yoğun bağlantıları sebebiyle AH gelişiminde kritik bir yere sahip olduğu öne sürülmüştür (Aggleton ve ark. 2016). AH ile yapılan çalışmalarda ilk bilişsel belirtilerin ortaya çıktığı evrede HF'de ve ATN'de nörofibriler anormallikler

görülmüştür (Braak ve Braak 1991a). Bu anormalliklerin HF'den gelen yoğun bağlantıların ATN'ye yansıması olduğu düşünülmüştür.

ApoE ε4 alleli taşıyıcılarında yapılan çalışmalarda, PCC'yi içeren DMN ağında bağlantısallık düşüşleri bildirilmiştir (Patel ve ark. 2013). Li ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan hipokampusun ROI olarak seçildiği fonksiyonel bağlantısallık çalışmasında, ApoE ε4 alleli taşıyıcılarında sağlıklılara göre talamus, amigdala ve PHC olmak üzere çeşitli yapılarla bağlantısallık azalması bildirilmiştir. Fakat bu çalışmada hipokampus ile PCC arasında bağlantısallıkta bozulma saptanmamış. Bu bulgu da talamus yapısının AH gelişim sürecinde PCC'den önce bozulmaya başladığını düşündürmektedir. AH için koruyucu özellik taşıyan ApoE ε2 alleli taşıyıcılarında yapılan çalışmada ise DMN ile talamusun fonksiyonel bağlantısallığında artış bildirilmiştir (Patel ve ark. 2013). Ayrıca ApoE ε2 taşıyıcılarında ATN ve sağ talamus ile singulum demeti dahil olmak üzere çeşitli alanlarda beyaz madde bütünlüğünün arttığı bildirilmiştir (Chiang ve ark. 2012).

Talamik hacmin azalması tipik olarak aHKB durumunda gözlenmektedir (Yi ve ark. 2015). Talamik hacmin çalışıldığı volumetrik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalşmasında, kontrollere kıyasla aHKB ve AH hastalarının talamik hacimleri arasında hastalığın ilerleyişiyle uyumlu kademeli bir düşüş bildirilmiştir (Oliveira ve ark. 2011). Benzer şekilde MRG tabanlı diğer bir çalışmada genel talamik hacmin, HKB'deki bilişsel durumla korele olduğu gösterilmiştir (Pedro ve ark. 2012).

Erken ve geç aHKB hastalarında yapılan fonksiyonel bağlantısallık çalışmaları ise talamo – hipokampal, talamo – temporal ve talamo – DMN gibi ATN'nin kritik rolü olan ağlarda ilerleyici ve yıkıcı etkilere işaret etmektedir (Cai ve ark. 2015). AH'nin ilerlemesiyle birlikte en erken tutarlı metabolik aktivite düşüşü DMN'nin temel bileşenlerinden olan RSC ve PCC yapılarında saptanmıştır (Minoshima ve ark. 1997). RSC ve PCC ile olan yoğun bağlantıları dolayısıyla ATN'nin bu metabolik aktivite düşüşünde etkili bir rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu bulgular Papez devresi temel yapılarından olan PCC, RSC, hipokampus ve ATN üzerinde yapılan çalışmaların AH'nin erken evrelerini takip etmek için oldukça bilgilendirici olabileceğini göstermiştir (Aggleton 2014). Sonuç olarak bu çalışmada ATN ve Papez devresinin diğer bileşenlerinin AH gelişimine olan etkisini belirleyebilmek için bu yapılar ayrı ayrı ele alınarak incelenecektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Araştırmada İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi Birimi'nin dahil olduğu 114E053 numaralı TÜBİTAK projesi kapsamında 18 AHD, 45 HKB ve 26 SKB tanılı katılımcıdan toplanan klinik ve yapısal ve fonksiyonel MRG verileri kullanılmıştır (Bkz, 4-1 Demografik Bulgular). Orijinal proje için İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16.12.2015 tarihli ve 2024 sayılı toplantısında onay alınmıştır (Dosya No: 2015/1989). Bu tez çalışması ise, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 09/11/2018 tarih ve 19 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuştur.

Beynin fonksiyonel bağlantısallığını etkileyebilecek olan alkol ve madde bağımlılığı gibi faktörlerin etkisinden kaçınmak için çalışmaya bağımlılık öyküsü olmayan kişiler dahil edilmiştir. Katılımcılara ait dahil edilme ve dışlanma kriterleri Tablo 3-1'de verilmiştir.

Tablo 3-1: Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	Dışlanma Kriterleri
• En az ilkokul mezunu olması • Demans dışında başka bir nörolojik ve psikiyatrik tanı almamış olmaları • Bağımlılık öyküsünün olmaması • Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak	• MR çekimine uygun olmayan adaylar (Klostrofobisi olanlar, MR uyumsuz platine sahip olanlar, hamileler, kalp pili olanlar gibi) çalışmaya dahil edilmemiştir • Çalışmaya katılmak için gönüllü olmamak

AHD grubu, NIA-AA kriterlerine göre (Jack ve ark. 2011), Klinik Demans Evreleme Ölçeği (Clinical Dementia Rating – CDR) skoru 0,5 veya 1 olan ve demans haricinde başka herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik tanısı olmayan, erken veya çok erken evre tipik AHD tanılı kişilerden oluşturulmuştur. HKB grubu ise Petersen

kriterlerine göre (Petersen ve ark. 1999) HKB tanısı alan, CDR skoru 0,5 olan, Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlama Testi (Free and Cued Selective Reminding Test – FCSRT) ipucu indeks skoru ≤ 0,67 veya toplam serbest hatırlama skoru ≤ 27 olan ve HKB dışında herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik tanısı olmayan, kişilerden oluşturulmuştur (Lemos ve ark. 2014; Teichmann ve ark. 2017). Son olarak SKB grubu, herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik tanısı olmayan, CDR skoru 0 olan, FCSRT ipucu indeks skoru > 0,67 ve toplam serbest hatırlama skoru > 27 olan kişilerden oluşturulmuştur (Lemos ve ark. 2014; Teichmann ve ark. 2017).

3.2. Katılımcıların Klinik Değerlendirilmesi

Katılımcıların klinik değerlendirmeleri ve araştırmaya katılım kriterlerini sağlayıp sağlamadıklarının saptanması için, Mini Mental Durum Değerlendirmesi (Mini Mental State Exemination – MMSE), Klinik Demans Evreleme Ölçeği ve Serbest ve İpuçlu Seçici Hatırlama Testi kullanılmıştır.

Mental durum muayenesi için katılımcılara MMSE (Folstein ve Folstein, 1975; Güngen ve ark. 2002) uygulanmıştır. Alınabilecek maksimum puanın 30 olduğu MMSE, zaman ve mekana oryantasyon (10 puan), dil (8 puan), bellek (6 puan), dikkat (5 puan) ve görsel – mekansal işlevler (1 puan) olmak üzere çeşitli kognitif alanları değerlendirmek için kullanılmaktadır.

Demans derecelendirmek için kullanılan CDR ile bireyler kognitf olarak normal (CDR = 0), erken hafif bozulmaları olan (CDR = 0,5), hafif bozulmaları olan (CDR = 1), orta derece bozulmaları olan (CDR = 2), ciddi derece bozulmaları olan (CDR = 3) şeklinde sınıflandırabilir (Holtzman ve ark. 2011). Klinisyen tarafından doldurulan CDR, bellek, oryantasyon, yargılama, problem çözme, ev dışındaki işlevsellik, ev yaşamı – hobiler ve kişisel bakım eksenlerini değerlendirir, fakat evrenin tespit edilmesinde bellek ekseni önemlidir (Morris 1993).

Yakın zamanlı çalışmalarda, ipuçlu hatırlamadaki bozukluğun temporolimbik amneziyi yansıttığı ve AH tanılaması için kullanılması önerilmektedir (Dubois ve ark. 2010). Bu nedenle çalışmada objektif bellek bozukluğunun belirlenmesi için FCSRT kullanılmıştır. Buschke ve ark. (1986) tarafından geliştirilen FCSRT'de, toplam 16 farklı kelime, her bir kartta 4 kelime olmak üzere 4 kart ile katılımcıya gösterilir. Katılımcıya her bir kelime için kelimenin ait olduğu kategori söylenir; ardından katılımcıdan o kelimeyi kart üzerinde göstermesi ve kelimeyi sözel olarak belirtmesi

istenir. Kart üzerindeki 4 unsur tamamlanınca, bu unsurlar için anlık hatırlama testi uygulanır, sonrasında ise diğer karta geçilir. Bütün kartlar tamamlanınca kalıtımcıdan 100'den geriye doğru 3'er 3'er sayması istenir; 20 saniyelik sayımdan sonra katılımcıdan 16 farklı kelimeyi hatırladığı kadarıyla söylemesi istenir. Hatırlanan kelimeler serbest hatırlama skorunu oluşturur. Katılımcının hatırlayamadığı her bir kelime için kelimenin ait olduğu kategoriyle ilgili ipucu verilir ve katılımcının doğru hatırladığı kelimeler ipuçlu hatırlama skoru olarak kaydedilir. Bu aşama 3 kez tekrarlanır, 3 deneme sonrasında [(toplam hatırlama skoru – toplam serbest hatırlama skoru) / (48 – toplam serbest hatırlama skoru)] toplam serbest hatırlama skoru (maksimum 48 puan) ve ipucu indeksi (maksimum 48 puan) hesaplanır.

3.3. Veri Toplama

3.3.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü

Çalışmadaki manyetik rezonans görüntüleme verileri İstanbul Üniversitesi Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı Nörobilim Birimi'nde bulunan 3 Tesla MRG Cihazı (Phillips, Achieva, Best, Hollanda) ile alınmıştır. Çekimlerde kafa bölgesine özel 32 kanallı SENSE sargısı kullanılmıştır.

3.3.1.1. Yapısal Görüntüleme

T1 ağırlıklı anatomik görüntüler, 3D TFE (Turbo Field Echo) sekansı ile aksiyel düzlemde anteriyor komissür – posteriyor komissür hizalı şekilde kaydedilmiştir. Kayıt süresi 5 dakika 55 saniye, yineleme zamanı (time of repetition – TR) / eko zamanı (time of echo – TE): 8,4 / 3,9 ms, yatırma açısı (flip angle): 8°; aksiyal kesit sayısı: 180; kesit kalınlığı: 1 mm (boşluksuz); voksel boyutu: 1 mm^3; görüş alanı (field of view – FOV): 250 mm; veri toplama matrisi: 252 x 227'dir.

3.3.1.2. Fonksiyonel Görüntüleme

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme verileri, T2* ağırlıklı eko-planar görüntüleme (echo-planar imaging – EPI) sekansı ile aksiyel düzlemde anteriyor komissür – posteriyor komissür hizalı şekilde kaydedilmiştir. TR = 3000 ms; TE = 30 ms; yatırma açısı: 80°; aksiyal kesit sayısı: 48; voksel boyutu: 3,33 mm^3 izotropik, FOV: 212 x 198,75 mm; veri toplama matrisi: 64 x 59'dur. Kayıt sırasında katılımcılardan gözlerini çekim boyunca kapalı tutmaları, belirli bir şey düşünmemeleri ve uyumamaları istenmiştir.

