T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA BEYİN 18-F FDG PET ÇALIŞMALARINDA VOKSEL BAZLI KISMİ HACİM DÜZELTMESİNİN GÖRSEL DEĞERLENDİRMEYE VE SAYISAL ANALİZ SONUÇLARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. HATİCE KÜBRA YURTÇU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ÜMİT ÖZGÜR AKDEMİR

ANKARA

HAZİRAN 2022

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA BEYİN 18-F FDG PET ÇALIŞMALARINDA VOKSEL BAZLI KISMİ HACİM DÜZELTMESİNİN GÖRSEL DEĞERLENDİRMEYE VE SAYISAL ANALİZ SONUÇLARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. HATİCE KÜBRA YURTÇU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ÜMİT ÖZGÜR AKDEMİR

ANKARA

HAZİRAN 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca beni her zaman destekleyen, yol gösteren ve göstermeye devam edeceğine inandığım çok saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Ümit Özgür Akdemir'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimimde büyük katkısı olan, her kapısını çaldığımda sabırla sorularımı yanıtlayan ve bana her zaman yardımcı olan, saygıdeğer hocam, çok kıymetli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Lütfiye Özlem Atay'a teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık eğitimimde yeri olan ve beni yetiştiren çok değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Ünlü ve Prof. Dr. Neşe İlgin Karabacak'a teşekkür ederim. Asistanlık sürecinde hep yardım ve desteğini gördüğüm değerli uzman abim Dr. Öğr. Üyesi Uğuray Aydos'a ve tez sürecimde bana yardımlarını esirgemeyen Öğr. Görevlisi Erdem Balcı'ya teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım, Dr. Yasemin Sultan Ünlüer, Dr. Eda Nur Erbil, Dr. Barış Küçükali, Dr. Salih Demir, Dr. Merve Uluç ve Dr. Edanur Tunçay'a tez döneminde bana verdikleri büyük desteklerden dolayı çok teşekkür ederim. Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum ve kendilerinden çok şey öğrendiğim kıdemlilerim Uzm. Dr. Seda Gülbahar Ateş ve Uzm. Dr. Kerim Şeker'e minnetlerimi sunarım.

Desteğini ve sevgisini hep hissettiğim sevgili eşim Kenan'a, beni yetiştiren ve sonsuz sevgilerini her daim hissettiğim biricik aileme teşekkür ederim.

Hatice Kübra YURTÇU

KISALTMALAR

BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PET/MR	Pozitron Emisyon Tomografisi/Manyetik Rezonans
SUV	Standart Tutulum Değeri
SUVR	Standart Tutulum Değeri Oranı
TOF	Time-of-Flight
18-F FDG	2-(flor-18) Florodeoksiglikoz
SPECT	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
ROI	Region-Of-Interest
NH	Nörodejeneratif Hastalık
HBB	Hafif Kognitif Bozukluk
AH	Alzheimer Hastalığı
FTD	Frontotemporal Demans
PSP	Progresif Supranükleer Palsi

MSA	Multisistem Atrofi
KBD	Kortikobazal Dejenerasyon
PH	İdiopatik Parkinson Hastalığı
LCD	Lewy Cisimcikli Demans
EEG	Elektroensefalografi
EANM	Europian Association of Nuclear Medicine
AC	Atenüasyon Düzeltmesi
FWHM	Maksimum Yarıda Tam Genişlik
RCMRglc	Bölgesel Metabolik Glikoz Tüketimi Hızı
PVC	Kısmi Hacim Etkisi Düzeltmesi
NoPVC	Kısmi Hacim Etkisi Düzeltmesi Yapılmayan
SPM	İstatistiksel Parametrik Haritalama
3D-SSP	Three-Dimensional Statistical Surface Projection
AI	Artificial Intelligence
ML	Makine Öğrenimi
DL	Derin Öğrenme
ADNI	Alzheimer Hastalığı Nörogörüntüleme Girişimi
HABS	Harvard Yaşlanma Beyin Çalışması

11-C PiB	11-C Pittsburgh B bileşiği
PPA	Primer Progresif Afazi
NIA-AAS	Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Derneği
BOS	Beyin Omirilik Sıvısı
BvFTD	Davranışsal Varyant FTD
SvPPA	Semantik Primer Progresif Afazi
NfvPPA	Non-Fluent Primer Progresif Afazi
LvPPA	Logopenik Primer Progresif Afazi
RF	Radyofarmasotik
MoCA	Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi
MMSE	Mini Mental Durum Testi
FTLD	Frontotemporal Lober Dejenerasyon
PSF	Nokta Yayılma İşlevi
SS	Standart Sapma

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

KISALTMALAR ii

İÇİNDEKİLER v

TABLOLAR DİZİNİ x

ŞEKİLLER DİZİNİ xii

GRAFİKLER DİZİNİ xiii

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. Beyin 18-F FDG PET görüntüleme 5

2.1.1. Beyin 18-F FDG PET klinik endikasyonları 5

2.1.2. Beyin 18-F FDG PET kontrendikasyonları 7

2.1.3. Beyin 18-F FDG PET çekim prosedürü 7

2.1.3.1. Hasta hazırlığı 7

2.1.3.2. Beyin 18-F FDG PET uygulanmasında ihtiyaç duyulan bilgiler 9

2.1.3.3. Alınması gereken önlemler ve sedasyon uygulama 10

2.1.3.4. Uygulanan radyofarmasötik ve önerilen doz 11

2.1.3.5. Çekim elde etme 12

2.1.3.5.1. Hastanın pozisyonlanması 12

2.1.3.5.2. Çekim türü 12

Statik çekim: 13

Dinamik çekim: 13

2D mod: 13

3D çekim modu: 13

2.1.3.5.3. Atenüasyon düzeltmesi 13

BT bazlı atenüasyon düzeltmesi: 13

MRG bazlı atenüasyon düzeltmesi: 14

2.1.3.5.4. Emisyon çekimi 14

2.1.3.5.5. Görüntü rekonstrüksiyonu 15

2.1.3.6. Görüntü işleme 16

2.1.3.6.1. Kantifikasyon prosedürleri 16

Mutlak kantifikasyon: 16

Analiz için veri ekranı: 17

2.2. Beyin 18-F FDG PET Görüntülerinin Değerlendirilmesi 18

2.2.1. Görsel değerlendirme 18

2.2.2. Sayısal değerlendirme 20

2.2.2.1. Semikantifikasyon ve otomatik analiz 20

2.2.2.1.1. Sık kullanılan semikantifikasyon yöntemleri 25

SPM: 25

3D-SSP: 25

2.2.2.2. Sayısal değerlendirmede yapay zeka 26
2.3. Nörodejeneratif Hastalıklar 32
2.4. Majör Nörodejeneratif Hastalıklar 34
2.4.1. Alzheimer Hastalığı 34
2.4.1.1. Alzheimer Hastalığında Tanı 36
2.4.2. Hafif Bilişsel Bozukluk 41
2.4.3. Frontotemporal Demans 41
2.4.4. Progresif Supranükleer Palsi 47
2.4.5. Kortikobazal Dejenerasyon 50
2.4.6. İdiopatik Parkinson Hastalığı 52
2.4.7. Lewy Cisimcikli Demans 53
2.4.8. Multisitem Atrofi 56
2.5. Majör Nörodejeneratif Hastalıklarda Beyin 18-F FDG PET Bulguları .. 60
2.5.1. Alzheimer hastalığı ve hafif bilişsel bozuklukta 18-F FDG PET bulguları 61
2.5.2. Frontotemporal demansta 18-F FDG PET bulguları 61
2.5.3. Lewy cisimcikli demansta 18-F FDG PET bulguları 62
2.5.4. Progresif supranükleer palside 18-F FDG PET bulguları 63
2.5.5. Kortikobazal sendromda 18-F FDG PET bulguları 63
2.5.6. Multisistem atrofide 18-F FDG PET bulguları 63

2.6. Kısmi Hacim Etkisi 63

2.6.1. Kısmi hacim etkisinin düzeltilmesi 66

3. GEREÇ VE YÖNTEM 70

3.1. Hasta seçim kriterleri 70

3.2. Hasta popülasyonu 70

3.3. Nörodejeneratif hastalık ön tanısında beyin 18-F FDG PET/MR görüntüleme protokolü 71

3.4. PET görüntülerinin kantitatif analizi 72

3.5. PET görüntülerinin görsel değerlendirmesi 73

3.6. PET görüntülerinin sayısal analizi 76

3.6.1. Yapay zeka uygulamaları 77

3.7. İstatistiksel değerlendirme 78

4. BULGULAR 79

4.1. Demografik Bilgiler 79

4.2. Beyin 18-F FDG PET incelemelerinin noPVC ve PVC görüntülerinin sayısal analiz sonuçları 80

4.3. Beyin 18-F FDG PET incelemelerinin noPVC ve PVC görüntülerinin görsel değerlendirme sonuçları 86

4.3.1. Görsel değerlendirmede okuyucuların görüntü kalitesi değerlendirme sonuçları 86

4.3.2. Görsel değerlendirmede okuyucuların patern değerlendirme sonuçları……..88

4.3.3. Görsel değerlendirmede okuyucuların bölgesel değerlendirme sonuçları……..89

4.4. Beyin 18-F FDG PET incelemelerinde kümeleme analizi 91

4.5. Görüntü örnekleri..... 96

5. TARTIŞMA 102

6. SONUÇ 108

7. KAYNAKÇA..... 110

8. ÖZET 118

9. SUMMARY 121

10. ÖZGEÇMİŞ..... 124

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. 18-F FDG'ye bağlı radyasyon maruziyeti[14] 12

Tablo 2. Alzheimer hastalığı klinik tanı kriterleri[31,42] 37

Tablo 3. bv FTD tanı kriterleri[57] 45

Tablo 4. PSP klinik tanı kriterleri[62] 49

Tablo 5. Kortikobazal dejenerasyon ile ilişkili klinik fenotiplerin tanı kriterleri . 51

Tablo 6. LCD tanı kriterleri[69] 54

Tablo 7. MSA tanı kriterleri[75] 59

Tablo 8. Hastaların bazı demografik bilgileri 79

Tablo 9. Serebellum ve subkortikal yapıların paired t testi sonuçları 83

Tablo 10. Kortikal yapıların paired t testi sonuçları 85

Tablo 11. İki farklı z-skoru eşiğine göre bulguların dağılımı 86

Tablo 12. Her üç okuyucu arasındaki görüntü kalitesinin görsel değerlendirme sonuçları 87

Tablo 13. Okuyucuların noPVC ve PVC görüntülerdeki genel görüntü kalitesi algısının değişimi 87

Tablo 14. Okuyucuların noPVC ve PVC görüntülerinin patern değerlendirmesi ve oranları 88

Tablo 15. Her üç okuyucunun uyum sağladığı patern değerlendirmesi ve oranları 89

Tablo 16. Okuyucuların noPVC ve PVC görüntülerdeki bölgesel skor değişimleri 90

Tablo 17. PVC ve noPVC görüntüler arasında okuyucuların kendi içinde uyum ve istatistiksel farkları 90
Tablo 18. PVC ve noPVC görüntüler arasında okuyucuların birbirleri ile uyum ve istatistiksel farkları 91
Tablo 19. Küme-nörodejeneratif hastalık paterni ile uyumlu PVCve noPVC görüntü dağılımları 93

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Spill out özelliği 64

Şekil 2. Görüntü örneklemenin PVE üzerindeki etkisi. 65

Şekil 3. PVC görüntülerde K-means kümeleme algoritması hasta dağılımları..... 92

Şekil 4. noPVC görüntülerde K-means kümeleme algoritması hasta dağılmları.. 92

Şekil 5. K-means kümeleme algoritmasına göre grup 1'deki hastaların SPM görüntüleri 93

Şekil 6. K-means kümeleme algoritmasına göre grup 2'deki hastaların SPM görüntüleri 94

Şekil 7. K-means kümeleme algoritmasına göre grup 1'deki hastaların SPM görüntüleri 95

Şekil 8. 2 nolu hastanın masksız noPVC ve PVC görüntüleri 96

Şekil 9. 2 nolu hastanın gri cevher mask yapılmış noPVC ve PVC görüntüleri... 97

Şekil 10. 6 nolu hastanın noPVC ve PVC görüntüleri 98

Şekil 11. 11 nolu hastanın noPVC ve PVC görüntüleri 99

Şekil 12. 15 nolu hastanın noPVC ve PVC görüntüleri 100

Şekil 13. 58 nolu hastanın noPVC ve PVC görüntüleri 101

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. PVC(x ekseni) ve noPVC(y ekseni) görüntülerdeki total z-skorları karşılaştırması 81

Grafik 2. Bölgesel noPVC ve PVC z-skorları grafiği 82

Grafik 3. İki farklı z-skoru eşiğine göre bulguların dağılımı 84

1. GİRİŞ

Nörodejeneratif hastalıklar, nöron fonksiyonlarında ilerleyici kayıp ve yapısal bozulma ile karakterize bir grup hastalığı tarif eder. Bu dejenerasyon, çevresel etkiler, rastlantısal olarak, genetik yatkınlık ya da bunların kombinasyonu olarak ortaya çıkabilir. Genellikle ileri yaşlarda daha sık görülen nörodejeneratif hastalık insidansı ileri yaş nüfusün artması nedeniyle artmaya başlamıştır[1,2].

Nörodejeneratif hastalıkların tanısında ayrıntılı anamnezi içeren klinik değerlendirme ve beyin görüntüleme yöntemleri yer alır.[3] Beyin görüntüleme yöntemleri içerisinde klinikte en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biri olan (2-(flor-18) florodeoksiglikoz) 18-F FDG PET' te yer almaktadır. 18-F FDG PET; serebral glikoz metabolizması üzerinden lokal sinaptik aktivitenin değerlendirilebildiği non-invaziv tanısal bir görüntüleme yöntemidir. 18-F FDG PET ile saptanan serebral glikoz hipometabolizması nöronal hasar ve nörodejenerasyonun bir göstergesidir[4]. Nörodejeneratif hastalık patogenezinin farklı yolaklarını gösterebilen nükleer tıp yöntemlerinin tek başına veya BT/MRG ile kombine olarak kullanılması, klinik olarak birbiri ile karışan nörodejeneratif hastalık nedenlerinin büyük bir tanısal doğruluk ile ayrımına olanak vermektedir[4].

18-F FDG PET incelemeleri farklı konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile kombine olarak kullanılabilmekte, anatomik değerlendirmenin yanında fonksiyonel değerlendirmeye de izin vermektedir. Ülkemizde ve dünyada sıklıkla BT ile kombine PET cihazları kullanılmakta olup, son zamanlarda MRG ile kombine edilen hibrit PET/MR cihazları yaygınlaşmaya başlamıştır. PET/MR'ın

yumuşak doku rezolüsyonunun yüksek olması nedeniyle beyin görüntülemede PET/BT'ye göre daha çok tercih edilmektedir.[5]

Ancak PET görüntülemededе bir takım kısıtlılıklar karşımıza çıkar. BT veya MR ile kıyaslandığında PET uzaysal çözünürlüğünün düşük olması bu kısıtlamalardan biridir[6]. Günümüzdeki PET cihazlarının uzaysal çözünürlüğü 4-6 mm'dir[7]. Uzaysal çözünürlüğe etkili birçok faktör vardır ve bunlar içinde en önemlisi kısmi hacim etkisidir. Kısmi hacim etkisi, görüntüleme yöntemi rezolüsyonu altında kalan küçük lezyonların ya da PET/SPECT gibi salınan ışını detekte eden yöntemlerde çok az radyoaktivite tutan lezyonların geri-plan aktivitesinden ayırt edilebilmesinin çok zor olduğu durumlarda ortaya çıkar[8]. Kısmi hacim etkisi lezyon boyutu ve şekli, doku etrafındaki zemin aktivitesi, tarayıcının uzaysal rezolüsyonu, voksel boyutu ve görüntü seçimi gibi birçok faktörün etkilediği karmaşık bir süreçtir[9]. En basit şekliyle, bir kaynaktan alınan sayımlar rekonstrükte görüntüde hacimsel olarak fiziksel boyutlarından daha büyük bir bölge içinde, dışa saçılmış ise kısmi hacim etkisi meydana gelir[9].

Literatürde nörodejeneratif hastalıkların tanısında, kısmi hacim etkisi, özellikle küçük beyin bölgelerinde veya atrofinin belirgin olduğu alanlarda, kantitatif PET'teki gerçek değişikliklerin olduğundan az veya fazla tahmin edilmesine yol açabileceği nedeniyle pek çok çalışmada endişe kaynağıdır. Çünkü serebral korteks yaklaşık 2-3 mm kalınlığa sahiptir ve kortikal kalınlık atrofi yada nörodejeneratif hastalıklara bağlı daha da azaldığında, korteksin PET (çözünürlük yaklaşık 5 mm) ile değerlendirilmesi özellikle etkilenir[10]. Bu nedenle kısmi hacim etkisini azaltmaya yönelik bir takım kısmi hacim düzeltme metodları uygulanmaya

başlanmıştır. Bu yöntemler 1)Voksel bazlı, 2)ROI(region-of-interest) bazlı metodlar olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılabilir[11]. Bu yöntemlerin kendi içinde karşılaştırıldığı çalışmaların bir kısmında voksel bazlı metodların kısmi hacim düzeltmesinde daha etkili olduğu gösterilmiştir. Voksel bazlı metodlardan en sık kullanılan Meltzer ve Müller-Gärtner metodlarıdır[12].

Nörodejeneratif hastalıklarda tanıya giderken amaç kortikal tutulum paternlerini ortaya çıkarmaktır. Genel olarak beyindeki atrofik değişiklikler ile beyin metabolizması değişiklikleri örtüşmekte, ancak moleküler bir görüntüleme yöntemi olması ve doğrudan sinaptik aktiviteyi yansıtması nedeniyle genel olarak 18-F FDG PET daha duyarlı bir yöntemdir ve erken tanıda buna bağlı olarak daha başarılıdır. Literatürde beyin 18-F FDG PET kullanımına ilişkin bulgular daha çok kısmi hacim etkisi düzeltmesi yapılmadan elde edilen görüntüler üzerinden yapılmıştır[4] ve bu sebeple atrofi PET bulgularını daha belirgin algılamamıza neden oluyor olabilir. Kısmi hacim etkisi düzeltilerek yapılan değerlendirmeler çok sınırlı ve bunun klinik katkısının nasıl olacağı belirsizdir. Klinik olarak kısmi hacim etkisinin düzeltilmesi yaşa bağlı atrofik değişiklikler gibi özgül olmayan bulguların giderilmesi ile 18-F FDG PET'in özgüllüğünü artırabilir, ancak PET bulgularının daha az belirgin hale gelmesi sonucunda duyarlılıkta bir azalmaya da neden olabilir. Dolayısıyla, bu yöntemin rutin olarak uygulanmasından önce, hem görsel değerlendirmeler hem de sayısal analiz ve yapay zeka uygulamaları bakımından kısmi hacim etkisinin düzeltilmesinin nasıl bir katkı yapacağının araştırılması gerekir.

Planlanan bu çalışmamız; kliniğimizde nörodejeneratif hastalık tanısı ile 18-F FDG PET incelemeleri olan hastaların, PET/MR'da rutin çekim protokolünde alınan T1 ağırlıklı MR sekansından yararlanılarak, PET verisi üzerinde voksel bazlı kısmi hacim düzeltmesi yapan Müller- Gärtner metodu kullanılması, kısmi hacim düzeltmesi işlemi sonrası 18-F FDG PET görüntülerinin tekrar değerlendirilmesi, kısmi hacim düzeltmesinin; görsel değerlendirmeye ve sayısal analiz sonuçlarına etkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin 18-F FDG PET görüntüleme

18-F FDG PET, kanser teşhisi için klinik değerlendirmede önemli bir rol oynar. Ancak 18-F FDG PET'in ilk uygulaması beyin görüntülemesi olmuştur[13]. Beyin fonksiyonu için gerekli olan adenozin trifosfatın (ATP) yaklaşık %95'i glikoz metabolizması tarafından sağlanır. Serebral glikoz metabolizması, fizyolojik koşullarda nöronal ve sinaptik fonksiyonla yakından bağlantılıdır. Beyin hastalıkları sırasında, nöronal ve sinaptik değişiklikler sonuç olarak glikoz metabolik değişikliklerine yol açar. 18-F FDG, bölgesel serebral glikoz tüketimini görüntülemek için PET ile birlikte kullanılır. 18-F FDG, kolaylaştırılmış taşıma ve heksokinaz aracılı fosforilasyonla beyin dokusunda birikir. Beyinde 18-F FDG'nin kullanımı, nöronal fonksiyon ile etkileşim halindeki astrositler tarafından glikoz tüketimine, kan-beyin bariyeri boyunca glikoz taşıyıcı 1 (GLUT1) tarafından sağlanan taşımaya ve enflamatuar koşullar sırasında patolojik mikroglial aktiviteye bağlıdır. Günümüzde beyin 18-F FDG PET, sağlıklı insanda veya hastalık durumunda, bölgesel beyin metabolizmasını in-vivo incelemede, en doğru yöntemdir[14,15].

Beyin 18-F FDG PET'in klinik kullanımının primer olarak nöroloji ve nöroşirürjide çeşitli endikasyonlar olduğu kabul edilmektedir. Ancak beyin 18-F FDG PET, atipik ve/veya ilaca-direnç gibi özel psikiyatrik durumlarda, nörodejeneratif hastalıklarda veya ensefalitte ayırıcı tanıda faydalı olabilir[14].

2.1.1. Beyin 18-F FDG PET klinik endikasyonları

1. Bilişsel bozukluk ve demans: Demansiyel hastalıkların erken tanısı ve ayırıcı tanısında yer alır. Hipometabolizmanın tipik topografik özellikleri, hafif kognitif bozukluk (HBB) gibi predemansiyel fazdaki ana nörodejeneratif hastalıkların tanısında yardımcıdır. Alzheimer hastalığı (AH) gibi nörodejeneratif bozukluklarda, sinaptik aktivitedeki değişiklikler, yapısal beyin değişikliklerinin henüz tespit edilemediği erken dönemde karşımıza çıkar. Bu bağlamda, 18-F FDG PET, nörodejenerasyon ve progresyonun bir belirteci olarak görülür ve şu anda MRG'de hipokampal atrofi ile birlikte, amiloid-ß (A), tau (T) ve nörodejenerasyon (ATN) sınıflandırma şemasına dahil edilmiştir[14-16].

2. Hareket bozuklukları ve parkinson sendromları: Beyin 18-F FDG PET, Parkinson hastalığı (PH) ile multisistem atrofi (MSA), progresif supranükleer palsi (PSP), kortikobazal sendrom (KBS) ve Lewy cisimcikli demans (LCD) gibi atipik parkinson sendromları arasındaki ayrım için kullanılabilir[15].

3. Epilepsi: Yaygın endikasyon, interiktal enjeksiyon kullanarak epileptojenik bölgeyi belirlemek için yetişkinlerde ve çocuklarda fokal ilaca dirençli epilepsinin cerrahi öncesi değerlendirilmesidir[14,15].

4. Ensefalit: Otoimmün ensefalit, enflamatuar, enfeksiyöz ve postenfeksiyöz ensefalit dahil olmak üzere ensefalit ayırıcı tanısında önemlidir[14,17].

5. Nöro-onkoloji: Beyin 18-F FDG PET, serebral yer kaplayan lezyonların ayırıcı tanısında kullanılabilir, canlı tümör dokusunu (rekürrens gibi) ayırt edebilir. Noninvaziv grade belirleme için de kullanılabilir[15].

18-F FDG'nin, normal beyin gri maddesindeki yüksek fizyolojik tutulumu ve enflamatuar lezyonlar tarafından değişken tutulumu nedeniyle, 18-F FDG PET, gliomaların görüntülenmesinde, aminoasit PET'ten daha sınırlı bir etkiye sahiptir[14].

2.1.2. Beyin 18-F FDG PET kontrendikasyonları

1. PET/MR durumunda; manyetik alanla ilgili hasta güvenlik bilgileri MRG'den önce dikkatlice kontrol edilmelidir (kalp pilleri, nörostimülatörler, koklear implantlar, MRG uyumlu olmayan metal implantlar, pompalar gibi uyumlu olmayan cihazların varlığı vs.)

2. Gebelik: Hamile olduğu bilinen veya şüphelenilen bir kadın hastada herhangi bir teşhis prosedürü için, faydaların olası zararlara karşı ağırlığını değerlendirmek için kritik bir karar gereklidir.

3. Emzirme: Kadınlar radyofarmasotik uygulamasından sonraki ilk 24 saat emzirmeye ara vermelidir.

4. Kooperasyonun sağlanamaması: Klostrofobi ve ciddi obezite özellikle PET/MR için bariz bir sınırlama olabilir.

2.1.3. Beyin 18-F FDG PET çekim prosedürü

2.1.3.1. Hasta hazırlığı

Hastalar optimum 18-F FDG tutulumu için çekime 4-6 saat açlık ile gelmelidir. Oral hidrasyon su ile yapılmalıdır. Kafein, alkol ve beyin glikoz metabolizmasını etkileyebilecek ilaçların kullanılması engellenmelidir. Kullanılması zorunlu ilaçlar su ile alınmalıdır. İntravenöz yoldan dekstroz içeren veya paranteral beslenme sıvıları, çekim öncesi, 4-6 saat uygulanmamalıdır[15].

Doğurganlık yaşında olan kadınlara, hamilelik ve emzirme durumu olup olmadığı sorulmalıdır. Elektif uygulama ise, hastanın hamileliği ve emzirme durumu sona erinceye kadar tetkik ertelenmelidir. Elektif olmayan uygulamalarda mümkün olduğu kadar düşük fetal doz uygulanmalıdır. Ancak, radyasyon dozu azaltılmasına yönelik modifikasyon, tanısal doğruluğu da azaltmayacak şekilde yapılmalıdır. Emzirme çekim sonrası 24 saat süresince kesilmelidir ve bu süre içinde anne sütü sağılarak atılmalıdır[15].

Hasta, 18-F FDG enjeksiyonundan en az 30 dakika öncesinde ve enjeksiyondan itibaren tutulum fazında (en az 30 dakika) hareketsiz kalmalıdır. Hasta sessiz ve loş odada dinlenmelidir. Gözler açık durumda iken geri plan gürültü kabul edilebilir. Hasta rahat bir şekilde oturmalı veya yatmalıdır. İntravenöz kateter, hastanın rahatlaması için, enjeksiyondan en az 10 dakika önce takılmalıdır. Hastanın gevşemesi, konuşmaması, hiçbir şey okumaması ve hareket etmemesi istenir. Enjeksiyondan önceki ve sonraki 30 dakika süresince ve enjeksiyon sırasında hasta ile iletişim mümkün olduğunca kesilmelidir[15].

Hastanın kan glikoz düzeyi 18-F FDG uygulamasından önce ölçülmelidir. Kan glikozu >150-200 mg/dL ise hastanın çalışması ertelenebilir. Çünkü hiperglisemi durumunda, tüm beyinde stokastik gürültünün artmasıyla 18-F FDG alımının azalması beklenir. Buna ilaveten, tanısal doğruluğun azalmasına yol açabilecek olan beyaz ve gri cevher tutulumu arasındaki kontrast azalabilir[15].

Görüntüleme işlemi başlamadan önce ve çekim sonrasında hastanın idrarını yapması istenerek, çalışma sırasında maksimum rahat etmesi ve sonrasında radyasyon maruziyetinin azaltılması sağlanır[15].

Epilepsi öncesi preoperatif değerlendirme yapılacak hastalarda sürekli EEG (elektroensefalografi) monitorizasyonu önerilir. 18-F FDG enjeksiyonunun post-iktal fazda uygulanmadığından emin olunması için, EEG monitörizasyonu, ideal şartlarda, enjeksiyondan 2 saat önce başlamalı ve enjeksiyon sonrasında en az 20 dakika devam etmelidir. Görüntünün uygun olarak yorumlanabilmesi için, görüntüleme öncesi nöbet geçirildiyse not edilmelidir[15].

2.1.3.2. Beyin 18-F FDG PET uygulanmasında ihtiyaç duyulan bilgiler

Hastalık geçmişi, özellikle nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar ve klinik test sonuçları dahil olmak üzere mevcut nörolojik ve psikiyatrik durum, varsa geçirilmiş ameliyat, radyasyon ve beyin travması öğrenilmeli ve not edilmelidir[15].

Yakın zamanda yapılmış morfolojik görüntüleme yöntemleri (BT, MR veya eski PET ya da SPECT beyin çalışmaları) olduğu kadar, aktif hastalık döneminde yapılmış fonksiyonel beyin çalışmaları (EEG, nöropsikolojik testler) varsa öğrenilmelidir[15].

Yeni başlanan tedavi ve en son ne zaman aldığı öğrenilmelidir. Bunlar psikotropik ilaçlara ek olarak antiepileptik medikasyon, beyin tümörüne yönelik kemoterapi, radyoterapi, hafıza bozukluğu için antikolinesteraz içeren ilaçları içermelidir. Bunlar bölgesel glikoz metabolizma hızını etkileyebileceğinden, eğer mümkünse, santral etkili ilaçlar kesilmelidir[15].

Hastanın diabetik olup olmadığı, eğer varsa kortikosteroid kullanımı (hiperglisemi ile aynı etkiyi yapacağından), hastanın açlık süresi bilinmelidir. Hastanın çekim süresince hareketsiz kalabilme durumu (30 dakika-1 saat) bilinmelidir. Eğer sedasyon gerekli ise, 18-F FDG tutulum periyodundan mümkün olduğu kadar geç dönemde, mümkünde çekimden hemen önce yapılmalıdır[14].

2.1.3.3. Alınması gereken önlemler ve sedasyon uygulama

Tüm tarama prosedürü sırasında hastaların sürekli gözetimi gereklidir. Bu özellikle epilepsili hastalar ve bilişsel bozukluğu olanlar için önemlidir. Kooperasyon yeteneği sınırlı olan ve tıbbi sedasyona karşı herhangi bir kontrendikasyonu olmayan hastalarda bilinçli sedasyon uygulanması (örn. i.v. midazolam gibi kısa etkili bir benzodiazepin ile) yararlı olabilir. Uygulama, radyofarmasotik enjeksiyonundan en az 20 dakika sonra, tercihen veri toplamadan sadece birkaç dakika önce başlanmalıdır[14].

Sedatifin glikoz metabolizması ve dolayısıyla 18-F FDG'nin beyin alımı üzerindeki etkileri nedeniyle, sedasyon dikkatli kullanılmalı ve fazlasından kaçınılmalıdır. Kardiyopulmoner depresyonu önlemek için nabız oksimetresi ile uygun izleme yapılmalı ve uygun antidot/acil müdahale seti hazır bulundurulmalıdır. Yaşlı hastalarda sedasyon dozu azaltılmalıdır. Tıbbi sedasyonun

araç sürmeye elverişlilik üzerindeki etkisine ilişkin ulusal düzenlemelerin dikkate alınması gerekmektedir[14].

2.1.3.4. Uygulanan radyofarmasötik ve önerilen doz

Radyonüklid: Flor-18

Radyofarmasotik: Flor-18 Florodeoksiglikoz (18-F FDG)

Önerilen aktivite; yetişkinler için önceki kılavuzlar, taramalar 3D modunda yapıldığında 125–250 MBq (tipik olarak 150 MBq) öneriyordu. Bununla birlikte, yüksek hassasiyetli dijital sistemler (TOF<400 ps) ve/veya geniş aksiyel görüş alanı olan (total body olarak adlandırılan) sistemler için, aktivite yaklaşık iki kat yada daha fazla azaltılabilir, fakat şu an net önerilerde bulunmak için sınırlı veriler vardır[14].

Çocuklar için önerilen aktivite dozu; 3-D mode için 14,0MBq bazal aktivite (minimum 14 MBq) ve uygulanan aktivite=bazal aktivite×multipl (doz ayarlama kartı) şeklinde hesaplanır. Ancak çocuklara uygulanan aktiviteler, yüksek hassasiyetli dijital sistemler durumunda daha düşük olabilir ve Avrupa Nükleer Tıp Derneği (Europian Association of Nuclear Medicine-EANM) dozaj kartı v.01.02.2014'de önerilenleri asla aşmamalıdır[14].

Bebeklerin (%10), yetişkinlere (%2-3) göre görece beyin kütlesi daha fazladır, bu nedenle enjekte edilen 18-F FDG'nin alım yüzdesi daha yüksektir. Yeni doğan bebeklerde, enjekte edilen 10 MBq kadar düşük dozla bile yeterli görüntü kalitesi elde edilebilmesine rağmen (kısmen daha düşük doku atenüasyonuna bağlıdır), EANM için pediatrik doz kartında belirtilen önerilen minimum dozlar

uygulanmalıdır[14]. Yetişkinlerde ve çocuklarda tahmini radyasyon dozları Tablo 1'de gösterilmiştir:

	En yüksek radyasyon dozunu alan organ mGy/MBq	**Effektif doz mSv/MBq**
Yetişkin	0,13 Mesane duvarı	0,019
Çocuk(5 yaş)	0,34 Mesane duvarı	0,056

Tablo 1. 18-F FDG'ye bağlı radyasyon maruziyeti[14]

BT için, etkili doz kolimasyona ve tarama tipine (aksiyel, helikal) bağlıdır, ancak düşük doz BT olarak adlandırılan bir BT için genellikle 0,3 mSv'den, tanısal yüksek kaliteli bir BT için ise tipik olarak yaklaşık 2 mSv veya daha düşüktür[14].

