

Modifiye Görsel Manyetik Rezonans Derecelendirme Skalası'nın Alzheimer Hastalığında Kullanımı ve Kognitif Gerileme ile İlişkisi

Use of the Modified Visual Magnetic Resonance Rating Scale in Alzheimer's Disease and Its Correlation with Cognitive Decline

Öz

Amaç: Alzheimer hastalığı (AH) araştırmaları için daha ileri nörogörüntüleme teknikleri geliştirilmiş olsa da, yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) AH'nin klinik tanısında önemini korumaktadır. Birçok parametreyi değerlendiren kapsamlı görsel MRG derecelendirme ölçeklerinin, hastalığın kognitif ve davranışsal görünümüyle ilişkisi yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada, Modifiye Görsel Manyetik Rezonans Derecelendirme Skalası'nın (MGMRDS) 7 alt bölümünün, AH tanısı almış hastaların demografik, kognitif ve davranışsal verileri ile korelasyonunu değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif çalışmamıza beyin MRG ve nöropsikometrik test (NPT) verileri olan, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM-IV-TR) ölçütleri ile Ulusal Nörolojik ve İletişimsel Bozukluklar ve İnme Enstitüsü & Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Derneği (NINCDS-ADRDA) kriterleri temelinde AH tanısı almış, 50 yaş ve üzeri toplam 42 hasta dahil edildi. Beyin MRG verileri, hasta yaş, cinsiyet ve tanı verilerine kör bir nöroradyolog tarafından MGMRDS kullanılarak değerlendirildi. MGMRDS verilerinin kognitif ve davranışsal test sonuçlarıyla korelasyonu incelendi.

Bulgular: Hastaların %61,9'u kadın, yaş ortalaması 75,19±9,26 (53-92) yıl idi. Ortalama eğitim süresi 5,02±4,84 (0-15) yıl, ortalama hastalık süresi 4,52±2,94 yıldır. Ortalama Mini Mental Durum Testi skoru 18,51±5,43 (4-30) iken, ortalama Klinik Demans Derecelendirmesi (KDD) skoru 1,07±0,42 (0,5-2,0) idi. Sulkal atrofi puanları uzun süreli hatırlama ve yüz tanıma ile negatif korele idi; ventriküler atrofi skorları ise öğrenme puanları, meyve-insan ve yüz tanıma değişkenleri ile ters korelasyon gösterdi. Anlık hatırlama, öğrenme puanı, kendiliğinden hatırlama, meyve-insan ve KDD değişkenleri ile mediyal temporal atrofi değişkeni arasında anlamlı ilişki gözlemlendi.

Tartışma ve Sonuç: Beyin MRG'ye dayalı görsel derecelendirme skalaları kullanmak, demans değerlendirmelerinde tanıyı doğrulayıcı, ucuz ve pratik bir yaklaşımdır. MGMRDS, kognitif (yürütücü işlevler, bellek, dikkat, dil) verileri de anlamlı korelasyon göstermektedir. Bu ölçeği daha geniş hasta gruplarında değişik kognitif bozukluklarda değerlendirecek çalışmalar klinik açıdan faydalı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: demans; nörogörüntüleme skalası; nörokognitif testler

Burcu Polat¹, Nesrin Helvacı Yılmaz¹, Sabriye Şennur Bilgin², Lütfü Hanoğlu¹

¹ İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

² İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Geliş/Received : 13.05.2020

Kabul/Accepted: 03.07.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.737253

Yazışma yazarı/Corresponding author

Burcu Polat

Kazım Karabekir Cad., Metin Sok., Medipol Mega Hastanesi, 34214 İstanbul, Türkiye
E-posta: burcupolat@medipol.edu.tr

ORCID

Burcu Polat: 0000-0002-4104-8508
Nesrin Helvacı Yılmaz: 0000-0001-7566-1063
Sabriye Şennur Bilgin: 0000-0003-1795-2596
Lütfü Hanoğlu: 0000-0003-4292-5717

Abstract

Aim: Although more advanced neuroimaging techniques have been developed for research on Alzheimer's disease (AD), structural magnetic resonance imaging (MRI) remains important in the clinical diagnosis of AD. The relationship between comprehensive MRI visual rating scales evaluating many parameters and cognitive and behavioral appearances of the disease has not been adequately investigated. In this study, we aimed to evaluate the correlation of the 7 sub-sections of the Modified Visual Magnetic Resonance Rating Scale (MVMRRS) with demographic, cognitive, and behavioral characteristics of patients diagnosed with AD.

Materials and Methods: The retrospective study included a total of 42 patients aged 50 years and older whose brain MRI and neuropsychometric test results were available and who were diagnosed with AD according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) and of the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke & the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). By use of the Modified Visual Magnetic Resonance Rating Scale (MVMRRS), the brain MRI data were evaluated by a neuroradiologist blinded to the patient age, sex, and diagnosis data. Correlation of MVMRRS data with cognitive and behavioral test results was analyzed.

Results: The mean patient age was 75.19±9.26 (53-92) years and 61.9% of all patients were female. The mean education level was 5.02±4.84 (0-15) years and the mean illness duration was 4.52±2.94 years. The mean Mini-Mental State Examination score was 18.51±5.43 (4-30) while the mean Clinical Dementia Rating (CDR) score was 1.07±0.42 (0.5-2.0). Sulcal atrophy scores were negatively correlated with long-term recall and facial recognition while ventricular atrophy scores were inversely correlated with the learning scores and fruit-human and facial recognition parameters. A significant relationship was observed between the immediate recall, learning score, spontaneous recall, fruit-human, and CDR variables and the medial temporal atrophy variable.

Discussion and Conclusion: In dementia assessment, the use of MRI-based visual rating scales is an inexpensive and practical approach that also improves the diagnostic accuracy. Furthermore, the MVMRRS shows significant correlation with cognitive (executive functions, memory, attention, and language) data. Further studies to evaluate this scale in larger groups of patients with different patterns of cognitive impairment would be of clinical benefit.

Keywords: dementia; neurocognitive assessment; neuroimaging scale

GİRİŞ

Alzheimer Hastalığı (AH), mediyal temporal lob ve asosiyatif neokortikal yapıları da etkileyen kronik nörodegeneratif bir hastalıktır. Yapısal beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları, AH'de klinik değerlendirme için önem arz ederken ayırıcı tanıda kafa içi yer kaplayan kitle, subdural kanama, vasküler malformasyon ve normal basınçlı hidrosefali bulgularını da göstermeye yardımcı olmaktadır (1,2).