3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi

3.4.1. Anatomik Manyetik Rezonans Görüntülerinin Analizi

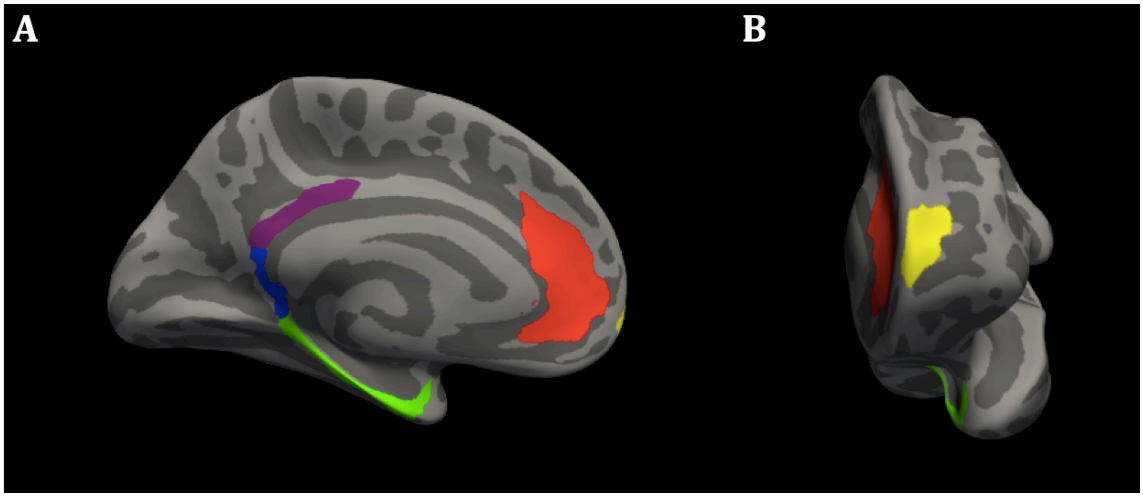
Anatomik MRG verileri ilk olarak DICOM formatından NIfTI formatına dönüştürülmüştür. Anatomik veri üzerinde kortikal parselasyon ve subkortikal segmentasyon işlemi için FreeSurfer (https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu) programının Dev v6.0.0 sürümü kullanılmıştır. FreeSurfer (FS) insan beyninin fonksiyonel ve yapısal özelliklerini analiz etmek için kullanılan bir yazılım paketidir. Günümüzde yaygın olarak kişiye özgü volümetrik segmentasyon, kortikal parselasyon, kalınlık ölçümü ve yüzey rekonstrüksiyon işlemleri için kullanılmaktadır (Dale ve ark. 1999; Fischl ve ark. 2000; 2002). Parselasyon işlemleri için FS yazılım paketinde bulunan çeşitli komutlar kullanılmıştır.

3.4.1.1. Kortikal Parselasyon İşlemi

Kortikal parselasyon için ilk olarak *recon-all* komutu ile anatomik veriye ilişkin rekonstrüksiyon, segmentasyon, parselasyon ve kalınlık ölçüm işlemleri gerçekleştirilmiştir. Bu işlem sonucunda kişiye özgü olarak Destrieux atlasına ait kortikal parsellerin etiketlerinin bulunduğu *annotation* dosyaları elde edilmiştir (Destrieux ve ark. 2010). Kortikal parsellere ilişkin bu dosyalardan *mri_annotation2label* komutu ile her bir kortikal parsel için *label* dosyaları oluşturulmuştur. Her kortikal parsel için elde edilen bu dosyalar *tkregister* komutu kullanılarak anatomik veri üzerine çakıştırılmıştır ve daha sonra *mri_label2vol* komutu ile kortikal parsellerin 3 boyutlu hacimlerinin bulunduğu dosyalara dönüştürülerek, kortikal parsellere ait maske dosyaları elde edilmiştir. Bu işlemler sonucunda her bir katılımcı için anatomik görüntüleriyle örtüşen iki beyin lobuna ait 148 parsel için maske oluşturulmuştur.

Bu oluşturulan maskelerden ROI olarak, singulat girus ve sulkusun anteriyor parçası, singulat girusun posteriyor-dorsal parçası, singulat girusun posteriyor-ventral parçası, medyal oksipito-temporal girusun parahipokampal parçası (entorinal korteksi içerir) ve transvers frontopolar girus ve sulkus seçilmiştir (Papez 1937; Jankowski ve ark. 2013; Newsome ve ark. 2017). Örnek bir kaltımcı üzerinde ROI olarak seçilen parseller Şekil 3-1'de verilmiştir.

Şekil 3-1: Fonksiyonel analizler için seçilen kortikal parseller



A: Medyal görünüş, B: Anteriyor görünüş
Kırmızı: Singulat girus ve sulkusun anteriyor parçası, Mor: Singulat girusun posteriyor-dorsal parçası, Mavi: Singulat girusun posteriyor-ventral parçası, Yeşil: Medyal oksipito-temporal girusun parahipokampal parçası, Sarı: Transvers frontopolar girus ve sulkus

Çalışmada yoğunlaşılan temel yapıların isimleri çeşitli atlaslarda farklılık gösterebildiği için literatürdeki en yaygın isimleri kullanılacaktır. Destrieux atlası ile büyük ölçüde örtüşen yapıların isimleri ve atlastaki karşılıkları Tablo 3-2'de verilmiştir.

Tablo 3-2: Seçilen Yapıların Destrieux Atlasındaki Karşılıkları

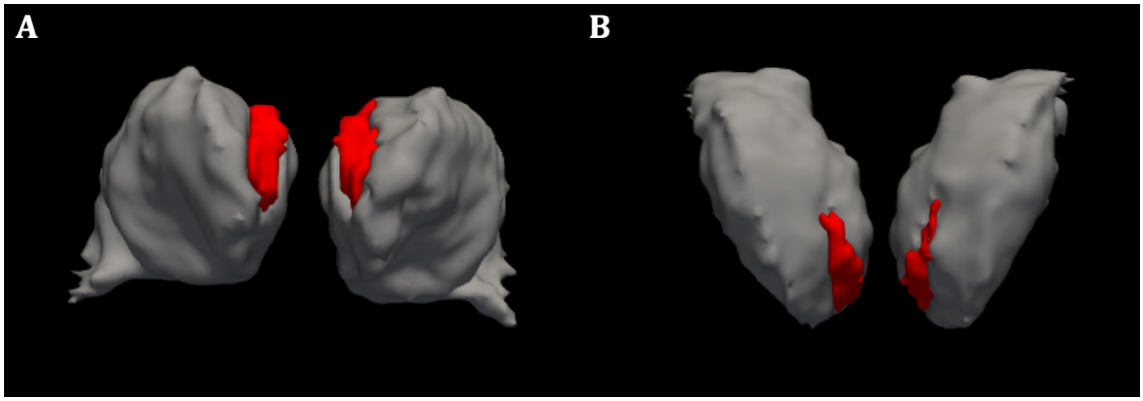
İsim	**Destrieux Atlasındaki Karşılığı**
Anteriyor singulat korteks (ACC)	Singulat girus ve sulkusun anteriyor parçası
Posteriyor singular korteks (PCC)	Singulat girusun posteriyor – dorsal parçası
Retrosplenial korteks (RSC)	Singulat girusun posteriyor – ventral parçası
Parahipokampal korteks (PHC)	Medyal oksipito – temporal girusun parahipokampal parçası
Frontopolar korteks (FPC)	Transvers frontopolar girus ve sulkus

Ayrıca her katılımcının beyaz madde ve ventriküllerine ait maskeler, *mri_binarize* komutu ile bütün beyin segmentasyonuna ilişkin bilginin bulunduğu *aseg* dosyasından elde edilmiştir.

3.4.1.2. Talamik Segmentasyon İşlemi

segmentThalamicNuclei.sh komutu ile Iglesias ve ark. (2018) tarafından histolojik olarak oluşturulan talamik atlasa ait kişiye özgü talamik segmentler elde edilmiştir. Bu işlem sonrasında her bir talamus için 26 talamik çekirdek elde edilmiştir.

Şekil 3-2: Fonksiyonel analizler için seçilen sağ ve sol anteriyor talamik çekirdekler



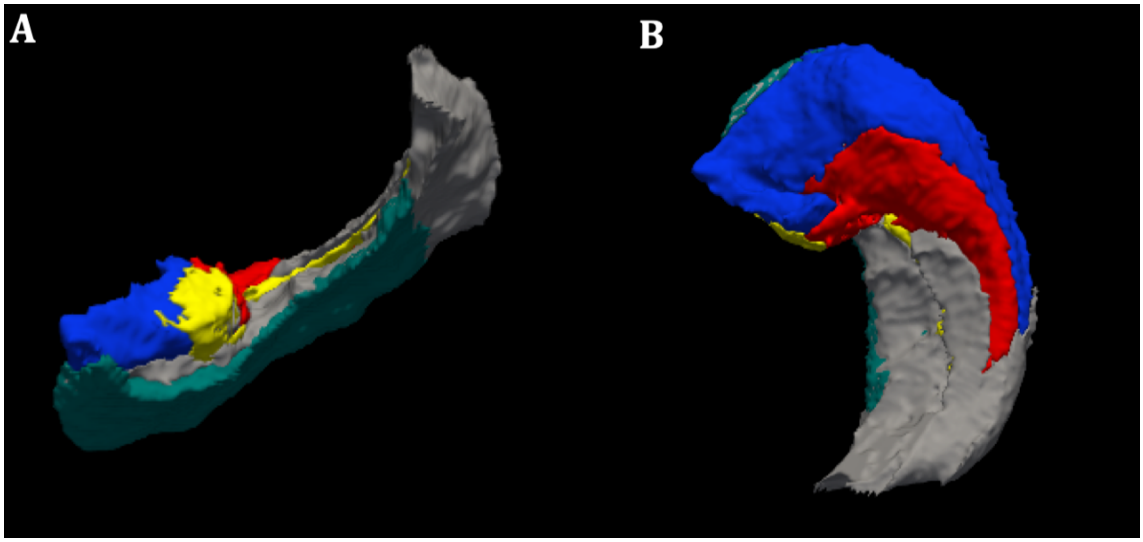
A: Anteriyor görünüş, B: Superiyor görünüş
Kırmızı: Anteriyor talamik çekirdekler

Anteriyor talamik çekirdekleri yansıtabilmek için, *mri_binarize --match* komutu ile atlasta bulunan anteroventral ve laterodorsal çekirdekler birleştirilerek tek bir ROI oluşturulmuştur (Krauth ve ark. 2010). Örnek bir katılımcıda oluşturulan ROI Şekil 3-2'de verilmiştir.

3.4.1.3. Hipokampal Formasyon Segmentasyon İşlemi

Hipokampal formasyon segmentasyonu için, Iglesias ve ark. (2015) tarafından ultra yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans görüntüleri kullanılarak oluşturulan atlas kullanılmış, *segmentHA.sh* komutu kullanılarak kişiye özgü hipokampal formasyon segmentleri elde edilmiştir. Hipokampal formasyon segmentleri elde edildikten sonra *mri_binarize* komutu ile elde edilen yapılar anatomik maskelere dönüştürülmüştür. Bu işlem sonucunda her bir hipokampal formasyon için 12 anatomik maske elde edilmiştir.