2.1.3.5. Çekim elde etme

2.1.3.5.1. Hastanın pozisyonlanması

Hastanın başının dikkatli bir şekilde konumlandırılması, özellikle sınırlı aksiyal görüş alanına sahip kameralar için çok önemlidir. Orbitomeatal hat genellikle standart konumlandırma için kullanılır ve hastanın başı yerinde sabitlenebilir. Hareket artefaktlarını önlemek için hastaya başının herhangi bir hareketinden kaçınması söylenmelidir[15].

2.1.3.5.2. Çekim türü

Klinik soruya ve ekipman tipine bağlı olarak 18-F FDG PET görüntüleme şunları içerebilir:

Statik çekim: Radyoaktif ajan beyinde tutulduktan sonra tek bir tomografik görüntü alınır.

Dinamik çekim: Tek bir görüntü alanında genellikle 18-F FDG'nin uygulanmasından 60 veya 90 dakikaya kadar çok sayıda ardışık tomografik görüntü alınması ile elde edilir. Eğer, glikoza ait bölgesel metabolik hızın tam kantifikasyonuna ihtiyaç duyulursa ya da klinik ortamlarda hastanın hareketlerini düzeltmek ve parametrik analizler yapmak için kullanılır.

2D mod: Tek bir dedektör halkasında ve bitişik dedektör halkaları arasında koinsidenslar (halkalar arasındaki septanın yerleştirilmesi aracılığı ile) detekte edilir. Septa genellikle küçük halka gruplarını ayırır.

3D çekim modu: Son model PET cihazları ve yeni PET/BT sistemleri görüntüleri 3D modda alırlar. Görüş alanındaki tüm koinsidens deteksiyonlar (oblik plandakileri de içerir) ya da tüm dedektör halkalarında koinsidensların deteksiyonunu yapar. Halkalar arasında septa yoktur[15].

2.1.3.5.3. Atenüasyon düzeltmesi

Atenüasyon düzeltmesi (attenuation correction-AC), beyin 18-F FDG PET görüntüleme için zorunludur ve şu anda BT veya MRG tabanlı AC kullanılarak gerçekleştirilmektedir[14].

BT bazlı atenüasyon düzeltmesi: BT görüntünün avantajı, BT görüntülerinden X ışınlarının deteksiyonu emisyon fotonlarından etkilenmez. Bu nedenle, BT görüntüsü radyofarmasötik enjeksiyonundan sonra alınabilir ve atenüasyon düzeltmenin doğruluğu etkilenmez. Tanısal amaçlı BT görüntüsü,

regüler tüp akımı ile veya sadece AC amaçlı düşük tüp akımı (10-30 mAs) ile (yani düşük doz BT görüntüleme) alınabilir. BT görüntülemenin bir diğer avantajı, radyasyon maruzayetini 0,5 mSv'nin oldukça altına düşürme özelliğidir. Her iki tip BT taramasının seçimi, görüntülemenin amacına ve klinik endikasyona bağlıdır. Anatomik bilgi zaten mevcutsa, AC amacıyla düşük dozlu bir BT düşünülebilir. PET/BT gerçekleştirirken, atenüasyon düzeltmesinde artefaktlardan kaçınmak için BT ve PET oturumları arasındaki hareketin kontrol edilmesi önerilir[14].

MRG bazlı atenüasyon düzeltmesi: Hibrit PET/MR sistemleri için, atenüasyon düzeltmesinin (AC), sistemin mevcut yöntemlerine bağlı olarak özel bir MR dizisi (MR-AC) veya BT şablonları kullanılarak türetilmesi gerekir. Sistemlerin çoğunda, şu anda MR-AC veya BT şablonları ticari olarak mevcuttur, ancak özel görüntü yeniden yapılandırma algoritmaları ve yapay zeka kullanan gelişmiş ve daha gelişmiş yöntemlerin gelecekteki yazılım güncellemelerinde sunulması beklenmektedir. MR-AC görüntüleme için vücut bobini veya özel bir beyin/kafa bobini gerekebilir. Bununla birlikte, en iyi performans gösteren MR-AC yöntemleri beyin 18-F FDG PET görüntüleme için doğru bir şekilde çalışır[14].

2.1.3.5.4. Emisyon çekimi

Emisyon çekimi, enjeksiyon sonrası 30-60 dakikada başlar, enjekte edilen aktivite, cihaz tipi ve çekim protokolüne (2D veya 3D) göre, 5-60 dakika sürer. Yeni PET/BT cihazlarında azaltılmış dozda FDG ile (185 MBq) atenüasyon düzeltmeyi içeren yeterli görüntüler 5 dakikada elde edilir. Modern hibrit PET/BT veya PET/MR sistemindeki standart protokoller, 3D modunda liste modu çekimini

içerir. Liste modunun kullanılması, hastanın hareketlerinden kaynaklanan artefaktların dışlanmasına izin vererek, hareket durumunda özellikle yararlıdır. Emisyon görüntüsü elde etme süresi, gerekli minimum tespit edilen olay sayısı ile ilgili olmalıdır. Tipik olarak, veriler 10-15 dakikada elde edilir, örneğin ek bir tüm vücut PET prosedürü sırasında daha yüksek bir 18-F FDG doz aktivitesi uygulanırsa görüntüyü elde etme süresi muhtemelen daha kısa olur[14,15].

2.1.3.5.5. Görüntü rekonstrüksiyonu

Görüntüler, mevcut olduğunda time-of-flight (TOF) bilgilerinin kullanımı dahil olmak üzere iterativ rekonstrüksiyon (yinelemeli yeniden yapılandırma) (sıralı alt küme) kullanılarak ve en az 128×128 piksel görüntü matris boyutuyla yeniden oluşturulur. Voksel boyutu, mümkün olan en küçük dilim kalınlığında herhangi bir yönde 2 mm'den küçük olmalıdır. Uygulanan iterasyonların ve alt kümelerin sayısı, yeniden oluşturulan verilerin yeterli koverjansını (yakınsamasını) garanti etmelidir. Bu spesifik PET sistemine ve TOF performansına bağlıdır. Tipik piksel boyutu 2 mm, PET sistemin rezolüsyonuna bağlı olarak final görüntü rezolüsyonu 4-6 mm FWHM (maksimum yarıda tam genişlik) arasında olur. Bu genellikle yeterli görüntü rezolüsyonunu ve hedef/ gürültü oranını sağlar[14].

Hareket artefaktları gözlemlenirse (çocuklarda, demans veya hareket bozukluğu olan hastalarda), verileri kısa karelerde (örn. 5 dakikalık kareler) yeniden yapılandırmak ve sadece hasta hareketinden etkilenmeyen kareleri değerlendirmek veya daha fazla analiz yapmadan önce tek tek kareleri uzamsal olarak hizalamak yardımcı olabilir[14].

2.1.3.6. Görüntü işleme

2.1.3.6.1. Kantifikasyon prosedürleri

Zamana karşı arteryel FDG konsantrasyon eğrisini hesaplamak (arteriyel input fonksiyonu) mümkün olduğu durumlarda kantitatif analiz yapılabilir. Arteriyel kanın seri ölçümler ile direk örneklemesini gerektirir. Sıklıkla dinamik veri işlemlemesi ile kombine edilir, ancak statik görüntülerle de kombine edilebilir[15].

Mutlak kantifikasyon: Bölgesel metabolik glikoz tüketimi hızının (rCMRglc) tahmini, kompartman modeli veya grafiksel analitik yaklaşımlar kullanılarak gerçekleştirilebilir. Kantifikasyon hem ilgilenilen bölgede (region of interest-ROI) hem de voksel seviyesinde gerçekleştirilebilir. ROI tabanlı yaklaşımda, rCMRglc, giriş işlevi olarak ölçülen arteriyel eğri kullanılarak zaman-aktivite eğrisi verilerinin eklenmesiyle farklı beyin bölgelerinde tahmin edilir. Voksel tabanlı yaklaşımda, rCMRglc'nin parametrik görüntüleri Patlak analizi, grafiksel yaklaşım veya bir temel fonksiyon yaklaşımı kullanılarak hesaplanabilir[14].

Toplu sabit: Toplu sabit (lumped constant-LC) olarak adlandırılan bir düzeltme faktörü, 18-F FDG "metabolizma" değerlerini, glikoz metabolizmasını yansıtan değerlere dönüştürmek için kullanılabilir. Toplu sabit, patolojik koşullarda değişebilir[14,15].

Kısmi hacim etkisi düzeltmesi (partial volume correction-PVC), 3D T1 ağırlıklı MR taramalarının birlikte veya önceden alınması durumunda uygulanabilir. Bununla birlikte, şu anda hangi PVC yönteminin kullanılması veya

önerilmesi gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. PET analizi sırasında kullanılan MR verilerinin gerek ilgi hacmi tanımları gerekse PVC için yeterli kalitede olması ve 1×1×1 mm voksellerle elde edilmesi de son derece önemlidir. Muayeneler arasında tekrarlanabilirliği korumak için kısmi hacim etkisinin aynı MR taraması ve aynı sıra ile düzeltilmesi önerilir[14].

Analiz için veri ekranı: Görüntülerin gösterimi için tipik olarak kullanılan renk skalaları, gri skalalar (özellikle lezyonu tespit etmek için) veya renklerin düşükten yükseğe sürekli ilerlemesiyle oluşturulan gökkuşağı skalalarıdır. Yeniden yapılandırılmış veri kümesinin uygun ve en doğru şekilde yorumlanabilmesi için üst/alt renk ölçeği ile eşik ayarlaması yapılmış standartlaştırılmış görüntünün yorumlanması önerilir. Eşik ayarlama yapılacaksa (threshoulding) çalışmanın yapıldığı cihaz ve 18-F FDG normal görüntü verisine ait bilgiye dayalı olmalıdır. Uygun olmayan eşik görüntülerinde artefaktlar ortaya çıkar. Kötüleşme veya iyileşmeyi değerlendirmek için seri görüntülerin karşılaştırılmasında, artifisyel olarak oluşan farklılıkları önlemek için uygun normalizasyon teknikleri gerekir. Eşik değer ayarlamadaki farklılıklar, renk ve gri skala penceresi ayarlaması, referans bölgenin standartlaştırılmış alım değerinin (standart uptake value-SUV) azaltılması gereklidir. Hastalığın genel özelliklerini ayırt etmede üç boyutlu görüntü incelenmesi faydalı olabilir[15].

Rekonstrüksiyon yapılmış transvers görüntüler kalite kontrol ve yorumlamak üzere görüntülenebilir. Buna ilaveten, lezyonları daha iyi tanımlanmasına yardımcı olan, koronal ve sagittal kesitler rutin olarak görüntülenebilir. Volüme dayalı yeniden kesitlendirme yazılımı kullanılırken,

genellikle transvers kesitler alınarak her iki komissur hattı uygun hale getirilir (anterior ve posterior komissürlerden geçen hat, beynin anterior ve posterior bölgesi boyunca geçen hat olarak da tanımlanabilir). Olası temporal lob kaynaklı epilepside medial temporal lobun daha doğru değerlendirilmesi için, hipokampal aks boyunca ikinci bir yeniden kesitlendirme (reoryantasyon) yapılabilir (hastanın beyninin sagital görünümde iki komissural çizgiye göre 30 derece yukarıya doğru yeniden kesitlendirildiği yöntem-Ohnishi yeniden kesitlendirmesi olarak adlandırılır)[14,15].

2.2. Beyin 18-F FDG PET Görüntülerinin Değerlendirilmesi

2.2.1. Görsel değerlendirme

Çekim sonrası elde edilen beyin 18-F FDG PET görüntüleri, hareket veya atenüasyon artefaktlarının varlığı açısından yorumlama sırasında hassasiyetle incelenmelidir. Normal bir veri tabanının mevcut olması, tercihen aynı tür kamera üzerinde, aynı çekim standartları altında (gözler açık/kapalı) ve aynı tip rekonstrüksiyon ve atenüasyon düzeltmesinin kullanılması uygundur. Uzaysal çözünürlüğün eşleştirilmesi, optimal veritabanı kullanımı için gereken en önemli parametredir. Bu, bölgesel 18-F FDG alımının normal değişkenliğinin değerlendirilmesine izin verir ve tanı doğruluğunu artırır. Yorumlama sırasında normal değişkenliklerin yaygınlığı değerlendirilmelidir. Normal vakalar arasında ve tek vakanın farklı zamanda alınan görüntüleri arasında önemli değişkenler varsa not edilmelidir[14].

Tomografik kesitlere bakmadan önce işlenmemiş projeksiyon görüntüleri (ham veriler) sinematik olarak gözden geçirilmelidir. Hasta hareketinin, hedef-

zemin aktivite oranının ve diğer potansiyel artefaktların varlığı ve derecesinin belirlenmesi için projeksiyon verilerinin incelenmesi önemlidir. Projeksiyon verilerinin sinogram fazında incelenmesi de faydalı olabilir[15].

MRG'den türetilen AC haritasını, doku segmentasyonu veya kemik atlası bindirme hataları açısından incelemek, AC'li ve AC'siz PET görüntüleri (AC haritası ve hareket düzeltmesi olmayan görüntüler için kullanılan liste modu PET verileri gibi) arasındaki hataları kontrol etmek her hasta için kritik öneme sahiptir. Nadir olmasına rağmen, hareket nedeniyle PET AC verilerinde belirgin asimetrik sol hemisfer 18-F FDG hipometabolizması izlenebilmekte ve yanlış bir şekilde primer ilerleyici afaziyi düşündürmekte ve yanlış değerlendirmeye sebep olabilmektedir[18].

Verilerin yorumlanmasını kolaylaştırmak için renk skalasında değişiklik, arka plan çıkarma veya kontrast değiştirme faydalı olabilir ve bu değişikliklere izin vermesi açısından görüntülere film veya kağıt üzerinden değil de bilgisayar ekranından bakılması önerilir. Veri yorumlama, 18-F FDG alımındaki global değişiklikleri ve bölgesel 18-F FDG tutulumundaki artış-azalmaları dikkate almalıdır. Nörodejeneratif hastalıklarda genellikle bölgesel hipometabolizmaya bağlı 18-F FDG alımında azalma izlenirken, aktif epileptojenik odaklarda, tümörlerde, enflamasyon/enfeksiyonlarda ve fizyolojik olarak aktif beyin bölgelerinde 18-F FDG alımında artış gözlemlenebilir[14,15].

Ayrıca verilerin tam olarak yorumlanması için atrofi gibi bilinen morfolojik değişiklikler dikkate alınmalıdır. 18-F FDG PET görüntülerini, PET taramasından önceki 6 ay içinde gerçekleştirilen kişinin MRG veya BT taramasıyla birlikte

değerlendirmek yararlıdır. PET/BT ve PET/MR sistemlerinde, füzyon PET/BT veya PET/MR görüntüleri, görüntü kaydı için özel bir yazılıma ihtiyaç duymadan görüntü rekonstrüksiyonundan hemen sonra görüntülenebilir. Görüntü füzyonunun gerekli olduğu örnekler şunlardır[14]:

1. Nöroenflamasyon, yapısal hasar, atrofi veya enfarkt gibi hipometabolizma veya hipermetabolizmaya neden olan lokalize anormalliklerin varlığının değerlendirilmesi
2. Beyin tümörlerinin doğru değerlendirilmesi ve biyopsi öncesinde beyin tümörünün metabolik olarak en aktif kısmının belirlenmesi
3. Tümör rezeksiyonu öncesinde anlamlı kortikal alanların (Broca alanı vs.) lokalizasyonu
4. Epilepsi cerrahisinin planlanmasında kortikal hipometabolizmanın MRG'deki morfolojik anormallikler ve/veya EEG odağı ile eşleştirilmesi

2.2.2. Sayısal değerlendirme

2.2.2.1. Semikantifikasyon ve otomatik analiz

Otomatik değerlendirme ve semikantifikasyon için araçlar, özellikle orta düzeyde beceriye sahip okuyucuların tanı performansını iyileştirmek için klinik ortamlarda kullanılabilir. Birkaç çalışma, bu araçların klinik ortamda katttığı değeri araştırdı ve görsel okuma ile karşılaştırıldığında, özellikle AH ile ilgili paternlerin tanımlanması için daha yüksek özgüllük gösterdi, böylece tanısal güveni artırdı[19]. Diğer yandan görsel değerlendirmenin okuyucunun deneyiminden önemli ölçüde

etkilenmesine rağmen, görsel ve otomatik analizin duyarlılığının nispeten benzer olduğunu gösterilmiştir[19].

Beyin 18-F FDG PET'i raporlamak için, özellikle nörodejeneratif hastalığın erken evrelerinde, hafif bulgular olabileceği göz önüne alındığında, klinik ortamlarda eğitim ve deneyim gereklidir. Bu nedenle görsel değerlendirmenin otomatik analizler ile desteklenmesi, daha az tecrübeli okuyuculara kolaylık sağlaması ve genel olarak okuyucular arası değişkenliği azaltmak amacı ile önemlidir[19]. Beyin 18-F FDG PET görüntülerinin otomatik değerlendirmesi yapıldığında, dikkate alınması gereken birkaç husus vardır:

1. 18-F FDG PET analizine yönelik semikantitatif/voksel tabanlı yaklaşımlar her zaman görsel okuma ile birlikte kullanılmalıdır, çünkü görsel okuma, görüntülerin değerlendirilmesi için ilk adım ve kalite kontrol için zorunlu olarak kabul edilir. Farklı yöntemlere dayalı semikantifikasyon veya voksel tabanlı analize izin veren ücretsiz ve ticari yazılımlar mevcuttur. Voksel tabanlı analizler için mevcut ücretsiz yazılımlar genellikle CE lisanslı değildir[19].
2. 18-F FDG PET'in otomatik okunmasına yönelik yazılımlar, çeşitli yaklaşımlara dayanmakta olup, bir takım sınırlamaları vardır ve bazen karmaşıklık getirebilir. Bu nedenle, otomatik yazılımlar daha az deneyimi olan okuyuculara yardımcı olurken beraberinde bazı dezavantajlar oluşturabilir. Otomatik sistemler artefaktlar sunabilir ve bu nedenle potansiyel olarak hatalı sonuçlar üretebilir. Çok az çalışmanın farklı yazılım paketleri arasında bire bir karşılaştırma yaptığına dikkat edilmelidir, bu

nedenle kullanıcı tarafından iyi bilinen otomatik bir aracın kullanımı yoluyla görsel okumayı desteklemek en uygun yaklaşım olacaktır[19].

3. Semikantifikasyon ve voksel analizine yönelik araçlar, görsel okumayı desteklemeyi ve anormal metabolizma (genellikle hipometabolizma) bölgelerinin anatomik lokalizasyonunu iyileştirmeyi amaçlayan istatistiksel haritalar (parametrik veya Z-skor haritaları) sağlar. Kullanıcı, bu yazılım tarafından oluşturulan çıktıların ve parametrik haritaların, başlangıçta bölgesel görüntülerde de aranan hipo/hipermetabolik modellere dayalı olarak yorumlanması gerektiğini dikkate almalıdır. Okuyucular birkaç yazılım paketinin metabolizmada bir artış değil, yalnızca bir düşüş bildirdiğini bilmelidir[14].
4. ROI tabanlı veya voksel bazında istatistiksel değerlendirmeye dayanan beynin 18-F FDG PET semikantifikasyonu, genellikle bir hastanın PET görüntüsü ile sağlıklı deneklerden elde edilen yaşa uyumlu PET görüntü veritabanları arasında karşılaştırma yapılmasını gerektirir. Ticari paketler, kendi sabit sağlıklı denek veritabanını içerir, ancak bazı durumlarda kontrol grubu hakkında yalnızca sınırlı ayrıntılar mevcuttur. Kullanılan yazılım, bir normal kontrol veritabanı içermiyorsa, kontrol grubu her merkezde lokal olarak oluşturulmalıdır. Bu zorlayıcı olabilir ve ayrıca kontrollerin takip edilmemesi; sağlıklı kontrollerin taramaları yerine normal taramaların basit olarak dahil edilmesi; diğer endikasyonlar için 18-F FDG PET uygulanan hastalardan alınan kontroller gibi uygun olmayan kontrol grubununun oluşturulması, klinik açıdan yetersiz kontrol gruplarına neden olabilir.

Ayrıca, son yıllarda normal kontrollerin büyük veritabanları, araştırma projeleri ve girişimleri çerçevesinde kamuyla paylaşılmıştır. Bu veritabanlarının varlığı, klinik bir ortamda voksel bazlı analizlerin kullanımının daha da yaygınlaşmasına katkıda bulunabilir; bununla birlikte, tutarsızlık oluşturma riskini azaltmak için, normal veri tabanını elde etmek için kullanılan tüm parametrelerle, hazırlama, çekim elde etme ve yeniden yapılandırma parametreleri mümkün olduğunca uyumlu hale getirilmelidir[14].

5. PET'in uzaysal çözünürlüğü ve incelenmesi gereken beyin yapılarının boyutu göz önüne alındığında, kısmi hacim etkisi PET görüntülerinin "kantitatif" doğruluğunu bozabilir. Kısmi hacim etkisi nedeniyle, belirli bir vokselin yoğunluğu sadece o vokselin radyofarmasotik konsantrasyonunu değil, aynı zamanda çevredeki alanın da konsantrasyonunu yansıtır. Ancak, yalnızca 18-F FDG PET'in otomatik analizine yönelik bazı yazılım paketleri, PET görüntülerinin sınırlı uzaysal çözünürlüğünün neden olduğu yayılma etkilerini düzeltmek için tasarlanmış PVC yardımcı programlarını içerir. Kısmi hacim etkisi, nörodejeneratif hastalıklara odaklanan PET görüntüleme çalışmalarında potansiyel bir kafa karıştırıcı faktördür, çünkü görüntü sinyalinde gözlenen herhangi bir azalmanın fonksiyonel değişikliklerden mi yoksa atrofiden mi kaynaklandığı belirsiz hale gelebilir. Atrofi nörodejeneratif olmayan diğer patofizyolojik mekanizmaların (yaşlanma, kronik iskemi, postensefalit beyin hasarı, vb.) sonucu

olabileceğinden, bu potansiyel kafa karıştırıcı etki, taramanın son yorumunda dikkate alınmalıdır[14].

6. Bölgesel 18-F FDG konsantrasyonlarını etkileyebilecek hastalıkla ilgili olmayan biyolojik ve teknik faktörlerin etkisinin üstesinden gelmek için yoğunluk normalizasyonu (veya ölçeklendirme) gereklidir. Buna göre, ölçeklendirme, tüm beyne (orantılı veya global ortalama ölçekleme), belirli klinik durumlarda korunduğu bilinen önceden tanımlanmış referans bölgelere (yani beyincik, beyin sapı, pons, birincil sensorimotor korteks veya gri madde) veya veriye dayalı olarak normalize edilerek gerçekleştirilebilir. Altta yatan varsayım, kullanılan referans bölgenin, dikkatle değerlendirilmesi gereken hastalık veya yöntemden (MR-AC gibi) etkilenmediğidir. Otoimmün ensefalit hastaları gibi hem hipermetabolizma hem de hipometabolizma bölgeleri gösterebilen hastaları değerlendirirken yoğunluk normalizasyonu özellikle önemlidir. Genel olarak, beyin 18-F FDG PET semikantifikasyonu için yazılım kullanırken, kullanılan sayım oranı normalleştirme yaklaşımını dikkate almak zorunludur. Buna göre, her bir semikantifikasyon çıktısı, görsel okuma sonucu ile birlikte yorumlanmalıdır[14].
7. 3D-SSP (Neurostat®) ve istatistiksel parametrik haritalama (SPM) gibi ücretsiz yazılıma dayalı voksel tabanlı analitik yaklaşımlar, çeşitli klinik durumlarda bölgesel 18-F FDG alımının anormalliklerini gözlemciden bağımsız bir şekilde tanısal doğruluğu belirlemek ve geliştirmek için yaygın olarak kullanılmıştır. Başlangıçta, Neurostat bağımsız bir araç olarak

geliştirildi. SPM ise, önceden yalnızca Matlab ortamında çalışabilirken, 8. sürümden bu yana bağımsız bir araç olarak da mevcuttur[14].

2.2.2.1.1. Sık kullanılan semikantifikasyon yöntemleri

SPM: SPM (Statististical parametric mapping-istatistiksel parametrik haritalama) ücretsiz olduğu ve periyodik olarak güncellendiği için semikantifikasyon yöntemleri arasında muhtemelen en popüler olanıdır. SPM, orijinal olarak voksel bazlı grup karşılaştırmaları için tasarlanmıştır. Bununla birlikte, daha yakın yıllarda birkaç çalışma, görsel okumayı desteklemek için uygulanabilen tek denekli analiz için kullanımını doğrulamıştır. Demans için özelleştirilmiş bir 18-F FDG PET şablonu, dengeli bir oranda kontrol deneklerinden ve hastalardan oluşan 18-F FDG PET görüntüleri son yıllarda kullanıma sunulmuştur. Araç içine yerleştirilmiş normal bir kontrol grubunun olmaması, aracın klinik ortamda kullanımı için potansiyel bir sınırlamadır ve karşılaştırmalar yapmak için oluşturulmalıdır. Hem istatistiksel eşikler hem de referans bölge kullanıcı tarafından seçilmelidir. Kontrol grubunun değiştirilebilmesi duyarlılık ve özgüllük açısından bazı avantaj ve dezavantajları beraberinde getirir[14,19].

3D-SSP: 3D-SSP (Neurostat®) (Three-dimensional statistical surface projection) stereotaktik bir yüzey projeksiyon gösterimi sağlar. Bu araç özellikle tek denekli analiz için tasarlanmıştır ve araç içinde yerleşik bir kontrol grubu içerir Aynı zamanda bu yerleşik grubu bir lokal kontrol veri tabanıyla değiştirme imkanıda bulunur. Normalleştirme için farklı referans bölgeleri kullanarak sonuçları görüntüler ve kullanıcının farklı referans bölgelerinin nihai sonuçlar

üzerindeki etkisini değerlendirmesini sağlar. Bu yaklaşımda, 18F-FDG PET görüntülerindeki piksel değerleri, bir referans bölgenin (pons veya serebellum gibi) değerine normalleştirilir, orijinal görüntüler standart bir atlas beyin oryantasyonuna dönüştürülür ve denekler arasındaki beyinlerdeki bireysel anatomik farklılıklar anatomik normalizasyon ile minimize edilir[4,14].

Cortex-ID® ve MIMVista®, 3D-SSP haritalarını kullanan ticari yazılımlardan bazılarıdır. Bu yazılımlarda hem eşik değerleri hem referans bölgeler seçilebilir[14,20].

2.2.2.2. Sayısal değerlendirmede yapay zeka

Teknolojinin ilerlemesiyle daha fazla veri elde edilmekte, ancak elde edilen verilerin değerlendirilmesi zorlaşmaktadır. Bu sebeple bilginin kullanılması ve bir takım sonuçlar elde etmeyi kolaylaştırmak için yeni yaklaşımlar geliştirilmektedir. Bu yaklaşımlardan biri ise son zamanlarda daha bilinir hale gelen yapay zeka (artificial intelligence-AI) uygulamalarıdır. AI, minimum insan müdahalesi ile akıllı davranışı modellemek için bir bilgisayarın kullanımını ima eden genel bir terimdir ve farklı birçok alanda kullanımı vardır. Yapay zekanın tıpta uygulanmasının iki ana dalı vardır: sanal ve fiziksel. Sanal bileşen, deneyim yoluyla öğrenmeyi geliştiren matematiksel algoritmalarla temsil edilen Makine Öğrenimi (machine learning-ML) (derin öğrenme -deep learning(DL)- olarak da adlandırılır) ile temsil edilir[21].

ML algoritmaları, tıbbi görüntüleme alanında artan bir kullanım alanı bulmuş ve PET görüntüleme içindeki dijital biyobelirteçlerin analizinde çok sayıda

uygulama ortaya çıkmıştır. Nörodejeneratif hastalıklar ve onkoloji çalışmalarında AI kullanılması, nükleer tıp uzmanlarının PET taramalarını yorumlaması için gereken süreyi önemli ölçüde azaltma ve hastaları teşhis eden ve kişiselleştirilmiş tedavi rejimleri seçen doktorlara karar desteği sağlama potansiyeline sahiptir. İyi bilinen faydalarına rağmen, ML algritmalarının PET görüntü analizlerinde başarılı bir şekilde uygulanmadan önce çeşitli zorlukları içerdiği göz önünde bulundurulmalıdır[22].

Temelde iki tür ML algoritması vardır: denetimli (önceki örneklere dayalı sınıflandırma ve tahmin algoritmaları), denetimsiz (kalıp bulma yeteneği)[22].

Denetimli öğrenme, bir algoritmaya veya sinir ağına sağlanan bir veri setini içerir; bu, daha sonra giriş verilerini çıkış etiketlerine eşleyebilen matematiksel bir işlev bulmayı amaçlar, sonuçta belirli bir giriş değişkenleri seti ile istenen çıkış parametreleri arasındaki bağlantıyı eşler. Bu nedenle, algoritmaya yeterli sınıflandırma ve tahmin yetenekleri oluşturmak için uygun ve temsili bir tasarım alanı sağlanmalıdır. PET görüntüleme çalışmalarında kullanılan ML algoritmaları, tipik olarak yapay sinir ağlarını kullanarak denetimli öğrenme gerçekleştirir[22].

Denetimsiz öğrenmede, çıktısı bilinmeyen bir veri kümesine bir algoritma uygulanır. Denetimsiz algoritmalar için ortak bir hedef, bir veri seti içinde, örneğin, hakkında önceden bilgi verilmeyen bir hastalık ve hastalık olmayan durum arasında ayrım yapmak gibi ortak noktaları bulmaktır. Yaygın bir denetimsiz algoritma, K-araç kümeleme ve hiyerarşik kümeleme dahil olmak üzere veri kümelemeyi içerir[22].

ML algoritmalarının başarılı bir şekilde uygulanması için standartlaştırılmış radyomiks veri kümeleri gereklidir. Son yıllarda, Alzheimer Hastalığı

Nörogörüntüleme Girişimi (ADNI), Harvard Yaşlanma Beyin Çalışması (HABS), Avustralya Görüntüleme, Biyobelirteç ve Yaşam Tarzı Amiral Gemisi Çalışması gibi, AH'li hastaların PET beyin taramalarının kamuya açık standartlaştırılmış veritabanları derlenmiştir. Bu veritabanlarının çoğu, 18-F FDG için geliştirilmiş olup, yanı sıra amiloid plak görüntüleme ajanları, yani 11-C Pittsburgh B bileşiği (11-C PiB) ve FDA onaylı 18-F bağlı ajanlar içinde (18-F florbetapir, 18-F florbetaben, 18-F flutemetamol) kullanılabilmektedir[22].

ML kullanılarak beyin PET görüntülerinin eldesi ve rekonstrüksiyonunda bazı konularda iyileştirmeler sağlamıştır. Bunlardan ilki foton atenüasyon düzeltmesidir. Bir ortam aracılığıyla foton akış yoğunluğunun kaybı olarak tanımlanan foton atenüasyonu, yüksek çözünürlüklü PET görüntüleri elde edilirken önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir. Atenüasyon tipik olarak, tespitten önce fotonun vücut dokusu içindeki etkileşimi gibi kaçınılmaz faktörlerden kaynaklanır. Bu çoğu zaman görüntü çözünürlüğünün kaybolmasına, artefaktların oluşmasına ve görüntülerin bozulmasına neden olur ve özellikle vücut kitle indeksi yüksek olan bireyler için bir sorundur. atenüasyon düzeltme girişimleri, veriler toplandıktan sonra görüntü işleme aşamasında meydana gelen atenüasyon haritalarının oluşturulması yoluyla kişiselleştirilmiş bir temelde yapılır. Atenüasyon haritaları, kemiğin neden olduğu zayıflamayı hesaba katabileceğinden, eşlik eden bir BT taramasının görüntülerinden ölçeklendirme kullanılarak en doğru şekilde oluşturulur. Bu, kemik ve hava arasındaki sinyal kontrastının olmaması nedeniyle MR taramalarında mümkün değildir. Bu nedenle, foton zayıflamasının doğrudan bir ölçüsü kaydedilmediğinden, PET/MR taramaları veya tek başına

görüntülenen PET için doğru atenüasyon haritaları elde etmek zordur. Hatalı bir MR tabanlı atenüasyon düzeltmesi (MR-AC), tümörlerin kemiğe yakınlığına bağlı olarak kanserli hastalarda radyofarmasotik miktarının büyük ölçüde eksik tahmin edilmesine neden olabilir. BT kullanımı tüm bireyler için, örneğin pediatrik hastalar için uygun olmayabileceğinden, son çalışmalar, giriş modaliteleri olarak yalnızca PET/MR verilerinden veya yalnızca PET'ten doğru atenüasyon haritaları elde etmek amacıyla, AC sorununu ele almak için ML algoritmalarını kullanmıştır[22].

Liu ve meslektaşları, BT gibi ayrı bir anatomik görüntüden girdi olmaksızın PET görüntüsü ile AC sürecini otomatikleştirmek için bir ML algoritması (DeepAC) geliştirdi. Model ilk olarak 18-F FDG PET/BT veri kümeleri kullanılarak eğitildi. Bu, daha sonra, yalnızca atenüasyon haritası oluşturmak için kullanılan düzeltilmemiş 18-F FDG görüntülerinden sürekli olarak "sözde-CT" görüntülerinin üretilmesine ve optimizasyonuna izin verdi. DeepAC tarafından oluşturulan atenüasyon düzeltmeli 18-F FDG görüntüsünün, %1'den az ortalama hatalarla nicel olarak doğru olduğu bulundu[23].