AH'de beyin MRG; hipokampal ve entorinal korteks hacmi, gri madde ve kortikal kalınlıkta azalma ve de ventriküler ve sulkal hacimde artma gösterir (3,4). Hipokampal ve entorinal korteks atrofisinin hastalığın progresyon takibi için belirteç olduğu bilinmektedir (5,6). Atrofiye ek olarak, bilateral frontal, pariyetal, temporal ve oksipital loblarda kortikal kalınlık artışı bildirilmiştir (7). Ayrıca AH'de sadece kortikal atrofi değil vasküler patolojileri düşündürülen, T2 ve FLAIR sekanslarda görülen ak madde değişiklikleri de önemlidir (8). Capizzano ve ark. özellikle frontal (%70) lobdaki ak madde hiperintensite hacminin global kortikal atrofi derecesi ile korele olduğunu belirtmiştir (9).

Difüzyon tensör görüntüleme, manyetik rezonans spektroskopisi ve fonksiyonel MRG (fMRG) gibi daha ileri MRG teknikleri geliştirilmiş bulunsu da, yapısal MRG

AH tanısında ve klinik uygulamada önemini korumaktadır (10). Beyin MRG'de gözlenen AH'ye bağlı atrofi ve ak madde değişikliklerini incelemeye yönelik görsel skalalar geliştirilmiştir (11-13). Görsel skalalar, çoğu hastada zaten gerçekleştirilmiş olan yapısal görüntüleme üzerinden ilave maliyet ortaya çıkmaksızın ek değerlendirmeler yapma ve tanının güvenilirliğini artırma imkanı sağlamaktadır (14,15). Yapılan çalışmalarda kortikal atrofiyi, ak madde değişikliklerini ve temporal lob atrofisini değerlendirebilen farklı skalaların birlikte kullanılması önerilmektedir (16,17). Bu şekilde 6 ölçeğin birlikte kullanımına dayanan otomatik sınıflandırma ile herhangi bir ölçeğin tek başına kullanımına kıyasla farklı demans türleri normal kontrollerden daha iyi ve doğru ayırt edilebilmektedir. Ölçeklerin kombine kullanımıyla elde edilen sonuçlar, uzman değerlendirmesi ve moleküler biyobelirteçlerin kullanıldığı çalışmalarda elde edilen sonuçlarla karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur (15). Jang ve ark. hipokampal atrofi, kortikal atrofi, ventriküler genişleme ve küçük damar hastalığı ölçekleri gibi önceden var olan görsel derecelendirme ölçeklerini entegre ederek oluşturdukları bir "kapsamlı görsel derecelendirme ölçeği" (İng. *comprehensive visual rating scale*) kullanarak AH'li, hafif bilişsel bozukluklu (HBB) ve normal yaşlı bireyleri volumetrik ölçümlere kıyasla daha yüksek sensitiviteyle ayırt

edebildiklerini ve HBB'nin AH'ye dönüşümünü öngörebildiklerini bildirmiştir (18,19).

Yalçın ve ark. tarafından geliştirilen ve atrofi, ak madde hasarı, bazal gangliyon ve infratentoryal bölgedeki infarktların görsel olarak değerlendirilmesine dayanan "Modifiye Görsel Manyetik Rezonans Derecelendirme Skalası" (MGMRDS), yukarıda değinilen pek çok farklı skalanın ve ayrıca demans tanısında kullanılan görsel skalaların kombinasyonundan oluşmaktadır (20). Yukarıdaki tüm önerileri karşılayan bu skalanın Mini Mental Durum Testi (MMDT) (*the Mini-Mental State Examination—MMSE*) ile dejeneratif ve non-dejeneratif süreçleri birbirinden ayırmada etkili olduğu gösterilmiştir (20).

Beyin MRG'deki değişikliklerin nöropsikometrik testler (NPT) ile ilişkisini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. NPT bataryası, demans tanı ve sınıflamasında kullanılan, oldukça faydalı bir dizi testtir. NPT, klinik ve nöroradyolojik verileri destekler (21). Mediyal temporal lob atrofi MMDT ile en korele bulgu (3) iken, hipokampal atrofi ve ventriküler genişleme Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Kognitif Altölçeği (AHDÖ-Kog) (*the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale—ADAS-Cog*) skorları ile en iyi korelasyon gösteren beyin MRG bulgusudur (22). Hem AHDÖ-Kog hem de MMDT özellikle sol temporal lobdaki gri madde dejenerasyonunu yansıtırken, MMDT skorları daha çok frontotemporaldeki ak madde değişiklikleri ile ilintilidir (23). Ancak AH, görülen bilişsel bozukluklar ve davranışsal semptomlar açısından heterojendir ve hem kognitif bozulma hem de davranış patolojilerinin beyin görüntüleme ile ilişkisi komplekstir. Bizim kullandığımız tarzda pek çok parametreyi değerlendiren kapsamlı görsel ölçeklerin, hastalığın kognitif ve davranışsal görünümüyle ilişkileri yeterince araştırılmamıştır. Dolayısıyla bu çalışmada, AH tanısı almış hastalarda MGMRDS'nin 7 alt bölümünün, hastaların demografik, kognitif ve davranışsal özellikleri ile korelasyonunu değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, 2014—2019 döneminde İstanbul Medipol Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı veri bankasında beyin MRG ve NPT kayıtları bulunan ve de Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (*DSM-IV-TR*) ölçütlerine ve Ulusal Nörolojik ve İletişimsel Bozukluklar ve