Şekil 3-3: Fonksiyonel analizler için seçilen hipokampal formasyon yapıları



A: Anteriyor görünüş, B: İnferiyor görünüş
Mavi: CA1, Kırmızı: CA3, Sarı: Dentat girus, Yeşil: Subikulum

Elde edilen maskelerden ROI olarak Alzheimer hastalığı ve anteriyor talamik çekirdeklerle ilişkili olan, CA1, CA3, dentat girus ve subikulum (SUB) yapıları seçilmiştir (Braak ve Braak 1991b; O'mara 2005; Jankowski ve ark. 2013). Örnek bir katılımcı üzerinde seçilen yapılar Şekil 3-3'te gösterilmiştir.

3.4.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntülerinin Analizi

3.4.2.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntülerinin Ön Analizi

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile dinlenim durumunda toplanan görüntüler ilk olarak DICOM formatından NIfTI formatına dönüştürülmüştür. Fonksiyonel verilerin analizinde, FSL (Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain's Software Library) v6.0 (https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL) yazılım paketi kullanılmıştır (Smith ve ark. 2004). Fonksiyonel veriye, çekim sırasında ortaya çıkabilecek hataların düzeltilmesi ve fonksiyonel görütülerin analize hazırlanması için iki ön işleme analizi uygulanmıştır.

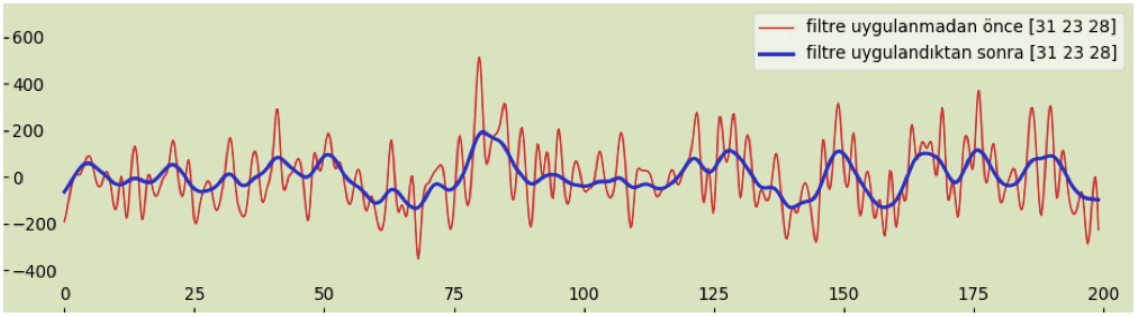
Yeniden hizalama (Realignment): Çekim sırasındaki hareket kaynaklı artefaktları düzeltmek ve muhtemel hareketleri minimize etmek için yeniden hizalama işlemi yapılmaktadır. Bu işlem için FSL yazılım paketi içerisinde yer alan FEAT (FMRI Expert Analysis Tool) v6.00 kullanılmıştır. MCFLIRT ile katılımcılara ait rotasyon ve translasyon analizi yapılarak hareket parametreleri (üç rotasyon, üç translasyon) çıkartılmış ve hareket düzeltmesi yapılmıştır (Jenkinson ve ark. 2002).

Fonksiyonel ve yapısal bağdaştırma (Coregistration): Aynı katılımcıya ait anatomik görüntüler ile fonksiyonel görüntülerin mekansal çözünürlükleri farklıdır. Fonksiyonel veriye kıyasla anatomik görüntülerde, beynin yapısal detayları çok daha belirgindir. Bu yüzden, fonksiyonel verinin analizi için anatomik görüntülerin referansına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu aşamada FSL – FEAT paketi içinde bulunan FLIRT yazılımı kullanılarak, fonksiyonel ve yapısal bağdaştırma işlemi gerçekleştirilmiş ve dönüşüm matrisleri elde edilmiştir (Jenkinson ve ark. 2001; 2002). Fonksiyonel ve yapısal bağdaştırma işlemi başarısız olan bir katılımcı araştırmadan çıkartılmıştır.

3.4.2.2. Zaman Serilerinin Çıkartılması

Fonksiyonel ve yapısal bağdaştırma işlemi sonrasında elde edilen dönüşüm matrisleri kullanılarak, anatomik veriden elde edilen beyaz madde ve ventriküller fonksiyonel verilerin uzayına taşınmıştır. Bu işlem sonrasında düşük mekansal rezolüsyona sahip fonksiyonel verinin 3,33 x 3,33 x 3,33 mm^3'lük voksellerine çok sayıda anatomik voksel karşılık geldiği için beyaz madde ve ventriküller binarize özelliklerini kaybetmişlerdir. Bu nedenle *fslmaths -thr* komutu kullanılarak, beyaz madde için 0,9 eşikle ve ventriküller 0,5 eşikle yeniden binarize edilmiştir.

FS ile kişiye özgü olarak çıkartılan ve *fslmaths -thr* ile tekrar binarize edilen beyaz madde ve ventriküllere ait ortalama fonksiyonel zaman serileri elde edilmiştir. BOLD sinyalindeki yaygın artefaktları temsil eden bu zaman serileri yeniden hizalama aşamasında elde edilen hareket parametreleri ile birleştirilerek regresör olarak tanımlanmış ve *fsl_glm* komutu kullanılarak fonksiyonel veri içerisinden dışlanmıştır.



Şekil 3-4: BOLD sinyaline filtre uygulanmadan önce ve sonraki salınımları

Beyaz madde, ventriküller ve hareket regresörlerinden temizlenen fonksiyonel veriye, *fslmaths -bftp* komutu kullanılarak 0,01 – 0,1 Hz aralığında frekans filtresi

uygulanmıştır. Örnek bir katılımcının tek bir vokseline ait filtre uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonraki BOLD sinyali salınımları Şekil 3-4'de gösterilmiştir.

Regresörlerden temizlenen ve filtre uygulanan fonksiyonel veri, fonksiyonel ve yapısal bağdaştırma aşamasından sonra elde edilen dönüşüm matrisi ile *flirt* komutu kullanılarak anatomik uzaya taşınmıştır. Bu işlem subkortikal ve kortikal yapıların daha güvenilir temsil edilmesi için gerçekleştirilmiştir. Son olarak, bağlantısallık analizlerinde kullanılmak üzere anatomik uzaya taşınan fonksiyonel veri içerisinden *fslmeants* komutu ile kişilere özgü ROI'lerin zaman serileri çıkartılmıştır.

3.4.2.4. ROI Çiftlerinin Belirlenmesi

FS ile kişiye özgü olarak elde edilen anatomik parseller, birbirleriyle olan yapısal ve/veya fonksiyonel bağlantısallık ilişkilerine göre eşleştirilmiştir (Papez 1937; O'Mara 2005 pp. 271-282; Jankowski ve ark. 2013; Schultz ve Engelhardt 2014; Hartley ve ark. 2014; Aggleton ve ark. 2016; Honda ve Shibata 2017). Bu eşleştirme sonucunda her bir hemisfer için fonksiyonel bağlantısallık analizlerinde kullanılmak üzere 20 ROI çifti elde edilmiştir. Bu ROI çiftleri Tablo 3-3'de listelenmiştir.

Tablo 3-3: ROI Çiftlerinin Listesi

Numarası	ROI Çiftlerinin İsimleri
1	Anteriyor talamik çekirdekler – Anteriyor singulat korteks
2	Anteriyor talamik çekirdekler – Posteriyor singulat korteks
3	Anteriyor talamik çekirdekler – Retrosplenial korteks
4	Anteriyor talamik çekirdekler – Parahipokampal korteks
5	Anteriyor talamik çekirdekler – Frontopolar korteks
6	Anteriyor talamik çekirdekler – Subikulum
7	Anteriyor talamik çekirdekler – CA1
8	Dentat girus – CA3
9	CA3 – CA1
10	CA1 – Subikulum

11	Subikulum – Retrosplenial korteks
12	Subikulum – Posteriyor singulat korteks
13	Parahipokampal korteks – Dentat girus
14	Parahipokampal korteks – CA3
15	Parahipokampal korteks – CA1
16	Parahipokampal korteks – Subikulum
17	Parahipokampal korteks – Retrosplenial korteks
18	Frontopolar korteks – Anteriyor singulat korteks
19	Posteriyor singulat korteks – Anteriyor singulat korteks
20	Posteriyor singulat korteks – Retrosplenial korteks

3.4.2.5. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Verilerinin İstatistiksel Analizi

Anatomik parsellere ait zaman serileri elde edildikten sonra, Python sürüm 2.7.7 (https://www.python.org) programlama dili aracılığıyla anatomik parsellere ait zaman serileri arasında Pearson korelasyon analizi yapılarak bağlantısallık matrisleri oluşturulmuştur. Yapısal ve/veya fonksiyonel bağlantısallık ilişkilerine göre eşleştirilen 20 ROI çiftinin fonksiyonel bağlantısallık değerleri bu matrislerden çıkartılmıştır ve her hemisfer kendi içinde olmak üzere SPSS (IBM SPSS Statistics) sürüm 24 (https://www.ibm.com/tr-tr/products/spss-statistics) istatistik programıyla analiz edilmiştir.

AHD, HKB ve SKB gruplarındaki tüm verilerin ilk olarak normal dağılım gösterip göstermedikleri değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler için varyans analizi (ANOVA), bağımsız gruplar için t-test ve post hoc analizlerde Bonferroni testi kullanılmıştır. Ayrıca yapılan bağımsız gruplar için t-test analizlerinde 5000 örneklemli bootstrap yöntemi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen verilere ise Kruskal – Wallis ve Mann – Whitney U testi uygulanmıştır. Üç grup arasında toplam üç karşılaştırma (AHD vs SKB, AHD vs HKB, SKB vs HKB) yapıldığı için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış ve anlamlılık sınırı $p < 0,017$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmada İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi Birimi'nde tanı alan, 18 AHD, 44 HKB ve 26 SKB olmak üzere toplam 88 katılımcının verileri değerlendirilmiştir. HKB grubuna dahil olan 1 katılımcının fonksiyonel ve yapısal bağdaştırma işlemi başarısız olduğu için istatistiksel analizlere dahil edilmemiştir.

AHD grubu 8 kadın ve 10 erkek katılımcıdan oluşmaktadır ve grubun yaş ortalaması 69,83'dür (Ss = 8,52). HKB grubunda 22 kadın ve 22 erkek yer almaktadır; grubun yaş ortalaması 62,00'dir (Ss = 10,20). SKB grubunda ise 14 kadın ve 12 erkek yer almaktadır ve yaş ortalaması 55,85'dir (Ss = 7,71). Üç grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($F = 12,321$, $p < 0,001$). Bonferroni testi uygulanan post hoc analizleri sonucunda, AHD grubunun yaş ortalamasının hem HKB ($p = 0,009$) hem de SKB ($p < 0,001$) grubuna kıyasla yüksek olduğu belirlenmiştir. SKB grubunun yaş ortalaması ise HKB grubundan anlamlı derecede farklı değildir. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Eğitim yılı ortalamaları AHD grubu için 9,78 (Ss = 4,24), HKB grubu için 11,84 (Ss = 5,14) ve SKB grubu için ise 17,46'dır (Ss = 4,26). Kruskal – Wallis analiz sonuçlarına göre, gruplar arasında eğitim yılı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($\chi^2 = 23,680$, $p < 0,001$). Mann – Whitney U analizi sonuçlarına göre, SKB grubunun eğitim yılı ortalaması, HKB ve AHD gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (sırası ile; $p < 0,001$, $p < 0,001$). HKB ve AHD grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Demografik verilere ilişkin bilgiler Tablo 4-1'de verilmiştir.