Bir diğer ML alanı PET görüntü rekonstruksiyonudur. Bu alanda yapılan ML algoritmaları sayesinde daha hızlı rekonstrüksiyon yapılabilmekte ve bu konuda gereken maliyeti azaltmaktadır. Ham veri kümelerinden oluşturulan PET görüntülerinin çözünürlüğünü iyileştirmek için PET görüntü rekonstrüksiyon aşamasında da yapay sinir ağları kullanılmıştır ve bu sayede sinyal-gürültü oranında iyileştirmeler elde edilebilmektedir[22]. Liu ve meslektaşlarının geliştirdiği girdi olarak PET/MR verilerini kullanan 3U-Net algoritması ile sinyal-gürültü oranında,

yalnızca girdi olarak PET verilerini kullanan ve PET/MR kullanarak geliştirilen 1U-Net algoritmalarına göre daha anlamı iyileştirmeler elde edilmiştir[24].

Bir diğer ML uygulama alanı uzaysal normalizasyondur. Beyin görüntülerinin uzamsal normalizasyonu, yani beyin görüntülerinin Talairach veya MNI koordinatları gibi standart bir anatomik uzaya formatlanması, PET beyin görüntülerinin standardizasyonuna büyük ölçüde yardımcı olur. Standart bir anatomik boşluğa dönüştürüldüğünde bir PET görüntüsünün önceden tanımlanmış belirli bölgeleri içindeki aktivite, doğal uzayda analiz edilen bir görüntüye göre daha güvenilir bir şekilde ölçülebilir. Beyin PET görüntülerinin doğru uzaysal normalizasyonu, eşlik eden MR taramalarından elde edilen veriler kullanılarak en güvenilir şekilde gerçekleştirilir; bu nedenle, MR olmadan doğru bir uzaysal normalizasyonlu amiloid PET görüntüsü elde etmek bir zorluk olmaya devam etmektedir. Kang ve meslektaşlarının AH, HBB ve sağlıklı kontrol grubundan oluşan 681 hasta veri setini kullanan konvolüsyonel eğitim rejimi algoritması geliştirdi. Bu eğitim rejimi, eşlik eden MR verilerinden oluşturulan uzaysal normalizasyon tarafından elde edilen dönüşüm parametreleri göz önüne alındığında, uzaysal olarak normalleştirilmiş bir PET görüntüsü üretti. Sonuç olarak, doğal uzayda girilen bir PET görüntüsü verildiğinde, sinir ağı, MR verisi kullanmadan doğru uzaysal normalizasyon elde etmek için bireysel olarak uyarlanabilir bir amiloid PET şablonu oluşturabildi. ML yönteminin, ortalama bir amiloid PET şablonu kullanıldığında uzaysal normalizasyon hatasını azalttığı bulundu[22,25].

Ayrıca standart bir PET çekimi sırasında radyofarmasotikten kaynaklanan herhangi bir farmakolojik etki beklenmese bile radyasyon maruziyeti ciddi bir endişe kaynağıdır. Bu nedenle özellikle pediatrik grupta doz azaltılmasına gidilebilir, ancak düşük dozla elde edilen görüntülerde gürültü oranı çok fazladır, bu da verilerden nitel ve/veya nicel sonuçlar çıkarmayı zorlaştırır. Bu amaçla, görüntünün tanısal kalitesinden ödün vermeden PET/MR görüntüleme için azaltılmış radyofarmasotik miktarlarına izin verecek ML yöntemlerinin geliştirilmesi için çaba gösterilmiştir. Bu zorluğun üstesinden gelmek için ML algoritmalarının uygulanması, tam doz bir görüntüden elde edilen PET verilerinin bir kısmı ile düşük bir dozu simüle eder. ML yöntemi daha sonra girdi olarak yalnızca düşük dozaj verilerini kullanarak tam dozun görüntülerini tahmin eder. Chen ve meslektaşları eş zamanlı olarak elde edilen PET/MR görüntüleme modalitelerinden amiloid izleyici 18-F florbetapeni kullanarak elde edilen yüzlerce PET veri taramasını analiz etti, böylece tam MR veri setini kullanırken düşük dozlu bir PET çekimini simüle etti. Daha sonra, deneysel PET/MR'ı referans standart olarak kullanarak tam doz PET görüntüsünü tahmin etmek için ML yöntemleri kullanıldı. Simüle edilmiş tam doz PET görüntüsünün, deneysel olarak elde edilen tam doz görüntüsünü tatmin edici bir şekilde yeniden ürettiği bulundu[26].

Bir diğer AI uygulaması olan veri madenciliği ise büyük ölçekli veriler arasından ‘değeri olan’ bir bilgiyi elde etme işidir. Bu sayede veriler arasındaki ilişkileri ortaya koymak ve gerektiğinde ileriye yönelik kestirimlerde de bulunmak mümkün görülmektedir. Bunun anlamı, veri madenciliği bir kurumda üretilen tüm verilerin belirli yöntemler kullanarak var olan ya da gelecekte ortaya çıkabilecek

gizli bilgiyi su yüzüne çıkarma süreci olarak değerlendirilebilir. Bu açıdan bakıldığında, veri madenciliği işinin kurumların karar destek sistemleri için önemli bir yere sahip olabileceği söylenebilir[27].

Veri madenciliği alt uygulaması olan kümeleme ise veri işlemek için en sık kullanılan algoritmalardan biridir. Örneklerin nitelikleri arasındaki uzaklık ve benzerlik fikrine dayanır. Verinin kendi içindeki benzerliklerin göz önüne alınarak gruplandırılması işlemidir. Bu işlem yapılırken çok sayıda kümeleme yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemler, değişkenler arasındaki benzerliklerden ya da farklılıklardan yararlanarak bir kümeyi alt kümelere ayırmakta kullanılır. Son zamanlarda, çeşitli kümeleme algoritmaları geliştirilmiştir: hiyerarşik kümeleme, bölümlü kümeleme, model tabanlı kümeleme, ızgara tabanlı kümeleme ve yoğunluk tabanlı kümeleme. Her bir algoritma farklı optimizasyon yöntemi uygular[28,29]. Matias-Guiu ve meslektaşlarının yaptığı kümeleme analizinde 18-F FDG PET'in, PPA'nın sınıflandırılmasını iyileştirmeye katkı sağladığını belirtmişlerdir ve bu çalışma nörodejeneratif bozukluklarda yeni anlayışlar sağlayabilecek beyin metabolizması analizinde kümeleme için hesaplama yöntemlerinin uygulanabilirliğini önermektedir[28].

2.3. Nörodejeneratif Hastalıklar

Nörodejenerasyon, nöronların yapısal ve fonksiyonel olarak işlevlerini yitirmeye başlayıp, nöron ölümüyle son bulan, ilerleyici şekilde devam eden bozuklukları tanımlar. Nörodejeneratif hastalıklar (NH) ise, metabolik veya toksik

bozukluklar nedeniyle seçici olarak hassas nöron gruplarının ilerleyici kaybı ile karakterize edilen hastalık sınıfıdır[30].

Nörodejeneratif hastalık, dünya çapında, özellikle yaşlılarda yaygın ve büyüyen bir mortalite ve morbidite nedenidir. Nörodejeneratif bozukluklar, sıklıkla birbiriyle örtüşen özelliklere sahip olmalarına rağmen, klinik görünümleri ve altta yatan fizyolojileri açısından heterojendir. Teşhis doğruluğu, daha güvenilir prognoz izlemine izin verdiği ve sıklıkla spesifik tedavi ve yönetime rehberlik ettiği için kritik öneme sahiptir[31].

Nörodejeneratif hastalık etyolojisinde birçok faktör yer alır. Birçok nörodejeneratif hastalık nöronal bağlantılara, nöronal esnekliğe ve hücre ölümü sinyal yolaklarına olumsuz etki eden yanlış katlanmış proteinlerin toplanmasıyla karakterize edilebilir. Alzheimer hastalığında amiloid-β (Aβ) ve tau proteinleri bu yanlış katlanmış proteinlerden bazılarıdır[32]. Ayrıca nöroinflamasyonda bir diğer etyolojik faktör olarak karşımıza çıkar. Nöroinflamasyonda sitokinlerin ve reaktif oksijen türlerinin salınımı dahil proinflamatuar fonksiyonlar, sağlıklı nöronlara zarar vererek sinaptik fonksiyon bozukluğuna, sinaps kaybına ve nöronal ölüme neden olabilir[33].

Nörodejeneratif hastalıklar birincil klinik özelliklere (örneğin demans, parkinsonizm veya motor nöron hastalığı), nörodejenerasyonun anatomik dağılımına (örneğin frontotemporal dejenerasyonlar, ekstrapiramidal bozukluklar veya spinoserebellar dejenerasyonlar) veya temel moleküler anormalliğe göre sınıflandırılabilir[31].

Nörodejeneratif hastalıklarda erken belirtilere odaklanırken klinik özelliklere göre klasifikasyon önemlidir. Klinik belirtilerin kombinasyonları bazen erken bir özellik olarak ve sıklıkla hastalığın ilerlemesi sırasında gözlenebilir[34]. Anatomik tutulum bölgesine bağlı olarak klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır.

1. Bilişsel gerileme, demans ve üst düzey beyin işlevlerinde değişiklikler ile ilgili anatomik yapılar; hipokampus, entorinal korteks, limbik sistem ve neokortikal alanları içerir.

2. Hareket bozuklukları, serebellar disfonksiyonla ilgili semptomları veya üst ve alt motor nöronların tutulumunu içerir. Hareket bozukluklarında rol oynayan en önemli anatomik bölgeler bazal ganglionlar, talamus, beyin sapı çekirdekleri, serebellar korteks ve çekirdekler, motor kortikal alanlar ve medulla spinalisin alt motor nöronlarıdır[34].

2.4.Majör Nörodejeneratif Hastalıklar

2.4.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH), dünya genelindeki tüm demans vakalarının %60-80'inden sorumlu olan nörodejeneratif bir hastalıktır. Son epidemiyolojik veriler, 2018'de her yaştan yaklaşık 5,7 milyon Amerikalı vatandaşın AH ile yaşadığını, 2050 yılına kadar AH'dan etkilenen nüfusun 13,8 milyona ulaşacağı tahmin edilemektedir. 2015'te Avrupa'da ise 10,5 milyon insanın demanstan muzdarip olduğunu göstermektedir[35]. Türkiye'de ise 600.000 kişinin AH ile mücadele ettiği düşünülmektedir[36].

Alzheimer hastalığının etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir, ancak birçok nörodejeneratif hastalıkta olduğu gibi genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Yaş, genetik yatkınlık ve aile öyküsü, kafa travması, düşük eğitim düzeyi, bazı nörotoksinler, vasküler faktörler AH gelişiminde etkisi olduğu savunulan bazı parametrelerdir[37]. Ancak apolipoprotein-E (APOE) geni, sporadik AH'da ana risk ve duyarlılık faktörüdür. APOE-ε4 allelleri hızlandırılmış amiloid β plakları birikimi, daha erken başlangıç ve daha yüksek oranda AH semptomları geliştirme riski ile ilişkilidir[38].

AH patofizyolojisinde temel olarak iki protein abnormalitesi bulunur. Bunlardan ilki ekstraselüler matrikste biriken amiloid β plakları ve intraselüler alanda biriken hiperfosforile tau proteinlerinden oluşan nörofibriller demetlerdir. Her iki proteinopati oksidatif stresi, mikrovasküler disfonksiyonu ve kan-beyin bariyerinin bozulmasını tetikler ve beyinde enflamatuar bir yanıtın aktivasyonunu uyarır, sonuçta nöronal hasar ve bunun sonucunda nörodejenerasyona neden olur [39].

Klinik olarak tipik AH, günlük yaşam aktivitesini etkileyecek şekilde kısa süreli bellekte bozulma ile karakterize edilirken, zamanla tabloya dil, yönelim, yargılama, yürütme işlevleri, davranış değişiklikleri gibi diğer bilişsel alanlarda kötüleşme ve en son motor fonksiyonlarda bozulma eşlik eder[35]. AH'da tipik olarak ilk başlayan semptom yavaş ve sinsi seyirli unutkanlıktır(amnezi). Limbik ya da hipokampal tip olarak adlandırılan bu unutkanlığın en büyük özelliği yeni bilgilerin kaydedilmesinde ortaya çıkan sorunlardır ve tipik olarak bellekte geriye doğru bir yıkım vardır. En son öğrenilen bilgiler ilk önce unutulurken, mental gelişim

sırasında ilk öğrenilen bilgiler en son unutulurlar. Bu amnezi modeli mezial temporal yapıların etkilenmesi ile ilişkilidir. Hipokampal/parahipokampal yapıların dışında mevcut olan diğer bellek türleri (örneğin prosedürel bellek) genellikle AH'da korunur [40].

2.4.1.1. Alzheimer Hastalığında Tanı

Alzheimer hastalığında altın standart tanı yöntemi histopatolojik inceleme ile konur. Ancak postmortem çok sınırlı sayıda hastaya yapılması mümkün olduğundan, bu hastalar çoğunlukla klinik olarak tanı almaktadır. Bu hastaların ayrıntılı anamnezlerinin alınması, klinik bazı testler ile değerlendirilmesi, bazı laboratuvar testleri yapılması ve gerekirse görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir[41].

Aşağıda Ulusal Yaşlanma Enstitüsü-Alzheimer Derneği'nin (The National Institute on Aging and Alzheimer's Association- NIA-AAS) AH tanı kriterlerini içeren tablo eklenmiştir[42]:

Tablo 2. Alzheimer hastalığı klinik tanı kriterleri[31,42]

I.Olası AH demansı (temel klinik kriterler)

1. Demas kriterlerini karşılamak için aşağıdaki özelliklerin sağlanması gerekir:

A. Klinik bulguların sinsi bir şekilde başlaması, aylar yıllar içinde giderek artması

B. Kognisyonun hasta yakını bildirimi veya gözlemler ile aşikar bir şekilde kötüleştiğinin görülmesi

C. Anamnez ve muayenede ilk ve en belirgin bilişsel eksiklikler aşağıdakilerden biridir:

i. Amnestik form: Öğrenme ve hatırlamada bozulma, diğer bilişsel alanlarda eksiklikler mevcut olmalı

ii.Non-amnestik formlar

1. Dil formu: Kelime bulma eksiklikleri, diğer alanlardaki eksiklikler mevcut olmalı

2. Görsel-mekansal form: mekansal biliş-nesne agnozisi, yüz tanıma, eş zamanlı agnozi ve aleksi, diğer alanlardaki eksiklikler mevcut olmalı

3. Yürütücü işlev bozukluğu: Bozulmuş muhakeme, yargılama ve problem çözme, diğer alanlarda eksiklikler mevcut olmalı

D. Aşağıdaki durumlarda Muhtemel Alzheimer Hastalığı tanısı konulmamalıdır:

a. Kognitif bozukluk ile zamansal ilişki gösteren inme olması veya geniş ve birden çok infarkt olması veya yaygın ak madde bozukluğu olması

b. Lewy cisimcikli demansın çekirdek bulgularının olması,

c. Davranışsal varyant Frontotemporal demansın ana bulgularının olması

d. Semantik demans veya tutuk afazinin ana bulgularının olması

e. Kognisyonu kötüleştirebilecek başka aktif bir nörolojik veya nörolojik olmayan bir hastalık veya ilaç kullanımı

II.Belgelenmiş klinik kötüleşme ile olası AH tanısı

1. Temel klinik kriterleri karşılamalı ve

2. Bilgi verenlere ve bilişsel testlere (resmi nöropsikolojik değerlendirme veya standart zihinsel durum muayeneleri) dayalı sonraki değerlendirmede kötüleşme kanıtı olmalı

III. AH genetik mutasyonunun taşıyıcısında olası AH demansı

1. Temel klinik kriterleri karşılamalı ve

2. ApoE e4 haricinde bilinen bir patojenik mutasyon olması (APP, PSE1 veya PSEN2)

IV. AH patofizyolojik sürecinin kanıtı ile olası AH demansı

1. Temel klinik kriterleri karşılamalı ve

2. Aşağıdaki biyobelirteç verilerine sahip olmalı:

Yüksek olasılıklı

a. pozitif amiloid (PET/BOS-Beyin Omirilik Sıvısı) ve pozitif BOS tau, FDG PET ya da yapısal MRG

Orta olasılıklı

a. PET/BOS'ta amiloid yok, çelişkili ya da sonuç belirsiz ise pozitif BOS tau, FDG PET ya da yapısal MRG

b. pozitif PET/BOS'ta amiloid olmayan ve çelişkili veya belirsiz BOS tau, FDG PET veya yapısal MRG

Bilgilendiri olmayan

c. olmayan, çelişkili veya belirsiz amiloid (PET veya BOS) ve olmayan, çelişkili veya belirsiz BOS tau, FDG-PET veya yapısal MRG

V. Muhtemel AH tanısı (temel klinik kriterler)

Atipik: AH için temel klinik kriterleri karşılar, ancak ani bir başlangıcı vardır veya yetersiz tarihsel ayrıntı veya nesnel bilişsel belgeleme veya ilerleyici kötüleşme gösterir

Etiyolojik olarak miks form: AH için temel kriterleri karşılar, ancak

a. serebrovasküler hastalık,

b. demansın kendisinden başka LCD özellikleri,

c. kognisyon üzerinde bilinen etkileri olan başka bir nörolojik hastalık veya tıbbi durumun kanıtı vardır.

VI. AH patofizyolojik sürecinin kanıtı ile muhtemel AH tanısı

1. **Atipik klinik prezentasyon ve**
2. **Aşağıdaki biyobelirteç verileri**

Yüksek olasılık (ancak ikinci etiyoloji hariç):

a. pozitif amiloid (PET veya BOS) ve pozitif BOS tau, FDG-PET veya yapısal MRG

Bilgilendirici olmayan

a. Olmayan, çelişkili veya belirsiz amiloid (PET veya BOS) ve olmayan, çelişkili veya belirsiz BOS tau, FDG-PET veya yapısal MRG

AH'ın atipik klinik formları, mezial temporal alanların dışında, yani posterior parietooksipital, frontal, motor ve dil alanlarındaki disfonksiyonu yansıtan varyantları içerir. Posterior baskın sendromlar (posterior kortikal atrofi-PKA dahil), görsel algı kusurları olan bir oksipitotemporal varyantı içerir. Frontal varyant,

davranış değişiklikleri (örneğin, ilgisizlik, disinhibisyon) ve/veya yürütücü ve bilişsel işlev bozukluğu ile kendini gösterir. Genellikle birincil ilerleyici afazinin lögopenik varyantı (lvPPA) olarak adlandırılan dil varyantı, temel olarak konuşma güçlükleri, semantik bilgi ve motor konuşma programlarının korunmasıyla birlikte bozulmuş cümle tekrarı ile kendini gösterir. AH ayrıca kortikobazal sendrom (KBS) olarak da ortaya çıkabilir[31].

AH'da görüntülemede başlıca iki yöntem yer alır; bunlardan ilki yapısal MRG, diğeri ise PET görüntülemedir. Yapısal MRG'de hipokampusta atrofi[35,43] ve bilateral mezial temporal, lateral temporoparietal ve posterior singulat/prekuneus kortekslerin tutulumu gözlenir[44]. Ancak en karakteristik bulgu mezial temporal atrofidir ve atrofinin derecesi nörofibriller demetlerin yoğunluğu ve hastalığın şiddeti ile orantılıdır[45].

PET görüntüleme; 18-F FDG PET, amiloid PET, tau PET ve nöroenlamasyonu gösteren PET ajanları ile yapılan çalışmalar olmak üzere dört grupta toplanabilir[35].

18-F FDG PET, beyindeki metabolik aktiviteyi yansıtan önemli bir görüntüleme yöntemidir. Bu modalitede metabolizmanın azaldığı alanlarda 18-F FDG alımı azalmış olarak dikkati çekmektedir. Özellikle posterior singulat girus, hipokampus, medial temporal yapılar ve paryetotemporal alanlarda azalmış 18-F FDG tutulumu paterni AH ve hafif bilişsel bozukluk (HBB) için tipiktir ve zamanla hastalık ilerledikçe hipometabolizma tüm kortekse yayılır. Ancak serebellum, vizüel ve primer motor korteks ve bazal ganglia daha az etkilenir [46,47].

Amiloid PET görüntülemede farklı ajanlar kullanılır. Asıl amaç gri cevherde biriken amiloid yükünü(amiloid β) non-invaziv şekilde görüntülemektir. Bu inceleme için farklı radyofarmasotik (RF) ajanlar kullanılmaktadır. 11C-Pittsburgh Bileşik B (PiB), 18-F Florbetapir, 18-F Florbetaben ve 18-F Flutemetamol amiloid PET için kullanılan RF maddelerdir. PET taramaları görsel olarak değerlendirildiğinde, özellikle frontal, singulat, parietal ve lateral temporal korteklerde, AH olan hastalarda kortikal RF tutulumu, sağlıklı kontrollere göre genellikle daha yüksektir. Amiloid β görüntülemenin temel kullanımı, demansın atipik semptomları olan hastalarda ayırıcı tanıyı kolaylaştırmaktır[48].

Tau görüntüleme, nörodejeneratif proteinopatilerin erken tespitinde en son yeniliktir. Son birkaç yılda, bir dizi birinci nesil tau PET ajanı geliştirilmiştir. 18F-Flortaucipir, 18F-THK5351, 18F-THK5317 ve 11C-PBB3 araştırma çalışmalarında yaygın olarak kullanılmış ancak henüz klinik olarak kullanılmamıştır[49].

Nöroenflamasyon, merkezi sinir sisteminin enfeksiyonlar, vasküler lezyonlar, travma ve anormal protein agregatlarının varlığı gibi bir nöronal hasara karşı doğuştan gelen enflamatuar tepkisini ifade eder. Son on yılda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, nörodejeneratif hastalıklarda ve özellikle AH'da, nöroenflamasyonun sadece amiloid β ve tau anormalliklerine ikincil bir epifenomen olmadığını, aynı zamanda hastalık patofizyolojisinin önemli bir parçası olduğunu göstermektedir. Beyindeki enflamatuar yanıtın hücresel oyuncuları öncelikle mikroglia ve astrositlerdir. Mikroglia aktivasyonu ve reaktif astrositoz, PET görüntüleme kullanılarak in vivo olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle,

nöroenflamasyonun in vivo tespiti, AH patolojisinde immün yanıtın rolünü daha da netleştirmek ve nöroenflamasyonu hedef alan yeni tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için yararlı bir araç olabilir. 11 C-PK11195, 18 F-DPA-714, 11 C-deuterium-L deprenyl-11 C-DED, 11 C-deprenyl-D2 nöroenflamasyonu göstermek amacı ile kullanılan bazı RF ajanlardır[35,50].

2.4.2. Hafif Bilişsel Bozukluk

Hafif bilişsel bozukluk (HBB), normal kognisyon durumu ile demans arasında bir geçişi ifade eder. Amnestik ve non-amnestik gibi alt tipleri mevcuttur ve amnestik tip HBB tanısı olan hastaların bir kısmı, AH için prodromal dönem olarak kabul edilebilir. HBB etyolojisinde dejeneratif, vasküler, psikiyatrik(depresyon), ilaç kullanımı gibi farklı faktörler yer alır[51].

HBB tanısında öncelikle ayrıntılı öykü önemli yer tutar, sonrasında zihinsel durum muayenesi ile bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi gerekir. Zihinsel durum muayenesi için Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA) veya Mini Mental Durum Testi (MMSE) kullanılabilir. Yine nöropsikolojik testler kullanılabilir[52]. Ancak bu değerlendirmeler tanı koymak için çoğunlukla yetersiz kalabilir. Bu durumda BOS analizi, MRG, 18-F FDG PET ve amiloid PET incelemeleri tanıyı netleştirmede oldukça faydalıdır[53].

2.4.3. Frontotemporal Demans

Frontotemporal demans (FTD), FTD, ağırlıklı olarak frontal ve anterior temporal loblar, insular korteks ve subkortikal yapılardaki nörodejenerasyondan kaynaklanan bir grup heterojen klinik sendromu kapsayan bir terimdir. Duygu ve

davranış, dil ve motor becerilerdeki erken değişiklikler FTD'nin ayırt edici özellikleridir ve yukarıda bahsedilen yapılardaki işlev bozukluğunu yansıtır. FTD spektrumundaki klinik olarak tanımlanmış temel sendromlar, davranışsal varyant FTD (bvFTD) ve primer progresif afaziyi (PPA) içerir; bunlardan ikincisi üç farklı varyant içerir: semantik (svPPA), non-fluent/agrammatik (nfvPPA) ve logopenik (lvPPA)[54].

FTD, 65 yaşından önce başlayan erken başlangıçlı demansın yaygın nedenlerindendir. Tipik olarak orta yaşlı bireylerde (ortalama yaş 56) tanı konulur. FTD insidansı 1-17/100 000 olarak karşımıza çıkar[31].

Frontotemporal lober dejenerasyon (FTLD), frontal ve/veya temporal lobların dejenerasyonuna neden olan bu heterojen nöropatolojik oluşumları ifade eder. FTLD, altta yatan nörodejeneratif süreci tanımlamak için kullanılan nöropatolojik bir terimdir, FTD terimi ise klinik sendromları tanımlar[55]. FTLD ile ilişkili genel patolojik değişiklikler, mikroskobik olarak nöron hücre ölümü, mikrovakuolizasyon, şişmiş nöronlar, beyaz cevher miyelin kaybı ve etkilenen bölgelerde glioz olarak kendini gösteren, dil ve davranış düzenlemesini destekleyen kortikal ve subkortikal ağlardaki fokal atrofiyi içerir[31].

FTLD, nöronlar ve glia içindeki protein agregatlarının/inklüzyonlarının birikmesiyle ilişkilidir ve bu agregatların özel moleküler bileşimi, hastalığın patolojik alt tiplerini tanımlamak için kullanılır. Bu agregatlar arasında tau (FTLD-tau), transactive response DNA-binding protein 43 kDa (FTLD-TDP), fused in sarcoma protein (FTLD-FUS) gibi yapılar bulunur[56].

FTD'lı hastaların yaklaşık %40'ında birinci derece demans öyküsü olan akraba bulunur ve vakaların %15'inde otozomal dominant geçişi düşündüren bir aile öyküsü vardır. Bu genetik vakaların çoğu, üç gendeki mutasyonla açıklanmaktadır: MAPT, C9ORF72 ve granülin (GRN)[56].

Davranışsal varyant FTD (bvFTD), temel FTD sendromları içinde en sık görülenidir ve klinik olarak davranış, kişilik, duygu ve yürütücü işlevlerde erken değişikliklerle karakterize edilir[57]. Tanı kriterleri tablo 3'te verilmiştir.

PPA, FTD spektrumunda temel bir klinik fenotiptir ve klinik olarak, günlük yaşamı engelleyen nörodejenerasyonun neden olduğu ilerleyici dil fonksiyonunun kaybı mevcuttur. Dil problemleri, hastalığın erken evrelerinde engelliliğin en erken ve birincil nedeni olmalıdır. PPA'nın iyi tanımlanmış üç alt tipi vardır: semantik (svPPA), non-fluent/agrammatik (nfvPPA) ve logopenik (lvPPA). Alt tiplerin her biri dil sisteminin farklı yönlerindeki işlev bozukluğunu yansıtır[58].

svPPA, semptomatik olarak semantik (anlamsal) bilginin bozulmasıyla karakterize edilir. Bu kişiler yüz yüze adlandırma, kelime anlama, nesne bilgisi bozulur, ancak konuşurken akıcılık, tekrarlama ve dilbilgisi karakteristik olarak korunur. Bu sendromun sol ön temporal lob ve bağlantılarındaki işlev bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir[58]. Yapısal MRG tipik olarak, özellikle alt temporal girus boyunca ön temporal lober atrofi gösterir ve 18-F FDG PET bu anatomik bölgelerde hipometabolizma dikkati çeker[58].

nfvPPA, Broca afazisine benzer şekilde, motor konuşma üretimi ve gramer yapısındaki ilerleyici hatalarla karakterizedir. nfvPPA genellikle artikülatör

plandaki hatalarla birlikte yavaş, zahmetli konuşma (yani konuşma apraksisi) sunar. Agrammatizm, tek kelimelerin nispeten korunmuş bir şekilde anlaşılmasıyla cümleleri anlamada zorluk olarak kendini gösterir. MRG' de sol posterior frontoinsular atrofi ve PET'te bu alanda hipometabolizma izlenir[58].

lvPPA, kelime bulma ve cümle tekrarında bozukluklar ile karakterizedir. Konuşma genellikle yavaştır ve kelime bulma duraklamalarıyla kesintiye uğrar ve nfvPPA'nın aksine, dilbilgisi yapıları, prozodi ve artikülatör konuşma sesleri (diksiyon) büyük ölçüde bozulmadan kalır. Benzer sesli kelime kullanımı sık görülür. MRG' de sol temporoparyetal bölgede atrofi ve PET'te bu alanda hipometabolizma dikkati çeker[58].

Tablo 3. bv FTD tanı kriterleri[57]

I. Nörodejeneratif hastalık

bvFTD kriterlerini karşılamak için aşağıdaki belirti mevcut olmalıdır

A. Gözlem veya geçmişle (bilgili bir bilgi kaynağı tarafından sağlanan şekilde) davranış ve/veya bilişte ilerleyici bozulma gösterir.

II. Muhtemel bvFTD

Kriterleri karşılamak için aşağıdaki davranışsal/bilişsel belirtilerden (A–F) üçünün mevcut olması gerekir. Tespit, semptomların tek veya nadir olaylardan ziyade kalıcı veya tekrarlayıcı olmasını gerektirir.

A. Erken* davranışsal disinhibisyon [aşağıdaki semptomlardan biri mevcut olmalıdır]:

A.1. Sosyal olarak uygunsuz davranış

.2. Görgü veya terbiye kaybı

A.3. Dürtüsel, aceleci veya dikkatsiz hareketler

B. Erken ilgisizlik veya atalet (aşağıdaki semptomlardan biri mevcut olmalıdır):

.1. ilgisizlik

B.2. Eylemsizlik

C. Erken sempati veya empati kaybı (aşağıdaki semptomlardan biri mevcut olmalıdır):

C.1. Diğer insanların ihtiyaç ve duygularına verilen tepkinin azalması

C.2. Azalmış sosyal ilgi, karşılıklı ilişki veya kişisel sıcaklık

D. Erken perseveratif, basmakalıp veya kompulsif/ritüelist davranış (aşağıdaki semptomlardan biri mevcut olmalıdır):

D.1. Basit tekrarlayan hareketler

D.2. Karmaşık, zorlayıcı veya ritüel davranışlar

D.3. Konuşmanın stereotipi

E. Hiperoralite ve diyet değişiklikleri (aşağıdaki semptomlardan biri mevcut olmalıdır):

E.1. Değişen yemek tercihleri

E.2. Aşırı yeme, artan alkol veya sigara tüketimi

E.3. Yenmeyen nesnelerin sözlü olarak keşfedilmesi veya tüketilmesi

F. Nöropsikolojik profil: Göreceli bellek tasarrufu ve görsel-uzaysal işlevler ile yürütücü/kuşak eksiklikleri (aşağıdaki semptomların tümü mevcut olmalıdır):

F.1. Yürütme görevlerindeki eksiklikler

F.2. Epizodik belleğin göreli olarak korunması

F.3. Görsel-uzaysal becerilerin göreceli olarak korunması

III. Olası bvFTD

Kriterleri karşılamak için aşağıdaki semptomların tümü (A–C) mevcut olmalıdır.

A. Muhtemel bvFTD kriterlerini karşılar

B. Önemli işlevsel kötüleşme sergiler (bakıcı raporuyla veya Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği veya İşlevsel Faaliyetler Anketi puanlarıyla kanıtlandığı gibi)

C. bvFTD ile tutarlı görüntüleme sonuçları (aşağıdaki maddelerden biri mevcut olmalıdır):

C.1. MRG veya BT'de anterior ve/veya anterior temporal atrofi

C.2. PET veya SPECT'te anterior ve/veya anterior temporal hipoperfüzyon veya hipometabolizma

IV. Kesin FTLD patolojisi olan davranışsal varyant FTD

Kriterleri karşılamak için A kriteri mevcut olmalı ve beraberinde B veya C kriterinden biri mevcut olmalıdır.

Muhtemel veya olası bvFTD kriterlerini karşılar

B. Biyopsi veya ölüm sonrası FTLD'nin histopatolojik kanıtı

C. Bilinen bir patojenik mutasyonun varlığı

V. bvFTD için dışlama kriterleri

Herhangi bir bvFTD teşhisi için A ve B kriterleri olumsuz yanıtlanmalıdır. Kriter C, olası bvFTD için pozitif olabilir, ancak olası bvFTD için negatif olmalıdır.

A. Eksiklik modeli, diğer dejeneratif olmayan sinir sistemi veya tıbbi bozukluklarla daha iyi açıklanır

B. Davranış bozukluğu, bir psikiyatrik tanı ile daha iyi açıklanır

C. Alzheimer hastalığı veya diğer nörodejeneratif süreci güçlü bir şekilde gösteren biyobelirteçler

2.4.4. Progresif Supranükleer Palsi

Progresif Supranükleer Palsi (PSP) sendromunun ortalama başlangıç yaşı 63 olmakla birlikte, 40 yaşından önce nadiren görünür. Prevalansı 1.4-6.9/100 000 arasında değişir. Semptomlar ortaya çıktıktan sonra ortalama sağkalım yaklaşık 6.9 yıldır. PSP sendromunun klasik formu olan Steele –Richardson–Olszewski sendromu (yani Richardson sendromu), diğer PSP varyantlarından (örn, PSP Parkinson'u) daha hızlı ilerleyicidir[59].