İnme Enstitüsü & Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Derneği (*the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke & the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association—NINCDS-ADRDA*) kriterlerine göre AH tanısı konmuş olan 50 yaş ve üzeri toplam 42 hasta dahil edildi. Frontotemporal ve mikst tip demans tanısı almış hastalar ile beyin MRG'de tümör, akut iskemi ve hemoraji tespit edilen hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmada radyolojik ve nöropsikometrik verilere odaklanıldığı için komorbiditeler dikkate alınmadı. NPT değerlendirmeleri esnasında hastaların vitamin B12 ve 25 (OH) D düzeyleri ile karaciğer, böbrek ve tiroit fonksiyon test sonuçları normal sınırlar içindeydi. Tüm hastaların verileri, aynı MRG cihazı (*Achieva 3.0 T Philips Healthcare*, Hollanda) kullanılarak elde edildi. Üç boyutlu T-1 ağırlıklı sagittal imajlar 3D-SPGR sekansı ($TR=6,6\text{ ms}$, $TE=3,0\text{ ms}$, $matriks=224\times 224$), 190 kesit ve 1 mm kalınlık ile *gap'siz* elde edildi. Ak madde lezyonları 3D-FLAIR imajlar ($TR=4800\text{ ms}$, $TE=340\text{ ms}$, $matriks=224\times 224$) ve 340 kesit ve 1 mm kalınlık ile *gap'siz* elde edilen kesitlerle değerlendirildi. Hastaların beyin MRG verileri, yine hastaların yaş, cinsiyet ve tanı verilerine kör bir nöroradyolog tarafından, MGMRDS ile değerlendirildi (20). Mediyal temporal atrofi (MTA), periventriküler ak madde lezyonları (PAML) (*periventricular white matter hyperintensity—PWMH*), subkortikal ak madde lezyonları (SAML) (*subcortical white matter hyperintensity—SWMH*), sulkal atrofi (SA), ventriküler atrofi (VA), bazal gangliya infarktları (BGİ) ve infratentoryal infarktlar (İTİ) görsel derecelendirme ile skorlandı (Tablo 1).

MGMRDS farklı görüntüleme çalışmalarındaki birçok kriter göz önüne alınarak oluşturulmuştur. Özellikle Yue ve ark.'ın (13) çalışmasına göre sulkal ve ventriküler atrofi değerlendirilirken, Scheltens ve ark.'ın (3) çalışmasına göre mediyal temporal atrofi, Fazekas ve ark. (11), Scheltens ve ark. (3), ve Erkinjuntti ve ark.'ın (24) çalışmalarına göre de periventriküler, subkortikal ve derin ak madde, bazal gangliya ve infratentoryal lezyon değerlendirmeleri yapılmıştır.

Sulkal atrofi; santral sulkusun, interhemisferik sulkusun ve diğer kortikal sulkusun genişliğine göre 0'dan 9'a kadar derecelendirilmiştir. Aksiyal rekonstrüksiyon T1 görüntülerinden ($TR=6,6\text{ ms}$, $TE=3\text{ ms}$, 1 mm kesit kalınlığı) santral sulkusun en iyi görüldüğü kesit seviyesinden (ters omega işaretinin bulunduğu kesitler) değerlendirme yapılmıştır.

Ventriküler atrofi 0'dan 9'a kadar derecelendirilmiştir. Aksiyal rekonstrüksiyon T1 görüntülerinden (TR=6,6 ms, TE=3 ms, 1 mm kesit kalınlığı) üçüncü ventrikül ile frontal ve oksipital hornların aynı kesitte bulunduğu rekonstrüksiyondan değerlendirme yapılmıştır.

Mediyal temporal atrofi 0'dan 4'e kadar derecelendirilmiştir. Koronal rekonstrüksiyon FLAIR görüntülerinden (TR=4800 ms, TE=340 ms, 1 mm kesit kalınlığı) koroid fissür genişliği, temporal horn ve hipokampus korpus yüksekliği anterior pons seviyesinden değerlendirilmiştir.

Periventriküler ak madde lezyonları, aksiyal rekonstrüksiyon FLAIR görüntülerinden (TR=4800 ms, TE=340 ms, 1 mm kesit kalınlığı) 0'dan 4'e kadar derecelendirilmiştir. Ventriküler sistem boyunca anterior ve posterior hornlar boyunca ak madde lezyonları ve birbirleriyle birleşme eğilimi gösteren yüksek sinyalli alanlar değerlendirilmiştir.

Subkortikal ak madde lezyonları, aksiyal rekonstrüksiyon FLAIR görüntülerinden (TR=4800 ms, TE=340 ms, 1 mm kesit kalınlığı) 0'dan 4'e kadar derecelendirilmiştir. Ak madde içinde bulunan ancak periventriküler alana ulaşmayan ak madde lezyonları değerlendirilmiştir.

Bazal gangliya infarktları 0'dan 2'ye kadar derecelendirilmiştir. Aksiyal rekonstrüksiyon FLAIR görüntülerinden (TR=4800 ms, TE=340 ms, 1 mm kesit kalınlığı) kaudat nükleus, putamen, globus pallidus ve talamus lezyonları değerlendirilmiştir.

Infratentoryal infarktlar 0'dan 2'ye kadar derecelendirilmiştir. Aksiyal rekonstrüksiyon FLAIR görüntülerinden (TR=4800 ms, TE=340 ms, 1 mm kesit kalınlığı) beyin sapı ve serebellum lezyonları değerlendirilmiştir.

Skalanın detayları Tablo 1'de verilmiş, Görsel 1 ile 4'te değerlendirilen MRG görüntülerinden örnekler sunulmuştur.

Kognitif ve Davranışsal Değerlendirme

Hastaların genel bilişsel durumu MMDT (25) ile değerlendirildi. Demans düzeyinin belirlenmesinde Klinik Demans Derecelendirmesi'nden (KDD) (*Clinical Dementia Rating—CDR*) (26) yararlanıldı. Hastaların davranışsal semptomlarının değerlendirilmesinde Nöropsikiyatrik Envanter (NPE) (27) ve Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) (28) kullanıldı. Nöropsikomatrik değerlendirme dil, bellek, dikkat ve yürütücü işlevler ve görsel algısal işlevsellik alanları için kullanılan bir batarya ile yapıldı. Dil için Boston Adlandırma Testi kısa formu (29); bellek için Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) (Türkçe sözlü

bellek testi) (30); Wechsler Bellek Ölçeği (WBÖ) görsel bellek alt testi; dikkat ve yürütücü işlevler için İleri ve Geri Sayı Menzili Testi (31), Sözel Akıcılık Testi (32), Saat Çizim Testi (33) uygulandı. Benton Yüz Tanıma Testi kısa formu ve Çizgi Yönü Belirleme Testi görsel algısal işlevleri değerlendirmek için kullanıldı (31,34). Meyve-insan ve de K, A ve S harfleri ile başlayan kelime (KAS) testleri sözel akıcılığı değerlendirmede kullanıldı (35).