Tablo 4-1: Demografik Veriler

	AHD (n = 18)	HKB (n = 44)	SKB (n = 26)
Yaş	69,83 (8,52)	62,00 (10,20)	55,85 (7,71)
Cinsiyet (Erkek)	10 (%55,5)	22 (%50)	12 (%46,1)
Eğitim	9,78 (4,24)	11,84 (5,14)	17,46 (4,26)

Ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

4.2. Klinik Değerlendirme Bulguları

Mental durumun değerlendirilmesi için kullanılan MMSE ortalama skorları incelendiğinde, Kruskal – Wallis analiz sonuçlarına göre, gruplar arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (χ^2 = 42,945, p < 0,001). Mann – Whitney U analizi sonuçlarına göre, SKB grubunun MMSE ortalama skorlarının HKB (p < 0,001) ve AHD (p < 0,001) gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. HKB grubunun ortalama skorları ise AHD grubuna kıyasla yüksektir (p < 0,001).

Objektif bellek bozukluğunun değerlendirmesi için FCSRT testindeki toplam serbest hatırlama ve ipucu indeksi skorları Kruskal – Wallis H testiyle analiz edilmiştir. Toplam serbest hatırlama ortalama skorlarında gruplar arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır (χ^2 = 67,116, p < 0,001). İkili karşılaştırmalarda için Mann – Whitney U sonuçlarına göre ise SKB grup skorları hem HKB (p < 0,001) hem de AHD (p < 0,001) grup skorlarına kıyasla yüksektir. HKB grubu ortalama skorları ise AHD grubuna kıyasla yüksek olduğu belirlenmiştir (p < 0,001). SKB, toplam serbest hatırlama skoru açısından en iyi performansı gösteren gruptur, AHD ise en kötü performansı göstermiştir. İpucu indeksi ortalama skorlarına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmiştir (χ^2 = 48,837, p < 0,001). Mann – Whitney U analizi sonuçlarına göre, SKB ipucu indeksi skorunda da en iyi performası gösteren, AHD ise en kötü performansı gösteren grup olarak belirlenmiştir (Tüm karşılaştırmalar için p < 0,001). Klinik değerlendirme verilerine ilişkin bilgiler Tablo 4-2'de verilmiştir.

Tablo 4-2: Klinik Değerlendirmelere İlişkin Veriler

	AHD	HKB	SKB	χ^2	p
MMSE	23,33 (3,66)	28,43 (1,53)	29,63 (0,64)	42,945	0,000 AHD < HKB < SKB
FCSRT – TSH	6,33 (7,24)	20,39 (5,45)	33,62 (3,57)	67,116	0,000 AHD < HKB < SKB
FCSRT – İPİ	0,37 (0,21)	0,68 (0,16)	0,90 (0,10)	48,837	0,000 AHD < HKB < SKB

MMSE: Mini mental durum değerlendirmesi, FCSRT – TSH: Toplam serbest hatırlama, FCSRT – İPİ: İpucu indeksi. Ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Kruskal-Wallis testi ve ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U analizi uygulanmıştır, $p < 0,017$

4.3. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görütüleme Verilerine İlişkin Bulgular

20 ROI çifti için gruplar arası dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallık karşılaştırmaları sağ ve sol hemisferde ayrı olarak analiz edilmiştir. Analizlerde bağımsız gruplar için t-test analizi ile 5000 örneklemli bootstrap yöntemi kullanılmıştır. Üç grup arasında toplam üç karşılaştırma (AHD vs SKB, AHD vs HKB, SKB vs HKB) yapıldığı için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış ve anlamlılık sınırı $p < 0,017$ olarak belirlenmiştir.

4.3.1. Sağ Hemisfere İlişkin Fonksiyonel Bağlantısallık Bulguları

AHD ile HKB grupları arasında fonksiyonel bağlantısallığı anlamlı fark veren ROI çiftleri Tablo 4-3'te gösterilmektedir. AHD ve HKB grupları arasında, ATN – FPC (t = -2,381, p = 0,012) ve PCC – ACC (t = -3,102, p = 0,001) çiftlerinde AHD grubunun fonksiyonel bağlantısallığında HKB grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşüş saptanmıştır.

Tablo 4-3: Sağ Hemisfer AHD ve HKB Gruplarına İlişkin Analiz Sonuçları

Bağlantısallığı etkilenen ROI çiftleri	*t*	p
ATN – FPC	-2,381	0,012
PCC – ACC	-3,102	0,001

5000 örneklemli bootstrap yapılarak bağımsız gruplar için t-test uygulanmıştır, $p < 0,017$

HKB ve SKB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

AHD ve SKB grupları arasında fonksiyonel bağlantısallığı istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren ROI çiftleri ise Tablo 4-4'te gösterilmektedir. AHD ve SKB grupları arasında yapılan analiz sonuçlarına göre, ATN – FPC (t = -2,542, p = 0,014) ve PCC – ACC (t = -3,060, p = 0,003) çiftlerinde fonksiyonel bağlantısallığın AHD grubunda SKB grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4-4: Sağ Hemisfer AHD ve SKB Gruplarına İlişkin Analiz Sonuçları

Bağlantısallığı etkilenen ROI çiftleri	***t***	**p**
ATN – FPC	-2,542	0,014
PCC – ACC	-3,060	0,003

5000 örneklemli bootstrap yapılarak bağımsız gruplar için t-test uygulanmıştır, p < 0,017

4.3.2. Sol Hemisfere İlişkin Fonksiyonel Bağlantısallık Bulguları

AHD ve HKB grupları arasında fonksiyonel bağlantısallığı anlamlı fark gösteren ROI çiftleri Tablo 4-5'te verilmiştir. AHD ile HKB grupları arasında yapılan bağımsız gruplar için t-test analiz sonuçlarına göre, SUB – RSC (t = -3,403, p = 0,003), PCC – ACC (t = -2,305, p = 0,005) ve PCC – RSC (t = -2,734, p = 0,007) çiftlerinde AHD grubunun fonksiyonel bağlantısallığının HKB grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo 4-5: Sol Hemisfer AHD ve HKB Gruplarına İlişkin Analiz Sonuçları

Bağlantısallığı etkilenen ROI çiftleri	***t***	**p**
SUB – RSC	-3,403	0,003
PCC – ACC	-2,305	0,005
PCC – RSC	-2,734	0,007

5000 örneklemli bootstrap yapılarak bağımsız gruplar için t-test uygulanmıştır, p < 0,017

HKB grubu ile SKB grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

ATN ve SKB grupları arasında fonksiyonel bağlantısallığı anlamlı fark gösteren ROI çiftleri Tablo 4-6'da verilmiştir. SUB – RSC (t = -2,690, p = 0,014), PCC – ACC (t = -2,695, p = 0,005) ve PCC – RSC (t = -2,806, p = 0,012) çiftlerinde fonksiyonel bağlantısallık AHD grubununda SKB grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür.

Tablo 4-6: Sol Hemisfer AHD ve SKB Gruplarına İlişkin Analiz Sonuçları

Bağlantısallığı etkilenen ROI çiftleri	***t***	**p**
SUB – RSC	-2,690	0,014
PCC – ACC	-2,695	0,005
PCC – RSC	-2,806	0,012

5000 örneklemli bootstrap yapılarak bağımsız gruplar için t-test uygulanmıştır, p < 0,017

5. TARTIŞMA

AH'nin gelişim sürecinde, Aβ ve tau patolojisinin ilerleyici birikimi önemli bir yere sahiptir. Bu patolojilerin nasıl bir yayılım paterni gösterdiği, hastalıktaki kognitif bozulmayı anlamak ve tedavi yöntemleri geliştirmek için önemlidir. Bu çalışmada AH'deki nöropatolojik değişikliklerin başladığı ve yayılım gösterdiği bilinen Papez devresi yapıları diğer çalışmalardan farklı olarak birbirinden ayrı ve ayrıntılı ele alınarak, hastalıktaki dejenerasyon paterninin dinlenim durumu fonksiyonel bağlantısallığına olan etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. AH'de fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren yapılar ele alındığında, Papez devresinin, hastalığın ilerleyişi ve epizodik bellek kusurları ile yakından ilişkisi olabileceği görülür. Papez devresine olan etkinin incelenebilmesi için ise PCC ve HF arasında yer alan, her iki bölgeyle de yoğun bağlantıları olan ATN'nin AH gelişimi sırasındaki fonksiyonel bağlantısallığının incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca AH gelişim sürecinde subkortikal ağlar ve kortikal ağların araştırıldığı çalışmalar ile karşılaştırıldığında, bu çalışma subkortikal yapıların alt şebeklerine odaklanan ve spesifik olarak ATN'ye odaklanan ilk çalışmadır.

AH ile yapılan çalışmalarda, fonksiyonel bağlantısallık ve dinlenim durumu ağlarının seçici şekilde bozulduğu bildirilmiştir (Badhwar ve ark. 2017). AH'de meydana gelen dinlenim durumu ağlarındaki bu değişimler, hastalığın bir diskoneksiyon sendromu olduğu düşüncesini desteklemektedir (Wang ve ark. 2015). DMN, AH'de meydana gelen patolojik Aβ birikimlerine duyarlı bölgeler ile örtüştüğü için AH çalışmalarında önemli bir yere sahiptir (Buckner ve ark. 2008; Teipel ve ark. 2016; Grieder ve ark. 2018). Geçmiş çalışmalarda, AH'de kontrollere kıyasla DMN bağlantısallığının tutarlı bir şekilde bozulduğu ve bu bozulmanın özellikle PCC ve HF'de belirgin olduğu bulunmuştur (Greicius ve ark. 2004; Pievani ve ark. 2014). Çalışmamızda ise, literatürle uyumlu olarak hastalığın demans evresinde, sol hemisferde PCC'nin hem RSC hem de ACC ile olan fonksiyonel bağlantısallığının azaldığı saptanmıştır. Ayrıca, sağ hemisferde de PCC'nin ACC ile olan bağlantısallığı azalmıştır. PCC'nin anormal protein birikimlerine karşı duyarlılığı ve epizodik bellek ile olan ilişkisi, AH'deki bağlantısallık düşüşünü açıklar niteliktedir.

Andrews-Hanna ve ark. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada DMN'nin, PCC ve MFPC olmak üzere iki temel çekirdek yapısının bulunduğu ve bu çekirdek yapılar ile ortak bağlantıları olan, MTL ve dorsal mPFC alt şebeklerinin mevcut olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmanın bulguları DMN'nin çekirdek yapılarından olan PCC'nin ve MTL alt şebekesinin AH'de etkilendiğini ve bu bağlantısallık değişimlerinin hastalık için yüksek biyobelirteç potansiyeli olduğunu desteklemektedir.

Bu tez çalışmasındaki diğer bir bulgu olarak, sol hemisferde SUB ile RSC arasındaki bağlantısallığın yine hastalığın demans evresinde azaldığı saptanmıştır. AH'de NFY ilk olarak EC'de birikim göstermeye başlar, daha sonra limbik yapılara ve son olarak neokortikal alanlara trans-sinaptik olarak yayılım gösterir (Braak ve Braak 1995). Schöll ve ark. (2016) tarafından yapılan PET çalışmasında da ortaya çıkan patolojik NFY birikiminin Braak ve Braak sınıflamasına uygun olarak, EC'de başlayıp limbik yapılara ve neokortikal alanlara doğru yayılım gösterdiği bildirilmiştir. Jacobs ve ark. (2018) tarafından yapılan uzunlamasına bir DTG, PET ve MRG çalışmasında ise, amiloid plak birikiminin oluşmaya başlamasıyla aynı zamanda HF'de atrofi tespit edilmiştir. Aβ birikimi ve HF'nin hacmindeki azalmanın, HF'yi RSC ve PCC'ye bağlayan singulum demetinin difüzivitesini bozarak tau yayılımını arttırdığı ortaya konmuştur (Jacobs ve ark. 2018). Yukarıda bildirilen görüntüleme çalışmaları, çalışmamızda gözlediğimiz SUB ile RSC arasındaki fonksiyonel bağlantısallık azalmasını destekler niteliktedir. Ayrıca RSC ve PCC'de bağlantısallık bozulmasının altında yatan neden singulum yoluyla yayılım gösteren anormal tau birikimi de olabilir.