PSP/Richardson sendromu klinik olarak genellikle postural insitabilite, supranükleer bakış paralizisi ve frontal demans ile birlikte olan akinetik rijit bir sendromdur. Eşlik eden özellikler arasında erken disfaji ve dizartri, simetrik akinezi veya rijidite (distalden çok proksimal), anormal boyun duruşu (tipik olarak retrokollis) ve dopamin replasmanına zayıf yanıt bulunur. Belirgin bilişsel ve davranışsal değişiklikler sıklıkla yukarıda tanımlanan motor sendroma eşlik eder[59].

PSP tanı kriterleri tablo 4'te belirtilmiştir.

Patolojik olarak, PSP bazal gangliyonlar, subtalamus ve beyin sapı içindeki atrofi ile ilişkilidir ve mikroskobik olarak yoğun fibriler dört tekrarlı tau (4R tauopati) filamentleri, küresel görünen nörofibriler yumaklar ve astrositlerde ve oligodendrositlerde glial fibril yumakları ile karakterize edilir. Genetik açısından, ailesel formlar bildirilmiş ve MAPT'deki mutasyonlarla ilişkilendirilmiş olsa da, PSP genellikle sporadik bir bozukluk olarak kabul edilir[59].

PSP'de, yapısal MRG tipik olarak dorsal mezensefalon, pons, serebellum, kaudat, talamus ve ilgili subkortikal beyaz cevherle birlikte frontal kortekste atrofi

gösterir. Mezensefalon atrofisi, kortikobazal dejenerasyondan (KBD) önemli ölçüde daha fazladır. Mezensefalon atrofisi şiddetli olduğunda, mezensefalon şeklinin, gagası uzatılmış bir sinek kuşunu andırdığı MRG'de "hummingbird işareti" olarak görünebilir[60,61]. 18-F FDG PET'te, medial frontal ve anterior singulat kortekslerin yanı sıra mezensefalonda 18-F FDG alımının azaldığı görülür[4].

PSP	Zorunlu dahil etme kriterleri	Zorunlu dışlama kriterleri	Destekleyici kriterler
Muhtemel	Kademeli olarak ilerleyen bozukluk	Yakın zamanda ensefalit öyküsü	Simetrik akinezi veya rijidite, distalden daha proksimal
	40 yaş ve üzeri başlangıç	Yabancı uzuv sendromu, kortikal duyu bozuklukları, fokal frontal veya temporoparietal atrofi	Anormal boyun duruşu, özellikle retrokollis
	Ya dikey (yukarı veya aşağı bakış) supranükleer felç ya da dikey sakkadların yavaşlaması ve hastalığın ilk yılında düşmelerle birlikte belirgin postural instabilite	Dopaminerjik tedaviye bağlı olmayan halüsinasyonlar veya sanrılar	Parkinsonizmin levodopa tedavisine yanıtının zayıf olması veya hiç olmaması
	Zorunlu dışlama kriterlerinde belirtildiği gibi, yukarıdaki özellikleri açıklayabilecek başka hastalıklara dair kanıt olmaması	Alzheimer tipi kortikal demans (NINCDS-ADRA kriterlerine göre şiddetli amnezi ve afazi veya agnozi)	Erken disfaji ve dizartri
Olası	Kademeli olarak ilerleyen bozukluk	Şiddetli, asimetrik parkinson belirtileri (bradikinezi gibi)	Aşağıdakilerden en az ikisini içeren erken başlangıçlı bilişsel bozulma: ilgisizlik, soyut düşüncede bozulma, sözel akıcılıkta azalma, kullanım davranışları veya frontal salınım belirtileri
	40 yaş ve üzerinde başlangıç	İlgili yapısal anormalliğin nöroradyolojik kanıtı (bazal ganglionlar veya beyin sapı enfarktları, lober atrofi gibi)	
	Zorunlu dışlama kriterlerinde belirtildiği gibi, yukarıdaki özellikleri açıklayabilecek başka hastalıklara dair kanıt yok	Belirtilmişse polimeraz zincir reaksiyonu ile doğrulanan Whipple hastalığı	
Kesin	Klinik olarak muhtemel veya olası PSP ve tipik PSP'nin histopatolojik kanıtı		

Tablo 4. PSP klinik tanı kriterleri[62]

2.4.5. Kortikobazal Dejenerasyon

KBD ortalama başlangıç yaşı 63'tür. Nadir görülen, sporadik bir nörodejeneratif hastalıktır. KBD'de semptomların başlamasından sonraki sağkalım süresi yaklaşık 7.2 yıl olarak bildirilmiştir. KBD, uzuv rijiditesi ve bradikinezi, distoni ve miyoklonusun temel motor özelliklerinin yanı sıra apraksi (orobukkal veya uzuv), kortikal duyu kaybı (astereognoz, agrafestezi, ihmal) ve yabancı uzuv fenomenlerini içeren kortikal disfonksiyon ile karakterize edilen klinik bir antitedir. Klinik bulgular genellikle asimetriktir. KBD'nin erken döneminde bilişsel ve davranışsal değişiklikler olabilir ve KBD'li hastalar daha sonra bvFTD, PPA veya diğer klinik fenotipler için klinik kriterleri karşılayabilir[63].

Kortikobazal sendrom (KBS), nöropatolojik olarak tanımlanmış KBD 'den farklıdır. KBD, gros asimetrik frontoparietal veya parasantral lober atrofi ile ilişkilidir; serebral gri ve beyaz maddenin içinde, çok sayıda şişmiş ve vakolize "balonlaşmış" nöron ve bu nöronlarda ince, ipliksi 4R tau inklüzyonları içerir. KBS ve KBD arasındaki ilişki karmaşıktır. KBS; KBD, AH, PSP-tau, Pick's-tau, TDP-43, Lewy cisimcikleri ve Creutzfeldt-Jakob hastalığı dahil olmak üzere çok sayıda altta yatan patolojiyle ilişkilidir. KBD, ilerleyici akıcı olmayan afazi, bvFTD, yürütücü motor sendromu ve PKA dahil olmak üzere KBS'ye ek olarak diğer klinik sendromlarla ilişkilidir. KBD hastalarının büyük çoğunluğu bilişsel semptomlarla başvururken, yarısından azı başlangıçta motor tutulum gösterir[63,64].

Altta yatan patolojiden bağımsız olarak, KBS'li hastalar tipik olarak MRG'de posteromedial frontal, perirolandik ve dorsal insular kortekslerde atrofi gösterirler. Daha belirgin posterior tutulum (örneğin parietal), altta yatan AH

patolojisini önerebilirken, frontal yayılım KBD patolojisi ile ilişkilidir. Beyin sapı atrofisi varlığı PSP'yi düşündürür[64]. 18-F FDG PET çalışmaları subkortikal yapılara ek olarak posterior frontal, inferior parietal ve superior temporal bölgelerde asimetrik hipometabolizma gösterir[4]. KBS ile başvuran hastalarda, BOS analizi ayrıca enflamasyon veya AH biyobelirteçlerinin varlığını belirlemeye yardımcı olabilir[31].

KBD ile ilişkili klinik fenotipler	Özellikler
Olası KBS	Aşağıdaki semptomlardan ikisinin asimetrik prezentasyonu; (i) ekstremite rijiditesi veya akinezi, (ii) ekstremite distonisi, (iii) ekstremite miyoklonusu artı iki (iv) orobukkal veya ekstremite apraksisi, (v) kortikal duyusal eksiklik, (vi) yabancı ekstremite fenomeni
Muhtemel KBS	Simetrik olabilir: (i) ekstremite rijiditesi veya akinezi, (ii) ekstremite distonisi, (iii) ekstremite miyoklonisi artı bir (iv) orobukkal veya ekstremite apraksisi, (v) kortikal duyusal eksiklik, (vi) yabancı ekstremite fenomeni
Frontal davranışsal-spasyal sendrom	(i) yürütücü işlev bozukluğu, (ii) davranışsal veya kişilik değişiklikleri, (iii) görsel-mekansal eksikliklerden ikisi
Non-fluent PPA	Zahmetli, agramamik konuşma artı (i) görece korunmuş tek kelime anlama ile birlikte bozulmuş dilbilgisi/cümle anlama veya (ii) el yordamıyla, çarpık konuşma üretimi (konuşma apraksisi)
PSP sendromu	(i) aksiyal veya simetrik ekstremite rijiditesi veya akinezi, (ii) postural instabilite veya düşmeler, (iii) üriner inkontinans, (iv) davranış değişiklikleri, (v) supranükleer bakış felci veya dikey sakkadların(hızlı göz hareketleri) hızında azalma

Tablo 5. Kortikobazal dejenerasyon ile ilişkili klinik fenotiplerin tanı kriterleri

2.4.6. İdiopatik Parkinson Hastalığı

İdiopatik Parkinson hastalığı (PH), AH'den sonra en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalık, en sık görülen nörodejeneratif hareket bozukluğudur. Prvelansı Avrupa'da 108-257/100 000 aralığındadır. Ortalama başlangıç yaşı 60'tır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür.[65]

PH'nın major motor semptomları arasında bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite ve postural instabilite yer alır; diğer motor özellikler arasında hipomimi, hipofoni, disfaji, görme değişiklikleri, mikrografi, kambur duruş ve yürüyüş bozukluğu (donma) sayılabilir[65].

PH'da, motor semptomlara ek olarak, disotonomi (kabızlık, ortostaz, sfinkter disfonksiyonu), uyku bozuklukları, duygudurum bozuklukları, anosmi, bilişsel bozukluklar, ağrı ve duyusal rahatsızlıklar dahil olmak üzere motor olmayan problemlerde görülür[65].

PH'da tanı esas olarak klinik olarak konur. PH için spesifik kan yada BOS analizi testleri yoktur. Görüntüleme primer olarak, ayırıcı tanıda diğer hastalıkları dışlamak için kullanılır. PH'da MRG tipik olarak normaldir[34].

Presinaptik striatal dopamin taşıyıcısını (DaT) görüntüleyen radyofarmasotiklerin kullanıldığı SPECT görüntüleme (DaTSCAN), parkinsonizm sendromlarında dopaminerjik nigrostriatal yolların bütünlüğünü değerlendirmede yardımcı olabilir. DaTSCAN dopaminerjik striatal nöronları etkilemeyen esansiyel tremor, ilaca bağlı veya vasküler sebeplere bağlı parkinsonizm sendromlarını, diğer nörodejeneratif parkinsonizm bozukluklarından (KBD, PSP, MSA vs.) ayırt etmede faydalıdır[66].

PH'nın temel patolojik özelliği, substantia nigra pars kompaktadaki dopaminerjik nöronların kaybıdır. PH'nın mikroskobik patolojik özelliği, a-sinüklein ve ubikuitin içeren çözünmeyen, fibrillenmiş agregatların katmanlı, eozinofilik, intrasitoplazmik nöronal inklüzyonları olan Lewy cisimcikleridir[67].

Çoğu PH vakasının sporadik olduğu düşünülsede, bazı gen mutasyonlarının bu hastalık ile ilişkili olduğu savunulmaktadır. Alfa-sinüklein geni (SNCA), PARKIN, PINK1, LRRK2 genlerindeki mutasyonlar bu mutasyonlardan bazılarıdır. Yine birinci derece aile üyelerinde PH bulunan bireylerde, PH görülme riski artmıştır[67].

2.4.7. Lewy Cisimcikli Demans

Lewy cisimcikli demans (LCD), ilerleyici bilişsel bozukluk, psikiyatrik ve davranışsal bozukluklar ile parkinsonian motor semptomlarla karakterize nörodejeneratif hastalık tablosudur. LCD, AH'dan sonra en yaygın ikinci demans alt tipidir ve tüm demans hastalarının %30'unu etkiler. Yaşlı hastalarda (>65 yaş) genel prevelansı yaklaşık %0,36'dır[68].

LCD'nin ayırt edici klinik özellikleri, görsel halüsinasyonlar, parkinsonizm ve değişken zihinsel durumla ilişkili demanstır. LCD'ta dikkat, yürütücü işlevler, görsel-uzaysal beceriler, hafıza-hatırlama etkilenme eğilimindedir. Ayrıca aynı zamanda disotonomi, uyku bozuklukları ile kendini gösterebilir[68]. Klinik tanı kriterleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

Tablo 6. LCD tanı kriterleri[69]

1. LCD tanısı için gerekli olan demans, normal sosyal veya mesleki işlevlere veya olağan günlük aktivitelere müdahale etmeye yetecek büyüklükte ilerleyici bir bilişsel düşüş olarak tanımlanır. Belirgin veya kalıcı hafıza bozukluğu, erken evrelerde mutlaka ortaya çıkmayabilir, ancak genellikle ilerleme ile belirgindir. Dikkat testleri, yürütme işlevi ve görsel-algısal yetenek eksiklikleri özellikle belirgin olabilir ve erken ortaya çıkabilir.

2. Temel klinik özellikler (İlk 3'ü tipik olarak erken dönemde ortaya çıkar ve süreç boyunca devam edebilir.)

Dikkat ve uyanıklıkta belirgin değişikliklerle birlikte değişken biliş.

Tipik olarak iyi şekillendirilmiş ve ayrıntılı, tekrarlayan görsel halüsinasyonlar.

Bilişsel gerilemeden önce gelebilen REM uykusu davranış bozukluğu.

Parkinsonizmin bir veya daha fazla spontan kardinal özelliği: bunlar bradikinezi (hareket yavaşlığı ve genlik veya hızda azalma olarak tanımlanır), dinlenme tremoru veya rijiditedir.

3. Destekleyici klinik özellikler

Antipsikotik ajanlara karşı şiddetli duyarlılık; postural instabilite; tekrarlanan düşmeler; senkop veya diğer geçici tepkisizlik epizodları; şiddetli otonomik işlev bozukluğu, örneğin kabızlık, ortostatik hipotansiyon, idrar kaçırma; hipersomni; hipozmi; diğer modalitelerdeki halüsinasyonlar; sistematik sanrılar; ilgisizlik, kaygı ve depresyon.

4. Endikatif biyobelirteçler

SPECT veya PET tarafından gösterilen bazal ganglionlarda azaltılmış dopamin taşıyıcı alımı.

Anormal (düşük alım) 123iyodin-MIBG miyokard sintigrafisi.

Atoni olmadan REM uykusunun polisomnografik doğrulaması.

5. Destekleyici biyobelirteçler

BT/MRG taramasında medial temporal lob yapılarının nispi korunması.

Düşük oksipital aktivite ile SPECT/PET perfüzyon/metabolizma taramasında jeneralize düşük oksipital tutulum ± FDG-PET görüntülemede singulat ada işareti.

Pre-alfa/teta aralığında periyodik dalgalanmalar ile EEG'de belirgin posterior yavaş dalga aktivitesi.

6. Muhtemel LCD aşağıdaki durumlarda teşhis edilebilir:

a. Endikatif biyobelirteçler olsun veya olmasın, LCD'nin iki veya daha fazla temel klinik özellik mevcuttur veya

b. Yalnızca bir temel klinik özellik mevcuttur, ancak bir veya daha fazla belirleyici biyobelirteç vardır.

Muhtemel LCD, yalnızca biyobelirteçler temelinde teşhis edilmemelidir.

7. Olası LCD aşağıdaki durumlarda teşhis edilebilir:

a. LCD'nin yalnızca bir temel klinik özelliği mevcuttur ve hiçbir gösterge niteliğinde biyobelirteç kanıtı yoktur veya

b. Bir veya daha fazla belirleyici biyobelirteç mevcuttur ancak temel klinik özellikler yoktur.

8. LCD daha az olasıdır:

a. Klinik tabloyu kısmen veya tamamen açıklamaya yeterli, serebrovasküler hastalık dahil olmak üzere başka herhangi bir fiziksel hastalık veya beyin bozukluğunun varlığında, bunlar bir LCD tanısını dışlamaz ve klinik tabloya katkıda bulunan karışık veya çoklu patolojileri belirtmeye hizmet edebilir veya

b. Parkinsonian özellikler tek temel klinik özellik ise ve ilk kez şiddetli demans evresinde ortaya çıkıyorsa.

LCD, demans parkinsonizmden önce veya eşzamanlı olarak ortaya çıktığında teşhis edilmelidir. Parkinson hastalığı demansı (PDD) terimi, iyi bilinen Parkinson hastalığı bağlamında ortaya çıkan demansı tanımlamak için kullanılmalıdır. Bir uygulamada klinik duruma en uygun terim kullanılmalıdır ve Lewy cisim hastalığı gibi genel terimler genellikle yardımcı olur. LCD ve PDD arasında ayrım yapılması gereken araştırma çalışmalarında demans başlangıcı ile parkinsonizm arasındaki mevcut 1 yıllık kural önerilmeye devam etmektedir.

Yapısal MRG'nin, birincil amacı vasküler hastalık, kitleler veya diğer nörodejeneratif hastalık formları dahil olmak üzere yapısal değişikliklere neden olan alternatif etiyolojileri değerlendirmek olmasına rağmen, hastaların LCD açısından değerlendirilmesinde de yararlıdır. LCD'de global atrofi olmamasına rağmen, orta ve posterior singulat, superior temporooksipital ve lateral orbitofrontal kortekste hacim kaybı ile ilişkilendirilmiştir[70]. FDG-PET bulguları, sağlıklı kontroller ve AH'li bireyler ile karşılaştırıldığında LCD hastalarında daha fazla oksipital hipometabolizma göstermektedir[4]. PET ve SPECT görüntüleme, spesifik olarak dopamin taşıyıcılarını bağlayan radyoaktiflerin kullanımı yoluyla nigrostriatal dopaminerjik yolların bütünlüğünü değerlendirmek için kullanılabilir.

Striatum içinde azalmış radyofarmasotik alımı, LCD'de görülen bu nigrostriatal projeksiyonlarda işlev bozukluğu olduğunu gösterir[71].

LCD tanısında kan veya BOS analizi tetkikleri spesifik değildir, tanıda tercih edilmez. LCD ve PDD patolojileri büyük ölçüde ayırt edilemez ve nöronlarda bir araya gelerek Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritleri oluşturan a-sinüklein ve ubikuitin proteinlerinin anormallikleri ile karakterize edilir. Bu inklüzyonlar neokorteks, limbik sistem ve beyin sapı içinde bulunur. Lewy cisimciklerinin dağılımı semptomatoloji ile korelasyon gösterme eğilimindedir[31,69].

Genetik faktörlerin muhtemel bir rol oynamasına rağmen, LCD büyük ölçüde sporadik bir bozukluk olarak kabul edilir. Bu bozukluk, vakaların üçte ikisinde pozitif bir ailede demans öyküsü ile ilişkilidir ve hastada etkilenmiş bir kardeş varsa LCD riski 2.3 kat artmaktadır[31].

2.4.8. Multisitem Atrofi

Multisistem atrofi (MSA), otonomik yetmezlik, parkinsonizm, serebellar ataksi ve çeşitli kombinasyonlarda piramidal bulgular ile karakterize, nadir fakat ayırt edici ve ölümcül bir α-sinükleinopatidir. Klinik olarak baskın motor semptoma göre üç tipte sınıflandırılır: MSA-C, belirgin serebellar özelliklerle karakterize edilirken, MSA-P, parkinson semptomları ile kendini gösterir. MSA-mikst, her iki semptomun bir kombinasyonuna sahiptir[72]. MSA başlangıç yaşı yaklaşık 53-63 arasında değişir ve tanı konduktan sonra yaşam süresi yaklaşık 6-10 yıldır[73].

MSA tanısı sıklıkla motor tutulum sırasında konmasına rağmen motor olmayan semptomlar (otonom yetmezlik, solunum ve ürogenital bozukluklar) yıllar

içinde motor semptomlardan önce gelebilir ve “premotor faz” olarak kabul edilir. Motor özellikler genellikle parkinsonizm semptomlarını içerir. Belirgin disotonomi MSA’nın en erken özelliğidir. Disotonomi, sfinkter disfonksiyonu (idrar kaçırma, kabızlık), erektil disfonksiyon, ortostatik hipotansiyon, solunum stridoru ve ter bezi disfonksiyonunu içerir. Bilişsel bozukluk yaygındır[74].

MSA için tanı kriterleri, klinik prezentasyonun patolojik tanı ile uyumlu olma olasılığına dayalı olarak kademelidir (kesin, muhtemel ve olası). Kesin tanı, postmortem patolojik analiz gerektirirken, muhtemel ve olası tanılar klinik özelliklere dayanmaktadır. Tanı kriterleri Tablo 7’de verilmiştir[75].

Yapısal MRG, MSA'dan şüphelenilen hastaları, örtüşen semptomlarla (vasküler hastalık, kitle vs.) ortaya çıkabilecek ek etyolojileri belirlemek ayrıca hastalığın karakteristik özelliklerini aramak için yararlıdır. MSA, pons, serebellum, putamen ve orta serebellar pedinküllerin atrofisi, lateral putaminal kenar ve orta serebellar pedinküllerde T2 hiperintensiteleri ve posterior putamenlerde T2 hipointensitesi ile ilişkilidir. MSA'lı hastalar 18-F FDG PET’te striatum, beyin sapı ve serebellumda bölgesel hipometabolizma gösterirler. Presinaptik dopamin PET veya SPECT görüntüleme, MSA'lı hastaları diğer parkinsonizm sendromları olan hastalardan net bir şekilde ayırt edemez, ancak striatum içindeki asimetrik radyofarmasotik tutulumu PH yerine MSA'yı düşündürebilir[31].

MSA'nın tanımlayıcı nöropatolojik özelliği, oligodendrositlerde glial sitoplazmik inklüzyonlar olarak adlandırılan fibrilize a-sinüklein inklüzyonlarının varlığıdır[74]. MSA sporadik bir hastalık olarak kabul edilir. Ancak bazı ailesel

formlarda tanımlanmıştır. Bu formlarda COQ2'de mutasyonlar dikkati çekmektedir[74].

I. Olası MSA

Sporadik, ilerleyici, erişkin (>30 yaş) başlangıçlı bir hastalık ile karakterizedir.

A. Üriner inkontinansı içeren otonomik yetmezlik (erkeklerde erektil disfonksiyon ile birlikte idrarın mesaneden boşaltılmasını kontrol edememe) veya en az 30 mm Hg sistolik veya 15 mm Hg diyastolik ve 15 mm Hg diyastolik ayakta durmanın ardından 3 dakika içinde kan basıncında ortostatik düşüş

B. Zayıf levodopa yanıtı olan parkinsonizm (rijidite, tremor veya postural instabilite ile birlikte bradikinezi) veya

C. Bir serebellar sendrom (serebellar dizartri, uzuv ataksisi veya serebellar okülomotor fonksiyon bozukluğu ile yürüme ataksisi)

II. Muhtemel MSA

Sporadik, ilerleyici, erişkin (>30 yıl) başlangıçlı bir hastalık aşağıdaki maddelerle karakterizedir:

A. Parkinsonizm (sertlik, titreme veya postural instabilite ile birlikte bradikinezi) veya

B. Bir serebellar sendrom (serebellar dizartri, uzuv ataksisi veya serebellar okülomotor disfonksiyon ile birlikte yürüme ataksisi) ve

C. Otonom disfonksiyonu düşündüren en az bir özellik (aksi takdirde açıklanamayan ani sıkışma hissi, sık veya eksik mesane boşalması, erkeklerde erektil disfonksiyon veya olası MSA'da gereken düzeyi karşılamayan önemli ortostatik kan basıncı düşüşü) ve

D. En az bir ek özellik:

i. Muhtemel MSA-P veya MSA-C:

a. Babinski hiperrefleksi belirtisi

b. Stridor

ii. Muhtemel MSA-P

a. Hızla ilerleyen parkinsonizm

b. Levodopaya zayıf yanıt

c. Motor başlangıçtan sonra 3 yıl içinde postural instabilite

d. Yürüyüş ataksisi, serebellar dizartri, ekstremite ataksisi veya serebellar okülomotor disfonksiyon

e. Motor başlangıçtan 5 yıl sonra disfaji

f. MRG'de putamen, orta serebellar pedinkül, pons veya serebellumunda atrofi

g. Putamen, beyin sapı veya serebellumda FDG-PET'te hipometabolizma

iii. Muhtemel MSA-C

a. Parkinsonizm

b. MRG'de putamen, orta serebellar pedinkül veya ponsta atrofi

c. FDG-PET'te putamende hipometabolizma

d.SPECT yada PET'te presinaptik nigrostriatal dopaminerjik bozulma

Tablo 7. MSA tanı kriterleri[75]

2.5. Majör Nörodejeneratif Hastalıklarda Beyin 18-F FDG PET Bulguları

18-F FDG PET, nörodejeneratif hastalıklarda araştırma ve klinik uygulamalar için yaygın olarak kullanılmaktadır. Beyinde, 18-F FDG sinapsların etrafında birikir ve lokal nöronal aktiviteyi temsil eder. Lokal nöronal disfonksiyonu yansıtan farklı 18-F FDG tutulumunun paternleri, çeşitli nörodejeneratif hastalıklar için ayırıcı tanısal ipuçları sağlar. 18-F FDG PET görüntüleri, Alzheimer hastalığı (AH), Lewy cisimcikli demans (LCD) ve frontotemporal demans (FTD) için farklı azalmış tutulum paternlerinin yanı sıra davranışsal varyant FTD, primer progresif afazi (PPA) gibi demans türlerinin bazı alt tiplerini gösterir. Ayrıca progresif supranükleer palsi (PSP), multi sistem atrofi (MSA) ve kortikobazal dejenerasyon (KBD) ayırıcı tanılarına yardımcı olur. Beyin 18-F FDG PET görüntüleme, nispeten düşük maliyeti, ayırıcı tanı performansı, geniş kapsamlı kullanılabilirliği ve ilk geliştirmeden bu yana 40 yılı aşkın süredir doktorların deneyimi nedeniyle demans araştırmasının değerli bir bileşeni olarak kullanılmaktadır[4].

Beyin 18-F FDG PET, (1) nörodejenerasyonun varlığını saptamak (veya dışlamak) için, (2) nörodejenerasyon varsa, demans alt tiplerini ayırt etmek için kullanılır. Görüntüleri yorumlarken, spesifik nörodejenerasyon türleri için tipik olan azalmış 18-F FDG tutulumunun özelliklerini tanımak çok önemlidir. Ancak bazı durumlarda hastalıkların klinikleri birbirine eklenebilir, bu durumlarda her klinik tabloyu oluşturan hastalık paternleri içiçe geçebilir, 18-F FDG PET'te bu durumlarda farklı tutulum paternleri karşımıza çıkabilir.

2.5.1. Alzheimer hastalığı ve hafif bilişsel bozuklukta 18-F FDG PET bulguları

AH'da beyin 18-F FDG PET'te tipik bulgular, parietal ve temporal assosiasyon kortekslerinde, posterior singulat kortekste ve prekuneusta 18F-FDG alımının azalması ve ayrıca göreceli olarak ileri vakalarda (veya AH'nın frontal varyantı) frontal asosiasyon korteksinde hipometabolizmayı içerir. Primer sensorimotor korteks, primer vizüel korteks, bazal ganglionlar, talamus, beyin sapı ve serebellumda nispeten metabolizma korunmuş olarak karşımıza çıkar. AH'da posterior singulat girusta hipometabolizma oldukça erken bir bulgudur, ancak bazı hastalarda bu bulgu çok hafif olabilir. Genellikle bilateral tutulum beklenmesine karşın, bazı vakalarda tek taraflı tutulum karşımıza çıkabilir. Yine mezial temporal yapıların tutulumu AH için destekleyicidir[4,46].

HBB'de beyin 18-F FDG PET'te benzer bulgular izlenir. Ancak bu bulgular daha siliktir, tablo ilerledikçe hipometabolizma alanları belirginleşir ve tüm kortekse yayılır[46,51].

2.5.2. Frontotemporal demansta 18-F FDG PET bulguları

FTD'de primer olarak frontal loblar ve temporal lobların anterior kesimleri etkilenir.

BvFTD, FTD alt tipleri arasında en sık karşılaşılandır. 18-F FDG PET'te frontal hipometabolizmanın yanısıra anterior temporal loblarda hipometabolizma görülebilir. Kaudat çekirdekte hipometabolizma sık karşılaşılan bir bulgudur. AH'da mezial-posterior temporal lobun tipik olarak tutulumu görülürken,

bvFTD'da tersi olarak temporal lobun anterior kesimlerinde hipometabolizma izlenir. Frontal tutulum genellikle keskin bir şekilde sınırlıdır ve başlangıçta BT'de "lobar atrofi" olarak tanımlanır. Hemisferlerin asimetrik tutulumu yaygın olarak izlenir[4,58].

Beyin 18-F FDG PET'te PPA alt tiplerinin tutulum paternleri farklı olarak izlenir. SvPPA'de tipik olarak anterior temporal lobun tutulumu izlenir. Sol anterior temporal lob, sağdan daha şiddetli etkilenir[4,58].

NfvPPA, 18-F FDG PET'te ağırlıklı olarak sol lateral posterior frontal korteks, superior medial frontal korteks ve insulada hipometabolizma izlenir[4,58].

LvPPA'nın en yaygın patolojik özellikleri Alzheimer patolojisidir ve lvPPA bir AH formu olarak kabul edilir. 18F-FDG PET'de hipometabolizma, arka temporal korteks ve alt parietal lobülde görülür ve sol hemisfer sağdan daha şiddetli etkilenir. Bulgular, muhtemelen altta yatan patolojiyi yansıtan AH'de görülenlere biraz benzer. Bununla birlikte, tipik AH'nin aksine, lvPPA'da sağ parietotemporal korteksler korunabilir[4,58].

2.5.3. Lewy cisimcikli demansta 18-F FDG PET bulguları

LCD'de beyin 18-F FDG PET'te primer vizüel korteks yani oksipital lob tutulumu AH'dan ayırt edici bulgu olarak karşımıza çıkar. Ayrıca 'singulat ada bulgusu' olarak tanımlanan posterior singulat korteksin görece korunmuş tutulumu ayrıca önemli bir bulgudur[4].

2.5.4. Progresif supranükleer palside 18-F FDG PET bulguları

PSP'de, medial frontal ve anterior singulat kortekslerin yanı sıra mezensefalonda 18-F FDG alımının azalmış olduğu görülür[4].

2.5.5. Kortikobazal sendromda 18-F FDG PET bulguları

KBD nadir görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Beyin 18-F FDG PET'te posterior frontal, inferior parietal ve superior temporal bölgelerde hipometabolizmaya eşlik eden subkortikal yapılarda (talamus, bazal ganglia vs.) hipometabolizma ile karşımıza çıkar. Sensorimotor kortekste hipometabolizmada görülebilir. Bu tutulumlar genellikle asimetrik olarak izlenir[4].

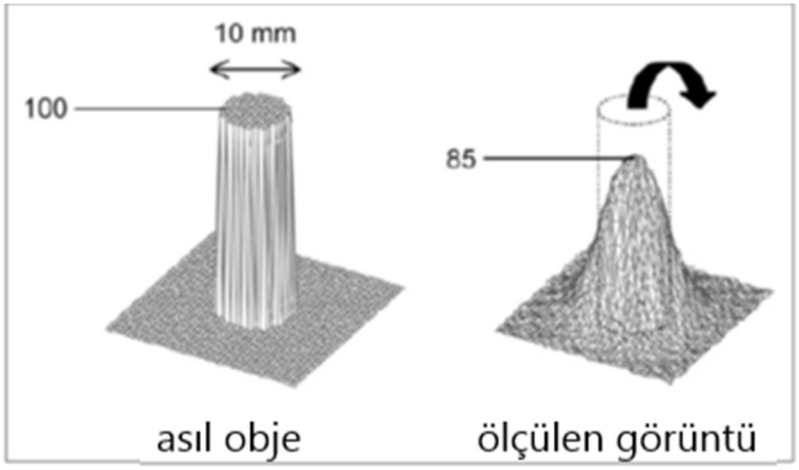
2.5.6. Multisistem atrofide 18-F FDG PET bulguları

MSA'lı hastalar 18-F FDG PET'te striatum, beyin sapı ve serebellumda bölgesel hipometabolizma gösterirler. Alt tipine göre tutulum bölgesi değişiklik gösterir. MSA-C alt tipinde ağırlıklı olarak serebellumda hipometabolizma izlenirken, MSA-P'de striatumda hipometabolizma karşımıza çıkar[4,76].

2.6. Kısmi Hacim Etkisi

Kısmi hacim etkisi (partial volume effect-PVE) terimi aslında görüntülerdeki yoğunluk değerlerinin olması gerekenden farklı olmasına neden olan iki farklı fenomeni ifade eder. İlk etki, görüntüleme sisteminin sınırlı uzaysal çözünürlüğü tarafından sunulan 3 boyutlu (3B) görüntü bulanıklığıdır. PET görüntülerindeki uzaysal çözünürlük, dedektör tasarımı ve rekonstrüksiyon (yeniden yapılandırma) işlemi ile sınırlıdır. Ortaya çıkan 3B bulanıklık, etki aslında

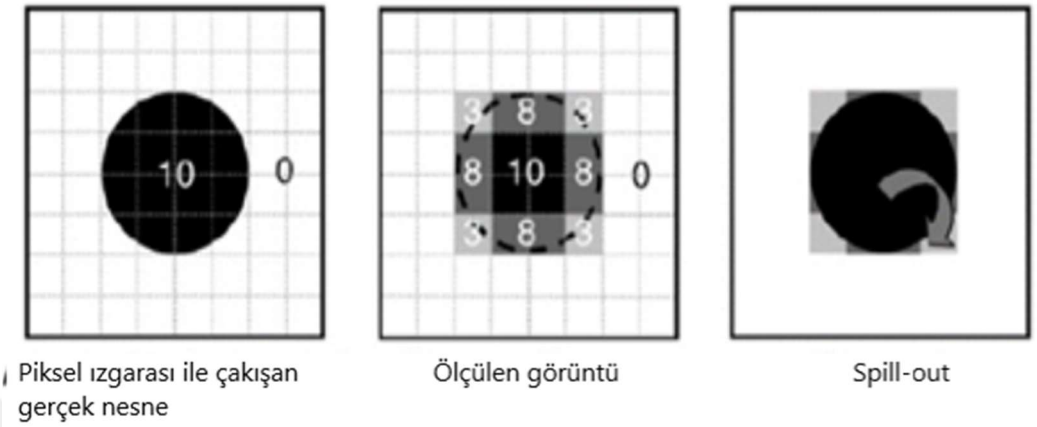
3B olmasına rağmen, 2 boyuttaymış gibi bölgeler arasında yayılmaya neden olur. Sınırlı uzaysal çözünürlük nedeniyle, küçük bir kaynağın görüntüsü daha büyük fakat daha sönük şekilde görülür. Kaynaktan gelen sinyalin bir kısmı dışa saçılır (spill-out), dolayısıyla asıl kaynağın dışında görülür[9].