Çalışma etiği

Çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu tarafından retrospektif bir çalışma olarak onaylanmıştır (27/02/2019, 10840098-604.01.01-E.8226).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS (v. 22.0) programı kullanılarak gerçekleştirildi. G*POWER programıyla korelasyon analizi için minimum örneklem büyüklüğü 29 olarak belirlendi. Korelasyon analizi için Cohen etki büyüklüğü 0,5, α 0,05 ve tahmini güç 0,80 olarak alındı. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı, yüzde, ortalama±standart sapma ve ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanıldı. Sürekli verilerin karşılaştırmasında ise Shapiro-Wilk testi kullanıldı; normallik testi sonucunda normal dağılım görülmediğinden kategorik grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, sürekli verilerin karşılaştırılmasında Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kırk iki hastanın 26'sı (%61,9) kadın, 16'sı (%38,1) erkek, yaş ortalaması 75,19±9,26 (53-92) yıl idi. Ortalama eğitim süresi 5,02±4,84 (0-15) yıl iken, ortalama hastalık süresi 4,52±2,94 yıldır. Ortalama MMDT skoru 18,51±5,43 (4-30) iken, KDD ortalaması 1,07±0,42 (0,5-2,0) idi.

Hastaların beyin MRG görüntüleri, yukarıda sayılan 7 parametre üzerinden MGMRDS ile değerlendirildi. MGMRDS skorları cinsiyete göre karşılaştırıldı; VA skorları erkeklerde daha yüksek seyrederken, diğer skorlar ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 2).

SA, VA, MTA ve İTİ skorları yaşla birlikte artarken PAML, SAML ve BGİ skorları ile yaş arasında ilişki yoktu. Eğitim ve hastalık süreleri ile MGMRDS skorları arasında da ilişki gözlenmedi (Tablo 3).

Tablo 4'te hastaların MGMRDS skorları ile NPT verilerinin korelasyonu sunulmuştur. SA skorları, WBÖuzsürhat (görsel bellek uzun süreli hatırlama) ve yüz tanıma

Tablo 1. Modifiye Görsel Manyetik Rezonans Derecelendirme Skalası (MGMRDS)

Atrofi	Sulkal	0-9	
	Ventriküler	0-9	
MTA*	Koroid fissür genişliği	Temporal horn genişliği	Hipokampal formasyon yüksekliği
0	Normal	Normal	Normal
1	↑	Normal	Normal
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓
AML**	Periventriküler	Subkortikal	
	0 - Lezyon yok 1 - Odak 2 - İnce çizgiler 3 - Halo 4 - Düzensiz, derin ak maddede yaygın	0 - Lezyon yok 1 - < 5 küçük fokal ve/veya <2 büyük fokal lezyon 2 - 5-12 küçük fokal ve /veya 2-4 büyük fokal lezyon 3 - >12 küçük fokal ve/veya >4 büyük fokal veya konflüen lezyon 4 - Konflüen lezyon hakimiyeti	
İnfarktlar	Bazal gangliya	İnfratentoryal	
	0 - Lezyon yok 1 - Birkaç lezyon (1-3) 2 - Birçok lezyon (>4)	0 - Lezyon yok 1 - Birkaç lezyon (1-3) 2 - Birçok lezyon (>4)	
Diğer	Tümör vb.		

* MTA: mediyal temporal atrofi

** AML: ak madde lezyonları

ile ters korele iken, VA, SBSTögrpuan (sözel bellek toplam öğrenme puanı), meyve-insan ve yüz tanıma değişkenleri ile ters korele idi. SBSTanlık (sözel bellek anlık hatırlama), SBSTögrpuan, SBSTkenhat (sözel bellek kendiliğinden hatırlama), meyve-insan ve KDD değişkenleri ile MTA arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut idi. Son olarak PAML skorları yüksek olanların, yüz tanıma skorları negatif yönde etkilenmişti. SAML, BGİ ve İTİ ile NPT verileri arasında ilişki tespit edilmedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Demans tanısında klinik, nöropsikometrik testler ve beyin görüntüleme verileri birlikte değerlendirilir (21). Klinikte değerlendirilen hastaların, demans tip ve derecesini analiz etmek amacıyla beyin görüntüleme bulgularını kullanmaya yönelik çalışmalarda, kortikal/subkortikal atrofi ve ak madde lezyonları gibi özelliklere odaklanılmıştır (36). Bu bulguların değerlendirilmesi genelde görsel derecelendirmelerle yapılır (3,37). Bizim çalışmamızda da, Yalçiner ve

ark. (20) tarafından önerilen ve beyin MRG sonuçlarını görsel derecelendirme esasına göre skorlayan MGMRDS, Alzheimer tipi demans hastalarımızın nörogörüntülemelerine uygulanmış ve elde edilen verilerin nöropsikometrik verilerle korelasyonu araştırılmıştır.

Çalışmamızda ak madde lezyonları ile yaş arasında anlamlı bir ilişki görülmezken, atrofi ile yaş arasında literatürle uyumlu şekilde pozitif korelasyon saptandı (38). Sulkal atrofi, WBÖ uzun süreli hatırlama ve yüz tanıma skorlarındaki artış ile ters korele iken, ventriküler atrofi, SBST öğrenme puanı, meyve-insan ve yüz tanıma puanları ile ters korele idi. Bu durum, sulkal ve ventriküler atrofiyle birlikte epizodik bellek, yürütücü işlevler ve sözel akıcılığın negatif yönde etkilendiğini göstermektedir. AH'nin erken dönemlerinde atrofi daha nadir iken hastalıklar ilerledikçe belirginleşir. Yaşa bağlı normal beyin atrofisinden bağımsız olarak AH patolojisi, T1 ağırlıklı görüntülerde gözlemlendiği gibi tüm beyin ve hipokampal atrofi ve ventriküler genişleme ile ilişkilidir (8). Hipokampal atrofi bellek kaybının primer belirleyicisidir. Yürütücü işlev