Çalışmamızda kullandığımız Destrieux atlasında entorinal korteks, PHC içinde yer aldığı için tek başına EC'nin bağlantısallık değişimlerini inceleme fırsatı bulamadık (Destrieux ve ark. 2010). EC'nin SUB ile bağlantıları ve singulum yoluyla RSC ile olan yoğun bağlantıları bilinmektedir. EC'nin bu yoğun bağlantıları, SUB ile RSC arasındaki bağlantısallık düşüşünün EC'nin yapısının bozulmasına bağlı olabileceğini düşündürür.

Bu çalışmada, AH'de etkilendiği bilinen DMN yapılarının birbiriyle olan fonksiyonel bağlantısallık değişimleri daha ayrıntılı olarak incelenmiştir. Elde edilen bulgular sonucunda DMN'nin çekirdek yapılarından olan PCC'nin ACC ve RSC ile olan bağlantısallığının azaldığı ve ayrıca SUB ile RSC arasındaki fonksiyonel bağlantısallığın azaldığını ortaya koymaktadır. DMN yapılarıyla ilgili bulgulara bakıldığında, AH'nin ilk dönemlerinde EC'de başlayan patolojik NFY birikimlerinin

zaman geçtikçe singulum yoluyla RSC, PCC ve ACC yapılarına doğru yayılım gösterdiğini destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Bu yayılım paterninin sol hemisferde daha baskın olduğu saptanmıştır.

ATN'nin hem HF hem de RSC ile olan yoğun bağlantıları göze çarpar (Xiao ve Barbas 2002; Jankowski ve ark. 2013). ATN'nin, Papez devresindeki kritik konumu ve epizodik bellek ile olan yakın ilişkisi dolayısıyla AH için kritik bir yapı olduğu düşünülmüştür. Son zamanlardaki bir derlemede, Aggleton ve ark. (2016) tarafından AH'nin erken tanısı ve patolojik değişimlerin Papez devresine olan yayılımının anlaşılabilmesi için ATN'ye odaklanmanın önemi vurgulanmıştır. Talamus ile yapılan nörogörüntüleme çalışmaları arasında ise, talamus ve neokortikal bölgeler arasındaki bağlantısallığın azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (Wang ve ark. 2012; Cai ve ark. 2015). Talamusun yapısal kortikal bağlantıları temel alınarak oluşturulmuş Oxford talamik bağlantısallık atlası kullanılarak yapılan bir çalışmada, AH ve sağlıklı kişiler arasında talamusun temporal lob ile bağlantılı olan 7. alt bölgesi ile HF arasında bağlantısallık düşüşü bildirilmiştir (Li ve ark. 2017). Çalışmamızda ise, AH'nin erken dönemlerinde ATN'nin fonksiyonel bağlantısallığının değişimine dair bir bulguya ulaşılamamıştır. Bunun sebebi, talamusun çok yaygın projeksiyonlarının olması ve çalışmada talamus yapısının daha sınırlı projeksiyonları olan spesifik bir bölümünün değerlendirilmesi olabilir.

Hastalığın demans dönemindeki bulgulara bakıldığında, sağ hemisferde ATN ve FPC arasındaki fonksiyonel bağlantısallığın azaldığı saptanmıştır. Bu bulgu, ATN'nin erken evrede hastalığın seyrine katkıda bulunmadığını ancak demans evresine gelindiğinde bağlantısallığının etkilediğini göstermektedir. ATN ile FPC arasındaki bağlantısallık düşüşünün, hastalığın ileri evrelerindeki problem çözme, yargılama ve soyut düşünme becerilerinin bozulmasına katkı sağladığını düşündürür. Ayrıca bulgular, AH'nin erken dönemlerinde ATN ile PCC arasındaki bağlantının korunduğunu ve PCC ve RSC yapılarındaki fonksiyonel bağlantısallık düşüşlerinin, HF ve PCC arasındaki fonksiyon bozukluklarına bağlı olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Çalışmada HKB ve SKB grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu hastalığın erken evrelerindeki bellek problemleri için Papez devresinin yeterince erken bir hedef bölge olmadığını düşündürmektedir. Diğer bir yaklaşım olarak, ölçüm yaptığımız çözünürlük incelediğimiz yapıları temsil etmek için sınırlı

kalıyor olabilir. AH'nin erken dönemdeki etkilerinin araştırması için limbik yapıları daha ince ölçekli ve güvenilir segmentasyon yapmaya imkan veren metotlara başvurulabilir.

Çalışmada AH gelişim sürecindeki subkortikal ve kortikal yapıların incelenmesi için hastalık seyri sırasında etkilendiği bilinen anatomik olarak küçük boyutlu yapılar analiz edilmiştir. Bu yapıların güvenilir bir şekilde segmentasyon ve parselasyon işlemlerinin yapılabilmesi için standart beyin şablonu kullanılmadan, kişiye özgü olarak FreeSurfer yazılım paketi kullanılmıştır. ATN gibi küçük bir yapının analizi yüksek çözünürlüklü (3 Tesla) MR cihazının çözünürlüğünün sınırlarına dayanmış bir yaklaşımdır. Bu nedenle, gelecek çalışmalarda bu küçük yapının alt bileşenlerinin güvenilir bir segmentasyon işlemi yapılarak incelenebilmesi için ultra yüksek çözünürlüklü (7 Tesla) ölçüm metotları kullanılabilir.

Sonuç olarak, AH'de DMN'nin çekirdek yapılarından PCC'nin yoğun bağlantı içinde olduğu RSC ve ACC ile olan fonksiyonel bağlantısallığındaki azalışın, singulum yoluyla singulat kortekse ilerleyen taunun bir etkisi olabileceğini göstermektedir. ATN'nin Papez devresindeki diğer yapılar ile olan bağlantısallığının hastalığın erken evrelerinde etkilenmediği ve AH'de görülen DMN bağlantısallığındaki azalışın HF ile PCC arasında olan fonksiyon bozukluklarına bağlı olduğunu göstermektedir. ATN'nin hastalığın ilerleyen evrelerinde FPC ile olan bağlantısallığındaki azalmanın ise AH'deki yargılama, soyut düşünme ve problem çözme becerilerinin bozulmasına katkı sağladığı ileri sürülebilir.

Çalışmada grup sayılarının sınırlı olması, preklinik ve klinik AH evrelerinin temsil edilmesi için bir kısıtlılıktır. Çalışmanın daha büyük gruplar üzerinde yapılmasının AH evrelerini daha güçlü yansıtacağı düşünülmektedir. Diğer bir kısıtlılık çalışmada kullanılan ölçüm metotunun çözünürlüğündeki sınırlardır. Ultra yüksek çözünürlüklü metotların kullanılması, ATN gibi çok küçük boyutlu subkortikal yapıların alt bileşenlerinin incelenmesine imkan sağlayabilir. Son olarak, çalışmada temel olarak Papez devresindeki yapılara odaklanılarak analizler yapılmıştır. Ancak AH'nin erken dönemlerinde diğer subkortikal yapıların fonksiyonel bağlantısallığı da etkileniyor olabilir. Bu nedenle, Gelecek çalışmalarda AH'nin daha geniş bir subkortikal ağ sistemi ele alınarak incelenmesinin, hastalığın erken dönemdeki etkilerinin anlaşılmasına önemli katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Abivardi, A. ve Bach, D. R. (2017). Deconstructing white matter connectivity of human amygdala nuclei with thalamus and cortex subdivisions in vivo. *Human brain mapping*, *38*(8), 3927-3940.

Aceves, G. A. G., López, M. A. C., Vanegas, M. A., Meléndez, O. R. M., Jiménez, S. M., Cruz, J. C. P. ve ark. (2018). Fractal anatomy of the hippocampal formation. *Surgical and Radiologic Anatomy*, *40*(11), 1209-1215.

Aggleton, J. P. (2012). Multiple anatomical systems embedded within the primate medial temporal lobe: implications for hippocampal function. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(7), 1579-1596.

Aggleton, J. P. (2014). Looking beyond the hippocampus: old and new neurological targets for understanding memory disorders. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *281*(1786), 20140565.

Aggleton, J. P. ve Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal–anterior thalamic axis. *Behavioral and brain sciences*, *22*(3), 425-444.

Aggleton, J. P., Pralus, A., Nelson, A. J. ve Hornberger, M. (2016). Thalamic pathology and memory loss in early Alzheimer's disease: moving the focus from the medial temporal lobe to Papez circuit. *Brain*, *139*(7), 1877-1890.

Aggleton, J. P., Vann, S. D., Denby, C., Dix, S., Mayes, A. R., Roberts, N. ve ark. (2005). Sparing of the familiarity component of recognition memory in a patient with hippocampal pathology. *Neuropsychologia*, *43*(12), 1810-1823.

Aggleton, J. P., Wright, N. F., Rosene, D. L. ve Saunders, R. C. (2015). Complementary patterns of direct amygdala and hippocampal projections to the macaque prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, *25*(11), 4351-4373.

Akdemir, A., Cangöz, B., Örsel, S. ve Selekler, K. (2007). Hafif kognitif bozukluğu olan hastalarla Alzheimer tipi demans hastalarının örtük bellek performansı açısından karşılaştırılması. *Turk Psikiyatri Derg*, *18*(2), 118e28.

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C. ve ark. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, *7*(3), 270-279.

Alzheimer's Association. (2018). 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(3), 367-429.

Alzheimer’s, A. (2015). 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, *11*(3), 332.

Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R. ve Buckner, R. L. (2010). Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*, *65*(4), 550-562.

Badhwar, A., Tam, A., Dansereau, C., Orban, P., Hoffstaedter, F. ve Bellec, P. (2017). Resting-state network dysfunction in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *8*, 73-85.

Balachandar, R., John, J. P., Saini, J., Kumar, K. J., Joshi, H., Sadanand, S. ve ark. (2015). A study of structural and functional connectivity in early Alzheimer's disease using rest fMRI and diffusion tensor imaging. *International journal of geriatric psychiatry*, *30*(5), 497-504.

Bassett, S. S., Yousem, D. M., Cristinzio, C., Kusevic, I., Yassa, M. A., Caffo, B. S. ve ark. (2006). Familial risk for Alzheimer's disease alters fMRI activation patterns. *Brain*, *129*(5), 1229-1239.

Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T. ve Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *360*(1457), 1001-1013.

Bender, B., Mänz, C., Korn, A., Nägele, T. ve Klose, U. (2011). Optimized 3D magnetization-prepared rapid acquisition of gradient echo: identification of thalamus substructures at 3T. *American journal of neuroradiology*, *32*(11), 2110-2115.

Bennett, D. A., Schneider, J. A., Wilson, R. S., Bienias, J. L. ve Arnold, S. E. (2004). Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Archives of neurology*, *61*(3), 378-384.