Şekil 1. Spill out özelliği

Arka planda radyoaktif olmayan tek tip aktivitenin (100 birim) dairesel kaynağı (10 mm), kaynaktan yayılan sinyalin bir kısmının gerçek kaynağın dışına taştığı görüntüyü verir. Ölçülen görüntüdeki maksimum aktivite 85 birim olarak görülür[9].

PVE'ye neden olan ikinci fenomen görüntü örneklemesidir. PET'te, radyofarmasotik dağılımı bir voksel çerçevesi üzerinde örneklenir ve voksellerin konturları, radyofarmasotik dağılımının gerçek konturlarıyla eşleşmemektedir. Bu nedenle çoğu voksel, farklı doku türlerini içerir. Bu fenomene doku fraksiyonu etkisi denir. Her bir vokseldeki sinyal yoğunluğu, o vokselde yer alan alttaki dokuların sinyal yoğunluklarının ortalamasıdır. Yani PVE kompanzasyonu hem sınırlı çözünürlük etkisini hem de doku fraksiyon etkisini hesaba katmalıdır [9].



Şekil 2. Görüntü örneklemenin PVE üzerindeki etkisi.

Kaynağın kenarlarındaki pikseller hem kaynak hem de arka plan dokularını içerir. Bu piksellerdeki sinyal yoğunluğu, alttaki dokuların sinyal yoğunluklarının ortalamasıdır. Kaynaktan çıkan sinyalin bir kısmı, gerçek nesnenin dışında görülür ve bu nedenle, saçılma olarak tanımlanır[9].

PVE, görüntüleri hem niteliksel hem de niceliksel olarak ciddi şekilde etkileyebilir. Küçük boyutlu ve daha soğuk bir arka plana gömülü herhangi bir sıcak lezyon için, PVE sinyali yayar. Bu etki tipik olarak, lezyon boyutu, rekonstrükte görüntü çözünürlüğünün yarı maksimumda tam genişliğinin (FWHM) 3 katından daha az olduğunda ortaya çıkar. Sıcak lezyondaki maksimum değer, gerçek maksimum değerden daha düşük olacaktır. Küçük bir lezyon olduğundan daha büyük ama daha az agresif görünecektir[9].

PVE kompanzasyonu, sadece lezyonun içindeki aktivitenin dışarı saçılması değil, aynı zamanda lezyonun dışından gelen aktivitenin de lezyon içine saçılması (spill-in) (ve kısmen dışarı taşmayı telafi etmesi) gerçeğiyle karmaşık hale gelir. Açıkçası, dışa saçılma, lezyon içindeki radyofarmasotik alımına bağlıdır. Çoğu

zaman, içeri saçılma -spill in- ile dengelenmez; bu nedenle, PVE'nin genel etkisini tahmin etmek zordur[9].

2.6.1. Kısmi hacim etkisinin düzeltilmesi

PVE, spill-in ve spill-out denilen iki temel saçılma işlevinden etkilenir. Bölgeler arasındaki yayılma miktarı, genellikle yarı maksimumda tam genişlikle (FWHM) karakterize edilen 3 boyutlu bir Gauss işlevi olarak modellenen görüntüleme sisteminin nokta yayılma işlevine (PSF) bağlıdır: FWHM ne kadar büyükse, yayılma o kadar büyük olur. Rekonstrükte PET dağılımının bulanıklaşması, PSF konum değişmez ise konvolüsyon olarak adlandırılan bir integral dönüşüm ile tanımlanabilir. Prensip olarak, rekontrükte görüntü üzerinde bir ters filtreleme veya dekonvolüsyon işlemi gerçekleştirerek veya görüntü rekonstruksiyon sırasında bir çözünürlük kurtarma tekniği kullanarak PVE'nin ciddiyetini azaltmak mümkündür. Ancak bu tip bir yöntem, ölçülen PET verisinden yüksek frekanslı bilgi kaybı nedeniyle tam bir düzeltme sağlayamaz. PVE için daha doğru bir düzeltme yapabilmek için, BT veya MR görüntüleme gibi yüksek çözünürlüklü anatomik görüntülerden elde edilebilecek ek bilgilerin eklenmesi gerekir[8].

Anatomik görüntülere dayalı birkaç düzeltme yöntemi geçmişte geliştirilmiştir, ancak bunlar genel olarak klinik uygulamada rutin olarak kullanılmamaktadır. Kısmi hacim etkisinin düzeltilmesi (PVC) yöntemlerinin çeşitli incelemeleri daha önce yayınlanmıştır[8].

Anatomik olarak yönlendirilen PVC yöntemlerinde, anatomik görüntünün öncelikle PET görüntüsü ile birlikte kaydedilmesi gerekir. Ayrıca, çoğu yöntem, düzeltme amacıyla, tek tip bir aktivite dağılımı içerdiği varsayılan bölgelere bölünmesini gerektirir. PVC'nin sonucu, ortak kayıt ve segmentasyon adımlarındaki hatalara karşı hassastır. Görüntü ortak kaydı, bir dizi mevcut yazılım aracıyla gerçekleştirilebilir, ancak görüntüler PET/BT veya PET/MR görüntüleme gibi çok modlu bir sistemde alınmışsa, açıkça daha kolay hale gelir. Bir PET/BT tarayıcı ile, BT taraması ve PET veri toplaması aslında sırayla gerçekleştirilir, bu nedenle ikisi arasında hasta hareketi olasılığı vardır. Öte yandan, bir PET/MR tarayıcısı, teknik olarak PET ve MR görüntüleme verilerinin gerçekten eşzamanlı olarak alınmasına izin verir. Segmentasyon ile ilgili olarak, MR görüntüleme, özellikle beyin çalışmalarında daha iyi yumuşak doku kontrastına sahip olduğundan, genel olarak BT'ye tercih edilir. Bu nedenlerle, PET/MR görüntüleme tarayıcılarının piyasaya sürülmesi, PVC'nin rutin klinik çalışmalarda kullanımını büyük ölçüde kolaylaştırabilmektedir[8].

PVC yapılırken birçok farklı metod önerilmiştir. Bu metodlar voksel bazlı ve ROI bazlı metodlar olmak üzere iki ana başlıkta incelenebilir. ROI bazlı metodlarda PVC yapılırken, seçilen ROI'ler için ortalama radyoaktivite değerleri, bir dizi doğrusal denklemle modellenir[77].

Voksel bazlı PVC yöntemleri daha fazla PET analizi için daha fazla olanak sağlarken, gürültüye karşı çok dayanıklı değildirler. Voksel bazlı yöntemlerden biri olan Müller-Gärtner metodunda düzeltme gri cevher alanına özeldir ve düzeltilmiş

ortalama beyaz cevher radyoaktivite konsantrasyonu, algoritma için bir başlangıç noktası olarak kullanılır[77].

PET'te PVC tekniklerinin en yaygın kullanımı nörolojik uygulamalarda görülmektedir. Beyindeki ilgi alanlarının boyutu ve kalınlığı ile birlikte görüntü segmentasyonu ve görüntü kaydının göreceli kolaylığı, çeşitli metodolojileri ve bunların klinik uygulamalarını tanımlayan çok sayıda literatüre yol açmıştır[8]. Meltzer ve arkadaşları (meslektaşları) tarafından 11-C Carfentanil PET'deki ilk uygulamasından bu yana, atrofiye bağlı sinyal kayıplarıyla başa çıkmak için basit bir segmentasyon yaklaşımını önermiştir[78]. Ibanez ve meslektaşları, 18-F FDG PET'te görülen hipometabolizmanın gerçek bir fenomen olduğunu ve kortikal atrofiye bağlı sinyal kaybının neden olduğu bir şey olmadığını göstermek için bu yöntemi kullandılar[79]. Bundan sonra, aynı tekniği kullanan Meltzer ve Ibanez'in meslektaşları ile yaptığı çalışmalarda, artan yaşla birlikte kortikal glikoz metabolizmasındaki belirgin azalmaların gerçek olmadığını, aslında yaşa bağlı kortikal atrofi artışından kaynaklandığını buldular[80,81].

Meltzer tekniğinde de zamanla iyileştirmeler geliştirilmiştir. Yaklaşımı uzaysal olarak değişken bir PSF içerecek şekilde uyarlayan Labbe' ve meslektaşları, 18-F FDG PET kullanarak görüntülenen 4 kontrol ve AH olan 8 hastanın analizinde tekniklerini uyguladılar[82]. Bununla birlikte, tek bir beyin dokusu bölmesini ayrı ayrı gri cevher ve beyaz cevher bölmeleriyle değiştiren orijinal Meltzer yönteminin en popüler çeşidi, Müller-Gärtner ve meslektaşları tarafından önerilen yöntemdi[83].

PVC tekniklerinin uygulanması, birçok alanda kullanılmasına rağmen, atrofinin yaygın bir sorun olması nedeniyle demans popülasyonlarında daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Drzezga ve meslektaşları, AH ve semantik demansı olan hastalarda 11-C işaretli Pittsburgh bileşik B'nin (PIB) ve 18-F FDG çalışmalarının düzeltilmesi için ticarileştirilmiş Müller-Gärtner PVC yazılımını kullandılar. Aynı grup, tekniği 2 yıllık bir süre boyunca AH'deki değişiklikleri takip etmek amacıyla, yine 11C-PIB ve 18-F FDG ile 15 hasta üzerinde yapılan uzunlamasına bir çalışmada da kullandı[84]. Yine Nugents ve meslektaşları, modifiye Müller-Gärtner tekniğini kullanarak normal sağlıklı ve AH olan kişilerde referans bölge araştırılması için bakarken, PVC yapılan ve yapılmayan görüntüler arasında beyin glikoz alımında önemli faklılık olduğu ve PVC ile, atrofinin oluşturduğu PVE'nin elimine edilmesine yardımcı olduğunu gördüler[85]. Samuraki ve meslektaşları, Müller-Gärtner metodunu baz alan bir PVC tekniği kullanarak belirli beyin bölgelerinde 18-F FDG metabolizmasını değerlendirdiler, PVC yapılan ve yapılmayan görüntülerde, posterior singulat girus ve paryetotemporal lobda hipometabolizma olduğunu ve bu alanlarda atrofiden bağımsız olarak metabolizma değişiklikleri olduğunu savundular[86].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Etik Komisyonundan onay (Araştırma no: 2021-432) alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında kurulu GE Signa 3T PET/MR (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, ABD) kullanılarak Haziran 2016-Ocak 2022 tarihleri arasında nöroloji kliniğinden demans ön tanısı ile gelen hastalara yapılan beyin 18-F FDG PET/MR görüntülemelerine ait veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

3.1. Hasta seçim kriterleri

Nöroloji kliniğinden nörodejeneratif hastalık ön tanısı ile yönlendirilen hastalara kliniğimizde Alzheimer hastalığı tanısının doğrulanması ve diğer demanslardan ayırıcı tanısının yapılması amacıyla beyin 18-F FDG PET/MR görüntülemesi yapılmış erişkin (18 yaş üstü) hastalar dahil edilmiştir.

3.2. Hasta popülasyonu

Çalışmaya nöroloji kliniğinden nörodejeneratif hastalık ön tanısı ile başvuran 65 hasta ve daha önce kliniğimizde oluşturulan normal veri tabanındaki beyin 18-F FDG PET çekimleri olan 44 kişiden oluşan normal kontrol grubunun görüntüleri dahil edilmiştir. Nörodejeneratif hastalık ön tanısı nedeniyle yönlendirilen 89 hastanın, 16'sı MR görüntülemelerinde hareket artefaktı olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. 8 hastanın beyin 18-F FDG PET görüntülerinin de Müller-Gärtner metodu için kullanılan yazılımda hata vermesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 34'ü erkek, 31'i kadındı. Hastaların yaş ortalaması 65,9'du (39-87).

Normal hasta grubu nöropsikiatrik hastalık öyküsü olan, elde edilen beyin PET/MR görüntülerinde görsel olarak belirgin anormalliklerin ve görüntüleme artefaktlarının olması veya beyin metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir tedavi alan kişiler hariç tutularak oluşturulmuştu. Çalışmaya dahil edilen 44 yetişkin normal kontrol grubunun (ortalama yaş ± SS = 60.7 ± 10.6 yıl) önceden işlenmiş ve uzamsal olarak normalize edilmiş beyin 18-F FDG PET görüntülerini içeren kurumsal bir normal beyin 18-F FDG PET veri tabanı kullanıldı.

3.3. Nörodejeneratif hastalık ön tanısında beyin 18-F FDG PET/MR görüntüleme protokolü

Çalışmaya dahil edilen hastaların PET/MR görüntülemeleri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında uygulanan standart beyin PET/MR görüntüleme protokolüne uygun olarak yapılmıştır. PET/MR görüntülemeleri öncesinde hasta en az 6 saat aç kalmakta ve PET çalışmasından en az 12 saat önce beyin metabolizmasını etkileyebilecek ilaçları bırakmaktadır. İntravenöz yoldan 18-F FDG enjeksiyonu yapılmadan önce hastanın açlık kan şekerinin 200 mg/dl'nin altında olduğu teyit edilmektedir. Hastalar 18F-FDG enjeksiyonundan önce, kortikal aktivasyona neden olabilecek herhangi bir uyaran veya aktivite olmaksızın sessiz ve loş bir odada görüntüleme başlayana kadar 20 dakika dinlendirildi. Hastalara intravenöz yoldan 0,1 mCi/kg (ortalama 5,0 mCi) dozunda 18-F FDG enjeksiyonu yapılmakta ve çekim başlayana kadar hastalar izolasyona devam etmekte olup, enjeksiyon yapıldıktan yaklaşık 30-45 dakika sonra görüntüler elde edilmektedir. Hasta kameraya yatırıldıktan sonra yaklaşık15 dakikalık beyin 18-F FDG PET/MR görüntülemesi yapılmaktadır. Beyin PET/MR

görüntüleme 3T PET/MR (SIGNA, GE Healthcare, Waukesha, WI) cihazında 8 başlıklı kafa bobini ile yapıldı. PET beyin görüntüleri, MR görüntüleri ile eş zamanlı olarak elde edildi. İlk olarak PET verisine atenüasyon düzeltmesi yapılması için T1 Dixon sekansı alındı. Atenüasyon düzeltmesi için genellikle kaydedilen T1 Dixon sekansı görüntülerinden atlasa-dayalı bir modelleme ile hesaplanan atenüasyon haritası kullanıldı. PET verilerinin rekonstrüksiyonu, VUE Point FX SharpIR Uçuş Süresi Algoritması (8 iterasyon, 28 alt küme) kullanılarak yapıldı.

3.4. PET görüntülerinin kantitatif analizi

T1 MR anatomik görüntülerin analizi FreeSurfer (versiyon 6.0) yazılımı ile yapıldıktan sonra, 18-F FDG PET görüntülerinin analizi PetSurfer yazılımı tarafından yapılmıştır (https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/PetSurfer)[12,87-89].

Normalize edilmiş PET görüntülerinden bölgesel ortalama sayım değerleri elde etmek için FreeSurfer yazılımındaki Desikan-Killiany atlasının tanımları kullanıldı. Nörodejeneratif hastalığa bağlı hipometabolizma gösterebilecek seksen beş bölge seçildi.

PVC yöntemlerinde kullanılmak üzere yüksek çözünürlüklü segmentasyonlar oluşturuldu. PET ve T1 MR görüntüleri birlikte kaydedildi. Nokta yayılma fonksiyonu (PSF) ortalama 5 mm bulundu. Genişletilmiş Müller-Gärtner PVC yöntemi ile korteks (68 alt bölge), subkorteks (17 alt bölge) ve beyaz cevher (8 alt bölge) alanlarının sayım değerleri hesaplandı. Ayrıca aynı görüntülerin PVC öncesi (noPVC) sayım değerleri de bulundu. PET sayımlarının göreceli yüzde sapması ((PVC-noPVC)/noPVC)×100) formülüyle hesaplandı.

NoPVC ve PVC yapılan PET görüntülerinden beyaz cevhere ait alanlar ve serebrospinal sıvı alanları çıkarılarak kortikal ve subkortikal yapıları içeren görüntüler oluşturuldu.

3.5.PET görüntülerinin görsel değerlendirmesi

Nörodejeneratif hastalık ön tanılı 65 hastanın noPVC ve PVC yapılan beyin 18-F FDG PET görüntüleri anonimleştirildi ve aralarında randomizasyon yapıldı. Okuyucuların görüntünün niteliği (noPVC veya PVC görüntü olması) bakımından değerlendirme sırasında yansız olabilmeleri için, sayısal analizlerde de kullanılan gri-cevher görüntüleri (beyaz cevher ve serebrospinal sıvı alanları çıkarılarak elde edilen) kullanıldı. Standart anatomik oryantasyonda (frontal-oksipital çizgiye paralel aksiyel düzlem) ve GE renk skalasındaki aksiyal PET görüntü dilimleri görsel değerlendirme için hazırlandı

En az dört yıllık beyin 18-F FDG PET okuma tecrübelerine sahip üç nükleer tıp doktoru birbirinden bağımsız şekilde 130 (65 noPVC, 65 PVC) görüntüyü görsel olarak değerlendirdi. Değerlendirme yaparken okuyucuların genel görüntü kalitesini 4 puanlık skala üzerinden puanlamaları, 20 beyin bölgesinde metabolizmayı değerlendirmeleri ve bu bölgeleri şiddetine göre 0-3 arasında puanlamaları ve son olarak tutulum bölgelerine göre nörodejeneratif hastalık tutulum paterni varsa, patern numarasına göre 0-5 arasında bir sayı ile numaralandırmaları istendi. Okuyucular görüntüleri;

1. Genel görüntü kalitesi

2. 20 beyin bölgesinde hipometabolizma derecesi

3. Varsa nörodejeneratif hastalık paterni ve ne olduğu şeklinde değerlendirdi.

Genel görüntü kalitesi 0-3 arasında dört puan üzerinden skorlandı.

0: çok kötü (tanısal kalitede değil)

1: kötü (ciddi artefakt ya da şiddetli gürültü var, tanı koymak için şüpheli)

2: iyi (küçük ertefaktlar ya da hafif gürültü var, ancak tanı koymaya engel değil)

3: çok iyi (artefakt ya da gürültü yok)

20 beyin bölgesinde (sağ/sol frontal, sağ/sol parietal, sağ/sol mezial temporal lob, sağ/sol lateral tempporal lob, sağ/sol prekuneus, sağ/sol posterior singulat girus, sağ/sol oksipital, sağ/sol serebellum, sağ/sol bazal ganglia, sağ/sol talamus) hipometabolizma olan alanları 0-3 arasında puanlayarak skorlandı.

0: hipometabolizma yok

1: hafif hipometabolizma var

2: orta-şiddetli hipometabolizma var

3: metabolizma yok

Değerlendirilen görüntülerde varsa nörodejeneratif hastalık tutulum paterni numaralandırıldı.

0: Normal

1: Nörodejeneratif hastalık tutulum paterni yok

2: Hafif bilişsel bozukluk

3: Alzheimer hastalığı

4: Frontotemporal lobar dejenerasyon

5: Diğer (belirtiniz)

Nörodejeneratif hastalık paterni olduğu kabul edilen hastalarda en az 2 okuyucunun aynı değerlendirdiği patern, görüntünün tanısı olarak kabul edildi. Bu tanı daha sonra yapılacak olan kümeleme işlemi için etiket olarak kullanıldı.

Görsel değerlendirme sonuçlar değerlendirilirken PVC ve noPVC görüntüler arasında bölgesel bazda değişimler hesaplandı, bu değişimler PVC yapılan görüntülerde tek tek her bir bölgenin artış veya azalışı şeklinde idi. Ayrıca hasta bazında artış veya azalış şeklinde toplam değişimlerde hesaplandı. Bölgesel ve global olarak hasta bazında hesaplanan değişimlerin dağılımları incelendi. Örneğin bir bölgede metabolizma noPVC görüntüde 1 olarak skorlanmışken, PVC yapılan görüntüde metabolizma 0 ya da 2 olarak değerlendirilmiş ise bu skorlar bir birim artış veya azalış şeklinde değişim şeklinde değerlendirildi ve bu değerlerin toplam kaç bölgede olduğuna bakıldı. Bir birim artış/azalış, iki birim artış/azalış veya artış/azalış olmayan bölgelerin değişimleri değerlendirildi.

Genel görüntü kalitesi değerlendirilirken noPVC ve PVC yapılan görüntüler arasındaki total skor değişimi ve değişim dağılımına bakıldı.

NoPVC ve PVC görüntülerdeki patern değerlendirmesi sonucunda kaç hastada patern değişimi olduğu ve değişim dağılımları değerlendirildi. Alzheimer hastalığı ya da diğer nörodejeneratif hastalık paternine sahip olduğu düşünülen hastalardan kaçında noPVC/PVC görüntüler arasında patern değişimi olduğu değerlendirildi. Ayrıca kontrol grubunda olan hastalarda patern değişikliği var mı, varsa kaç hastada var bunlar değerlendirildi.

Üç okuyucunun değerlendirdiği 130 görüntüde okuyucular arasındaki uyuma bakıldı ve yukarıda bahsedilen her parametre için inter-observer uyumluluk değerleri değerlendirildi.

3.6.PET görüntülerinin sayısal analizi

PET görüntülerinin sayısal analizleri yapılırken nörodejeneratif hastalık şüphesi olan ve normal kontrol grubunun noPVC ve PVC görüntülerinde 85 bölgenin (kortikal ve subkortikal) sayım değerleri ponsa göre normalize edilip, ortalama sayım değerleri elde edildi Bu oranlar kullanılarak her bir bölge için ortalama değer ve standart sapma belirlendi. Bu veriler kullanılarak z-skorları hesaplandı.

Z-skoru hesaplaması normal kontrol grubunun noPVC ve PVC görüntülerinin sayısal verileri kullanılarak aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$z = x - \mu / \sigma$$

z: Z-skoru

x: incelenmek istenen değer

μ: ortalama

σ: standart sapma

Bölgesel sayısal veriler z-skoruna dönüştürüldü. Her hasta için ayrıca total z-skoru hesaplandı. Bireysel z-skoru hesaplamalarında her hasta için ayrı ayrı pozitif ve negatif yönde z-skor değişimleri incelendi. %95 ve %90 güven aralığında z-skoru için sırasıyla -1,96 ve -1,65 eşikleri kullanılarak kaç bölgenin metabolizmasının eşik değeri altında kaldığı hesaplandı ve iki eşik değeri arasındaki uyum ve farklar incelendi. Okuyucuların görsel değerlendirmedeki

metabolizma skorları ile z-skorları arasındaki korelasyona bakıldı. Okuyucu tanımlarına göre en az 2 okuyucunun hemfikir olduğu paterne göre bölgesel ve total z-skoru dağılımları değerlendirildi.

3.6.1. Yapay zeka uygulamaları

Sayısal analizde ayrıca yapay zeka tabanlı kümeleme işlemi yapıldı. Bu işlemler yapılırken R versiyon 4.1.0 yazılımı (https://www.R-project.org/) kullanıldı, bu yazılıma cluster, factoextra, ggplot2, dendexend library eklendi ve çalıştırıldı. K-means cluster algoritmasından sonuçlar türetildi [90-92]. Bu işlem yapılırken R yazılımına elde edilen 130 nörodejeneratif hastalık şüphesi olan noPVC ve PVC görüntüler etiketlenmeden girildi, 3 küme oluşturma komutu verildi. Bunun sonucunda K-means cluster algoritması 3 küme oluşturdu.

Bölgesel z-skorlarında, belirli bölgeler eklenip, çıkarılarak AH ve FTD hastalık paternleri oluşturuldu, bu iki paterne uymayan görüntüler normal kabul edildi. AH paterni için; aşağı formülde belirtilen kortikal alanların z-skorları kullanıldı. Elde edilen z-skorları toplamı ≥4 ise görüntü paterni AH kabul edildi.

AH paterni = (r posterior singulat girus + r superior paryetal + r superior temporal + r inferior temporal + r prekuneus + l posterior singulat girus + l superior paryetal + l superior temporal + l inferior temporal + l prekuneus) – (r kaudal anterior singulat girus + r rostral anterior singulat girus + l kaudal anterior singulat girus + l rostral anterior singulat girus)

FTD içinse aşağıdaki formül kullanıldı, yine elde edilen z-skorları toplamı ≥4 ise görüntü paterni FTD kabul edildi.

FTD paterni = (r superior frontal + r frontal pol + r kaudal anterior singulat girus + r rostral anterior singulat girus + r temporal pol + l superior frontal + l frontal pol + l kaudal anterior singulat girus + l rostral anterior singulat girus + l temporal pol) – (r posterior singulat girus + r prekuneus + l posterior singulat girus + l prekuneus)

Bu iki kümeleme algoritmasının oluşturduğu kümeler ile bölgesel z-skorlarının toplamı ile oluşturulan paternler karşılaştırıldı, patern ve kümelerin dağılımına bakıldı, birbirine en yakın sonuç elde edilen küme, o patern kabul edildi. NoPVC kümelerin SPM görüntüleri elde edilerek, kümelerin oluşturulma kriterleri değerlendirildi.

3.7.İstatistiksel değerlendirme

Veri girişi, grafik ve tablo oluşturma Microsoft Excel 15.30 (Redmond, WA) kullanılarak yapılmıştır.

Yukarıda bahsedilen tüm parametrelerin istatiksel hesaplamaları ve anlamlılığı için "IBM Statistics Package for the Social Sciences version 26.0 (SPSS ver. 26.0)" istatistik paket programı kullanılmıştır. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak, dağılım istatistikleri ise ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değerler şeklinde belirtilmiştir.

4. BULGULAR

2016-2022 yılları arasında nörodejeneratif hastalık ön tanısı ile yönlendirilen hastalara kliniğimizde Alzheimer hastalığı tanısının doğrulanması ve diğer demanslardan ayırıcı tanısının yapılması amacıyla beyin 18-F FDG PET/MR görüntülemesi yapılmış toplam 65 erişkin hasta dahil edilmiştir.

4.1. Demografik Bilgiler

Çalışmaya dahil edilen hastaların 34'ü erkek, 31'i kadındı. Hastaların yaş ortalaması 65,9 (standart sapma: 11,7; aralık: 39-87) olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen 44 yetişkin normal kontrol grubunun ise yaş ortalaması 60,7 (± 10,6) olarak hesaplandı. Yaş ortalamaları bakımından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (eşleştirilmemiş t-testi ile t= -2,384; p= 0,019).

	Nörodejeneratif hastalık grubu		**Normal kontrol grubu**	
	Sayı (n)	**Yüzde (%)**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Cinsiyet				
Erkek	34	52,3	35	79,5
Kadın	31	47,7	9	20,5
Toplam	**65**	**100**	**44**	**100**
Yaş				
35-45	4	6,1	3	6,8
46-55	7	10,8	9	20,5
56-65	22	33,9	16	36,4
66-75	15	23,1	15	34,1
75-85	14	21,5	1	2,2
86 ve üzeri	3	4,6	0	0
Toplam	**65**	**100**	44	100
	ortalama: 65,9 ortanca: 65 en küçük: 39 en büyük: 87		**ortalama: 60,7 ortanca: 66 en küçük: 35 en büyük: 85**	

Tablo 8. Hastaların bazı demografik bilgileri

4.2. Beyin 18-F FDG PET incelemelerinin noPVC ve PVC görüntülerinin sayısal analiz sonuçları

Her hastanın beyin 18-F FDG PET görüntüleri gereç ve yöntemde bahsedildiği üzere çeşitli işlemler uygulandıktan sonra noPVC ve PVC şeklinde iki görüntü elde edildi ve bu görüntüler arasındaki sayısal parametreler değerlendirildi.

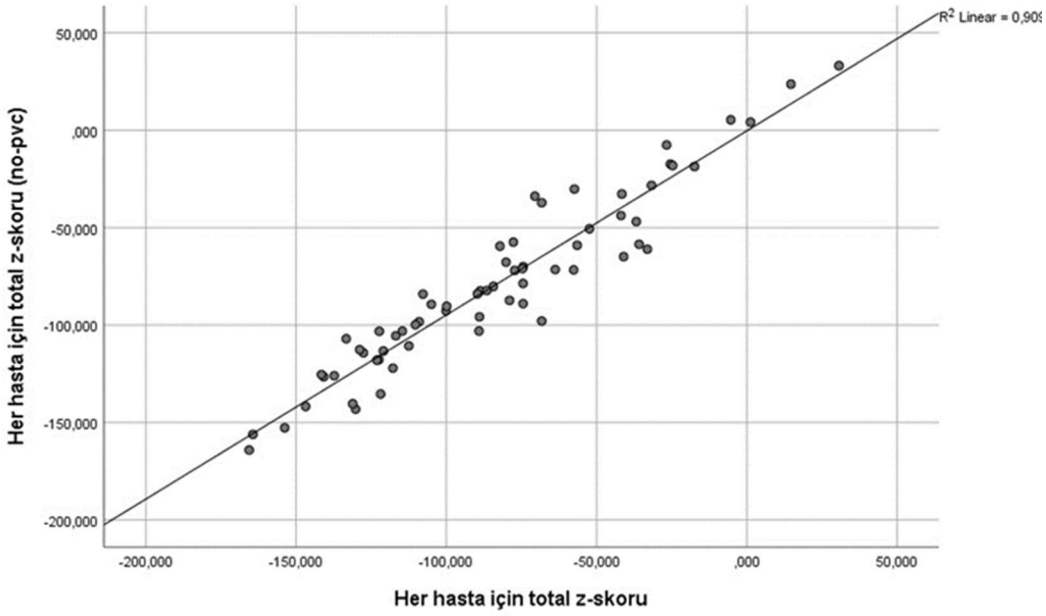
Bölgesel ilgi alanlarından elde edilen sayı değerlerinin pons sayı değerlerine oranlanması (normalize edilmesi) ile elde edilen sayısal parametreler normal veritabanından elde edilen benzer sayısal değerlerden yararlanılarak bölgesel z-skorlarına dönüştürüldü. NoPVC ve PVC görüntülerden elde edilen z-skorları bölgesel ve total z-skorları şeklinde birbirleri ile karşılaştırıldı.

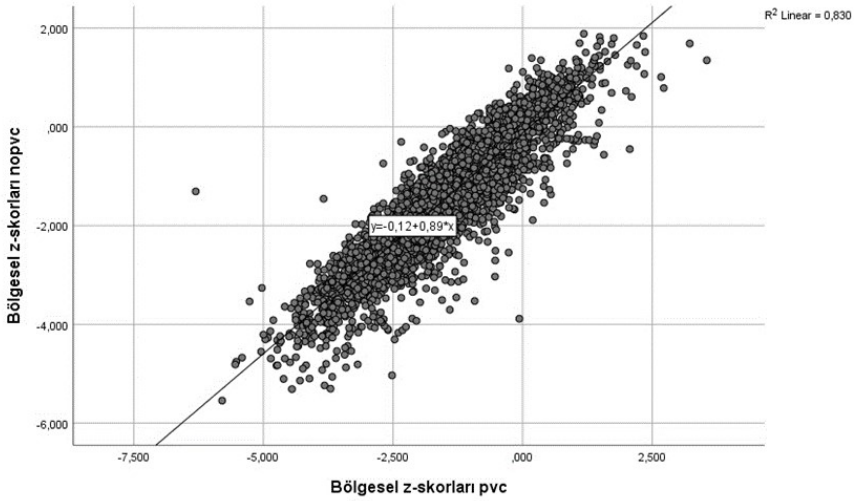
Total z-skorları karşılaştırılırken; noPVC görüntüdeki kortikal ve subkortikal gri cevher yapılarının z-skorları toplandı. Bu değerlerin PVC görüntüdeki kortikal ve subkortikal gri cevher yapılarının toplam z-skorları ile korelasyonu değerlendirildi. Yapılan analizin sonucu grafik 1'de verilmektedir.

NoPVC ve PVC görüntülerdeki total z-skorlarının birbirleri ile çok güçlü pozitif korelasyon gösterdiği dikkati çekmektedir. Bu korelasyon için Pearson korelasyon katsayısı R: 0,911 ($p < 0,001$) olarak hesaplandı. Ancak PVC yapıldıktan sonra elde edilen bölgesel z-skorlarının toplamının noPVC görüntülerdeki total z-skorlarından daha yüksek olduğu görüldü. PVC için total z-skor ortalaması ve standart sapması -1,59 ± 1,17; noPVC için bu değerler -1,54 ± 1,15 olarak hesaplandı. Aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlendi (paired t-testi ile $t= -6,606$, $p < 0,001$).

Grafik 2’de tüm hastalarda bölgesel z-skorlarının noPVC ve PVC görüntüler arasında korelasyonlarını göstermektedir. Bölgesel değer bakımından da total z-skorları için elde edilen bulgulara paralel olarak tüm bölgelerin birbirleri ile çok güçlü pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. PVC yapıldıktan sonra elde edilen bölgesel z-skorlarının noPVC görüntülerdeki bölgesel z-skorlarından daha yüksek ve istatistiksel olarak bu farkın anlamlı olduğu gözlendi.