Tablo 2. MGMRDS skorlarının cinsiyete göre karşılaştırılması

MGMRDS skorları	Erkek	Kadın	p
	Medyan (min.–maks.)	Medyan (min.–maks.)	
SA	6,00 (1,00–8,00)	6,00 (2,00–8,00)	0,937
VA	7,00 (3,00–8,00)	6,00 (2,00–8,00)	0,030
MTA	3,50 (2,00–4,00)	3,00 (0,00–4,00)	0,252
PAML	3,00 (1,00–4,00)	2,00 (0,00–4,00)	0,204
SAML	3,00 (0,00–4,00)	3,00 (0,00–4,00)	0,882
BGİ	1,00 (0,00–2,00)	0,00 (0,00–2,00)	0,197
İTİ	1,00 (0,00–2,00)	0,00 (0,00–2,00)	0,111

BGİ: bazal gangliya infarktları; İTİ: infratentoryal infarktlar; maks.: maksimum; MGMRDS: Modifiye Görsel Manyetik Rezonans Derecelendirme Skalası; min.: minimum; MTA: mediyal temporal atrofi; PAML: periventriküler ak madde lezyonları; SA: sulkal atrofi; SAML: subkortikal ak madde lezyonları; VA: ventriküler atrofi

Tablo 3. MGMRDS skorlarının yaş, eğitim süresi ve hastalık süresi ile korelasyonu

		SA	VA	MTA	PAML	SAML	BGİ	İTİ
Yaş	r ^s	0,440	0,399	0,381	0,240	0,032	0,289	0,330
	p	0,004	0,009	0,013	0,126	0,839	0,063	0,033
Eğitim süresi	r ^s	-0,209	0,137	0,125	-0,018	-0,168	-0,235	-0,062
	p	0,185	0,388	0,429	0,909	0,288	0,133	0,696
Hastalık süresi	r ^s	0,139	-0,114	0,121	0,136	-0,030	0,034	-0,138
	p	0,380	0,471	0,445	0,389	0,849	0,830	0,385

BGİ: bazal gangliya infarktları; İTİ: infratentoryal infarktlar; MGMRDS: Modifiye Görsel Manyetik Rezonans Derecelendirme Skalası; MTA: mediyal temporal atrofi; PAML: periventriküler ak madde lezyonları; SA: sulkal atrofi; SAML: subkortikal ak madde lezyonları; VA: ventriküler atrofi

kayıbı ise multipl beyin bölgesi ile ilişkilendirilir. Kortikal gri madde atrofisi de daha düşük NPT skorları ile ilişkilendirilmiştir (39,40). Beyin ve ventriküler atrofi oranları, AH'de kontrol ve HBB gruplarına göre daha belirgindir ve bu durum nöropsikolojik değerlendirme skorlarında da gözlenir (41). Volümetrik incelemelerde yıllık total beyin atrofisi AH'de %1,4 ila 2,2 iken, normal yaşlanmada (>70 yaş) %0,7'yi aşmaz. Bir çalışmada yıllık hipokampal atrofi AH'li hastalarda %4,7, kontrol grubunda ise %1,4 olarak tespit edilmiştir (42). Atrofi bu hastalığın monitörizasyonunda kullanılır.

Çalışmamızda eğitim ve hastalık süreleri ile MGMRDS skorları arasında bir ilişki gözlenmedi. NPT verilerine göre erkek hastalarımız WBÖ görsel bellek uzun süreli hatırlamada kötü performans sergilediler. Özellikle diyabetik olanlarda bu durum daha da belirgindi. Morfolojik olarak diyabet, hipokampus dahil frontal ve temporal loblarda nöron kaybı ve de posteriyor singulat korteks ve mediyal frontal/temporal girusun anormal fonksiyonel bağlantılılığı ile ilişkilidir. Klinik olarak diyabetik hastalarda yürütücü işlev, bilgi işleme, planlama, görsel–uzamsal yapı ve görsel bellekte gerileme görülür. Bu nedenle diyabetik demansta bilişsel işlevler sadece basit AH patolojisine bağlı mekanizmalarla değil, aynı zamanda bağimsız başka mekanizmalarla da etkilenmektedir (43).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu bir biçimde (41), MMDT, SBST tanıma testi, WBÖ anlık bellek, KAS, saat çizme ve yüz tanıma test performanslarında hastalık süresine paralel bozulmalar görüldü (41). Ayrıca SBST anlık, SBST öğrenme puanları, SBST kendiliğinden hatırlama, meyve–insan ve KDD değişkenleri ile MTA arasında anlamlı ilişki gözlendi. AH'li hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı biçimde yüksek derecede MTA'ya rastlanmaktadır (3). Bizim hastalarımızdaki atrofi de, KDD skorları (hafif–orta düzeyde kognitif kayıp) ile uyumluydu. Hastalarımızdan periventriküler ak madde hiperintensitesi (PAML) yoğun olanlarda yüz tanıma fonksiyonundaki bozulma ön plandaydı. Vizyospasyal fonksiyonlar ve frontal yürütücü işlevler gibi kognitif performans alanları etkilendiğinden, bellek hastalarında total PAML yükünün klinik önemi vardır. Ölçülen yüksek PAML yükünün (i) frontal ve vizyospasyal bilişsel fonksiyonlarda azalma, (ii) özellikle frontal ve süperiyor temporal bölgelerde olmak üzere birçok kortikal bölgede kalınlığın azalması, ve (iii) artmış segregasyon ve azalmış entegrasyon nedeniyle değişmiş beyin ağı organizasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (44). Çalışmamızda SAML, BGİ ve İTİ ile nöropsikometrik veriler arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo 4. NPT verileri ile MGMRDS skorlarının korelasyonu