Berron, D., Schütze, H., Maass, A., Cardenas-Blanco, A., Kuijf, H. J., Kumaran, D. ve ark. (2016). Strong evidence for pattern separation in human dentate gyrus. *Journal of Neuroscience*, *36*(29), 7569-7579.

Bettens, K., Sleegers, K. ve Van Broeckhoven, C. (2010). Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present, to future. *Human Molecular Genetics*, *19*(R1), R4-R11.

Binnewijzend, M. A., Schoonheim, M. M., Sanz-Arigita, E., Wink, A. M., van der Flier, W. M., Tolboom, N. ve Barkhof, F. (2012). Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*, *33*(9), 2018-2028.

Bilgiç, B. (2018). Nörogörüntüleme ve demans. *Arch Neuropsychiatry*, 55: 1-2.

Bischkopf, J., Busse, A. ve Angermeyer, M. C. (2002). Mild cognitive impairment 1–a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *106*(6), 403-414.

Braak, H. ve Braak, E. (1991a). Alzheimer's disease affects limbic nuclei of the thalamus. *Acta neuropathologica*, *81*(3), 261-268.

Braak, H. ve Braak, E. (1991b). Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, *82*(4), 239-259.

Braak, H. ve Braak, E. V. A. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of aging*, *16*(3), 271-278.

Braak, H., Braak, E., Yilmazer, D. ve Bohl, J. (1996). Topical review: functional anatomy of human hippocampal formation and related structures. *Journal of child neurology*, *11*(4), 265-275.

Bubb, E. J., Kinnavane, L. ve Aggleton, J. P. (2017). Hippocampal–diencephalic–cingulate networks for memory and emotion: An anatomical guide. *Brain and neuroscience advances*, *1*, 2398212817723443.

Buckley, R. F., Saling, M. M., Frommann, I., Wolfsgruber, S. ve Wagner, M. (2015). Subjective cognitive decline from a phenomenological perspective: a review of the qualitative literature. *Journal of Alzheimer's Disease*, *48*(s1), S125-S140.

Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R. ve Schacter, D. L. (2008). The brain's default network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*(1), 1-38.

Cacciaglia, R., Molinuevo, J. L., Falcón, C., Brugulat-Serrat, A., Sánchez-Benavides, G., Gramunt, N. ve Gispert, J. D. (2018). Effects of APOE-ε4 allele load on brain morphology in a cohort of middle-aged healthy individuals with enriched genetic risk for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(7), 902-912.

Cai, S., Chong, T., Peng, Y., Shen, W., Li, J., von Deneen, K. M. ve Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). Altered functional brain networks in amnestic mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study. *Brain imaging and behavior*, *11*(3), 619-631.

Can, H. ve Karakaş, S. (2005). Bilişsel Süreçlerde Alzheimer Tipi Demansa Bağlı Değişiklikler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, *8*(1), 37-47.

Catani, M., Dell'Acqua, F. ve De Schotten, M. T. (2013). A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(8), 1724-1737.

Chiang, G. C., Zhan, W., Schuff, N. ve Weiner, M. W. (2012). White Matter Alterations in Cognitively Normal apoE ε2 Carriers: Insight into Alzheimer Resistance?. *American Journal of Neuroradiology*, *33*(7), 1392-1397.

Clarke, S., Assal, G., Bogousslavsky, J., Regli, F., Townsend, D. W., Leenders, K. L. ve ark. (1994). Pure amnesia after unilateral left polar thalamic infarct: topographic and sequential neuropsychological and metabolic (PET) correlations. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *57*(1), 27-34.

Colgan, N., Ganeshan, B., Harrison, I. F., Ismail, O., Holmes, H. E., Wells, J. A. ve ark. (2017). In Vivo Imaging of Tau Pathology Using Magnetic Resonance Imaging Textural Analysis. *Frontiers in neuroscience*, *11*, 599.

Copenhaver, B. R., Rabin, L. A., Saykin, A. J., Roth, R. M., Wishart, H. A., Flashman, L. A. ve ark. (2006). The fornix and mammillary bodies in older adults with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and cognitive complaints: a volumetric MRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *147*(2-3), 93-103.

Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. ve ark. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, *261*(5123), 921-923.

Dale, A. M., Fischl, B. ve Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, *9*(2), 179-194.

De Oliveira, M. S., Balthazar, M. L. F., D'abreu, A., Yasuda, C. L., Damasceno, B. P., Cendes, F. ve ark. (2011). MR imaging texture analysis of the corpus callosum and thalamus in amnestic mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *American Journal of Neuroradiology*, *32*(1), 60-66.

Deng, W., Aimone, J. B. ve Gage, F. H. (2010). New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory?. *Nature reviews neuroscience*, *11*(5), 339.

Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D. ve ark. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, *31*(3), 968-980.

Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A. ve Halgren, E. (2010). Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*, *53*(1), 1-15.

Dickerson, B. C., Stoub, T. R., Shah, R. C., Sperling, R. A., Killiany, R. J., Albert, M. S. ve ark. (2011). Alzheimer-signature MRI biomarker predicts AD dementia in cognitively normal adults. *Neurology*, *76*(16), 1395-1402.

Dik, M. G., Jonker, C., Comijs, H. C., Bouter, L. M., Twisk, J. W. R., Van Kamp, G. J. ve ark. (2001). Memory complaints and APOE-ε4 accelerate cognitive decline in cognitively normal elderly. *Neurology*, *57*(12), 2217-2222.

Donohue, M. C., Sperling, R. A., Salmon, D. P., Rentz, D. M., Raman, R., Thomas, R. G. ve ark.(2014). The preclinical Alzheimer cognitive composite: measuring amyloid-related decline. *JAMA neurology*, *71*(8), 961-970.

Douet, V. ve Chang, L. (2015). Fornix as an imaging marker for episodic memory deficits in healthy aging and in various neurological disorders. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 343.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K. ve ark. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, *13*(6), 614-629.

Dunn, C. J., Duffy, S. L., Hickie, I. B., Lagopoulos, J., Lewis, S. J., Naismith, S. L. ve ark. (2014). Deficits in episodic memory retrieval reveal impaired default mode network connectivity in amnestic mild cognitive impairment. *NeuroImage: Clinical*, *4*, 473-480.

Esen, S. (2010). Alzheimer Hastalığı Patofizyolojisi: Deneysel ve Genetik Bulgular. *Turkish Journal Of Geriatrics*, *13*(3), 21-26.

Filippini, N., MacIntosh, B. J., Hough, M. G., Goodwin, G. M., Frisoni, G. B., Smith, S. M. ve ark. (2009). Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-ε4 allele. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(17), 7209-7214.

Fischl, B. ve Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(20), 11050-11055.

Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C. ve ark. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, *33*(3), 341-355.

Fredericks, C. A., Brown, J. A., Deng, J., Kramer, A., Ossenkoppele, R., Rankin, K. ve ark. (2019). Intrinsic connectivity networks in posterior cortical atrophy: A role for the pulvinar?. *NeuroImage: Clinical*, *21*, 101628.

Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L. ve Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(13), 4637-4642.

Grieder, M., Wang, D. J., Dierks, T., Wahlund, L. O. ve Jann, K. (2018). Default Mode Network Complexity and Cognitive Decline in Mild Alzheimer's Disease. *Frontiers in neuroscience*, *12*, 770.

Güngen, C., Ertan, T., Eker, E., Yaşar, R. ve Engin, F. (2002). Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tan› s› nda geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, *13*(4), 273-281.

Harding, A., Halliday, G., Caine, D. ve Kril, J. (2000). Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. *Brain*, *123*(1), 141-154.

Hardy, J. ve Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *science*, *297*(5580), 353-356.

Harker, K. T. ve Whishaw, I. Q. (2004). Impaired place navigation in place and matching-to-place swimming pool tasks follows both retrosplenial cortex lesions and cingulum bundle lesions in rats. *Hippocampus*, *14*(2), 224-231.

Hartley, T., Lever, C., Burgess, N. ve O'Keefe, J. (2014). Space in the brain: how the hippocampal formation supports spatial cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *369*(1635), 20120510.

Heilman, K. M. ve Sypert, G. W. (1977). Korsakoff's syndrome resulting from bilateral fornix lesions. *Neurology*, *27*(5), 490-490.

Holtzman, D. M., Morris, J. C. ve Goate, A. M. (2011). Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Science translational medicine*, *3*(77), 77sr1-77sr1.

Honda, Y. ve Shibata, H. (2017). Organizational connectivity among the CA1, subiculum, presubiculum, and entorhinal cortex in the rabbit. *Journal of Comparative Neurology*, *525*(17), 3705-3741.

Huntley, J. D. ve Howard, R. J. (2010). Working memory in early Alzheimer's disease: a neuropsychological review. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, *25*(2), 121-132.

Hwang, K., Bertolero, M. A., Liu, W. B. ve D'esposito, M. (2017). The human thalamus is an integrative hub for functional brain networks. *Journal of Neuroscience*, *37*(23), 5594-5607.

Iglesias, J. E., Augustinack, J. C., Nguyen, K., Player, C. M., Player, A., Wright, M. ve ark. (2015). A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage*, *115*, 117-137.

Iglesias, J. E., Insausti, R., Lerma-Usabiaga, G., Bocchetta, M., Van Leemput, K., Greve, D. N. ve ark. (2018). A probabilistic atlas of the human thalamic nuclei combining ex vivo MRI and histology. *Neuroimage*, *183*, 314-326.

Jack Jr. C. R., Albert, M., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carillo, M. ve ark. (2011). Introduction to revised criteria for diagnosis of Alzheimer's disease: National Institute on Aging and the Alzheimer Association Workgroups. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association,* 7(3), 257.

Jack Jr, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W. ve ark. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, *9*(1), 119-128.

Jacobs, H. I., Hedden, T., Schultz, A. P., Sepulcre, J., Perea, R. D., Amariglio, R. E. ve Johnson, K. A. (2018). Structural tract alterations predict downstream tau accumulation in amyloid-positive older individuals. *Nature neuroscience*, *21*(3), 424.

Jenkinson, M. ve Smith, S. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical image analysis*, *5*(2), 143-156.

Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M. ve Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, *17*(2), 825-841.

Jessen, F., Wolfsgruber, S., Wiese, B., Bickel, H., Mösch, E., Kaduszkiewicz, H. ve ark. (2014). AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimer's & Dementia*, *10*(1), 76-83.

Ji, B., Li, Z., Li, K., Li, L., Langley, J., Shen, H. ve ark. (2016). Dynamic thalamus parcellation from resting-state fMRI data. *Human brain mapping*, *37*(3), 954-967.

Jiang, W., Gong, G., Wu, F., Kong, L., Chen, K., Cui, W. ve ark. (2015). The papez circuit in first-episode, treatment-naive adults with major depressive disorder: combined atlas-based tract-specific quantification analysis and voxel-based analysis. *PloS one*, *10*(5), e0126673.

Johansen-Berg, H., Behrens, T. E., Sillery, E., Ciccarelli, O., Thompson, A. J., Smith, S. M. ve ark. (2004). Functional–anatomical validation and individual variation of diffusion tractography-based segmentation of the human thalamus. *Cerebral cortex*, *15*(1), 31-39.

Johnson, D. K., Storandt, M., Morris, J. C. ve Galvin, J. E. (2009). Longitudinal study of the transition from healthy aging to Alzheimer disease. *Archives of neurology*, *66*(10), 1254-1259.