Grafik 1. PVC(x ekseni) ve noPVC(y ekseni) görüntülerdeki total z-skorları karşılaştırması





Grafik 2. Bölgesel noPVC ve PVC z-skorları grafiği

Tablo 9 ve 10'da bölgesel z-skorları ortalama ve standart sapma biçiminde gösterilmektedir. Her bir bölge için noPVC ve PVC görüntülerinden hesaplanan z-skoru dağılımları arasındaki farklar paired t-testi ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede t değerleri ne kadar büyükse ve p değerleri ne kadar küçükse, iki görüntü arasındaki farkın o derece anlamlı olduğu dikkati çekmektedir[93]. Tablo 9'da görüldüğü üzere PVC ile elde edilen z-skorlarının sağ serebellum, sol talamus, sağ kaudat çekirdek, sağ putamen ve bilateral hipokampus ve amigdalada için noPVC sonuçları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı olduğu izlenmektedir ($p<0,005$).

Tablo 10'da ise kortikal bölgeler arasında yer alan sol kaudal middle frontal, bilateral inferior paryetal ve temporal, sağ lateral oksipital, bilateral lateral orbitofrontal, bilateral middle temporal, sol pars triangularis, sağ posterior singulat, bilateral rostral middle frontal, bilateral superior frontal ve sol supramarginal

kortikal alanlar için PVC ve noPVC ile elde edilen z-skorları arasında anlamlı farklılık dikkati çekmektedir (p<0,005).

Tüm bölgeler için elde edilen z-skorları klinikte sık olarak tercih edilen ve sırasıyla %95 ve %90 güven aralığına karşılık gelen iki farklı eşik değeri (-1,96 ve -1,65) kullanılarak normal metabolizma veya hipometabolizma varlığı biçiminde gruplandırılmıştır. Bu sınıflandırmanın dağılımları Tablo 11'de gösterilmiştir. Bu tabloya göre eşik -1,96'dan, -1,65'e düşürüldüğünde; hem noPVC hem de PVC görüntülerinde hipometabolik bölge sayısında artış olduğu dikkati çekmektedir.

Serebellum ve subkortikal bölgeler	**PVC**		**NoPVC**		**İstatistiksel değerler**	
	Sağ	**Sol**	**Sağ**	**Sol**	**Sağ**	**Sol**
	Ort±SS	**Ort±SS**	**Ort±SS**	**Ort±SS**	**t değeri (p)**	**t değeri (p)**
Serebellum	-0,66±0,82	-1,01±0,94	-0,59±0,80	-0,97±0,95	-2,98 **(0,004)**	-1,79 (0,079)
Talamus	-1,72±0,97	-1,99±0,92	-1,72±1,00	-2,07±0,94	0,07 (0,943)	2,60 **(0,012)**
Kaudat	-2,19±1,31	-1,93±1,37	-1,99±1,32	-1,83±1,30	-2,99 **(0,004)**	-1,60 (0,123)
Putamen	-1,23±1,00	-1,15±1,05	-1,13±1,03	-1,11±1,02	-3,04 **(0,003)**	-1,0 (0,317)
Hipokampus	-1,56±1,13	-1,65±1,14	-1,94±1,36	-2,11±1,45	5,45 **(<0,001)**	6,08 **(<0,001)**
Amigdala	-1,08±1,06	-0,44±1,16	-1,42±1,38	-1,03±1,36	3,59 **(0,001)**	6,34 **(<0,001)**

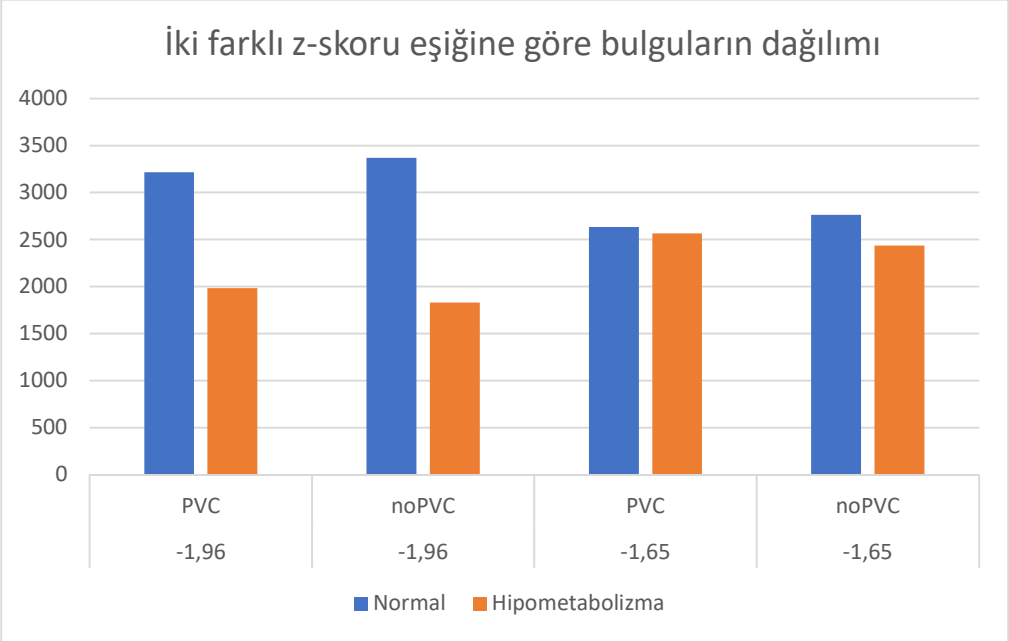
Tablo 9. Serebellum ve subkortikal yapıların paired t testi sonuçları

(Ort: ortalama, SS: standart sapma)

İki farklı eşik değeri kullanılarak PVC ve noPVC görüntüler arasındaki uyum ve istatistiksel farklılık incelenmiştir. Hem -1,96 hem de -1,65 eşiğinde PVC-

noPVC görüntüler arasında yüksek düzeyde uyum ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmektedir. -1,96 eşiğinde PVC ve noPVC görüntüler arasında uyuma bakıldığında Cohen's kappa değeri 0,742 ($p < 0,001$) olarak yüksek düzeyde uyumlu ve Pearson ki-kare testinde bakılan farklılık istatistiksel olarak anlamlı (Pearson ki-kare: 2876,5; $p<0,001$) bulunmuştur. Yine -1,65 eşiği kullanılan PVC ve noPVC görüntüler arasında Cohen's kappa değeri 0,752 ($p < 0,001$) ve Pearson ki-kare testinde bakılan farklılık istatistiksel olarak anlamlı (Pearson ki-kare: 2948,5; $p<0,001$) olarak bulunmuştur.

Grafik 3. İki farklı z-skoru eşiğine göre bulguların dağılımı



Kortikal bölgeler	PVC		NoPVC		İstatistiksel değerler	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	t değeri (p)	t değeri (p)
Kaudal anterior singulat	-0,74±1,12	-0,40±1,31	-0,76±0,93	-0,58±0,97	0,30 (0,768)	2,33 (0,023
Kaudal middle frontal	-1,58±1,12	-2,03±1,24	-1,57±1,14	-1,87±1,19	-0,37 (0,712)	-3,78 **(<0,001)**
Fusiform	-1,44±1,2	-1,58±1,02	-1,49±1,10	-1,60±1,01	0,89 (0,376)	0,69 (0,493)
İnferior paryetal	-1,80±1,08	-2,09±1,10	-1,70±1,17	-1,89±1,16	-3,01 **(0,004)**	-5,56 **(<0,001)**
İnferior temporal	-1,69±1,12	-2,01±1,15	-1,53±1,14	-1,82±1,14	-3,49 **(0,001)**	-4,97 **(<0,001)**
Lateral oksipital	-1,39±0,84	-1,53±0,86	-1,29±0,96	-1,45±0,97	-2,54 **(0,013)**	-2,26 (0,027)
Lateral orbitofrontal	-2,25±1,19	-2,52±1,13	-1,76±1,12	-1,99±1,07	-11,23 **(<0,001)**	-13,08 **(<0,001)**
Lingual	-1,46±0,78	-1,49±0,79	-1,41±0,85	-1,52±0,86	-1,44 (0,154)	0,66 (0,513)
Middle temporal	-1,78±1,12	-2,09±1,11	-1,61±1,15	-1,97±1,19	-4,41 **(<0,001)**	-3,15 **(0,002)**
Pars triangularis	-1,26±1,14	-1,83±1,10	-1,54±1,12	-1,61±1,03	-2,72 (0,008)	-5,60 **(<0,001)**
Postsantral	-0,93±1,00	-1,22±1,09	-,94±0,96	-1,29±0,99	0,05 (0,958)	1,02 (0,311)
Posterior singulat	-2,04±1,25	-1,83±1,00	-1,83±0,98	-1,75±0,86	-3,39 **(0,001)**	-1,39 (0,170)
Presantral	-0,96±1,15	-1,18±1,12	-0,98±1,07	-1,18±1,03	0,32 (0,752)	0,06 (0,957)
Precuneus	-1,94±1,05	-2,05±1,09	-1,91±1,11	-2,0±1,08	-0,50 (0,615)	-1,24 (0,218)
Rostral anterior singulat	-1,22±1,04	-1,19±0,92	-1,14±0,96	-1,15±1,01	-0,88 (0,381)	-0,92 (0,359)
Rostral middle frontal	-1,64±1,11	-1,90±1,15	-1,44±1,16	-1,63±1,08	-5,45 **(<0,001)**	-7,12 **(<0,001)**
Superior frontal	-1,80±1,20	-1,85±1,20	-1,56±1,09	-1,58±1,08	-5,22 **(<0,001)**	-5,57 **(<0,001)**
Superior paryetal	-1,30±1,04	-1,41±1,09	-1,23±1,10	-1,31±1,10	-1,28 (0,205)	-1,77 (0,082)
Superior temporal	-1,46±1,05	-1,96±1,32	-1,48±1,17	-1,96±1,27	0,48 (0,637)	0,033 (0,974)
Supramarginal	-1,37±1,12	-1,84±1,16	-1,29±1,08	-1,74±1,13	-1,90 (0,062)	-2,51 **(0,015)**
İnsula	-1,40±1,16	-1,47±1,21	-1,42±1,10	-1,34±1,02	0,35 (0,729)	-1,84 (0,071)

Tablo 10. Kortikal yapıların paired t testi sonuçları

(Ort: ortalama, SS: standart sapma)

			-1,65 eşiğine göre	-1,96 eşiğine göre	Toplam
PVC	**Normal**	Bölge sayısı Yüzde	2635 (%50,7)	3217 (%61,9)	5200 (%100)
	Hipometabolizma	Bölge sayısı Yüzde	2565 (%49,3)	1983 (%38,1)	5200 (%100)
NoPVC	**Normal**	Bölge sayısı Yüzde	2763 (%53,1)	3370 (%64,8)	5200 (%100)
	Hipometabolizma	Bölge sayısı Yüzde	2437 (%46,9)	1830 (%35,2)	5200 (%100)

Tablo 11. İki farklı z-skoru eşiğine göre bulguların dağılımı

4.3.Beyin 18-F FDG PET incelemelerinin noPVC ve PVC görüntülerinin görsel değerlendirme sonuçları

Görsel değerlendirmede noPVC ve PVC görüntüleri üç okuyucu tarafından birbirinden bağımsız olarak değerlendirmiştir. Bu değerlendirmelerde her okuyucunun noPVC ve PVC görüntü değerlendirmeleri arasındaki uyumluluk ve üç okuyucunun kendi aralarındaki uyumlulukları değerlendirilmiştir. 65 hasta olduğu ve her hasta için 20 bölge değerlendirildiği için totalde her okuyucu 1300 bölge değerlendirmiştir.

4.3.1. Görsel değerlendirmede okuyucuların görüntü kalitesi değerlendirme sonuçları

Tablo 12 ve 13'te görüldüğü üzere PVC yapılan görüntülerde, noPVC görüntüleri ile benzer görüntü kaliteleri izlenmektedir. Okuyucu 1'e göre PVC yapılan görüntülerin %87,7'sinde görüntü kalitesi benzer ya da daha iyi olarak değerlendirilmişken, %12,3 PVC yapılan görüntülerin görüntü kalitesini daha kötü olarak değerlendirilmiş. Okuyucu 2'ye göre PVC yapılan görüntülerin %63,1'inde

görüntü kalitesi benzer ya da daha iyi olarak değerlendirilmiş, ancak PVC yapılan görüntülerin %36,9'unda görüntü kalitesi skoru azalmış. Okuyucu 3 ise PVC yapılan görüntülerin %75,4'ünü benzer ya da daha iyi olarak değerlendirmiş, PVC yapılan görüntülerin %24,6'sının ise görüntü kalitesinin daha düşük olduğunu belirtmiş.

Görüntü kalitesi skorlaması	**Okuyucu 1**		**Okuyucu 2**		**Okuyucu 3**	
	PVC n (%)	**NoPVC n (%)**	**PVC n (%)**	**NoPVC n (%)**	**PVC n (%)**	**NoPVC n (%)**
0 (çok kötü)	0 0	0 0	0 0	0 0	11 (%16,9)	16 (%24,6)
1 (kötü)	0 0	0 0	0 0	0 0	23 (%35,4)	16 (%24,6)
2 (iyi)	60 (%92,3)	57 (%87,7)	39 (%60)	19 (%29,2)	31 (%47,7)	32 (%49,2)
3 (çok iyi)	5 (%7,7)	8 (%12,3)	26 (%40)	46 (%70,8)	0 0	1 (%1,5)

Tablo 12. Her üç okuyucu arasındaki görüntü kalitesinin görsel değerlendirme sonuçları

(n: hasta sayısı, %: hasta yüzdesi)

	Değişim yok	**Skor artışı**	**Skor azalışı**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**
Okuyucu 1	52 %80	5 %7,7	8 %12,3
Okuyucu 2	37 %56,9	4 %6,2	24 %36,9
Okuyucu 3	33 %50,8	16 %24,6	16 %24,6

Tablo 13. Okuyucuların noPVC ve PVC görüntülerdeki genel görüntü kalitesi algısının değişimi

(n: hasta sayısı, %: hasta yüzdesi)

4.3.2. Görsel değerlendirmede okuyucuların patern değerlendirme sonuçları

Üç okuyucunun PVC ve noPVC görüntüleri değerlendirmesi sonucu, görüntülerin paternlerinde değişiklik oranları incelendi. Tablo 14'te üç okuyucunun patern değerlendirme sayıları ve oranları verilmektedir. Bu tablo incelendiğinde her üç okuyucu içinde görüntüleri AH, FTLD gibi bir paterne yerleştirme oranlarının bir miktar arttığı dikkati çekmektedir.

Tablo 15'te üç okucunun ≥ 2'sinin hemfikir olduğu patern sayı ve oranları gösterilmektedir. 65 noPVC görüntünün 53'ünde, 65 PVC görüntünün 51'inde okuyucuların çoğu görüntüleri aynı patern olarak değerlendirmişlerdir.

Patern	**Okuyucu 1**		**Okuyucu 2**		**Okuyucu 3**	
	PVC	**NoPVC**	**PVC**	**NoPVC**	**PVC**	**NoPVC**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Normal	18 (%27,7)	26 (%40,0)	23 (%35,4)	30 (%46,2)	1 (%1,5)	6 (%9,2)
Patern yok	13 (%20,0)	9 (%13,8)	7 (%10,8)	7 (%10,8)	0 (%0)	4 (%6,2)
HBB	12 (18,5)	12 (%18,5)	9 (%13,8)	11 (%16,9)	5 (%7,7)	5 (%7,7)
AH	12 (%18,5)	10 (%15,4)	15 (%23,1)	11 (%16,9)	38 (%58,5)	41 (%63,1)
FTLD	9 (13,8)	6 (%9,2)	11 (%16,9)	4 (%6,2)	21 (%32,3)	8 (%12,3)
Diğer	1 (%1,5)	2 (%3,1)	0 (%0)	2 (%3,1)	0 (%0)	1 (%1,5)
Total	65 (%100)	65 (%100)	65 (%100)	65 (%100)	65 (%100)	65 (%100)

Tablo 14. Okuyucuların noPVC ve PVC görüntülerinin patern değerlendirmesi ve oranları

(n: hasta sayısı, %: hasta yüzdesi)

Patern	PVC	NoPVC
	n (%)	n (%)
Normal	15 (%29,4)	24 (%45,3)
Patern yok	3 (%5,9)	4 (%7,5)
HBB	4 (%7,8)	6 (%11,3)
AH	17 (%33,3)	12 (%22,6)
FTLD	12 (%23,5)	5 (%9,4)
Diğer	0 (%0)	2 (%3,8)
Total	51 (%100)	53 (%100)

Tablo 15. Her üç okuyucunun uyum sağladığı patern değerlendirmesi ve oranları

(n: hasta sayısı, %: hasta yüzdesi)

4.3.3. Görsel değerlendirmede okuyucuların bölgesel değerlendirme sonuçları

Bölgesel okumada 65 hastanın her iki serebral hemisferinde 20 bölge değerlendirilmiş olup, toplamda 1300 bölge değerlendirilmiştir.

Bölgesel değerlendirmede tablo 16'da okuyucu 1; görüntülerin %91,6'sında PVC sonrası bölgelerin skorlarının arttığını veya aynı kaldığını, okuyucu 2; görüntülerin %93,6'sının skorlarının arttığını veya aynı kaldığını, okuyucu 3 ise görüntülerin %90,8'inin skorlarının arttığını ya da aynı kaldığını belirtmiştir. Bu sonuçlara bakarak PVC sonrası hipometabolizmanın sabit kaldığı ya da belirginleştiği sonucuna varılmaktadır.

	Okuyucu 1			Okuyucu 2			Okuyucu 3		
	Azalış	**Sabit**	**Artış**	**Azalış**	**Sabit**	**Artış**	**Azalış**	**Sabit**	**Artış**
Bölge sayısı Yüzde	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	196 (%8,4)	995 (%76,5)	109 (%15,1)	83 (%6,4)	1023 (%78,6)	194 (%15,0)	120 (%9,2)	915 (%70,4)	265 (%20,4)

Tablo 16. Okuyucuların noPVC ve PVC görüntülerdeki bölgesel skor değişimleri

Tablo 17'de, okuyucu 1'in değerlendirmelerine göre, noPVC ve PVC görüntüler arasındaki uyuma Cohen's kappa yöntemi ile bakılmış olup, iki okuma arasında orta düzeyde uyum izlenmiştir. Aynı görüntüler arasındaki fark ise Pearson ki-kare yöntemi ile incelenmiş olup, iki okuma arasında istatiksel olarak anlamlı fark dikkati çekmektedir. Okuyucu 2'nin değerlendirmeleri de, okuyucu 1 ile benzerlik göstermekte ve orta düzeyde uyum ve anlamlı farklılık izlenmektedir. Okuyucu 3'te ise uyum oranı yüksek düzeyde olup, Pearson ki-kare testinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmektedir. Sonuç olarak PVC uygulamanın görsel okumayı anlamlı olarak değiştirdiği sonucu çıkarılabilir.

	Okuyucu 1	**Okuyucu 2**	**Okuyucu 3**
Cohen's kappa (p)	0,336 (p<0,001)	0,375 (p<0,001)	0,501 (p<0,001)
Pearson ki-kare (p)	344,1 (p<0,001)	387,1 (p<0,001)	668,6 (p<0,001)

Tablo 17. PVC ve noPVC görüntüler arasında okuyucuların kendi içinde uyum ve istatistiksel farkları

Tablo 18'de PVC ve noPVC görüntülerde okuyucular arasında uyum ve farklar incelenmiştir. PVC ve noPVC görüntülerde okuyucu 1 ve okuyucu 2 arasında yüksek düzeyde uyum ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. Okuyucu 2-okuyucu 3 ve okuyucu 1-okuyucu 3 arasında ise PVC ve noPVC

görüntülerde, orta düzeyde uyum ve istatistiksel olarak anlamlı fark dikkati çekmektedir.

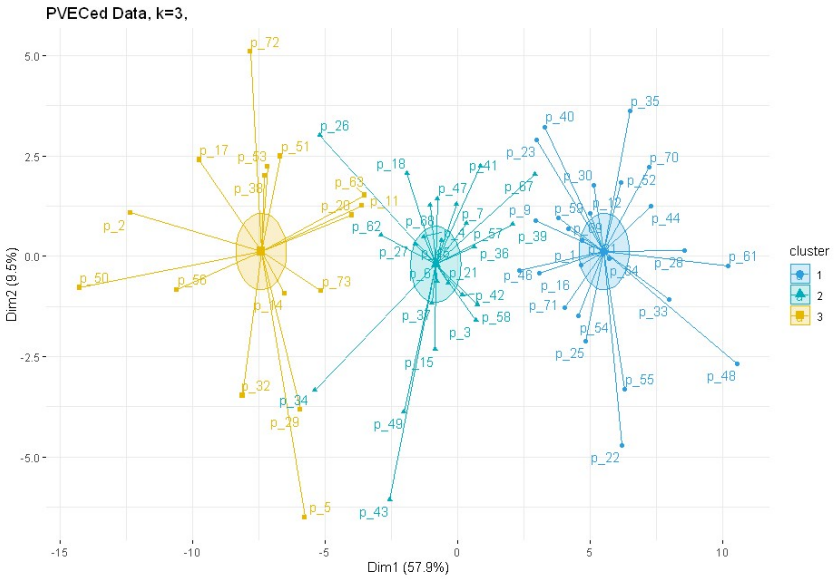
		Okuyucu 1-2	Okuyucu 1-3	Okuyucu 2-3
PVC	Cohen's kappa (p)	0,464 (p<0,001)	0,221 (p<0,001)	0,249 (p<0,001)
	Pearson ki-kare (p)	582,0 (p<0,001)	338,6 (p<0,001)	351,0 (p<0,001)
NoPVC	Cohen's kappa (p)	0,503 (p<0,001)	0,241 (p<0,001)	0,262 (p<0,001)
	Pearson ki-kare (p)	639,1 (p<0,001)	310,7 (p<0,001)	475,7 (p<0,001)

Tablo 18. PVC ve noPVC görüntüler arasında okuyucuların birbirleri ile uyum ve istatistiksel farkları

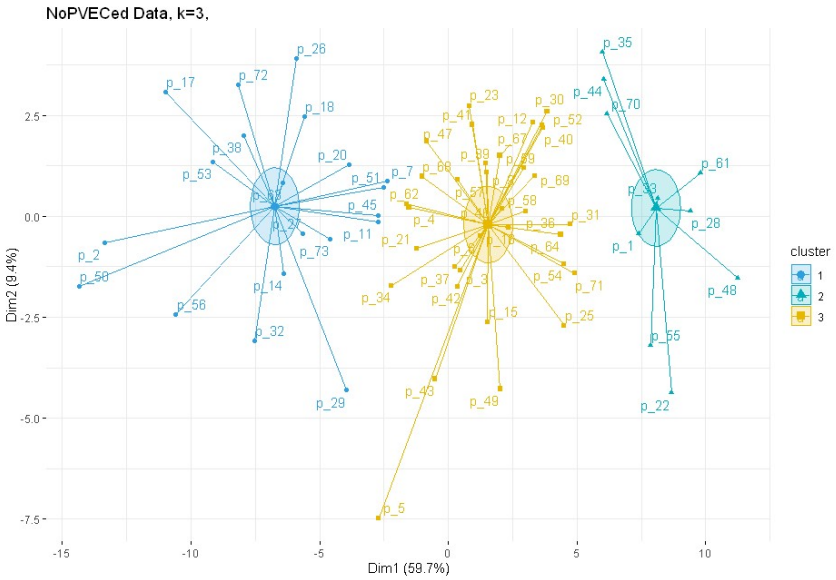
4.4. Beyin 18-F FDG PET incelemelerinde kümeleme analizi

Bölgesel z-skorlarından oluşrulan PVC ve noPVC görüntü paternleri ile K-means kümeleme algroritması görüntülerin dağılımları tablo 19'da verilmiştir. Ayrıca K-means kümeleme algoritması ve bölgesel z-skorlarından elde edilen paternler arasındaki uyum incelenmiştir.

PVC görüntüler için; K-means kümeleme algoritması ve bölgesel z-skorlarından elde edilen paternler arasındaki uyum %60 olarak bulunmuştur. NoPVC görüntülerde K-means kümeleme algoritması ve bölgesel z-skorlarından elde edilen paternler arasındaki uyum %65 olarak elde edilmiştir.



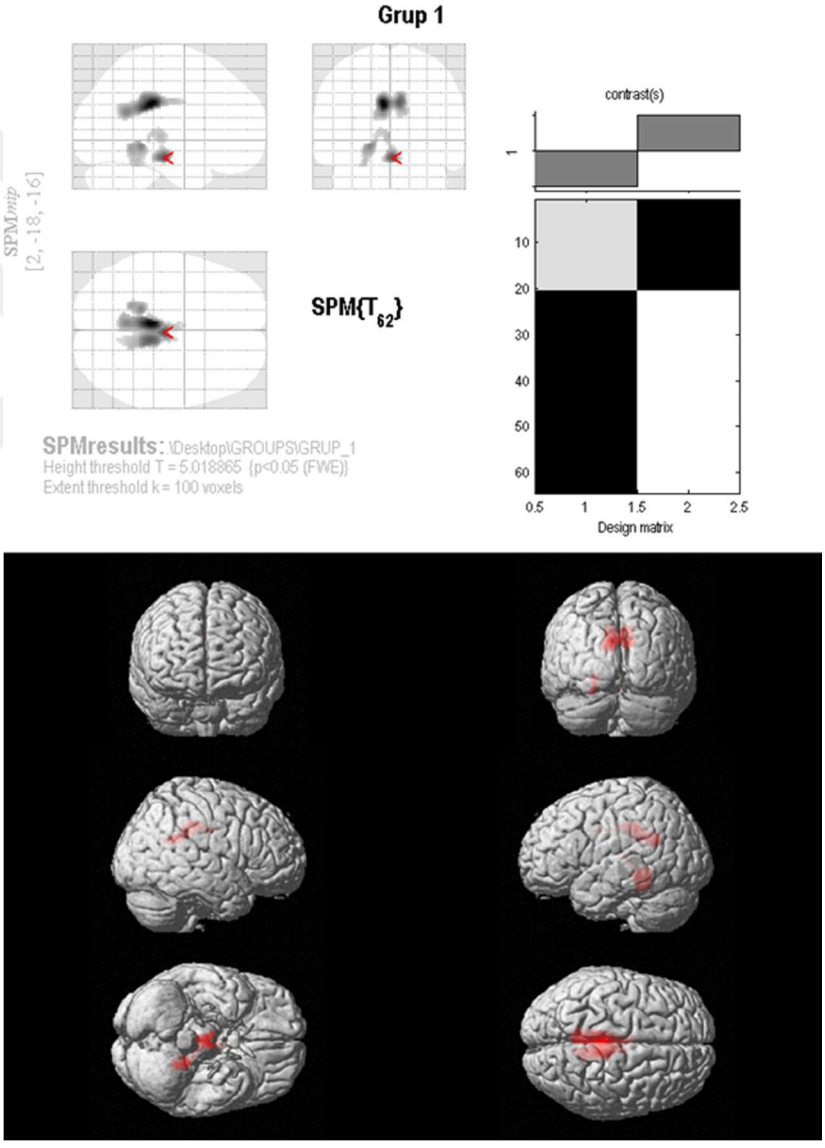
Şekil 3. PVC görüntülerde K-means kümeleme algoritması hasta dağılımları



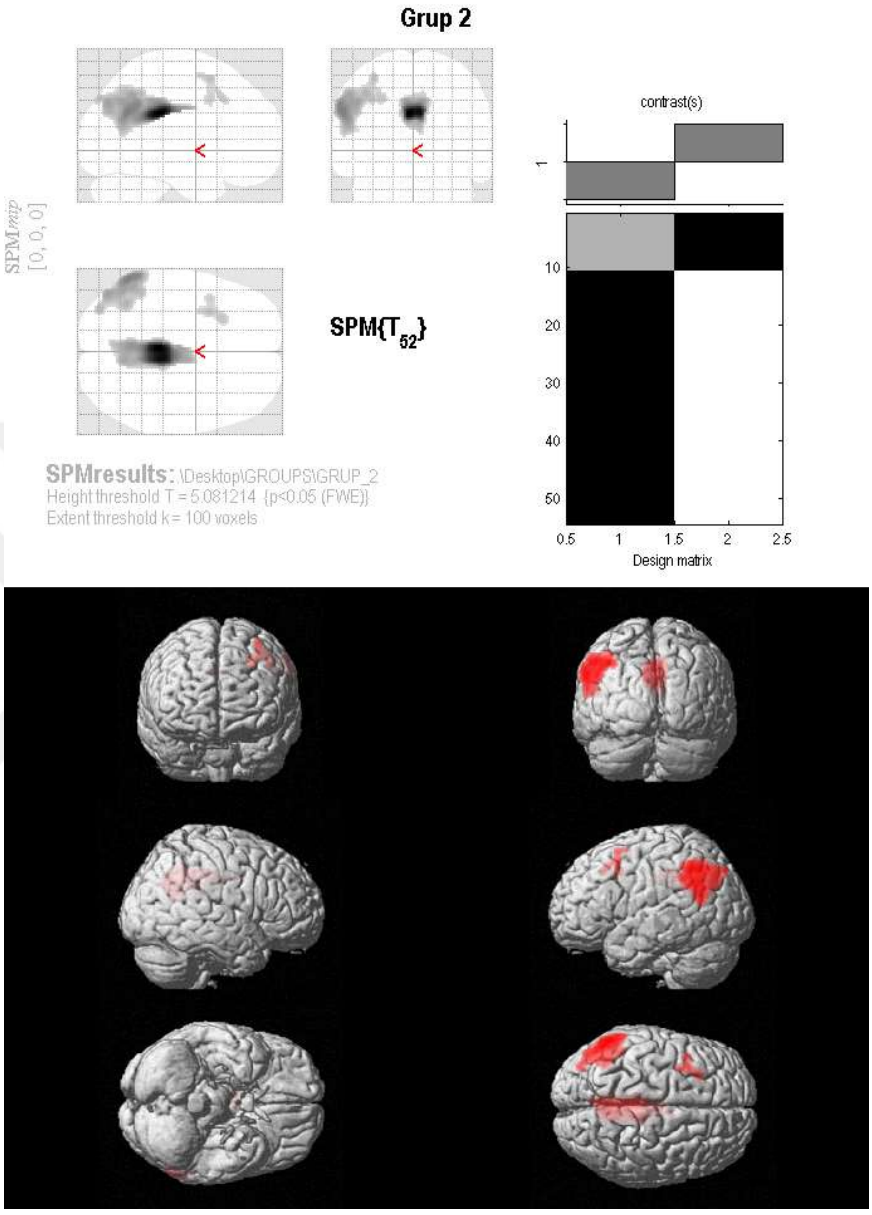
Şekil 4. noPVC görüntülerde K-means kümeleme algoritması hasta dağılmları

	K-means					
	PVC			NoPVC		
	Normal	AH	FTD	Normal	AH	FTD
Normal	14	1	13	18	7	0
AH	2	23	9	1	23	9
FTD	0	1	2	1	5	1
Toplam	16	25	24	20	35	10

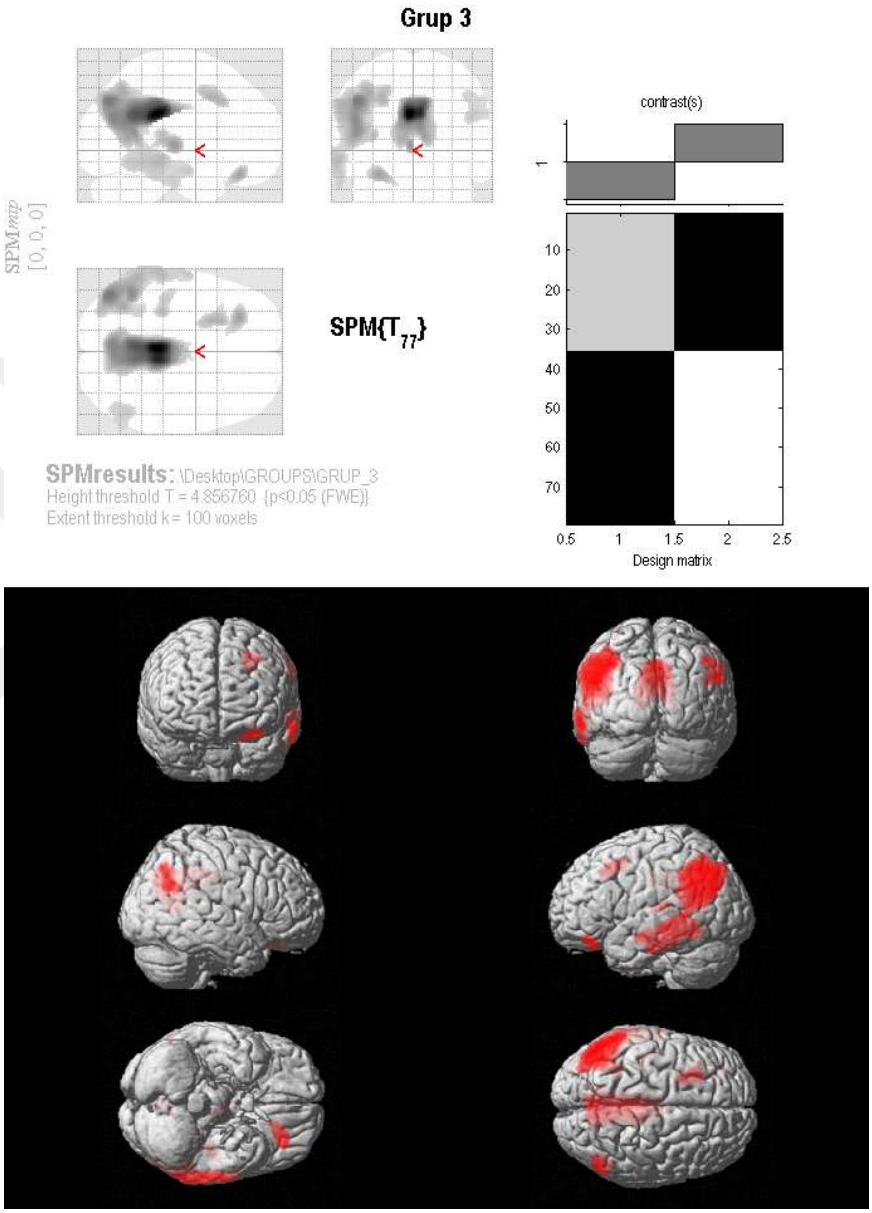
Tablo 19. Küme-nörodejeneratif hastalık paterni ile uyumlu PVCve noPVC görüntü dağılımları