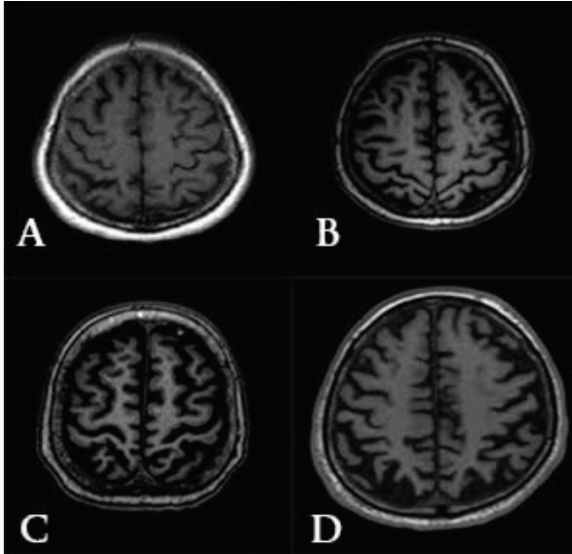
	SA	VA	MTA	PAML	SAML	BĞİ	İTİ
MMDT	-0,035	-0,150	-0,342	-0,214	-0,326	-0,261	-0,122
	0,851	0,422	0,060	0,247	0,073	0,155	0,513
SBSTanlık	-0,034	-0,269	-0,421	-0,195	-0,094	-0,149	-0,239
	0,835	0,093	0,007	0,228	0,563	0,360	0,137
SBSTögrpuan	-0,097	-0,438	-0,381	-0,191	-0,071	-0,143	-0,175
	0,556	0,005	0,017	0,244	0,665	0,386	0,286
SBSTkenhat	0,000	-0,244	-0,340	-0,164	-0,006	0,013	-0,078
	0,999	0,134	0,034	0,319	0,970	0,939	0,635
SBSTtanıma	0,077	0,084	0,072	0,137	-0,021	-0,026	0,100
	0,645	0,615	0,668	0,412	0,901	0,875	0,550
WBÖgöranhat	-0,261	-0,267	-0,255	-0,289	-0,170	-0,130	-0,202
	0,095	0,088	0,103	0,064	0,283	0,411	0,199
WBÖuzsürhat	-0,378	-0,217	-0,287	-0,136	0,018	0,038	-0,060
	0,014	0,167	0,065	0,392	0,912	0,812	0,708
KAS	-0,062	-0,233	0,022	0,010	0,056	-0,263	-0,109
	0,702	0,148	0,894	0,949	0,733	0,101	0,505
Meyve-insan	-0,158	-0,418	-0,485	-0,253	-0,238	-0,113	-0,229
	0,318	0,006	0,001	0,106	0,129	0,477	0,144
Saat çizme	-0,196	-0,238	-0,158	-0,228	-0,018	-0,226	-0,063
	0,245	0,155	0,350	0,174	0,917	0,180	0,713
Çizgi yönü	-0,298	-0,097	-0,290	-0,100	0,309	0,138	0,179
	0,167	0,661	0,180	0,650	0,151	0,531	0,414
Yüz tanıma	-0,461	-0,408	-0,134	-0,390	-0,083	-0,134	-0,147
	0,002	0,007	0,397	0,011	0,600	0,397	0,353
GDÖ	-0,189	-0,057	-0,032	-0,232	0,139	0,273	0,075
	0,278	0,744	0,856	0,179	0,427	0,113	0,667
NPE	0,002	-0,085	0,070	0,003	0,276	0,228	-0,153
	0,993	0,738	0,782	0,992	0,268	0,362	0,545
KDD	0,278	0,372	0,470	0,170	-0,182	-0,040	-0,029
	0,222	0,097	0,032	0,462	0,430	0,862	0,899

GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği; KAS: K, A ve S harfleri ile başlayan kelime testi; KDD: Klinik Demans Derecelendirmesi; MMDT: Mini Mental Durum Testi; NPE: Nöropsikiyatrik Envanter; SBSTanlık: Sözel Bellek Süreçleri Testi anlık hatırlama; SBSTkenhat: Sözel Bellek Süreçleri Testi kendiliğinden hatırlama; SBSTögrpuan: Sözel Bellek Süreçleri Testi toplam öğrenme puanı; SBSTtanıma: Sözel Bellek Süreçleri Testi tanıma; WBÖgöranhat: Wechsler Bellek Ölçeği görsel anlık hatırlama; WBÖuzsürhat: Wechsler Bellek Ölçeği uzun süreli hatırlama

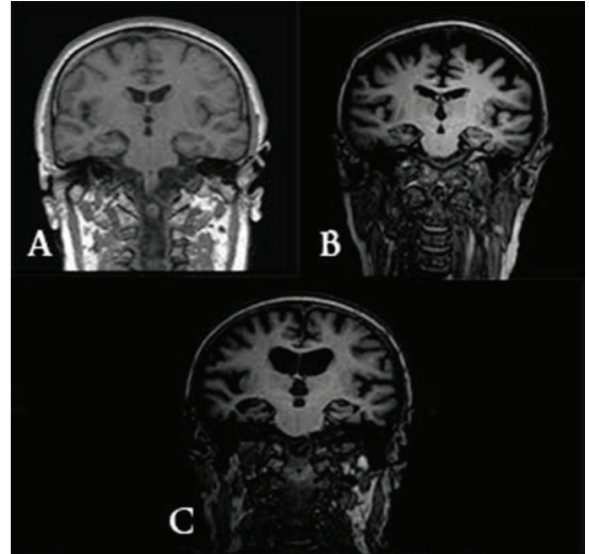
BĞİ: bazal gangliya infarktları; İTİ: infratentoryal infarktlar; MGMRDS: Modifiye Görsel Manyetik Rezonans Derecelendirme Skalası; MTA: medial temporal atrofi; PAML: periventriküler ak madde lezyonları; SA: sulkal atrofi; SAML: subkortikal ak madde lezyonları; VA: ventriküler atrofi

Örnekleminin küçüklüğü çalışmamızın limitasyonlarından biridir. Ayrıca bu çalışmadaki sonuçlara göre, MRG'yi sadece görsel olarak derecelendirmenin özellikle düşük dereceli atrofiyi yakalayacak kadar duyarlı olmadığı düşünülebilir; ancak otomatik MRG ölçüm yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalarda araştırmacılar, minimal atrofi olan hastalarda atrofiyi saptayamadıklarını konfirm etmişlerdir (45).