Keefe, J. O. ve Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Clarendon Press.

Kim, D. J., Park, B. ve Park, H. J. (2013). Functional connectivity-based identification of subdivisions of the basal ganglia and thalamus using multilevel independent component analysis of resting state fMRI. *Human brain mapping*, *34*(6), 1371-1385.

Kim, J., Basak, J. M. ve Holtzman, D. M. (2009). The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*, *63*(3), 287-303.

Klein, A. ve Tourville, J. (2012). 101 labeled brain images and a consistent human cortical labeling protocol. *Frontiers in neuroscience*, *6*, 171.

Kobayashi, Y. ve Amaral, D. G. (2007). Macaque monkey retrosplenial cortex: III. Cortical efferents. *Journal of Comparative Neurology*, *502*(5), 810-833.

Konkel, A. ve Cohen, N. J. (2009). Relational memory and the hippocampus: representations and methods. *Frontiers in neuroscience*, *3*, 23.

Koster, R., Guitart-Masip, M., Dolan, R. J. ve Düzel, E. (2015). Basal ganglia activity mirrors a benefit of action and reward on long-lasting event memory. *Cerebral Cortex*, *25*(12), 4908-4917.

Kumar, V. J., van Oort, E., Scheffler, K., Beckmann, C. F. ve Grodd, W. (2017). Functional anatomy of the human thalamus at rest. *Neuroimage*, *147*, 678-691.

Kumar, V., Mang, S. ve Grodd, W. (2015). Direct diffusion-based parcellation of the human thalamus. *Brain Structure and Function*, *220*(3), 1619-1635.

Lambert, C., Simon, H., Colman, J. ve Barrick, T. R. (2017). Defining thalamic nuclei and topographic connectivity gradients in vivo. *Neuroimage*, *158*, 466-479.

Langa, K. M. ve Levine, D. A. (2014). The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *Jama*, *312*(23), 2551-2561.

Lebedeva, A. K., Westman, E., Borza, T., Beyer, M. K., Engedal, K., Aarsland, D. ve ark. (2017). MRI-based classification models in prediction of mild cognitive impairment and dementia in late-life depression. *Frontiers in aging neuroscience*, *9*, 13.

Lemos, R., Simões, M. R., Santiago, B. ve Santana, I. (2015). The free and cued selective reminding test: Validation for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychology*, 9(2), 242-257.

Li, J., Gong, Y. ve Tang, X. (2017). Hierarchical Subcortical Sub-Regional Shape Network Analysis in Alzheimer’s Disease. *Neuroscience*, *366*, 70-83.

Li, W., Antuono, P. G., Xie, C., Chen, G., Jones, J. L., Ward, B. D. ve ark. (2014). Aberrant functional connectivity in Papez circuit correlates with memory performance in cognitively intact middle-aged APOE4 carriers. *Cortex*, *57*, 167-176.

Li, W., Mai, X. ve Liu, C. (2014). The default mode network and social understanding of others: what do brain connectivity studies tell us. *Frontiers in human neuroscience*, *8*, 74.

Li, X., Wang, H., Tian, Y., Zhou, S., Li, X., Wang, K. ve Yu, Y. (2016). Impaired white matter connections of the limbic system networks associated with impaired emotional memory in Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, *8*, 250.

Maass, A., Schütze, H., Speck, O., Yonelinas, A., Tempelmann, C., Heinze, H. J., ve ark. (2014). Laminar activity in the hippocampus and entorhinal cortex related to novelty and episodic encoding. *Nature communications*, *5*, 5547.

Mair, W. G., Warrington, E. K. ve Weiskrantz, L. (1979). Memory disorder in Korsakoff's psychosis: a neuropathological and neuropsychological investigation of two cases. *Brain: a journal of neurology*, *102*(4), 749-783.

Marcus, C., Mena, E. ve Subramaniam, R. M. (2014). Brain PET in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clinical nuclear medicine*, *39*(10), e413.

Mathiasen, M. L., Dillingham, C. M., Kinnavane, L., Powell, A. L. ve Aggleton, J. P. (2017). Asymmetric cross-hemispheric connections link the rat anterior thalamic nuclei with the cortex and hippocampal formation. *Neuroscience*, *349*, 128-143.

Mikhael, S., Hoogendoorn, C., Valdes-Hernandez, M. ve Pernet, C. (2018). A critical analysis of neuroanatomical software protocols reveals clinically relevant differences in parcellation schemes. *Neuroimage*, *170*, 348-364.

Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L. ve Kuhl, D. E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *42*(1), 85-94.

Monti, J. M., Cooke, G. E., Watson, P. D., Voss, M. W., Kramer, A. F. ve Cohen, N. J. (2014). Relating hippocampus to relational memory processing across domains and delays. *Journal of cognitive neuroscience*, *27*(2), 234-245.

Moscovitch, M., Nadel, L., Winocur, G., Gilboa, A. ve Rosenbaum, R. S. (2006). The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Current opinion in neurobiology*, *16*(2), 179-190.

Mckhann, G. H., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., ve ark. (2011). The diagnosis of dementia due to alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 263-269.

Næss-Schmidt, E., Tietze, A., Blicher, J. U., Petersen, M., Mikkelsen, I. K., Coupé, P. ve ark. (2016). Automatic thalamus and hippocampus segmentation from MP2RAGE: comparison of publicly available methods and implications for DTI quantification. *International journal of computer assisted radiology and surgery*, *11*(11), 1979-1991.

Newsome, R. N., Trelle, A. N., Fidalgo, C., Hong, B., Smith, V. M., Jacob, A. ve ark. (2018). Dissociable contributions of thalamic nuclei to recognition memory:

novel evidence from a case of medial dorsal thalamic damage. *Learning & Memory*, *25*(1), 31-44.

O'Mara, S. (2005). The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us. *Journal of anatomy*, *207*(3), 271-282.

O'Muircheartaigh, J., Keller, S. S., Barker, G. J. ve Richardson, M. P. (2015). White matter connectivity of the thalamus delineates the functional architecture of competing thalamocortical systems. *Cerebral Cortex*, *25*(11), 4477-4489.

O'Mara, S. M. (2013). The anterior thalamus provides a subcortical circuit supporting memory and spatial navigation. *Frontiers in systems neuroscience*, *7*, 45.

Öktem Ö. (2003) Alzheimer hastalığının Erken, Orta ve İleri Dönemlerinde Genel Kognitif Profil. *Beyin ve Nöropsikoloji*, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, s.101-111.

Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology & Psychiatry*, *38*(4), 725-743.

Papma, J. M., Smits, M., De Groot, M., Raso, F. U. M., van der Lugt, A., Vrooman, H. A. ve ark. (2017). The effect of hippocampal function, volume and connectivity on posterior cingulate cortex functioning during episodic memory fMRI in mild cognitive impairment. *European radiology*, *27*(9), 3716-3724.

Parasuraman, R., Greenwood, P. M. ve Alexander, G. E. (2000). Alzheimer disease constricts the dynamic range of spatial attention in visual search. *Neuropsychologia*, *38*(8), 1126-1135.

Parker, A. ve Gaffan, D. (1997). The effect of anterior thalamic and cingulate cortex lesions on object-in-place memory in monkeys. *Neuropsychologia*, *35*(8), 1093-1102.

Patel, K. T., Stevens, M. C., Pearlson, G. D., Winkler, A. M., Hawkins, K. A., Skudlarski, P. ve Bauer, L. O. (2013). Default mode network activity and white matter integrity in healthy middle-aged ApoE4 carriers. *Brain imaging and Behavior*, *7*(1), 60-67.

Pedro, T., Weiler, M., Yasuda, C. L., D'Abreu, A., Damasceno, B. P., Cendes, F. ve ark. (2012). Volumetric brain changes in thalamus, corpus callosum and medial temporal structures: mild Alzheimer's disease compared with amnestic mild cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, *34*(3-4), 149-155.

Penner, J., Osuch, E. A., Schaefer, B., Théberge, J., Neufeld, R. W., Menon, R. S. ve ark. (2018). Higher order thalamic nuclei resting network connectivity in early

schizophrenia and major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *272*, 7-16.

Perry, B. A., Mercer, S. A., Barnett, S. C., Lee, J. ve Dalrymple-Alford, J. C. (2018). Anterior thalamic nuclei lesions have a greater impact than mammillothalamic tract lesions on the extended hippocampal system. *Hippocampus*, *28*(2), 121-135.

Perry, R. J. ve Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A critical review. *Brain*, *122*(3), 383-404.

Pessoa, L. ve Hof, P. R. (2015). From Paul Broca's great limbic lobe to the limbic system. *Journal of Comparative Neurology*, *523*(17), 2495-2500.

Petersen, K. J., Reid, J. A., Chakravorti, S., Juttukonda, M. R., Franco, G., Trujillo, P. ve ark. (2018). Structural and functional connectivity of the nondecussating dentato-rubro-thalamic tract. *NeuroImage*, *176*, 364-371.

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, *256*(3), 183-194.

Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J. ve ark. (2009). Mild cognitive impairment: ten years later. *Archives of neurology*, *66*(12), 1447-1455.

Pievani, M., Filippini, N., Van Den Heuvel, M. P., Cappa, S. F. ve Frisoni, G. B. (2014). Brain connectivity in neurodegenerative diseases—from phenotype to proteinopathy. *Nature Reviews Neurology*, *10*(11), 620.

Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W. ve Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, *9*(1), 63-75.

Querfurth, H. W. ve LaFerla, F. M. (2010). Mechanisms of disease. *N Engl J Med*, *362*(4), 329-344.

Raichle, M. E. (2015). The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *370*(1668), 20140172.

Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A. ve Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*(2), 676-682.

Ramachandran, V. S. (2012). *Encyclopedia of human behavior*. Academic Press.

Ranganath, C. ve Ritchey, M. (2012). Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(10), 713.

Reisberg, B. ve Gauthier, S. (2008). Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *International psychogeriatrics*, *20*(1), 1-16.

Reisberg, B., Prichep, L., Mosconi, L., John, E. R., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I. ve ark. (2008). The pre–mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease.

Rentz, D. M., Rodriguez, M. A. P., Amariglio, R., Stern, Y., Sperling, R. ve Ferris, S. (2013). Promising developments in neuropsychological approaches for the detection of preclinical Alzheimer's disease: a selective review. *Alzheimer's research & therapy*, *5*(6), 58.

Riedel, B. C., Thompson, P. M. ve Brinton, R. D. (2016). Age, APOE and sex: triad of risk of Alzheimer's disease. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *160*, 134-147.

Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F. ve ark. (2008). The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology*, *30*(1), 58-69.

Rolls, E. T. (2015). Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic system. *Cortex*, *62*, 119-157.

Rosazza, C. ve Minati, L. (2011). Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurological Sciences*, *32*(5), 773-785.

Ryan, N. S., Keihaninejad, S., Shakespeare, T. J., Lehmann, M., Crutch, S. J., Malone, I. B. ve ark. (2013). Magnetic resonance imaging evidence for presymptomatic change in thalamus and caudate in familial Alzheimer's disease. *Brain*, *136*(5), 1399-1414.

Sanabria-Castro, A., Alvarado-Echeverría, I. ve Monge-Bonilla, C. (2017). Molecular pathogenesis of Alzheimer's disease: an update. *Annals of neurosciences*, *24*(1), 46-54.

Scheltens, P., Launer, L. J., Barkhof, F., Weinstein, H. C., ve van Gool, W. A. (1995). Visual assessment of medial temporal lob atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. Journal of neurolgy, 242(9), 557-560.