Şekil 5. K-means kümeleme algoritmasına göre grup 1'deki hastaların SPM görüntüleri

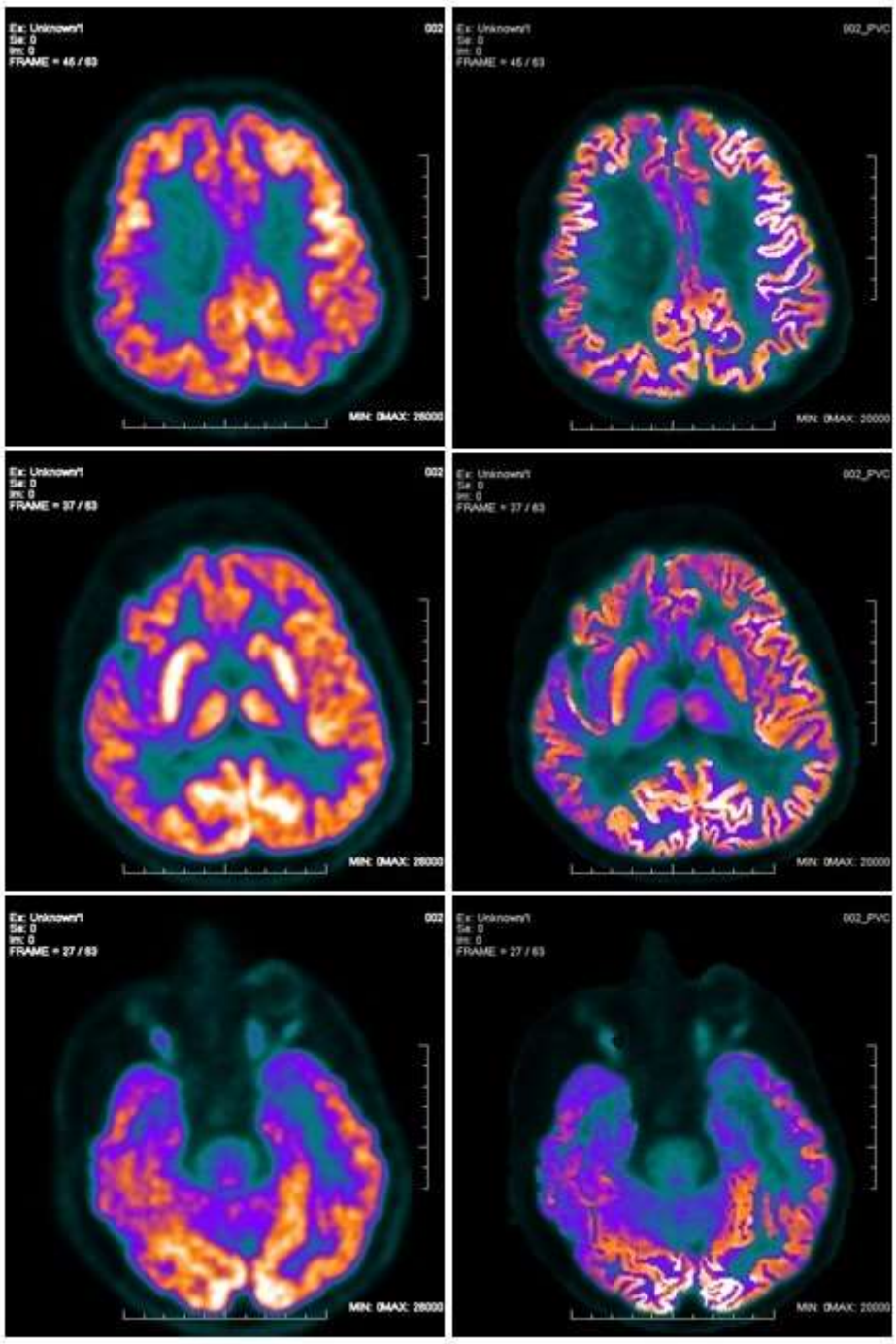


Şekil 6. K-means kümeleme algoritmasına göre grup 2'deki hastaların SPM görüntüleri



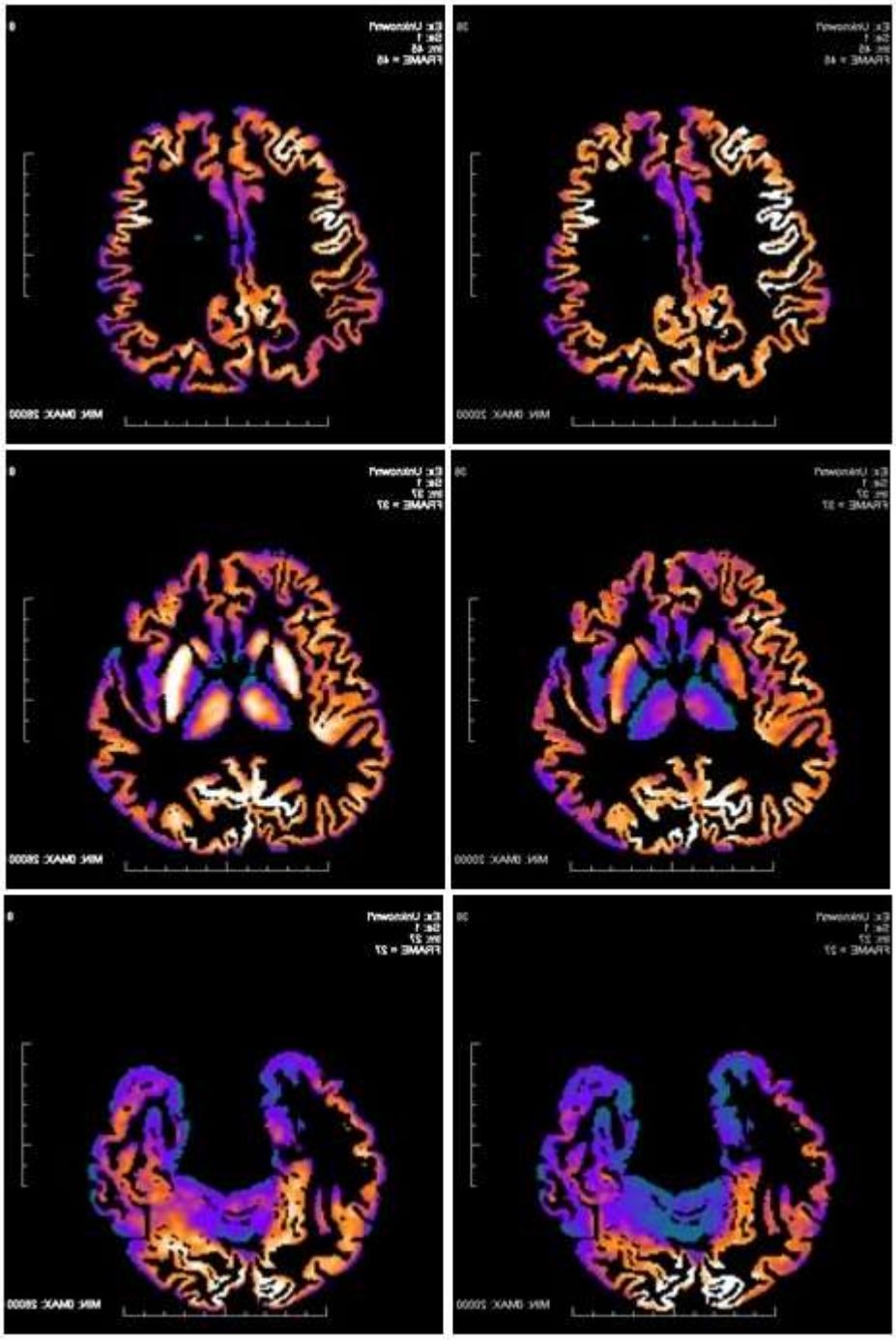
Şekil 7. K-means kümeleme algoritmasına göre grup 1'deki hastaların SPM görüntüleri

4.5. Görüntü örnekleri

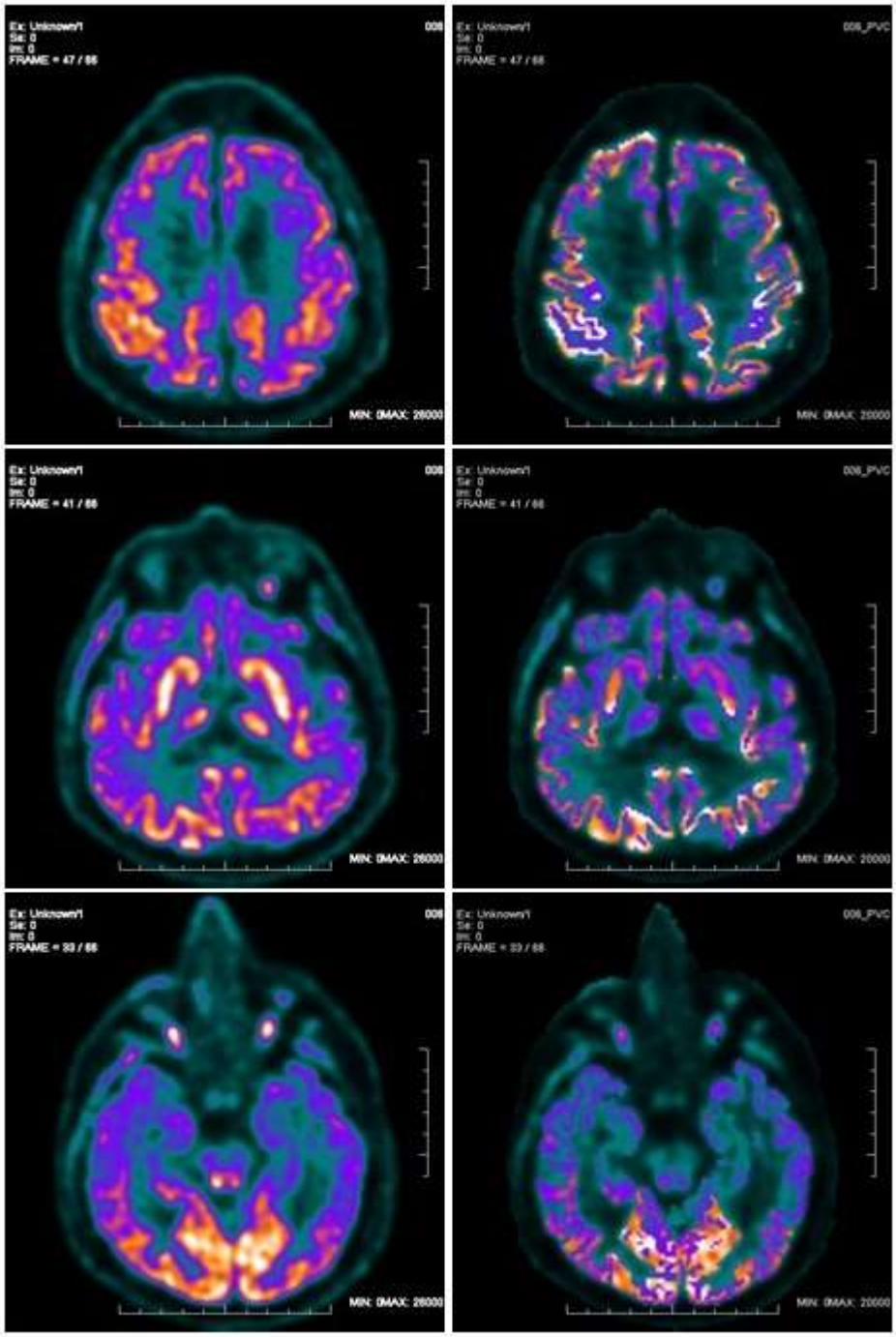


Şekil 8. 2 nolu hastanın masksız noPVC ve PVC görüntüleri

3 yıldır unutkanlık şikayeti olan 64 yaşında, erkek hasta, MMSE skoru:26/30, Kranial MRG: kronik-iskemik süreçler ve serebral-serebellar atrofi izlenmiş. NoPVC görüntülerde z-skorlarına bakıldığında sağ entorinal korteks, sağ frontal pol ve sol talamus en düşük değerlere sahipken, PVC görüntülerde sağ frontal pol, sağ entorinal korteks ve sağ orbitofrontal kortekste z skorlarının en düşük değerlere sahip olduğu izlendi. Görsel değerlendirmelerde okuyucuların çoğu noPVC görüntüyü normal olarak değerlendirmişken, PVC sonrası FTLD olarak değerlendirdiği izlenmektedir.

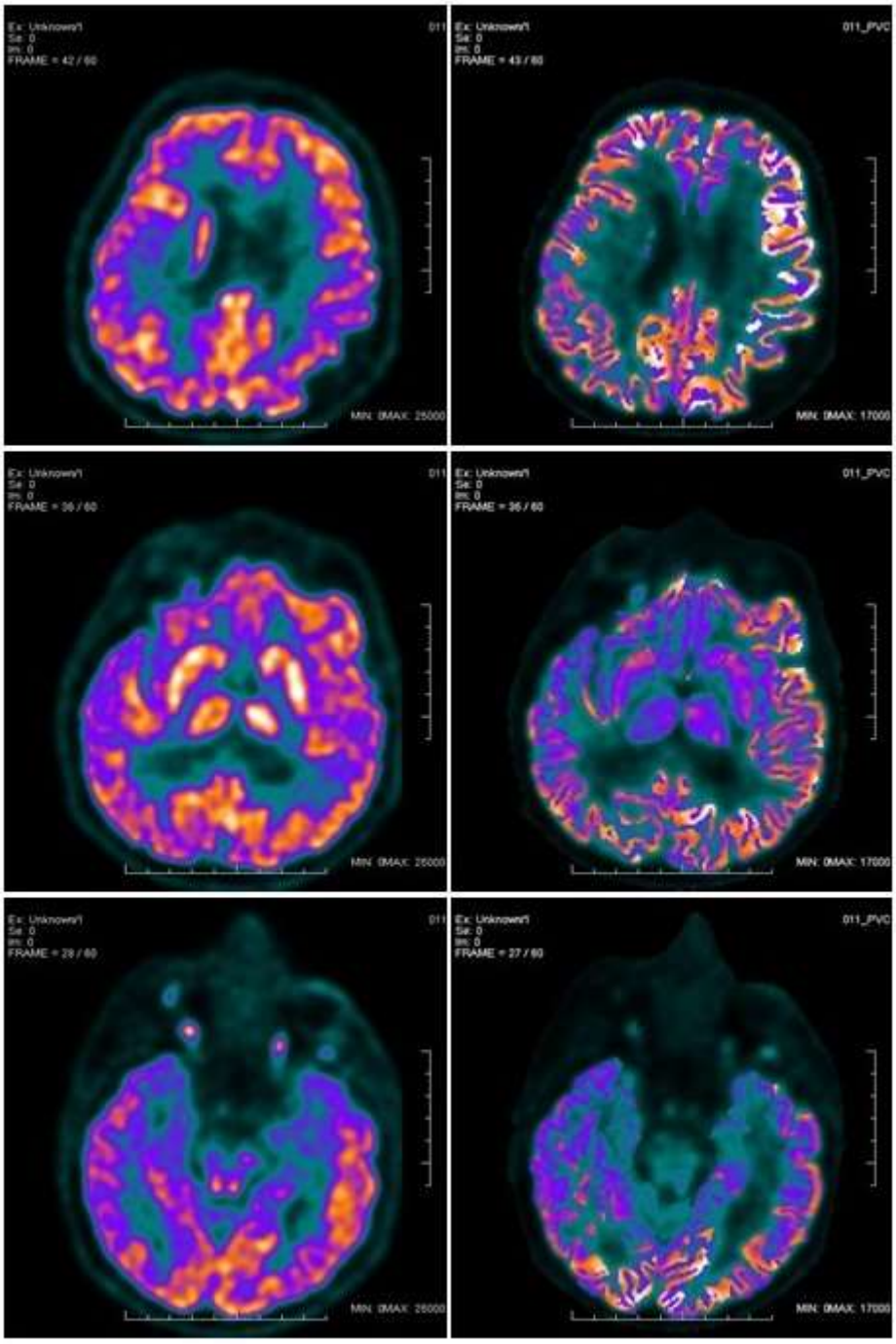


Şekil 9. 2 nolu hastanın gri cevher mask yapılmış noPVC ve PVC görüntüleri



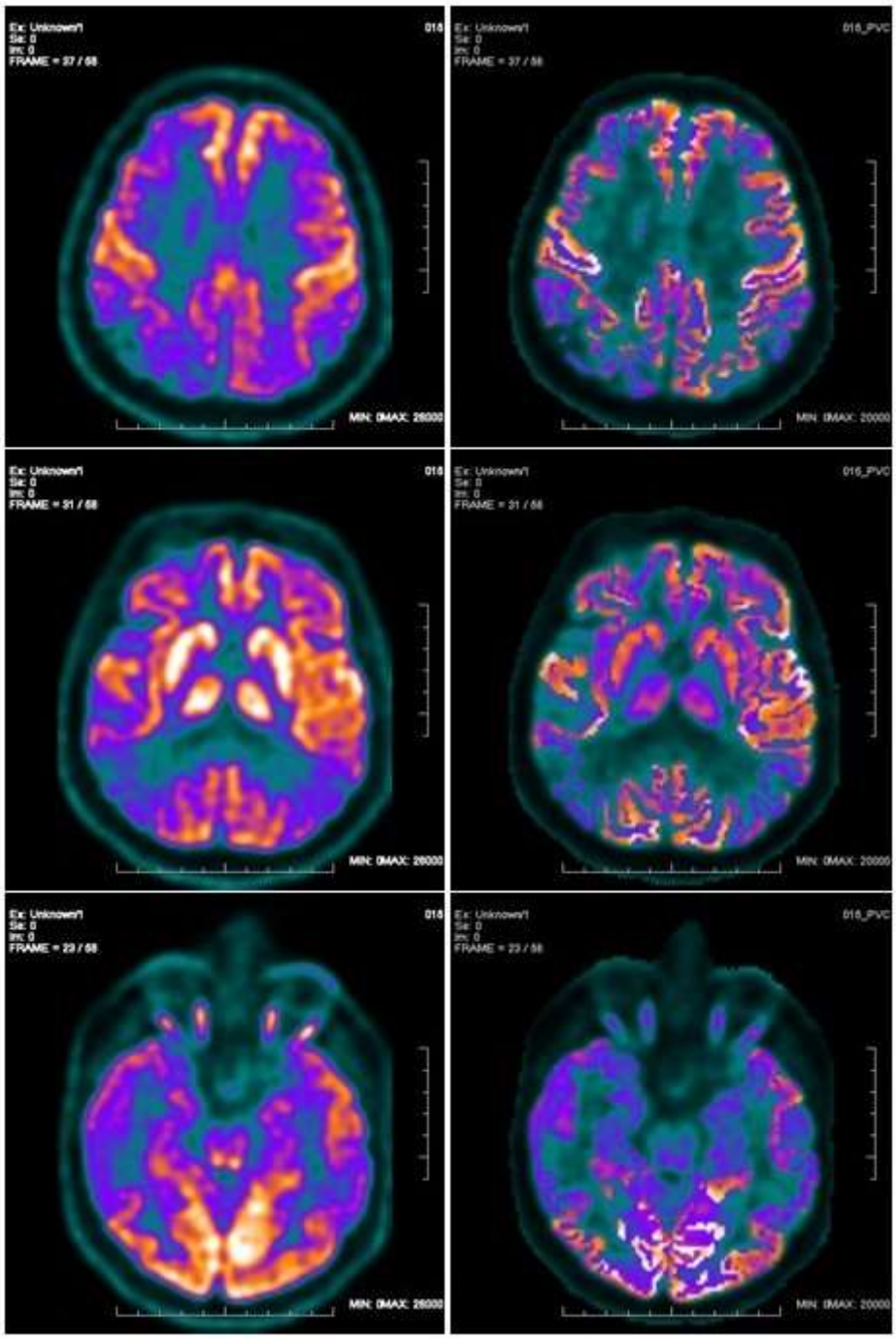
Şekil 10. 6 nolu hastanın noPVC ve PVC görüntüleri

2 yıl önce konuşma bozukluğu (adlandırma bozuk) şikayeti ve silik davranış bozuklukları başlayan 59 yaşında erkek hasta, MMSE:15/30(kısıtlı konuşma ve kooperasyon kısıtlılığı), kranial MRG: kronik iskemik süreçler izlenmektedir. NoPVC görüntülerde en düşük z-skorları sırasıyla; sol hipokampus, sol lateralorbitofrontal korteks ve sol isthmus singulat kortekste izlenmekteyken, PVC görüntülerde ise en düşük z-skorları sırasıyla; sol lateralorbitofrontal korteks, sağ lateralorbitofrontal korteks ve sol hipokampusta izlendi. Görsel değerlendirmelerde okuyucuların çoğu noPVC görüntüyü patern yok şeklinde değerlendirmişken, PVC sonrası FTLD olarak değerlendirdiği izlenmektedir.



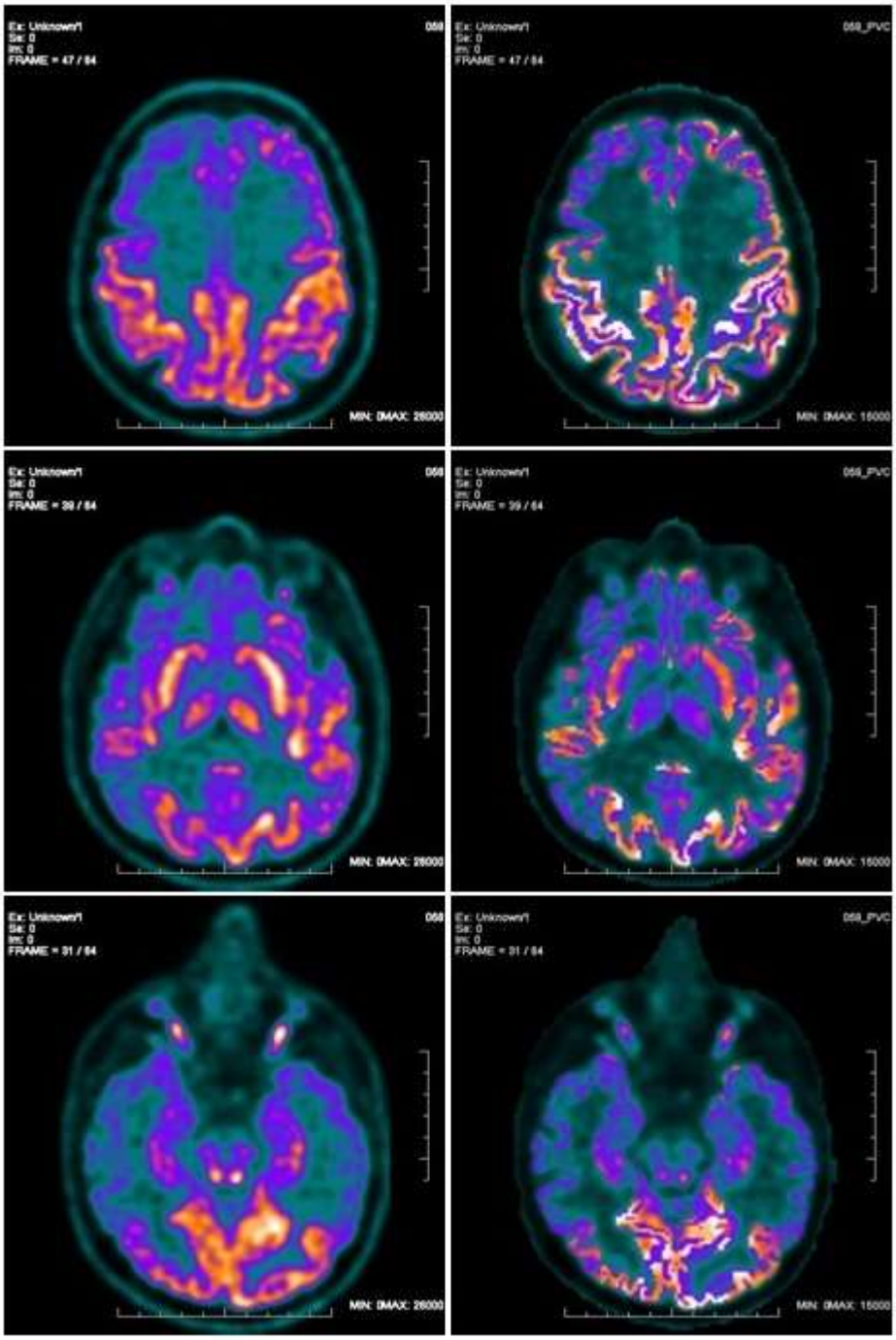
Şekil 11. 11 nolu hastanın noPVC ve PVC görüntüleri

1 yıldır unutkanlık şikayetleri olan, 77 yaşında kadın hasta, MoCA:20/30 (kognitif fonksiyonları normalin hafif altında), kranial MRG: kortikal atrofi ile uyumu bulgular izlenmiştir. NoPVC görüntülerde en düşük z-skorları sırasıyla; sağ entorinal, sol entorinal korteksler ve sağ amigdalada izlenmekteyken, PVC görüntülerde ise en düşük z-skorları sırasıyla; sol entorinal korteks, sol amigdala ve sağ parahipokampal kortekste izlenmiştir. Görsel değerlendirmelerde okuyucuların çoğu noPVC görüntüyü HBB şeklinde değerlendirmişken, PVC sonrası normal olarak değerlendirdiği izlenmektedir. Görüntü kalitesi değerlendirmede okuyucuların çoğu noPVC ve PVC görüntülerin benzer ve iyi olduğunu belirtmiş.



Şekil 12. 15 nolu hastanın noPVC ve PVC görüntüleri

1 yıldır unutkanlık şikayeti olan kadın hasta, MMSE:13/30, kranial MRG: Alzheimer tipi demans ile uyumlu kortikal atrofi izlenmektedir. NoPVC görüntülerde en düşük z-skorları sırasıyla; sol kaudal middle frontal, sağ kaudal middle frontal ve sağ rostral middle frontal kortekslerde izlenmekteyken, PVC görüntülerde ise en düşük z-skorları sırasıyla; sol kaudal middle frontal, sağ kaudal middle frontal ve sol rostral middle frontal kortekslerde izlenmektedir. Görsel değerlendirmelerde okuyucuların çoğu noPVC ve PVC görüntüyü Alzheimer hastalığı olarak değerlendirmiştir.



Şekil 13. 58 nolu hastanın noPVC ve PVC görüntüleri

3 yıldır ilerleyici unutkanlık, konuşma bozukluğu şikayetleri ve saplantılı davranış değişiklikleri olan 56 yalında kadın hasta, MMSE: Kooperasyon eksikliği nedeniyle değerlendirilimemiş, kranial MRG: kronik iskemik değişiklikler ve minimal kortikal atrofi izlenmektedir. NoPVC görüntülerde en düşük z-skorları sırasıyla; sağ frontal pol, sağ middle temporal korteks ve sol frontal polde izlenmekteyken, PVC görüntülerde ise en düşük z-skorları sırasıyla; sağ istmus singulat, sol istmus singulat ve sağ middle temporal kortekslerde izlenmektedir. Görsel değerlendirmelerde okuyucuların çoğu noPVC ve PVC görüntüyü FTLD olarak değerlendirmiştir.

5. TARTIŞMA

Nörodejeneratif hastalıklarda doğru tanı, hastalığın klinik yönetimi ve doğru tedavi seçiminde oldukça önemli bir role sahiptir. Tanıda ayrıntılı anamnezi içeren klinik muayene, MRG gibi radyololojik yöntemler ve 18-F FDG PET yer alır. Bununla birlikte bu hastalık grubunun tanısında altın standart bir tanı yöntemi bulunmamaktadır.

18-F FDG PET, nöronların glikoz kullanımı ve sinaptik fonksiyonu yansıtarak metabolizmayı gösteren fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Ancak PET görüntülemenin fiziksel özelliklerinden kaynaklanan bazı kısıtlılıkları vardır. Serebral kortikal gri cevher yaklaşık 2-3 mm kalınlığa sahipken, kortikal atrofi ya da nörodejeneratif hastalıklara bağlı gri cevher kalınlığı azaldığında, kortikal gri cevher metabolizmasınının, çözünürlüğü yaklaşık 5 mm olan PET ile değerlendirilmesi özellikle etkilenir[94]. Bu nedenle PET'in tanısal doğruluğu açısından, duyarlılığını artırmaya yönelik bir takım düzeltmeler yapmak gerekebilmektedir. PET/MR çok az merkezde bulunan PET ve MRG'nin füzyon edildiği son teknoloji bir cihazdır, PET/BT'ye oranla daha iyi yumuşak doku kontrastına sahiptir. Ayrıca PET/MRG, PET/BT'ye göre, TOF (time of flight) gibi özellikleri olması nedeniyle daha yüksek rezolüsyona sahiptir. Bu nedenlere dayanarak PET/MR beyin görüntülemede ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Rutinde tanısal doğruluğu artırmaya yönelik SPM, Cortex ID gibi sayısal analiz yöntemlerinden sık yararlanılmaktadır, ancak bunun yanı sıra nörodejeneratif hastalıklarda görülen hipometabolizmanın doğru değerlendirilebilmesi için, kortikal atrofinin büyük oranda etkilediği kısmı hacim etkisini ortadan kaldırmaya

yönelik girişimler oldukça yararlı olmaktadır[8,10,86,95-97]. Yine PVC işleminin PET/MR'da yapılmasının PVC'nin segmentasyon ve diğer basamaklarında faydasını gösteren birçok çalışma mevcuttur[94,98-101].

Samuraki ve meslektaşlarının erken evre Alzheimer hastalığı olan 39 hasta ve 73 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, AH olan hastalarda PVC yapılmadan önce posterior singulat girus ve parietotemporal loblarda izlenen hipometabolizmanın PVC sonrası devam ettiğini, ancak hipokampüste atrofi izlenirken PVC sonrası metabolizmanın nispeten korunmuş olduğunu gözlemlediler[86]. Bonte ve meslektaşlarının sağlıklı deneklerle yaptığı başka bir çalışmada, frontal ve temporal loblarda yaşla birlikte belirginleşen hipometabolizma ile talamus ve serebellumda izlenen hipermetabolizmayı PVC sonrası daha iyi ayırt etmişlerdir[10]. Paranjpe ve meslektaşlarının HBB olan 24 hasta ile yaptıkları çalışmada PVC'nin, 18-F FDG PET kantifikasyonunu iyileştirdiğini belirtmişlerdir[96]. Nugent ve meslektaşları, Alzheimer hastalığı ve yaşlanma zemininde oluşan kortikal atrofiden en az etkilenen normalizasyon alanını araştırırken PVC'den yararlamışlardır[85]. Bu çalışmalara bakarak bizde nörodejeneratif hastalık şüphesi olan gerçek bir kliniğe sahip hasta grubunda, 18-F FDG PET'te PVC'nin görsel değerlendirme ve sayısal analizler ile faydalarını incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya dahil edilen 65 hastanın sayısal analiz sonuçlarında PVC ve noPVC görüntülerin z-skorları değerlendirildi. NoPVC ve PVC görüntülerdeki total ve bölgesel z-skorlarının birbirleri ile çok güçlü pozitif korelasyon gösterdiği dikkati çekti. PVC yapıldıktan sonra elde edilen bölgesel z-skorlarının noPVC

görüntülerdeki bölgesel z-skorlarından daha yüksek olduğu, ayrıca PVC yapıldıktan sonra elde edilen bölgesel z-skorlarının toplamının noPVC görüntülerdeki total z-skorlarından daha yüksek olduğu görüldü ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlendi. Yanase ve meslektaşlarının fantomlar üzerinde yaptığı çalımada da bizim çalışmamıza benzer şekilde PVC sonrası bazı bölgelerde z-skorlarının arttığı gözlemlenmiş[102]. Gonzalez-Escamilla ve meslektaşları yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde global SUVR oranlarının arttığını belirtmiş[103].

Her hasta için bakılan bölgesel z-skorlarında özellikle hipometabolizmanın kortekste, serebellar korteks ve subkortikal yapılara göre, PVC yapılan görüntülerde, noPVC görüntülere göre daha belirgin olduğu dikkati çekmektedir. Bu sonuçlara bakarak PVC'nin hipometabolizma için duyarlılığı artırdığı söylenebilir.