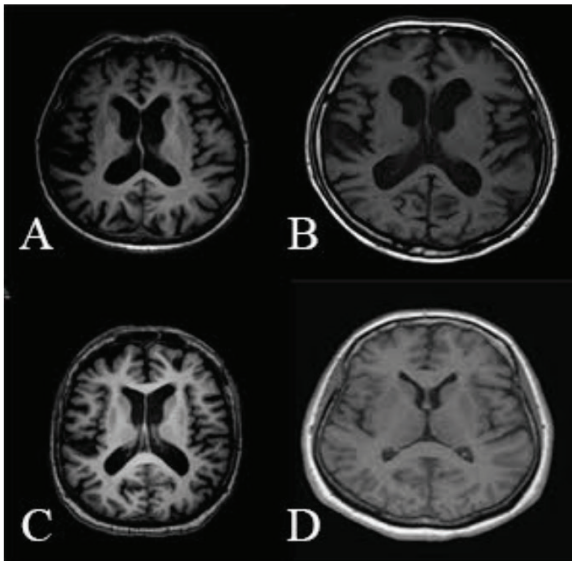
Kantitatif volümetrik ölçümlerin (manuel ya da otomatik) aksine, görsel derecelendirme skalaları herhangi bir yazılım programı ya da uzmanlık gerektirmez ve rutin MRG'de kullanılmak üzere dizayn edilmişlerdir. Ayrıca demans ön tanısı ile araştırılmakta olan tüm hastalarda MRG istendiğinden, birçok testin aksine ek maliyetlere de yol açmazlar (16). MGMRDS demans hastalarında, subjektif görsel değerlendirme yapılarak kullanılan, tanı-



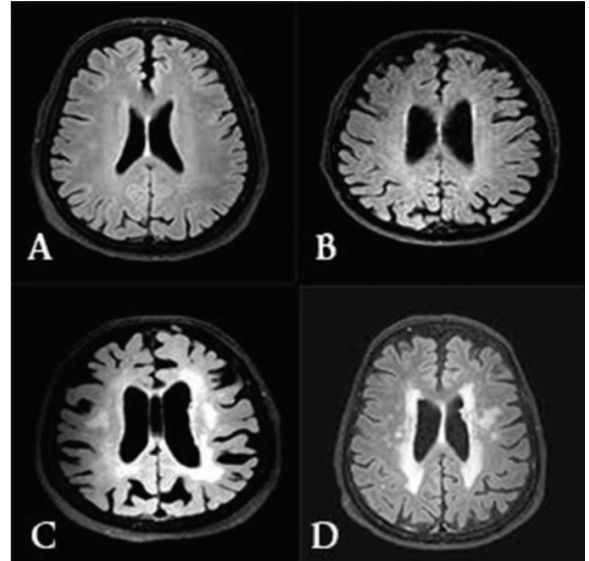
Görsel 1. Sulkal atrofi görsel puanlama örnekleri: A) 3, B) 4, C) 6, D) 8.



Görsel 3. Mediyal temporal atrofi görsel puanlama örnekleri: A) 1, B) 2, C) 4.



Görsel 2. Ventriküler atrofi görsel puanlama örnekleri: A) 8, B) 8, C) 6, D) 2.



Görsel 4. Periventriküler/subkortikal ak madde lezyonları (PAML/SAML) puanlama örnekleri: A) PAML:1, SAML:1; B) PAML:1, SAML:1; C) PAML:4, SAML:4; D) PAML:4, SAML:4.

yı doğrulayıcı, ucuz, kolay ve hızlı bir değerlendirme yöntemidir ve ayrıca bilgisayar destekli/volümetrik ölçümler ile iyi korelasyon göstermektedir (46).

Sonuç olarak, günümüzde AH'nin klinik tanısında konvansiyonel beyin MRG halen önerilmektedir ve daha ileri MRG yöntemlerinin AH tanı kriterlerine dahil olabilmesi için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. MGMRDS kendi içinde hem atrofiyi hem de ak madde hasarını, mediyal temporal atrofiyi, bazal ganglionlardaki ve infratentoryal bölgelerdeki enfarktüsleri skorlayarak

değerlendirmektedir. MGMRDS skorları, kognitif verilerle de (yürütücü işlevler, bellek, dikkat ve dil) anlamlı korelasyon göstermektedir. Bu ölçeğin daha geniş hasta gruplarında, değişik kognitif bozukluklarda çalışılmasının klinik ve mali faydaları olacaktır.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(2):67–77.
2. Harper L, Barkhof F, Scheltens P, Schott JM, Fox NC. An algorithmic approach to structural imaging in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(6):692–8.
3. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, ve ark. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(10):967–72.
4. Reiman EM, Brinton RD, Katz R, Petersen RC, Negash S, Mungas D, ve ark. Considerations in the design of clinical trials for cognitive aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(7):766–72.
5. Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, Forchetti C, Wilson RS, Bennett DA, ve ark. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging*. 2001;22(5):747–54.
6. de Toledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, Wilson RS, Bennett DA, Leurgans S, ve ark. MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging*. 2004;25(9):1197–203.
7. Du AT, Schuff N, Kramer JH, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Rankin K, ve ark. Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer’s disease and frontotemporal dementia. *Brain*. 2007;130(4):1159–66.
8. Dallaire-Théroux C, Callahan BL, Potvin O, Saikali S, Duchesne S. Radiological–pathological correlation in Alzheimer’s disease: systematic review of antemortem magnetic resonance imaging findings. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(2):575–601.
9. Capizzano AA, Ación L, Bekinschtein T, Furman M, Gomila H, Martínez A, ve ark. White matter hyperintensities are significantly associated with cortical atrophy in Alzheimer’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(6):822–7.
10. Chandra A, Dervenoulas G, Politis M, Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Magnetic resonance imaging in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *J Neurol*. 2019;266(6):1293–302.
11. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer’s dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(2):351–6.
12. Scheltens P, Weinstein HC, Leys D. Neuro-imaging in the diagnosis of Alzheimer’s disease. I. Computer tomography and magnetic resonance imaging. *Clin Neurol Neurosurg*. 1992;94(4):277–89.
13. Yue NC, Arnold AM, Longstreth WT Jr, Elster AD, Jungreis CA, O’Leary DH, ve ark. Sulcal, ventricular, and white matter changes at MR imaging in the aging brain: data from the cardiovascular health study. *Radiology*. 1997;202(1):33–9.
14. Verhagen MV, Guit GL, Hafkamp GJ, Kalisvaart K. The impact of MRI combined with visual rating scales on the clinical diagnosis of dementia: a prospective study. *Eur Radiol*. 2016;26(6):1716–22.
15. Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, Scheltens P, O’Brien JT, Bouwman F, ve ark. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain*. 2016;139(4):1211–25.
16. Harper L, Barkhof F, Fox NC, Schott JM. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:1225–33.
17. Wahlund LO, Westman E, van Westen D, Wallin A, Shams S, Cavallin L, ve ark. Imaging biomarkers of dementia: recommended visual rating scales with teaching cases. *Insights Imaging*. 2017;8(1):79–90.
18. Jang JW, Park SY, Park YH, Baek MJ, Lim JS, Youn YC, ve ark. A comprehensive visual rating scale of brain magnetic resonance imaging: application in elderly subjects with Alzheimer’s disease, mild cognitive impairment, and normal cognition. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(3):1023–34.
19. Jang JW, Park JH, Kim S, Park YH, Pyun JM, Lim JS, ve ark. A “Comprehensive Visual Rating Scale” for predicting progression to dementia in patients with mild cognitive impairment. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201852.
20. Yalciner BZ, Kandemir M, Taskale S, Tepe SM, Unay D. Modified visual magnetic resonance rating scale for evaluation of patients with forgetfulness. *Can J Neurol Sci*. 2019;46(1):71–8.
21. Fillenbaum GG, Unverzagt FW, Ganguli M, Welsh-Bohmer KA, Heyman A. The CERAD Neuropsychological Battery: performance of representative community and tertiary care samples of African American and European American elderly. In: Ferraro FR (ed.), *Minority and Cross-cultural Aspects of Neuropsychological Assessment*. Lisse, Hollanda: Swets & Zeitlinger; 2002:45–62.
22. Samtani MN, Farnum M, Lobanov V, Yang E, Raghavan N, Dibernardo A, ve ark. An improved model for disease progression in patients from the Alzheimer’s