Schöll, M., Lockhart, S. N., Schonhaut, D. R., O'Neil, J. P., Janabi, M., Ossenkoppele, R. ve Rabinovici, G. D. (2016). PET imaging of tau deposition in the aging human brain. *Neuron*, *89*(5), 971-982.

Schott, B. H., Voss, M., Wagner, B., Wüstenberg, T., Düzel, E. ve Behr, J. (2015). Fronto-limbic novelty processing in acute psychosis: disrupted relationship with memory performance and potential implications for delusions. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *9*, 144.

Schultz, C. ve Engelhardt, M. (2014). Anatomy of the hippocampal formation. In *The Hippocampus in Clinical Neuroscience* (Vol. 34, pp. 6-17). Karger Publishers.

Scoville, W. B. ve Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *20*(1), 11.

Selkoe, D. J. (2001). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological reviews*, *81*(2), 741-766.

Serra, L., Cercignani, M., Carlesimo, G. A., Fadda, L., Tini, N., Giulietti, G. ve ark. (2013). Connectivity-based parcellation of the thalamus explains specific cognitive and behavioural symptoms in patients with bilateral thalamic infarct. *PloS one*, *8*(6), e64578.

Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E. ve ark. (1997). Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *Journal of cognitive neuroscience*, *9*(5), 648-663.

Singleton, A. ve Hardy, J. (2016). The evolution of genetics: Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuron*, *90*(6), 1154-1163.

Smith, S. M., De Stefano, N., Jenkinson, M. ve Matthews, P. M. (2001). Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. *Journal of computer assisted tomography*, *25*(3), 466-475.

Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H. ve ark. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, *23*, S208-S219.

Snider, R. S. ve Maiti, A. (1976). Cerebellar contributions to the Papez circuit. *Journal of neuroscience research*, *2*(2), 133-146.

Sorg, C., Riedl, V., Mühlau, M., Calhoun, V. D., Eichele, T., Läer, L. ve ark. (2007). Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(47), 18760-18765.

Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M. ve ark. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, *7*(3), 280-292.

Strittmatter, W. J., Saunders, A. M., Schmechel, D., Pericak-Vance, M., Enghild, J., Salvesen, G. S. ve Roses, A. D. (1993). Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *90*(5), 1977-1981.

Sundermann, E. E., Tran, M., Maki, P. M., Bondi, M. W. ve Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2018). Sex differences in the association between apolipoprotein E ε4 allele and Alzheimer's disease markers. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *10*, 438-447.

Supekar, K., Menon, V., Rubin, D., Musen, M. ve Greicius, M. D. (2008). Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS computational biology*, *4*(6), e1000100.

Swartz, R. H. ve Black, S. E. (2006). Anterior-medial thalamic lesions in dementia: frequent, and volume dependently associated with sudden cognitive decline. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *77*(12), 1307-1312.

Tan, R. H., Wong, S., Hodges, J. R., Halliday, G. M. ve Hornberger, M. (2013). Retrosplenial cortex (BA 29) volumes in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, *35*(3-4), 177-182.

Teichmann, M., Epelbaum, S., Samri, D., Nogueira, M. L., Michon, A., Hampel, H. ve ark. (2017). Free and Cued Selective Reminding Test–accuracy for the differential diagnosis of Alzheimer's and neurodegenerative diseases: A large-scale biomarker-characterized monocenter cohort study (ClinAD). *Alzheimer's & Dementia*, *13*(8), 913-923.

Teipel, S., Grothe, M. J., Zhou, J., Sepulcre, J., Dyrba, M., Sorg, C. ve ark. (2016). Measuring cortical connectivity in Alzheimer's disease as a brain neural network pathology: toward clinical applications. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *22*(2), 138-163.

Teipel, S., Grothe, M. J., Zhou, J., Sepulcre, J., Dyrba, M., Sorg, C. ve Babiloni, C. (2016). Measuring cortical connectivity in Alzheimer's disease as a brain neural

network pathology: toward clinical applications. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *22*(2), 138-163.

Thomas, A. G., Koumellis, P. ve Dineen, R. A. (2011). The fornix in health and disease: an imaging review. *Radiographics*, *31*(4), 1107-1121.

Van Den Heuvel, M. P., Mandl, R. C., Kahn, R. S. ve Hulshoff Pol, H. E. (2009). Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Human brain mapping*, *30*(10), 3127-3141.

van Groen, T. ve Wyss, J. M. (1990). The connections of presubiculum and parasubiculum in the rat. *Brain research*, *518*(1-2), 227-243.

van Groen, T., Kadish, I. ve Wyss, J. M. (1999). Efferent connections of the anteromedial nucleus of the thalamus of the rat. *Brain Research Reviews*, *30*(1), 1-26.

Vann, S. D. ve Aggleton, J. P. (2002). Extensive cytotoxic lesions of the rat retrosplenial cortex reveal consistent deficits on tasks that tax allocentric spatial memory. *Behavioral neuroscience*, *116*(1), 85.

Vann, S. D. ve Aggleton, J. P. (2004). The mammillary bodies: two memory systems in one?. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*(1), 35.

Vann, S. D. ve Nelson, A. J. (2015). The mammillary bodies and memory: more than a hippocampal relay. In *Progress in brain research* (Vol. 219, pp. 163-185). Elsevier.

Wang, K., Liang, M., Wang, L., Tian, L., Zhang, X., Li, K. ve Jiang, T. (2007). Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: A resting-state fMRI study. *Human brain mapping*, *28*(10), 967-978.

Wang, P., Zhou, B., Yao, H., Zhan, Y., Zhang, Z., Cui, Y. ve ark. (2015). Aberrant intra-and inter-network connectivity architectures in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Scientific reports*, *5*, 14824.

Wang, Z., Jia, X., Liang, P., Qi, Z., Yang, Y., Zhou, W. ve ark. (2012). Changes in thalamus connectivity in mild cognitive impairment: evidence from resting state fMRI. *European journal of radiology*, *81*(2), 277-285.

Weintraub, S. ve Mesulam, M. (2009). With or without FUS, it is the anatomy that dictates the dementia phenotype. *Brain*, *132*(11), 2906-2908.

Weintraub, S., Wicklund, A. H. ve Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, *2*(4), a006171.

Wilson, I. A., Gallagher, M., Eichenbaum, H. ve Tanila, H. (2006). Neurocognitive aging: prior memories hinder new hippocampal encoding. *Trends in neurosciences*, *29*(12), 662-670.

Wilson, R. S., Segawa, E., Boyle, P. A., Anagnos, S. E., Hizel, L. P. ve Bennett, D. A. (2012). The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Psychology and aging*, *27*(4), 1008.

Xiao, D. ve Barbas, H. (2002). Pathways for emotions and memory II. Afferent input to the anterior thalamic nuclei from prefrontal, temporal, hypothalamic areas and the basal ganglia in the rhesus monkey. *Thalamus & Related Systems*, *2*(1), 33-48.

Xuereb, J. H., Perry, R. H., Candy, J. M., Perry, E. K. ve Bonham, J. (1991). NERVE CELL LOSS IN THE THALAMUS IN ALZEHEIMER'S DISEASE AND PARKINSON'S DISEASE. *Brain*, *114*(3), 1363-1379.

Yi, H. A., Möller, C., Dieleman, N., Bouwman, F. H., Barkhof, F., Scheltens, P. ve ark. (2016). Relation between subcortical grey matter atrophy and conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *87*(4), 425-432.

Yokeş, M. B. ve Başak, A. N. (2005). Alzheimer hastalığının moleküler biyolojisi. *Türk Nöroloji Dergisi*, *11*(2), 201-222.

Zhang, S., Han, D., Tan, X., Feng, J., Guo, Y., ve Ding, Y. (2012). Diagnostic accuracy of 18F-FDG and 11C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer’s disease in subjects with mild cognitive impairment. *International journal of clinical practice*, 66(2), 185-198.

Zhou, B., Liu, Y., Zhang, Z., An, N., Yao, H., Wang, P. ve ark. (2013). Impaired functional connectivity of the thalamus in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study. *Current Alzheimer Research*, *10*(7), 754-766.

Zotev, V., Misaki, M., Phillips, R., Wong, C. K. ve Bodurka, J. (2018). Real-time fMRI neurofeedback of the mediodorsal and anterior thalamus enhances correlation between thalamic BOLD activity and alpha EEG rhythm. *Human brain mapping*, *39*(2), 1024-1042.

ETİK KURUL KARARI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 1533 Tarih : 12.11.2018

Konu : Prof. Dr. Tamer DEMİRALP hk.

Sayın Prof. Dr. Tamer DEMİRALP
Sinirbilim Anabilim Dalı

İlgi :Sinirbilim Anabilim Dalının 24/10/2018 gün ve 301635 sayılı yazısı

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz ve Emre HARI' nın yürüteceği 2018/1503 dosya numaralı "Alzheimer Hastalığının Gelişim Sürecinde Talamik Bağlantısallık Değişiklikleri" başlıklı çalışma, kurulumuzun 09/11/2018 tarih ve 19 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU**
	AÇIK ADRESİ:	**İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL**
	TELEFON	**0 (212) 414 21 53**
	FAKS	**0 (212) 414 21 53**
	E-POSTA	**itfetikkurul@istanbul.edu.tr.**

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**"Alzheimer Hastalığının Gelişim Sürecinde Talamik Bağlantısallık Değişiklikleri"**			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	**Prof. Dr. Tamer DEMİRALP**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	**Fizyoloji**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı**			
	DESTEKLEYİCİ	**İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi**			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
		Yüksek Doz Araştırması	☐		
		Diğer ise belirtiniz :			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ■	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ■	ULUSLARARASI ☐

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**"Alzheimer Hastalığının Gelişim Sürecinde Talamik Bağlantısallık Değişiklikleri"**

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	26/10/2018		Türkçe ■ İngilizce ☐ Diğer☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐	
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	■	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	■	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:19**	**Tarih: 09/11/2018**
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında görevli **Prof. Dr. Tamer DEMİRALP' in** sorumluluğunda ve **Emre HARI' nın** yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	**19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik**
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ■	K ☐	E ☐	H ■	E ■	H ☐	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ■	E ☐	H ■	E ■	H ☐	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ■	K ☐	E ☐	H ■	E ■	H ☐	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ■	K ☐	E ☐	H ■	E ■	H ☐	
Dr. Sevda ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	E ☐	K ■	E ☐	H ■	E ■	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ALZHEİMER HASTALIĞININ GELİŞİM SÜRECİNDE TALAMİK BAĞLANTISALLIK DEĞİŞİKLİKLERİ

ORIJINALLIK RAPORU

%7	%3	%1	%5
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%2
2	geriatri.dergisi.org İnternet Kaynağı	<%1
3	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1
4	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
5	etd.library.vanderbilt.edu İnternet Kaynağı	<%1
6	tbgder.org İnternet Kaynağı	<%1
7	ecommons.usask.ca İnternet Kaynağı	<%1
8	Submitted to Istanbul Medipol Ãniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Emre	**Soyadı**	Harı
Doğ.Yeri	Balıkesir	**Doğ.Tar.**	15/08/1991
Email	emrehr@hotmail.com	**Uyruğu**	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Haliç Üniversitesi – Psikoloji	2016

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	İyi	orta	orta	72,50	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
FreeSurfer	Çok iyi
Microsoft Office	Çok iyi
SPSS	İyi
FSL	İyi
MATLAB	Orta

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):