Tüm bölgeler için elde edilen z-skorları -1,96 ve -1,65 olarak iki farklı eşik değeri kullanılarak normal metabolizma veya hipometabolizma varlığı biçiminde gruplandırılmıştır. Bu gruplamaya göre eşik -1,96'dan, -1,65'e düşürüldüğünde; hem noPVC hem de PVC görüntülerinde hipometabolik bölge sayısında artış olduğu dikkati çekmektedir. İki farklı eşik değeri kullanılarak PVC ve noPVC görüntüler arasındaki uyum ve istatistiksel farklılık incelendiğinde ise hem -1,96 hem de -1,65 eşiğinde PVC-noPVC görüntüler arasında yüksek düzeyde uyum ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmektedir.

PVC ve noPVC görüntülerin görsel değerlendirmelerinde 3 okuyucu genel görüntü kalitesini değerlendirmiş, her üç okuyucununda PVC sonrası görüntü kalitesinin, noPVC görüntüler ile benzer ya da daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır.

Görsel değerlendirmede bakılan bir diğer parametre patern değerlendirmesidir. Her üç okuyucu içinde PVC sonrası görüntüleri, herhangi bir paterne yerleştirme oranlarının bir miktar arttığı izlenmektedir. NoPVC görüntülerde okuyucuların çoğu 65 görüntünün 53'ünde ortak bir tanı için hemfikir olmuşken, PVC görüntülerde bu sayı 51'dir.

Bölgesel değerlendirmede; her üç okuyucu, PVC sonrası elde edilen görüntülerde %90'nın üzerinde hipometabolizma skorlarının aynı kaldığı ya da arttığı belirtmiştir. Bu sonuca bakarak PVC'nin görsel değerlendirmede hipometabolizmayı belirginleştirdiği sonucuna ulaşılabilir.

Bölgesel değerlendirmede ayrıca her üç okuyucunun noPVC ve PVC görüntüler arasındaki uyum ve istatistiksel farklılığına bakılmıştır. Okuyucuların her üçünde de Cohen's kappa analizinde orta-yüksek düzeyde uyum ve Pearson ki-kare testinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p<0,001$). Sonuç olarak PVC'nin görsel okumayı anlamlı olarak değiştirdiği sonucu çıkarılabilir.

Görsel değerlendirmede ayrıca okuyucuların kendi aralarındaki uyum ve istatistiksel farklarıda okuyucu 1-okuyucu 2, okuyucu 1-okuyucu 3, okuyucu 2-okuyucu 3 arasında ikili olarak incelenmiştir. Okuyucu 1 ve okuyucu 2 arasında yüksek düzeyde uyum ve anlamlı istatistiksel fark izlenirken, okuyucu 2-okuyucu

3 ve okuyucu 1-okuyucu 3 arasında orta düzeyde uyum ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,001$).

Zukotynski ve meslektaşlarının, amiloid PET görüntülemelerinde 66 hastada yaptıkları, K-means kümelemenin, amiloid sınıflandırılmasında güçlü bir algoritma olabileceğini belirtmişlerdir[104]. Matias-Guiu ve meslektaşlarının yaptığı 91 PPA hastasını içeren Agglomerative kümeleme algoritmasının kullanıldığı çalışmada, normalde kabul edilen üç PPA alt tipi haricinde, farklı metabolizma paternine sahip üç alt tipin daha olabileceğini, kümeleme algoritmalarının nörodejeneratif hastalıkların sınıflandırmasına katkı sunabileceğini belirtmişlerdir[28]. Bu çalışmada bizim yaptığımız kümeleme işleminde; K-means kümeleme algoritması ve bölgesel z-skorlarından elde edilen paternler arasındaki uyuma bakılmıştır. PVC görüntüler için; bölgesel z-skorlarından elde edilen paternler ile K-means kümeleme algoritması arasındaki uyum %60; noPVC görüntüler için; bölgesel z-skorlarından elde edilen paternler ile K-means kümeleme algoritması arasındaki uyum %65 olarak bulunmuştur. Kümelerin noPVC SPM görüntülerine baktığımızda ise normal/HBB, erken evre AH ve ileri dönem AH olarak oluşturulduğunu gözlemledik. Hasta grubumuzun heterojen olması ve nörodejeneratif hastalık paternlerinin birbirleri ile örtüşen alt tiplerinin olması nedeniyle bizim FTD olarak düşündüğümüz hasta grubunun bu kümeleme algoritmasında ayrıca gruplanmadığı, olasılıkla diğer grupların içine dağılmış olduğu izlenmektedir.

Çalışmamızın Limitasyonları;

Çalışmamızda kullanılan hasta grubu heterojen tanılara sahip olduğundan görsel değerlendirmelerde patern değişikliği yeterince değerlendirilememiş olabilir. Bir diğer limitasyonumuz okuyucuların görsel değerlendirmede bias olmaması (noPVC ve PVC görüntülerin ayırt edilmemesi) için, görüntüleri gri cevher maskı yapılmış görüntüler üzerinden değerlendirmesidir. Bu nedenle beyin 18-F FDG PET değerlendirilirken alışılagelen görüntü formatının farklı olması, okuyucuların hipometabolizma değerlendirmesini tam yapamamış olmasına neden olmuş olabilir. Çalışmamızda kümeleme algoritmaları yapılırken herhangi bir eğitim seti veya etiketleme kullanılmadı ve hasta grubunun çok heterojen olması, FTD hasta sayısının az olması gibi etkenlerden dolayı düşük uyum oranları görüldü. Nörodejeneratif hastalık paternleri yapılırken, bu konuda görüntülerin kesin tanısının olmaması, tanı koyarken bir standardizasyonun olmaması ve okuyucuların patern okumalarında uyumlarının düşük olması nedeniyle bölgesel z-skorlarının bazı bölgelerin toplanıp-bazı bölgelerin çıkarılması ile patern değerlendirmesi yapılmıştır. Bunlara dayanarak küme-patern karşılaştırmasında uyumun düşük olması beklenebilir.

6. SONUÇ

Nörodejeneratif hastalık erken ve ayırıcı tanısında beyin 18-F FDG PET oldukça önemli bir role sahiptir. Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre PVC sonrası bölgesel ve total z-skorlarının noPVC z-skorlarına kıyasla artmış olduğu izlenmiştir. PVC yapılan görüntülerde, noPVC görüntülerle karşılaştırıldığında özellikle serebellar kortikal alanlarda, serebellar korteks ve subkortikal alanlara göre z-skorlarının daha belirgin olduğu izlenmiştir. Bu sonuçlara bakarak PVC işleminin hipometabolizmayı belirginleştirdiği, hipometabolizma için duyarlılığı artırdığı ve sayısal analizi etkilediği söylenebilir.

Çalışmamıza göre sayısal analizde farklı eşik değerleri kullanıldığında değişen hipometabolizma oranları dikkati çekmiş olup, eşik değerini düşürmenin hipometabolizma için duyarlılığı artıracağını düşündürmektedir.

Görsel değerlendirmelerde genel görüntü kalitesi, patern değişikliği ve bölgesel hipometabolizma değerlendirmesinde; okuyucular PVC sonrası bu parametrelerin bir miktar arttığını belirtmişlerdir. Görsel değerlendirme sonuçlarının sayısal analiz kadar anlamlı olmamasının nedeni, Alzheimer hastalığı, frontotemporal lobar dejenerasyon gibi nörodejeneratif hastalıkların birçok alt tipinin olması ve alt tiplerinin birbiri ile örtüşen metabolik paternlerinin olmasından kaynaklanabileceği, çalışmaya dahil edilen hastaların kesin tanılarının olmaması ve heterojen bir hasta grubu ile çalışılması ve ayrıca görsel okumada bias olmaması için gri cevher mask yapılmış görüntülerin değerlendirilmesi olabilir. Daha fazla sayıda ve daha homojen, kesin tanı almış hastalar ile çalışmalar yapılmasının bu sorunların önüne geçebileceğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda noPVC ve PVC yapılan görüntüler ile K-means kümeleme algoritması çalıştırılırken, bölgesel z-skorları toplamı ile elde edilen paternler ile K-means kümeleme algoritması arasında %60-65 arasında bir uyum izlenmiştir. Uyum oranlarının düşük olmasının nedeni kümeleme işlemi yapılmadan önce herhangi bir etiketleme yapılmadan, eğitimsiz veriler ile çalışılması göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca FTD hasta sayısının az olması ve bu hasta grubunun heterojen özelliklerinin olması da uyumun düşük olma nedenlerinden olabilir. Daha geniş ve kesin tanıları olan hasta grupları ile çalışmak ve kümeleme işlemi öncesi eğitim setlerinin kullanılmasının, kümeleme işlemi ile nörodejeneratif hastalık tanı ve ayrıcı tanısında önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nat Med.* Jun 2021;27(6):954-963.

2. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, Waters C, Jimison P, Shepherd E, Sevush S, Graff-Radford N, Newland D, Todd M, Miller B, Gold M, Heilman K, Doty L, Goodman I, Robinson B, Pearl G, Dickson D, Duara R. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2002 Oct-Dec;16(4):203-12. doi: 10.1097/00002093-200210000 00001. PMID: 12468894.

3. Sotoudeh H, Sarrami AH, Wang JX, et al. Susceptibility-Weighted Imaging in Neurodegenerative Disorders: A Review. *J Neuroimaging.* May 2021;31(3):459-470.

4. Minoshima S, Mosci K, Cross D, Thientunyakit T. Brain [F-18]FDG PET for Clinical Dementia Workup: Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and Other Types of Dementing Disorders. *Semin Nucl Med.* May 2021;51(3):230-240.

5. Ehman EC, Johnson GB, Villanueva-Meyer JE, et al. PET/MRI: Where might it replace PET/CT? *J Magn Reson Imaging.* Nov 2017;46(5):1247-1262.

6. Karaçavuş S. Imaging Modalities Used in Preclinical Studies. *Nuclear Medicine Seminars.* 2019;5(1):23-29.

7. Wu CX, Zhu ZH. Diagnosis and evaluation of gastric cancer by positron emission tomography. *World J Gastroenterol.* Apr 28 2014;20(16):4574-4585.

8. Erlandsson K, Dickson J, Arridge S, Atkinson D, Ourselin S, Hutton BF. MR Imaging-Guided Partial Volume Correction of PET Data in PET/MR Imaging. *PET Clin.* Apr 2016;11(2):161-177.

9. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med.* Jun 2007;48(6):932-945.

10. Bonte S, Vandemaele P, Verleden S, et al. Healthy brain ageing assessed with 18F-FDG PET and age-dependent recovery factors after partial volume effect correction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* May 2017;44(5):838-849.

11. Harri M, Mika T, Jussi H, Nevalainen OS, Jarmo H. Evaluation of partial volume effect correction methods for brain positron emission tomography: Quantification and reproducibility. J Med Phys. 2007 Jul;32(3):108-17. doi: 10.4103/0971-6203.35723. PMID: 21157530; PMCID: PMC3000501.

12. Greve DN, Salat DH, Bowen SL, et al. Different partial volume correction methods lead to different conclusions: An (18)F-FDG-PET study of aging. *Neuroimage.* May 15 2016;132:334-343.

13. Kato T, Inui Y, Nakamura A, Ito K. Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia. *Ageing Res Rev.* Sep 2016;30:73-84.

14. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, et al. EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [(18)F]FDG, version 3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Jan 2022;49(2):632-651.

15. Yaylalı O, Makineci Koç P, Aydın F, et al. TSNM Procedure Guideline for PET Brain Imaging using F-18 FDG. *Nuclear Medicine Seminars.* 2015;1(1):62-74.

16. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *The Lancet Neurology.* 2007;6(8):734-746.

17. Bordonne M, Chawki MB, Doyen M, et al. Brain (18)F-FDG PET for the diagnosis of autoimmune encephalitis: a systematic review and a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Nov 2021;48(12):3847-3858.

18. Shepherd TM, Nayak GK. Clinical Use of Integrated Positron Emission Tomography-Magnetic Resonance Imaging for Dementia Patients. *Top Magn Reson Imaging.* Dec 2019;28(6):299-310.

19. Nobili F, Festari C, Altomare D, et al. Automated assessment of FDG-PET for differential diagnosis in patients with neurodegenerative disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Jul 2018;45(9):1557-1566.

20. Ishii K, Kono AK, Sasaki H, et al. Fully automatic diagnostic system for early- and late-onset mild Alzheimer's disease using FDG PET and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* May 2006;33(5):575-583.

21. Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. *Metabolism.* Apr 2017;69S:S36-S40.

22. Duffy IR, Boyle AJ, Vasdev N. Improving PET Imaging Acquisition and Analysis With Machine Learning: A Narrative Review With Focus on Alzheimer's Disease and Oncology. *Mol Imaging.* Jan-Dec 2019;18:1536012119869070.

23. Liu F, Jang H, Kijowski R, Zhao G, Bradshaw T, McMillan AB. A deep learning approach for (18)F-FDG PET attenuation correction. *EJNMMI Phys.* Nov 12 2018;5(1):24.

24. Liu CC, Qi J. Higher SNR PET image prediction using a deep learning model and MRI image. *Phys Med Biol.* May 23 2019;64(11):115004.

25. Kang SK, Seo S, Shin SA, et al. Adaptive template generation for amyloid PET using a deep learning approach. *Hum Brain Mapp.* Sep 2018;39(9):3769-3778.

26. Chen KT, Gong E, de Carvalho Macruz FB, et al. Ultra-Low-Dose (18)F-Florbetaben Amyloid PET Imaging Using Deep Learning with Multi-Contrast MRI Inputs. *Radiology.* Mar 2019;290(3):649-656.

27. Yalçın Ö. *Veri madenciliği yöntemleri*: Papatya yayıncılık 2016.

28. Matias-Guiu JA, Diaz-Alvarez J, Ayala JL, et al. Clustering Analysis of FDG-PET Imaging in Primary Progressive Aphasia. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:230.

29. Özkan Burak ÖY. In: Rıfat Ç, ed. *R ile Programlama*: Papatyabilim; 2017:314-315.

30. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* Jul 5 2017;9(7).
31. Erkkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* Apr 2 2018;10(4).
32. Soto C, Pritzkow S. Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci.* Oct 2018;21(10):1332-1340.
33. Schain M, Kreisl WC. Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders-a Review. *Curr Neurol Neurosci Rep.* Mar 2017;17(3):25.
34. Kovacs GG. Concepts and classification of neurodegenerative diseases. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:301-307.
35. Femminella GD, Thayanandan T, Calsolaro V, et al. Imaging and Molecular Mechanisms of Alzheimer's Disease: A Review. *Int J Mol Sci.* Nov 22 2018;19(12).
36. Alicilar HE, ÇAliŞKan D. Alzheimer Hastalığı ve Korunma Stratejileri. *STED / Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi.* 2021.
37. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. Dialogues Clin Neurosci. 2009;11(2):111-28.
38. Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JBJ. Genetics of dementia. *The Lancet.* 2014;383(9919):828-840.
39. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet.* 2016;388(10043):505-517.
40. Markowitsch HJ, Staniloiu A. Amnesic disorders. *The Lancet.* 2012;380(9851):1429-1440.
41. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am.* Mar 2019;103(2):263-293.
42. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* May 2011;7(3):263-269.
43. Kehoe EG, McNulty JP, Mullins PG, Bokde AL. Advances in MRI biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Biomark Med.* 2014;8(9):1151-1169.
44. Ishii K KT, Sasaki H, Kono AK, Fukuda T, Kojima Y, Mori E. . Voxel-based morphometric comparison between early- and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of z score images. . *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Feb;26(2):333-40.
45. Whitwell JL, Dickson DW, Murray ME, et al. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *The Lancet Neurology.* 2012;11(10):868-877.
46. K. H. Use of FDG PET as an imaging biomarker in clinical trials of Alzheimer's disease. *Biomark Med.* 2012;Aug;6(4):431-9.

47. Chen Z, Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog Neurobiol.* Sep 2013;108:21-43.
48. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement.* Jan 2013;9(1):e-1-16.
49. Chiotis K, Saint-Aubert L, Rodriguez-Vieitez E, et al. Longitudinal changes of tau PET imaging in relation to hypometabolism in prodromal and Alzheimer's disease dementia. *Mol Psychiatry.* Jul 2018;23(7):1666-1673.
50. Chandra A, Valkimadi PE, Pagano G, et al. Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp.* Dec 15 2019;40(18):5424-5442.
51. RC. P. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneap Minn).* 2016;Apr;22(2 Dementia):404-18.
52. Nasreddine ZS PN, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment MoCA A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005.
53. Anderson ND. State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectr.* Feb 2019;24(1):78-87.
54. Jalilianhasanpour R, Beheshtian E, Sherbaf G, Sahraian S, Sair HI. Functional Connectivity in Neurodegenerative Disorders: Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Top Magn Reson Imaging.* Dec 2019;28(6):317-324.
55. Butler PM, Chiong W. Neurodegenerative disorders of the human frontal lobes. *Handb Clin Neurol.* 2019;163:391-410.
56. Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol.* Sep 2012;124(3):353-372.
57. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* Sep 2011;134(Pt 9):2456-2477.
58. Gorno-Tempini ML HA, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011;Mar 15;76(11):1006-14.
59. Lopez G, Bayulkem K, Hallett M. Progressive supranuclear palsy (PSP): Richardson syndrome and other PSP variants. *Acta Neurol Scand.* Oct 2016;134(4):242-249.
60. Graber JJ, Staudinger R. Teaching NeuroImages: "Penguin" or "hummingbird" sign and midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *Neurology.* Apr 28 2009;72(17):e81.

61. Boxer AL GM, Belfor N, Gorno-Tempini ML, Schauer GF, Miller BL, Weiner MW, Rosen HJ. Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol.* 2006;Jan;63(1):81-6.

62. Respondek G, Roeber S, Kretzschmar H, et al. Accuracy of the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for Progressive Supranuclear Palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* Apr 2013;28(4):504-509.

63. Armstrong MJ LI, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, Boxer AL, Dickson DW, Grossman M, Hallett M, Josephs KA, Kertesz A, Lee SE, Miller BL, Reich SG, Riley DE, Tolosa E, Tröster AI, Vidailhet M, Weiner WJ. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2013;2013 Jan 29;80(5):496-503.

64. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol.* Aug 2011;70(2):327-340.

65. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* Jan 2020;27(1):27-42.

66. Bega D, Gonzalez-Latapi P, Zadikoff C, Spies W, Simuni T. Is There a Role for DAT-SPECT Imaging in a Specialty Movement Disorders Practice? *Neurodegener Dis.* 2015;15(2):81-86.

67. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* Feb 2020;36(1):1-12.

68. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Boeve BF, Ahlskog JE, Rocca WA. Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *JAMA Neurol.* Nov 2013;70(11):1396-1402.

69. McKeith IG BB, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2017;Jul 4;89(1):88-100.

70. Lebedev AV, Westman E, Beyer MK, et al. Multivariate classification of patients with Alzheimer's and dementia with Lewy bodies using high-dimensional cortical thickness measurements: an MRI surface-based morphometric study. *J Neurol.* Apr 2013;260(4):1104-1115.

71. Papathanasiou ND, Boutsiadis A, Dickson J, Bomanji JB. Diagnostic accuracy of (1)(2)(3)I-FP-CIT (DaTSCAN) in dementia with Lewy bodies:

a meta-analysis of published studies. *Parkinsonism Relat Disord.* Mar 2012;18(3):225-229.

72. Wenning GK, Geser F, Krismer F, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *The Lancet Neurology.* 2013;12(3):264-274.

73. Coon EA, Sletten DM, Suarez MD, et al. Clinical features and autonomic testing predict survival in multiple system atrophy. *Brain.* Dec 2015;138(Pt 12):3623-3631.

74. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med.* Jan 15 2015;372(3):249-263.

75. Gilman S WG, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008;Aug 26;71(9):670-6.

76. Pagano G NF, Politis M. Imaging in Parkinson's disease *Clin Med (Lond).* 2016;Aug;16(4):371-5.

77. Harri M MT, Jussi H, Nevalainen OS, Jarmo H. Evaluation of partial volume effect correction methods for brain positron emission tomography: Quantification and reproducibility. *J Med Phys.* 2007;Jul;32(3):108-17.

78. Meltzer CC LJ, Mayberg HS, Wagner HN Jr, Frost JJ. Correction of PET data for partial volume effects in human cerebral cortex by MR imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 1990;Jul-Aug;14(4):561-70.

79. Ibáñez V PP, Alexander GE, Furey ML, Teichberg D, Rajapakse JC, Rapoport SI, Schapiro MB, Horwitz B. Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology.* 1998;Jun;50(6):1585-93.

80. Meltzer CC CM, Greer PJ, Ben-Eliezer D, Smith G, Frank G, Kaye WH, Houck PR, Price JC. Does cerebral blood flow decline in healthy aging? A PET study with partial-volume correction. *J Nucl Med.* 2000;Nov;41(11):1842-8.

81. Ibanez V, Pietrini P, Furey ML, et al. Resting state brain glucose metabolism is not reduced in normotensive healthy men during aging, after correction for brain atrophy. *Brain Res Bull.* Mar 15 2004;63(2):147-154.

82. Labbé C FJ, Kennedy A, Ashburner J, Cinotti L. Positron emission tomography metabolic data corrected for cortical atrophy using magnetic resonance imaging. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1996;Fall;10(3):141-70.

83. Müller-Gärtner HW LJ, Prince JL, Bryan RN, McVeigh E, Leal JP, Davatzikos C, Frost JJ. Measurement of radiotracer concentration in brain gray matter using positron emission tomography: MRI-based correction for partial volume effects. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992;Jul;12(4):571-83.

84. Drzezga A, Grimmer T, Henriksen G, et al. Imaging of amyloid plaques and cerebral glucose metabolism in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuroimage.* Jan 15 2008;39(2):619-633.

85. Nugent S, Croteau E, Potvin O, et al. Selection of the optimal intensity normalization region for FDG-PET studies of normal aging and Alzheimer's disease. *Sci Rep.* Jun 9 2020;10(1):9261.
86. Samuraki M, Matsunari I, Chen WP, et al. Partial volume effect-corrected FDG PET and grey matter volume loss in patients with mild Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Oct 2007;34(10):1658-1669.
87. Dale AM FB, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage.* 1999;Feb;9(2):179-94.
88. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage.* Jul 1 2006;31(3):968-980.
89. Greve DN, Svarer C, Fisher PM, et al. Cortical surface-based analysis reduces bias and variance in kinetic modeling of brain PET data. *Neuroimage.* May 15 2014;92:225-236.
90. Team RS. RStudio: Integrated Development Environment for R. 2020 2020.
91. Team RC. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2021 2021.
92. Wickham H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*: Springer-Verlag New York; 2016.
93. Samuels P. PairedSamplesTTest.pdf. 2014;april 2014.
94. Bural G, Torigian D, Basu S, et al. Partial volume correction and image segmentation for accurate measurement of standardized uptake value of grey matter in the brain. *Nucl Med Commun.* Dec 2015;36(12):1249-1252.
95. Wang H, Fei B. An MR image-guided, voxel-based partial volume correction method for PET images. *Med Phys.* Jan 2012;39(1):179-195.
96. Paranjpe MD, Chen X, Liu M, et al. The effect of ApoE epsilon4 on longitudinal brain region-specific glucose metabolism in patients with mild cognitive impairment: a FDG-PET study. *Neuroimage Clin.* 2019;22:101795.
97. Curiati PK, Tamashiro-Duran JH, Duran FL, et al. Age-related metabolic profiles in cognitively healthy elders: results from a voxel-based [18F]fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography study with partial volume effects correction. *AJNR Am J Neuroradiol.* Mar 2011;32(3):560-565.
98. Yan J, Lim JC, Townsend DW. MRI-guided brain PET image filtering and partial volume correction. *Phys Med Biol.* Feb 7 2015;60(3):961-976.
99. Tahaei MS, Reader AJ, Collins DL. Two novel PET image restoration methods guided by PET-MR kernels: Application to brain imaging. *Med Phys.* May 2019;46(5):2085-2102.
100. Gutierrez D, Montandon ML, Assal F, et al. Anatomically guided voxel-based partial volume effect correction in brain PET: impact of MRI segmentation. *Comput Med Imaging Graph.* Dec 2012;36(8):610-619.
101. Coello C, Willoch F, Selnes P, Gjerstad L, Fladby T, Skretting A. Correction of partial volume effect in (18)F-FDG PET brain studies using coregistered MR volumes: voxel based analysis of tracer uptake in the white matter. *Neuroimage.* May 15 2013;72:183-192.

102. Yanase D, Matsunari I, Yajima K, et al. Brain FDG PET study of normal aging in Japanese: effect of atrophy correction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Jul 2005;32(7):794-805.
103. Gonzalez-Escamilla G, Miederer I, Grothe MJ, et al. Metabolic and amyloid PET network reorganization in Alzheimer's disease: differential patterns and partial volume effects. *Brain Imaging Behav.* Feb 2021;15(1):190-204.
104. Zukotynski K, Black SE, Kuo PH, et al. Exploratory Assessment of K-means Clustering to Classify 18F-Flutemetamol Brain PET as Positive or Negative. *Clin Nucl Med.* Aug 1 2021;46(8):616-620.

8. ÖZET

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA BEYİN 18-F FDG PET ÇALIŞMALARINDA VOKSEL BAZLI KISMİ HACİM DÜZELTMESİNİN GÖRSEL DEĞERLENDİRMEYE VE SAYISAL ANALİZ SONUÇLARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Beyin 18-F FDG PET nörodejeneratif hastalık tanı ve ayırıcı tanısında kritik bir öneme sahiptir. Bu sebeple bu hastalık grubunda beyin 18-F FDG PET ile tanısal doğruluğu artırmak oldukça önemli bir yer tutar. Normal kortikal gri cevher kalınlığının yaklaşık 2-3 mm olduğu göz önüne alındığında, rezolüsyonun 5 mm olduğu son teknoloji PET cihazlarında tanısal doğruluğu artırmak için bazı yöntemlere başvurulmalıdır. Bunlardan biri nörodejeneratif hastalıklara bağlı nöron dejenerasyonu ya da kortikal atrofi izlenen durumlarda kısmi hacim etkisinin düzeltilmesidir. Çalışmamızın hipotezi nörodejeneratif hastalıklarda beyin 18-F FDG PET çalışmalarında voksel bazlı kısmi hacim etkisi düzeltmesi (PVC) sonucu, görsel değerlendirme ve sayısal analiz sonuçlarının iyileceği yönündedir.

Çalışmamızda nörodejeneratif hastalık şüphesi ile kliniğimize yönlendirilen 65 hastanın beyin 18-F FDG PET görüntüleri ve daha önce kliniğimizde oluşturulan 44 hastanın normal beyin 18-F FDG PET görüntüleri dahil edilmiştir. Bu görüntülere voksel bazlı Müller-Gärtner metodu ile PVC yapılmıştır. Sayısal değerlendirme için normal hasta grubunun ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak, PVC öncesi (noPVC) ve PVC görüntülerin z-skorları hesaplanmıştır. Görsel değerlendirmede; PVC-noPVC 130 görüntü üç farklı okuyucu tarafından birbirlerinden bağımsız olarak genel görüntü kalitesi, patern değişikliği ve bölgesel

hipometabolizma değerlendirilmiştir. Veri madenciliği kullanılarak yapay zeka tabanlı iki kümeleme algoritması kullanılmış, iki algoritmanın oluşturduğu kümeler ile görüntü paternleri arasındaki dağılım ve uyum incelenmiştir.

Sayısal analizde PVC görüntülerin bölgesel ve total z-skorlarının, noPVC bölgesel ve total z-skorlarından daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. -1,96 ve -1,65 eşik değerlerinde bölgesel z-skorlarının birbirleri ile uyum ve farklılıkları değerlendirildiğinde, her iki eşik değeri içinde noPVC ve PVC görüntülerinden elde edilen z-skorlarının yüksek düzeyde uyum ve anlamlı istatistiksel fark gösterdiği, böylece PVC'nin sayısal analiz sonuçlarında hipometabolizmayı belirginleştirdiği dikkati çekmektedir.

Görsel değerlendirmede okuyucuların çoğu, PVC görüntülerde genel görüntü kalitesinin, noPVC ile karşılaştırıldığında benzer düzeyde ya da bir miktar iyileştiğini belirtmişlerdir. Patern değişikliği değerlendirmesinde, her üç okuyucu içinde PVC sonrası görüntüyü herhangi bir paterne yerleştirme oranlarının bir miktar arttığı izlenmektedir. Bölgesel hipometabolizma görsel değerlendirmesinde, her üç okuyucu PVC sonrası elde edilen görüntülerde %90'nın üzerinde hipometabolizma skorlarının aynı kaldığı ya da arttığı belirtmektedir. Bölgesel değerlendirmede ayrıca noPVC ve PVC görüntüler arasındaki her üç okuyucunun kendi içinde ve birbirleri ile uyum ve istatistiksel farklılığına bakılmış olup, okuyucuların kendi içlerinde ve birbirleri arasında Cohen's kappa analizinde orta-yüksek düzeyde uyum ve Pearson ki-kare testinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p<0,001$). Sonuç olarak PVC'nin görsel okumayı anlamlı olarak değiştirdiği sonucu çıkarılabilir.

K-means kümeleme algoritması sonucunda, algoritmalar ile bölgesel z-skorları toplanmasıyla elde edilen patern karşılaştırmaları sonucu hem noPVC hem de PVC görüntülerde %60-65 arası uyum izlenmiştir.

Nörodejeneratif hastalıklarda, beyin 18-F FDG PET çalışmalarında PVC yapılmasının sayısal analiz ve görsel değerlendirmeyi iyileştirdiği izlenmektedir. Nörodejeneratif hastalık erken ve ayırıcı tanısında, beyin 18-F FDG PET çalışmalarında tanısal doğruluğu artırmak için PVC yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: nörodejeneratif hastalık, beyin 18-F FDG PET, kısmi hacim düzeltmesi (PVC)

9. SUMMARY

EVALUATION OF EFFECT OF VOXEL-BASED PARTIAL VOLUME CORRECTION TO VISUAL ASSESSMENT AND QUANTITATIVE ANALYSIS RESULTS IN BRAIN 18-F FDG PET STUDIES IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

Brain 18-F FDG PET has a critical role in early diagnosis and differential diagnosis of neurodegenerative diseases. Therefore, it is quite important to increase the diagnostic accuracy of brain 18-F FDG PET in this disease group. Due to the fact that thickness of normal cortical grey matter (2-3 mm) is below the resolution of high-tech PET devices (around 5 mm) some methods to increase the diagnostic accuracy of PET imaging, such as partial volume correction (PVC) should be applied in patients with suspected neurodegeneration, since these patients commonly suffer neurodegeneration related cortical atrophy. The hypothesis of our study is that voxel-based PVC in brain 18-F FDG PET studies in neurodegenerative diseases will improve the results of visual assessment and quantitative analysis.

In our study, brain 18-F FDG PET images of 65 patients with a clinically suspected neurodegenerative disease and a previously-obtained normal brain 18-F FDG PET database of 44 patients in our clinic are included. The voxel-based Müller-Gärtner PVC method was applied to all PET images. Z-scores were calculated for the patient group both with and without PVC (noPVC) by using the mean and the standard deviation values of the normal database. In visual assessment, three nuclear medicine specialists evaluated 130 PVC and noPVC images independently from each other in terms of general image quality, pattern

change and regional hypometabolism. By using an artificial intelligence-based clustering algorithm the distribution and the consistency of the metabolic patterns were investigated.

In the quantitative analysis, it was observed that the regional and the total z-scores of the PVC images had higher values than the regional and the total z-scores of noPVC and this difference was statistically meaningful. When the consistency and the difference of the regional z-scores among PVC and noPVC images were evaluated at the threshold values of -1.96 and -1.65, the z-scores obtained from noPVC and PVC images for both threshold values demonstrated high level of consistency. However, they showed statistically significant differences and z-scores were more negative for the PVC images.

In visual assessment, most of the nuclear medicine specialists state that the general image quality in PVC images improved similarly or partially when it was compared with noPVC. In the evaluation of the pattern change, it was observed that for all three nuclear medicine physicians the percentage of allocating the image to a disease pattern increased partially after PVC. In the visual assessment of the regional hypometabolism, all three nuclear medicine specialists stated that more than 90% of hypometabolism scores stayed the same or increased in the images obtained after PVC. In the regional evaluation between noPVC and PVC images, there were middle-high level of intra-reader and inter-reader consistencies in Cohen's kappa analysis and statistically meaningful differences in Person's chi-square test ($p<0,001$). In conclusion, PVC changed the results of visual assessment meaningfully.

When the results of K-means clustering algorithm and the patterns obtained by combining the regional z-scores were compared, we observed 60% and 69% compatibility between the results for noPVC and PVC images, respectively.

As a conclusion, in degenerative diseases, it is observed that PVC of brain 18-F FDG PET images improves the results of quantitative analysis and the visual assessment. It is recommended to use the PVC methods to increase the diagnostic accuracy in brain 18-F FDG studies in early diagnosis and differential diagnosis of neurodegenerative diseases.

Keywords: Neurodegenerative disease, brain 18-F FDG PET, partial volume correction (PVC)

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Hatice Kübra

Soyadı: Yurtçu

Doğum tarihi ve yeri: 05.06.1992-Şahinbey

Eğitimi:

Uzmanlık: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, 2018-2022

Fakülte: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2010-2017

Ortaöğretim: Abdülkadir Konukoğlu Anadolu Öğretmen Lisesi, 2006-2010

İlköğretim: Kaşıbeyaz İlköğretim Okulu, 2000-2006

Yabancı dili: İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar: Türkiye Nükleer Tıp Derneği

Bilimsel Etkinlikleri:

33. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi (28-29 Mayıs 2021, Sanal Kongre)

34. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi (27-31 Mart 2022, Belek)

İleri Tiroid USG Kursu (27 Mart 2022, Belek)

Multidisipliner Tümör Sempozyumu (21 Aralık 2019, Ankara)