- disease neuroimaging initiative. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(5):629–44.
23. Baxter LC, Sparks DL, Johnson SC, Lenoski B, Lopez JE, Connor DJ, ve ark. Relationship of cognitive measures and gray and white matter in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2006;9(3):253–60.
 24. Erkinjuntti T, Sipponen JT, Iivanainen M, Ketonen L, Sulkava R, Sepponen RE. Cerebral NMR and CT imaging in dementia. *J Comput Assist Tomogr*. 1984;8(4):614–8.
 25. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg*. 2002;13(4):273–81.
 26. Morris J. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43:2412–4.
 27. Akça-Kalem Ş, Hanağası H, Cummings CL, Gurvit H. Validation study of the Turkish translation of the Neuropsychiatric Inventory (NPI). In: *The 21st International Conference of Alzheimer's Disease International Bildiri Kitabı*. İstanbul: 2005:58.
 28. Ertan T, Eker E, Şar V. Geriatrik Depresyon Ölçeği'nin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 1997;33(2):62–71.
 29. Soylu AE, Cangoz B. Adaptation and norm determination study of the Boston Naming Test for healthy Turkish elderly. *Arch Neuropsychiatry*. 2018;55(4):341–8.
 30. Tanör ÖÖ. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (Öktem-SBST) El Kitabı, 2. ed. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları; 2016.
 31. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. In: *32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı*. İstanbul: 1996:43–70.
 32. İcellioğlu S, Bingol A, Kurt E, Yeni SN. The effects of computer-based rehabilitation on the cognitive functions of epilepsy patients. *Dusunen Adam*. 2017;30:354–63.
 33. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. Saat çizme testinin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örnekleme üzerindeki norm belirleme ve geçerlilik-güvenilirlik çalışmaları. *Türk Geriatri Derg*. 2006;9(3):136–42.
 34. Keskinlik C. Benton Yüz Tanıma Testi'nin Türk toplumu normal yetişkinler üzerindeki standardizasyonu. *Türk Nöroloji Derg*. 2008;14(3):179–90.
 35. Bingol A, Yıldız S, Topcular B, Tutuncu M, Demirci NO. Brief Repeatable Battery (BRB)–Turkish normative data. *Eur J Neurol*. 2012;19(ek 1):558.
 36. Başkaya O, Kandemir M, Tepe MS, Acar M, Ünal G, Yalçın ZB, ve ark. Inter-hemispheric atrophy better correlates with expert ratings than hemispheric cortical atrophy. In: *The 2012 20th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU) Bildiri Kitabı*. Muğla: 2012:1–4.
 37. Nestor SM, Rupsingh R, Borrie M, Smith M, Accomazzi V, Wells JL, ve ark. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Brain*. 2008;131(9):2443–54.
 38. Ezekiel F, Chao L, Kornak J. Comparisons between global and focal brain atrophy rates in normal aging and Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18:196–201.
 39. Stout JC, Bondi MW, Jernigan TL, Archibald SL, Delis DC. Regional cerebral volume loss associated with verbal learning and memory in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*. 1999;(13)2:188–97.
 40. Mungas D, Reed BR, Haan MN, González H. Spanish and English neuropsychological assessment scales: relationship to demographics, language, cognition, and independent function. *Neuropsychology*. 2005;19(4):466–75.
 41. Evans MC, Barnes J, Nielsen C, Kim LG, Clegg SL, Blair M, ve ark. Volume changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: cognitive associations. *Eur Radiol*. 2010;20(3):674–82.
 42. Murray AD. Imaging approaches for dementia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(10):1836–44.
 43. Sato N, Morishita R. Brain alterations and clinical symptoms of dementia in diabetes: A β /Tau-dependent and independent mechanisms. *Front Endocrinol*. 2014;5:143.
 44. Banerjee G, Jang H, Kim HJ, Kim ST, Kim JS, Lee JH, ve ark. Total MRI small vessel disease burden correlates with cognitive performance, cortical atrophy, and network measures in a memory clinic population. *J Alzheimers Dis*. 2018;63:1485–97.
 45. Ferreira D, Verhagen C, Hernandez-Cabrera JA, Cavallin L, Guo CJ, Ekman U, ve ark. Distinct subtypes of Alzheimer's disease based on patterns of brain atrophy: longitudinal trajectories and clinical applications. *Sci Rep*. 2017;7:46263.
 46. Persson K, Barca ML, Cavallin L, Brækhus A, Knapskog AB, Selbæk G, ve ark. Comparison of automated volumetry of the hippocampus using NeuroQuant® and visual assessment of the medial temporal lobe in Alzheimer's disease. *Acta Radiol*. 2018;59(8):997–1001.